

การศึกษาชนิดของอิมมูโนโกลบูลินที่ผิดปกติความสัมพันธ์กับโรคและความถี่ของการตรวจใน
ผู้ป่วยโรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ประเทศไทย
THE STUDY OF THE ABNORMAL IMMUNOGLOBULIN TYPES RELATED TO DISEASE
AND FREQUENCY OF EXAMINATION IN PATIENTS AT SRINAGARIND HOSPITAL,
FACULTY OF MEDICINE, KHON KAEN UNIVERSITY, THAILAND

ทิพาพร จรุงฤทธิศิริมณีกุล¹ ปริญญา ประสงค์ดี² พวงผกา สาดี³ จันทร์เพ็ญ ศรีพรรณ⁴
คัชรินทร์ ภูนิคม⁵ นันทพันธ์ กนกศิริรุจิษา⁶

¹⁻⁴สังกัดงานห้องปฏิบัติการเวชศาสตร์ชั้นสูงตร โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

⁵ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

⁶ภาควิชาวิศวกรรมอุตสาหการ คณะวิศวกรรมศาสตร์ มหาวิทยาลัยธนบุรี

Thipaporn Jaroonsirimaneekul¹ Prinya Prasongdee² Puangpaka Sadee³ Chanpen Sripan⁴

Kutcharin Phunikhom⁵ Nunthaphan Kanoksirujisaya⁶

¹⁻⁴Diagnostic Laboratory, Sringarind Hospital, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

⁵Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

⁶Department of Industrial Engineering, Faculty of Engineering, Thonburi University

E-mail: nunthaphan@thonburi-u.ac.th

บทคัดย่อ

การศึกษาชนิดของอิมมูโนโกลบูลินที่ผิดปกติความสัมพันธ์กับโรคและ ความถี่ของการตรวจในผู้ป่วยโรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ประเทศไทย มีวัตถุประสงค์เพื่อการศึกษาหา MM. (Multiple Myeloma) ของผู้ป่วยเป็นโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยา ที่เกิดจากความผิดปกติของพลาสมาเซลล์ ซึ่งเป็นกลุ่มของเซลล์เม็ดเลือดขาว ในผู้ป่วยโรคเอ็มเอ็มพลาสมาเซลล์จะมีการเจริญเติบโตที่ผิดปกติไป ส่งผลให้เกิดความผิดปกติในร่างกาย ส่วนมากสร้างและตรวจพบ อิมมูโนโกลบูลิน ที่ผิดปกติ ซึ่งสามารถตรวจแยกชนิดและยืนยันได้ด้วย การตรวจ IFE. (Immunofixation Test) ซึ่งในขณะเดียวกัน IFE. ก็ไม่ใช่การทดสอบ สำหรับตรวจกรองโรคเป็นแค่การทดสอบเพื่อตรวจยืนยันชนิดโรค ในโรงพยาบาลขนาดเล็กอาจไม่มีการตรวจในลักษณะนี้ เพื่อรองรับการให้บริการ ทั้งนี้ราคาค่าบริการในการตรวจ IFE. ในระบบกรมบัญชีกลางเรียกเก็บสูงถึง 3,000 บาทต่อครั้ง ดังนั้นผลของการศึกษา IFE. เหมาะที่จะใช้ตรวจ เพื่อยืนยันชนิดโรคและควรส่งตรวจไม่เกิน 2 ครั้งต่อปี เนื่องจากรูปแบบของ อิมมูโนโกลบูลิน มักไม่ค่อยเปลี่ยนแปลง สำหรับคนไข้โรคใดที่มีการส่งตรวจ IFE. ปีละ 1 ครั้ง ถือว่าเหมาะสมเนื่องจากคนไข้ MM มักมีอาการนำด้วยภาวะการทำงานของไตบกพร่องร่วมด้วย จากการศึกษาพบว่าในคนไข้ที่ไม่เป็น Non Specific Diagnosis นั้น มีการตรวจ IFE. อาจเพราะแพทย์ต้องการตรวจสอบว่าหรือแยกวินิจฉัยเพื่อตัดความเสี่ยงต่อการเป็น MM. ออก ในขณะเดียวกัน การใช้ SPEP เพื่อตรวจติดตามคนไข้ ก็มีมีส่วนช่วยได้มาก และราคาก็แตกต่างมากกับการตรวจ IFE. โดยที่ SPEP ราคา 300 บาทต่อครั้ง และโดยเฉพาะในกลุ่ม MM. แล้วพบว่าสามารถใช้ผล SPEP ประเมินคนไข้ได้ถึง 95.8%

คำสำคัญ: MM. (Multiple Myeloma), IFE. (Immunofixation Test)

Abstract

The study of the abnormal immunoglobulin types related to disease and frequency of examination in patients at Sringarind Hospital, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Thailand aimed to study Multiple Myeloma (MM.) of patients with hematological cancer caused by abnormalities in

plasma cells which is a group of white blood cells. In Multiple Myeloma patients, plasma cells grow abnormally. Resulting in abnormalities in the body. Most of them are created and detected abnormal immunoglobulins, which can be distinguished and confirmed with an Immunofixation Test (IFE.), while at the same time IFE is not a test. For screening, it's just a test to confirm the type of disease. In smaller hospitals, tests of this nature may not be available to support the service. However, the fee for IFE. examination in the Comptroller General's Department system is charged up to 3,000 baht per time, so the results of the IFE. study are suitable for examination to confirm the type of disease and should be tested no more than 2 times a year due to the form of immunoglobulin often does not change. For patients with Nephrotic Syndrome, an IFE. test once a year is considered appropriate since MM. patients are often predisposed to impaired renal function. The study also found that in patients with no non specific diagnosis, IFE. was tested, possibly because the doctor wanted to determine or exclude the diagnosis to rule out the risk of MM. At the same time, SPEP was used to monitor patients. It can help a lot. And the price is very different from IFE examination, where SPEP costs 300 baht per time, and especially in the MM. group, it was found that the SPEP results can be evaluated by up to 95.8% of patients.

Keywords: Multiple Myeloma (MM.) , Immunofixation Test (IFE.)

บทนำ

อิมมูโนโกลบูลิน เป็นโปรตีนที่ร่างกายสร้างขึ้นเพื่อเป็นภูมิคุ้มกันหรือ antibody ไว้ต่อสู้กับเชื้อโรค แบคทีเรีย ไวรัส เชื้อราและมะเร็ง ซึ่ง อิมมูโนโกลบูลิน มีอยู่ 5 ชนิด (Kyle R.A., et.al., 2003) ได้แก่

1.1 อิมมูโนโกลบูลิน A (IgA) พบมากบนเยื่อเมือก โดยเฉพาะเยื่อเมือกในระบบทางเดินหายใจ ทางเดินอาหาร ช่องคลอด น้ำตา และน้ำลาย ซึ่ง IgA จะช่วยป้องกันร่างกายจากสิ่งแวดล้อม

1.2 อิมมูโนโกลบูลิน G (IgG) เป็นชนิดที่พบมากที่สุดในร่างกายพบทั่วไปในของเหลวในร่างกาย ช่วยป้องกันการติดเชื้อแบคทีเรีย และไวรัส และสามารถถ่ายทอดทางรก จากแม่ไปยังทารกในครรภ์ได้

1.3 อิมมูโนโกลบูลิน M (IgM) เป็น antibody ที่พบในน้ำเหลืองและเลือด ที่ร่างกายสร้างขึ้น เพื่อต่อสู้กับเชื้อโรค

1.4 อิมมูโนโกลบูลิน E (IgE) เป็น antibody ที่เกี่ยวข้องข้องการแพ้ เช่น ละอองเกสร หรือการแพ้ขนสัตว์ พบในปอด ผิวหนัง และเยื่อเมือก

1.5 อิมมูโนโกลบูลิน D (IgD) เป็น antibody ที่ยังไม่ทราบหน้าที่ชัดเจน และมีรายงานการตรวจพบน้อย

Multiple myeloma

Myeloma cell มีลักษณะจำเพาะที่แตกต่างจากมะเร็งอื่น ๆ คือ มีการสร้าง monoclonal อิมมูโนโกลบูลิน ออกมาในกระแสเลือดทำให้การตรวจวัดโปรตีนเหล่านี้ สามารถใช้วินิจฉัยและติดตามการรักษาได้ โดยการตรวจวินิจฉัย Multiple myeloma นั้น ใช้เกณฑ์วินิจฉัย (O'Connell T.X., et.al., 2005) ดังนี้

Symptomatic myeloma

- 1) การตรวจพบ Monoclonal protein ในเลือดหรือปัสสาวะ
- 2) การตรวจพบ Monoclonal plasma cell ในเลือดและไขกระดูก
- 3) ลักษณะอาการทางคลินิก ได้แก่ ภาวะ Calcium สูง ภาวะไตวาย (Renal insufficiency) ภาวะซีด (Anemia) Bone Lesion (ย่อว่า CRAB Syndrome) หรือ ภาวะ Amyloidosis Asymptomatic myeloma (Smoldering myeloma)
- 4) การตรวจพบ Monoclonal protein ในเลือดหรือปัสสาวะ > 3 g/dL
- 5) การตรวจพบ Monoclonal plasma cell ในไขกระดูก > 10%
- 6) ไม่พบลักษณะอาการทางคลินิก

การตรวจหา Monoclonal protein

การตรวจ Monoclonal protein (Kyle R.A., et.al., 2015) มีหลายวิธี ได้แก่ การตรวจ Bence Jones protein

ในเลือดหรือปัสสาวะ การตรวจ protein electrophoresis ในเลือดหรือปัสสาวะ การตรวจ Serum electrophoresis และการตรวจ Immunofixation electrophoresis ในเลือดหรือปัสสาวะ การตรวจเหล่านี้ใช้วิธี Semi-automated ซึ่งค่อนข้างยุ่งยาก ต้องอาศัยความชำนาญในการตรวจมาก และเป็นวิธีที่มีความไวค่อนข้างต่ำ ซึ่งความไวมีความจำเป็นในการตรวจหาโรคเล็กน้อยที่เหลืออยู่หลังจบการรักษา (Minimal residual disease) ซึ่งยังไม่สามารถวัดเป็นปริมาณได้ ซึ่งต้องใช้การเปรียบเทียบปริมาณ อิมมูโนโกลบูลิน ก่อนและหลังการรักษาในการติดตามผลการรักษา ดังนั้น ถ้าต้องการวัดปริมาณต้องส่งตรวจระดับ อิมมูโนโกลบูลิน ซึ่งการตรวจระดับ อิมมูโนโกลบูลิน ก็ไม่สามารถบอกได้ว่า อิมมูโนโกลบูลิน ที่ตรวจได้นั้น เป็น Monoclonal protein หรือไม่ ต่อมาจึงมีการพัฒนาการตรวจ Total serum K/L assays symptomatic myeloma (Milani P., et.al., 2017) เพื่อให้สามารถตรวจได้โดยใช้เครื่องอัตโนมัติและวัดเป็นแบบปริมาณได้ (Fouquet G., et.al., 2014) แต่วิธีนี้ยังมีข้อด้อยตรงที่ความจำเพาะต่ำ และยังไม่เปิดให้บริการในโรงพยาบาลศรีนครินทร์

Immunofixation Test (IFN) หรือ Immunofixation electrophoresis Test (IFE)

เป็นการตรวจหา Monoclonal protein ที่สามารถจำแนก ชนิดของ Monoclonal protein ได้ โดยใช้หลักการของ Protein electrophoresis (Barnidge D.R., et.al., 2014) ในการแยกส่วนประกอบโปรตีนในเลือดออก เป็น 5 โซน แล้วจึงนำ Antiserum จำเพาะต่อโปรตีนแต่ละชนิด ได้แก่ Antiserum ต่อ IgG, IgA, IgM, kappa และ lambda Light chain มาทำปฏิกิริยากับโปรตีนบนแผ่น Agarose gel ถ้ามีโปรตีนใดมากกว่าปกติจะเกิด Immune complex ระหว่าง Antiserum กับ อิมมูโนโกลบูลิน หรือ Light chain นั้น ๆ แล้วตกตะกอนอยู่บนแผ่น Agarose gel (ดังรูปที่ 1) ข้อจำกัดของ IFE คือ เมื่อมี อิมมูโนโกลบูลิน ในปริมาณมาก ๆ อาจจะไม่สามารถตรวจพบความผิดปกติได้ เนื่องจาก ปริมาณแอนติเจนที่สร้างออกมานั้นมากเกินไปทำให้ Antigen-antibody complex ถูกล้างออกในระหว่างกระบวนการ เพราะฉะนั้น ในกรณีนี้ผู้ป่วยมีปริมาณ อิมมูโนโกลบูลิน สูงมาก (Gertz M.A., Kyle R.A., 1995) ควรมีการเจือจางในสัดส่วน 1:3 ถึง 1:10 และในกรณีนี้ Monoclonal บางตัวจับกับ antisera ทั้ง 5 ชนิด ให้สังเกต band ที่ชัดที่สุด คือ ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นจริง

หน่วยภูมิคุ้มกันและเคมีคลินิก งานห้องปฏิบัติการเวชศาสตร์ชันสูตร โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ ให้บริการการตรวจ IFE โดยการรายงานผล class และ type ของ อิมมูโนโกลบูลิน ที่ผิดปกติ เพื่อใช้ร่วมในการวินิจฉัยและการติดตามการรักษาในผู้ป่วยที่มีภาวะ monoclonal gammopathy เช่น multiple myeloma ซึ่งผู้ป่วยในกลุ่มนี้ ต้องตรวจเลือดเพื่อดูชนิดและระดับของเอ็มโปรตีน (M Protein) และอิมมูโนโกลบูลิน (Barnidge D.R., et.al., 2014) ตัวอื่น ๆ รวมไปถึงระดับ Serum Free Light Chain (Katzmann J.A., et.al., 2015) ในกระแสเลือดอย่างต่อเนื่อง ซึ่งงานห้องปฏิบัติการเวชศาสตร์ชันสูตรต้องรายงานผลอย่างถูกต้อง เพื่อช่วยให้กระบวนการรักษาและการติดตามการรักษาสัมฤทธิ์ผล ปัจจุบัน ในระยะเวลา 10 เดือนที่ผ่านมา (1 ม.ค.-31 ต.ค.63) มีผู้ป่วยจำนวน 199 ราย ที่ส่งตรวจ IFE ในหน่วยภูมิคุ้มกันและเคมีคลินิก งานห้องปฏิบัติการเวชศาสตร์ชันสูตร ซึ่งพบว่าผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 80 จะเป็นผู้ป่วยรายเดิมที่มาทำการตรวจอย่างต่อเนื่อง เพื่อวินิจฉัยและติดตามการรักษา ซึ่งทางหน่วยงานให้ความสำคัญ ในขั้นตอนการตรวจ และคาดหวังถึงการรายงานผลที่ถูกต้อง >99% ซึ่งเมื่อรายงานผลลบแสดงว่าไม่พบ อิมมูโนโกลบูลิน ที่ผิดปกติ สำหรับกรณีที่รายงานผลเป็นบวก การแปลผลการทดสอบจะบ่งชี้ว่า มีการพบ อิมมูโนโกลบูลิน ที่ผิดปกติ ซึ่งนอกเหนือจาก Multiple myeloma แล้ว อาจมีข้อบ่งชี้อื่นๆ เช่น immune system disorder อาจเกี่ยวข้องกับมะเร็งชนิดอื่น ๆ หรือ Waldenstrom's macroglobulinemia (Dispenzieri A., et.al., 2010)

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาชนิดของ อิมมูโนโกลบูลิน ผิดปกติที่ตรวจพบในผู้ป่วย MM ที่ส่งตรวจ IFE ในโรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ในช่วงมกราคมถึงสิงหาคม พ.ศ. 2564
2. เพื่อศึกษาอัตราการตรวจพบ อิมมูโนโกลบูลิน ผิดปกติในผู้ป่วยอื่นๆ นอกเหนือจาก MM
3. เพื่อศึกษาความถี่ที่เหมาะสมในการส่งตรวจ IFE ในการติดตามการรักษาผู้ป่วย MM
4. เพื่อเปรียบเทียบผลการตรวจ IFE และ Serum protein electrophoresis (SPEP) ของผู้ป่วย MM เพื่อใช้ในการติดตามการรักษา

ผลที่จะได้รับ

1. สามารถรายงานผลการตรวจอย่างถูกต้อง เพื่อสนับสนุนการวินิจฉัยอย่างเป็นเลิศ
2. หน่วยงานสามารถใช้ข้อมูลที่ได้จากการวิจัยครั้งนี้ เผยแพร่ให้เป็นประโยชน์ในสาขาวิชาที่เกี่ยวข้อง จัดตั้งศูนย์การตรวจ immunization test ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ เพื่อสนับสนุนนโยบายความเป็นเลิศ ของโรงเรียนแพทย์ และสร้างประโยชน์แก่มวลมนุษยชาติ โดยเฉพาะสร้างคุณภาพการตรวจ เพื่อสนับสนุนการวินิจฉัยที่ถูกต้องในโรงพยาบาลในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ
3. บุคลากรสามารถเรียนรู้ การพัฒนา และเห็นองค์รวมของ lab correlation จากงานประจำที่ปฏิบัติประจำวัน สามารถสร้างงานวิจัย ประเภท Routine to research (R2R) ซึ่งสามารถต่อยอดความคิด และพัฒนาไปสู่การเขียนนิพนธ์ต้นฉบับเพื่อตีพิมพ์เผยแพร่ได้ทั้งในวารสารในและต่างประเทศ

บททวนเอกสารและวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

Easter Cooperative Oncology Group ได้รับรองการตรวจหาปริมาณ Free light chain (FLC) โดยใช้ Polyclonal latex-conjugated anti-free light chain ซึ่งผลการตรวจที่ได้ จะรายงานออกมาเป็น antibody ที่จำเพาะต่อบริเวณ Hidden Surface (เป็นบริเวณที่ซ่อนอยู่ระหว่าง Light chain และ Heavy chain chain ของ FLC) และสามารถตรวจหาปริมาณต่ำสุดในเลือดได้ถึง 0.3 mg/l ของค่า Kappa และ 0.5 mg/L ของ Lambda

U.S. Food and Drug Administration (FDA) ของประเทศสหรัฐอเมริกา ได้รับรองให้ใช้ค่าปกติในกรณีวินิจฉัย และตรวจติดตามการดำเนินโรคของผู้ป่วย Multiple myeloma, Lymphocytic neoplasm, Wald Enstrom's macroglobulinemia, AL amyloidosis และ Light Chain Deposition Disease โดยอ้างอิงค่าปกติ ดังนี้ Kappa (95% range) 3.3-19.4 mg/L, Lambda (95% range) 5.7-26.3 mg/L และ K/L (100% range) 0.26-1.65

Tomer Mark และคณะ (2013) New York Presbyterian Hospital-Cornell Medical Center, New York, NY, USA. รายงานว่า M-protein เป็นมาตรการอ้างอิงที่สำคัญสำหรับการตอบสนองใน multiple myeloma (MM) และการตีความที่ถูกต้องเป็นกุญแจสำคัญในการจัดการทางคลินิก Atypical M-Protein ที่พบใน serum immunofixation electrophoresis มีความแตกต่างอย่างชัดเจนในส่วนประกอบของ heavy chain และ light chain จากโปรตีน M-spike ดั้งเดิมและเรียกว่ารูปแบบการสร้างภูมิคุ้มกันชนิดในซีรัม ในการศึกษาการรวมกันของระบบภูมิคุ้มกันบกพร่อง หรือ BiRD (lenalidomide and dexamethasone with clarithromycin) และ atypical serum immunofixation patterns (ASIPs) พบว่า ผู้ป่วย 4/72 (33%) ที่รักษาด้วย BiRD จะพัฒนาไปเป็น ASIPs เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับ BiRD ที่ไม่มี ASIPs มีการตอบสนองโดยรวมที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (100% เทียบกับ 85%) และอัตราการตอบสนองที่สมบูรณ์ (71% เทียบกับ 23%)

Christopher Heaton และคณะ (2016) ได้ทำการศึกษาใน Medical College of Georgia ในผู้ป่วยทั้งหมด 237 คนที่ได้รับการทดสอบและบันทึกประวัติรวม 1,503 ครั้ง สำหรับ การทดสอบสำหรับหนึ่งหรือ มากกว่า 1 ครั้ง ในการตรวจ serum protein electrophoresis (SPEP) , serum immunofixation electrophoresis (IFF) และ serum free light chain assays (SFLCA) พบว่า 46% ของการตรวจ SPEP และ 42% ของการตรวจ SFLCAได้รับการรับการตรวจ ซึ่ง SPEP, IFF และ SFLCA คือการทดสอบที่สำคัญในการสร้างการวินิจฉัยและการติดตามผลของ monoclonal gammopathies

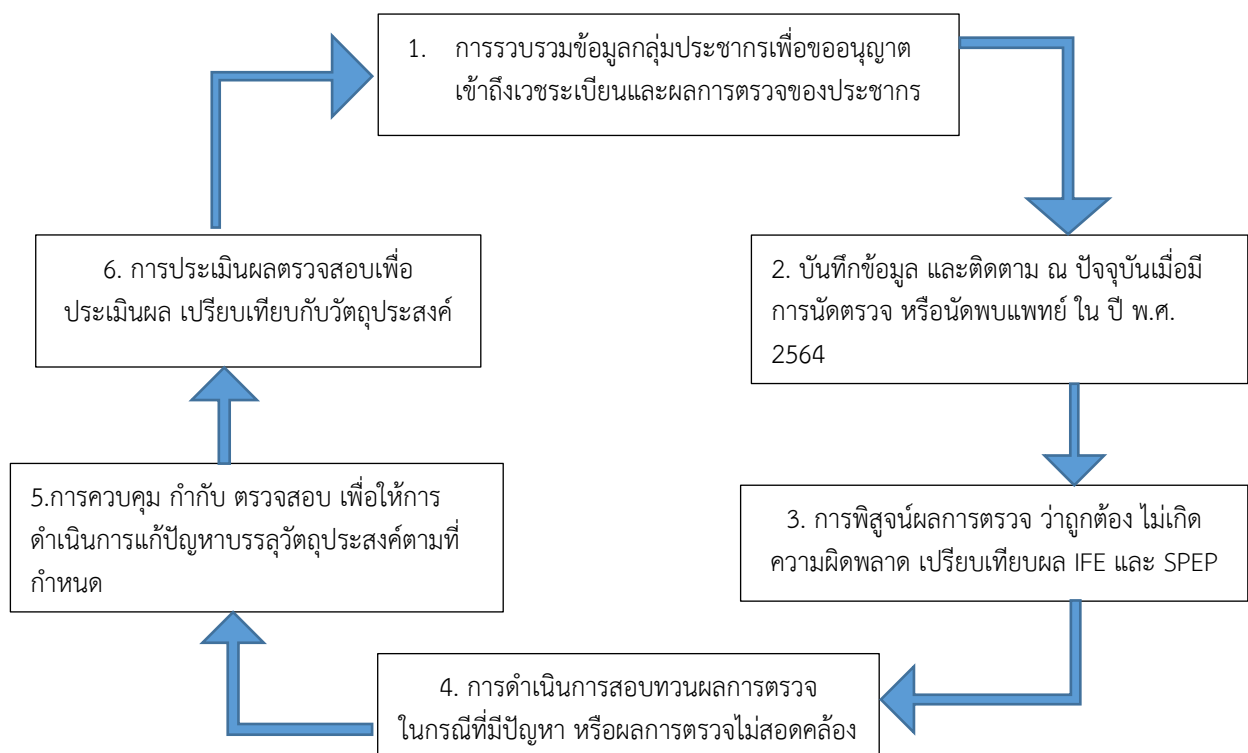
วิธีการดำเนินการและวิธีแก้ปัญหา

1. วิธีการทดสอบ

การศึกษาเชิงวิเคราะห์ มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของ ปัจจัย (exposure) กับ โรค (disease) หรือ ผลลัพธ์ (outcome) ที่ต้องการศึกษา ในกลุ่มประชากร ผู้ป่วยที่ถูกส่งตรวจ IFE ในโรงพยาบาลศรีนครินทร์ ระยะเวลาตั้งแต่ 1 มกราคม – 30 สิงหาคม พ.ศ. 2564 ผู้วิจัยเริ่มทำการศึกษาโดยแบ่งกลุ่มที่จะศึกษาออกตามลักษณะของการตรวจพบชนิดของ อิมมูโนโกลบูลิน ความสอดคล้องกันของผลการวินิจฉัยโรค และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ความถี่ในการส่งตรวจ IFE ผลการตรวจติดตามโรค และความสอดคล้องของผล SPEP กับผล IFE

2 รูปแบบการวิจัย

ทำการรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่ส่งตรวจ IFE ทุกรายในช่วงมกราคม ถึงสิงหาคม พ.ศ. 2564 เพื่อบันทึกข้อมูลผลการตรวจ และติดตามเวชระเบียนเพื่อดูผลสรุปในการวินิจฉัยโรค จากนั้น บันทึกผลการตรวจ IFE ทุกราย ในแบบบันทึกข้อมูล (excel worksheet) และจำแนกแยกประเภทผู้ป่วยตามผลการวินิจฉัย โดย พิจารณาแยกผู้ป่วย MM เพื่อศึกษาถึงผลการตรวจ IFX จำนวนครั้งที่ส่งตรวจ และตรวจสอบข้อมูลผล SPEP เพื่อดูความสอดคล้อง หรือความแตกต่างกัน ในรายที่ผล IFE ตรวจไม่ตรงกัน หรือขัดแย้งกันให้ทำการตรวจซ้ำก่อนสรุปผล IFE ที่ถูกต้อง จากนั้นทำการวิเคราะห์ข้อมูล และประเมินผลเพื่อตอบคำถามวัตถุประสงค์ที่ตั้งไว้ และสรุปรายงานผลการวิจัย ดังภาพที่ 1



ภาพที่ 1 แผนภูมิแสดงการสรุปรายงานผลการวิจัย

3. ระเบียบวิธีวิจัย

3.1 ประชากร (Population) และตัวอย่าง (Sample)

- หลักเกณฑ์ในการคัดเลือก ประชากรและตัวอย่าง ใช้ประชากรทั้งหมด ที่มีการส่งตรวจ IFX ในปี พ.ศ. 2564

- การสังเกตและการวัด (Observation & Measurement)

3.2 ตัวแปรในการวิจัยนี้ คือ บุคลากรที่ทำการตรวจ IFX มีมากกว่า 1 คน ด้วยเหตุผลนี้

บุคลากรที่เกี่ยวข้องในการตรวจ IFX ต้องปฏิบัติตามขั้นตอนการตรวจ ตามระเบียบ SOP/WI การปฏิบัติงานอย่างเคร่งครัด ดังนั้น ทุกคน (ตัวแปร) จึงต้องทำข้อตกลง และลงนามรับทราบข้อปฏิบัติร่วมกัน

3.3 แบบบันทึก (Record form) การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ที่ชัดเจน และถูกต้อง ผ่านเกณฑ์ตามมาตรฐานการปฏิบัติงานเวชศาสตร์ชั้นสูตตร และบันทึกข้อมูลข้อสรุปผลการตรวจ IFX และประวัติผู้ป่วยลงใน excel

4. การวิเคราะห์ข้อมูล

ทำการบันทึกจากแบบบันทึก ลงในโปรแกรม excel เพื่อใช้ข้อมูลที่ได้ ในการคำนวณหาค่าความถี่ ร้อยละ และความสัมพันธ์ของข้อมูล กรณีวิเคราะห์ความสอดคล้องของผลการตรวจว่าเป็นไปในทางเดียวกันกับผลการวินิจฉัย เลือกใช้สถิติ McNemar Test ในการวิเคราะห์

ผลการวิจัย

ในการส่งตรวจ IFX ในช่วงมกราคม ถึงสิงหาคม 2564 พบว่า มีคนไข้ที่ส่งตรวจ IFX ทั้งหมด จำนวน 205 ราย โดยมีการส่งตรวจรวมทั้งสิ้นจำนวน 348 ครั้ง พบว่าสามารถแจกแจงกลุ่มคนไข้ตามชนิดของโรค และลักษณะอาการที่วินิจฉัย ออกเป็น 7 กลุ่มโรค ดังนี้ คนไข้ multiple myeloma (MM) จำนวน 116 ราย (56.6%) คนไข้ไตวายเรื้อรังจำนวน 17 ราย (8.3%) คนไข้เนื้องอกและมะเร็งชนิดอื่นๆ จำนวน 11 ราย (5.4%) คนไข้เบาหวานจำนวน 8 ราย (3.9%) คนไข้กลุ่มโรค autoimmune จำนวน 4 ราย (2.0%) คนไข้โรคกระดูกพรุนจำนวน 5 ราย (2.4%) และคนไข้ทั่วไปที่ไม่ระบุอาการเฉพาะของโรค จำนวน 44 ราย (21.5%) ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 จำนวนผู้ป่วยที่ส่งตรวจ IFE แยกตามกลุ่มโรค

ข้อสรุปการวินิจฉัยหรือกลุ่มโรค	จำนวนคนไข้	%	จำนวนครั้งที่ส่งตรวจ IFE
Multiple myeloma	116	56.6	244
Chronic renal disease	17	8.3	18
Benign and other carcinoma	11	5.4	20
autoimmune	4	2.0	4
Diabetes mellitus	8	3.9	8
Osteoporosis	5	2.4	5
Non specific diagnosis	44	21.5	49
รวม	205	100	348

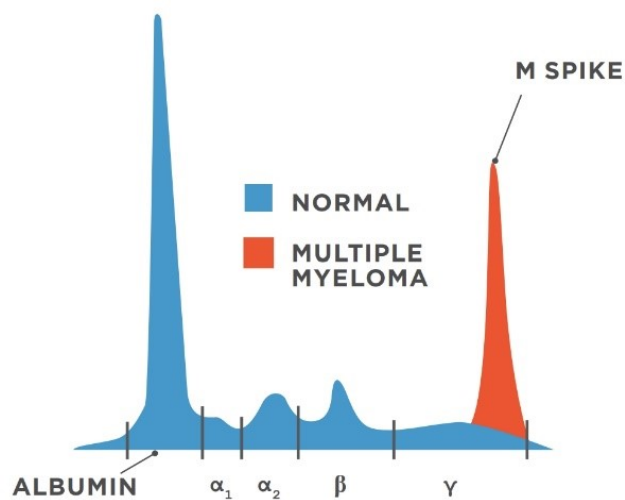
ในคนไข้ MM ที่มีการส่งตรวจ IFE พบว่า มักจะทำการส่งตรวจ serum protein electrophoresis (SPEP) ร่วมด้วย พบผลการตรวจ 84 รายจากคนไข้ MM จำนวน 116 ราย (72.4%) ในคนไข้ MM 116 รายนั้น พบว่าส่งตรวจ IFE จำนวน 244 ครั้ง และพบว่า มี 39 ราย (33.6%) ที่ส่งตรวจ IFE มากกว่า 2 ครั้งต่อปี จากคนไข้ MM ทั้งหมดที่ส่งตรวจ IFX ตรวจไม่พบ อิมมูโนโกลบูลิน ที่ผิดปกติ จำนวน 44 ราย (37.9%) ชนิดของ M protein ที่ตรวจพบ IgA kappa จำนวน 11 ราย IgA lambda จำนวน 7 ราย IgG kappa จำนวน 33 ราย IgG lambda จำนวน 19 ราย และ พบ free light chain จำนวน 2 ราย อัตราการตรวจพบ อิมมูโนโกลบูลิน ที่ผิดปกติในคนไข้ MM อยู่ที่ 62.1% (72 รายจาก 116 ราย) ซึ่ง รายที่ตรวจพบ อิมมูโนโกลบูลิน ผิดปกติ (รูปที่ 1) จะพบผลการตรวจ SPEP ผิดปกติด้วย (รูปที่ 2) และพบ 69 รายที่การตรวจ SPEP ให้ผลผิดปกติ จาก 72 รายที่ IFE ให้ผลผิดปกติ หรือ 95.8% ผลการทดสอบความเป็นอิสระต่อกันของการตรวจทั้ง 2 วิธี พบว่า วิธี SPEP และ IFE ไม่เป็นอิสระต่อกันอย่างมีนัยสำคัญ ที่ระดับความเชื่อมั่น 99% (99 CI, $p < 0.01$) และ อิมมูโนโกลบูลิน ผิดปกติที่ตรวจพบหลัก คือ IgG พบ 72.2% เป็น IgG kappa และ lambda เป็น 45.8% และ 26.4% ตามลำดับ รองลงมา คือ IgA ผิดปกติตรวจพบ 25.0% เป็น IgA kappa และ lambda เป็น 15.3% และ 9.7% ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 จำนวนผู้ป่วยที่ตรวจพบ M-protein ชนิดต่างๆ และ จำนวนผู้ป่วยที่รายงานผล no monoclonal อิมมูโนโกลบูลิน

Immunophenotyping	Type kappa (n,%)	Type lambda(n,%)	Total (n,%)
M-proteins positive (N=72,62.1%)			
Type IgG	33 (45.8%)	19 (26.4%)	52 (72.2%)
Type IgA	11 (15.3%)	7 (9.7%)	18 (25.0%)
Type IgM	0	0	0
Light chain type	1(1.4%)	1(1.4%)	2 (2.8%)
Total positive	45(62.5%)	27(37.5%)	72 (100%)
M-protein negative or no monoclonal อิมมูโนโกลบูลิน (N=44, 37.9%)			



ภาพที่ 2 ผล IFE ที่ตรวจพบ อิมมูโนโกลบูลิน หรือ M-protein ที่ผิดปกติ



ภาพที่ 3 ผล SPEP ในรายที่ตรวจพบ abnormal อิมมูโนโกลบูลิน

สรุปผลอภิปรายและข้อเสนอแนะ

ผู้ป่วย MM ส่วนมากสร้างและตรวจพบ อิมมูโนโกลบูลิน ที่ผิดปกติ ซึ่งสามารถตรวจแยกชนิดและยืนยันได้ด้วยการส่งตรวจ IFE ซึ่งในขณะเดียวกัน IFE ไม่ใช่การทดสอบสำหรับตรวจกรองโรคเป็นการทดสอบเพื่อตรวจยืนยันชนิดโรค และในโรงพยาบาลขนาดเล็กอาจไม่มีการตรวจในลักษณะนี้เพื่อรองรับการให้บริการ ทั้งนี้ราคาค่าบริการในการตรวจ IFE ในระบบกรมบัญชีกลางเรียกเก็บสูงถึง 3,000 บาทต่อครั้ง ดังนั้น IFE เหมาะที่จะใช้ตรวจ เพื่อยืนยันชนิดโรคและควรส่งตรวจไม่เกิน 2 ครั้งต่อปี เนื่องจากรูปแบบของ อิมมูโนโกลบูลิน มักไม่ค่อยเปลี่ยนแปลง สำหรับคนไข้โรคไตที่มีการส่งตรวจ IFE ปีละ 1 ครั้งถือว่าเหมาะสมเนื่องจากคนไข้ MM มักมีอาการนำด้วยภาวะการทำงานของไตบกพร่องร่วมด้วย และจากการศึกษานี้ ยังพบว่าในคนไข้ไม่เป็นที่ non specific diagnosis นั้น มีการตรวจ IFE อาจเพราะแพทย์ต้องการตรวจสอบว่าหรือแยกวินิจฉัยเพื่อตัดความเสี่ยงต่อการเป็น MM ออก ในขณะเดียวกัน การใช้ SPEP เพื่อตรวจติดตามคนไข้ ก็มีส่วนช่วยได้มาก และราคาก็แตกต่างมากกับการตรวจ IFE โดยที่ SPEP ราคา 300 บาทต่อครั้ง และโดยเฉพาะในกลุ่ม MM แล้วพบว่า สามารถใช้ผล SPEP ประเมินคนไข้ได้ถึง 95.8%

เอกสารอ้างอิง

- [1] Barnidge, D.R., Dasari, S., Botz, C.M. (2014). Using mass spectrometry to monitor monoclonal immunoglobulins in patients with a monoclonal gammopathy. *Journal of Proteome Research*. 13(3), 1419-1427.
- [2] Barnidge, D.R., Dasari, S., Ramirez-Alvarado, M. (2014). Phenotyping polyclonal kappa and lambda light chain molecular mass distributions in patient serum using mass spectrometry. *Journal of Proteome Research*. 7;13(11), 5198-205.
- [3] Christopher H., Shikhar G.V., Gurmukh S. (2016). Audit of Use and Overuse of Serum Protein Immunofixation Electrophoresis and Serum Free Light Chain Assay in Tertiary Health Care: A Case for Algorithmic Testing to Optimize Laboratory Utilization. *American Journal of Clinical Pathology*. 145, 531-537.
- [4] Dispenzieri, A., Katzmann, J.A., Kyle, R.A. (2010). Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study. *The Lancet*. 375(9727), 1721-1728.
- [5] U.S. Food & Drug Administration. (2021 March, 27). *FDA Approves First Cell-Based Gene Therapy for Adult Patients with Multiple Myeloma*. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-cell-based-gene-therapy-adult-patients-multiple-myeloma>
- [6] Fouquet, G., Schraen, S., Faucompre, J.L. (2014). Hevlyte® to monitor response to therapy in multiple myeloma. *American Society of Hematology*. 124(21), 20-21.
- [7] Gertz, M.A., Kyle, R.A. (1995). Hyperviscosity syndrome. *Journal of Intensive Care Medicine*. 10(3). 128-141.
- [8] Katzmann, J.A., Willrich, M.A.V., Kohlhagen, M.C. (2015). Monitoring IgA multiple myeloma: immunoglobulin heavy/light chain assays. *Clinical Chemistry*. 61(2), 360-367.
- [9] Kyle, R.A., Child, J.A., Anderson, K. (2003). Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *British Journal of Haematology*. 121(5), 749-757.
- [10] Kyle, R.A., Katzmann, J.A., Lust, J.A., Dispenzieri, A. (2002). *Clinical indications and applications of electrophoresis and immunofixation*. ASM Press: Washington DC.

- [11] Milani, P., Murray, D.L., Barnidge, D.R. (2017). The utility of MASS-FIX to detect and monitor monoclonal proteins in the clinic. *American Journal of Hematology*. 92(8), 772-779.
- [12] Mills, J.R., Barnidge, D.R., Murray, D.L. (2015). Detecting monoclonal immunoglobulins in human serum using mass spectrometry. *Methods*. 81, 56- 65.
- [13] O’Connell, T.X., Horita, T.J., Kasravi, B. (2015). Understanding and interpreting serum protein electrophoresis. *American Family Physician*. 71(1), 105-112.
- [14] Tomer, M. (2021). A first-in-human study of FOR46 in patients with triple refractory Multiple Myeloma. <https://www.researchgate.net/scientific-contributions/Tomer-M-Mark-38176968>.