วารสาร
เทคนิคการแพทย์และกายภาพบำบัด
JOURNAL OF MEDICAL TECHNOLOGY AND PHYSICAL THERAPY

นิพนธ์ต้นฉบับ
ORIGINAL ARTICLE

การเปรียบเทียบเครื่องวิเคราะห์อัตโนมัติ Abbott Architect ci4100 และ Abbott Axsym plus ในการตรวจวิเคราะห์ระดับยา Phenytoin, Valproic acid, Paracetamol, Vancomycin, Theophylline, Carbamazepine, Phenobarbital, Tricyclic antidepressant และ Benzodiazepine ในซีรัมผู้ป่วย

ทิพเนตร เขียววิจิตร, รัษฎา บุญประเสริฐ*, ระวีวรรณ กลิ่นทิพย์, ไพบูลย์ ทุมรินทร์,
สุภาวดี ภักดีนุกูลกิจจา, มาริสา ดวงแก้ว, อลิษา วงษ์มาน, พักรบ แก้วบัญดิษฐ

Received: *October 27, 2014*
Revised & Accepted: *January 19, 2015*

บทคัดย่อ

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทดสอบความสัมพันธ์ของการวิเคราะห์ระดับยา phenytoin, valproic acid, paracetamol, vancomycin, theophylline, carbamazepine, phenobarbital, tricyclic antidepressants และ benzodiazepines ในซีรัมระหว่างเครื่องวิเคราะห์อัตโนมัติ Abbott Axsym plus (fluorescence polarization immunoassay) และเครื่องวิเคราะห์อัตโนมัติใหม่ Abbott Architect ci4100 (chemiluminescence micropartical immuoassay และ enzyme immunoassay) ก่อนนำมาใช้ในการตรวจวิเคราะห์ประจำวัน โดยทำการวิเคราะห์ในซีรัมของผู้ป่วย ที่ส่งตรวจ ณ ห้องปฏิบัติการพิษวิทยาคลินิก โรงพยาบาลศิริราช จำนวนระดับยาละ 40 ตัวอย่าง ทดสอบความสัมพันธ์โดยใช้วิธีวิเคราะห์การถดถอยเชิงเส้นตรง รวมทั้งคำนวนค่าอคติ ความเที่ยงและค่าความผิดพลาดรวมของวิธีวิเคราะห์ด้วย ผลการศึกษาพบว่า เครื่องวิเคราะห์อัตโนมัติ Abbott Architect ci4100 มีความเที่ยงอยู่ในเกณฑ์ที่ดี (1.22 – 7.12 %CV) เมื่อทดสอบด้วยการตรวจวิเคราะห์สารควบคุมคุณภาพ ผลการตรวจวิเคราะห์ระดับยา phenytoin, valproic acid, vancomycin, paracetamol, theophylline, carbamazepine, และ phenobarbital ที่ได้จากทั้งสองเครื่องมีความสัมพันธ์กันดีมาก ($r > 0.993$, $r^2 > 0.986$) สำหรับระดับยา benzodiazepines พบมีความสัมพันธ์กันดี ($r > 0.988$, $r^2 > 0.976$) มีค่าอคติอยู่ระหว่าง -3.52 – 2.51% และมีค่าความผิดพลาดรวมอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ อย่างไรก็ตาม ในการตรวจวิเคราะห์ระดับยา tricyclic antidepressants พบว่าผลการตรวจวิเคราะห์มีความสัมพันธ์กันน้อย ($r = 0.922$, $r^2 = 0.85$) มีค่าอคติสูงประมาณ -40 % ซึ่งออกนอกเกณฑ์ที่ยอมรับได้ ในการตรวจวิเคราะห์ระดับยา tricyclic antidepressants สำหรับคนไข้ที่มีการตรวจติดตามการรักษาด้วยยาในระยะยาว จึงควรใช้สมการทำนายในการรายงานผล ดังนั้นเครื่องวิเคราะห์อัตโนมัติ Abbott Architect ci 4100 สามารถนำมาใช้ตรวจวิเคราะห์ระดับยา phenytoin, valproic acid, paracetamol vancomycin, theophylline, carbamazepine, phenobarbital benzodiazepines และ tricyclic antidepressants ทดแทนเครื่องวิเคราะห์อัตโนมัติ Abbott Axsym plus ได้

คำสำคัญ: การตรวจติดตามการรักษาด้วยยา, การเปรียบเทียบวิธีวิเคราะห์, เครื่องวิเคราะห์อัตโนมัติ

ห้องปฏิบัติการพิษวิทยาคลินิก โรงพยาบาลศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพ 10700
*ผู้รับผิดชอบบทความ

วารสาร
เทคนิคการแพทย์และกายภาพบำบัด
JOURNAL OF MEDICAL TECHNOLOGY AND PHYSICAL THERAPY

นิพนธ์ต้นฉบับ
ORIGINAL ARTICLE

Comparison of automated Abbott Architect ci4100 and Abbott Axsym plus analyzers for determination of Phenytoin, Valproic acid, Paracetamol, Vancomycin, Theophylline, Carbamazepine, Phenabarbital, Tricyclic antidepressant and Benzodiazepine in patient's serum

Tippanate Keawvijit, Rasda Boonprasert *, Raveewan Klintip, Paiboon Tummarintra, Supawadee Pakdeenukoolkijja, Marisa Duangkaew, Alisa Wongman, Phakrop Kaeobandit

Abstract

The purpose of this study was to identify the relationship of the quantitative determination of drugs in serum such as phenytoin, valproic acid, paracetamol, vancomycin, theophylline, carbamazepine, phenobarbital, tricyclic antidepressants and benzodiazepines between automated Abbott Axsym plus analyzers (fluorescence polarization immunoassay) and newly developed automated Abbott Architect ci4100 analyzers (chemiluminescent microparticle immunoassay and enzyme immunoassay) before introduced into a routine determination. This study included 40 samples for each drug which collected from patients for examination in Clinical Toxicology Laboratory Siriraj Hospital. The data were assessed using the linear regression analysis, the percentage of bias, precision and calculated total error. The precision for internal quality control using automated Abbott Architect ci4100 analyzers were 1.22– 7.12 % CV. The results of phenytoin, valproic acid, vancomycin, theophylline, carbamazepine, phenobarbital, paracetamol and benzodiazepines revealed an excellent correlation ($r > 0.993$, $r^2 \geq 0.986$). The results of benzodiazepines revealed a good correlation ($r > 0.988$, $r^2 \geq 0.976$). There were the percentages of bias between -3.52 – 2.51%. The calculated total errors were in acceptable range. However, the result of tricyclic antidepressants revealed low correlation ($r > 0.922$, $r^2 \geq 0.85$). There was nearly a -40 % bias. The calculated total errors were out of acceptable range. We could conclude that automated Abbott Architect ci4100 analyzers showed good analytical, it could be introduced into a routine determination of phenytoin, valproic acid, paracetamol, vancomycin, theophylline, carbamazepine, phenobarbital, and benzodiazepines. In tricyclic antidepressants determination, it should be used to predicted equation for patients with long term therapeutic drug monitoring.

Keywords: Therapeutic drug monitoring, Method comparison, Automated analyzer

Clinical Toxicology Laboratory, Siriraj Hospital, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok 10700
*Corresponding author: (e-mail: rasda_num@hotmail.com)

บทนำ

การตรวจติดตามการรักษาด้วยยา (therapeutic drug monitoring, TDM) เป็นการตรวจวิเคราะห์ระดับยาในเลือดของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา วัตถุประสงค์เพื่อวิเคราะห์ว่าระดับยาอยู่ในช่วงของการรักษา (therapeutic range) หรือสูงเกินไปจนทำให้เกิดพิษ เนื่องจากร่างกายผู้ป่วยแต่ละคนมีการตอบสนองต่อยาที่แตกต่างกัน ระดับยาในเลือดของผู้ป่วยแต่ละคนจะแตกต่างกันแม้ได้รับขนาดยาเดียวกัน การตรวจติดตามการรักษาด้วยยาในเลือดจะช่วยให้แพทย์สามารถปรับเปลี่ยนขนาดยาให้มีความเหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละคน นิยมตรวจในยาที่มีช่วงของการรักษาที่แคบ (narrow therapeutic index) เช่น phenytoin, theophylline ยาที่จำเป็นต้องคงระดับเพื่อการรักษาและควบคุมระดับยาเพื่อป้องกันการเกิดพิษ เช่น vancomycin และในรายที่เกิดพิษจากการกินเกินขนาด เช่น paracetamol เป็นต้น

ห้องปฏิบัติการพิษวิทยาคลินิก งานพิษวิทยา โรงพยาบาลศิริราช ดำเนินงานภายใต้มาตรฐาน ISO 15189 ได้ให้บริการตรวจวิเคราะห์ระดับยาต่างๆ ด้วยเครื่องวิเคราะห์อัตโนมัติ Abbott Axsym plus ซึ่งใช้หลักการ fluorescence polarization immunoassay (FPIA) ปัจจุบันมีการพัฒนาเทคโนโลยีในการตรวจวิเคราะห์ทางพิษวิทยาและเภสัชวิทยา โดยใช้หลักการ chemiluminescence micropartical immuoassay (CMIA) และ enzyme immunoassay ด้วยเครื่องวิเคราะห์อัตโนมัติ Abbott Architect ci4100 ซึ่งเป็นหลักการที่ทันสมัย มีความไวในการทดสอบ (analytical sensitivity) และให้ผลการตรวจวิเคราะห์ที่รวดเร็ว[1-4] ห้องปฏิบัติการพิษวิทยาคลินิก จึงมีแนวคิดที่จะนำเครื่องวิเคราะห์อัตโนมัติ Abbott Architect ci4100 มาใช้ในการตรวจวิเคราะห์ระดับยาทดแทนเครื่องมือเดิม จึงได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบผลการตรวจวิเคราะห์ระดับยาเพื่อยืนยันความสัมพันธ์ระหว่างผลการตรวจวิเคราะห์ของสองเครื่องและเพื่อประเมินประสิทธิภาพของเครื่องวิเคราะห์อัตโนมัติ Abbott Architect ci4100 โดยทำการศึกษาตรวจวิเคราะห์ระดับยาในซีรัมของผู้ป่วยที่ส่งตรวจ ณ ห้องปฏิบัติการพิษวิทยาคลินิก งานพิษวิทยา โรงพยาบาลศิริราช จำนวน 40 ตัวอย่าง[5] แล้วนำข้อมูลทั้งสองชุดมาเปรียบเทียบหาความสัมพันธ์โดยวิธีวิเคราะห์การทดถอยเชิงเส้นตรง[6] พร้อมสร้างสมการทำนายเพื่อคำนวณค่าอคติ (% bias) หรือความผิดพลาดของระบบ (systemic error, SE) คำนวณหาค่าความเที่ยง (% coefficient of variation) หรือความผิดพลาดแบบสุ่ม (random error, RE) ของเครื่องอัตโนมัติ Architect ci4100 จากการทดสอบสารควบคุมคุณภาพภายใน แล้วนำผลที่ได้มาประเมินค่าความผิดพลาดรวม (calculated total error) ตามเกณฑ์ของ Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) หรือ New York State Department of Health (NYS)[7] ซึ่งในการศึกษานี้จะทำการทดสอบในระดับยาทั้งหมด 9 ชนิด ได้แก่ phenytoin, valproic acid, paracetamol, vancomycin, theophylline, carbamazepine, phenobarbital, paracetamol, tricyclic antidepressants และ benzodiazepines

วัสดุและวิธีการศึกษา

1. เครื่องมือและอุปกรณ์

1.1 เครื่องวิเคราะห์อัตโนมัติ Abbott Axsym plus ของบริษัท Abbott Laboratories Ltd, USA

1.2 เครื่องวิเคราะห์อัตโนมัติ Abbott Architect ci4100 ของบริษัท Abbott Laboratories Ltd, USA

1.3 น้ำยาตรวจวิเคราะห์ phenytoin, valproic acid, paracetamol, vancomycin, theophylline, carbamazepine, phenobarbital, tricyclic antidepressants และ benzodiazepines สำหรับเครื่องวิเคราะห์อัตโนมัติ Abbott Axsym plus และ เครื่องตรวจวิเคราะห์อัตโนมัติ Architect ci4100 บริษัท Abbott Laboratories Ltd, USA

1.4 สารควบคุมคุณภาพภายใน (internal quality control) Abbott Immunoassay-MCC ประกอบด้วย Low, Medium, High ของบริษัท Bio-Rad Laboratories Ltd, USA สำหรับ phenytoin, valproic acid, vancomycin, theophylline, carbamazepine และ phenobarbital

1.5 สารควบคุมคุณภาพภายใน (internal quality control) MAS® TOX TDM ประกอบด้วย Low, Medium, High ของบริษัท Thermo Fisher Scientific Inc สำหรับ benzodiazepines และ tricyclic Antidepressants

1.6 สารควบคุมคุณภาพภายใน (internal quality control) MAS® PAR TDM ประกอบด้วย Low, Medium, High ของบริษัท Thermo Fisher Scientific, Inc., USA สำหรับ paracetamol

2. กลุ่มประชากรที่ศึกษา

ใช้ซีรัมที่เหลือจากทำการตรวจวิเคราะห์ระดับยาประจำวัน ด้วยเครื่องวิเคราะห์อัตโนมัติ Abbott Axsym plus

ที่ห้องปฏิบัติการพิษวิทยาคลินิก โดยเก็บตัวอย่างที่ส่งตรวจหาระดับความเข้มข้นของระดับยา phenytoin, valproic acid, paracetamol, vancomycin, theophylline, carbamazepine, phenobarbital, tricyclic antidepressants และ benzodiazepines ปริมาณตัวอย่างละ 100 ไมโครลิตร มาตรวจวิเคราะห์ทันทีด้วยเครื่องวิเคราะห์อัตโนมัติ Abbott Architect ci4100 ระดับยาละอย่างน้อย 40 ตัวอย่าง โดยทำการแยกเก็บตัวอย่างของแต่ละระดับยาเป็น 3 กลุ่ม เพื่อให้ได้ค่าที่กระจายตั้งแต่ค่าต่ำ กลางและสูง โดยใช้ระดับยาในช่วงในการรักษา (therapeutics range) ดังแสดงใน **ตารางที่ 1** เป็นเกณฑ์ ดังนี้ กลุ่มค่าต่ำ ระดับยาละ 10 ตัวอย่างโดยมีค่าระดับยาต่ำกว่าระดับยาในช่วงในการรักษา กลุ่มค่ากลาง ระดับยาละ 20 ตัวอย่าง โดยมีค่าระดับยาอยู่ในช่วงระดับยาในช่วงในการรักษาและกลุ่มค่าสูง ระดับยาละ 10 ตัวอย่าง โดยมีค่าระดับยาสูงกว่าระดับยาในช่วงในการรักษา

ตารางที่ 1 ระดับยาในช่วงของการรักษา ค่าวิกฤติ และ Allowable total error

ระดับยา	หน่วย	ระดับยาในช่วงของการรักษา	ค่าวิกฤติ	Allowable total error (TE_a)	
				Limit	Source
Carbamazepine	μg/mL	4-12	15	± 25 %	CLIA
Phenobarbital	μg/mL	15-40	45	± 20 %	CLIA
Phenytoin	μg/mL	10-20	25	± 25 %	CLIA
Theophylline	μg/mL	10-20	20	± 25 %	CLIA
Valproic acid	μg/mL	50-100	120	± 25 %	CLIA
Acetaminophen	μg/mL	10-30	150	± 15 %	NYS
Vancomycin	μg/mL	20-40	40	± 15 %	NYS
Tricyclic antidepressants	ng/mL	50-100	1000	± 20 %	NYS
Benzodiazepines	ng/mL	100-250	1000	± 20 %	NYS

3. วิธีการทดสอบ

3.1 ทำการควบคุมคุณภาพการตรวจวิเคราะห์ทั้งในเครื่องวิเคราะห์อัตโนมัติ Abbott Axsym plus และเครื่องวิเคราะห์อัตโนมัติ Abbott Architect ci4100 โดยใช้สารควบคุมคุณภาพภายใน ต่ำ, กลาง, สูง ทุกวันก่อนทำการตรวจวิเคราะห์ตัวอย่าง เพื่อให้มั่นใจในความพร้อมของเครื่องตรวจวิเคราะห์และประสิทธิภาพของน้ำยา ว่าผลการตรวจวิเคราะห์ มีความถูกต้อง แม่นยำ เชื่อถือได้

3.2 เก็บตัวอย่างที่ส่งวิเคราะห์ระดับยา phenytoin, valproic acid, paracetamol, vancomycin, theophylline, carbamazepine, phenobarbital, tricyclic antidepressants, benzodiazepines ด้วยเครื่องวิเคราะห์อัตโนมัติ Abbott Axsym plus ปริมาณตัวอย่างละ 100 ไมโครลิตร มาตรวจวิเคราะห์ทันทีด้วยเครื่องวิเคราะห์อัตโนมัติ Abbott Architect ci4100

4. การวิเคราะห์ข้อมูล

4.1 นำข้อมูลระดับยาที่ตรวจวิเคราะห์ได้ ทั้งสองชุดมาทดสอบความสัมพันธ์ด้วยการวิเคราะห์การทดถอยเชิงเส้นตรง (linear regression analysis) คำนวณหาค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (correlation coefficient, r) สัมประสิทธิ์ตัวกำหนด (coefficient of determination, r^2) ด้วยโปรแกรม SPSS

4.2 คำนวณหาค่าอคติ (% bias) หรือค่าความผิดพลาดของระบบ (systemic error, SE) ด้วยสมการทำนายที่ได้จาก ข้อ 4.1

$$\text{Bias} = \left(a + bX_c\right) - X_c$$

$$\%\ \text{Bias} = \frac{\text{Bias}}{X_c} \times 100$$

โดย a = จุดตัดแกน Y

b = ความชัน

X_c = ค่าวิกฤติของระดับยา ดังแสดงใน ตารางที่ 1

4.3 ทดสอบความเที่ยงของการตรวจวิเคราะห์ระดับยาด้วยเครื่องอัตโนมัติ Architect ci4100 โดยการคำนวณหาค่า สัมประสิทธิ์ของความผันแปร (% coefficient of variation) จากการตรวจวิเคราะห์สารควบคุมคุณภาพ ซึ่งจะใช้ผลการตรวจวิเคราะห์สารควบคุมคุณภาพ 20 วัน

4.4 คำนวนค่าความผิดพลาดรวม (Calculated total error, TE_{cal}) เปรียบเทียบ กับ Allowable total error (TE_a) ที่กำหนดโดย Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) หรือ New York State Department of Health (NYS) โดยค่า ค่า TE_{cal} ควรมีค่าน้อยกว่า TE_a ที่แสดงใน ตารางที่ 1

$$TE_{cal} = \% \text{ Bias} + 3 (CV)$$

โดย % Bias = ค่าอคติ

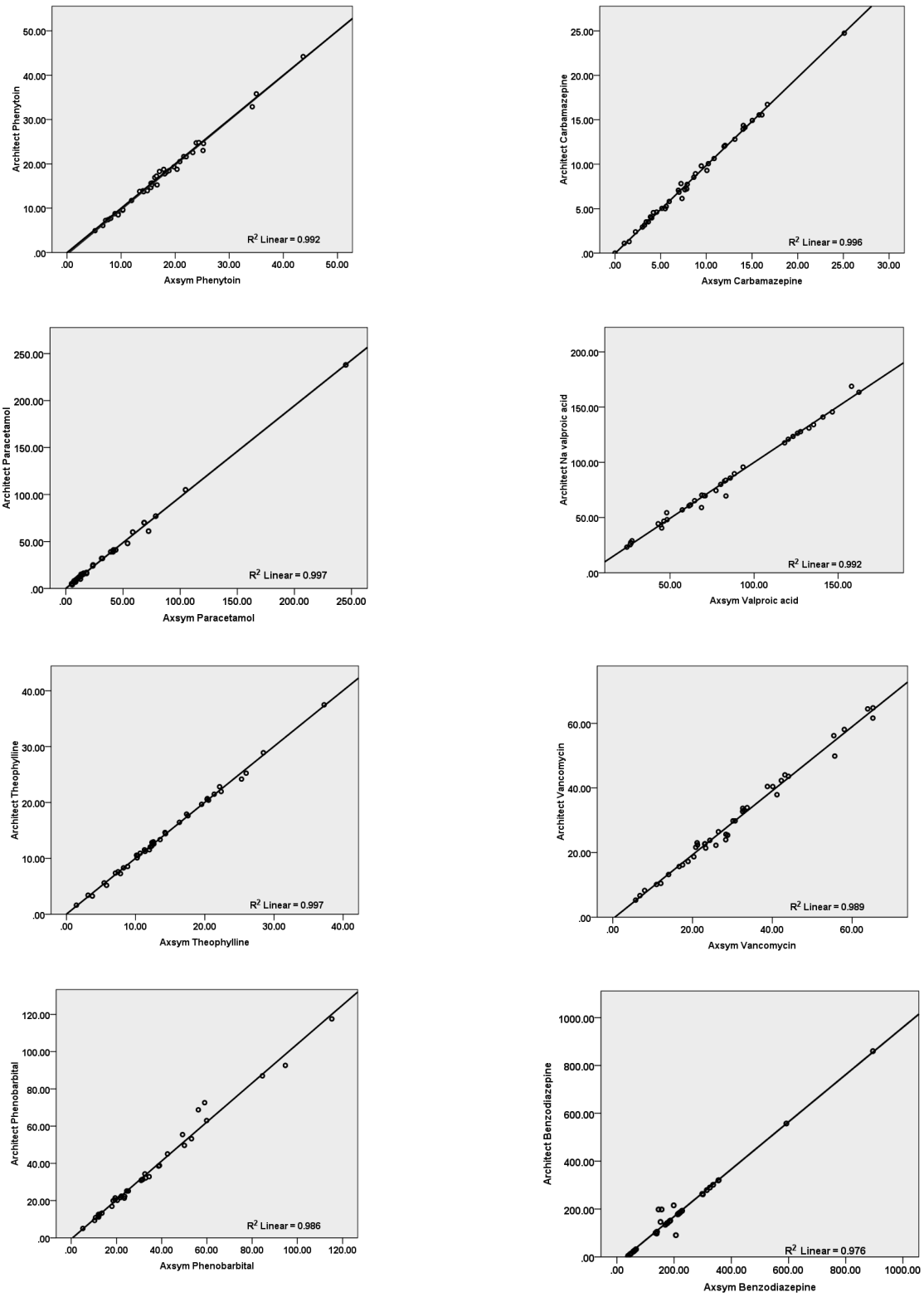
CV = สัมประสิทธิ์ของความผันแปร

ผลการศึกษา

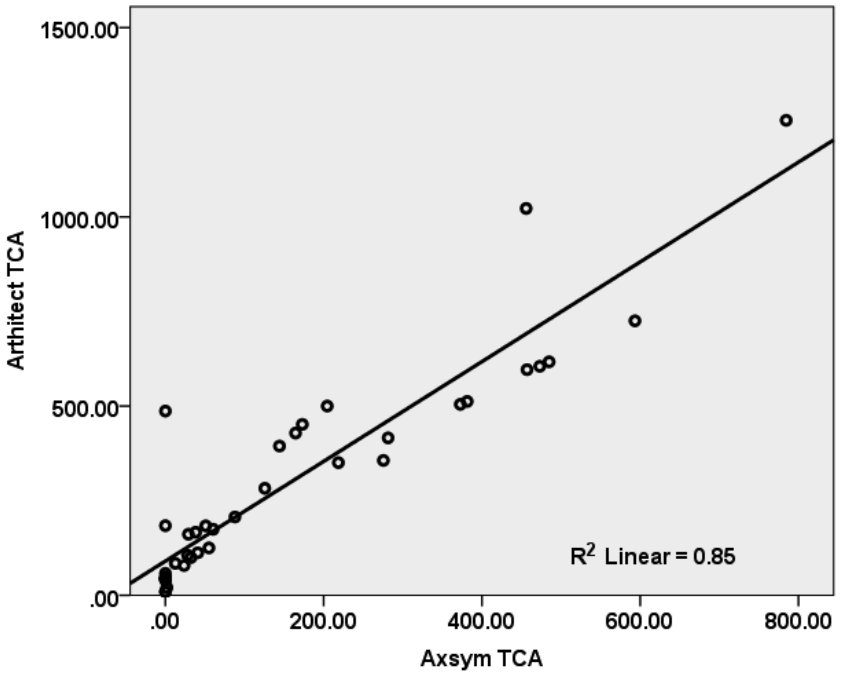
จากการวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ของผลการตรวจวิเคราะห์ระดับยา phenytoin, valproic acid, vancomycin, paracetamol, theophylline, carbamazepine และ phenobarbital ที่ได้จากทั้งสองเครื่องมีความสัมพันธ์กันดีมาก โดยมีค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ $r > 0.993$ และค่าสัมประสิทธิ์ตัวกำหนด $r^2 > 0.986$ สำหรับระดับยา benzodiazepines พบมีความสัมพันธ์กันดี โดยมีค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ $r > 0.988$ และค่าสัมประสิทธิ์ตัวกำหนด $r^2 > 0.976$ ดังแสดงใน **ตารางที่ 2** และกราฟแสดงความสัมพันธ์ใน **รูปที่ 1** สำหรับการตรวจวิเคราะห์ระดับยา tricyclic antidepressants พบว่ามีความสัมพันธ์กันน้อย โดยมีค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ $r = 0.922$ และค่าสัมประสิทธิ์ตัวกำหนด $r^2 = 0.850$ ดังแสดงใน **รูปที่ 2**

ตารางที่ 2 สมการทำนาย ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (r) ค่าสัมประสิทธิ์ตัวกำหนด (r^2) ค่าอคติ ค่าความผิดพลาดรวม และ Allowable total error ของการตรวจวิเคราะห์ระดับยาต่างๆด้วยเครื่องวิเคราะห์อัตโนมัติ Abbott Architect ci4100 และเครื่องวิเคราะห์อัตโนมัติ Abbott Axsym plus

ระดับยา	สมการทำนาย	r	r^2	Bias	% Bias	TE_a (±)	TE_{cal}
Phenytoin	Y = 0.528 + 0.985X	0.996	0.992	0.153	0.61	25	6.97
Na valproate	Y = 1.941 + 0.979X	0.996	0.992	-0.579	-0.48	25	11.13
Paracetamol	Y = -0.143 + 1.026X	0.999	0.997	3.757	2.51	15	14.05
Vancomycin	Y = 0.858 + 0.997X	0.994	0.989	0.738	1.85	15	8.75
Theophylline	Y = 0.012 + 0.997X	0.999	0.997	-0.048	-0.24	25	13.59
Carbamazepine	Y = 0.073 + 1.006X	0.998	0.996	0.163	1.09	25	22.45
Phenobarbital	Y = 1.024 + 0.942X	0.993	0.986	-1.586	-3.52	20	12.35
Tricyclic antide-pressants	Y = -35.655 + 0.645X	0.922	0.850	-390.655	-39.07	20	-23.32
Benzodiazepines	Y = 33.256 + 0.988X	0.988	0.976	21.256	2.13	20	11.98



รูปที่ 1 ความสัมพันธ์ของระดับยา phenytoin, valproic acid, paracetamol, vancomycin, theophylline, carbamazepine, phenobarbital และ benzodiazepines ที่ตรวจวิเคราะห์ด้วยเครื่องวิเคราะห์อัตโนมัติ Abbott Axsym plus และเครื่องวิเคราะห์อัตโนมัติ Abbott Architect ci4100



รูปที่ 2 ความสัมพันธ์ของระดับยา tricyclic antidepressants ในซีรัม ที่ตรวจวิเคราะห์ ด้วยเครื่องวิเคราะห์อัตโนมัติ Abbott Axsym plus และเครื่องวิเคราะห์อัตโนมัติ Abbott Architect ci4100

การศึกษาความเที่ยงของวิธีวิเคราะห์ด้วยเครื่องวิเคราะห์อัตโนมัติ Abbott Architect ci4100 โดยการคำนวณหาค่าสัมประสิทธิ์ของความผันแปรในการตรวจวิเคราะห์ระดับยาทั้ง 9 ตัว โดยการตรวจวิเคราะห์ สารควบคุมคุณภาพ 3 ระดับ ต่ำ กลางและสูง พบว่าเครื่องอัตโนมัติ Abbott Architect ci 4100 มีความเที่ยงสูง โดยมีค่าสัมประสิทธิ์ของความผันแปรอยู่ระหว่าง 1.22 – 7.12 % CV ซึ่งอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ คือ มีค่าไม่เกิน 10 % CV และน้อยกว่าที่ระบุในเอกสารกำกับน้ำยา ดังแสดงใน **ตารางที่ 3**

ตารางที่ 3 ความเที่ยงของการตรวจวิเคราะห์ด้วยเครื่องวิเคราะห์อัตโนมัติ Abbott Architect ci4100

ระดับยา	Package insert		ค่าต่ำ (n = 20)			ค่ากลาง (n = 20)			ค่าสูง (n = 20)		
	%CV	%RV	Mean	%CV	%RV	Mean	%CV	%RV	Mean	%CV	%RV
Phenytoin	≤ 10	100 ± 10	6.64	1.62	99.10	14.16	1.82	100.43	24.59	2.12	94.58
Na valproate	≤ 7	100 ± 10	37.35	3.87	100.95	73.88	3.35	99.84	129.61	3.64	100.47
Vancomycin	≤ 10	100 ± 10	7.89	2.17	106.62	23.18	2.30	109.34	40.27	1.60	110.33
Paracetamol	≤ 5	100 ± 6.7	24.9	3.10	99.60	60.3	2.43	100.50	116.15	3.85	96.79
Theophylline	≤ 10	100 ± 10	4.74	3.04	98.75	15.31	1.84	99.42	29.2	4.61	100.69
Carbamazepine	≤ 7	100 ± 10	3.35	1.93	104.69	9.58	1.22	108.86	17.32	7.12	101.88
Phenobarbital	≤ 10	100 ± 10	11.08	5.19	110.80	27.16	3.97	105.27	53.14	5.29	107.79
Tricyclic antidepressants	≤ 10	100 ± 15	203.32	1.23	99.67	467.72	5.25	96.44	-		-
Benzodiazepines	≤ 10	100 ± 15	33.29	4.36	86.69	87.62	4.49	95.34	-		-

การศึกษาความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ด้วยเครื่องวิเคราะห์อัตโนมัติ Abbott Architect ci4100 โดยการคำนวณหาค่าอคติ (% bias) หรือค่าความผิดพลาดของระบบ (systemic error, SE) โดยใช้สมการทำนายที่สร้างได้จากการศึกษาความสัมพันธ์ของวิธีวิเคราะห์ มาคำนวณหาค่าอคติของวิธีวิเคราะห์ พบมีค่าอยู่ระหว่าง -3.52- 2.51% ผลดังแสดงใน **ตารางที่ 2** สำหรับการตรวจวิเคราะห์ระดับยา Tricyclic antidepressants พบมีค่าอคติระหว่างสองเครื่องสูงถึง -39.07 %

การศึกษาค่าความผิดพลาดรวม ระหว่างการตรวจวิเคราะห์ระดับยาต่างๆ ด้วยเครื่องวิเคราะห์อัตโนมัติ Abbott Architect ci4100 และเครื่องวิเคราะห์อัตโนมัติ Abbott Axsym plus เพื่อใช้เป็นเกณฑ์ในการสรุปผล โดยเปรียบเทียบกับ Allowable total error (TE_a) ที่กำหนดโดย Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) หรือ New York State Department of Health (NYS) โดยค่า TE_{cal} ควรมีค่าอยู่ในช่วง ± TE_a ที่กำหนด พบว่าการตรวจวิเคราะห์ระดับยา phenytoin, valproic acid, paracetamol, vancomycin, theophylline, carbamazepine, phenobarbital และ benzodiazepines มีค่า TE_{cal} อยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ ผลการศึกษาดังแสดงในตารางที่ 2 แต่สำหรับการตรวจวิเคราะห์ระดับยา tricyclic antidepressants พบมีค่า TE_{cal} เท่ากับ -23.70 ซึ่งออกนอกเกณฑ์ที่ NYS กำหนด คือ ± 20 TE_a

วิจารณ์และสรุปผลการศึกษา

เครื่องวิเคราะห์อัตโนมัติ Abbott Architect ci4100 ใช้หลักการ chemiluminescent micropartical immunoassay (CMIA) สำหรับการตรวจวิเคราะห์ระดับยา phenytoin, valproic acid, vancomycin, theophylline, carbamazepine และ phenobarbital และใช้หลักการ enzyme immunoassay สำหรับการตรวจวิเคราะห์ระดับยา paracetamol, tricyclic antidepressants และ benzodiazepines ซึ่งเป็นวิธีที่สามารถตรวจวิเคราะห์ได้อย่างรวดเร็ว โดยเฉลี่ย 17 นาที สำหรับหลักการ CMIA และ13 นาที สำหรับหลักการ Enzyme Immunoassay มีความไวในการตรวจวิเคราะห์ใกล้เคียงกับเครื่องวิเคราะห์อัตโนมัติ Abbott Axsym plus ดังแสดงใน **ตารางที่ 4** แม้ว่าเครื่องวิเคราะห์อัตโนมัติ Abbott Architect ci4100 จะมีต้นทุนการตรวจวิเคราะห์ที่สูงขึ้นเล็กน้อย แต่ได้มีการพัฒนาในส่วนของตู้เย็นที่ควบคุมความเย็นในช่องเก็บน้ำยาของเครื่องทำให้ไม่ต้องเก็บน้ำยาออกจากเครื่องเมื่อไม่ได้ทำการตรวจวิเคราะห์ ลดปัญหาน้ำยาเสียก่อนวันหมดอายุเนื่องจากการอยู่ในอุณหภูมิที่ไม่เหมาะสม ซึ่งพบเป็นปัญหาได้บ่อยในเครื่องวิเคราะห์อัตโนมัติ Abbott Axsym plus และน้ำยาวิเคราะห์มีความคงตัวโดยเฉลี่ยสูงถึง 30 วัน สามารถปฏิบัติงานได้ต่อเนื่องกว่า เนื่องจากสามารถเติมตัวอย่างวิเคราะห์ น้ำยาและอุปกรณ์ได้อย่างต่อเนื่อง โดยไม่ต้องหยุดการทำงานของเครื่อง ใช้เวลาในการบำรุงรักษาประจำวันน้อยเพียง 10 นาที มากไปกว่านั้น ยังมีการพัฒนา software ให้ทันสมัย สามารถเรียกดูข้อมูลและเก็บข้อมูลได้มากกว่าและในอนาคตยังสามารถเปิดให้บริการตรวจวิเคราะห์ระดับยา สารเสพติดและสารพิษได้เพิ่มขึ้นเช่น ecstasy, ethanol, methadone phencyclidine (PCP), propoxyphene, lithium, quinidine, tobramycin และ cholinesterase เป็นต้น

ตารางที่ 4 คุณสมบัติ ของเครื่องอัตโนมัติ Abbott Architect ci4100

ระดับยา	Sensitivity		Measurement range		Runtime (min)	
	Axsym	Architect	Axsym	Architect	Axsym	Architect
Phenytoin	0.5 μg/mL	0.5 μg/mL	0.5-40 μg/mL	0.5-40 μg/mL	17	17
Valproic acid	0.7μ/mL	≤ 2.0 μg/mL	0.7-150.0 μg/mL	2.0-150 μg/mL	17	17
Paracetamol	2.5 μg/mL	3 μg/mL	2.5-200 μg/mL	3-377 μg/mL	17	13
Vancomycin	2.0 μg/mL	0.24 μg/mL	2.0-100 μg/mL	0.24-100 μg/mL	17	17
Theophylline	0.82μg/mL	< 0.05 μg/mL	0.82-40 μg/mL	0.05 - 40 μg/mL	17	17
Carbamazepine	0.5 μg/mL	≤ 2.0 μg/mL	0.50-20.0 μg/mL	2.0-20 μg/mL	17	17
Phenobarbital	1.10 μg/mL	0.5 μg/mL	1.1-80.0 μg/mL	0.5-80 μg/mL	17	17
Tricyclic antidepressants	20 ng/mL	40 ng/mL	20-1000 ng/mL	40-500 ng/mL	17	13
Benzodiazepines	10 ng/mL	< 4.0 ng/mL	10-200 ng/mL	10-100 ng/mL	17	13

จากการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างทั้งสองเครื่องในการตรวจวิเคราะห์ระดับยา phenytoin, valproic acid, paracetamol, vancomycin, theophylline, carbamazepine แล phenobarbital มีความสัมพันธ์กันดีมาก ส่วนการตรวจวิเคราะห์ระดับยา benzodiazepines พบมีความสัมพันธ์กันดีโดยมีค่าอคติน้อยและมีค่าความผิดพลาดรวมอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ ส่วนการตรวจวิเคราะห์ระดับยา tricyclic antidepressants มีความสัมพันธ์กันน้อย มีค่าอคติระหว่างสองเครื่องสูงและมีค่าความผิดพลาดรวมไม่อยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ สาเหตุอาจเกิดจากความแตกต่างของความสามารถในการตรวจวิเคราะห์ระดับยาและเมทาบอไลท์ของยาที่แตกต่างกัน โดยเมื่อพิจารณาจากเอกสารกำกับน้ำยาของทั้งสองเครื่อง ในการศึกษาความจำเพาะเจาะจง (specificity) ของการตรวจวิเคราะห์ โดยทำการตรวจวิเคราะห์ระดับยาและเมทาบอไลท์ที่สามารถเกิดปฏิกิริยาข้ามกัน (cross reactivity) พบว่าทั้งสองเครื่องมีความสามารถตรวจวิเคราะห์ความเข้มข้นของระดับยาและเมทาบอไลท์ได้ไม่เท่ากัน และจากการศึกษาเปรียบเทียบความสัมพันธ์ของการตรวจวิเคราะห์ระดับยา tricyclic antidepressants กับวิธีมาตรฐาน High Performance Liquid Chromatography (HPLC) [8, 9] ซึ่งทำการศึกษาผลการตรวจวิเคราะห์ทั้งระดับยาและเมทาบอไลท์ของยา พบว่าการตรวจวิเคราะห์ด้วยหลักการ FPIA และหลักการ HPLC มีความสัมพันธ์กันน้อย ในขณะที่การตรวจวิเคราะห์ด้วยหลักการ Enzyme immunoassayและหลักการ HPLC มีความสัมพันธ์กันดี สำหรับผลการศึกษาความเที่ยง พบว่าเครื่องวิเคราะห์อัตโนมัติ Abbott Architect ci 4100 มีความเที่ยงในตรวจวิเคราะห์ระดับยาทั้ง 9 ชนิด อยู่ในเกณฑ์ที่ดี ดังนั้นจากผลการศึกษาและเหตุผลดังกล่าวข้างต้น เครื่องวิเคราะห์อัตโนมัติ Abbott Architect ci 4100 จึงมีความเหมาะสมและสามารถนำมาใช้ทดแทนเครื่องวิเคราะห์อัตโนมัติ Abbott Axsym plus ในการตรวจติดตามการรักษาด้วยยาได้ สำหรับการตรวจติดตามระดับยา tricyclic antidepressants ในคนไข้ที่มีการตรวจติดตามในระยะยาว มีความจำเป็นต้องใช้สมการทำนาย Y = -35.655 + 0.645X โดยที่ y = ผลการตรวจวิเคราะห์ที่ได้จากเครื่องวิเคราะห์อัตโนมัติ Abbott Architect ci4100 และ x = ผลการตรวจวิเคราะห์ที่ได้จากเครื่องวิเคราะห์อัตโนมัติ Abbott Axsym plus ส่วนในคนไข้รายใหม่ก็สามารถใช้ผลการตรวจวิเคราะห์ที่ได้จากเครื่องวิเคราะห์อัตโนมัติ Abbott Architect ci4100 ได้เลย

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการพิษวิทยาคลินิก งานพิษวิทยา โรงพยาบาลศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล ที่ให้ความอนุเคราะห์ตัวอย่างตรวจวัดและเครื่องวิเคราะห์อัตโนมัติ การศึกษานี้ได้รับทุนสนับสนุนจากทุนพัฒนาการวิจัยโครงการพัฒนางานประจำสู่งานวิจัย คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

เอกสารอ้างอิง

1. Jenkins SH. Homogeneous enzyme immunoassay. J Immunol Methods 1992; 150: 91-7.
2. Morris HC, Overton PD, Ramsay JR, Campbell RS, Hammond PM, Atkinson T, et al. Development and validation of an automated enzyme assay for paracetamol (acetaminophen). Clin Chim Acta 1990; 187: 95-104.
3. Porstmann T, Kiessig ST. Enzyme immunoassay techniques. An overview. J Immunol Methods 1992; 150: 5-21.
4. Wang C, Wu J, Zong C, Xu JJ, Ju H. Chemiluminescent Immunoassay and Its Applications. Chinese J Anal Chem 2012; 40: 3-10.
5. NCCLS. EP9-A : Method comparison and bias estimation using patient samples. Wayne, PA.1995.
6. Westgard JO, Hunt MR. Use and interpretation of common statistical tests in method-comparison studies. Clinical Chemistry. [Comparative Study] 1973; 19: 49-57.
7. Westgard JO, Carey RN, Wold S. Criteria for judging precision and accuracy in method development and evaluation. Clinical chemistry. [Comparative Study] 1974; 20: 825-33.
8. Fazio A, Artesi C, Lorefice C, Oteri G, Romano F, Russo M, et al. Evaluation of tricyclic antidepressant plasma levels by an automated enzyme immunoassay (EMIT) in comparison to a high-performance liquid chromatographic method. Ther Drug Monit 1988; 10: 333-9.
9. Rao ML, Staberock U, Baumann P, Hiemke C, Deister A, Cuendet C, et al. Monitoring tricyclic antidepressant concentrations in serum by fluorescence polarization immunoassay compared with gas chromatography and HPLC. Clin Chem 1994; 40: 929-33.