

การประเมินความเสี่ยง anti-A และ anti-B hemagglutinins ของผลิตภัณฑ์ Intravenous Immunoglobulin ที่นำเข้ามาจำหน่ายในประเทศไทย

Assessment of risk analysis of anti-A and anti-B hemagglutinin
titers in Intravenous Immunoglobulin products
imported for treating patients in Thailand

ไพศาล พังจันทน์

สถาบันชีววัตถุ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

บทคัดย่อ

ผลิตภัณฑ์ Intravenous immunoglobulin (IVIG) มีการใช้อย่างกว้างขวาง ในการรักษาผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับ ภูมิคุ้มกันแบบฉีดยาเข้าไปในร่างกายเพื่อให้ออกฤทธิ์ทันที (Passive immunity) ซึ่งพบว่า มีความปลอดภัยต่อการใช้งาน แต่ปัจจุบันแพทย์มีการใช้ IVIG ในการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการของโรคที่หลากหลายมากกว่าเดิม ซึ่งการรักษาโรคบางประเภท ต้องมีการใช้ยาเป็นเวลานาน ทำให้ร่างกายมีการสร้างแอนติบอดีขึ้นมาต่อต้าน ทำให้ต้องเพิ่มปริมาณการใช้ต่อครั้งสูงขึ้น กว่าเดิม ในกรณีดังกล่าวมีรายงานว่า ผู้ป่วยบางรายมีอาการเม็ดเลือดแดงแตกภายหลังจากการได้รับ IVIG ในปริมาณที่สูง ปัจจัยหนึ่งที่เกี่ยวข้องกับผลข้างเคียงดังกล่าวคือ ปริมาณ anti-A และ anti-B hemagglutinins ในผลิตภัณฑ์ที่อาจมีอยู่สูง

ผลศึกษาพบว่าปริมาณ anti-A และ anti-B hemagglutinins ด้วยวิธี indirect method ในผลิตภัณฑ์ IVIG ทั้งหมดที่นำเข้ามาเพื่อจำหน่ายในประเทศไทยระหว่างปี พ.ศ. 2556-2557 ในผลิตภัณฑ์ 8 ชื่อการค้า จำนวน 19 รุ่น การผลิต พบว่าทั้งหมดมีปริมาณ anti-A และ anti-B hemagglutinins ไม่เกินกว่าเกณฑ์ที่กำหนดไว้ตามตำรายาสากล คือต้องไม่พบการตกตะกอนที่การเจือจาง 1:64 โดยผลิตภัณฑ์แต่ละรุ่นการผลิตมีปริมาณในระดับที่แตกต่างกัน ตั้งแต่ ตรวจไม่พบจนถึงระดับ 1:32 แต่มีผลิตภัณฑ์ 3 ใน 8 ชื่อการค้าที่พบว่า มีปริมาณ anti-A และ anti-B hemagglutinins อยู่ในระดับที่ต่ำมาก ดังนั้นในกรณีผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับผลิตภัณฑ์ IVIG ในปริมาณที่สูง อาจต้องพิจารณาถึงปริมาณ anti-A และ anti-B hemagglutinins ที่มีอยู่ในผลิตภัณฑ์ ในการนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยประเภทดังกล่าวเพื่อเป็น การลดความเสี่ยงจากผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นได้

คำสำคัญ: IVIG, anti-A and anti-B hemagglutinins

Abstract

Intravenous immunoglobulin (IVIG) products have been widely used in recipients who need a passive immunity and found to be safe. Recently, the IVIG use has been increasing for treating many more illness conditions than before, and some may require long-term therapy, which results in the patient's development of antibodies. In such a case, the patient needs to have a higher dose of IVIG product. Despite these advances, some patients receiving high doses of IVIG have been reported to develop clinically significant hemolytic symptoms. Such conditions might be related to the high titers of anti-A and anti-B hemagglutinins in the products.

Results : Investigated the anti-A and anti-B hemagglutinin titers, using the direct method, in IVIG products which were imported into Thailand in 2013 and 2014. We assessed 19 lots of the products of 8 different brands (tradenames) and found that all of them met the requirements of the International Pharmacopoeia, which specifies that anti-A and anti-B hemagglutinins must not have any agglutination in the dilution of 1:64. The samples, which had various levels of hemagglutinin titers, did not exhibit any agglutination in various dilutions up to 1:32, but we found that the titers in 3 of the 8 brands were very low, compared with the other 5 brands. Thus, for the patients who need IVIG in high doses, consideration must be given to the actual levels of anti-A and anti-B hemagglutinins in the IVIG products to minimize the risk of any possible adverse effects.

Keywords : IVIG anti-A and anti-B hemagglutinins

บทนำ

Intravenous immunoglobulin (IVIG) เป็นสารละลายที่ให้ทางหลอดเลือดดำ มีส่วนประกอบของอิมมูโนโกลบูลินที่มีความจำเพาะต่อแอนติเจนต่างๆ อย่างหลากหลาย (Heterogeneous human IgG) เป็นหลัก ร่วมกับอิมมูโนโกลบูลินเอ (IgA) และอิมมูโนโกลบูลินเอ็ม (IgM) ในปริมาณที่น้อยมาก IVIG ผลิตจากพลาสมาของคนที่นำมาทำการแยกส่วนด้วยขบวนการแยกส่วนด้วยเอธานอล (Cohn-fractionation) ใช้รักษาโรคที่ต้องการภูมิคุ้มกันแบบไม่จำเพาะเจาะจง (Passive immunity) เช่น โรคติดเชื้อต่างๆ โรคคาวาซากิ (Kawasaki disease) โรค Guillian-Barre disease โรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง (AIDS) เป็นต้น ด้วยปริมาณการใช้ต่อครั้งที่ต่ำ (0.2-0.4 g/kg) ซึ่งพบว่ามีความปลอดภัยต่อการใช้ในผู้ป่วย⁽¹⁾

ต่อมามีการใช้ผลิตภัณฑ์ IVIG รักษาผู้ป่วยประเภทอื่นๆ ด้วยปริมาณการใช้ต่อครั้งที่สูงขึ้น เช่น โรคภูมิคุ้มกันต่อต้านตัวเอง ใช้ทำลายระบบภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยที่มีสภาวะไวต่อการจำแนกชนิดของเม็ดเลือดแบบ HLA (highly HLA sensitized) และผู้ป่วยที่มีอาการปฏิเสธอวัยวะที่ได้รับการปลูกถ่ายจากการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน (Antibody mediated rejection) เป็นต้น⁽²⁾ ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้ต้องได้รับผลิตภัณฑ์ IVIG เป็นเวลานานทำให้ผู้ป่วยเกิดสภาวะการดื้อยา ต้องมีการให้ปริมาณที่สูงขึ้นเรื่อยๆ เนื่องจากร่างกายมีการสร้างภูมิคุ้มกันต่อต้านผลิตภัณฑ์ IVIG ที่ได้รับเข้าไปในครั้งหลังๆ ทำให้มีผลข้างเคียง เช่น การเกิดไข้ การบิดเกร็ง ปวดหัว เป็นต้น และยังมีผลข้างเคียงที่ไม่เกิดขึ้นบ่อยๆ แต่มีความร้ายแรง เช่น ไตถูกทำลายเฉียบพลันเนื่องจากสภาวะความดัน Osmotic จากการเหนี่ยวนำของซูโครส การเกิดการแพ้ และการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในเส้นเลือด โดยเฉพาะอย่างยิ่งมีการรายงานการพบสภาวะเม็ดเลือดแดงแตกในผู้ป่วยซึ่งมีหมู่โลหิต A,B และ AB หลังได้รับผลิตภัณฑ์ IVIG ในปริมาณที่สูงซึ่งอาจเกิดจากผลิตภัณฑ์ IVIG มีปริมาณของ anti-A หรือ anti-B hemagglutinins ในปริมาณที่สูง^(3,4,5,6) ประเทศไทยมีการรายงานการพบผู้ป่วยที่เกิดสภาวะ Autoantibody response (anti-A) หรือการพบปริมาณแอนติบอดีต่อ anti-A ในกระแสเลือดสูงภายหลังการได้รับผลิตภัณฑ์ IVIG ซึ่งสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้ประกาศขอความร่วมมือบุคลากรทางการแพทย์เพื่อเฝ้าระวังความปลอดภัยในกรณีดังกล่าว⁽⁷⁾

anti-A และ anti-B hemagglutinins เป็นสิ่งที่หลงเหลือมาจากขบวนการผลิตผลิตภัณฑ์เลือดที่ได้มาจากพลาสมาของผู้บริจาคที่มีหมู่โลหิต A และ B ที่มีแอนติบอดีต่อแอนติเจนบนผิวเม็ดโลหิตที่ตรงกันข้ามกับหมู่โลหิตของตนในน้ำเหลือง และพลาสมาของผู้บริจาคที่มีหมู่โลหิต O ที่มีทั้งแอนติบอดี A และ B ในน้ำเหลือง แอนติบอดีที่หลงเหลืออยู่นี้สามารถไปจับกับแอนติเจนบนผิวของเม็ดโลหิตแดงของผู้ป่วยที่มีหมู่โลหิต A, B หรือ AB ได้ ทำให้เกิดการจับตัวกันและเกิดการตกตะกอนของเม็ดโลหิตแดง เรียกว่าการเกิดปฏิกิริยา hemagglutination โดยปริมาณ anti-A and anti-B hemagglutinins ที่หลงเหลือในผลิตภัณฑ์ IVIG ที่กำหนดไว้ในตำรายาสากลคือ ต้องไม่พบการตกตะกอนที่ค่าการเจือจาง 1:64

วัตถุประสงค์

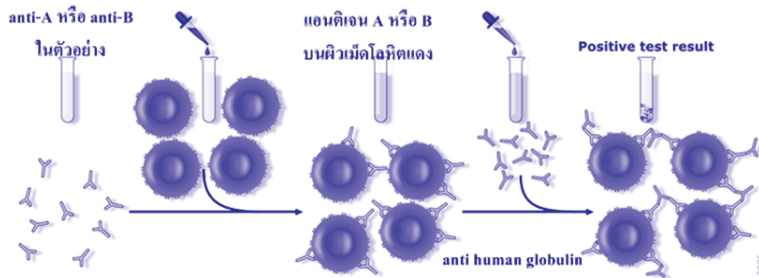
เพื่อทดสอบหาปริมาณของ anti-A and anti-B hemagglutinins ในผลิตภัณฑ์ IVIG ว่ามีความปลอดภัยตามมาตรฐานของตำรายาสากลหรือไม่^(8,9) เพื่อให้มั่นใจในคุณภาพของผลิตภัณฑ์และเพื่อเฝ้าระวังความปลอดภัยในการนำผลิตภัณฑ์ไปใช้กับผู้ป่วย

ขอบเขตการดำเนินงาน

ผลิตภัณฑ์ IVIG ที่นำเข้ามาเพื่อขอรับรองรุ่นการผลิตในปี พ.ศ. 2556-2557 จากบริษัทผู้ผลิต 8 ชื่อการค้า จำนวน 19 รุ่นการผลิต

วิธีการศึกษา

การทดสอบหาปริมาณ anti-A และ anti-B hemagglutinins โดยวิธี Indirect method เป็นวิธีการที่ระบุไว้ในตำรายาสากล European Pharmacopoeia 7.0 ในการตรวจหาปริมาณแอนติบอดีต่อหมู่โลหิต A และ B ในผลิตภัณฑ์เลือดชนิด Coagulation factor และ MIG โดยแอนติบอดีที่หลงเหลืออยู่ในตัวอย่างจะจับกับแอนติเจนบนผิวเม็ดเลือดแดงในหลอดทดลอง เมื่อเติม Anti-human globulin ลงไปจะทำให้การจับกลุ่มของเม็ดเลือดแดงเกิดเป็นร่างแห (Agglutination) ดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 การหาปริมาณปริมาณของ anti-A และ anti-B hemagglutinins โดยวิธี indirect method

ที่มา : image.sidesharecdn.com/coombstest-120121204843-phpapp02/95/combs-test-17-728?cb=13272413

1. เครื่องมือและอุปกรณ์

- 1.1 เครื่องหมุนเหวี่ยงสำหรับหลอดแก้ว
- 1.2 ตู้บ่มเพาะเชื้ออุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส
- 1.3 กล้องจุลทรรศน์กำลังขยาย 40 เท่า

2. สารเคมี

- 2.1 0.9% normal saline
- 2.2 3% เม็ดเลือดแดงกรุ๊ป A
- 2.3 3% เม็ดเลือดแดงกรุ๊ป B
- 2.4 anti-human globulin,

3. วิธีการทดสอบ

เตรียมตัวอย่างให้ปริมาณโปรตีนมีความเข้มข้น 5% (50 g/l) ด้วย 0.9% normal saline (NSS) ปริมาตร 100 μ l ดูดตัวอย่างจากหลอดที่ 1 ปริมาตร 50 μ l ใส่หลอดที่ 2 จากนั้นเติม NSS ปริมาตร 50 μ l ให้เป็น 2-fold serial dilution ทำเช่นเดิมจนครบ 8 หลอด จำนวนสองชุด ดังตารางที่ 1

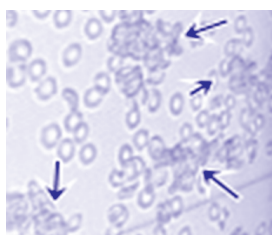
เติม 3% เม็ดเลือดแดงกรุ๊ป A ในหลอดทดลองชุดที่ 1 และเติม 3% เม็ดเลือดแดงกรุ๊ป B ในหลอดทดลองชุดที่ 2 ทุกหลอดๆ ละ 50 μ l แล้วเขย่าเบาๆ ให้เข้ากัน จากนั้นนำไปบ่มที่อุณหภูมิ 37°C ในตู้บ่มเพาะเชื้อเป็นเวลา 30 นาที เมื่อครบเวลานำมาล้าง โดยเติมสารละลาย NSS ปริมาตร 2 ใน 3 ของหลอดทดลอง แล้วปั่นด้วยเครื่องหมุนเหวี่ยงที่ความเร็ว 2000 rpm เป็นเวลา 2 นาที เทส่วนใสทิ้ง ทำซ้ำ 3 ครั้ง โดยครั้งสุดท้ายให้สลัดน้ำทิ้งออกให้หมด

เติม anti-human globulin ทุกหลอดๆ ละ 100 μ l เขย่าเบาๆ ให้เข้ากัน นำไปบ่มที่อุณหภูมิ 37°C ในตู้บ่มเพาะเชื้อเป็นเวลา 30 นาที ตรวจสอบการเกิดการจับกลุ่มกันของเม็ดเลือดแดงโดยใช้กล้องจุลทรรศน์ที่กำลังขยาย 40 เท่า ในกรณีที่ให้ผลเป็นบวก ต้องมีการเกาะกลุ่มของเม็ดเลือดแดงอย่างน้อย 5 เซลล์ขึ้นไปในกล้องจุลทรรศน์ ดังรูปที่ 2

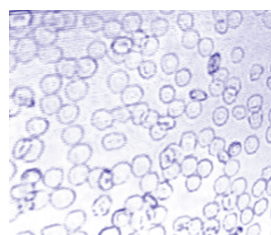
ตารางที่ 1 การเจือจางตัวอย่าง

	1	2	3	4	5	6	7	8
anti-A	undiluted	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128
anti-B	undiluted	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128

กรณีให้ผลเป็นบวก



กรณีให้ผลเป็นลบ



รูปที่ 2 แสดงการจับกลุ่มกันของเม็ดเลือดแดง

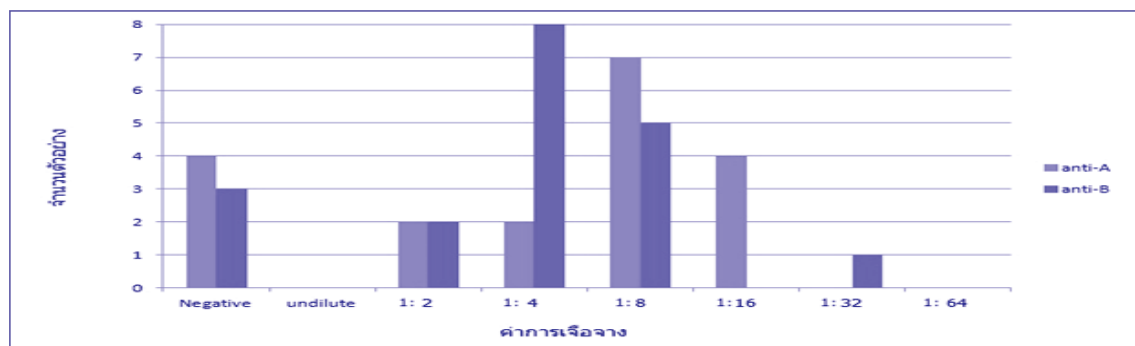
ผลการศึกษา

ผลิตภัณฑ์ IMG ทั้งหมด 8 ชื่อการค้า (A, B, C, D, E, F, G และ H) จำนวน 19 รุ่นการผลิต มีปริมาณ anti-A hemagglutinins อยู่ระหว่างค่าที่ตรวจไม่พบจนถึงค่าการเจือจาง 1:16 โดยส่วนใหญ่มีปริมาณอยู่ที่ค่าการเจือจาง 1:8 คิดเป็นร้อยละ 36.8 และมีปริมาณ anti-B hemagglutinin อยู่ระหว่างค่าที่ตรวจไม่พบจนถึงค่าการเจือจาง 1:32 โดยส่วนใหญ่มีปริมาณอยู่ที่ค่าการเจือจาง 1:4 คิดเป็นร้อยละ 42.0 โดยไม่มีตัวอย่างใดเลยที่มีปริมาณเกินกว่าที่กำหนดไว้ในตำรายาสากล คือต้องไม่พบการตกตะกอนที่ค่าการเจือจาง 1:64 ดังแสดงในตารางที่ 2 และ รูปที่ 3 ตามลำดับ

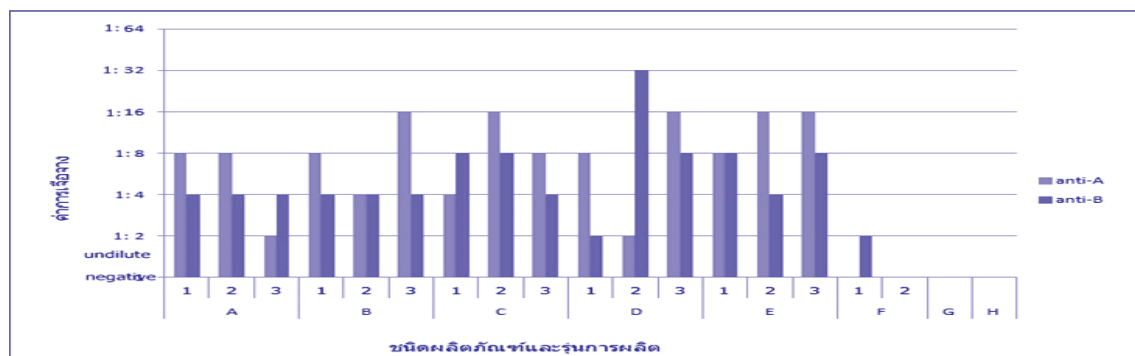
เมื่อพิจารณาเป็นรายผลิตภัณฑ์พบว่า ผลการทดสอบในกลุ่มผู้ผลิต F, G และ H จำนวน 4 รุ่นการผลิตนั้น ตรวจไม่พบปริมาณ anti-A hemagglutinins เลย และมีเพียง 1 รุ่นการผลิตเท่านั้นที่มีปริมาณ Anti-B hemagglutinins ที่ค่าการเจือจาง 1:2 ดังแสดงในรูปที่ 4

ตารางที่ 2 ปริมาณ anti-A และ anti-B hemagglutinins ในผลิตภัณฑ์ IMG ทั้งหมด

	ผลิตภัณฑ์ A		ผลิตภัณฑ์ B		ผลิตภัณฑ์ C		ผลิตภัณฑ์ D		ผลิตภัณฑ์ E		ผลิตภัณฑ์ F		ผลิตภัณฑ์ G		ผลิตภัณฑ์ H	
	anti-A	anti-B	anti-A	anti-B	anti-A	anti-B	anti-A	anti-B	anti-A	anti-B	anti-A	anti-B	anti-A	anti-B	anti-A	anti-B
รุ่นการผลิตที่ 1	1:8	1:4	1:8	1:4	1:4	1:8	1:8	1:2	1:8	1:8	negative	1:2	negative	negative	negative	negative
รุ่นการผลิตที่ 2	1:8	1:4	1:4	1:4	1:16	1:8	1:2	1:32	1:16	1:4	negative	negative	-	-	-	-
รุ่นการผลิตที่ 3	1:2	1:4	1:16	1:4	1:8	1:4	1:2	1:8	1:16	1:8	-	-	-	-	-	-



รูปที่ 3 ปริมาณ anti-A และ anti-B hemagglutinins ในผลิตภัณฑ์ IVIG จำแนกตามความถี่ที่พบ



รูปที่ 4 ปริมาณ anti-A และ anti-B hemagglutinins ในผลิตภัณฑ์ IVIG จำแนกตามรายผู้ผลิต

สรุปและอภิปรายผล

การทดสอบหาปริมาณ anti-A และ anti-B hemagglutinins ในผลิตภัณฑ์ IVIG ที่นำเข้ามาเพื่อจำหน่ายในประเทศไทยระหว่างปี พ.ศ. 2556-2557 โดยวิธี Indirect method ตามข้อกำหนดของ European Pharmacopoeia 7.0 และเป็นวิธีการเดียวกันกับผู้ผลิตใช้ในการทดสอบผลิตภัณฑ์ พบว่าทั้งหมดมีค่าไม่เกินเกณฑ์ที่กำหนดไว้ โดยส่วนใหญ่มีปริมาณอยู่ในช่วงการเจือจาง 1:4 และ 1:8 แต่มีผลิตภัณฑ์ 3 ชื่อการค้าที่มีปริมาณ anti-A และ anti-B hemagglutinins อยู่ในระดับที่ต่ำกว่าผู้ผลิตรายอื่นอย่างมาก คือมีค่าตั้งแต่ตรวจไม่พบปริมาณเลย (Negative) จนถึงค่าการเจือจาง 1:2 ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยในต่างประเทศที่พบว่ามีปริมาณ anti-A และ anti-B hemagglutinins ในผลิตภัณฑ์ที่ผลิตโดยบริษัทต่างๆ มีความแตกต่างกัน โดยมีข้อสังเกตจากผู้วิจัยในต่างประเทศว่าผลิตภัณฑ์ IVIG ชนิดน้ำจะมีปริมาณ anti-A และ anti-B hemagglutinins สูงกว่าผลิตภัณฑ์ชนิดผงแห้ง ซึ่งอาจมีผลมาจากความแตกต่างกันระหว่างกระบวนการผลิต^(10,11) แต่เนื่องจากผลิตภัณฑ์ IVIG ที่นำเข้ามาจำหน่ายในประเทศไทยทั้งหมดเป็นผลิตภัณฑ์ชนิดน้ำ ดังนั้นความแตกต่างนี้จึงอาจมาจากปัจจัยอื่น เช่น แหล่งที่มาของพลาสมา (Country of donation) ที่ผู้ผลิตแต่ละรายนำมาใช้

การเกิดสภาวะเม็ดเลือดแดงแตกหลังผู้ป่วยได้รับ IVIG ปริมาณสูง อาจเกิดจากการได้รับปริมาณ anti-A และ anti-B hemagglutinins ในระดับที่สูงกว่าผู้ป่วยที่ใช้ยาในขนาดปกติ แอนติบอดีนี้จะไปจับกับแอนติเจนบนผิวของเม็ดเลือดแดงเกิดกลไกการทำลายเม็ดเลือดแดงโดยระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ซึ่งการกำหนดค่ามาตรฐานของปริมาณ anti-A และ anti-B hemagglutinins ในผลิตภัณฑ์ IVIG เดิมนั้น อาจจะปลอดภัยต่อการใช้ในขนาดที่ต่ำ แต่เมื่อมีการนำ IVIG ไปใช้ในขนาดที่สูงกว่าเดิม จึงเกิดอาการข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์ได้

ข้อเสนอแนะ

ผลิตภัณฑ์ IVIG ที่นำเข้ามาจำหน่ายในประเทศไทย ต้องได้รับการรับรองรุ่นการผลิตจากสถาบันชีววัตถุก่อนการนำปวารจำหน่ายในท้องตลาด โดยบริษัทผู้นำเข้าต้องนำส่งเอกสารสรุปกระบวนการผลิต (Summary production protocol) และตัวอย่างเพื่อการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติ เพื่อการพิจารณาคุณภาพของผลิตภัณฑ์ว่าเป็นไปตามข้อกำหนดตามที่ได้รับการขึ้นทะเบียนไว้หรือไม่ หากเป็นไปตามที่กำหนดจะได้รับใบรับรองรุ่นการผลิต (Certificate of lot release) ทำให้มั่นใจได้ว่าผลิตภัณฑ์ IVIG ที่นำเข้ามาจำหน่ายในประเทศไทยจะมีคุณภาพเป็นไปตามมาตรฐานสากล

แต่ในกรณีที่ผู้ป่วยบางรายจำเป็นต้องได้รับผลิตภัณฑ์ IVIG ในปริมาณสูง หรือต้องได้รับเป็นระยะเวลานาน แพทย์อาจต้องการลดความเสี่ยงของผลข้างเคียงที่จะเกิดอาการเม็ดเลือดแดงแตกจากการใช้ยา อาจคำนึงถึงการเลือกใช้ผลิตภัณฑ์ IVIG ที่มีปริมาณ anti-A และ anti-B hemagglutinins ในระดับต่ำที่สุดเท่าที่สามารถจะจัดหาได้ ซึ่งจากการศึกษานี้พบว่า มีผลิตภัณฑ์จากบางบริษัทที่มีปริมาณอยู่ในระดับต่ำกว่าบริษัทอื่นอย่างชัดเจน ซึ่งปริมาณ anti-A และ anti-B hemagglutinins ในผลิตภัณฑ์นี้สามารถตรวจสอบได้จากใบรับรองผลการวิเคราะห์ของบริษัทผู้ผลิต (Certificate of analysis) ที่ผู้ผลิตจะนำส่งให้บริษัทผู้นำเข้าพร้อมกับผลิตภัณฑ์ในแต่ละรุ่นการผลิตอยู่แล้ว ในกรณีที่แพทย์พบว่าผู้ป่วยมีอาการเม็ดเลือดแดงแตกหลังจากได้รับ IVIG และมีข้อสงสัยคุณภาพของผลิตภัณฑ์ในหัวข้อปริมาณ anti-A และ anti-B hemagglutinins ว่ามีปริมาณสูงกว่าข้อกำหนดหรือไม่ สามารถที่จะนำส่งผลิตภัณฑ์ดังกล่าวต่อสถาบันชีววัตถุ ซึ่งเป็นห้องปฏิบัติการของรัฐเพื่อดำเนินการตรวจสอบยืนยันถึงคุณภาพผลิตภัณฑ์ในหัวข้อดังกล่าวได้

บรรณานุกรม

1. Jolles S., Sewell W.A.C. and Misbah S.A. (2005). *Clinical use of intravenous immunoglobulin*. Clin. Exp. Immunol. 142:1-1.
2. Boros P., Gondolessi G. and Bromberg J.S. (2005). *High dose intravenous immunoglobulin treatment mechanism of action*. Liver Transpl. 11(12): 1469-1480.
3. Kahwaji J., Barker E., Pepkowitz S., Klapper E., Villicana R., Peng A., et al. (2009). *Acute hemolysis after high-dose intravenous immunoglobulin therapy in highly HLA sensitized patients*. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 4: 1993-1997.
4. Baxley A. and Akhtari M. (2011). *Hematologic toxicities associated with intravenous immunoglobulin therapy*. Int. Immunopharmacol. 11: 1663-1667.
5. Berard R., Whitemore B. and Succimarn R. (2012). *Hemolytic anemia following intravenous immunoglobulin therapy in patients treated for Kawasaki disease : report of 4 cases*. Pediatric Rheumatol Online J. 10: 11.
6. Markvardsen L.H., Chrisiansen I., Harbo T. and Jakobsen T. (2014). *Hemolytic anemia following high dose intravenous immunoglobulin in patients with chronic neurological*. Eur. J. Neurol. 21(1): 147-152.
7. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ. (2557). *Intravenous immunoglobulin (IVIg) กับการเกิดภาวะ autoantibody response* [ออนไลน์]. เข้าถึงข้อมูลเมื่อ 23 ธันวาคม 2558. จาก: <http://councilkku.kku.ac.th/publics/Newsletter01.pdf>
8. European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare (EDQM). (2010). *Human normal immunoglobulin for intravenous administration*. In European Pharmacopoeia 7.0. pp 2423-2425. Nördlingen: Druckerei C.H. Beck.
9. European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare (EDQM). (2010). *2.6.20 Anti-A and Anti-B haemagglutinin*. In European Pharmacopoeia 7.0. pp 180. Nördlingen: Druckerei C.H. Beck.
10. Jordan S., Hsi R., Abumuhor I. and Klapper E. (2013). *Assessment of Anti-A and Anti-B Antibody Titers in Different IVIG Preparations: Correlation with Risk for Hemolysis* [ออนไลน์]. เข้าถึงข้อมูลเมื่อ 23 ธันวาคม 2558. จาก: <http://www.atcmeetingabstracts.com/abstract/assessment-of-anti-a-and-anti-b-antibody-titers-in-different-ivig-preparations-correlation-with-risk-for-hemolysis>
11. Thorpe S.J., Fox B.J., Dolman C.D. and Thorpe R. (2005). *Anti-A and anti-B activity in batches of different intravenous immunoglobulin products determined using a direct haemagglutination method*. J. Biol. Stand. 33 (2): 111-116.

