

Functional Sensitivity and Dilution for Serum Thyroglobulin Measurement in Differentiated Thyroid Carcinoma

Aunchalee Laipiriyakun¹, Busara Satayaban¹, Boontham Amornkitticharoen¹,
Jiraporn Sriprapaporn¹ and Surasawadee Ausavarat^{1, 2*}

¹Nuclear Chemistry Laboratory, Division of Nuclear Medicine, Department of Radiology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkoknoi, Bangkok, Thailand

²Department of Clinical Pathology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkoknoi, Bangkok, Thailand

Abstract

There are many factors that affect the performance of serum thyroglobulin (Tg) measurement such as functional sensitivity, defined as the concentration that results in a 20% coefficient of variation, interference from thyroglobulin autoantibodies (TgAb) and high Tg level in which appropriate dilution is required. The protocol for serum thyroglobulin measurement is needed for effective laboratory processing. Here, we evaluated functional sensitivity of Tg, TgAb and thyroid stimulating hormone (TSH) according to the National Academy of Biochemistry (NACB) using electrochemiluminescence immunoassay. The functional sensitivity of Tg, TgAb and TSH were 0.11 ng/mL, 28.3 IU/mL and 0.014 μ IU/mL, respectively. We found 20.9 percent of the 1,426 cases were TgAb-positive when 30 IU/mL were used as a cut-off level. There was a linearity of Tg level versus undiluted signal until the signal reach at 5,079,926 relative light units (RLU) ($r^2 = 0.98$) for 343 records. In case of high Tg level, we recommend 1:10 dilution for sample with undiluted signal below 5,000,000 RLU and 1:100 dilution for undiluted signal above 5,000,000 RLU. Although the Tg levels of 1:10 and 1:100 dilutions were significantly different (mean difference = 4.2%) in 45 samples but the values were not exceeding the total allowable error (TEa of Tg = 21.9%). This study proposed functional sensitivity and dilution protocol for serum thyroglobulin measurement based on the laboratory performance which can be used as a guide or reference source for laboratory services.

Keywords: Thyroglobulin, Dilution, Tumor marker, Thyroid carcinoma

*Corresponding author E-mail address: ausavarat.s@gmail.com

การศึกษาค่าความไวและการเจาะจงในการตรวจวิเคราะห์ ซีรัมไทโรกลอบูลินในผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมไทรอยด์ ชนิด differentiated

อัญชลี ไหลพิริยกุล¹ บุษรา สัตยาบรรพ¹ บุญธรรม อมรกิจติเจริญ¹ จิราพร ศรีประภาภรณ์¹
และสุรัสวดี อัสวรัตน์^{1, 2*}

¹ห้องปฏิบัติการเคมีนิวเคลียร์ สาขาวิชาเวชศาสตร์นิวเคลียร์ ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
มหาวิทยาลัยมหิดล บางกอกน้อย กรุงเทพมหานคร

²ภาควิชาพยาธิวิทยาคลินิก คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล บางกอกน้อย กรุงเทพมหานคร

บทคัดย่อ

ปัจจัยที่อาจส่งผลกระทบต่อ การตรวจวิเคราะห์ซีรัมไทโรกลอบูลิน (Tg) สำหรับโรคมะเร็งต่อมไทรอยด์ ได้แก่ ค่าความไวของการทดสอบ การรบกวนจากแอนติบอดีต่อไทโรกลอบูลิน (TgAb) และผู้ป่วยที่มีค่าไทโรกลอบูลินสูงซึ่งต้องทำการเจาะจง ดังนั้นห้องปฏิบัติการควรดำเนินการวิเคราะห์ปัจจัยดังกล่าว รวมถึงหาแนวทางในการตรวจวิเคราะห์สำหรับโรคมะเร็งต่อมไทรอยด์ การศึกษานี้ผู้วิจัยวิเคราะห์ค่าความไวของการทดสอบ Tg , TgAb และ thyroid stimulating hormone (TSH) ตามวิธีการของ National Academy of Biochemistry โดยใช้หลักการ electrochemiluminescence immunoassay มีค่าเท่ากับ 0.11 ng/mL, 28.3 IU/mL และ 0.014 μ IU/mL ตามลำดับ เมื่อใช้ functional sensitivity ของ TgAb ที่ได้จากการศึกษานี้ พบว่ามีผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ที่จัดเป็น TgAb-positive จำนวน 20.9 เปอร์เซ็นต์ จากผู้ป่วยจำนวน 1,426 ราย การวิเคราะห์ค่าซีรัมไทโรกลอบูลินและระดับสัญญาณการตรวจวิเคราะห์ก่อนการเจาะจง (undiluted signal) จำนวน 343 ราย พบความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงระหว่างค่าซีรัมไทโรกลอบูลินและ undiluted signal จนถึง 5,079,926 relative light units (RLU) ($r^2 = 0.98$) ในกรณีที่ผู้ป่วยมีค่าซีรัมไทโรกลอบูลินสูงและมีค่า undiluted signal น้อยกว่า 5,000,000 RLU ควรทำการเจาะจงที่ 1:10 หากมีค่า undiluted signal มากกว่า 5,000,000 RLU ให้ทำการเจาะจงที่ 1:100 เมื่อเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าซีรัมไทโรกลอบูลินเมื่อทำการเจาะจงที่ต่างกันนี้ จำนวน 45 ราย มีค่าต่างกัน 4.2 เปอร์เซ็นต์ โดยไม่เกิน total allowable error ของ Tg เท่ากับ 21.9 เปอร์เซ็นต์ การศึกษานี้ทำให้ห้องปฏิบัติการสามารถบริการผู้ป่วยได้อย่างถูกต้อง แม่นยำและมีประสิทธิภาพสูงสุด สามารถเป็นแนวทางหรือแหล่งอ้างอิงได้ในอนาคต

คำสำคัญ: ไทโรกลอบูลิน การเจาะจง สารบ่งชี้มะเร็ง มะเร็งต่อมไทรอยด์

*ผู้รับผิดชอบบทความ E-mail address: ausavarat.s@gmail.com

บทนำ

ไทโรกลอบูลิน (Thyroglobulin; Tg) เป็นไกลโคโปรตีนที่สร้างจากเซลล์ของต่อมไทรอยด์ มีขนาดโมเลกุล 660,000 ดาลตัน เก็บสะสมอยู่ใน lumen ของ follicle ในต่อมไทรอยด์ มีหน้าที่จับกับไอโอดีนเพื่อสังเคราะห์ฮอร์โมนไทรอยด์ โดยระดับของไทโรกลอบูลินจะขึ้นอยู่กับการจับได้แก่ ขนาดของต่อมไทรอยด์ ความสามารถในการหลั่งไทโรกลอบูลินของต่อมไทรอยด์ในแต่ละบุคคล การอักเสบหรือการติดเชื้อของต่อมไทรอยด์ การทำหัตถการที่กระทบต่อต่อมไทรอยด์ และที่สำคัญที่สุดคือระดับของ thyroid stimulating hormone (TSH) ที่มากระตุ้นต่อมไทรอยด์⁽¹⁾ เนื่องจากไทโรกลอบูลินมีความจำเพาะต่อเซลล์ของต่อมไทรอยด์ ซีรัมไทโรกลอบูลินจึงใช้เป็นสารบ่งชี้การเกิดมะเร็ง (tumor marker) ในการติดตามการดำเนินโรคในผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด differentiated thyroid carcinoma (DTC) หลังการรักษาด้วยการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ นอกจากนี้การตรวจซีรัมไทโรกลอบูลินยังอาจใช้ในการช่วยวินิจฉัย congenital hypothyroidism และ thyrotoxicosis factitia ได้อีกด้วย⁽²⁾

การตรวจวิเคราะห์ซีรัมไทโรกลอบูลินสามารถตรวจด้วยวิธีเรดิโออิมมูโนแอสเสย์ (radioimmunoassay; RIA) วิธีอิมมูโนเมตริกซ์แอสเสย์ (immuno-metric assay; IMA) และวิธี liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC MS/MS) ซึ่งวิธีการตรวจ immunometric assay ได้รับความนิยมสูง เนื่องจากสามารถทำการตรวจด้วยเครื่องวิเคราะห์อัตโนมัติ ทำให้ได้ผลรวดเร็ว แต่มีข้อเสียคืออาจมีการรบกวนจาก TgAb ได้มากกว่าวิธีอื่น⁽³⁾

การตรวจวิเคราะห์ซีรัมไทโรกลอบูลินนอกจากจะแบ่งตามหลักการตรวจวิเคราะห์แล้วยังสามารถแบ่งการตรวจได้จากค่า functional sensitivity ซึ่ง Spencer CA. และคณะ⁽⁴⁾ ได้นิยาม

ค่า functional sensitivity ว่าเป็นค่าความไวที่มีค่า coefficient of variation (CV) อยู่ที่ 20 เปอร์เซ็นต์วิเคราะห์โดยใช้ตัวอย่างและวัสดุสอบเทียบที่แตกต่างกันอย่างน้อย 2 ชุด ในระยะเวลา 6 ถึง 12 เดือน โดยในยุคแรกการตรวจวิเคราะห์ซีรัมไทโรกลอบูลินมีค่า functional sensitivity อยู่ที่ประมาณ 1 ng/mL ซึ่งได้แก่การตรวจด้วยหลักการ RIA และ LC MS/MS ส่วนในยุคที่สองมีค่า functional sensitivity สูงขึ้นประมาณสิบเท่าเป็น 0.1 ng/mL ได้แก่การตรวจด้วยหลักการ IMA จึงเป็นเหตุผลว่าวิธี IMA ได้รับความนิยมสูงสุดในปัจจุบัน เนื่องจากมีความไวสูงและสามารถตรวจวิเคราะห์ได้ง่ายและรวดเร็ว

ค่าอ้างอิงสำหรับซีรัมไทโรกลอบูลินของคนที่มีต่อมไทรอยด์ทำงานปกติ (euthyroid) มีค่าอยู่ระหว่าง 3.5-77 ng/mL⁽⁵⁾ แต่ค่าอ้างอิงนี้ไม่สามารถนำมาใช้กับผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ที่ทำการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ทั้งหมดหรือเกือบทั้งหมด ตาม American Thyroid Association guidelines (ATA) 2015⁽⁶⁾ มีการใช้ค่าตัดแบ่ง (cutoff) สำหรับผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ที่มี excellent response ต่อการรักษาโดยที่ TSH-suppressed Tg น้อยกว่า 0.2 ng/mL (ค่าซีรัมไทโรกลอบูลินที่ตรวจในขณะที่ได้รับยาฮอร์โมนไทรอยด์) และ TSH-stimulated Tg น้อยกว่า 1 ng/mL (ค่าซีรัมไทโรกลอบูลินที่ตรวจในขณะที่หยุดยาฮอร์โมนไทรอยด์หรือได้รับ recombinant human TSH โดยกำหนดให้ TSH ขณะนั้นมีค่ามากกว่า 30 μ IU/mL) ดังนั้นห้องปฏิบัติการควรดำเนินการหาค่าความไวที่ห้องปฏิบัติการสามารถวิเคราะห์ได้จริง เพื่อให้มีความไวเพียงพอหรือไม่น้อยกว่า 0.2 ng/mL ตาม American Thyroid Association guidelines (ATA) 2015

ปัจจัยที่อาจมีผลกระทบต่อค่าซีรัมไทโรกลอบูลิน⁽⁷⁾ มีดังนี้ 1) between-method discordances ถึงแม้ว่าจะมีมาตรฐานที่ใช้สำหรับเทียบมาตรฐาน

ซีรัมไทโรกลอบูลิน ได้แก่ Certified Reference Material, CRM-457 ซึ่งช่วยลดความแตกต่างของค่าซีรัมไทโรกลอบูลินระหว่างวิธีการตรวจวัดในแต่ละห้องปฏิบัติการ อย่างไรก็ตามค่าซีรัมไทโรกลอบูลินก็อาจมีความแตกต่างกันได้ เนื่องจากลักษณะโครงสร้างทางโมเลกุลของไทโรกลอบูลินอาจมีความหลากหลาย (heterogeneity) และน้ำยาของบริษัทใช้แอนติบอดีต่อไทโรกลอบูลินในการตรวจวิเคราะห์แตกต่างกัน ในทางปฏิบัติจึงแนะนำให้ส่งตรวจและติดตามค่าซีรัมไทโรกลอบูลินจากห้องปฏิบัติการเดิม 2) interferences หรือการรบกวนการตรวจซีรัมไทโรกลอบูลินที่พบบ่อยได้แก่ TgAb และ Human anti-mouse antibody (HAMA) โดยที่การรบกวนจาก TgAb ในการตรวจ IMA มักทำให้ค่าซีรัมไทโรกลอบูลินต่ำกว่าความเป็นจริง (underestimation) พบได้ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ที่มี TgAb-positive ประมาณ 20-25%^(7,8) ดังนั้นแพทย์ควรส่งตรวจ Tg คู่กับการตรวจ TgAb ซึ่งหากพบว่าการรบกวนจาก TgAb มักจะใช้ค่าของ TgAb เป็นสารบ่งชี้มะเร็งทดแทน (surrogate marker) การใช้ค่าไทโรกลอบูลิน ในขณะที่การรบกวนจาก HAMA มักทำให้ค่าซีรัมไทโรกลอบูลินสูงกว่าความเป็นจริง (overestimation) พบได้ประมาณ 0.5% เนื่องจากน้ำยามักใส่ blockers เพื่อลดการรบกวนจาก HAMA ไว้แล้ว และ 3) functional sensitivity เป็นค่าความไวของการตรวจวิเคราะห์ที่มี CV เท่ากับ 20% โดยที่ National Academy of Biochemistry (NACB) แนะนำให้ห้องปฏิบัติการดำเนินการวิเคราะห์ค่า functional sensitivity ของแต่ละห้องปฏิบัติการเอง ซึ่งได้แก่ตรวจวิเคราะห์ค่า functional sensitivity ของ TSH, Tg และ TgAb ทั้งนี้เพื่อประเมินความสามารถของแต่ละการทดสอบ เนื่องจากแพทย์จะใช้ติดตามผลการรักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ทุก 6 ถึง 12 เดือน รวมถึงสามารถใช้ functional sensitivity

เป็นค่าตัดแบ่งสำหรับการกำหนดผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ที่มี TgAb-positive ได้⁽⁸⁾ การใช้ค่าอ้างอิงของค่าแอนติบอดีต่อไทโรกลอบูลินอาจมีค่าสูงเกินไปในการกำหนดผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ที่มี TgAb-positive เนื่องจากค่าอ้างอิงดังกล่าวใช้สำหรับการวินิจฉัยผู้ป่วยที่มี autoimmune thyroid disease ในทางกลับกันหากใช้ค่า lower limit ก็อาจมีค่าต่ำเกินไปทำให้ผู้ป่วยเกือบทุกรายจัดเป็น TgAb-positive ทั้งหมด ดังนั้นการใช้ functional sensitivity เป็นค่าตัดแบ่งสำหรับการกำหนดผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ที่มี TgAb-positive จึงอาจเหมาะสมกว่า ทั้งนี้ผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ที่มี TgAb-positive อาจจะไม่มีการรบกวนค่าซีรัมไทโรกลอบูลินทุกราย แต่มิรายงานผู้ป่วยที่มี TgAb สูงจะมีแนวโน้มหรือโอกาสที่เกิดการรบกวนได้มากกว่าผู้ป่วยที่มี TgAb ต่ำ⁽⁹⁾ การพิสูจน์ว่าซีรัมไทโรกลอบูลินของผู้ป่วยมี TgAb interference หรือไม่ สามารถทำได้โดยการตรวจซีรัมไทโรกลอบูลินด้วยหลักการที่แตกต่างกัน ได้แก่ การตรวจด้วยวิธี RIA และ IMA หากพบว่ามี RIA/IMA discordance จึงจะสรุปได้ว่ามี TgAb interference จริง ซึ่งในทางปฏิบัติอาจไม่ได้มีการพิสูจน์ เนื่องจากว่าแพทย์สามารถใช้ TgAb เป็น surrogate marker แทนได้

นอกจากปัจจัยที่อาจมีผลกระทบต่อ การตรวจซีรัมไทโรกลอบูลินดังกล่าวแล้ว ยังมีข้อควรพิจารณาอื่นอีกดังนี้ โดยทั่วไปแล้วผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ที่ได้รับการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ทั้งหมดหรือเกือบทั้งหมดและตามด้วยการรักษาด้วยไอโอดีนรังสีแล้วจะได้รับยาฮอร์โมนไทรอยด์ เพื่อทดแทน (replacement) ต่อมไทรอยด์ที่ถูกตัดออกไปและกดการทำงานของ TSH ของเนื้อเยื่อไทรอยด์ที่เหลืออยู่ ผู้ป่วยจะได้รับการประเมินผลการรักษาโดยการตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ T4, TSH, Tg และ TgAb ทุก 6 ถึง 12 เดือน

ผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ที่ยังมีการดำเนินโรคอยู่อาจมีค่า TSH-stimulated Tg สูงกว่า TSH-suppressed Tg ได้ถึง 10 เท่า⁽¹⁰⁾ แพทย์จึงนิยมใช้ TSH-stimulated Tg ในการประเมินผลการรักษาหลังให้ไอโอดีนรังสี เนื่องจากมีความไวสูงกว่า และใช้ค่า TSH-suppressed Tg เพื่อติดตามโอกาสการกลับเป็นซ้ำ โดยที่ผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องหยุดยาฮอร์โมนไทรอยด์

นอกจากนี้ค่าซีรัมไทโรกลอบูลินในผู้ป่วยบางรายอาจมีค่าสูงเกินกว่าช่วงค่าการตรวจวิเคราะห์ (measuring range) ของเครื่องตรวจวิเคราะห์ ทำให้ต้องเจือจาง (dilution) ซีรัมผู้ป่วยที่มีค่าสูงนี้เพื่อให้แพทย์สามารถติดตามผลการรักษาผู้ป่วยได้ การเจือจางซีรัมผู้ป่วยทำให้ห้องปฏิบัติการใช้เวลาและน้ำยาในการตรวจวิเคราะห์มากขึ้น ซึ่งผู้วิจัยพบประมาณ 100-150 รายต่อปีหรือประมาณ 3% จากจำนวนส่งตรวจที่ตรวจซีรัมไทโรกลอบูลินทั้งหมด

การศึกษาวิจัยนี้ผู้วิจัยตรวจวิเคราะห์ค่า functional sensitivity ของ Tg, TgAb และ TSH เพื่อประเมินความไวของการทดสอบว่าเพียงพอสำหรับการตรวจติดตามผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ตาม American Thyroid Association guidelines (ATA) 2015 และการหาค่า Functional sensitivity ของ TgAb เพื่อใช้เป็นค่าตัดแบ่งสำหรับการกำหนดผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ที่มี TgAb-positive พร้อมทั้งศึกษาวิธีการเจือจางซีรัมผู้ป่วยที่เหมาะสมโดยพิจารณาจากระดับสัญญาณการตรวจวิเคราะห์ก่อนการเจือจาง (undiluted signal) รวมถึงเสนอแนวทางในการตรวจวิเคราะห์ซีรัมไทโรกลอบูลินสำหรับโรคมะเร็งต่อมไทรอยด์ เพื่อให้สามารถบริการผู้ป่วยได้อย่างถูกต้อง แม่นยำ ใช้น้ำยาในการตรวจวิเคราะห์ได้อย่างมีประสิทธิภาพและลดเวลาในการตรวจวิเคราะห์ ทั้งนี้เพื่อให้เกิดมีประสิทธิภาพและประโยชน์สูงสุดแก่ผู้ป่วยและห้องปฏิบัติการ

วัสดุและวิธีการ

การศึกษาวิจัยนี้ผ่านการรับรองจากจริยธรรมการวิจัยในคนจากคณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล (COA no. Si725/2016) ผู้วิจัยศึกษาประสิทธิภาพของการตรวจวิเคราะห์ Tg, TgAb และ TSH โดยทำการวิเคราะห์หาค่า functional sensitivity และศึกษาแนวทางในการเจือจางซีรัมไทโรกลอบูลินในกรณีที่มีค่าเกิน measuring range โดยทำการศึกษาในห้องปฏิบัติการเคมีนิวเคลียร์ สาขาวิชาเวชศาสตร์นิวเคลียร์ ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดลซึ่งผ่านการรับรองมาตรฐาน ISO 15189 จากสำนักมาตรฐานห้องปฏิบัติการกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2551 จนถึงปัจจุบัน สำหรับการตรวจวิเคราะห์ซีรัม TSH, Tg และ TgAb ทั่วไปนั้นจะตรวจเลือดจาก clotted blood tube ที่มีเลือดปริมาณอย่างน้อย 2 mL ส่งตรวจถึงห้องปฏิบัติการภายใน 2 ชั่วโมงหลังเจาะเลือด ตรวจวิเคราะห์ด้วยเครื่องวิเคราะห์อัตโนมัติ cobas e411 ของบริษัท Roche Diagnostics ใช้หลักการ electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) ทำการทดสอบความแม่นยำ (precision) โดยใช้ control serum 2 ระดับ ได้แก่ within run precision โดยการทำการตรวจวิเคราะห์ซ้ำต่อเนื่องภายในวันเดียวกัน จำนวน 21 ครั้ง และ between run precision เป็นค่า internal quality control ระหว่างเดือนกันยายน 2557-เดือนสิงหาคม 2559 โดยทำการตรวจวิเคราะห์ทุกวัน วันละ 1 ครั้ง ต่อการทดสอบ จำนวน 669 ครั้ง ห้องปฏิบัติการทำการทดสอบความถูกต้องของการทดสอบ (accuracy) โดยทำ external quality assurance ร่วมกับโปรแกรม Randox International Quality Assessment Scheme (RIQAS) โดยมีรายละเอียดของแต่ละการทดสอบดังตารางที่ 1

Table 1 In house precision study for each reagent

Test	Reagents	Measuring range	Limit of Blank	Limit of Detection	Limit of Quantitation	Within-run precision (in house) (n=21)		Between-run precision (in house) (n=669)		SDI (in house) (n=27)
TSH	Elecys® TSH	0.005-100 µIU/mL	NA	0.005 µIU/mL	NA	PreciControl Universal 1 0.6 %	PreciControl Universal 2 1.3 %	PreciControl Universal 1 3.5 %	PreciControl Universal 2 3.8 %	0.60
Thyroglobulin	Elecys® Tg II	0.04-500 ng/mL	0.02 ng/mL	0.04 ng/mL	0.1 ng/mL	PreciControl Universal 1 1.2 %	PreciControl Universal 2 1.2 %	PreciControl Universal 1 4.2 %	PreciControl Universal 2 3.9 %	0.25
Thyroglobulin antibodies	Elecys® Anti-Tg	10-4000 IU/mL	NA	<10.0 IU/mL	NA	PreciControl Thyro 1 4.8 %	PreciControl Thyro 2 5.9 %	PreciControl Thyro 1 8.4 %	PreciControl Thyro 2 7.6 %	0.49

SDI = Standard Deviation Index, our laboratory performance from the participation of Randox International Quality Assessment Scheme (RIQAS)
NA = Not available

ในการวิเคราะห์ค่า functional sensitivity ของ Tg, TgAb และ TSH ผู้วิจัยคัดเลือกซีรัมเพื่อทำการเตรียม pooled serum สำหรับแต่ละการทดสอบ จากตัวอย่างเลือดที่เหลือจากงานบริการของห้องปฏิบัติการเคมีนิวเคลียร์ ระหว่างเดือนกันยายน 2557-เดือนสิงหาคม 2559 โดยเตรียม pooled serum ที่มีค่าแตกต่างกันจำนวน 6 ระดับ ระดับละประมาณ 5 mL เพื่อแบ่งไว้ทำการทดสอบอย่างน้อย 24 หลอด หลอดละ 200 μ L โดยทำการทดสอบหนึ่งครั้งต่อสัปดาห์สำหรับแต่ละการทดสอบในแต่ละระดับ ให้ได้ตัวอย่างน้อยจำนวน 24 ครั้ง โดยครอบคลุมน้ำยาและวัสดุสอบเทียบที่แตกต่างกันอย่างน้อย 2 ชุด และมีผู้วิเคราะห์อย่างน้อย 2 คน ทำการตรวจวิเคราะห์ครอบคลุมระยะเวลา 6 เดือน ตามวิธีการของ National Academy of Biochemistry (NACB)⁽⁴⁾ ข้อมูลที่ได้จะนำเสนอในรูปของ mean, SD และ CV วิเคราะห์ precision profile โดยใช้ non-linear regression curve ด้วยโปรแกรม Microsoft excel 2010 พร้อมทั้งวิเคราะห์การใช้ functional sensitivity ของ TgAb ในการกำหนดผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ที่มี TgAb-positive เปรียบเทียบกับค่าอ้างอิงของค่าแอนติบอดีต่อไทโรกลอบูลิน จำนวน 1,426 ราย

ในการศึกษาค่าซีรัมไทโรกลอบูลินและระดับสัญญาณการตรวจวิเคราะห์ก่อนการเจือจาง (undiluted signal) ผู้วิจัยเก็บข้อมูลของสิ่งส่งตรวจที่ส่งมายังห้องปฏิบัติการเคมีนิวเคลียร์ ระหว่างเดือนกันยายน 2557-เดือนพฤศจิกายน 2559 ทั้งนี้ผู้วิจัยเลือกเฉพาะตัวอย่างที่มีผลการตรวจทั้ง Tg และ TgAb ในตัวอย่างเดียวกัน โดยตัวอย่างนั้นต้องมีค่า TgAb น้อยกว่า 40 IU/mL และมีค่า Tg อยู่ในช่วงค่ารายงานผล (reportable range) ระหว่าง 0.04-50,000 ng/mL รวมเข้ามาในการเขียนกราฟ ดังนั้นจึงเหลือข้อมูลอีก 343 ราย แบ่งเป็นตัวอย่างที่มีค่า

Tg ระหว่าง 0.04-500 ng/mL จำนวน 251 ราย และมีค่า 500-50,000 ng/mL จำนวน 92 ราย ในกรณีที่ผู้ป่วยมีค่าซีรัมไทโรกลอบูลินมากกว่า 500 ng/mL จะทำการเจือจางที่ 1:10 หรือ 1:100 แล้วแต่ความเหมาะสม เพื่อให้สามารถตรวจวิเคราะห์ซีรัมไทโรกลอบูลินได้สูงถึง 50,000 ng/mL ผู้วิจัยนำข้อมูลระหว่างค่าซีรัมไทโรกลอบูลินและ undiluted signal มาเขียนกราฟ เพื่อหาค่า cutoff ที่ undiluted signal มีความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงกับค่าซีรัมไทโรกลอบูลิน

ในการเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าซีรัมไทโรกลอบูลินเมื่อทำการเจือจางที่ 1:10 และ 1:100 โดยคัดเลือกซีรัมที่มีค่าซีรัมไทโรกลอบูลินระหว่าง 500-5,000 ng/mL จำนวน 45 ราย จาก 92 ราย ที่มีผลการเจือจางทั้งสองระดับอยู่แล้ว ซึ่งได้ทำการทดสอบให้ครอบคลุมน้ำยาและวัสดุสอบเทียบที่แตกต่างกันอย่างน้อย 2 ชุด และเปรียบเทียบความแตกต่างโดยใช้ t-test ด้วยโปรแกรม SPSS version 18 โดยกำหนดระดับนัยสำคัญที่ 0.05

การวิเคราะห์ประสิทธิภาพของการตรวจวิเคราะห์ซีรัมไทโรกลอบูลินโดยพิจารณาจากค่า undiluted signal เพื่อเลือกวิธีการเจือจางที่เหมาะสมในตัวอย่างเลือดอีก 100 ราย โดยทำการวิเคราะห์ความสอดคล้องของผลการตรวจวิเคราะห์ ระยะเวลา และค่าใช้จ่าย เมื่อดำเนินการตรวจวิเคราะห์ซีรัมไทโรกลอบูลินตามแนวทางที่ผู้วิจัยนำเสนอ

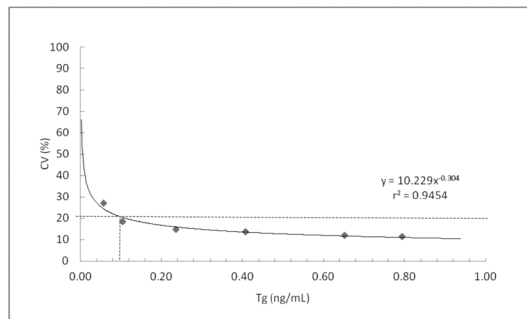
ผลการวิจัย

การวิเคราะห์ค่า functional sensitivity ของ Tg, TgAb และ TSH จาก precision profile ตาม National Academy of Biochemistry (NACB) ได้ผลดังรูปที่ 1 และตารางที่ 2 เมื่อแทนค่า CV เท่ากับ 20 เปอร์เซนต์ลงในสมการ non-linear regression curve ของแต่ละการทดสอบพบว่า functional sensitivity ของ Tg, TgAb และ

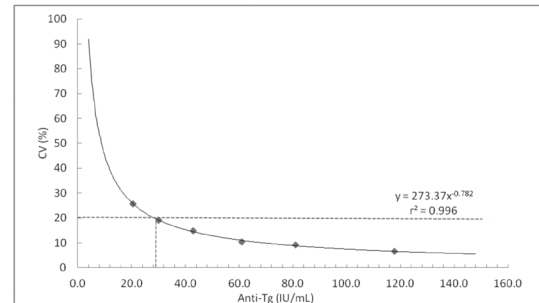
TSH มีค่าเท่ากับ 0.11 ng/mL, 28.3 IU/mL และ 0.014 μ IU/mL ตามลำดับ และเมื่อใช้ functional sensitivity ของ TgAb ในการกำหนดผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ที่มี TgAb-positive เปรียบเทียบกับค่าอ้างอิงของค่าแอนติบอดีต่อไทโรกลอบูลิน จำนวน 1,426 ราย พบว่า เมื่อใช้ lower limit ของการทดสอบที่กำหนดจากเอกสารใบกำกับน้ำยา (≥ 10 IU/mL) จะมีผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ที่จัดเป็น TgAb-

positive จำนวน 80.3 เปอร์เซ็นต์ เมื่อใช้ functional sensitivity (≥ 30 μ IU/mL) ที่ได้จากการศึกษานี้ มีผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ที่จัดเป็น TgAb-positive จำนวน 20.9 เปอร์เซ็นต์ เมื่อใช้ค่าอ้างอิงของค่าแอนติบอดีต่อไทโรกลอบูลิน (≥ 115 IU/mL) มีผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ที่จัดเป็น TgAb-positive จำนวน 10.7 เปอร์เซ็นต์ ดังตารางที่ 3

(a)



(b)



(c)

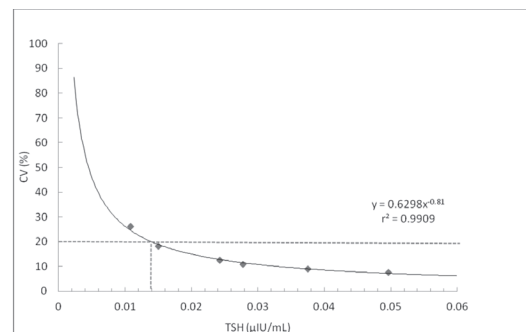


Fig 1 Precision profile of Tg, TgAb and TSH; (a) Precision profile of Tg represented in house functional sensitivity of Tg at 0.11 ng/mL, (b) Precision profile of TgAb represented in house functional sensitivity of TgAb at 28.3 IU/mL, (c) Precision profile of TSH represented in house functional sensitivity of TSH at 0.014 μ IU/mL

Table 2 Precision profile of the pooled serum of Tg, TgAb and TSH

	Tg II (ng/mL)			TgAb (IU/mL)			TSH (μIU/mL)		
	Mean (n=24)	SD	CV (%)	Mean (n=24)	SD	CV (%)	Mean (n=24)	SD	CV (%)
Pool 1	0.06	0.02	27.1	20.5	5.3	25.8	0.011	0.003	26.1
Pool 2	0.11	0.02	18.3	30.1	5.8	19.2	0.015	0.003	18.2
Pool 3	0.24	0.04	14.8	43.0	6.3	14.7	0.024	0.003	12.6
Pool 4	0.41	0.06	13.5	60.9	6.3	10.3	0.028	0.003	10.9
Pool 5	0.65	0.08	12.0	81.0	7.3	9.1	0.038	0.003	9.0
Pool 6	0.79	0.09	11.3	117.8	7.8	6.6	0.050	0.004	7.5
Note	TgAb < 40 IU/mL			Tg < 2000 ng/mL			-		

Table 3 Prevalence of TgAb-positive patients using different cutoff level

Criteria	Cutoff value (IU/mL)	Prevalence of TgAb-positive patients (%) (n=1,426)
Lower limit of detection*	≥ 10	80.3%
In house functional sensitivity	≥ 30	20.9%
Reference range*	≥ 115	10.7%

* Lower limit of detection and Reference range from Elecsys® Tg II reagent leaflet

การศึกษาค่าซีรัมไทโรกลอบูลินและ undiluted signal จำนวน 343 ราย โดยทำการบันทึกกราฟระหว่างค่าซีรัมไทโรกลอบูลินระหว่าง 0.04-50,000 ng/mL ได้กราฟแบบ exponential ดังรูปที่ 2 โดยมีความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงระหว่างค่าซีรัมไทโรกลอบูลินและ undiluted signal จนถึง

5,079,926 RLU โดยมีค่า r^2 เท่ากับ 0.98 แสดงว่าค่าซีรัมไทโรกลอบูลินแปรผันตามกับ undiluted signal จนถึงระดับสัญญาณดังกล่าว เมื่อนำข้อมูล undiluted signal ที่สูงขึ้นมาคำนวณจะทำให้ค่า r^2 ลดลงตามลำดับ

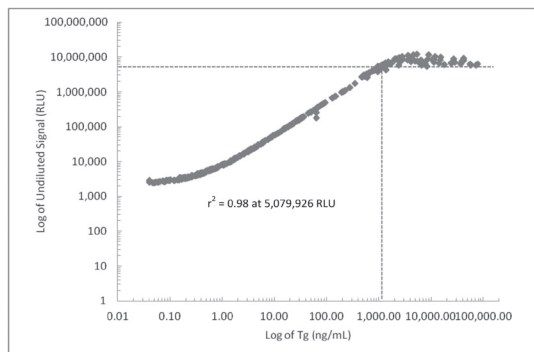


Fig 2 Log of undiluted signal versus log of Tg concentration. Linear regression was obtained until the undiluted signal reaches at 5,079,926 RLU (n=274) from all data (n=343).

การเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าซีรัมไทโรกลอบูลินเมื่อทำการเจือจางที่ 1:10 และ 1:100 โดยตรวจวิเคราะห์ค่าซีรัมไทโรกลอบูลินระหว่าง 500-5,000 ng/mL จำนวน 45 ราย พบว่าค่าซีรัมไทโรกลอบูลินที่ทำการเจือจางที่ 1:10 จะมีค่ามากกว่าการเจือจางที่ 1:100 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) (ความแตกต่างเฉลี่ยเท่ากับ 4.2 เปอร์เซ็นต์) ดังนั้นจึงควรทำการเจือจางจาก 1:10 ก่อน หากมีค่าซีรัมไทโรกลอบูลินมากกว่า 5,000 ng/mL จึงทำการเจือจางที่ 1:100 ตามลำดับ อย่างไรก็ตามค่าที่ได้จากการเจือจางที่ 1:10 และ 1:100 ที่แตกต่างกันนี้มีค่าไม่เกิน total allowable error (TEa) ของค่าไทโรกลอบูลิน ซึ่งกำหนดที่ 21.9 เปอร์เซ็นต์⁽¹¹⁾ ดังรูปที่ 3

แนวทางการตรวจวิเคราะห์ซีรัมไทโรกลอบูลินสำหรับโรคเมรังค์ต่อมไทรอยด์แสดงดังรูปที่ 4 เมื่อทำการวิเคราะห์ประสิทธิภาพของแนวทางการตรวจวิเคราะห์ซีรัมไทโรกลอบูลินที่น่าเสนอนี้ ผู้ป่วยที่มีประวัติค่าซีรัมไทโรกลอบูลินมาก่อน ให้พิจารณาว่าค่า

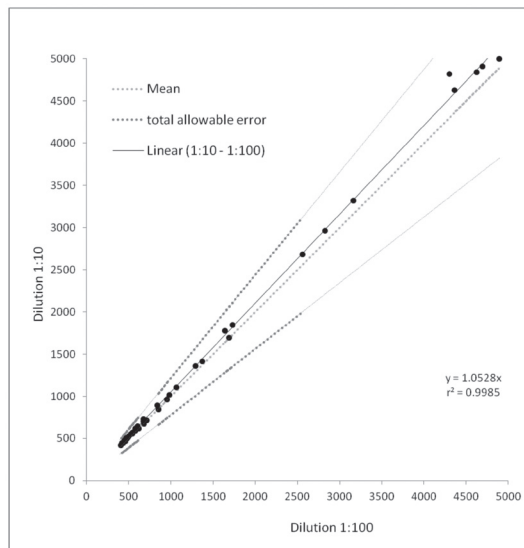


Fig 3 Tg values from 1:10 dilution versus 1:100 dilution of the same samples. (n=45)

ซีรัมไทโรกลอบูลินที่ตรวจในขณะนั้นว่าเป็นการตรวจ suppressed Tg หรือ stimulated Tg จากนั้นดูประวัติย้อนหลังของค่าดังกล่าว แล้วจึงเลือกการเจือจางที่เหมาะสม ในกรณีที่ผู้ป่วยยังไม่เคยมีประวัติค่าซีรัมไทโรกลอบูลินมาก่อนและเมื่อตรวจวิเคราะห์ในครั้งแรกแล้วมีค่าซีรัมไทโรกลอบูลินสูงมากกว่า 500 ng/mL จำเป็นต้องทำการเจือจางความเข้มข้น โดยให้เลือกวิธีการเจือจางโดยพิจารณาจาก undiluted signal ในผู้ป่วยอีก 100 ราย หากมีค่าน้อยกว่า 5,000,000 RLU ให้เลือกการเจือจางที่ 1:10 มีโอกาสที่ค่าซีรัมไทโรกลอบูลินระหว่าง 500-5,000 ng/mL อยู่ที่ 27 ราย จาก 30 ราย หรือเท่ากับ 90 เปอร์เซ็นต์ ในขณะที่ถ้า undiluted signal ตั้งแต่ 5,000,000 RLU ขึ้นไป ให้เลือกการเจือจางที่ 1:100 มีโอกาสที่ค่าซีรัมไทโรกลอบูลินระหว่าง 5,000-50,000 ng/mL อยู่ที่ 33 ราย จาก 70 ราย หรือเท่ากับ 47.1 เปอร์เซ็นต์ ดังรูปที่ 4

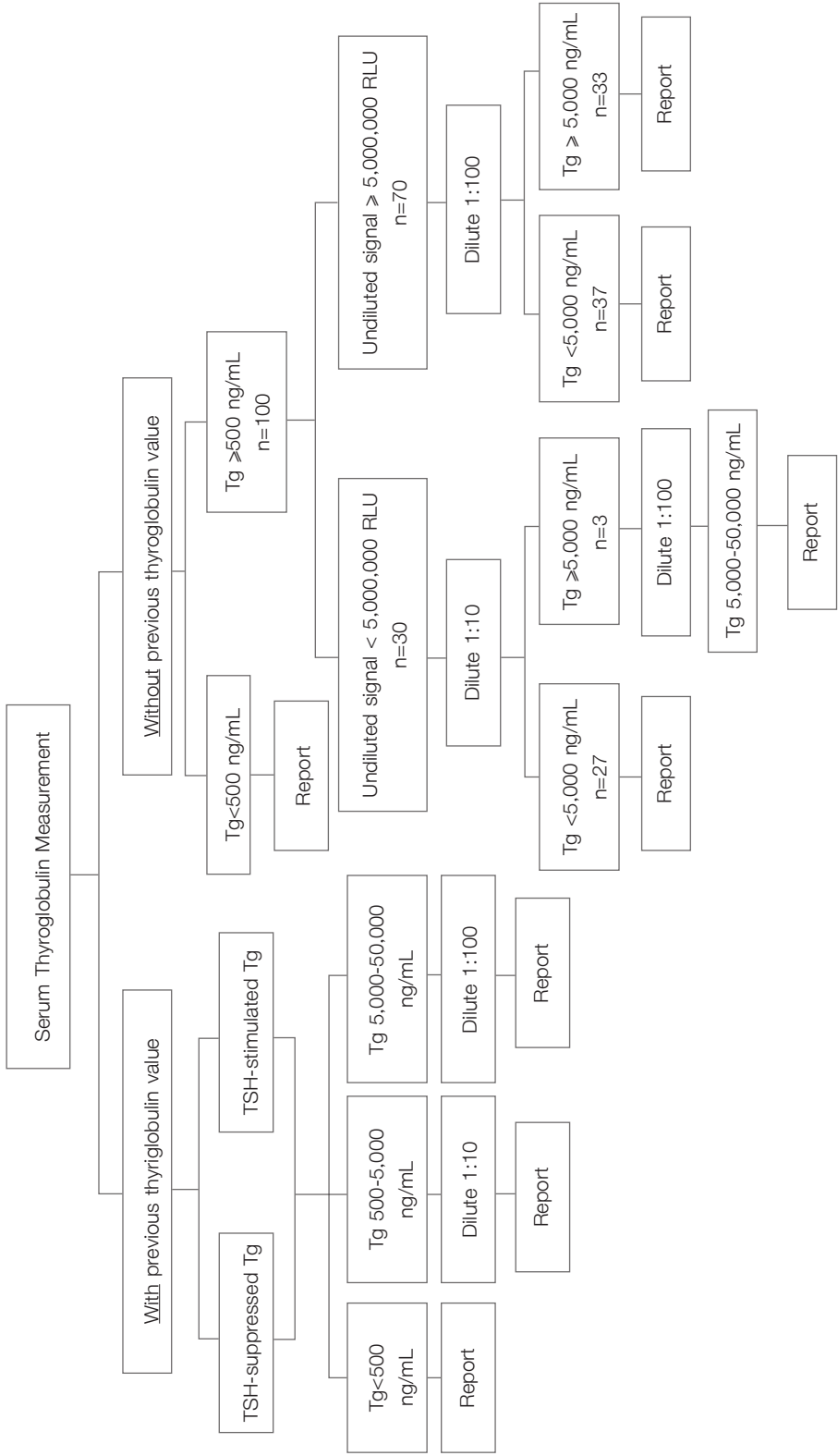


Fig 4 Serum thyroglobulin measurement protocol for differentiated thyroid carcinoma based on previous data and undiluted signal

เมื่อทำการเปรียบเทียบการตรวจวิเคราะห์ซีรัมไทโรกลอบูลินตามวิธีเดิมกับวิธีที่นำเสนอใหม่ โดยพิจารณาจากค่า undiluted signal ยังคงความ

สอดคล้อง (agreement) ของค่าซีรัมไทโรกลอบูลินคือ มีค่าไม่เกิน TEa ทั้งยังสามารถลดระยะเวลาในการตรวจวิเคราะห์และลดค่าใช้จ่ายต่อการทดสอบ

Table 4 Indicators of the serum thyroglobulin measurement in cases without previous Tg value using routine protocol versus improved protocol based on undiluted signal

Indicators	Conditions	Tg (ng/mL)		
		< 500	500 - 5,000	5,000 – 50,000
Agreement (TEa < 21.9 %)	Routine protocol	100 %	100 %	100 %
	Improved protocol	100 %	100 %	100 %
Turnaround time (TAT)	Routine protocol	1.5 hrs	2 hrs	2.5 hrs
	Improved protocol	1.5 hrs	2 hrs	2 hrs
Cost per unit (times)	Routine protocol	1x	2x	3x
	Improved protocol	1x	2x	2x

อีกด้วย ดังตารางที่ 4 วิจารณ์

การตรวจวิเคราะห์ซีรัมไทโรกลอบูลินสำหรับโรคมะเร็งต่อมไทรอยด์ ควรคำนึงปัจจัยที่อาจมีผลกระทบต่อค่าความถูกต้องและควรเลือกใช้วิธีการทดสอบที่มีความไวเพียงพอต่อการตรวจติดตามโรค ซึ่งผู้วิจัยทำการศึกษาค่าความไวและการเจือจางในการตรวจวิเคราะห์ซีรัมไทโรกลอบูลินในผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด differentiated โดยการศึกษาประกอบด้วย การตรวจวิเคราะห์ค่า functional sensitivity ของ TSH, Tg และ TgAb เพื่อประเมินความไวของการทดสอบว่าเพียงพอสำหรับการตรวจติดตามผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ตาม American Thyroid Association guidelines (ATA) 2015 และหาค่า Functional sensitivity ของ TgAb เพื่อใช้เป็นค่าตัดแบ่งสำหรับการกำหนดผู้ป่วยมะเร็งต่อม

ไทรอยด์ที่มี TgAb-positive พร้อมทั้งศึกษาวิธีการเจือจางซีรัมผู้ป่วยที่เหมาะสมโดยพิจารณาจากระดับสัญญาณการตรวจวิเคราะห์ก่อนการเจือจาง (undiluted signal) เปรียบเทียบความแตกต่างของค่าซีรัมไทโรกลอบูลินเมื่อทำการเจือจางที่ 1:10 และ 1:100 และวิเคราะห์ถึงประสิทธิภาพจากตัวชี้วัด ได้แก่ ความถูกต้องของผลการทดสอบ การลดระยะเวลาในการตรวจวิเคราะห์และการลดค่าใช้จ่ายต่อการทดสอบ เป็นต้น

การศึกษานี้พบว่า functional sensitivity ของ Tg มีค่าเท่ากับ 0.11 ng/mL ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกับรายงานของ Giovannella L. และคณะ⁽¹²⁾ และยังใกล้เคียงกับค่า limit of quantitation⁽¹³⁾ เท่ากับ 0.1 ng/mL และมีค่า limit of blank เท่ากับ 0.04 ng/mL ตามที่ระบุไว้ในใบแนบท้าย โดยเป็นความไวที่เพียงพอต่อการติดตามผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์

ซึ่งกำหนดค่าตัดแบ่งสำหรับผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ที่มี excellent response ต่อการรักษา ไว้ที่ 0.2 ng/mL ถึงแม้ค่า functional sensitivity ของ Tg อาจมีระบุไว้ในใบแนบนํายาในบางบริษัท แต่ห้องปฏิบัติการควรทำการประเมินความไวที่สามารถวิเคราะห์ได้โดยห้องปฏิบัติการเอง เนื่องจากอาจมีปัจจัยที่ทำให้ค่า functional sensitivity ไม่เพียงพอต่อการติดตามโรคเนื่องจากปัจจัยจากความแปรปรวนจากนํายา ผู้ทำการทดสอบ และช่วงเวลา ตาม ของ National Academy of Biochemistry (NACB)⁽⁴⁾ สำหรับค่า functional sensitivity ของ TgAb จากการศึกษานี้มีค่าประมาณ 30 IU/mL ไม่สามารถเปรียบเทียบกับค่าจากใบแนบนํายา เนื่องจากไม่ได้มีการระบุไว้ แต่รายงานของ Spencer CA. และคณะ ได้รายงานไว้ที่ 40 μ IU/mL⁽¹⁴⁾ สำหรับค่า functional sensitivity ของ TSH จากการศึกษานี้มีค่าเท่ากับ 0.014 μ IU/mL และเท่ากับค่าที่ระบุไว้ในใบแนบนํายา ซึ่งเป็นค่าความไวที่เพียงพอต่อการติดตามผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์เนื่องจากผู้ป่วยบางรายยังมีความจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยาฮอร์โมนไทรอยด์ในปริมาณสูง (suppressive dose) โดย complete suppression มีเป้าหมายให้ TSH อยู่ที่น้อยกว่า 0.1 μ IU/mL ทั้งนี้ค่า functional sensitivity ของการทดสอบต่างๆ ห้องปฏิบัติการควรดำเนินการโดยแต่ละห้องปฏิบัติการเอง เนื่องจากอาจมีค่าแตกต่างจากใบแนบนํายา ทั้งนี้หากไม่สามารถดำเนินการได้หรือไม่ได้มีระบุไว้ในใบแนบนํายา สามารถอ้างอิงได้จากงานวิจัยที่ใช้นํายาตรวจวิเคราะห์แบบเดียวกันเท่านั้น

การใช้ค่าตัดแบ่งผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ที่จัดเป็น TgAb-positive ในผู้ป่วยจำนวน 1,426 ราย โดยใช้ค่า functional sensitivity ของ TgAb เท่ากับ 30 IU/mL ที่ได้จากการศึกษานี้ พบว่าผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์มีความชุกของ TgAb-positive เท่ากับ 20.9 เปอร์เซ็นต์ ซึ่งสอดคล้องกับอัตราความชุกที่เคย

มีรายงานมาก่อน⁽¹⁵⁾ การระบุผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ว่าเป็น TgAb-positive นั้น เป็นเพียงการบอกว่าซีรัมผู้ป่วยมี TgAb ซึ่งการตรวจพบ TgAb ในซีรัมนั้น ไม่สามารถสรุปได้ว่า TgAb ของผู้ป่วยจะรบกวนค่าซีรัมไทโรกลอบูลิน (interference) อย่างไรก็ตาม รายงานของ Gorges R. และคณะ พบว่าค่า TgAb ที่สูงขึ้นมีแนวโน้มแปรผันตรงกับโอกาสการรบกวนการทดสอบของ Tg⁽⁹⁾ ซึ่งหากพบว่ามี การรบกวนจาก TgAb มักจะทำให้ค่า Tg มีค่าต่ำกว่า limit of blank หรือเป็น false negative Tg ซึ่งอาจไม่สัมพันธ์กับอาการทางคลินิก จากการทบทวนวรรณกรรมมักไม่ระบุว่าค่า TgAb เท่าไหร่ถึงจะจัดว่าสูงหรือค่าเท่าไรจึงจะมีการรบกวนการทดสอบของ Tg เนื่องจากการตรวจวิเคราะห์ TgAb มีค่าแตกต่างกันมากในนํายาแต่ละบริษัท และยังไม่มีการ Standardized ดังนั้นจึงบอกได้เพียงว่าผู้ป่วยรายนั้นๆ มี TgAb หรือไม่ ในกรณีค่า Tg มีค่าต่ำกว่า limit of blank จะต้องพิจารณาโอกาสการรบกวนจาก TgAb โดยพิจารณา TgAb ควบคู่กัน หากค่า Tg ไม่สัมพันธ์กับการดำเนินโรคของผู้ป่วย แพทย์มักใช้ค่าของซีรัม TgAb เป็น surrogate marker แทนค่า Tg ได้ โดยดูเป็นแนวโน้มการเพิ่มขึ้นหรือลดลงของ TgAb กับการดำเนินโรคของผู้ป่วยแทน

ในการตรวจซีรัมไทโรกลอบูลินในผู้ป่วยไม่เคยมีประวัติมาก่อนและพบว่ามีค่าซีรัมไทโรกลอบูลินสูงเกินค่า measuring range คือมากกว่า 500 ng/mL วิธีปฏิบัติเดิมผู้วิเคราะห์จะต้องทำการเจือจางความเข้มข้นจากน้อยไปมาก โดยทำการเจือจางจาก 1:10 ก่อน แล้วเจือจางที่ 1:100 ต่อไป สำหรับวิธีที่ผู้วิจัยศึกษานี้สามารถพยากรณ์ค่าซีรัมไทโรกลอบูลินได้จากค่า undiluted signal เพื่อเลือกวิธีการเจือจางที่เหมาะสมในขั้นต่อไป ผลการศึกษานี้พบว่าสามารถใช้ undiluted signal ในการพยากรณ์ค่าซีรัมไทโรกลอบูลินได้ที่มีค่ามากกว่า 500 ng/mL และต้อง

ทำการเจือจางความเข้มข้น โดยตัวอย่างที่มีค่า undiluted signal น้อยกว่า 5,000,000 RLU ให้เลือกการเจือจางที่ 1:10 จะมีค่าซีรัมไทโรกลอบูลินระหว่าง 500-5,000 ng/mL ได้ 90 เปอร์เซ็นต์ ในขณะที่ตัวอย่างที่มีค่า undiluted signal เกิน 5,000,000 RLU ให้เลือกการเจือจางที่ 1:100 จะสามารถครอบคลุมค่าซีรัมไทโรกลอบูลินตั้งแต่ 500-50,000 ng/mL ถึงแม้ว่าตัวอย่างที่มีค่า undiluted signal เกิน 5,000,000 RLU จะมีค่าซีรัมไทโรกลอบูลินน้อยกว่า 5,000 ng/mL ในบางราย ซึ่งการเจือจางที่ 1:10 เหมาะสมกว่า แต่เมื่อผู้วิจัยทำการเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าซีรัมไทโรกลอบูลินเมื่อทำการเจือจางที่ 1:10 และ 1:100 แล้วพบว่ามีความแตกต่างกันไม่เกิน TEa จึงไม่จำเป็นต้องนำตัวอย่างย้อนกลับไปเจือจางที่ 1:10 ซ้ำอีกครั้ง อย่างไรก็ตามผู้วิจัยไม่แนะนำให้เลือกเจือจางที่ 1:100 สำหรับทุกตัวอย่างตั้งแต่แรก เนื่องจากการเจือจางในอัตราส่วนที่น้อยกว่ามีความแม่นยำและน่าเชื่อถือมากกว่าการเจือจางในอัตราส่วนที่สูง เมื่อผู้วิจัยดำเนินการตามวิธีที่นำเสนอสำหรับตัวอย่างที่มีค่าซีรัมไทโรกลอบูลินมากกว่า 500 ng/mL สามารถลดระยะเวลาและปริมาณน้ำยาในการตรวจวิเคราะห์ได้ สูงที่สุดสองเท่าจากวิธีการเดิมและยังคงความถูกต้องของผลการทดสอบอีกด้วย

สรุป

การศึกษานี้ชี้ให้เห็นว่าวิธีวิเคราะห์ค่าความไวและการเจือจางในการตรวจวิเคราะห์ซีรัมไทโรกลอบูลินในผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด differentiated รวมถึงเสนอแนวทางในการตรวจวิเคราะห์ซีรัมไทโรกลอบูลินสำหรับโรคมะเร็งต่อมไทรอยด์ เพื่อให้ห้องปฏิบัติการสามารถให้บริการผู้ป่วยได้อย่างถูกต้องแม่นยำ และมีประสิทธิภาพสูงสุด สามารถใช้เป็นแนวทางหรือแหล่งอ้างอิงได้ในอนาคต

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนจากทุนเฉลิมพระเกียรติ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล เพื่ออาจารย์ ดร.สุรัสวดี อิศวรรัตน์ และรองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงจิราพร ศรีประภากรณ์ นอกจากนี้ยังได้รับคำแนะนำด้านสถิติจาก นางสาวดลพร พลเยี่ยม จากคณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

เอกสารอ้างอิง

1. Spencer CA. Assay of Thyroid Hormones and Related Substances. 2000.
2. Lewis E. Braverman, Cooper D. Werner & Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text. 10th ed: Lippincott Williams & Wilkins (LWW); 2012. 912 p.
3. Spencer C, Fatemi S. Thyroglobulin antibody (TgAb) methods - Strengths, pitfalls and clinical utility for monitoring TgAb-positive patients with differentiated thyroid cancer. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2013; 27: 701-12.
4. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, *et al.* Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. Thyroid. 2003; 13: 3-126.
5. Roche. Elecsys Thyroglobulin II fact sheet 2013 [Available from: http://www.cobas.com/content/dam/cobas_com/pdf/product/Elecsys%20TGII%20assay/Elecsys%20Thyroglobulin%20II%20Fact%20Sheet.

- pdf.
6. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, *et al.* 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016; 26: 1-133.
7. Spencer C, LoPresti J, Fatemi S. How sensitive (second-generation) thyroglobulin measurement is changing paradigms for monitoring patients with differentiated thyroid cancer, in the absence or presence of thyroglobulin autoantibodies. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014; 21: 394-404.
8. Pickett AJ, Jones M, Evans C. Causes of discordance between thyroglobulin antibody assays. *Ann Clin Biochem* 2012; 49: 463-7.
9. Gorges R, Maniecki M, Jentzen W, *et al.* Development and clinical impact of thyroglobulin antibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma during the first 3 years after thyroidectomy. *Eur J Endocrinol*. 2005; 153: 49-55.
10. Spencer CA, LoPresti JS, Fatemi S, Nicoloff JT. Detection of residual and recurrent differentiated thyroid carcinoma by serum thyroglobulin measurement. *Thyroid* 1999; 9: 435-41.
11. Ricos C, Alvarez V, Cava F, *et al.* Current databases on biological variation: pros, cons and progress. *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 59: 491-500.
12. Giovanella L, Clark PM, Chiovato L, *et al.* Thyroglobulin measurement using highly sensitive assays in patients with differentiated thyroid cancer: a clinical position paper. *Eur J Endocrinol* 2014; 171: R33-46.
13. Armbruster DA, Pry T. Limit of blank, limit of detection and limit of quantitation. *Clin Biochem Rev* 2008; 29 Suppl 1: S49-52.
14. Spencer CA, Bergoglio LM, Kazarosyan M, Fatemi S, LoPresti JS. Clinical impact of thyroglobulin (Tg) and Tg autoantibody method differences on the management of patients with differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5566-75.
15. Spencer CA. Clinical review: Clinical utility of thyroglobulin antibody (TgAb) measurements for patients with differentiated thyroid cancers (DTC). *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3615-27.