



## อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

### อภิปรายผลการวิจัย

จากการศึกษาเซลล์และสารชีวเคมีในน้ำล้างถุงลมและซีรัมของผู้ป่วยมะเร็งปอด จำนวนทั้งสิ้น 18 ราย ได้พบสิ่งที่น่าสนใจในด้านต่างๆ ดังนี้คือ

#### 1. ด้านเซลล์วิทยา

ได้พบว่าผู้ป่วยมะเร็งปอดที่ศึกษา มีปริมาณเซลล์ทั้งหมดในน้ำล้างถุงลมจากปอด ทั้งสองข้างสูงกว่าค่าที่พบในคนปกติ (Goldstein et al, 1985) และจำนวนเซลล์ทั้งหมดจากปอดข้างที่มีรอยโรคมากกว่าข้างที่ไม่มีรอยโรค 3 เท่า และแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ยังพบว่า ค่าร้อยละของ macrophage และ lymphocyte ในน้ำล้างถุงลมของผู้ป่วยมีค่าต่ำ ขณะที่ค่าร้อยละของ neutrophil มีค่าสูงกว่าคนปกติ (รูปที่ 11) เนื่องจากยังไม่เคยมีรายงานการศึกษาเปรียบเทียบปริมาณเซลล์ทั้งหมดในน้ำล้างถุงลมจากปอดข้างที่มีรอยโรค และไม่มีรอยโรคของผู้ป่วยมะเร็งปอดมาก่อน ผลการศึกษาในครั้งนี้จึงเป็นข้อมูลพื้นฐานใหม่ การที่มีเซลล์เม็ดเลือดขาวโดยเฉพาะอย่างยิ่ง neutrophil เพิ่มขึ้นมากกว่าคนปกติ และพบการเปลี่ยนแปลงนี้ในปอดทั้งสองข้างแสดงให้เห็นว่าน่าจะมีการอักเสบที่เป็นการตอบสนองแบบทั่วไปเกิดขึ้นกับถุงลมทั่วๆ ไปในผู้ป่วยมะเร็งปอด สำหรับกลไกที่ทำให้เกิดการอักเสบทั่วๆ ไปนี้ ยังไม่ทราบแน่ชัด ควรจะได้ทำการศึกษาต่อไปจากการที่พบจำนวนเซลล์ทั้งหมด ในน้ำล้างถุงลมจากปอดข้างที่มีมะเร็ง (ข้างที่มีรอยโรค) มีปริมาณมากขึ้น 3 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับข้างที่ไม่มีรอยโรค แสดงให้เห็นว่าอาจจะมีการอักเสบเกิดขึ้นเฉพาะที่ในถุงลมเหล่านี้ด้วย กลไกของการอักเสบเฉพาะที่เข้าใจว่าอาจเกิดจากก้อนมะเร็งหลังสารบางอย่าง ที่ทำให้มีเซลล์อักเสบมาชุมนุม หรือ เนื่องจากการอุดตัน ทำให้ง่ายต่อการติดเชื้อ และอักเสบขึ้น อย่างไรก็ตามผลของการเปลี่ยนแปลงทำให้ถุงลมปอดในผู้ป่วยมะเร็งปอด มีสัดส่วนของ macrophage และ lymphocyte น้อยลง แต่ neutrophil สูงขึ้นมากเมื่อเทียบกับคนปกติ ย่อมส่งผลทำให้มีการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสรีรวิทยาหลายอย่าง เนื่องจากใน macrophage มีเอนไซม์

alpha-1-antitrypsin (protease inhibitor) ทำหน้าที่ป้องกันการทำลายของผนัง  
 ถุงลมจากเอนไซม์ protease คือ elastase ที่มีมากใน neutrophil (Hunninghake  
 et al, 1979) โดย alpha-1-antitrypsin ซึ่งเป็นโปรตีนสายเดี่ยวมีกรดอะมิโนทั้งหมด  
 394 ตัว ขนาดโมเลกุล 52,000 และมีกรดอะมิโนตำแหน่งที่ 358 และ 359 ซึ่งจะจับกับ  
 elastase ไว้ ทำให้ elastase ทำงานไม่ได้ เนื่องจากการเพิ่มปริมาณของ neutro-  
 phil มากกว่าปกติ ในน้ำล้างถุงลมของผู้ป่วยมะเร็งปอด (ทำให้เสียสมดุลระหว่างเอนไซม์-  
 บกป้องและเอนไซม์ทำลาย) จึงทำให้มีปริมาณของเอนไซม์ elastase เพิ่มขึ้นและทำให้  
 เกิดการทำลายผนังถุงลมเพิ่มขึ้น (Cohen and Rossi, 1983) ซึ่งคงพบได้ในปอดทั้งสองข้าง  
 และพบมากในถุงลมที่มีมะเร็งอยู่ ความเปลี่ยนแปลงเหล่านี้ส่วนหนึ่งจะแสดงออกถึงการ  
 เปลี่ยนแปลงทางสารชีวเคมี ซึ่งจะได้อธิบายต่อไป

## 2. ค่านชีวเคมี

ได้พบการเปลี่ยนแปลงของสารชีวเคมีหลายชนิด ในน้ำล้างถุงลมกับซีรัมของผู้ป่วย  
 มะเร็งปอด สำหรับปริมาณโปรตีน พบว่า โปรตีนทั้งหมดในซีรัมมีค่าต่ำกว่าเกณฑ์ปกติ ร้อยละ  
 33 (ตารางที่ 11) และยังพบว่าค่าเฉลี่ยร้อยละของแอลบูมิน ในซีรัมต่ำกว่าปกติแต่ค่าเฉลี่ย  
 ร้อยละของแกมมา-โกลบูลิน ในซีรัมสูงกว่าปกติ (ตารางที่ 12) จากผลที่ได้แสดงให้เห็นว่า  
 การแยกโปรตีนในซีรัมด้วยวิธีอิเล็กโตรโฟรีซิส ช่วยยืนยันพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยได้ และ  
 ผลที่ได้ตรงกับการศึกษาของ Patel และ Lott (1984) ที่พบว่าในซีรัมของผู้ป่วยโรคมะเร็ง  
 โรคติดเชื้อ และโรคที่มีระบบภูมิคุ้มกันผิดปกติ จะมีแกมมาโกลบูลินสูงแต่ แอลบูมินต่ำกว่าปกติ  
 ด้วย จากตารางที่ 11 จะเห็นได้ว่าปริมาณโปรตีนทั้งหมดในน้ำล้างถุงลมของผู้ป่วยมะเร็งปอด  
 ที่ศึกษาทั้งหมดมีปริมาณโปรตีนสูงกว่าเกณฑ์ปกติมากทั้งข้างที่มีรอยโรคและไม่มีรอยโรค จากผล  
 การวิเคราะห์นี้ทำให้เชื่อว่าจะมีความผิดปกติภายในเซลล์ของถุงลมปอดทั้งสองข้างของผู้ป่วยมะเร็ง  
 ปอด และมีความผิดปกติของการซึมผ่านของสารจากหลอดเลือดฝอยสู่ผนังถุงลมปอด (Alveolar  
 wall) เนื่องจากโปรตีนและสารชีวเคมีที่อยู่ในน้ำล้างถุงลมส่วนหนึ่งมาจากเซลล์ภายในผนังถุงลม  
 สร้างขึ้นมาเอง และ ในสภาวะปกติผนังของถุงลมจะมีบทบาทในการเลือกสารชีวเคมีบางชนิด  
 เท่านั้นให้ผ่านจากหลอดเลือดฝอยเข้าสู่เซลล์ของผนังของถุงลม (epithelial cells)  
 ดังนั้นการศึกษาดังกล่าว ในน้ำล้างถุงลมทำให้สามารถศึกษาการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นในระบบ  
 ทางเดินหายใจ ส่วนล่าง และโรคปอดชนิดต่างๆ ได้เป็นอย่างดี (Peterson et al, 1990)

เมื่อเปรียบเทียบผลการศึกษาค้นคว้ากับรายงานของ Delacroix และคณะ (1987) ซึ่งได้ศึกษาการเปลี่ยนแปลงของโปรตีนชนิดต่างๆ ในน้ำล้างถุงลมของคนปกติ และ ผู้ป่วยโรคปอดชนิดต่างๆ ซึ่งรวมทั้งโรคมะเร็งปอดด้วยพบว่าผู้ป่วยมะเร็งปอดมีปริมาณของโปรตีนทั้งหมดในน้ำล้างถุงลมสูงกว่าคนปกติ ซึ่งในกรณีนี้ Delacroix และคณะ (1987) ได้ให้ข้อคิดเห็นว่าจะเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้น ที่ผนังถุงลมของผู้ป่วยมะเร็งปอด ในทางที่จะยอมให้โปรตีนบางชนิดผ่านเข้าออกได้มากขึ้น รวมทั้งเซลล์ที่ค้ำคอยู่บริเวณถุงลม (Epithelial-lining cells) อาจมีการสร้างสารชีวเคมีบางชนิดเพิ่มมากขึ้นด้วย โดยเฉพาะอย่างยิ่ง Immunoglobulin จะมีปริมาณสูงมากในน้ำล้างถุงลมของผู้ป่วยมะเร็งปอด หรือ ในคนปกติที่สูบบุหรี่จัด (Warr et al ,1977; Low et al,1978; Bell et al ,1981) ซึ่งเป็นที่น่าเสียดายที่รายงานนี้ไม่ได้ศึกษาปริมาณของ Immunoglobulin ในน้ำล้างถุงลมของผู้ป่วยโรคปอด เนื่องจากสารตัวอย่างไม่เพียงพอ แต่เชื่อว่าการศึกษาปริมาณของโปรตีนชนิดต่างๆ ในน้ำล้างถุงลมของผู้ป่วยโรคมะเร็งปอด สามารถใช้เป็นตัวบ่งชี้ความผิดปกติที่เกิดขึ้นภายในถุงลมปอดได้

นอกจากนี้เมื่อวิเคราะห์ปริมาณของเอนไซม์หลายชนิด ในน้ำล้างถุงลมพบว่าปริมาณสูงกว่าค่าปกติมาก ซึ่งทำให้ยืนยันการพบปริมาณโปรตีนทั้งหมดที่สูงมากด้วย เอนไซม์ที่ศึกษาตัวแรกคือ เอนไซม์ amylase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่สลายพันธะไกลโคซิดิกของสารคาร์โบไฮเดรตที่เป็นโพลีเมอร์ของกลูโคสชนิดที่เชื่อมด้วยพันธะแอลฟาไกลโคซิดิก ทำให้ได้กลูโคสหน่วยย่อยขนาดของเอนไซม์ประมาณ 40,000 - 50,000 คาลตัน และมีอวัยวะที่เป็นแหล่งผลิตที่สำคัญคือ ตับอ่อน (P-type) และต่อมน้ำลาย (S-type) แต่จากการศึกษาของ Martin และ Sarma (1982) กล่าวว่า สามารถพบเอนไซม์ amylase ในอวัยวะอื่นๆ ได้อีก เช่น ตับ ตับอ่อน (Kaplan and Pesce,1984) และปอด (Otsuki et al ,1977) เป็นต้น Nakamura และคณะ (1989) ได้พบว่าเอนไซม์ amylase มีปริมาณเพิ่มมากขึ้นในซีรัม (hyperAmylasemia)ของผู้ป่วยมะเร็งปอดและเชื่อว่าถูกสร้างขึ้นโดยเซลล์มะเร็ง นอกจากนี้ Martin และ Sarma (1982) ยังพบว่าผู้ป่วยมะเร็งปอดที่มี amylase สูงผิดปกติจะเป็นชนิด S-type ด้วย.

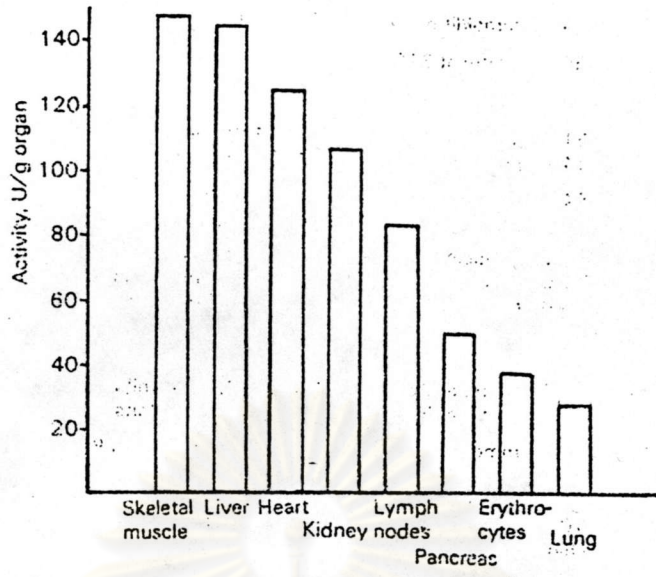
จากผลการศึกษานี้พบว่า ผู้ป่วยมะเร็งปอดมีเอนไซม์ amylase ในซีรัมสูงกว่าค่าปกติ ร้อยละ 11.1 ขณะที่พบว่า ในน้ำล้างถุงลมมีค่าสูงกว่าปกติคิดเป็นร้อยละ 77.8 และ 61.1 จากปอดข้างที่มีรอยโรคและไม่มีรอยโรคตามลำดับ (ดังตารางที่ 11) ซึ่งแสดงให้เห็นว่าพบ ความผิดปกติของค่า amylase ในน้ำล้างถุงลมได้สูงกว่าในซีรัมของผู้ป่วยมะเร็งปอด สำหรับการวิเคราะห์ amylase ในน้ำล้างถุงลมของรายงานอื่นๆ ยังไม่พบ มีแต่รายงานของ Martin และ Sarma (1982) ที่ศึกษา amylase พบว่ามีปริมาณเพิ่มมากกว่าปกติในน้ำช่องปอด (pleural fluid) และเป็นไอโซไซม์ชนิด S-type ด้วย สำหรับการที่ในงานวิจัยนี้ได้พบว่า ในน้ำล้างถุงลมจากปอดข้างที่มีรอยโรค สูงกว่าค่าปกตินั้น อาจเป็นผลมาจากการสร้างของเซลล์ มะเร็ง ตามผลการศึกษาของ Nakamura และคณะ (1989) และเป็นไปตามสมมุติฐานที่ตั้งไว้ว่า ปริมาณของสารชีวเคมีชนิดต่างๆ ในน้ำล้างถุงลมจากปอดข้างที่มีรอยโรคสูงกว่าข้างที่ไม่มีรอยโรค และสูงกว่าในซีรัมด้วย ดังนั้นจึงเชื่อว่า เอนไซม์ amylase จะเป็นสารชีวเคมีชนิดหนึ่งที่ที่น่าสนใจ ที่ควรจะได้ทำการศึกษาอย่างละเอียด เพื่อที่จะสามารถใช้เป็นสารบ่งชี้ หรือช่วยในการวินิจฉัย โรคมะเร็งปอดได้ต่อไป

เอนไซม์ที่ศึกษาในรายงานนี้พบว่ามีความสำคัญอีกตัวหนึ่ง คือ Lactate dehydrogenase (LDH) เป็นเอนไซม์ที่สามารถพบได้ทั่วไปในอวัยวะทุกแห่งของร่างกาย ดังรูปที่ 20ก. อวัยวะที่พบมากได้แก่กล้ามเนื้อหัวใจ ตับ และกล้ามเนื้อโครงร่าง เป็นต้น LDH มีน้ำหนักโมเลกุล 140,000 คาลตัน มีหน้าที่เร่งปฏิกิริยาออกซิเดชันของกรดแลคติก ไปเป็น ไพรูเวต โมเลกุลของ LDH เป็น Tetramer คือประกอบด้วย polypeptide chain 4 สาย ที่มีความแตกต่างกันเป็น 2 ชนิด คือ M และ H chain เมื่อนำ LDH มาแยกด้วยวิธีอิเล็กโตร-โฟเรซิส ทำให้สามารถแยก LDH isoenzymes ออกมาได้ 5 ชนิด คือ LDH-1 ถึง LDH-5 ตามลำดับ LDH isoenzymes แต่ละชนิดจะมีส่วนประกอบและแหล่งที่พบในเนื้อเยื่อต่างๆ กัน เช่น LDH-1 พบมากที่กล้ามเนื้อหัวใจ ในขณะที่ LDH-5 พบมากที่ตับ เป็นต้น นอกจากนี้ในเนื้อเยื่อแต่ละชนิด จะมีสัดส่วนของไอโซไซม์ทั้ง 5 ชนิดแตกต่างกัน ดังรูปที่ 20ข. จากการศึกษาของ Papadopoulos (1977) กล่าวว่า LDH ไม่เพียงแต่จะพบได้ในเนื้อเยื่อต่างๆ ของร่างกายเท่านั้น แต่ยังสามารถพบได้ในของเหลวภายในร่างกายด้วย โดยเหตุนี้จึงมีรายงานการวิจัยหลายฉบับที่ได้ทำการศึกษาปริมาณของ LDH ในของเหลวต่างๆ ของร่างกาย เช่น ในน้ำไขสันหลัง (CSF) ของผู้ป่วยโรคมะเร็ง (Fleisher et al, 1981) หรือในน้ำล้างถุงลม (BAL) ของผู้ป่วยโรคปอดบวม (Smith et al, 1988) เป็นต้น

รายงานวิจัยนี้เมื่อศึกษาปริมาณของ LDH และ ไอโซไซม์ ในน้ำล้างถุงลมและซีรัมของผู้ป่วยมะเร็งปอด พบว่า ผู้ป่วยมะเร็งปอดมี LDH สูงกว่าค่าปกติในซีรัมที่มีรายงานในต่างประเทศ (Kaplan and Pesce, 1984) คิดเป็นร้อยละ 61.1 ในขณะที่มี LDH สูงกว่าค่าปกติในน้ำล้างถุงลม ( $<10$  U/L) ที่มีรายงานโดย Shiraki และคณะ (1982) คิดเป็นร้อยละ 100.0 และ 94.4 ของปอดข้างที่มีรอยโรคและไม่มีรอยโรค ตามลำดับ (ตารางที่ 11)

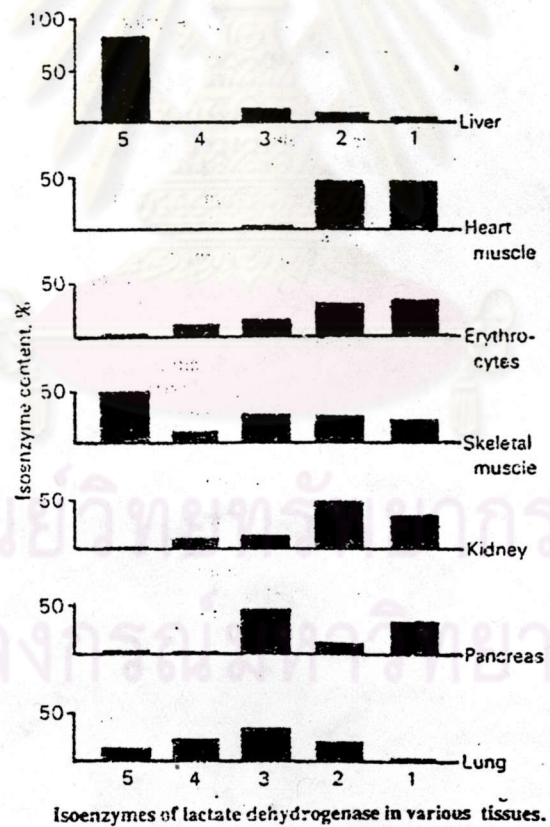
ผลการแยกชนิดของ LDH isoenzymes ในซีรัมของผู้ป่วยมะเร็งปอดทั้งหมด พบว่ามีค่าเฉลี่ยร้อยละของ LDH-2 สูงที่สุด รองลงมาคือ LDH-1, LDH-3, LDH-4, และ LDH-5 ตามลำดับ (รูปที่ 17) ขณะที่ในน้ำล้างถุงลมจากปอดข้างที่มีรอยโรคและไม่มีรอยโรคของผู้ป่วยมะเร็งปอด มี LDH isoenzyme patterns เหมือนกัน คือ มีค่าเฉลี่ยร้อยละของ LDH-1 สูงที่สุด รองลงมาคือ LDH-3, LDH-2, LDH-4 และ LDH-5 ตามลำดับ และในการศึกษาครั้งนี้ ไม่มีเม็ดเลือดแดงแตกหรือปนออกมาในน้ำล้างถุงลมอย่างแน่นอน จากการศึกษาของ Lentjes และ Backer (1987) ที่ได้ทำการศึกษาปริมาณของ LDH ในซีรัมของผู้ป่วยมะเร็งปอดที่มีการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง ไปยังอวัยวะอื่นๆ เช่น ตับและกระดูก พบว่าปริมาณของ LDH ทั้งหมดในซีรัมของผู้ป่วยมะเร็งปอดสูงกว่าค่าปกติ เมื่อแยกชนิดของ LDH isoenzymes พบว่า LDH-1 มีปริมาณสูงที่สุด Lentjes และ Backer (1987) ได้ให้ข้อคิดเห็นว่า ความผิดปกติของ LDH ที่เพิ่มมากขึ้นนี้เชื่อว่า เป็นผลมาจากการสร้างของเซลล์มะเร็งอย่างแน่นอน

จากผลการศึกษาจะเห็นได้ว่า ให้ผลการเพิ่มปริมาณของ LDH ในซีรัมของผู้ป่วยมะเร็งปอดที่สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Lentjes และ Backer (1987) แต่เมื่อแยกชนิดของ LDH isoenzymes กลับให้ผลที่แตกต่างกัน ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากผู้ป่วยมะเร็งปอดที่นำมาศึกษาส่วนใหญ่เป็นมะเร็งในระยะที่ยังไม่มีการแพร่กระจายไปตามอวัยวะต่างๆ มาก จึงให้ผลการแยก LDH isoenzymes ที่แตกต่างกัน แต่เมื่อเทียบปริมาณของ LDH-1 จากการศึกษา (26.24  $\pm$  2.8%) กับค่าปกติ Lentjes และ Backer (1987) ได้ศึกษาไว้ (13 - 25%) พบว่ามีค่าสูงกว่าปกติ



Lactate dehydrogenase activities in human organs.

รูปที่ 20ก. กราฟแสดงอวัยวะต่างๆ ที่พบเอนไซม์ LDH



Isoenzymes of lactate dehydrogenase in various tissues.

รูปที่ 20ข. กราฟแสดงสัดส่วนของ LDH isoenzymes ที่พบในเนื้อเยื่อต่างๆกัน

ส่วนการศึกษาปริมาณของ LDH ในน้ำเลี้ยงถุงลมของผู้ป่วยมะเร็งปอด ได้มีรายงานการศึกษาในต่างประเทศ แต่ยังไม่พบว่าการแยกชนิดของ LDH isoenzymes ในน้ำเลี้ยงถุงลมของผู้ป่วยมะเร็งปอด มีเพียงรายงานการแยกชนิดของ LDH isoenzymes ในน้ำเลี้ยงถุงลมของผู้ป่วยโรคปอดบวมเท่านั้น ซึ่งพบว่า LDH-3 มีปริมาณสูงที่สุด (Smith et al, 1988) Smith และคณะ (1988) ได้ให้ข้อคิดเห็นเกี่ยวกับการเพิ่มปริมาณของ LDH ในน้ำเลี้ยงถุงลมว่า ยังไม่มีผู้ใดอธิบายได้แน่ชัด แต่เชื่อว่า LDH ถูกสร้างขึ้นภายในเนื้อเยื่อปอด มีผลทำให้ในน้ำเลี้ยงถุงลมมีปริมาณของ LDH เพิ่มขึ้นและเกิดการซึมผ่านกลับ (reflects back flow) ของ LDH จากผนังถุงลมไปยังผนังของหลอดเลือดฝอย เป็นผลให้ในซีรัมมีปริมาณของ LDH เพิ่มขึ้นด้วย จากการศึกษาครั้งนี้จึงเชื่อว่า LDH จะเป็นเอนไซม์ที่มีประโยชน์ต่อการนำมาใช้ศึกษาผู้ป่วยที่สงสัยโรคมะเร็งปอด โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อดูจากร้อยละของความผิดปกติที่พบในน้ำเลี้ยงถุงลม ซึ่งสูงกว่าในซีรัม รวมทั้งการศึกษากการแยกชนิดของ LDH isoenzymes ในน้ำเลี้ยงถุงลมจากปอดข้างที่มีรอยโรค และไม่มีรอยโรคของผู้ป่วยมะเร็งปอด ซึ่งให้ผลที่แตกต่างจากการศึกษาอื่นและยังไม่มีผู้ใดได้รายงานไว้

สำหรับการศึกษาเอนไซม์ Creatine kinase (CK) พบว่ามีรายงานการวิจัยหลายฉบับที่ได้ทำการศึกษา CK ในซีรัมของผู้ป่วยมะเร็งปอด Wong และคณะ (1987) ได้ทำการศึกษา CK-BB ในซีรัมของผู้ป่วยมะเร็งปอด พบว่า CK-BB ไม่มีความไวต่อการตรวจวิเคราะห์มะเร็งปอดชนิด squamous cell carcinoma ซึ่งพบเป็นส่วนใหญ่ แต่มีความไวต่อการตรวจวิเคราะห์มะเร็งปอดชนิด small cell carcinoma (Carney et al, 1984) จากผลการศึกษานี้ พบว่ามีผู้ป่วยมะเร็งปอดร้อยละ 44.4 ที่เป็นมะเร็งปอดชนิด squamous cell carcinoma แต่ไม่พบว่ามีความผิดปกติของการเพิ่มปริมาณ CK ในซีรัมที่สูงกว่าค่าปกติแต่อย่างใด ผลการวิจัยนี้จึงให้ผลที่สนับสนุนข้อคิดเห็นของ Wong และคณะ (1987) ซึ่งผู้วิจัยเชื่อว่าการที่จะใช้ CK เป็นสารบ่งชี้การเป็นมะเร็งปอดนั้น ควรที่จะได้ทำการศึกษาอย่างละเอียดต่อไป

สำหรับการศึกษาเอนไซม์ Gamma glutamyltransferase (GGT) ในซีรัมของผู้ป่วยโรคมะเร็ง มักพบว่าปริมาณของ GGT ในซีรัมของผู้ป่วยมะเร็งตับสูงกว่าปกติ (Nemesanszky and lott, 1985) นอกจากนี้ Chen และคณะ (1987) ได้รายงานพบ GGT สูงกว่าปกติ ในผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารชนิด squamous cell carcinoma เมื่อพิจารณาจากผลการศึกษา GGT ในงานวิจัยนี้พบว่าปริมาณของ GGT ในซีรัมของผู้ป่วยมะเร็งปอดมีค่าสูงกว่าค่าปกติ คิดเป็นร้อยละ 61.1 ซึ่งมีความผิดปกติที่ค่อนข้างสูง เนื่องจากยังไม่มีรายงานค่า GGT ในน้ำล้างถุงลมและซีรัมของผู้ป่วยมะเร็งปอด ดังนั้นผู้วิจัยจึงเชื่อว่าการศึกษาปริมาณของ GGT ในซีรัมของผู้ป่วยมะเร็งปอดจะมีประโยชน์ที่สามารถบ่งชี้ว่ามีการแพร่กระจายของมะเร็งปอดไปยังตับแล้วหรือยัง

ผลการศึกษาระบบบ่งชี้การเป็นมะเร็ง ตัวที่สำคัญที่ศึกษา คือ Carcinoembryonic antigen (CEA) ซึ่งเป็น tumor associated antigen ชนิดหนึ่งและเป็น embryonic antigen หรือ oncofetal antigen ที่พบได้ในเนื้อเยื่อของ fetus เช่น ลำไส้ ตับ และตับอ่อน CEA มีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 200,000 ดาลตัน (Gold et al, 1978) และสามารถพบได้ในมะเร็งหลายชนิด เช่น มะเร็งทางเดินอาหาร มะเร็งเต้านม มะเร็งปอด และ มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ เป็นต้น (NIH Conference, 1981) ในคนปกติทั่วไปจะตรวจพบ CEA ได้ในระดับที่ต่ำมากหรือไม่สามารถตรวจพบได้เลย โดยวิธี Radioimmunoassay เนื่องจากพบค่าผิดปกติของ CEA ได้ในโรคมะเร็งหลายชนิด ดังนั้น CEA จึงมีประโยชน์ที่จะใช้ในการเป็นบ่งชี้การเป็นมะเร็ง ใช้บอกระยะการเป็นมะเร็ง (staging) และติดตามผลการรักษาโรคมะเร็งได้

จากผลการศึกษานี้พบว่า ปริมาณของ CEA ในซีรัมของผู้ป่วยมะเร็งปอด ( $42.4 \pm 16$  ng/ml) สูงกว่าค่าปกติในซีรัม ( $<4$  ng/ml) คิดเป็นร้อยละ 94.4 และพบว่าปริมาณของ CEA ในน้ำล้างถุงลมจากปอดข้างที่มีรอยโรค ( $29.6 \pm 3.5$  ng/ml) และข้างที่ไม่มีรอยโรค ( $22.6 \pm 3.7$  ng/ml) มีปริมาณสูงกว่าค่าปกติในน้ำล้างถุงลม ( $<10$  ng/ml) ที่มีรายงานในต่างประเทศ (Loos et al, 1988) คิดเป็นร้อยละ 89.0 และ 77.8 ตามลำดับ จะเห็นได้ว่าการตรวจพบความผิดปกติของปริมาณ CEA ในน้ำล้างถุงลมจากปอดทั้งสองข้างต่ำกว่าในซีรัม อย่างไรก็ตาม Lamarie และคณะ (1980) ได้ให้ข้อคิดเห็นว่าการศึกษาระดับของ CEA ในน้ำล้างถุงลมสามารถนำไปประยุกต์ใช้ในทางคลินิกได้ โดยสามารถช่วยในการวินิจฉัยโรคมะเร็งปอดที่พบบริเวณเนื้อปอดส่วนนอกได้ (peripherally situated tumor)



ขณะที่การส่องกล้องตรวจหลอดลมตามปกติไม่สามารถวินิจฉัยได้

สารบ่งชี้การเป็นมะเร็งที่สำคัญและพบว่าจะเพิ่มสูงมากอีกตัวหนึ่ง คือ Sialic acid (N-acetylneuraminic acid) ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของน้ำตาล (N-acetyl-mannosamine-9-phosphate) ที่เกิดการรวมตัวกับ phosphoenolpyruvate (PEP) โดยมี enzyme phosphoenolpyruvyl transferase เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ให้เกิดเป็น amino sugar ที่มี 9 carbon atom ในโมเลกุล หรือ ที่เรียกว่า neuraminic acid (N-acetyl-neuramate-9-phosphate) จากนั้นจึงเกิดปฏิกิริยาการดึงเอา phosphate ออกจากโมเลกุลได้เป็น N-acetyl neuraminic acid หรือ sialic acid (รูปที่ 4) มักพบ sialic acid เกาะอยู่ที่ตำแหน่งสุดท้ายของ Polysaccharide ซึ่งเป็น side chain ของ glycoproteins ที่อยู่บนผิวเซลล์ จากการเปลี่ยนแปลงที่ผิวของเซลล์มะเร็ง (ตารางที่ 3) จะพบว่ามีการเปลี่ยนแปลงที่ oligosaccharide chains ของ glycoprotein ด้วยนั้นคือจะมีการเพิ่มกลุ่มของ sialic acid ขึ้นที่ glycoproteins ของผิวเซลล์มะเร็ง โดยเหตุนี้จึงมีรายงานการศึกษาหลายฉบับที่ได้ทำการศึกษาปริมาณของ sialic acid ในซีรัมของผู้ป่วยโรคมะเร็งชนิดต่างๆ เพื่อแสดงให้เห็นว่า sialic acid สามารถใช้เป็นสารบ่งชี้การเป็นมะเร็งได้ โรคมะเร็งที่พบรายงานการศึกษา ได้แก่ มะเร็งเต้านม (Hogen-Ryan et al, 1979) มะเร็งผิวหนัง (Silver et al, 1978) มะเร็งตับ (Khadapkar et al, 1975) และมะเร็งปอด (Dwivedi et al, 1987) เป็นต้น

จากผลการศึกษาในครั้งนี้พบว่า ในซีรัมของผู้ป่วยมะเร็งปอด จะมีปริมาณของ sialic acid ( $3.4 \pm 0.3 \mu\text{mol/ml}$ ) สูงกว่าค่าปกติในซีรัม ( $< 3 \mu\text{mol/ml}$ ) คิดเป็นร้อยละ 72.0 เนื่องจากยังไม่มีรายงานการศึกษา sialic acid ในน้ำล้างถุงลม ผู้วิจัยจึงได้ศึกษาน้ำล้างถุงลมของผู้ป่วยโรคปอดชนิดอื่นๆ 22 ราย มีค่าเฉลี่ย  $0.6 \mu\text{mol/ml}$  และเมื่อเปรียบเทียบกับค่า sialic acid ในน้ำล้างถุงลมของผู้ป่วยมะเร็งปอดพบว่า ในน้ำล้างถุงลมของผู้ป่วยมะเร็งปอดมีค่า sialic acid สูงกว่าโรคปอดอื่นๆ คิดเป็นร้อยละ 55.6 และ 39.0 ของปอดข้างที่มีรอยโรค และ ไม่มีรอยโรคตามลำดับ

Dwivedi และคณะ(1987) กล่าวว่า การศึกษาปริมาณของ sialic acid ในซีรัมของผู้ป่วยมะเร็งปอด จะให้ผลที่ดีที่สุดเมื่อเทียบกับมะเร็งชนิดอื่นๆ ซึ่งได้แก่ มะเร็งลาไส้ใหญ่หรือ มะเร็งเต้านม เพราะมีความไวสูงกว่ามะเร็งชนิดอื่น อีกทั้งยังสามารถใช้พยากรณ์โรค (prognosis) หรือติดตามผลการรักษา (monitoring) โดยดูจากระดับของ sialic acid ในซีรัมของผู้ป่วยโรคมะเร็ง

จากผลการวิจัยครั้งนี้ทำให้ทราบว่าสามารถวิเคราะห์ sialic acid ในน้ำล้างถุงลมของผู้ป่วยมะเร็งปอดได้ และอาจเป็นสารชีวเคมีที่ใช้เป็นสารบ่งชี้การเป็นมะเร็งปอดที่สำคัญชนิดหนึ่ง โดยพิจารณาจากร้อยละของความผิดปกติในซีรัมของผู้ป่วยมะเร็งปอด แต่อย่างไรก็ตาม การศึกษาปริมาณของ sialic acid ในน้ำล้างถุงลมจากปอดข้างที่มีรอยโรคและไม่มีรอยโรคของผู้ป่วยมะเร็งปอดก็ยังเป็นเรื่องที่น่าสนใจ ที่อาจช่วยในการวินิจฉัยผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดได้ ซึ่งจะต้องทำการศึกษากันต่อไป

จากผลการวิเคราะห์สารชีวเคมีชนิดอื่นๆ ได้แก่ Urea ซึ่งเป็นสารที่สร้างขึ้นในเซลล์ตับ ร่างกายขับ urea ประมาณร้อยละ 90 ของสารประกอบ ไนโตรเจนทั้งหมดในปัสสาวะ urea ในซีรัมจะมีระดับจำกัดไม่เกิน 25 mg/dL และการศึกษาปริมาณของ urea ในซีรัมสามารถบอกถึงสมรรถภาพการทำงานของตับและไตได้

สำหรับการศึกษา urea ในน้ำล้างถุงลม พบว่า มีผู้ทำการศึกษาน้อยมาก แต่ยังสามารถพบรายงานการศึกษาของ Rennard และคณะ (1986) ที่ได้ทำการศึกษารายการปริมาณของเหลวที่อยู่บริเวณผนังของถุงลม (ELF) ของคนปกติ โดยศึกษาจากน้ำล้างถุงลม Rennard และคณะ (1986) กล่าวว่า ปริมาณของ urea ในน้ำล้างถุงลมสามารถใช้เป็นตัว บ่งชี้ความเจือจาง (Marker of dilution) ของ ELF ในน้ำล้างถุงลมได้ เนื่องจาก urea มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ (60 ดาลตัน) สามารถผ่านเข้าออกจากหลอดเลือดฝอยและผนังของถุงลมได้อย่างอิสระ โดยที่ปริมาณไม่เปลี่ยนแปลงเนื่องจากภายในถุงลมจะไม่มีการใช้ และสร้าง urea เพิ่มขึ้น Marcy และคณะ (1987) ได้ให้ข้อคิดเห็นเกี่ยวกับการศึกษาที่ว่า ยังไม่เป็นการเหมาะสมที่จะใช้ urea เป็นตัวบ่งชี้ความเจือจางของ ELF ในน้ำล้างถุงลม เนื่องจากได้ทำการศึกษาผู้ป่วยโรคปอดชนิด diffuse lung disease พบว่ามีการสะสมของ urea เพิ่มขึ้นในน้ำล้างถุงลมด้วย แต่อย่างไรก็ตามยังไม่พบรายงานการวิจัยใดที่ได้ ทำการศึกษาปริมาณของ urea ในน้ำล้างถุงลมและซีรัมของผู้ป่วยมะเร็งปอด

จากการศึกษาปริมาณของ urea ในซีรัมของผู้ป่วยมะเร็งปอด พบว่ามีค่าสูงกว่าปกติ คิดเป็นร้อยละ 5.6 ขณะที่ปริมาณของ urea ในน้ำล้างถุงลมจากปอดข้างที่มีรอยโรค มีค่าสูงกว่าปกติที่มีรายงานในต่างประเทศ (Rennard et al, 1986) คิดเป็นร้อยละ 94.4 และ 72.0 ตามลำดับ เมื่อพิจารณาจากค่าร้อยละความผิดปกติของ urea ในน้ำล้างถุงลมจากปอดข้างทั้งสองข้างของผู้ป่วยมะเร็งปอด พบว่ามีความผิดปกติที่สูงมาก ผู้วิจัยเชื่อว่าส่วนหนึ่งอาจมาจากความผิดปกติที่เกิดขึ้นภายในถุงลมของผู้ป่วยมะเร็งปอดที่ยังไม่มีผู้ใดอธิบายได้แน่ชัด และส่วนหนึ่งอาจมาจากเทคนิคในการล้างถุงลม ซึ่งมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของ urea ในน้ำล้างถุงลมด้วย (Marcy et al, 1987)

ส่วนผลการศึกษารายการของ Glucose ในซีรัมและในน้ำล้างถุงลมของผู้ป่วยมะเร็งปอด พบว่า ยังไม่เป็นเรื่องที่น่าสนใจ และยังไม่พบรายงานการศึกษาทั้งในซีรัม และในน้ำล้างถุงลมของผู้ป่วยมะเร็งปอดด้วย

การศึกษารายการเปลี่ยนแปลงของน้ำล้างถุงลม ทางด้านชีวเคมีสอดคล้องกับการเปลี่ยนแปลงทางด้านเซลล์ กล่าวคือ พบการเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้นกับปอดทั้งข้างที่มีรอยโรคและข้างที่ไม่มีรอยโรคในลักษณะคล้ายคลึงกันและระดับของสารไม่แตกต่างกันทางสถิติ ผลการศึกษานี้ทำให้เชื่อว่าการเปลี่ยนแปลงต่างๆ คงไม่ใช่เกิดจากเซลล์มะเร็งปอดที่มีการสร้างสารชีวเคมีต่างๆ หรือก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเซลล์เฉพาะที่ กลไกที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงน่าจะเกิดผลกระทบต่อเนื้อเยื่อปอดทั้งหมด อาจเป็นไปได้ใหม่ว่า เซลล์มะเร็งมีการสร้างสารอะไรบางอย่างซึ่งยังไม่ทราบได้ และสารนี้มีผลกระทบต่อเซลล์ของถุงลมปอดที่มีการสร้างสารชีวเคมีต่างๆ ที่ผิดปกติ ซึ่งสารชีวเคมีบางอย่างอาจเกิดเนื่องจากเซลล์อักเสบที่ได้กล่าวไว้แล้วข้างต้น การศึกษาเปรียบเทียบค่าของสารชีวเคมีระหว่างน้ำล้างถุงลมและซีรัม ไม่สนับสนุนในข้อที่ว่ามีการสร้างสารชีวเคมีจากปอดข้างที่เป็นโรคมามากจนสามารถผ่านซีรัม ไปยังถุงลมปอดของอีกข้างหนึ่ง การอธิบายเหตุการณ์ที่พบในการศึกษาครั้งนี้ ยังต้องพึ่งการศึกษาเพิ่มเติม

โดยสรุปจากผลงานวิจัยนี้ ได้พบการเปลี่ยนแปลงของเซลล์และสารชีวเคมีหลายชนิด ในน้ำล้างถุงลมและซีรัมของผู้ป่วยมะเร็งปอด ซึ่งผู้วิจัยเชื่อว่า จะเป็นข้อมูลพื้นฐานที่สามารถนำไปใช้ในการศึกษาน้ำล้างถุงลมของผู้ป่วยมะเร็งปอดได้ต่อไป.

### สรุปผลการวิจัย

จากการศึกษาเซลล์และสารชีวเคมีในน้ำล้างถุงลมและซีรัมของผู้ป่วยมะเร็งปอดพบ  
สิ่งที่น่าสนใจที่พอสรุปได้ดังนี้ :-

#### ผลการศึกษาด้านเซลล์วิทยาจากน้ำล้างถุงลม (BAL)

1. พบปริมาณของเซลล์ทั้งหมดในน้ำล้างถุงลมจากปอดข้างที่มีรอยโรค (lesion) สูงกว่าปอดข้างที่ไม่มีรอยโรค (Non-lesion) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
2. เมื่อพิจารณาเซลล์แต่ละชนิด พบว่า ในน้ำล้างถุงลมจากปอดข้างที่มีรอยโรคมียาค่าร้อยละของเซลล์ macrophage และ neutrophil มากกว่าข้างที่ไม่มีรอยโรค ส่วนร้อยละของ lymphocyte ในน้ำล้างถุงลมจากปอดข้างที่มีรอยโรคมียาค่าร้อยละต่ำกว่าข้างที่ไม่มีรอยโรค แต่ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ และเมื่อเทียบกับค่าร้อยละของคนปกติที่มีรายงานในต่างประเทศ พบว่าร้อยละของ neutrophil สูงกว่าค่าปกติอย่างเห็นได้ชัด

3. พบเซลล์มะเร็งในน้ำล้างถุงลมจากปอดข้างที่มีรอยโรค (lesion) ของผู้ป่วยมะเร็งปอดร้อยละ 27.8

#### ผลการศึกษาด้านชีวเคมีจากน้ำล้างถุงลมและซีรัม

4. พบปริมาณของโปรตีนทั้งหมด (Total protein) ในซีรัมของผู้ป่วยมะเร็งปอดมีค่าค่อนข้างต่ำ และมีค่าน้อยกว่าปกติ (<60 mg/ml) ถึงร้อยละ 33.0 นอกจากนี้ เมื่อแยกชนิดของซีรัมโปรตีนด้วยวิธี เซลลูโลสอะซีเตท อีเล็กโตรโฟรีซิส พบว่าปริมาณของแอลบูมินต่ำกว่าปกติแต่ ปริมาณของโกลบูลิน แต่ละชนิดสูงกว่าปกติอย่างเห็นได้ชัด สำหรับโปรตีนในน้ำล้างถุงลม พบว่า ค่าเฉลี่ยของโปรตีนจากปอดข้างที่มีรอยโรค สูงกว่าข้างที่ไม่มีรอยโรค แต่ไม่แตกต่างกันทางสถิติ และเมื่อเทียบกับค่าโปรตีนในน้ำล้างถุงลม ของคนปกติที่มีรายงานในต่างประเทศ พบว่า น้ำล้างถุงลมจากปอดข้างที่มีรอยโรค มีค่าสูงผิดปกติร้อยละ 94.4 และ ข้างที่ไม่มีรอยโรค ร้อยละ 89.0

5. พบค่าเอนไซม์ LDH ในซีรัมของผู้ป่วยมะเร็งปอด สูงกว่าปกติถึงร้อยละ 61.1 และค่า LDH ในน้ำล้างถุงลมจากปอดข้างที่มีรอยโรค และข้างที่ไม่มีรอยโรคสูงกว่าปกติถึงร้อยละ 100.0 และ 94.4 ตามลำดับ ในการศึกษาครั้งนี้ได้แยกชนิดของ LDH isoenzymes จากซีรัมและน้ำล้างถุงลม พบว่า ในซีรัมมีไอโซไซม์ชนิด LDH-2 สูงกว่าชนิดอื่นๆ ขณะที่พบว่าในน้ำล้างถุงลมจากปอดข้างที่มีรอยโรคและไม่มีรอยโรคเป็นไอโซไซม์ชนิด LDH-1

6. พบค่าเอนไซม์ amylase ในซีรัมของผู้ป่วยมะเร็งปอดสูงกว่าปกติ ร้อยละ 11.1 ขณะที่พบค่าเอนไซม์ amylase ในน้ำล้างถุงลมจากปอดข้างที่มีรอยโรคและไม่มีรอยโรค สูงกว่าปกติจากที่มีรายงานในต่างประเทศถึงร้อยละ 77.8 และ 61.1 ตามลำดับ

7. พบปริมาณของ CEA ในซีรัมของผู้ป่วยมะเร็งปอดสูงกว่าปกติ ร้อยละ 94.4 และพบว่าปริมาณของ CEA ในน้ำล้างถุงลมจากปอดข้างที่มีรอยโรค และไม่มีรอยโรคสูงกว่าปกติ ร้อยละ 89.0 และ 77.8 ตามลำดับ

8. พบปริมาณของ sialic acid ในซีรัมของผู้ป่วยมะเร็งปอดสูงกว่าปกติร้อยละ 72.0 และยังพบว่าเมื่อเทียบค่า sialic acid ในน้ำล้างถุงลมของผู้ป่วยมะเร็งปอดกับผู้ป่วยโรคปอดชนิดอื่นแล้ว ข้างที่มีรอยโรคสูงกว่าร้อยละ 55.6 และข้างที่ไม่มีรอยโรคสูงกว่าร้อยละ 39.0

9. พบปริมาณของ urea ในซีรัมของผู้ป่วยมะเร็งปอด สูงกว่าปกติร้อยละ 5.6 และยังพบค่า urea ในน้ำล้างถุงลมสูงกว่าปกติที่มีรายงานในต่างประเทศ ร้อยละ 94.4 จากปอดข้างที่มีรอยโรค และ ร้อยละ 72.2 จากปอดข้างที่ไม่มีรอยโรค

จากผลการศึกษานี้ ได้พบความผิดปกติของ เซลล์และสารชีวเคมีหลายชนิดในน้ำล้างถุงลมและซีรัมของผู้ป่วยมะเร็งปอด ซึ่งผู้วิจัยเชื่อว่า การศึกษานี้ได้แสดงให้เห็นถึงประโยชน์อีกด้านหนึ่งของการศึกษาน้ำล้างถุงลมนอกเหนือไปจากการตรวจดูเซลล์ตามปกติ และแสดงให้เห็นถึงแนวทางที่จะเลือกใช้ น้ำล้างถุงลมจากปอดข้างที่มีรอยโรค (lesion) ของผู้ป่วยมะเร็งปอด เป็นสารตัวอย่างสำหรับการตรวจวิเคราะห์สารชีวเคมีบางชนิด เช่น amylase และ LDH เป็นต้น รวมทั้งอาจเป็นแนวทางที่สามารถนำไปประยุกต์ใช้ในทางคลินิกได้ ซึ่งควรจะได้ทำการศึกษากันต่อไป.