

การตรวจคัดกรองภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิด ในทารกแรกเกิด ในโรงพยาบาลสระบุรี

ชิตพงษ์ สัจพงษ์, พ.บ.*

บทคัดย่อ

ไทรอยด์ฮอร์โมนจำเป็นต่อการพัฒนาสมองเพื่อเป็นการป้องกันภาวะปัญญาอ่อน เนื่องจากการพร่องของไทรอยด์ฮอร์โมนในทารกแรกเกิด (Congenital Hypothyroidism; CH) ได้ทำการตรวจวินิจฉัย ด้วยการหาค่าฮอร์โมนกระตุ้นต่อมไทรอยด์ (Thyroid stimulating hormone; TSH) และฮอร์โมนไทรอกซิน (Thyroxine; T_4) เลือดจากส้นเท้าทารกแรกเกิดจาก 2543 ถึง 2551 เป็นจำนวน 38162 ตัวอย่างในจังหวัดสระบุรี โดยใช้กระดาษกรอง ลำดับค่าวิกฤติ (Cut off value) ในการตรวจ คือ TSH > 25 mU/L มีทารกตรวจเลือดยืนยัน (Recall rate) 83 ราย ทารกแรกเกิด 6 ราย ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น CH จึงพบเป็นอุบัติการณ์ 1 : 6360.

คำย่อ

- CH - congenital hypothyroidism
- TH - thyroid hormone
- T_4 - thyroxine
- TSH - thyroid-stimulating hormone
- L- T_4 - levothyroxine

คำสำคัญ

การตรวจคัดกรอง, ภาวะพร่องไทรอยด์แต่กำเนิด

*กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลสระบุรี

บทนำ

ภาวะปัญญาอ่อนที่จากสาเหตุการพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิด (Congenital hypothyroidism; CH) เป็นภาวะที่สามารถป้องกันและรักษาได้ ถ้าตรวจพบแต่กำเนิดหรือภายใน 2 สัปดาห์หลังคลอด หากไม่ได้รับการรักษาจะมีผลต่อการเจริญเติบโตของร่างกาย และพัฒนาการทางสมองของทารก ทำให้การเจริญเติบโตช้า และเกิดภาวะปัญญาอ่อนอย่างถาวร⁽¹⁾ Congenital hypothyroidism เป็นภาวะที่ตรวจพบได้ยากในทารกแรกเกิด อาการต่างๆ เช่น ดูนมน้อย นอนหลับมาก ท้องผูก ตัวเหลือง กระหม่อมกว้าง มักตรวจไม่พบในระยะแรก จะพบเมื่ออายุ 2-3 เดือนไปแล้ว ผู้ป่วยไม่ถึงร้อยละ 5 ที่อาการและอาการแสดงเข้าได้กับ Hypothyroidism ที่เหลืออีกมากกว่าร้อยละ 95 ไม่มีอาการเลย⁽¹⁻³⁾ แสดงว่าการเปลี่ยนแปลงทาง Biochemical เกิดก่อนการเปลี่ยนแปลงทางคลินิก⁽⁴⁾ ดังนั้นการวินิจฉัยโดยดูอาการทางคลินิกจึงมักจะล่าช้าโรค CH ส่วนมากเป็น Primary hypothyroidism ซึ่งระดับ TSH ในเลือดจะสูงขึ้นก่อน ปกติระดับ T_4 , FT_4 และ TSH จะสูงขึ้นทันทีหลังเกิดโดย peak TSH จะอยู่ที่อายุ 30-60 นาที อาจมีระดับสูงถึง 80-100 mU/L ซึ่งจะกระตุ้นให้ต่อมไทรอยด์สร้างและหลั่ง T_4 เพิ่มขึ้น ระดับ T_4 และ FT_4 สูงสุดที่อายุ 12-48 ชั่วโมง ซึ่งระดับ T_4 อาจจะมากกว่า 20 ug/dL เมื่ออายุมากกว่า 48 ชั่วโมง ระดับ T_4 และ FT_4 จะค่อยๆ ลดลง^(3,4) ดังนั้นการแปลผล Thyroid function tests ในทารกแรกเกิด โดยเฉพาะอายุ < 7 วัน ควรนับอายุเป็นชั่วโมง เพื่อให้เทียบกับค่าปกติได้ถูกต้องไทรอยด์ฮอร์โมนมีความสำคัญเกี่ยวข้องกับการพัฒนาของเนื้อเยื่อสมองตั้งแต่ทารกในครรภ์ จนสมองพัฒนาเต็มที่เมื่ออายุ 3-4 ปี ดังนั้นภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิด จึงมีผลกระทบต่อผลการเจริญเติบโตของสมองทารกนำไปสู่การเกิดภาวะปัญญาอ่อน⁽³⁻⁷⁾ จากข้อมูลทางสถิติรู้เสี่ยงประมาณในการเลี้ยงดูบุคคลมีภาวะปัญญาอ่อนตลอดชีพประมาณ 4.8 ล้านบาทต่อคน พร้อมทั้งสูญเสียรายได้จากการทำงานประมาณ 3.6 ล้านบาทต่อคน^(8,9) ในประเทศไทยโครงการคัดกรองภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนได้เริ่มดำเนินการในโรงพยาบาลของมหาวิทยาลัยบางแห่ง ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2535 เป็นต้นมา โดยการตรวจเลือดหาระดับ Thyroid Stimulating Hormone (TSH) เจาะเลือดจากส้นเท้าทารกอายุ 3-7 วัน ภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิดพบอุบัติการณ์ในเขตพื้นที่ภาคกลางประมาณ 1 : 3,100 และบางจังหวัดของภาคเหนือ ภาคตะวันออกเฉียงเหนือประมาณ

1 : 2,564^(8,9) เพื่อให้การป้องกันและรักษาอย่างทันทั่วทั้งที่ ซึ่งทารกจะได้เจริญอย่างปกติ อันเป็นการพัฒนาและยกระดับคุณภาพชีวิตของเด็กแรกเกิด

วิธีการศึกษา

การดำเนินการตรวจคัดกรอง พยาบาลที่ประจำตึกสูติกรรมเป็นผู้เก็บตัวอย่างจากทารกแรกเกิดจากส้นเท้าของเด็กทารกที่มีอายุครบ 48 ชั่วโมง โดยใช้กระดาษกรองบันทึกข้อมูลทารกลงในใบนำส่ง แล้วส่งต่อห้องปฏิบัติการ เพื่อแยกน้ำเหลือง และตรวจดูความเรียบร้อยของกระดาษกรอง จึงนำส่งต่อที่ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ เพื่อตรวจวิเคราะห์ TSH ผลการตรวจวิเคราะห์ทุกราย รายงานผลตามหนังสือนำส่ง กรณีผลผิดปกติ รายงานทางโทรสาร โดยทางฝ่ายเวชกรรมสังคมสังคมรับผิดชอบเมื่อได้รับโทรสารจะตามเด็กเจาะเลือดตรวจ TSH และ T_4 เพื่อยืนยันผลในเวลาไม่มากกว่า 1 เดือน ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ตรวจผลยืนยัน โดยรายงาน กรณีปกติทางหนังสือราชการและโทรสารกรณีผิดปกติในการตรวจซ้ำ เพื่อให้ผู้รับผิดชอบในพื้นที่ติดตามนำเด็กพบกุมารแพทย์เพื่อตรวจ

วิธีการวิเคราะห์⁽⁹⁾

1. ตัวอย่าง คือหยดเลือดแห้งบนกระดาษกรองที่เก็บจากส้นเท้าของเด็กทารกที่มีอายุครบ 2 วันการตรวจครั้งแรก ใช้หลักการของ Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) โดยการใช้ Anti TSH-antibody ไปตรวจจับกับ TSH ที่มีอยู่ในเลือด แล้ววัดหาปริมาณของ TSH ที่มีโดยการวัดค่าความเข้มข้นในการเกิดสีที่เกิดจากการทำปฏิกิริยาของ Enzyme ที่ติดอยู่กับ TSH และ anti TSH-antibody Complex ซึ่งค่าที่ได้จะเป็นสัดส่วนโดยตรงกับปริมาณ TSH ฮอร์โมนที่มีอยู่ในเลือด ค่า TSH ฮอร์โมนจะคำนวณได้โดยการเทียบกับค่า Standard โดยมีค่าวิกฤติ (Cut off value) คือ TSH เท่ากับหรือสูงกว่า 25 mU/L เด็กทารกที่มีอายุ 2 วันขึ้นไปที่มีค่าปริมาณ TSH ในเลือดตั้งแต่ 25 mU/L ขึ้นไปจะเป็นผู้ที่อยู่ในกลุ่มเสี่ยงที่มีโอกาสเป็น CH ตัวอย่างเลือดบนกระดาษกรองของเด็กทารกนี้จะถูกนำมาตรวจซ้ำอีกครั้งด้วยวิธี Immunoradiometric assay (IRMA)

2. IRMA จะมีหลักการเหมือนกันกับการตรวจวิเคราะห์ด้วยวิธี ELISA เพียงแต่เปลี่ยนสารสำหรับใช้ในการตรวจหาปริมาณจาก Enzyme เป็นสารกัมมันตภาพรังสี (Radioisotope)

ในการคำนวณค่าทำได้โดยการวัดค่าความเข้มข้นของสารกัมมันตภาพรังสีเปรียบเทียบกับค่า Standard โดยมีค่าวิกฤติที่ TSH เท่ากับหรือสูงกว่า 25 mU/L

วิธีการตรวจยืนยัน

1. ตัวอย่างคือ Serum ที่ได้จากเด็กทารกซึ่งเรียกกลับมาเจาะเลือดเก็บตัวอย่างอีกครั้ง

2. ตรวจวิเคราะห์เพื่อหาปริมาณ TSH และ T_4

(1) การตรวจหาปริมาณ TSH ใช้หลักการ ELISA and IRM

(2) การตรวจหาปริมาณ T_4 ใช้หลักการ Radioimmunoassay (RIA) ซึ่งมีหลักการเหมือน IRMA

ส่วนในการตรวจยืนยันเป็นเลือดจากเส้นเลือด 83 ตัวอย่างจากเส้นเลือดดำของเด็กทารก เก็บประมาณ 1 มล. ใส่หลอดแก้วแล้วนำไปปั่นแยกเฉพาะน้ำเหลือง

การแปลผล เกณฑ์เป็นปกติในการตรวจเบื้องต้น TSH > 25 mU/L และ $T_4 < 7 \text{ ug/dL}$

ตรวจร่างกายและให้การรักษา กรณีที่พบว่าเด็กมีภาวะบกพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิด

ผลการศึกษา

จำนวนเด็กที่ตรวจหาระดับ TSH ในปี พ.ศ. 2543 ถึง พ.ศ. 2551 พบว่าทารกแรกเกิดที่ได้รับการตรวจวิเคราะห์ทั้งหมด 38162 ราย Recall 83 ราย Positive 6 ราย หลังติดตามแล้วพบว่าเป็น Congenital Hypothyroidism 6 ราย คิดเป็น Recall ร้อยละ 0.01 (ตารางที่ 1) การตรวจยืนยันซ้ำประกอบด้วยการตรวจร่างกายทั่วไปและการตรวจหาระดับ TSH และ T_4 ตัวอย่างคือ Serum ที่ได้จากเด็กทารกซึ่งเรียกกลับมาเจาะเลือดเก็บตัวอย่างตรวจวิเคราะห์ (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 1 จำนวนเด็กที่เข้ารับการตรวจและจำนวนที่เรียกตรวจซ้ำ

ปี พ.ศ.	จำนวน (คน)	Recall (คน)	Confirm (คน)	CH (คน)
2543	2707	0	0	0
2544	3954	7	1	1
2545	3689	2	1	1
2546	4284	5	0	0
2547	4404	7	0	0
2548	4528	8	0	0
2549	4642	28	1	1
2550	4992	13	2	2
2551	4962	13	1	1
รวม	38162	82	6	6

ตารางที่ 2 ระดับ TSH และ T_4 ในผู้ป่วย

	Screening TSH (mU/L)	Confirm TSH (mU/L)	T_4 (Mg/dL)
Case 1	87.49	>100	1.08
Case 2	88	>100	3.7
Case 3	>160	>100	1.35
Case 4	87.81	72.87	3.2
Case 5	>164	>100	2.3

จากการซักประวัติและตรวจร่างกายไม่พบว่ามีอาการและอาการแสดง เช่น ท้องผูก ชี้น ต่ำเย็น (Hypothermia) ผิวหนังเป็นลาย (Mottling) Hypotonia สะดือจูน (Umbilical hernia) กระหม่อมโตและปิดช้า ลิ้นโตคับปาก ร้องเสียงแหบ ท้องโป่ง ท้องอืด ผิวแห้งหยาบ ผิวซีดเหลือง Slow relaxing ของ Deep tendon reflex ต่ำเย็น พบว่ามีผู้ป่วยรายเดียวที่มีประวัติตัวเหลือง (Hyperbilirubinemia) ที่อายุ 5 วัน Total Bilirubin 16 mg/dL

วิจารณ์

การตรวจเจาะเลือดที่ส้นเท้าทำเมื่ออายุ 48 ชั่วโมงไปแล้วเนื่องจากหากเจาะก่อน จะมี Falsely elevated for TSH ได้⁽²⁾ ได้ทำการตรวจ 38162 ตัวอย่างโดยที่ทารกที่ได้รับการตรวจวิเคราะห์เลือดจากส้นเท้า ในปี 2543 ถึง 2551 เก็บโดยวิธีเจาะส้นเท้าทารกอายุมากกว่า 48 ชั่วโมงถึง 7 วัน อันอาจไม่เหมาะสมกับมารดาซึ่งต้องออกจากโรงพยาบาลก่อนครบกำหนด 48 ชั่วโมง สำหรับค่า T_4 ที่ใช้ในการวินิจฉัยจากทารกอายุ 1-5 วันที่เป็น CH มีค่า $< 7 \mu\text{g/dL}$ ⁽¹⁰⁾ มีการติดตามผู้ที่มีผลการตรวจครั้งแรกเป็นบวกมาตรวจยืนยันอย่างเหมาะสม โดยเฉพาะอย่างยิ่งในโรงพยาบาลอัตราครองเตียงสูงหรือกรณีที่มารดาไม่สามารถอยู่โรงพยาบาลครบ 48 ชั่วโมง ถ้าค่า TSH สูงเพียงเล็กน้อย (TSH 25-50 mU/L) ผู้ป่วยอาจไม่ได้เป็นโรค อาจเป็นผลจากการเจาะเลือดตอนอายุ

น้อยกว่า 48 ชั่วโมงทำให้ระดับ TSH ยังไม่สูง หรือทารกและมารดามี Borderline iodine deficiency ทำให้ระดับ TSH สูงกว่าปกติชั่วคราว เมื่อทารกได้กินนมที่มีไอโอดีนเพียงพอ ระดับ TSH ก็จะลดลงเอง การคัดกรองนี้อาจได้ Falsely negative ใน Low and very low birth weight infants ที่เป็น CH เพราะมี Delayed elevation in TSH ถ้า T_4 ปกติแต่ TSH สูงเล็กน้อย โดยที่ไม่ได้ยืนยันต่อไปว่าผู้ป่วยเป็น Permanent hypothyroidism หรือไม่ และให้การรักษาด้วย L-thyroxine ไปก่อน ถ้าให้ยาขนาด Physiologic และติดตามวัดระดับฮอร์โมน T_4 และ TSH เป็นระยะๆ ผู้ป่วยก็จะมีสภาพ Euthyroid แม้จะเป็นเด็กปกติที่ไม่ขาดฮอร์โมนก็จะไม่ทำให้เด็กเป็น Hyperthyroid เมื่ออายุเกิน 3 ปีจึงหยุดยาแล้วประเมินการทำงานของไทรอยด์ฮอร์โมนใหม่อีกครั้งว่าจำเป็นต้องให้การรักษาตลอดไปหรือไม่⁽¹¹⁾

สรุป

อุบัติการณ์ของภาวะพร่องไทรอยด์แต่กำเนิดในการศึกษาคครั้งนี้ 1 : 6630 ค่าวิกฤติ TSH จากเลือด $> 25 \text{ mU/L}$ มี Recall ร้อยละ 0.01 เมื่อพิจารณาถึงรัฐต้องเสียงบประมาณในการเลี้ยงดูร่วมกับสูญเสียรายได้จากการทำงานแล้ว การตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดจึงมีความคุ้มค่าต่อการดำเนินการ ตลอดจนสามารถใช้ร่วมกับโครงการคัดกรองทารกแรกเกิดแห่งชาติได้อย่างเหมาะสม

เอกสารอ้างอิง

1. Lafranchi S. Hypothyroidism. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed. Pennsylvania: Saunders; 2007. P. 2319 - 75.
2. American Academy of Pediatrics, Section on Endocrinology and Committee on Genetics; American Thyroid Association, Committee on Public Health. Update of Newborn Screening and Therapy for Congenital Hypothyroidism. Pediatrics 2006; 117: 2290 - 303.
3. DeGroot LJ. Thyroid disease in the neonate and in childhood. In: DeGroot LJ, editor. Endocrinology. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1989. P. 733 - 45.
4. Lazarus JH, Hall R. Clinical pathophysiology and metabolic effects of hypothyroidism. Clin Endocrinol Metab 1988; 2: 567 - 89.
5. Fisher DA, Foley BL. Early treatment of congenital hypothyroidism. Pediatrics 1989; 83: 785 - 9.
6. Heyerdahl S, Oerbeck B. Congenital hypothyroidism: developmental outcome in relation to levothyroxine treatment variables. Thyroid 2003; 13: 1029 - 38.
7. Porterfield SP, Hendrich CE. The role of thyroid hormones in prenatal and neonatal neurological development: current perspectives. Endoc Rev 1993; 14: 94 - 106.
8. Techasena W, Ngamsitthilerk P, Charoensawadi R, Chonyuen S, Tananchai P. Results of screening for congenital hypothyroidism: preliminary report. Thai J Pediatr 1994; 33: 268 - 77.
9. Rojatanavin R, Chailurkit L, Sriprapadaeng A, et al. Screening for congenital hypothyroidism in Thailand: has its time come? J Med Assoc Thai 1993; 76: 2 - 8.
10. Nelson JC, Clark SJ, Borut DL, Tomei RT, Carlton EI. Age-related Changes in serum free thyroxine during childhood and adolescence. J pediatr 1993; 123: 899 - 905.
11. Eugster EA, LeMay D, Zerlin JM, Pescovitz OH. Definitive diagnosis in children with congenital hypothyroidism. Journal of Pediatrics 2004; 144: 643 - 7.

Chitpongse Sujjapongse, M.D.*

Abstracts Neonatal Screening for Congenital Hypothyroidism in Saraburi Hospital

Saraburi Hospital Medical Journal 2009; 34: 23-8

Thyroid hormone is essential for normal brain development; children were born with congenital hypothyroidism that lack thyroid hormone during a period of early development are at risk of brain damage and mental retardation. Early detection of congenital hypothyroidism by neonatal screening and appropriate treatment improves neurological developmental outcomes for affected children. Congenital hypothyroidism (CH) when detect early can prevent mental retardation by detection of Thyroid Stimulating Hormone (TSH) and Thyroxine (T_4). The screening was done between 2000 and 2008 which 38162 specimens were collected from heel-prick blood on filtered paper. The cut off value for sample Recall was > 25 mU/L for primary TSH screening, the recall rate was 83 cases. There are 6 cases to be diagnosed to CH. Therefore, the incidence of CH was 1: 6360

Abbreviations

- CH - congenital hypothyroidism
- TH - thyroid hormone
- T_4 - thyroxine
- TSH - thyroid-stimulating hormone
- L- T_4 - levothyroxine

Keywords Neonatal Screening, Congenital hypothyroidism, Thyroid Stimulating Hormone, Thyroxine, Hypothyroid, Incidence

**Pediatrics Department, Saraburi Hospital*