



ระดับของ thyroxine ในระยะตั้งครรภ์

จิตร จิรทัศน์สถิต, พ.บ.*

มณี แก้วปลั่ง, พ.บ.*

วชิระ โมกมด, พ.บ.*

สุวิระ รมวิชัย, วท.บ (เทคนิคการแพทย์)**

การตั้งครรภ์กับภาวะที่ thyroid gland ทำงานเพิ่มขึ้น (hyperthyroidism) นั้น มีอะไรหลายอย่างที่คล้ายคลึงกัน เช่นขนาดของ thyroid gland โตขึ้น ขบวนการเมตาโบลิซึมของร่างกายเพิ่มขึ้น และหัวใจการทำงานเพิ่มขึ้น เป็นต้น ผู้ป่วยเนื่องจากคอปอกเป็นพิษ (thyrotoxicosis) อาจขาดประจำเดือนโดยไม่ได้ตั้งครรภ์ นอกจากนี้ ค่า serum thyroxine และ serum triiodothyronine, thyroid 131 uptake ทั้งในระยะตั้งครรภ์และ thyrotoxicosis ต่างก็สูงได้. การวินิจฉัย thyrotoxicosis ในระยะตั้งครรภ์ จึงไม่ใช่เป็นเรื่องง่าย และเนื่องจากยังไม่มี การตรวจหาค่า free thyroxine หรือ free triiodothyronine กันอย่างแพร่หลาย ซึ่งจะพบว่า การตรวจทั้ง 2 แบบนี้ มีค่าปกติในคนปกติที่ตั้งครรภ์ และ

สูงในรายที่เป็น thyrotoxicosis ผู้รายงานจึงได้ทดลองหาค่า serum total thyroxine ในคนปกติระหว่างตั้งครรภ์ เพื่อใช้เป็นค่าอ้างอิงและอาจช่วยในการวินิจฉัย thyrotoxicosis ในรายที่แพทย์เกิดความสงสัยว่าผู้ป่วยมีครรภ์จะเป็นโรคนี้

วิธีการและการทดสอบ

เลือดที่ใช้หา thyroxine, albumin และ globulin ได้จากหญิงตั้งครรภ์ซึ่งมาฝากครรภ์ที่ แผนกรับฝากครรภ์ ของภาควิชาสูติศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลนครเชียงใหม่ ระหว่างเวลา 9:00 น.-11:30 น. ตั้งแต่เดือนตุลาคม 2519 ถึงเดือนพฤษภาคม 2519 จำนวนทั้งสิ้น 77 ราย ที่มีอายุของการตั้งครรภ์ที่อยู่ใน first trimester มี

*ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

**คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

จำนวน 11 ราย (อายุของการตั้งครรภ์คำนวณโดยอาศัยประวัติการขาดประจำเดือนครั้งสุดท้าย, อาการคลื่นไส้หรืออาเจียนจากการแพ้ท้อง, อาการคัดแน่นของเต้านม, บัสสวะบวชขึ้น บางรายได้รับการตรวจสอบยืนยันการตั้งครรภ์โดยการทดสอบบัสสวะด้วยและการตรวจระดับของมดลูก ซึ่งต่ำกว่าระดับสะท้อนใน second trimester และสูงกว่าระดับสะท้อนใน third trimester) 31 รายอยู่ในระยะ second trimester และอีก 35 รายอยู่ในระยะ third trimester หญิงตั้งครรภ์ในระยะ second และ third trimester นั้นเด็กในครรภ์จะยังคืบคาน้อย 1 ครั้ง ภายใน 1 อาทิตย์ก่อนตรวจเลือด

ทุกคนไม่มีอาการใจสั่นเป็นเวลานาน ๆ หรือบ่อยหรือมีอาการอย่างอื่น ที่สงสัยว่าเป็น thyrotoxicosis ในระยะก่อนและระหว่างตั้งครรภ์ทั้งนี้เพราะอาการใจสั่นเป็นอาการที่พบได้บ่อยที่สุดใน thyrotoxicosis ทุกคนไม่มีประวัติน้ำหนักลด, ท้องร่วงหรือถ่ายเหลวเรื้อรัง, ไม่มีประวัติ thyrotoxicosis ในครอบครัว การตรวจร่างกายไม่พบว่ามีตาโปน, หนังตาตก หรือคอโตอย่างมองเห็นได้ชัด นิ้วมือหรือลิ้นไม่มี tremor เล็บมือไม่มี onycholysis และชีพจรขณะพักไม่เกิน 100 ครั้งต่อนาที

เลือดที่ดูดได้จาก antecubital vein ประมาณ 8 ซีซี จะถูก centrifuge ด้วยความ

เร็ว 2,500 รอบต่อนาที เป็นเวลา 3 นาที เพื่อแยกเอา serum หาปริมาณ total protein albumin ซึ่งส่วนใหญ่หาได้ในวันเดียวกับที่เจาะเลือด ส่วนค่า serum total thyroxine specimen ที่ไม่สามารถหาประมาณได้เสร็จภายในวันนั้นจะถูก freeze เก็บไว้ เพื่อหาค่าในวันต่อไป

การตรวจหาค่า serum albumin (ใช้วิธี biuret reaction)⁽¹⁾ ค่า serum albumin ใช้ bromocresol green procedure^(2,3) ค่า serum globulin ได้จากการหักลบค่า serum albumin จาก total protein

ค่าปกติของ serum protein อยู่ระหว่าง 6.1-7.7 gm%, serum albumin 3.3-5.4 gm%, serum globulin 1.6-3.4 gm% ส่วน total thyroxine นั้น เป็นการหา thyroxine iodine โดย ionexchange column protein chromatography โดยใช้ Oxford(R) T₄⁽⁴⁾ range ปกติของ serum thyroxine โดยวิธีนี้อยู่ระหว่าง 3.0-6.6 μ g%.

ผล

Serum total protein, serum albumin และ serum globulin

Serum total protein ใน first trimester มีค่าสูงกว่า serum total protein ใน second และ third trimester ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกัน serum albumin ใน first trimester มีค่าสูงกว่า serum albumin ใน

เร็ว 2,500 รอบต่อนาทีเป็นเวลา 3 นาที เพื่อแยกเอา serum หาปริมาณ total protein, albumin, ซึ่งส่วนใหญ่หาได้ในวันเดียวกับที่เจาะเลือด ส่วนค่า serum total thyroxine บาง specimen ที่ไม่สามารถหาปริมาณได้เสร็จภายในวันนั้นจะถูก freeze เก็บไว้ เพื่อหาค่าในวันต่อไป

การตรวจหาค่า serum albumin (ใช้วิธี biuret reaction) (1) ค่า serum albumin (ใช้ bromcresol green procedure^(2,3)) ค่า serum globulin ได้จากการหักลบค่า serum albumin จาก total protein

ค่าปกติของ serum protein อยู่ระหว่าง 6.1-7.7 gm%, serum albumin 3.3-5.4 gm%, serum globulin 1.6-3.4 gm% ส่วน

serum total thyroxine นั้น เป็นการหา thyroxine iodine โดย ionexchang column chromatography โดยใช้ Oxford(R) T₄ (4) range ปกติของ serum thyroxine โดยวิธีนี้ อยู่ระหว่าง 3.0-6.6 μ g%.

ผล

Serum total protein, serum albumin และ serum globulin

Serum total protein ใน first trimester มีค่าสูงกว่า serum total protein ใน second และ third trimester ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกัน serum albumin ใน first trimester มีค่าสูงกว่า serum albumin ใน second และ third trimester คือ $4.31 \pm$

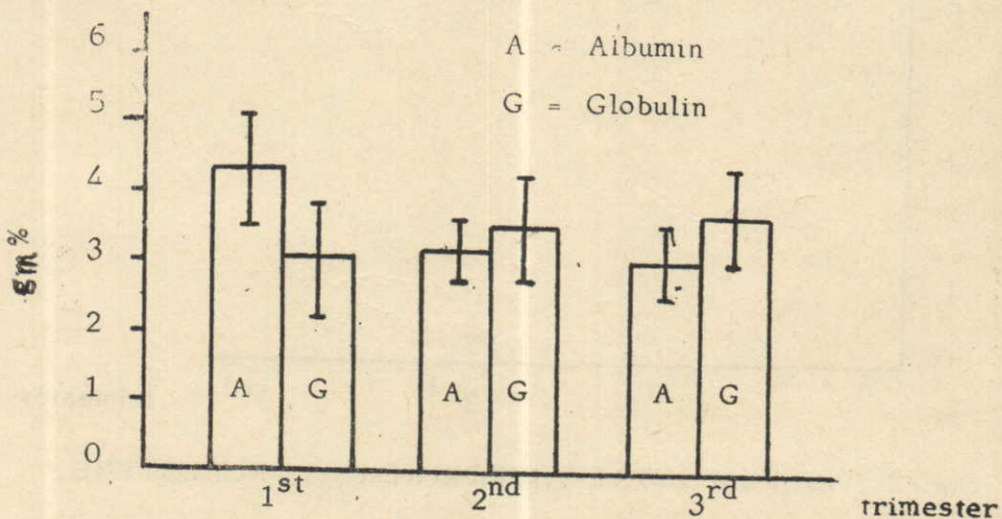


Fig. 1 SERUM ALBUMIN AND GLOBULIN IN 3 TRIMESTERS

0.88 gm% : 3.14 ± 0.45 gm% : 3.04 ± 0.05 gm% ตามลำดับ ส่วนค่า serum globulin ใน first, second และ third trimester มีค่าตามลำดับดังนี้ 3.04 ± 0.88 gm%, 3.52 ± 0.72 gm% และ 3.69 ± 0.80 gm%.

การวิจารณ์ผล

ในระหว่างการตั้งครรภ์ thyroxine-binding

capacity ของ total binding protein เพิ่มขึ้น(5,6,7) โดยปกติแล้ว thyroxine ส่วนใหญ่จะ bind กับ serum globulin แต่จากค่าที่ได้ในครั้งนี้ serum total thyroxine ไม่ได้มีค่าสูงเป็นปกติมากโดยตรงกับ serum globulin ใน first trimester ค่า serum globulin

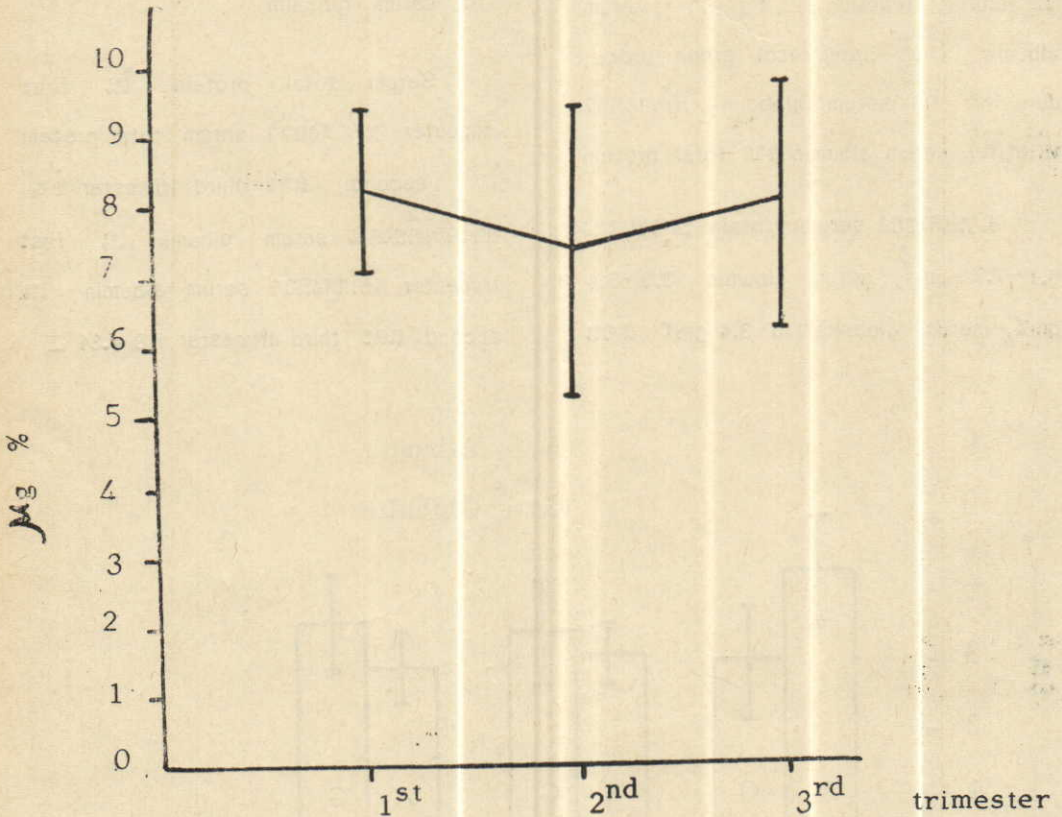


Fig. 2 SERUM TOTAL THYROXINE IN 3 TRIMESTERS.

ค่า serum total thyroxine ใน first trimester สูง 8.29 ± 1.77 µg% ใน third trimester 8.02 ± 2.32 µg% และมีค่าต่ำสุดใน second trimester 7.36 ± 2.06 µg%

ต่ำสุด แต่ serum thyroxine กลับมีค่าสูงกว่าใน trimester อื่น ในการหาค่า serum globulin ครึ่งหนึ่งไม่สามารถทราบได้ว่า serum globulin ที่เพิ่มขึ้นนั้น มีความสามารถที่จะ bind กับ thyroxine ได้มากน้อยเพียงใดการแปรค่า serum thyroxine กับ serum globulin จึงมีโอกาสผิดพลาดได้ อนึ่ง บางส่วนของ thyroxine bind กับ serum prealbumin และอาจรวมกับ serum albumin ได้บ้างด้วย การตรวจหาค่าโดยวิธี protein electrophoresis อาจจะบอกถึงค่าที่แท้จริงในการรวมตัวในแต่ละส่วนได้

thyroxine-binding globulin ในระยะตั้งครรภ์ปกติ จะมีค่าเพิ่มขึ้นตั้งแต่อาทิตย์แรกของการตั้งครรภ์ ความสามารถของ serum globulin ที่จะ bind กับ thyroxine เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว จากค่าปกติประมาณ 20 $\mu\text{g}\%$ เป็น 50-60 $\mu\text{g}\%$ อันเป็นค่าสูงสุดในเดือนที่ 2 หรือ 3 ของการตั้งครรภ์ และค่านี้จะคงที่ไปตลอดการตั้งครรภ์ โดยค่า serum thyroxine อยู่ระหว่าง 7-12 $\mu\text{g}\%$ (10)

Dowling และพวก(11) ได้แสดงให้เห็นว่า thyroxine-binding globulin และ total serum thyroxine ที่เพิ่มขึ้นในระยะตั้งครรภ์ เป็นผลจาก estrogen ที่เพิ่มขึ้นนั่นเอง ทั้งค่า thyroxine-binding globulin และ total serum thyroxine จะลดลงเรื่อย ๆ และสู่ค่า ปกติภายใน 4-6 อาทิตย์ภายหลังการคลอด(10)

ในรายงานนี้ แม้ค่า serum total thyroxine ที่ตรวจพบในทั้ง 3 trimester จะมีค่าแตกต่างกัน แต่เมื่อ เปรียบเทียบกับทางสถิติแล้วจะไม่มี ความแตกต่างกันอย่างเห็นได้ชัดเจน ($p > 0.05$)

แม้ว่า serum total thyroxine ที่หาได้ในทั้ง 3 trimester ของการตั้งครรภ์ในคนปกติ ไม่มีความแตกต่างกับทางสถิติ แต่โดยเฉลี่ยแล้วมีค่าสูงกว่าค่าปกติ ในระยะที่ยังไม่มีการตั้งครรภ์ ค่าสูงสุดที่หาได้อยู่ระหว่าง 6.52 $\mu\text{g}\%$ -10.60 $\mu\text{g}\%$ ค่าสากลที่ Gerard และ Burrow (12) ถือว่าช่วยวินิจฉัย thyrotoxicosis ในขณะตั้งครรภ์นั้น ต้องสูงกว่า 13 $\mu\text{g}\%$ ขึ้นไป ดังนั้นจะเห็นว่า serum total thyroxine สูงสุดของรายงานนี้ (10.06 $\mu\text{g}\%$) ต่ำกว่าค่าที่ Gerard และ Burrow ได้อ้างไว้เกือบ 3 $\mu\text{g}\%$ ทั้งนี้ค่า serum total thyroxine อาจขึ้นกับชาติ-พันธุ์ และวิธีการหาด้วย อย่างไรก็ตาม ผู้รายงานใคร่ขออ้างในที่นี้ด้วยว่า มีหลายรายที่ค่า serum total thyroxine ในระยะตั้งครรภ์อยู่ระหว่าง 12-13 $\mu\text{g}\%$

ถึงแม้ว่า serum total thyroxine ในระหว่างการตั้งครรภ์จะสูงขึ้น เนื่องจากมี thyroxine-binding globulin เพิ่มขึ้น(5,6,7,8,9) แต่ค่า free thyroxine หรือ thyroid hormone

ที่มีผลทาง metabolism จริง ๆ นั้นมีค่าปกติไม่เปลี่ยนแปลงไปด้วย ค่าสุทธิของ thyroxine turnover ในหญิงที่ไม่ตั้งครรภ์และหญิงที่ตั้งครรภ์จะมีค่าเท่ากันถ้าคำนวณตาม body surface area⁽¹⁵⁾

Thyrotoxicosis ที่เกิดขึ้นขณะตั้งครรภ์ มีได้ประมาณ 2 ใน 1,000 ราย⁽¹²⁾ ถ้าหากมีอาการ-อาการแสดงชัดเจน การวินิจฉัยโรคไม่ใช่ของยาก แต่ในรายที่มีอาการน้อยและลักษณะต่าง ๆ ของ thyrotoxicosis ไม่ชัดเจนย่อมทำความลำบากใจให้แก่ผู้ดูแล หรือผู้รับฝากครรภ์ไม่ใช่น้อย ทั้งนี้เพราะการรักษาโรคนี้ในระหว่างการตั้งครรภ์ต้องมีความระมัดระวังเป็นพิเศษ วิธีการที่ใช้รักษาก็มีจำกัดกว่าผู้ป่วยที่ไม่ตั้งครรภ์ ยาที่ใช้รักษา thyrotoxicosis อาจมีผลเสียต่อเด็กในครรภ์ได้ อีกประการหนึ่งการรักษาโรคนี้จำเป็นต้องใช้เวลา เสียค่าใช้จ่ายมากพอสมควร และถ้าหากเป็นโรคนี้จริงแล้วไม่ได้รับการรักษา โอกาสที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อนระหว่างการตั้งครรภ์ย่อมมีได้มากกว่าปกติ จึงจำเป็นที่แพทย์ผู้ดูแลจะต้องวินิจฉัยโรคให้ได้อย่างแน่นอนเสียก่อน นอกจากค่า serum total thyroxine จะสูง (มากกว่า 10 ug% ตามรายงานนี้) การตรวจร่างกายผู้ป่วยอย่างละเอียดถือว่ามีความสำคัญยิ่งด้วย, exophthalmos, lid-leg, กล้ามเนื้อส่วน quadriceps ตีบตบ นวมมือมี onycholysis, Achilles-tendon reflex ไวกว่าปกติ ชีพจรขณะพักเร็วเกิน 100 ครั้งก่อนนาฬิกา เป็นลักษณะที่สื่อถึง thyrotoxicosis

ค่า serum total thyroxine ที่หาได้นั้นไม่เพียงแต่จะช่วยวินิจฉัยโรคนี้เท่านั้น ในรายที่เป็นโรคนี้ขณะตั้งครรภ์ และกำลังได้รับการรักษาโรคนี้ด้วย serum total thyroxine ใน euthyroid state ควรมีความอยู่ระหว่าง $8.29 \pm 1.77 \text{ ug\%}$ ด้วย ถ้าหากให้ยาจนกระทั่งค่า serum total thyroxine ในระยะตั้งครรภ์มีค่าเท่ากับคนปกติที่ไม่ได้ตั้งครรภ์แล้ว ผู้ป่วยอาจกลายเป็น hypothyroidism ไปแล้วก็ได้ และเป็น การแน่นอนว่า จะมีผลสะท้อนถึงเด็กในครรภ์ด้วย

Thyroid hyperfunction อาจเกิดขึ้นใน trophoblastic disease^(16,17,18,19,20) โดย trophoblastic tissue อาจสร้าง thyroid stimulator ที่ผิดปกติขึ้นมากระตุ้น thyroid gland ทำให้ triiodothyronine เพิ่มขึ้น^(21,22) hormone ทั้ง 2 ตัว จะไปกดการหลั่ง thyroid stimulating hormone เป็น negative feedback mechanism⁽²³⁾ Osarhanondh และพวก⁽²⁴⁾) พบว่า mean total serum และ free thyroxine concentration ในผู้ป่วย preeclampsia มีค่าสูงกว่าในคนตั้งครรภ์ปกติ อย่างมีความสำคัญทางสถิติ gestational trophoblastic disease ที่ไม่มีอาการแสดงของ hyperthyroidism มี mean serum total thyroxine สูงกว่าตั้งครรภ์ปกติ 43% ($P < 0.02$) ใน toxemia of pregnancy ทั้ง mean serum total thyroxine และ free thyroxine มีค่าสูงกว่าการตั้งครรภ์ปกติด้วย mean ของ serum total thyroxine

ใน preeclampsia สูงกว่าคนตั้งครรภ์ปกติถึง 30% ($P < 0.05$) ฉะนั้น ในขณะที่ตั้งครรภ์ ถ้าหากค่า serum total thyroxine สูงมากๆ แล้ว ควรคิดถึงความผิดปกติของการตั้งครรภ์ ดังกล่าวด้วย

Summary of previous article

Serum total protein, albumin, globulin and serum total thyroxine were determined in 77 subjects of normal pregnancy in various trimesters. The serum total thyroxine seemed not to increase proportionately directly with the increased globulin. Serum total thyroxine in all three trimester were compared and, statistically, there was no significant difference. The highest range of the serum total thyroxine was $8.29 \pm 1.77 \mu\text{g\%}$. The values higher than this referent serum total thyroxine might be helpful in the diagnosis of thyrotoxicosis and the values falling in this referent value should indicate euthyroid state during the treatment of thyrotoxicosis in pregnancy.

References

1. Gornall, A.G.; Eardawill, C.J. and David, M.M.: J. Biol. Chem. 177: 751, 1949.
2. Dow, D. and Pinto, P.V.C.: Clin. Chem. 15: 1006, 1969,
3. Hernandez, O.: Murray, L. and Doumas, B: Clin. Chem. 13: 701, 1967.
4. T-4 Manual method theoretical considerations.
5. Danowski, T.S.; Gow, R.C.; Matteer, F.M.; Everhart W.C.; Johnston, S.Y. and Greenman, J.H.: Increases in thyroxine during uncomplicated pregnancy, Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 74: 323 1950.
6. Robbins, J. and Nelson, J.H.: Thyroxine binding by serum Protein in pregnancy and in the new born J. Clin. Invest. 37: 153, 1958.
7. Tanaka, S. and Stan, P.: Excessive circulating thyroxine in euthyroid nonpregnant women with elevated throxine-binding Serum globulin. Metabolism. 8: 411. 1959.
8. Oppenheimer, J.H.: Role of plasma proteins in the binding, distribution and metabolism of the thyroid hormones. N. Engl. J. Med. 258: 1153, 1968.
9. Katz, F.H., and Kappas: The effects of estradiol and estriol on plasma levels of cortisol and thyroid hormone-binding globulins and on aldosterone and cortisol secretion rates in man. J. Clin. Invest. 46: 1768, 1967.
10. Ingbar, S.H. and Woeber K.A.: The thyroid gland. In Textbook of Endocrinology. Edited by R.H. William. Philadelphia-London-Toronto. W.B. Saunders Co. Igaku

- Shoin Ltd. Tokyo. 1974, P 138.
11. Dowling, J.T.; Freinkel, N. and Ingbar, S.H.: The effect of estrogens upon the peripheral metabolism of thyroxine. *J. Clin. Invest.* 39:119, 1960.
 12. Gerard, N. and Burrow, G.W.: The thyroid in pregnancy. *Med. Clin. N. Am.* 59:1094, 1975.
 13. Abuid, J.; Stinson, D.A. and Larsen, P.R.: Serum triiodothyroxine and thyroxine in neonate and acute increases in these hormones following delivery. *J. Clin. Invest.* 52:1195, 1973.
 14. Malkasian, G.D. and Mayberry, W.E.: Serum total and free thyroxine and thyrotropin in normal and pregnant women, neonates and women, receiving progestogens. *Am. J. Obst. Gynecol.* 108:1234, 1970.
 15. Dowing, J.T.; Appleton, W.G. and Nicoloff, J.T.: Thyroxine turnover during human pregnancy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 27:1749, 1967.
 16. Dowling, J.T.; Ingbar, S.H. and Freinkel, N.: Iodine metabolism in hydatidiform mole and choriocarcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 20:1, 1960.
 17. Koch, H.; Kessel, H.V.; Stolte, L. and Leusden, H.V.: Thyroid function in molar pregnancy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 29:1128, 1966.
 18. Galton, V.A.; Ingbar, S.H.; Jimenei-Fonseca, J. and Hershman, J.M.: Alterations in thyroid hormone economy in patients with hydatidiform mole. *J. Clin. Invest.* 50:1345, 1971.
 19. Odell, M.D.; Bates, R.W.; Rivlin, R.S.; Lipsett, M.B. and Hertz, R.: Increased thyroid function without clinical hyperthyroidism in patients with choriocarcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 23:658, 1963.
 20. Cohen, J.D. and Utiger, R.D.: Metabolic choriocarcinoma associated with hyperthyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 30:432, 1970.
 21. Hershman, J.M. and Higgins, H.P.: Hydatidiform mole is a cause of clinical hyperthyroidism. *N. Engl. J. Med.* 284:573, 1971.
 22. Hershman, J.M.; Higgins, H.P. and Starnes, W.R.: Difference between thyroid stimulator in hydatidiform mole and human chorionic thyrotropin. *Metabolism* 19:735, 1970.
 23. Miyai, K.; Tanigawa, O.; Yamamoto T.; Azukiwa, M.; Kawai, Y.; Noguchi, M.; Ishibachi, K. and Kumuhara, Y.: Pituitary-thyroid function in trophoblastic disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 42:254, 1976.
 24. Osathanondh, R.; Tulchinski, D. and Chopra, I.J.: Total and free thyroxine and triiodothyronine in normal and complicated pregnancy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 42:98, 1976.