

การสร้างค่าอ้างอิงของการทำงานต่อมไทรอยด์ในหญิงตั้งครรภ์ที่มีสุขภาพดีในโรงพยาบาล
จุฬาลงกรณ์



บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR)
are the thesis authors' files submitted through the University Graduate School.

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2558
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ESTABLISHMENT OF REFERENCE RANGE FOR THYROID FUNCTION TEST ON NORMAL
PREGNANT WOMAN IN KING CHULALONGKORN MEMORIAL HOSPITAL

Mr. Witthawat Naeowong



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science Program in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2015

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การสร้างค่าอ้างอิงของการทำงานต่อมไทรอยด์ในหญิง ตั้งครรภ์ที่มีสุขภาพดีในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
โดย	นายวิทวัส แนวนวงศ์
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ธิติ สนับบุญ
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	ศาสตราจารย์ นายแพทย์ วรพงศ์ ภู่งศ์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัย
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุทธิพงศ์ วัชรสินธุ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์ธนิษฐ์ อัครวิเชียรจินดา)
..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ธิติ สนับบุญ)
..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ วรพงศ์ ภู่งศ์)
..... กรรมการ
(อาจารย์ แพทย์หญิง มาริษา พงศ์พลดีพันธ์)
..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(แพทย์หญิง วราภรณ์ พลเมือง)

วิทยุส แนววงศ์ : การสร้างค่าอ้างอิงของการทำงานของต่อมไทรอยด์ในหญิงตั้งครรภ์ที่มีสุขภาพดีในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ (ESTABLISHMENT OF REFERENCE RANGE FOR THYROID FUNCTION TEST ON NORMAL PREGNANT WOMAN IN KING CHULALONGKORN MEMORIAL HOSPITAL) อ.ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์หลัก: ผศ. นพ. ธิติ สนับบุญ, อ.ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์ร่วม: ศ. นพ. วรพงศ์ ภู่งศ์, 38 หน้า.

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาค่าการทำงานของไทรอยด์แต่ละไตรมาสในหญิงตั้งครรภ์ไทยที่มีสุขภาพดีที่มาฝากครรภ์ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

วิธีการวิจัย: เป็นการศึกษาแบบตัดขวาง (cross sectional descriptive study) โดยรับอาสาสมัครเป็นหญิงตั้งครรภ์ไทย ที่เป็นครรภ์เดี่ยว และมีสุขภาพแข็งแรงที่มาฝากครรภ์ที่คลินิกฝากครรภ์แผนกสูติศาสตร์และนรีวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ไม่แยกตามอายุครรภ์ ตัดกลุ่มหญิงตั้งครรภ์ที่มีภาวะหรือโรค หรือรับประทานยาที่รบกวนการทำงานของไทรอยด์จากประวัติ และ ตัดกลุ่มที่ตรวจร่างกายคลำได้ไทรอยด์โต แบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่มตามไตรมาสของอายุครรภ์ โดยแบ่งเป็น อายุครรภ์ < 14 สัปดาห์, 14-28 สัปดาห์ และ >28 สัปดาห์ หลังจากนั้นเจาะเลือดทางหลอดเลือดดำ 10 มิลลิลิตร และ เก็บปัสสาวะ 30 มิลลิลิตร เพื่อส่ง free T4, free T3, TSH, Anti microsomal Antibody, Anti thyroglobulin, TSHrAb และ urine iodine ตัดกลุ่มที่มีผลบวกต่อไทรอยด์แอนติบอดีทั้งหมด และ จึงนำค่าการทำงานของไทรอยด์จากกลุ่มตัวอย่างที่เหลือนำมาคิดค่าอ้างอิง

ผลการศึกษา: หลังจากตัดกลุ่มตัวอย่างตามเกณฑ์คัดออก จะได้กลุ่มตัวอย่าง 266 คน เป็นไตรมาสแรก 87 คน ไตรมาสที่สอง 92 คน ไตรมาสที่สาม 87 คน เมื่อคิดค่าอ้างอิงการทำงานของต่อมไทรอยด์ที่ 5 – 95 เปอร์เซ็นไทล์ ได้ผลดังนี้คือ FT₃ 2.39 - 3.66, 2.13 - 3.39, 1.96 - 3.09 pg./ml, FT₄ 0.97 - 1.50, 0.75 - 1.37, 0.72 - 1.21 ng/dl และ TSH 0.18 - 3.54, 0.33 - 3.78, 0.36 - 4.30 μ IU/ml ในไตรมาสที่ 1, 2 และ 3 ตามลำดับ และเมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของการทำงานของต่อมไทรอยด์ในหญิงตั้งครรภ์ในการศึกษานี้กับของประชากรผู้ใหญ่ที่มีสุขภาพดีพบว่าแตกต่างกันทั้ง 3 ค่า (freeT₃, freeT₄, TSH) ในทุกไตรมาส FT₃ ไตรมาสที่ I, p<0.001; II, p=0.023; III, p<0.012 FT₄ ไตรมาสที่ I, p < 0.001; II, p<0.001; III, p<0.001 TSH ไตรมาสที่ I, p<0.001; II, p<0.001; III, p=0.032

สรุป: การศึกษานี้ แสดงให้เห็นว่า การทำงานของต่อมไทรอยด์มีการเปลี่ยนแปลงในแต่ละไตรมาสของการตั้งครรภ์จึงควรมีค่าอ้างอิงสำหรับคนท้องในแต่ละประเทศ ซึ่งค่าอ้างอิงจากการศึกษานี้น่าจะนำไปใช้ได้จริงในอนาคต

ภาควิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อนิสิต

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อ อ.ที่ปริกษาหลัก

ปีการศึกษา 2558

ลายมือชื่อ อ.ที่ปริกษาร่วม

5774088530 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: THYROID FUNCTION TEST / THYROID ANTIBODY / ANTI MICROSOMAL ANTIBODY / ANTI THYROGLOBULIN / THYROID STIMULATING HORMONE RECEPTOR ANTIBODY

WITTHAWAT NAEOWONG: ESTABLISHMENT OF REFERENCE RANGE FOR THYROID FUNCTION TEST ON NORMAL PREGNANT WOMAN IN KING CHULALONGKORN MEMORIAL HOSPITAL. ADVISOR: ASST. PROF. THITI SNABBOON, M.D., CO-ADVISOR: PROF. VORAPONG PHUPONG, M.D., 38 pp.

Objective: To determine trimester-specific reference ranges for free triiodothyronine (FT3), free thyroxine (FT4) and thyrotropin (TSH) from healthy Thai pregnant women in King Chulalongkorn memorial hospital.

Method 303 healthy pregnant women with uncomplicated single intrauterine gestations in any trimester were recruited. Clinical history and physical examination were done to exclude thyroid diseases. Then all subjects were divided into three trimesters (< 14 week, 14-28 week and >28 week) and measurement of FT3, FT4, TSH, antithyroid antibodies (anti-TPO, anti-Tg and TSHrAb) and urine iodine were carried out. From this entire sample, a healthy reference population was obtained by excluding those with overt hyper or hypo thyroid, positive thyroid antibodies and urine iodine less than 100 microgram/litre.

Results: Of the pregnant women in our sample, 5.9% had results revealing the presence of autoimmune diseases of the thyroid. The composition of reference population comprising 274 women was 89 in first trimester, 94 in second trimester and 91 in third trimester. The 5th and 95th percentiles values were used to determine the reference ranges for FT3, FT4 and TSH. The trimester specific values in the first, second and third trimesters were: FT3 2.39 - 3.66, 2.13 - 3.39, 1.96 - 3.09 pg./ml FT4 0.97 - 1.50, 0.75 - 1.37, 0.72 - 1.21 ng/dl. and TSH 0.18 - 3.54, 0.33 - 3.78, 0.36 - 4.30 μ IU/ml, consecutively. Analysis of mean values for FT3, FT4, TSH between our subjects and healthy non pregnant population showed significantly difference in all trimester (FT3 first trimester, $p < 0.001$; second, $p = 0.023$; third, $p = 0.012$ FT₄ first trimester, $p < 0.001$; second, $p < 0.001$; third, $p < 0.001$ TSH first trimester, $p < 0.001$; second, $p < 0.001$; third, $p = 0.032$).

Conclusion: In this study, the pregnant thyroid function changes during the courses of pregnancy are different from those non pregnant ones. Reference ranges for FT3, FT4 and TSH are necessary to assess the thyroid function associated with pregnancy.

Department: Medicine

Field of Study: Medicine

Academic Year: 2015

Student's Signature

Advisor's Signature

Co-Advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้ สามารถสำเร็จลุล่วงได้เนื่องจากความเมตตากรุณา และความช่วยเหลือเป็นอย่างดีจาก ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ธิตี สนับสนุนบุญ และศาสตราจารย์นายแพทย์ วรพงศ์ ภู่งศ์ ซึ่งเป็นอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก และอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วมที่ได้เสียสละเวลาในการให้คำปรึกษาเป็นอย่างดี ซึ่งผู้วิจัยกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้ ขอบพระคุณพยาบาลและเจ้าหน้าที่คลินิกฝากครรภ์ ภาควิชาสูติรีเวชวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่ให้ความร่วมมือในการเก็บข้อมูลและเก็บตัวอย่างสิ่งส่งตรวจ ขอบพระคุณนักวิทยาศาสตร์และเจ้าหน้าที่เทคนิคการแพทย์หน่วยต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิสม และหน่วยภูมิคุ้มกันวิทยาที่ช่วยเหลือในการตรวจทางห้องปฏิบัติการเป็นอย่างดี และขอบพระคุณหญิงตั้งครรภ์ทุกท่านที่เสียสละเวลาอันมีค่าในการเข้าร่วมโครงการครั้งนี้ ผู้วิจัยรู้สึกซาบซึ้งในความกรุณาของทุกท่านที่กล่าวมา ตลอดจนผู้ที่ไม่ได้กล่าวนามในที่นี้ ซึ่งมีส่วนให้งานวิจัยสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

สุดท้ายนี้ กราบขอบพระคุณบิดา มารดา ที่ให้ความช่วยเหลือและเป็นกำลังใจตลอดมา

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญภาพ	ญ
สารบัญแผนภูมิ.....	ฎ
บทที่ 1 บทนำ	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
1.2 คำถามของการวิจัย	3
1.3 วัตถุประสงค์งานวิจัย.....	3
1.4 สมมติฐาน	3
1.5 ข้อตกลงเบื้องต้น.....	3
1.6 กรอบความคิดแนววิจัย	4
1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย.....	4
1.8 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย	5
1.9 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการศึกษาวิจัยและมาตรฐานการแก้ไข	5
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	6
2.1 คำอ้างอิงการศึกษาการทำงานไทรอยด์ในหญิงตั้งครรภ์ในประเทศต่างๆ	6
2.2 ปัจจัยที่มีผลต่อการทำงานของไทรอยด์.....	11
2.3 ความผิดปกติของไทรอยด์ในหญิงตั้งครรภ์	13
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	15

3.1 รูปแบบการวิจัย	15
3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย.....	15
3.3 ขนาดตัวอย่าง	17
3.4 ขั้นตอนการทำวิจัย.....	18
3.5 การรวบรวมข้อมูล.....	19
3.6 ข้อจำกัดในการวิจัย.....	19
3.7 การเปิดเผยข้อมูลแสดงตัวตนของผู้ป่วย.....	19
3.8 การวิเคราะห์ข้อมูล	20
บทที่ 4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล.....	21
4.1 กลุ่มตัวอย่าง	21
4.2 เปรียบเทียบค่าการทำงานของไทรอยด์ในแต่ละไตรมาส.....	22
4.3 ค่าอ้างอิงการทำงานไทรอยด์ในหญิงตั้งครรภ์สุขภาพดีในแต่ละไตรมาส	24
4.4 ความสัมพันธ์ระหว่างค่าไทรอยด์ฮอร์โมนในแต่ละไตรมาส	26
บทที่ 5 อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และ ข้อเสนอแนะ	29
5.1 อภิปรายผลและเปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่เคยศึกษา	29
5.2 ข้อดีของการศึกษานี้.....	31
5.3 ข้อจำกัดของการศึกษานี้	31
5.4 สรุปผล.....	32
5.5 ข้อเสนอแนะ	32
เอกสารอ้างอิง	34
รายการอ้างอิง.....	36
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์	38

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1 ภาวะที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของ thyroid binding globulin, albumin และ transthyretin.....	11
ตารางที่ 2 แสดงยาที่มีผลต่อการทำงานของไทรอยด์ ⁽¹⁵⁾	12
ตารางที่ 3 แสดงค่าอ้างอิงและค่า intra และ inter assay coefficient variation ของ Free T ₃ , Free T ₄ และ TSH	16
ตารางที่ 4 แสดงผลบวกต่อ แอนติบอดี โดยแยกเป็น ผลบวกต่อ anti microsomal Ab, ผลบวกต่อ anti thyroglobulin, ผลบวกตัวใดตัวหนึ่งรวมกันและผลบวกทั้ง 2 ตัว	22
ตารางที่ 5 แสดงค่า เฉลี่ยเลขคณิต และ ค่าที่ 5,50 และ 95 เพอร์เซ็นไทล์ของ freeT3, freeT4 และ TSH โดยแบ่งแต่ละไตรมาส.....	24
ตารางที่ 6 แสดงค่าอ้างอิงการทำงานของไทรอยด์ในหญิงตั้งครรภ์ไทยที่มีสุขภาพดีที่มาฝากครรภ์ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เมื่อแบ่งเป็นแต่ละไตรมาส เมื่อใช้ค่าที่ 5 - 95 เพอร์เซ็นไทล์.....	25
ตารางที่ 7 แสดงค่าอ้างอิงการทำงานของไทรอยด์ในหญิงตั้งครรภ์ไทยที่มีสุขภาพดีที่มาฝากครรภ์ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เมื่อแบ่งเป็นแต่ละไตรมาส เมื่อใช้ค่าที่ 2.5 - 97.5 เพอร์เซ็นไทล์	26
ตารางที่ 8 แสดงเปอร์เซ็นต์ของค่าการทำงานของไทรอยด์ที่สูงและต่ำกว่าค่าอ้างอิงปกติแยกเป็นไตรมาสของการตั้งครรภ์	26
ตารางที่ 9 แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง freeT3, freeT4,TSH โดยแบ่งเป็นแต่ละไตรมาสของการตั้งครรภ์.....	27
ตารางที่ 10 เปรียบเทียบค่าอ้างอิงของไทรอยด์ฮอร์โมนจากการศึกษาอื่นๆที่เป็นการศึกษาแบบตัดขวาง (cross sectional study) และ ใช้ค่า free hormone	30

สารบัญภาพ

ภาพที่ 1 แสดงการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาของไทรอยด์ขณะตั้งครรภ์ ⁽²⁾	1
ภาพที่ 2 แสดงค่าความสัมพันธ์ระหว่างอายุครรภ์ และค่า FT ₃ , FT ₄	2
ภาพที่ 3 แสดงค่าอ้างอิงของค่าการทำงานของไทรอยด์ในการศึกษาของ Marwaha และคณะ.....	6
ภาพที่ 4 แสดงค่าอ้างอิงของค่าการทำงานของไทรอยด์ในการศึกษาของ Kurioka และคณะ.....	7
ภาพที่ 5 แสดงค่าอ้างอิงของค่าการทำงานของไทรอยด์ในการศึกษาของ Yu-Qin Yan และคณะ.....	7
ภาพที่ 6 แสดงค่าอ้างอิงของค่าการทำงานของไทรอยด์ในการศึกษาของ Karakosta และคณะ.....	8
ภาพที่ 7 แสดงค่าอ้างอิงของค่าการทำงานของไทรอยด์ในการศึกษาของ Julia Pilar Bocos-Terraz และคณะ.....	9
ภาพที่ 8 แสดงเปอร์เซ็นต์ความผิดพลาดเมื่อใช้ค่าอ้างอิงการทำงานของไทรอยด์ในคนทั่วไปในหญิงตั้งครรภ์.....	10
ภาพที่ 9 แสดงกราฟของค่าการทำงานของไทรอยด์ในแต่ละอายุครรภ์ ในการศึกษาของ Rt Stricker และ คณะ.....	10
ภาพที่ 10 แสดงหญิงตั้งครรภ์ผู้เข้าร่วมวิจัยแบ่งตามแต่ละไตรมาส.....	22
ภาพที่ 11 แสดงการกระจายของค่าการทำงานของไทรอยด์โดยแยกตามไตรมาส.....	23
ภาพที่ 12 แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง FT ₃ , FT ₄ และ TSH โดยแยกเป็นแต่ละไตรมาส.....	28

สารบัญแผนภูมิ

แผนภูมิที่ 1 กรอบความคิดแนววิจัย.....	4
แผนภูมิที่ 2 แสดงค่าเฉลี่ยเลขคณิต (mean) ของการทำงานไทรอยด์เมื่อแยกเป็นไตรมาส	23



บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

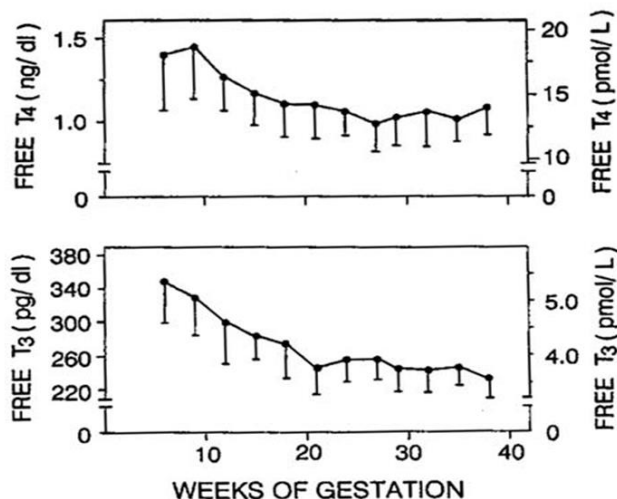
ในระยะเวลา 20 ปีที่ผ่านมา ได้มีการศึกษาเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาของต่อมไทรอยด์ระหว่างการตั้งครรภ์มากขึ้นโดยพบว่าค่าการทำงานของไทรอยด์แตกต่างกันไปในแต่ละระยะของการตั้งครรภ์⁽¹⁾ ในไตรมาสแรก ค่า hCG สูงขึ้น ทำให้ ค่า Free T₄ สูงขึ้น และTSH ต่ำลงได้ และตลอดระยะการตั้งครรภ์จะมี thyroid binding globulin สูงขึ้น ปริมาณพลาสมาเพิ่มขึ้น การทำงานของเอนไซม์ type III 5-deiodinase ที่มากขึ้น มีการขับไอโอดีนทางปัสสาวะมากขึ้น ทำให้ free hormone แตกต่างกันไปในแต่ละไตรมาส โดยภาพที่ 1 แสดงการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาของต่อมไทรอยด์ขณะตั้งครรภ์

ภาพที่ 1 แสดงการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาของไทรอยด์ขณะตั้งครรภ์⁽²⁾

Physiologic change	Thyroid function test change
↑Thyroid binding globulin (TBG)	↑Serum total T ₄ and T ₃ concentration
First trimester hCG elevation	↑Free T ₄ and ↓TSH
↑Plasma volume	↑T ₄ and T ₃ pool size
↑Type III 5-deiodinase (inner ring deiodination) due to increased hormone placental mass	↑T ₄ and T ₃ degradation resulting in requirement for increased production
Thyroid enlargement (in some women)	↓Serum thyroglobulin
↑Iodine clearance	↓Hormone production in iodine deficient areas

โดยการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาขณะตั้งครรภ์ ค่า freeT₄ มักจะสูงขึ้นเล็กน้อย ในช่วงไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์⁽²⁾ หลังจากนั้น จะลดลงในช่วงไตรมาสที่ 2 และ 3 ส่วนการเปลี่ยนแปลงของ freeT₃ มักจะเป็นไปในทางเดียวกับ freeT₄ สำหรับ TSH จะลดลงได้ถึง 20-50% ในช่วง 10 สัปดาห์แรกของการตั้งครรภ์ หลังจากนั้นจะเริ่มสูงขึ้นหลังจากอายุครรภ์ที่ 16 สัปดาห์⁽³⁾ ดังแสดงในภาพที่ 2

ภาพที่ 2 แสดงค่าความสัมพันธ์ระหว่างอายุครรภ์ และค่า FT₃, FT₄



ความผิดปกติของไทรอยด์จะพบมากขึ้นในหญิงตั้งครรภ์ และหลังคลอด โดยพบมากถึง 2-5% ในระหว่างตั้งครรภ์ โดยการทำงานของไทรอยด์ที่ผิดปกติไม่ได้มีข้อแทรกซ้อนระหว่างตั้งครรภ์ในมารดาเท่านั้น แต่ยังส่งผลต่อพัฒนาการทางสติปัญญาในทารกอีกด้วย มีหลายการศึกษาสนับสนุนความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ (hypothyroidism) ในแม่และไอคิวต่ำในเด็ก นอกจากนี้ภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ (hypothyroidism) ยังสัมพันธ์กับภาวะครรภ์เป็นพิษ ภาวะทารกโตช้าในครรภ์ และการคลอดตัวผิดปกติของรก ในทางปฏิบัติแล้วการวินิจฉัยภาวะพร่องไทรอยด์ทำได้ยากขึ้นในหญิงตั้งครรภ์เนื่องจากค่า FT₄ และ TSH ที่ไม่คงที่ดังนั้นการมีค่าการอ้างอิงทำงานไทรอยด์ในหญิงตั้งครรภ์ในแต่ละไตรมาสที่เชื่อถือได้จึงเป็นสิ่งจำเป็น⁽⁴⁾

นอกจากนี้ระหว่างตั้งครรภ์ยังมีการเพิ่มขึ้นของไทรอยด์แอนติบอดีด้วย โดยการพบแอนติบอดีต่อ thyroid peroxidase (TPO-Ab) สัมพันธ์กับอัตราการแท้ง การคลอดก่อนกำหนดและโรคไทรอยด์ในมารดาหลังคลอด⁽⁵⁾

ในแต่ละประเทศ อาทิเช่น อเมริกา จีน ญี่ปุ่น อินเดีย อิหร่าน สวิสเซอร์แลนด์ ฯลฯ ได้มีการสร้างค่าอ้างอิงการทำงานไทรอยด์ที่จำเพาะในแต่ละไตรมาสของการตั้งครรภ์ โดยค่าอ้างอิงไทรอยด์มีความแตกต่างกันขึ้นอยู่กับ เชื้อชาติ อายุ เครื่องมือที่ใช้วัด และโดยเฉพาะอย่างยิ่งปริมาณไอโอดีนในอาหารที่ได้รับในแต่ละวัน ดังนั้นจึงมีความจำเป็นในการสร้างค่าอ้างอิงของการทำงานไทรอยด์สำหรับหญิงตั้งครรภ์ไทยเพื่อนำมาใช้ในทางคลินิก

1.2 คำถามของการวิจัย

คำถามหลัก

- ค่าอ้างอิงของ FT₄ ในหญิงตั้งครรภ์ที่มีสุขภาพดีในไตรมาสที่ 3 แตกต่างกับค่าอ้างอิงของคนสุขภาพดีที่ไม่ตั้งครรภ์เป็นเท่าไร

คำถามรอง

- ค่าอ้างอิงของ FT₃, FT₄, TSH ในหญิงตั้งครรภ์ที่มีสุขภาพดีในแต่ละไตรมาสของการตั้งครรภ์ ในประเทศไทยเป็นเท่าไร และแตกต่างจากค่าอ้างอิงของคนสุขภาพดีที่ไม่ตั้งครรภ์เท่าไร

- ความแตกต่างของ FT₃, FT₄, TSH ในหญิงตั้งครรภ์ที่สุขภาพดีในประเทศไทย ในแต่ละไตรมาสเป็นอย่างไร

- อุบัติการณ์ของ ผลบวกของ anti TPO, anti Tg, TSHrAb ในหญิงตั้งครรภ์ที่ไม่มีโรคไทรอยด์ในประเทศไทยเท่ากับเท่าไร

- ความสัมพันธ์ระหว่าง TSH และ FT₃, FT₄ ในหญิงตั้งครรภ์ในประเทศไทยเป็นอย่างไร

1.3 วัตถุประสงค์งานวิจัย

1.1.1 เพื่อศึกษาค่าการทำงานของไทรอยด์แต่ละไตรมาส ในหญิงตั้งครรภ์ไทยที่สุขภาพดี

1.1.2 เพื่อเปรียบเทียบค่าอ้างอิงการทำงานของไทรอยด์ในหญิงตั้งครรภ์และของประชากรทั่วไปที่สุขภาพดี

1.1.3 เพื่อเปรียบเทียบความแตกต่างของการทำงานของไทรอยด์ ในหญิงตั้งครรภ์ไทยที่สุขภาพดี ในแต่ละไตรมาส

1.1.4 เพื่อศึกษาอุบัติการณ์ของผลบวกของไทรอยด์แอนติบอดี ในหญิงตั้งครรภ์ไทยที่ไม่มีโรคของต่อมไทรอยด์

1.4 สมมติฐาน

- การทำงานของไทรอยด์โดยเฉพาะอย่างยิ่ง FT₄ และ TSH มีการเปลี่ยนแปลงระหว่างตั้งครรภ์ โดยช่วงไตรมาสที่ 3 ค่า FT₄ จะลดลงมากที่สุด

- ค่าการทำงานของไทรอยด์ในหญิงตั้งครรภ์ไม่สัมพันธ์กับในประชากรทั่วไปที่สุขภาพดี

-

1.5 ข้อตกลงเบื้องต้น

หญิงตั้งครรภ์ที่สุขภาพดีคือหญิงตั้งครรภ์ที่ไม่มีโรคประจำตัวตั้งที่ระบุในเกณฑ์การคัดเลือก,

ขนาดต่อมไทรอยด์น้อยกว่า 2 เท่า และ ไม่มีก้อนจากการคลำ, ผลตรวจแอนติบอดีต่อไทรอยด์เป็นลบ และไม่มีภาวะพร่องไอโอดีนกล่าวคือ urine iodine มากกว่า100 ug/L

1.6 กรอบความคิดแนววิจัย

แผนภูมิที่ 1 กรอบความคิดแนววิจัย



1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย

- ขนาดไทรอยด์ที่ปกติคือ น้อยกว่า 2 เท่า
- ไทรอยด์ฮอร์โมนประกอบด้วย Free T₃, Free T₄ และ thyroid stimulating hormone
- ไทรอยด์แอนติบอดี ประกอบด้วย anti microsomal antibody, anti-thyroglobulin, Thyroid stimulating hormone receptor antibody

- หญิงตั้งครรภ์ไทยที่สุขภาพดีคือ หญิงตั้งครรภ์ไทยที่ไม่มีข้อแทรกซ้อนทางสูติศาสตร์ ไม่มีโรคประจำตัว ไม่มีประวัติของโรคไทรอยด์ทุกชนิด ไม่มีประวัติของโรคไทรอยด์ในครอบครัว
ตรวจขนาดของไทรอยด์น้อยกว่าสองเท่า และ ตรวจเลือดไม่พบไทรอยด์แอนติบอดี
ตรวจปัสสาวะมี urine iodine มากกว่า 100 ug/L

1.8 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย

สามารถนำค่าอ้างอิงนี้ไปใช้ได้กับ หญิงตั้งครรภ์คนไทยทุกคน ที่ได้รับการตรวจการทำงานของไทรอยด์ เพื่อหาความผิดปกติของไทรอยด์ได้รวดเร็วขึ้น และ ใช้ติดตามการรักษาได้อย่างแม่นยำขึ้น

1.9 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรฐานการแก้ไข

การจัดเก็บ urine iodine และ serum TSHrAb ที่ยังไม่ได้ใช้แพร่หลายในประเทศไทย อาจจะมีข้อจำกัดด้านการแปรผลและความแม่นยำทางห้องปฏิบัติการ แก้ไขด้วยกันตั้งมาตรฐานทางห้องปฏิบัติการด้วยตัวควบคุมภายนอกก่อนจึงนำไปใช้ในการวิจัยได้

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

2.1 ค่าอ้างอิงการศึกษาการทำงานของไทรอยด์ในหญิงตั้งครรภ์ในประเทศต่างๆ

มีการศึกษาค่าอ้างอิงของการทำงานของไทรอยด์ ที่จำเพาะในแต่ละไตรมาสของการตั้งครรภ์ ในหลายประเทศทั่วโลก เมื่อได้ทบทวนวรรณกรรมเฉพาะประเทศที่เก็บข้อมูลเป็นไทรอยด์ฮอร์โมนอิสระ (Free T₃, Free T₄) พบดังนี้

- การศึกษาของ Marwaha⁽⁶⁾ และคณะจากประเทศอินเดีย โดยเชื่อว่าหญิงตั้งครรภ์ในอินเดียได้รับไอโอดีนอย่างเพียงพอในช่วง 20 ปีมานี้ ได้ศึกษาในหญิงตั้งครรภ์ที่สุขภาพดีทั้งหมด 331 คน โดยแบ่งเป็น ไตรมาสแรก 107 คน ไตรมาสที่สอง 137 คน และ ไตรมาสที่สาม 87 คน โดยทั้งหมดได้รับการตรวจอัลตราซาวด์ไทรอยด์เพื่อวัดขนาดและดูก้อนของไทรอยด์ และวัดไทรอยด์ฮอร์โมนด้วยวิธี electrochemiluminescence (ECL) เทคนิค ใช้ชุดตรวจของ Roche Diagnostics ค่าอ้างอิงคิดที่ 5 และ 95 เปอร์เซ็นไทล์ โดยได้ค่าอ้างอิงดังแสดงในภาพที่ 3

ภาพที่ 3 แสดงค่าอ้างอิงของค่าการทำงานของไทรอยด์ในการศึกษาของ Marwaha และคณะ

	Trimesters	Mean ± SD	Median (range)	5th	95th
FT ₃	I	4.36 ± 1.08	4.4 (0.37–6.58)	1.92	5.86
	II	4.34 ± 0.78	4.3 (2.7–7.69)	3.2	5.7
	III	4.15 ± 0.64	4.1 (2.93–5.92)	3.3	5.18
FT ₄	I	14.9 ± 2.35	14.46 (8.04–22)	12	19.45
	II	14.0 ± 2.33	13.4 (9.26–22.12)	9.48	19.58
	III	13.76 ± 2.35	13.28 (9.54–27.02)	11.3	17.71
TSH	I	2.42 ± 1.65	2.1 (0.04–10.8)	0.6	5.0
	II	2.49 ± 1.9	2.4 (0.026–10.85)	0.435	5.78
	III	2.6 ± 1.9	2.1 (0.2–9.55)	0.74	5.7

FT₃: P = 0.167, NS; FT₄: P = 0.0019; TSH: P = 0.641, Not significant.

Comparison of FT₄: I vs II, P = 0.015; I vs III, P = 0.003; II vs III, P = Not significant.

□ ค่า FT₄ มีความแตกต่างระหว่างไตรมาสที่หนึ่งเปรียบเทียบกับสอง และ หนึ่งเปรียบเทียบกับสามอย่างมีนัยสำคัญ (P value: = 0.015, = 0.003)

- การศึกษาของ Kurioka⁽⁷⁾ และคณะจากประเทศญี่ปุ่น ได้ศึกษาในหญิงตั้งครรภ์ที่สุขภาพดีทั้งหมด 522 คน โดยแบ่งเป็นไตรมาสแรก 119 คน ไตรมาสที่สอง 132 คน และ ไตรมาสที่สาม 135 คน วัดไทรอยด์ฮอร์โมนด้วยวิธี electrochemiluminescence (ECL) เทคนิค ใช้ชุดตรวจของ Roche Diagnostics ค่าอ้างอิงคิดที่ 5 และ 95 เปอร์เซ็นไทล์ โดยได้ค่าอ้างอิงเรียงลำดับในแต่ละไตรมาสดังนี้ FT₃ (2.68–4.59, 2.56–4.11 และ 2.53–4.1 pg./ml), FT₄ (1.16–1.95, 0.89–1.39

และ 0.77–1.27 ng/ml) และ TSH (0.04–3.39, 0.17–3.72 และ 0.04–3.3 uIU/ml) ดังแสดงในภาพที่ 4

ภาพที่ 4 แสดงค่าอ้างอิงของค่าการทำงานของไทรอยด์ในการศึกษาของ Kurioka และคณะ

	pregnancy			puerperium
	first trimester	second trimester	third trimester	3–4 days
TSH (uIU/ml)	0.04–3.39	0.17–3.72	0.04–3.30	0.90–5.81
free T ₃ (pg/ml)	2.68–4.59	2.56–4.11	2.53–4.10	2.62–4.46
free T ₄ (ng/dl)	1.16–1.95	0.89–1.39	0.77–1.27	0.81–1.34
TBC TBI	0.89–1.24	1.13–1.43	1.15–1.45	1.12–1.42

โดยเมื่อเปรียบเทียบกับค่าการทำงานของไทรอยด์ในคนที่ไม่ตั้งครรภ์ พบ TSH ต่ำกว่าในไตรมาสแรก 21.8% FT₄ สูงกว่าในไตรมาสแรก 6.7% และ พบ FT₄ ต่ำกว่าในไตรมาสสาม 44%

● Yu-Qin Yan⁽⁸⁾ และคณะ ได้ศึกษาค่าอ้างอิงการทำงานของไทรอยด์ในหญิงตั้งครรภ์จีนที่สุขภาพดีจำนวน 505 คน โดยทุกคนได้ยืนยันภาวะไอโอดีนที่เพียงพอด้วยการตรวจไอโอดีนในปัสสาวะ และยืนยันว่าไม่มีโรคของไทรอยด์ด้วยผลลบต่อแอนติบอดีต่อไทรอยด์ ค่าอ้างอิงคิดที่ 2.5 และ 97.5 เปอร์เซ็นไทล์ ดังแสดงในภาพที่ 5

ภาพที่ 5 แสดงค่าอ้างอิงของค่าการทำงานของไทรอยด์ในการศึกษาของ Yu-Qin Yan และคณะ

Gestational trimesters	n	Percentiles		
		2·5th	50th	97·5th
TSH (mIU/l)				
nonpregnancy	153	0·50	2·15	4·80
1st trimester	168	0·03	1·50	4·51
2nd trimester	168	0·05	1·80	4·50
3rd trimester	169	0·47	1·81	4·54
FT4 (pmol/l)				
nonpregnancy	153	13·1	15·5	19·4
1st trimester	168	11·8	15·3	21·0
2nd trimester	168	10·6	13·8	17·6
3rd trimester	169	9·2	12·1	16·7
Manufacturer's nonpregnant adult reference interval is 11·5–22·7 pmol/l				
FT3 (pmol/l)				
nonpregnancy	153	4·00	4·93	5·97
1st trimester	168	3·57	4·62	5·61
2nd trimester	168	3·55	4·33	5·25
3rd trimester	169	3·52	4·19	5·20

การเปลี่ยนแปลงค่าการทำงานของไทรอยด์ในหญิงตั้งครรภ์แตกต่างกันในแต่ละไตรมาส และแตกต่างกันเมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่ได้ตั้งครรภ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

- Karakosta⁽⁹⁾ และคณะ ได้ศึกษาค่าอ้างอิงการทำงานของไทรอยด์ในหญิงตั้งครรภ์ชาวกรีซที่สุขภาพดีจำนวน 425 คนในไตรมาสที่ 1 และ 2 โดยค่าอ้างอิงคิดที่ 2.5 และ 97.5 เปอร์เซ็นไทล์ ค่าอ้างอิงในไตรมาสแรก TSH 0.05–2.53 $\mu\text{IU/mL}$, free T3 1.54–5.22 pg./mL และ free T4 0.95–1.53 ng/dL ค่าอ้างอิงในไตรมาสที่สอง TSH 0.18–2.73 $\mu\text{IU/mL}$, free T3 1.78–5.29 pg./mL และ free T4 0.87–1.45 ng/dL ดังแสดงในภาพที่ 6

ภาพที่ 6 แสดงค่าอ้างอิงของค่าการทำงานของไทรอยด์ในการศึกษาของ Karakosta และคณะ

	N	Distribution	2.5th percentiles	97.5th percentile	Median	Mean	SD	Reference range
1st trimester								
TSH ^a $\mu\text{IU/mL}$	141	Not normal	0.05	2.53	1.02	1.08	0.61	0.05–2.53
free T3 ^b pg/mL (pmol/L)	141	Normal ^d	1.84 (2.83)	5.39 (8.28)	3.21 (4.93)	3.38 (5.19)	0.94 (1.44)	1.54–5.22 (2.37–8.02)
free T4 ^c ng/dL (pmol/L)	139	Normal ^e	0.96 (12.36)	1.60 (20.59)	1.24 (15.96)	1.24 (15.96)	0.15 (1.93)	0.95–1.53 (12.23–19.69)
2nd trimester								
TSH ^a $\mu\text{IU/mL}$	257	Not normal	0.18	2.73	1.14	1.23	0.65	0.18–2.73
free T3 ^b pg/mL (pmol/L)	256	Normal	1.99 (3.06)	5.30 (8.14)	3.52 (5.41)	3.55 (5.45)	0.87 (1.34)	1.78–5.29 (2.73–8.13)
free T4 ^c ng/dL (pmol/L)	258	Normal	0.84 (10.81)	1.44 (18.53)	1.16 (14.93)	1.16 (14.93)	0.15 (1.93)	0.87–1.45 (11.20–18.66)

โดย 6.8% and 5.9%ของหญิงตั้งครรภ์ในไตรมาสที่ 1 และ 2 ตามลำดับมีค่า TSH สูงกว่าค่าปกติในหญิงไม่ตั้งครรภ์

- Julia Pilar Bocos-Terraz⁽¹⁰⁾ และ คณะ ได้ศึกษาในหญิงตั้งครรภ์ที่สุขภาพดีจากสเปนทั้งหมด 1198 คน พบว่ามี 14.77 เปอร์เซ็นต์มีผลบวกต่อไทรอยด์แอนติบอดี ค่าอ้างอิงคิดที่ 2.5 และ 97.5 เปอร์เซ็นไทล์ โดยได้ค่าอ้างอิงในแต่ละช่วงอายุครรภ์ดังในรูปที่ 7

ภาพที่ 7 แสดงค่าอ้างอิงของค่าการทำงานไทรอยด์ในการศึกษาของ Julia Pilar Bocos-Terraz และคณะ

Thyroid Hormone	Gestational Age, wk ^a	Mean	Median	2.5th %ile	97.5th %ile
Thyroid-stimulating hormone (μIU/mL)	<11	1.75 ± 3.64	1.25	0.1	13.5
	11 to 20	1.63 ± 1.30	1.44	0.0	-
	21 to 30	1.89 ± 0.96	1.62	0.4	-
	31 to 36	1.72 ± 0.91	1.72	0.2	4.5
	>36	1.19 ± 0.62	1.19	0.7	-
Free triiodothyronine (pg/mL)	<11	3.31 ± 0.58	3.36	1.7	4.4
	11 to 20	3.44 ± 0.65	3.59	1.7	-
	21 to 30	3.24 ± 0.51	3.15	2.3	-
	31 to 36	3.22 ± 0.47	3.24	2.4	4.3
	>36	3.02 ± 0.15	3.02	2.9	-
Free thyroxine (ng/dL)	<11	1.06 ± 0.15	1.06	0.8	1.4
	11 to 20	1.01 ± 0.15	1.03	0.6	-
	21 to 30	0.89 ± 0.97	0.87	0.7	-
	31 to 36	0.90 ± 0.13	0.86	0.7	1.3
	>36	0.90 ± 0.11	0.90	0.8	-

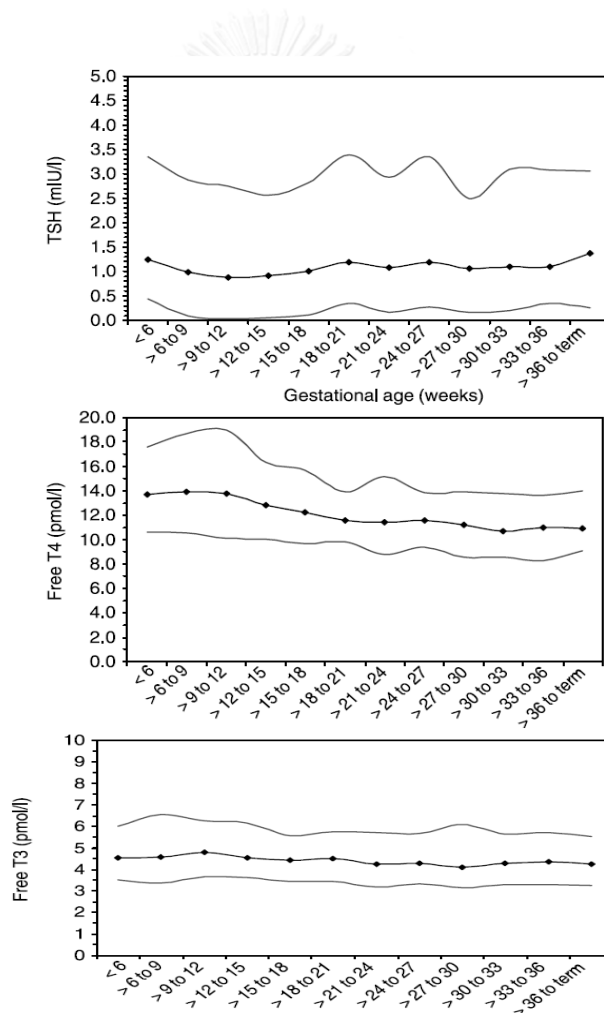
จากภาพที่ 7 free T3 ได้ค่าดังนี้ 3.38 ± 0.52 pg./mL (<11 สัปดาห์), 3.45 ± 0.54 pg./mL (11-20 สัปดาห์), 3.32 ± 0.43 pg./mL (21-30 สัปดาห์), 3.21 ± 0.53 pg./mL (31-36 สัปดาห์) และ 3.23 ± 0.41 pg./mL (>36 สัปดาห์); free T4 ได้ค่าดังนี้ 1.1 ± 0.14 ng/dL (<10 สัปดาห์), 1.04 ± 0.14 ng/dL (11-20 สัปดาห์), 0.93 ± 0.12 ng/dL (21-30 สัปดาห์), 0.90 ± 0.13 ng/dL (31-36 สัปดาห์), และ 0.80 ± 0.21 ng/dL (>36 สัปดาห์); และ TSH ได้ค่าดังนี้ (μIU/mL): 1.12 ± 0.69 (<10 สัปดาห์), 1.05 ± 0.67 (11-20 สัปดาห์), 1.19 ± 0.60 (21-30 สัปดาห์), 1.38 ± 0.76 (31-36 สัปดาห์), and 1.46 ± 0.72 (>36 สัปดาห์) โดยสรุปแล้วมีค่า FT4 และ TSH ที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในแต่ละไตรมาส

● Rt Stricker⁽¹¹⁾ และ คณะ ได้ศึกษาในหญิงตั้งครรภ์ที่สุขภาพดีจากสวิสเซอร์แลนด์ทั้งหมด 2272 คน โดยพบว่ามี 10.4 เปอร์เซ็นต์มีผลบวกต่อ Thyroid peroxidase antibodies และ 15.7 เปอร์เซ็นต์ มีผลบวกต่อ thyroglobulin antibodies เมื่อพิจารณาจากค่าอ้างอิงการทำงานไทรอยด์ในแต่ละไตรมาสแล้ว พบว่า แตกต่างจากหญิงที่ไม่ตั้งครรภ์อย่างมีนัยสำคัญ การแปลผลการทำงานไทรอยด์ในหญิงตั้งครรภ์โดยใช้ค่าอ้างอิงของหญิงไม่ตั้งครรภ์ทำให้แปลผลผิดพลาดได้ถึง 5.6–18.3 ดังที่แสดงในภาพที่ 8 และภาพที่ 9 แสดงกราฟของค่าการทำงานไทรอยด์ในแต่ละอายุครรภ์

ภาพที่ 8 แสดงเปอร์เซ็นต์ความผิดพลาดเมื่อใช้ค่าอ้างอิงการทำงานไทรอยด์ในคนทั่วไปในหญิงตั้งครรภ์

	N	Results potentially misclassified, n (%)			
		1st trimester	2nd trimester	3rd trimester	Overall
TSH	2248	103 (10.4)	44 (6.7)	18 (3.0)	165 (7.3)
Free T ₄	2250	32 (3.2)	34 (5.2)	20 (3.3)	86 (3.8)
Total T ₄	2246	85 (8.6)	157 (23.8)	170 (28.5)	412 (18.3)
Free T ₃	2251	83 (8.3)	24 (3.6)	18 (3.0)	125 (5.6)
Total T ₃	2250	93 (9.4)	154 (23.4)	149 (25)	396 (17.6)

ภาพที่ 9 แสดงกราฟของค่าการทำงานไทรอยด์ในแต่ละอายุครรภ์ ในการศึกษาของ Rt Stricker และคณะ



2.2 ปัจจัยที่มีผลต่อการทำงานของไทรอยด์

ไทรอยด์ฮอร์โมนกว่า 99 เปอร์เซ็นต์จับกับโปรตีน ซึ่งส่วนใหญ่เป็น thyroid binding globulin และ ส่วนน้อยคือ transthyretin และ albumin โดยฮอร์โมนที่ไม่ได้จับกับโปรตีน (free hormone) จะเป็นตัวออกฤทธิ์ หน้าที่ของโปรตีนเหล่านี้เพื่อป้องกันไม่ให้ไทรอยด์ฮอร์โมนเข้าไปออกฤทธิ์ในเซลล์อย่างรวดเร็ว และทำหน้าที่เป็นตัวเก็บไทรอยด์ฮอร์โมนไว้ใช้ (storage reservoir) ในภาวะตั้งครรภ์ที่มีการเพิ่มขึ้นของ thyroid binding globulin ทำให้ total T4 เพิ่มขึ้นถึง 1.5 เท่าเมื่อเทียบกับคนที่ไม่ได้ตั้งครรภ์ อย่างไรก็ตามการตรวจการทำงานของไทรอยด์ฮอร์โมนในปัจจุบันได้ใช้ free hormone เป็นส่วนใหญ่และการตรวจ free T4 ในแต่ละบริษัทที่ใช้ในปัจจุบันจะถูกรบกวนด้วย thyroid binding globulin ที่ไม่เท่ากัน ด้วยเหตุนี้จึงจำเป็นต้องระบุเทคนิคและบริษัทในการรายงานผลการทำงานของไทรอยด์ด้วย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในช่วงตั้งครรภ์⁽¹²⁾ โดยภาวะต่างๆที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของโปรตีนที่จับกับไทรอยด์ดังแสดงในตารางที่ 1 และยาต่างๆที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลง thyroid binding globulin ในตารางที่ 2

ตารางที่ 1 ภาวะที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของ thyroid binding globulin, albumin และ transthyretin

	TBG เพิ่มขึ้น	TBG ลดลง	มีความผิดปกติของ albumin, transthyretin
ภาวะต่างๆ	Pregnancy	Hyperthyroid	Nonthyroidal illness
	Hypothyroid	Critical illness	Malnutrition
	Acute/chronic hepatitis	Sepsis	Pregnancy
	HCC/PBC	Hepatic failure	
	Adrenal insufficiency	Nephrotic syndrome	
	AIDS	Diabetic ketoacidosis	
	Angioneurotic edema	Chronic alcoholism	
	Acute intermittent porphyria	Malnutrition	
	Oat cell carcinoma	Acromegaly	
		Cushing's syndrome	
		Extreme prematurity	

ดัดแปลงจาก (13, 14)

หมายเหตุ: TBG หมายถึง thyroid binding globulin, HCC หมายถึง hepatocellular carcinoma,

PBC หมายถึง primary biliary cirrhosis, AIDS หมายถึง acquired immunodeficiency Syndrome

ตารางที่ 2 แสดงยาที่มีผลต่อการทำงานของไทรอยด์⁽¹⁵⁾

Drugs that decrease TSH secretion	Dopamine, Glucocorticoids, Octreotide
Drugs that alter thyroid hormone secretion	<u>Decreased thyroid hormone secretion</u> Lithium, Iodide, Amiodarone, Aminoglutethimide <u>Increased thyroid hormone secretion</u> Iodide, Amiodarone
Drugs that alter T4 and T3 transport in serum	<u>Increased serum TBG concentration</u> Estrogens, Tamoxifen, Heroin, Methadone, Mitotane, Fluorouracil <u>Decreased serum TBG concentration</u> Androgens, Anabolic steroids, Slow-release nicotinic acid, Glucocorticoids <u>Displacement from protein-binding sites</u> Furosemide, Fenclofenac, Mefenamic acid, Salicylates
Drugs that alter T4 and T3 metabolism	<u>Increased hepatic metabolism</u> Phenobarbital, Rifampin, Phenytoin, Carbamazepine <u>Decreased T4 deiodinase activity</u> Propylthiouracil, Amiodarone, Beta-adrenergic-antagonist drugs, Glucocorticoids
Cytokines	Interferon alfa, Interleukin-2

หมายเหตุ TSH thyrotropin, T4 thyroxine, T3 triiodothyronine และ TBG thyroxine-binding globulin.

นอกจากภาวะต่างๆดังกล่าวแล้ว ปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อการทำงานของไทรอยด์คือยา วิตามินบำรุง และ การได้รับสารรังสี โดยยาต่างๆจะส่งผลต่อการทำงานของไทรอยด์แตกต่างกันไป เช่น ลดการหลั่ง TSH, ลดการหลั่งของไทรอยด์ฮอร์โมน, ลดการดูดซึมฮอร์โมนไทรอยด์, เปลี่ยนแปลงการจับกับโปรตีนของฮอร์โมนไทรอยด์ และ เปลี่ยนแปลงเมตะบอลิสมของฮอร์โมนไทรอยด์ เป็นต้น ดังแสดงในตารางที่ 3 โดยการเปลี่ยนแปลงเหล่านี้ส่งผลต่อการวัดค่าการทำงานของไทรอยด์ฮอร์โมนที่คลาดเคลื่อนแตกต่างกันไป

นอกเหนือจากภาวะที่กล่าวมาภาวะพร่องไอโอดีนยังส่งผลต่อค่าการทำงานของไทรอยด์เช่นกัน โดยภาวะพร่องไอโอดีนในหญิงตั้งครรภ์มีความสัมพันธ์กับภาวะต่อมไทรอยด์โตและระดับ thyroxine (T4) ที่ลดลง⁽¹⁶⁾ โดยจากการศึกษาของ Guan⁽¹⁷⁾ และ คณะในประเทศจีนพบว่า ไอโอดีนในปัสสาวะสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของค่า TSH ในเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยค่าเฉลี่ยของ TSH ในกลุ่มที่มีภาวะไอโอดีนเป็น mild deficiency, more than adequate และ excess เป็น 1.15, 1.28 และ 1.93 microlU/ml ตามลำดับ

จากคำแนะนำของ WHO (World Health Organization) ในคนทั่วไปไอโอดีนที่ควรได้รับต่อวัน คือ 150 µg/day ซึ่งเทียบเท่ากับ median urine iodine concentration 100-299 µg/L⁽¹⁸⁾ โดยมีการศึกษาภาวะโภชนาการไอโอดีนในประเทศไทยของ Gowachirapant⁽¹⁸⁾ และคณะ ในหญิงตั้งครรภ์ที่อาศัยอยู่ในกรุงเทพมหานครและปริมณฑลจำนวน 302 คน โดยการตรวจไอโอดีนในปัสสาวะ โดยวิธี Sandell-Kolthoff reaction พบว่าค่ากลาง (median) ของไอโอดีนในปัสสาวะ ในหญิงตั้งครรภ์ไตรมาสแรก ไตรมาสที่สอง และ ไตรมาสที่สามเป็น 102 (19-506) µg/L, 122 (12-482) µg/L และ 106 (11-558) µg/L ตามลำดับ โดยค่า urine iodine ไม่แตกต่างกันในแต่ละไตรมาส และจากการศึกษานี้อายุของหญิงตั้งครรภ์จำนวนการตั้งครรภ์ และ เศรษฐฐานะทางสังคม ไม่ได้สัมพันธ์กับระดับ urine iodine

2.3 ความผิดปกติของไทรอยด์ในหญิงตั้งครรภ์

ความผิดปกติของไทรอยด์เป็นความผิดปกติในระบบต่อมไร้ท่อเป็นอันดับสองในหญิงตั้งครรภ์ รองจากโรคเบาหวาน⁽¹⁹⁾

2.3.1 ภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ในหญิงตั้งครรภ์ (hypothyroidism in pregnancy)

เป็นความผิดปกติของไทรอยด์ที่พบบ่อยที่สุด พบได้ 0.2%⁽²⁰⁾ ในหญิงตั้งครรภ์ โดย 2.3% เป็น subclinical hypothyroidism⁽²¹⁾ ส่วนใหญ่เกิดจากภาวะขาดไอโอดีนและโรคไทรอยด์อักเสบ (hashimoto's thyroiditis) โดยภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนในหญิงตั้งครรภ์สัมพันธ์กับ ภาวะแท้ง ภาวะรกลอกตัวผิดปกติ ความดันโลหิตสูงขณะตั้งครรภ์ การคลอดก่อนกำหนด และ การทำงานที่ลดลงของสติปัญญาของทารก⁽¹⁹⁾ การวินิจฉัยภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ในหญิงตั้งครรภ์ คือ ค่า TSH สูง และ FT4 ต่ำ โดยวัดจากค่าอ้างอิงของการทำงานของไทรอยด์ในหญิงตั้งครรภ์ตามไตรมาสของประเทศนั้นๆ จากแนวทางเวชปฏิบัติของสมาคมไทรอยด์ของประเทศสหรัฐอเมริกา (The American Thyroid Association) ภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์วินิจฉัยโดย ค่า TSH มากกว่า 2.5 µIU/ml ร่วมกับ ค่า freeT4 ลดลง อย่างไรก็ตาม ในหญิงตั้งครรภ์ที่ค่า TSH มากกว่า 10 µIU/ml ก็

วินิจฉัยเป็นภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ได้ โดยไม่ต้องพิจารณาค่า freeT4 2.3.2 ภาวะไทรอยด์เป็นพิษในหญิงตั้งครรภ์ (Hyperthyroidism in pregnancy)

สาเหตุที่พบบ่อยที่สุดของภาวะไทรอยด์เป็นพิษในหญิงตั้งครรภ์คือโรค Graves' disease โดยพบ 0.1-1 % สาเหตุรองลงมาได้แก่ toxic multinodular goiter, toxic adenoma และ factitious thyrotoxicosis เป็นต้น⁽²³⁾ นอกจากนี้หญิงตั้งครรภ์ที่มีภาวะอาเจียนจากการแพ้ครรภ์อย่างรุนแรง (hyperemesis gravidarum) อาจพบค่า freeT4 สูง และ ค่า TSH ต่ำได้ จากการกระตุ้นของ hCG ที่สูงในเลือด ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีอาการอาเจียนรุนแรง น้ำหนักลด ร่วมกับมีภาวะขาดน้ำ โดยตรวจไม่พบไทรอยด์แอนติบอดี⁽²⁴⁾ โดยมักเป็นชั่วคราวในช่วงไตรมาสแรกและดีขึ้นในไตรมาสที่สอง ภาวะไทรอยด์เป็นพิษอย่างรุนแรงในหญิงตั้งครรภ์สัมพันธ์กับภาวะตายคลอด คลอดก่อนกำหนด ทารกโตช้า ความดันโลหิตสูงขณะตั้งครรภ์ และ หัวใจวาย⁽²⁵⁾ การวินิจฉัยภาวะไทรอยด์เป็นพิษในหญิงตั้งครรภ์มักจะค่อนข้างยากเนื่องจากอาการทางคลินิกจะคล้ายกับหญิงตั้งครรภ์ปกติได้ เช่น กระสับกระส่าย ชี้อ่อน ใจสั่น ต่อมไทรอยด์โต จึงต้องอาศัยการตรวจทางห้องปฏิบัติการช่วย ได้แก่ ค่า TSH ต่ำ (<0.45 mIU/L) ร่วมกับ ค่า ft4 สูง (มากกว่า 1.8 ng/dL) นอกจากนี้การตรวจ TSH receptor antibodies สามารถช่วยยืนยันการวินิจฉัย Graves' disease ได้⁽²⁶⁾

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย

Cross sectional Descriptive study

3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย

ประชากร (population) และตัวอย่าง (sample)

- *กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion criteria)*

หญิงตั้งครรภ์ไทยอายุ 18 – 40 ปี ที่มาฝากครรภ์ที่โรงพยาบาลจุฬาฯ ที่ไม่เป็นครรภ์แฝด โดยไม่จำกัดอายุครรภ์และจำนวนการตั้งครรภ์

- *กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกรอกจากการศึกษา (Exclusion criteria)*

- ผู้ป่วยมีโรคประจำตัวที่รักษาด้วยยาที่ใช้ประจำ ได้แก่ โรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูง โรคธาลัสซีเมีย โรคไวรัสตับอักเสบบี โรคติดเชื้อเอชไอวี
- ผู้ป่วยที่มีภาวะที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของ thyroid binding proteins ได้แก่ ภาวะไทรอยด์เป็นพิษ, ภาวะพร่องไทรอยด์, ภาวะตับอักเสบอย่างเฉียบพลันหรือเรื้อรัง, AIDS, ภาวะเจ็บป่วยรุนแรง, ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด, ขาดสารอาหาร, พิษสุราเรื้อรัง เป็นต้น
- รับประทานยาที่มีผลต่อการทำงานของไทรอยด์ ได้แก่ amiodarone, iodine, glucocorticoids, slow-release nicotinic acid, salicylates, furocemide, phenobarbital, rifampicin, phenytoin, carbamazepine เป็นต้น
- ผู้ป่วยมีภาวะอาเจียนที่รุนแรงจากการตั้งครรภ์
- มีประวัติเป็นโรคของต่อมไทรอยด์มาก่อน หรือ มีประวัติครอบครัวโรคไทรอยด์
- ขนาดไทรอยด์โตกว่ามากกว่า 2 เท่า
- คล้ำได้ก่อนที่ต่อมไทรอยด์จากการตรวจร่างกาย
- หญิงตั้งครรภ์ที่ตรวจพบ urine iodine < 100 ug/L
- หญิงตั้งครรภ์ที่ตรวจเลือดพบไทรอยด์แอนติบอดีได้ผลบวก (anti microsomal Ab, anti thyroglobulin, TSHrAb)
- ผู้ที่เป็นโรคผิวหนังต่างขา

เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง (Sample techniques)

- Target population
หญิงตั้งครรภ์ไทย ที่เป็นครรภ์เดี่ยว และมีสุขภาพแข็งแรง
- Sample population
หญิงตั้งครรภ์ไทย ที่เป็นครรภ์เดี่ยว และมีสุขภาพแข็งแรงที่มาฝากครรภ์ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

การสังเกตและการวัด (Observation and measurement)

- วัดขนาดไทรอยด์และหาก้อนเนื้อของต่อมไทรอยด์ จากการคลำไทรอยด์โดยแพทย์ผู้ดำเนินการวิจัย
 - ขนาดของต่อมไทรอยด์ตรวจโดยแพทย์ที่ได้รับการยืนยันความแม่นยำของการตรวจไทรอยด์เมื่อเทียบกับอัลตราซาวด์ (ยืนยันความถูกต้องอย่างน้อย 30 คน)
 - เก็บข้อมูลและวัดผลโดยใช้ แบบบันทึกข้อมูล, แบบสอบถาม, และผลทางห้องปฏิบัติการการทำงานไทรอยด์วัด Free T₃, Free T₄, TSH ด้วยวิธี electrochemiluminescence (ECLIA) เทคนิค โดยใช้ชุดตรวจของ Roche Diagnostics โดยมีค่าอ้างอิงในประชากรทั่วไปที่สุขภาพดี และ ค่า intra-assay coefficient of variation และ interassay coefficient of variation ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดงค่าอ้างอิงและค่า intra และ inter assay coefficient variation ของ Free T₃, Free T₄ และ TSH

	ค่าอ้างอิง	Intra/inter assay Coefficient variation
Free T ₃	1.6 – 4 pg./ml	1.9/ 2.6 %
Free T ₄	0.8-1.8 ng/dl	1.4/ 2.7 %
TSH	0.3 -4.1 µIU/ml	1.5/ 3.5 %

- วัด anti microsomal Ab และ anti thyroglobulin ด้วยวิธี ELISA ใช้ชุดตรวจของบริษัท Euroimmun โดยมีค่า intra และ inter assay coefficient variation ของ anti microsomal Ab เป็น 3.7 % และ 2.8% และ intra และ inter assay coefficient variation ของ anti thyroglobulin เป็น 4.3% และ 4.8%
- วัด TSHrAb ด้วยวิธี electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) ใช้ชุดตรวจของบริษัท Roche Diagnostics โดยมีค่า intra และ inter assay coefficient variation เป็น 3.4% และ 3.5 %
- วัด urine iodine ด้วย Sandell-Kolthoff reaction ของหน่วยต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิสม คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โดยมีค่า intraassay coefficient variation เป็น 4.2 %

3.3 ขนาดตัวอย่าง

ใช้วิธีคำนวณขนาดตัวอย่างโดยใช้สูตร n สำหรับการประมาณ mean ของแต่ละกลุ่ม ดังนี้

$$n = \frac{z^2 \alpha_2 \sigma^2}{E^2}, \text{ สำหรับ } \alpha = 0.05, z_{\alpha_2} = 1.96$$

n คือ จำนวนตัวอย่างในการหาค่าอ้างอิงค่าการทำงานไทรอยด์แต่ละตัว

E คือ ค่าความคลาดเคลื่อนของค่าการทำงานไทรอยด์แต่ละตัว

σ^2 คือ ค่าความแปรปรวนของค่าการทำงานไทรอยด์แต่ละตัว

α คือ ค่าระดับของนัยสำคัญ (level of significance) ในที่นี้แทนค่าด้วย 0.05

z_{α_2} คือ ค่าคงที่จากการเปิดตารางที่ระดับนัยสำคัญ 0.05 ในที่นี้แทนค่าด้วย 1.96

โดยแทนค่าในสูตรเพื่อหาจำนวนกลุ่มตัวอย่างโดยใช้ค่า σ^2 ของ free T4 ในไตรมาสที่ 3 จากการศึกษาของ KURIOKA⁽⁷⁾ และคณะ ตามคำถามหลักของงานวิจัยที่ดูค่า freeT4 ในไตรมาสที่ 3 เป็นหลัก

แทนค่าในสูตร โดยใช้ค่าความแปรปรวนในไตรมาสที่ 3 จากการศึกษาของ KURIOKA⁽⁷⁾ และคณะ

TSH มีค่าความแปรปรวนเท่ากับ 0.75

FreeT₄ มีค่าความแปรปรวนเท่ากับ 0.15

Free T₃ มีค่าความแปรปรวนเท่ากับ 0.43

เมื่อแทนค่าในสูตรข้างต้นจะได้ n สำหรับการประมาณ mean ของ

$$TSH = (1.96)^2 * (0.75)^2 / (0.04)^2 = 1350 \text{ คน}$$

$$FreeT_4 = (1.96)^2 * (0.15)^2 / (0.03)^2 = 96 \text{ คน}$$

$$Free T_3 = (1.96)^2 * (0.43)^2 / (0.08)^2 = 110 \text{ คน}$$

เมื่อใช้ค่า n ตาม freeT4 จะใช้กลุ่มตัวอย่างต่อไตรมาส ประมาณกลุ่มละ 90 คน

3.4 ขั้นตอนการทำวิจัย

เก็บข้อมูลจากหญิงตั้งครรภ์ไทย ที่เป็นครรภ์เดี่ยว และมีสุขภาพแข็งแรงที่มาฝากครรภ์ที่คลินิกฝากครรภ์แผนกสูติศาสตร์และนรีวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างเดือน กรกฎาคม พ.ศ. 2558 – พฤศจิกายน พ.ศ. 2558 โดยมีขั้นตอนการวิจัยดังนี้

3.4.1 ซึ่แจ้งวัตถุประสงค์ ขั้นตอนการวิจัย ประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับ รวมถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น การเข้าถึงอาสาสมัครโดยการประกาศด้วยวาจาที่ห้องสอนแสดงคลินิกฝากครรภ์ ไม่มีการตีตประกาศเชิญชวน โดยการรับอาสาสมัครไม่แยกตามอายุครรภ์

3.4.2 ทบทวนข้อมูลจากเวชระเบียนโดยดูโรคประจำตัวของมารดา อายุครรภ์ ยาที่รับประทานประจำ ประวัติครอบครัว โดยให้ผู้ป่วยนำเม็ดยาที่รับประทานทั้งหมดมาให้ผู้ดำเนินงานวิจัย

3.4.3 แบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มละ 80 คนตามไตรมาสของอายุครรภ์ โดยแบ่งเป็น อายุครรภ์ < 14 สัปดาห์, 14-28 สัปดาห์ และ >28 สัปดาห์

3.4.4 ผู้ทำการวิจัย ซักประวัติผู้ป่วยเรื่องโรคประจำตัว ยาที่รับประทานประจำ อายุครรภ์ จำนวนการตั้งครรภ์และแท้ง ภาวะแทรกซ้อนทางสูติศาสตร์ อาการที่สงสัยไทรอยด์เป็นพิษ (hyperthyroidism) หรือภาวะพร่องไทรอยด์ (hypothyroidism) ภาวะอาเจียนรุนแรงขณะตั้งครรภ์ โรคไทรอยด์ในครอบครัว โรคผิวหนังต่างขา และตรวจร่างกายประเมินขนาดและก้อนของต่อมไทรอยด์โดยแพทย์ผู้ดำเนินการวิจัย โดยอาสาสมัครไม่ต้องทำแบบสอบถาม

3.4.5 คัดผู้ป่วยออก ตาม เกณฑ์คัดออก เช่น มีโรคของไทรอยด์มาก่อน, ตรวจจลไทรอยด์ได้มากกว่าสองเท่า ฯลฯ

3.4.6 เจาะเลือดทางหลอดเลือดดำ 10 มิลลิลิตร และ เก็บปัสสาวะ 30 มิลลิลิตร หลังจากนึ้นปัสสาวะครั้งแรกเก็บแช่แข็งไว้ที่ อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียสเพื่อส่ง free T4, free T3, TSH และ แอนติบอดี ส่วนปัสสาวะปัสสาวะเก็บแช่แข็งไว้ที่อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียสเพื่อส่งวัดค่าไอโอดีน

3.4.7 คัดกลุ่ม หญิงตั้งครรภ์ที่มีผล anti microsomal Ab, anti-thyroglobulin, TSHrAb เป็นผลบวก และ urine iodine < 100 ug/L ออก ไม่นำมาคิด ค่าอ้างอิงการทำงานไทรอยด์

3.4.8 คำนวณค่าอ้างอิงไทรอยด์ โดยดูจาก ค่า percentile ที่ 5 – 95 ของ Free T₃ Free T₄ และ TSH โดยคิดแยกเป็น 3 กลุ่ม แบ่งตามไตรมาสของการตั้งครรภ์

3.4.9 คำนวณ อุบัติการณ์ของผลบวกของ anti microsomal Ab, anti Tg, TSHrAb ในหญิงตั้งครรภ์กลุ่มตัวอย่าง โดยเทียบเป็นเปอร์เซ็นต์

3.4.10 คำนวณความแตกต่างของ FT₃, FT₄, TSH ในหญิงตั้งครรภ์กลุ่มตัวอย่างแต่ละไตรมาสโดยใช้ ANOVA โดยใช้ method of multiple comparison ด้วย Bonferroni method

3.4.11 คำนวณดู ความสัมพันธ์ระหว่าง anti TPO, anti Tg, TSHrAb และ FT₄ ในหญิงตั้งครรภ์กลุ่มตัวอย่าง โดยใช้ค่า correlation coefficient

3.4.12 ตัวอย่างชีวภาพที่ได้จากอาสาสมัคร เช่น เลือดและปัสสาวะ ที่เหลือจากการวิจัย ผู้วิจัยจะจัดการทำลายตามวิธีมาตรฐานทันทีที่เสร็จสิ้นการวิจัย

3.5 การรวบรวมข้อมูล

เก็บข้อมูลจากคลินิกฝากครรภ์แผนกสูติศาสตร์และนรีวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ผู้เก็บข้อมูลคือ ผู้ดำเนินการวิจัย และผู้บันทึกข้อมูลคือ ผู้ดำเนินการวิจัย

3.6 ข้อจำกัดในการวิจัย

การวัดขนาดของต่อมไทรอยด์ และการตรวจหาก้อนที่ต่อมไทรอยด์ เป็นการตรวจโดยการคลำด้วยมือโดยผู้ดำเนินการวิจัย จึงอาจมีข้อผิดพลาดจากการตรวจถ้าก้อนที่ไทรอยด์ขนาดเล็กมาก หรือ ผู้ป่วยมีตำแหน่งไทรอยด์ที่ผิดปกติไป ข้อจำกัดนี้สามารถแก้ไขได้โดยการอัลตราซาวด์ไทรอยด์ทุกคน และเมื่อคำนวณ จำนวนกลุ่มตัวอย่างเพื่อเอามาใช้วัดค่า TSH ได้ 1,445 คน ซึ่งไม่สามารถเก็บรวบรวมกลุ่มตัวอย่างให้ได้ครบในเวลาอันสั้น จึงใช้จำนวนตัวอย่างเท่ากับ ค่า Free T₃ และ Free T₄ คือประมาณกลุ่มละ 70 คน

3.7 การเปิดเผยข้อมูลแสดงตัวตนของผู้ป่วย

ผู้ที่ได้รับเชิญให้เข้าร่วมงานวิจัย ได้รับข้อมูลอย่างครบถ้วนและเข้าใจเป็นอย่างดี และตัดสินใจอย่างอิสระในการให้ความยินยอมเข้าร่วมในการวิจัย ในการให้ความยินยอมเข้าร่วมในการวิจัย ผู้วิจัยจะเก็บรักษาความลับของอาสาสมัครโดยไม่มีการระบุตัวตน (identifier) ในแบบบันทึกข้อมูล หรือ แบบสอบถาม ที่จะระบุถึงตัวอาสาสมัคร

3.8 การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลที่ได้เป็นข้อมูลเชิงปริมาณ วิธีการทางสถิติที่ใช้ คือ

- ค่าเฉลี่ยเลขคณิต (X) และ ค่า percentile ที่ 5 – 95 เพื่อหาค่าอ้างอิงการทำงานของไทรอยด์
- ค่าเปอร์เซ็นต์ (%) เพื่อดูอุบัติการณ์ของ ผลบวกของ anti microsomal Ab, anti Tg, TSHrAb ในหญิงตั้งครรภ์กลุ่มตัวอย่าง
- ANOVA โดยใช้ method of multiple comparison ด้วย Bonferroni method เพื่อคำนวณความแตกต่างของ FT₃, FT₄, TSH
- Unpaired T-test เพื่อใช้ในการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของการทำงานของไทรอยด์ระหว่างหญิงตั้งครรภ์ที่มีสุขภาพดีและประชากรทั่วไปที่มีสุขภาพดี
- correlation coefficient เพื่อคำนวณ ดู ความสัมพันธ์ระหว่าง anti microsomal Ab, anti Tg, TSHrAb และ FT₄

บทที่ 4

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

4.1 กลุ่มตัวอย่าง

ได้เก็บข้อมูลจากหญิงตั้งครรภ์ไทย ที่เป็นครรภ์เดียว และมีสุขภาพแข็งแรงที่มาฝากครรภ์ที่คลินิกฝากครรภ์แผนกสูติศาสตร์และนรีวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่วันที่ 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2558 จนถึง 30 พฤศจิกายน พ.ศ. 2558 ได้กลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 300 คน ตามเกณฑ์การคัดเข้า และเกณฑ์การคัดออกในเบื้องต้นจากการซักประวัติ การทบทวนเวชระเบียน และ การตรวจร่างกาย หลังจากนั้นได้คัดกลุ่มตัวอย่างออกเพิ่มอีก 18 คน (คิดเป็น 6 เปอร์เซ็นต์) เนื่องจากมีผลบวกต่อ anti microsomal Ab และ anti thyroglobulin และ คัดออกเพิ่ม 16 คนเนื่องจากผลเลือดมีลักษณะ ไทรอยด์เป็นพิษ (overt hyperthyroidism) 2 คน, urine iodine น้อยกว่า 100 microgram/L 9 คน และ มีผลบวกต่อ TSHrAb 5 คน ดังแสดงในภาพที่ 10

เมื่อพิจารณากลุ่มที่มีผลบวกต่อ anti microsomal Ab และ anti thyroglobulin ทั้งหมด 18 คน ซึ่งคิดเป็น 6 เปอร์เซ็นต์ ของกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด โดยมีหญิงตั้งครรภ์ที่มีผลบวกต่อ anti microsomal Ab เพียงอย่างเดียว 11 คน (3.7%) มีผลบวกต่อ anti thyroglobulin เพียงอย่างเดียว 11 คน (3.7%) และมีผลบวกต่อ แอนติบอดีทั้งสองชนิด 4 คน (1.3%) ดังแสดงในตารางที่ 4 ส่วนกลุ่มตัวอย่างหญิงตั้งครรภ์ที่มีผลบวกต่อ TSHrAb ไม่ได้นำมาคิดเป็นเปอร์เซ็นต์เนื่องจากได้ตรวจทางห้องปฏิบัติการหลังจากที่ตัดกลุ่มไทรอยด์เป็นพิษและกลุ่มที่ urine iodine น้อยกว่า 100 microgram/L ไปแล้ว

ภาพที่ 10 แสดงหญิงตั้งครรภ์ผู้เข้าร่วมวิจัยแบ่งตามแต่ละไตรมาส



ตารางที่ 4 แสดงผลบวกต่อ แอนติบอดี โดยแยกเป็น ผลบวกต่อ anti microsomal Ab, ผลบวกต่อ anti thyroglobulin, ผลบวกตัวใดตัวหนึ่งรวมกันและผลบวกทั้ง 2 ตัว

	anti microsomal AB (1)	anti thyroglobulin (2)	(1) or (2)	(1) and (2)
Positive	11 (3.7%)	11 (3.7%)	18 (6.0%)	4 (1.3%)

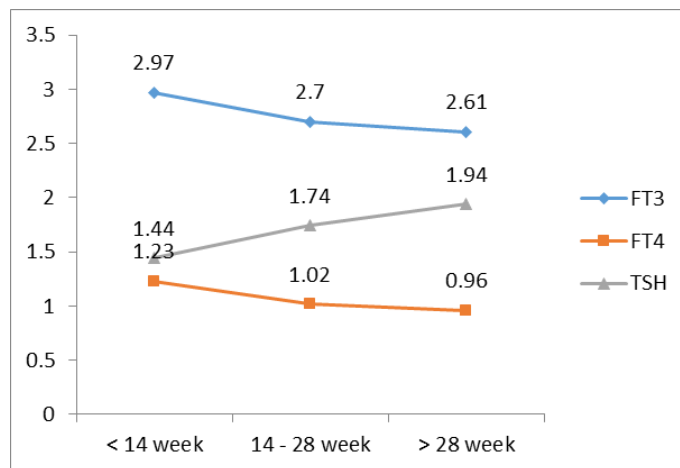
4.2 เปรียบเทียบค่าการทำงานของไทรอยด์ในแต่ละไตรมาส

เมื่อดูข้อมูลการทำงานของไทรอยด์ทั้ง 3 ตัวคือ freeT3, freeT4 และ TSH พบว่ามีการกระจายตัวแบบปกติ (normal distribution) โดยค่าเฉลี่ยของ freeT3, freeT4 มีแนวโน้มลดลงเมื่อเทียบจากไตรมาสที่ 1 จนถึง 3 และ TSH มีแนวโน้มสูงขึ้นเมื่อเทียบจากไตรมาสที่ 1 จนถึง 3 ดังแสดงในแผนภูมิที่ 2 และ รูปที่ 11 และเมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของค่าการทำงานของไทรอยด์แต่ละตัวในไตรมาสต่างๆ โดยใช้ ANOVA พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้ง 3 ตัว (freeT3, freeT4, TSH) โดยพบว่า

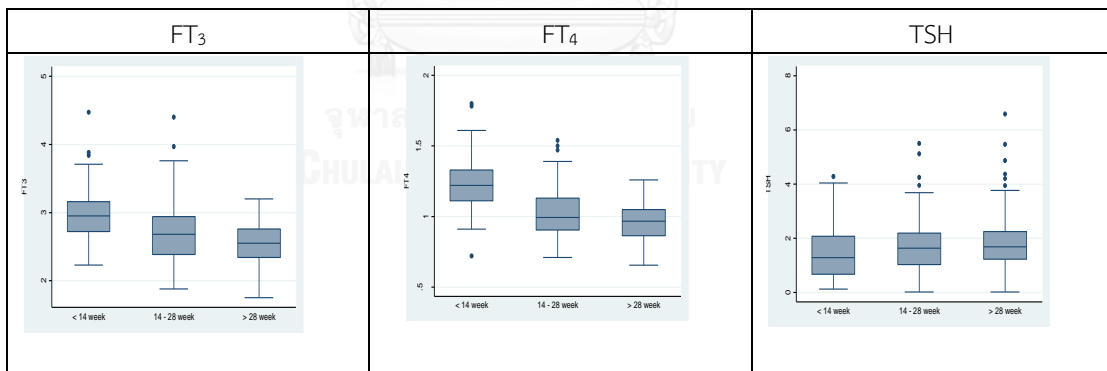
- ค่า freeT4 นั้นมีความแตกต่างกันเมื่อเปรียบเทียบไตรมาสที่ 1 และ 2 ไตรมาสที่ 1 และ 3 และ ไตรมาสที่ 2 และ 3 (free T4: I vs II, $p < 0.001$; I vs III, $p < 0.001$; II vs III, $p = 0.019$)

- ค่า free T3 แตกต่างกันเมื่อเปรียบเทียบไตรมาสที่ 1 และ 2 และ ไตรมาสที่ 1 และ 3 (FT₃: I vs II, p=0.002; I vs III, p<0.001; II vs III, p=0.780)
- TSH นั้นแตกต่างกันเมื่อเปรียบเทียบไตรมาสที่ 1 และ 3 เท่านั้น (TSH: I vs II, p=0.189; I vs III, p=0.007; II vs III, p=0.634) ดังแสดงในตารางที่ 5

แผนภูมิที่ 2 แสดงค่าเฉลี่ยเลขคณิต (mean) ของการทำงานไทรอยด์เมื่อแยกเป็นไตรมาส



ภาพที่ 11 แสดงการกระจายของค่าการทำงานของไทรอยด์โดยแยกตามไตรมาส



ตารางที่ 5 แสดงค่า เฉลี่ยเลขคณิต และ ค่าที่ 5,50 และ 95 เปอร์เซ็นไทล์ของ freeT3, freeT4 และ TSH โดยแบ่งแต่ละไตรมาส

Thyroid function	Trimester			p-value
	I: < 14 week	II: 14 - 28 week	III: > 28 week	
FT ₃				
Mean(SD) ^{b1}	2.97 (0.38)	2.70 (0.42)	2.61 (0.69)	<0.001 ^{a1}
Median (Range: Min, Max)	2.95 (2.23, 4.47)	2.68 (1.88, 4.40)	2.55 (1.75, 8.33)	
5 th Percentile	2.39	2.14	1.96	
95 th Percentile	3.66	3.39	3.09	
FT ₄				<0.001 ^{a2}
Mean(SD) ^{b2}	1.23 (0.18)	1.02 (0.17)	0.96 (0.13)	
Median (Range)	1.22 (0.72, 1.80)	0.99 (0.71, 1.54)	0.97 (0.66, 1.26)	
5 th Percentile	0.97	0.75	0.72	
95 th Percentile	1.50	1.37	1.21	
TSH				
Mean(SD) ^{b3}	1.44 (1.00)	1.74 (1.04)	1.94 (1.13)	0.009 ^{a3}
Median (Range)	1.29 (0.125, 4.28)	1.64 (0.02, 5.50)	1.69 (0.02, 6.59)	
5 th Percentile	0.18	0.33	0.36	
95 th Percentile	3.54	3.78	4.30	

^{a1} Comparisons of mean FT₃: I vs II, p=0.002; I vs III, p<0.001; II vs III, p=0.780.

^{a2} Comparisons of mean FT₄: I vs II, p<0.001; I vs III, p<0.001; II vs III, p=0.024.

^{a3} Comparisons of mean TSH: I vs II, p=0.189; I vs III, p=0.007; II vs III, p=0.634.

^{b1} Comparison of FT₃ between pregnant and non-pregnant (Mean FT₃=2.8): I, p<0.001; II, p=0.023; III, p=0.012

^{b2} Comparison of FT₄ between pregnant and non-pregnant (Mean FT₄=1.3): I, p<0.001; II, p<0.001; III, p<0.001

^{b3} Comparison of TSH between pregnant and non-pregnant (Mean TSH=2.2): I, p<0.001; II, p<0.001; III, p=0.032

4.3 ค่าอ้างอิงการทำงานไทรอยด์ในหญิงตั้งครรภ์สุขภาพดีในแต่ละไตรมาส

จากตารางที่ 2 คิดค่าอ้างอิงการทำงานไทรอยด์แต่ละไตรมาสในหญิงตั้งครรภ์ไทยที่มีสุขภาพดีที่มาฝากครรภ์ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เมื่อใช้ค่าที่ 5 - 95 เปอร์เซ็นไทล์ได้ดังนี้ FT₃ 2.39 -

3.66, 2.13 - 3.39, 1.96 - 3.09 pg./ml, FT₄ 0.97 - 1.50, 0.75 - 1.37, 0.72 - 1.21 ng/dl และ TSH 0.18 - 3.54, 0.33 - 3.78, 0.36 - 4.30 μ IU/ml ในไตรมาสที่ 1,2 และ 3 ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 6 และ เมื่อใช้ค่าอ้างอิงที่ 2.5 - 97.5 เอร์เซ็นไทล์ได้ดังนี้ FT₃ 2.29- 3.87, 2.08 - 3.90, 1.86 - 3.20 pg./ml, FT₄ 0.92 - 1.75, 0.73 - 1.50, 0.66 - 1.22 ng/dl และ TSH 0.15 - 4.00, 0.14 - 4.84, 0.24 - 5.35 μ IU/ml ในไตรมาสที่ 1,2 และ 3 ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 7

เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของการทำงานของไทรอยด์ในหญิงตั้งครรภ์ในการศึกษานี้กับของประชากรผู้ใหญ่ที่สุขภาพดีพบว่าแตกต่างกันทั้ง 3 ค่า (freeT₃, freeT₄,TSH) ในทุกไตรมาส (FT₃ ไตรมาสที่ I, p<0.001; II, p=0.023; III, p=0.012, FT₄ ไตรมาสที่ I, p < 0.001; II, p<0.001; III, p<0.001, TSH ไตรมาสที่ I, p<0.001; II, p<0.001; III, p=0.032) ดังแสดงในตารางที่ 5

เมื่อนำค่าอ้างอิงปกติที่ใช้ในประชากรผู้ใหญ่สุขภาพดีในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์มาใช้กับหญิงตั้งครรภ์ในกลุ่มตัวอย่างเมื่อเทียบกับค่าอ้างอิงที่ 5 - 95 เอร์เซ็นไทล์ พบว่าในไตรมาสแรกมีหญิงตั้งครรภ์ที่ freeT₃ สูงกว่าค่าปกติ 1 คน (1.15%) freeT₄ ต่ำกว่าค่าปกติ 1 คน (1.15%) และ TSH ต่ำกว่าค่าปกติ 7 คน (8.05 %) และ สูงกว่าค่าปกติ 1 คน (1.15%) ในไตรมาสที่ 2 มีหญิงตั้งครรภ์ที่ freeT₃ สูงกว่าค่าปกติ 1 คน (1.09%) freeT₄ ต่ำกว่าค่าปกติ 6 คน (6.52%) และ TSH ต่ำกว่าค่าปกติ 3 คน(3.26%) และ สูงกว่าค่าปกติ 3 คน (3.26%) ในไตรมาสที่ 3 มีหญิงตั้งครรภ์ที่ freeT₄ ต่ำกว่าค่าปกติ 10 คน (11.49%) และ TSH ต่ำกว่าค่าปกติ 4 คน(4.60%) และสูงกว่าค่าปกติ 5 คน (5.75%) ดังแสดงในตารางที่ 8

ตารางที่ 6 แสดงค่าอ้างอิงการทำงานของไทรอยด์ในหญิงตั้งครรภ์ไทยที่มีสุขภาพดีที่มาฝากครรภ์ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เมื่อแบ่งเป็นแต่ละไตรมาส เมื่อใช้ค่าที่ 5 - 95 เอร์เซ็นไทล์

Thyroid function	Trimester		
	I: < 14 week	II: 14 - 28 week	III: > 28 week
FT ₃	2.39 - 3.66	2.13 - 3.39	1.96 - 3.09
FT ₄	0.97 - 1.50	0.75 - 1.37	0.72 - 1.21
TSH	0.18 - 3.54	0.33 - 3.78	0.36 - 4.30

ตารางที่ 7 แสดงค่าอ้างอิงการทำงานไทรอยด์ในหญิงตั้งครรภ์ไทยที่มีสุขภาพดีที่มาฝากครรภ์ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เมื่อแบ่งเป็นแต่ละไตรมาส เมื่อใช้ค่าที่ 2.5 – 97.5 เปอร์เซ็นไทล์

Thyroid function	Trimester		
	I: < 14 week	II: 14 - 28 week	III: > 28 week
FT ₃	2.29 - 3.87	2.08 - 3.9	1.86 - 3.2
FT ₄	0.92 - 1.75	0.73 - 1.49	0.66 - 1.22
TSH	0.15 - 4.00	0.14 - 4.83	0.24 - 5.35

ตารางที่ 8 แสดงเปอร์เซ็นต์ของค่าการทำงานไทรอยด์ที่สูงและต่ำกว่าค่าอ้างอิงปกติแยกเป็นไตรมาสของการตั้งครรภ์

Thyroid function	Trimester		
	I: < 14 week	II: 14 - 28 week	III: > 28 week
FT ₃ ; n (%)			
Lower	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Higher	1 (1.15)	1 (1.09)	1 (1.15)
FT ₄ ; n (%)			
Lower	1 (1.15)	6 (6.52)	10 (11.49)
Higher	0 (0.0)	0 (0)	0 (0)
TSH; n (%)			
Lower	7 (8.05)	3 (3.26)	4 (4.60)
Higher	1 (1.15)	3 (3.26)	5 (5.75)

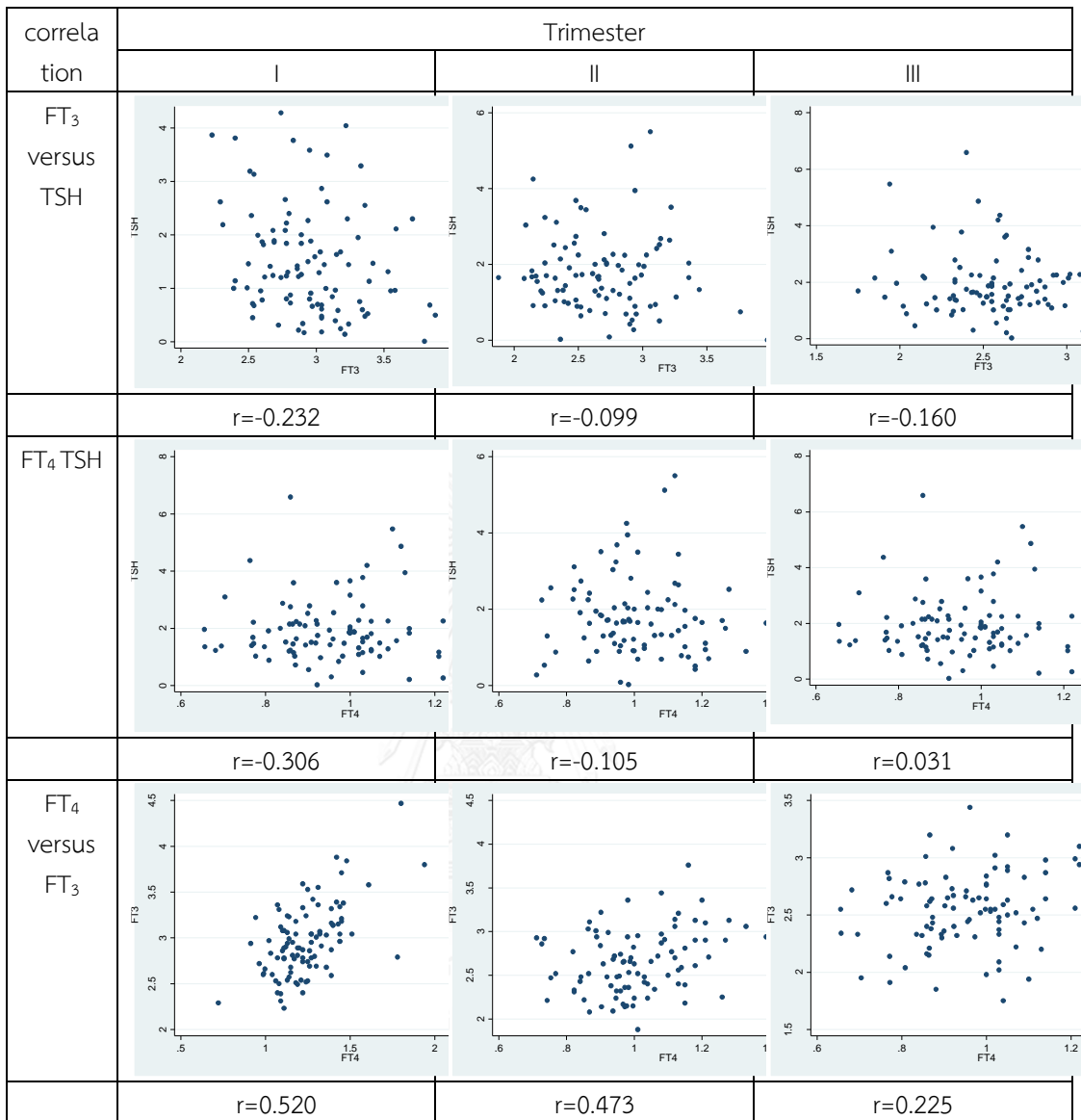
4.4 ความสัมพันธ์ระหว่างค่าไทรอยด์ฮอร์โมนในแต่ละไตรมาส

เมื่อพิจารณาความสัมพันธ์ระหว่างค่าไทรอยด์ฮอร์โมนแต่ละตัวในหญิงตั้งครรภ์ไทยสุขภาพดี โดยใช้ค่า Regression coefficient และ Pearson correlation (r) พบว่า freeT₃ และ TSH มีความสัมพันธ์ไปในทิศทางตรงข้ามกัน โดยมีความสัมพันธ์ในทางตรงข้ามกันอย่างมีนัยสำคัญในไตรมาสที่ 1 โดยคำนวณค่า Regression coefficient = -0.603, Pearson correlation = -0.232 (p = 0.031) เช่นเดียวกัน พบว่า freeT₄ และ TSH มีความสัมพันธ์ในทางตรงข้ามกันอย่างมีนัยสำคัญในไตรมาสที่ 1 คำนวณค่า Regression coefficient = -1.703, Pearson correlation = -0.306 (p = 0.004) แต่ในไตรมาสอื่นไม่มีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้พบว่า freeT₄ และ freeT₃ มีความสัมพันธ์ไปในทางเดียวกันอย่างมีนัยสำคัญ ในทุกไตรมาสของการตั้งครรภ์ โดยมีค่า Regression coefficient = 1.110, 1.180, 0.180 และ Pearson correlation = 0.520, 0.473, 0.225 และค่า p value <0.001, <0.001, 0.036 ตามลำดับในไตรมาส 1, 2 และ 3 ดังแสดงในตารางที่ 9 และ ภาพที่ 12

ตารางที่ 9 แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง freeT3, freeT4, TSH โดยแบ่งเป็นแต่ละไตรมาสของการตั้งครรภ์

Correlation (X on Y)	Trimester		
	I: < 14 week	II: 14 - 28 week	III: > 28 week
FT ₄ versus FT ₃			
Regression coefficient	1.110	1.180	0.180
Pearson correlation (r)	0.520	0.473	0.225
p-value	<0.001	<0.001	0.036
FT ₃ versus TSH			
Regression coefficient	-0.603	-0.241	-0.260
Pearson correlation (r)	-0.232	-0.099	-0.160
p-value	0.031	0.348	0.140
FT ₄ versus TSH			
Regression coefficient	-1.703	-0.638	0.265
Pearson correlation (r)	-0.306	-0.105	0.031
p-value	0.004	0.318	0.775

ภาพที่ 12 แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง FT3, FT4 และ TSH โดยแยกเป็นแต่ละไตรมาส



บทที่ 5

อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และ ข้อเสนอแนะ

5.1 อภิปรายผลและเปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่เคยศึกษา

การศึกษานี้ได้รวบรวมหญิงตั้งครรภ์ที่มีสุขภาพดีที่มาฝากครรภ์ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตามเกณฑ์คัดเข้า และ เกณฑ์คัดออกเบื้องต้น ได้ทั้งหมด 300 คน และคัดกลุ่มที่มีผลบวกต่อ anti microsomal antibody และ anti thyroglobulin ออกเพิ่มเติมอีก 18 คน คิดเป็น 6 % โดยแยกเป็น ผลบวกต่อ anti microsomal antibody 3.7% และ anti thyroglobulin 3.7% การศึกษานี้ผลบวกต่อ thyroid antibody น้อยกว่าเมื่อเทียบกับการศึกษาอื่นโดยเฉพาะอย่างยิ่ง anti microsomal antibody โดยเมื่อเทียบกับการศึกษาของ Marwaha (7) และคณะ พบผลบวกต่อ anti microsomal antibody 7.9% และ anti thyroglobulin 2.9% และของ Karakosta⁽⁹⁾ และคณะ พบผลบวกต่อ anti microsomal antibody 12.7% และ anti thyroglobulin 6.7% การที่ผลบวกของ thyroid antibody น้อยกว่าการศึกษาอื่นน่าจะเป็นจากในการศึกษานี้ได้คัดกลุ่มที่สงสัยว่าจะมีโรคของไทรอยด์เพิ่มเติมจากการศึกษาอื่นๆ เช่น ตัดกลุ่มประวัติครอบครัวที่สงสัยโรคไทรอยด์ มีผลบวกต่อ TSHrAb หรือ urine iodine น้อยกว่า 100 microgram/L เป็นต้น โดยความสำคัญในทางคลินิกคือผลบวกต่อ anti microsomal antibody จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการแท้ง และ คลอดก่อนกำหนด⁽⁵⁾ โดยพบประมาณร้อยละ 10 ของหญิงตั้งครรภ์ และ สัมพันธ์กับการทำงานของไทรอยด์ที่ลดลง จนอาจนำไปสู่ภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ (hypothyroidism)⁽²⁷⁾ นอกจากนี้มีการศึกษาว่า มารดาที่มีฮอร์โมนไทรอยด์ปกติแต่มีผลบวกของ Anti microsomal Antibody ในอายุครรภ์ 32 สัปดาห์ส่งผลต่อไอคิวของเด็กที่ลดลง⁽²⁸⁾ สำหรับ TSHrAb พบน้อยมากในหญิงตั้งครรภ์ โดยจากรายงานพบน้อยกว่า 1 % แต่เป็นแอนติบอดีที่สัมพันธ์กับโรคไทรอยด์เป็นพิษมากที่สุด⁽²⁹⁾ การศึกษานี้ไม่ได้ตรวจการทำงานของไทรอยด์ในคนที่ผลบวกของ thyroid antibody จึงไม่สามารถสรุปความสัมพันธ์ระหว่าง ผลบวกของ thyroid antibody และ thyroid function test

ค่าอ้างอิงการทำงานของไทรอยด์ตามไตรมาสเป็นดังนี้ คือ FT3 2.39 - 3.66, 2.13 - 3.39, 1.96 - 3.09 pg/ml, FT4 0.97 - 1.50, 0.75 - 1.37, 0.72 - 1.21 ng/dl และ TSH 0.18 - 3.54, 0.33 - 3.78, 0.36 - 4.30 μ IU/ml ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับค่าอ้างอิงของประเทศอื่นๆ ที่เป็นการศึกษาแบบตัดขวาง (cross sectional study) และ ใช้ค่า free hormone เหมือนกัน ดังแสดงที่ ตารางที่ 10 จะเห็นว่าค่าฮอร์โมนเป็นไปในทิศทางเดียวกันคือ ค่า freeT3, freeT4 มีแนวโน้มลดลงเมื่อเทียบจากไตรมาสที่ 1 จนถึง 3 และ TSH มีแนวโน้มสูงขึ้นเมื่อเทียบจากไตรมาสที่ 1 จนถึง 3 (7-12) เมื่อเปรียบเทียบค่าอ้างอิงของการศึกษานี้เทียบกับค่าอ้างอิงของประเทศญี่ปุ่นที่ใช้ชุดตรวจของ Roche

Diagnostic และ ใช้หน่วยของค่าการทำงานไทรอยด์แบบเดียวกัน ศึกษาโดย Kurioka⁽⁷⁾ และคณะ พบว่าค่า freeT3 และ freeT4 ต่ำกว่าในทุกไตรมาส และ ค่า TSH สูงกว่าในทุกไตรมาสแต่อย่างไรก็ดี แนวโน้มการเปลี่ยนแปลงของการทำงานไทรอยด์ดูไปในทิศทางเดียวกัน

ตารางที่ 10 เปรียบเทียบค่าอ้างอิงของไทรอยด์ฮอร์โมนจากการศึกษาอื่นๆที่เป็นการศึกษาแบบ ตัดขวาง (cross sectional study) และ ใช้ค่า free hormone

ผู้เขียนงานวิจัยและวิธีที่ใช้ตรวจ ไทรอยด์ฮอร์โมน	ไทรอยด์ฮอร์โมน	1 st trimester	2 nd trimester	3 rd trimester
การศึกษานี้, ECL Roche Diagnostic	FT3(pg./ml)	2.39 - 3.66	2.13 - 3.39	1.96 - 3.09
	FT4(ng/dl)	0.97 - 1.50	0.75 - 1.37	0.73 - 1.21
	TSH (μIU/ml)	0.18 - 3.54	0.33 - 3.78	0.36 - 4.30
Marwaha(6), India 2008, ECL Roche Diagnostics	FT3(pg./ml)	1.92- 5.86	3.2-5.7	3.3 – 5.18
	FT4(pM/l)	12-19.45	9.48-19.58	11.32-17.7
	TSH (μIU/ml)	0.6-5.0	0.44-5.78	0.74-5.7
Kurioka(7) Japan 2005, ECL Roche Diagnostics	FT3(pg./ml)	2.68-4.59	2.56-4.11	2.53-4.1
	FT4(ng/dl)	1.16 -1.95	0.89-1.39	0.77-1.27
	TSH(μIU/ml)	0.04-3.39	0.17-3.72	0.04-3.3
Yu-Qin Yan(8)* China 2011, Chemiluminescent immunoassay, Bayer ADVIA	FT4(pM/l)	11.8-21.0	10.6-17.6	9.2-16.7
	TSH(μIU/ml)	0.03-4.51	0.05-4.50	0.47- 4.54
Karakosta(9) * Greece 2008	FT3(pg./ml)	1.84-5.39	1.99-5.30	ไม่ได้ศึกษา
	FT4(ng/dl)	0.96-1.60	0.87-1.45 0.18-	
	TSH(μIU/ml)	0.05-2.53	2.73	
Stricker(11)* Switzerland 2007, Chemiluminescent immunoassay Abbott Diagnostics	FT4(pM/l)	10.5 – 18.3	9.5 – 15.7	8.6 – 13.6
	TSH(μIU/ml)	0.09 – 2.83	0.2 – 2.79	0.31 – 2.90

*ค่าอ้างอิงคิดที่ 2.5 และ 97.5 เปอร์เซ็นไทล์

จากตารางที่ 5 เมื่อพิจารณาเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของการทำงานไทรอยด์ในหญิงตั้งครรภ์ในการศึกษานี้กับของประชากรผู้ใหญ่ที่สุขภาพดีพบว่าแตกต่างกันทั้ง 3 ค่า (freeT3, freeT4,TSH) ในทุกไตรมาส ซึ่งผลก็เป็นไปในทางเดียวกันกับการศึกษาอื่นๆ^(7,9) และ จากตารางที่ 8 เมื่อใช้ค่าอ้างอิงที่ใช้ในประชากรผู้ใหญ่ที่สุขภาพดีกับหญิงตั้งครรภ์ในการศึกษานี้พบว่ามีความผิดพลาดจากการแปลผลการทำงานของไทรอยด์ได้สูง โดยใน ไตรมาสแรก แปลผล TSH ต่ำกว่าปกติถึง 7 คน (8.05%)

ไตรมาสถที่ 2 แผลผล Free T4 ต่ำกว่าปกติถึง 6 คน (6.52%) และในไตรมาสถที่ 3 แผลผล Free T4 ต่ำกว่าปกติถึง 10 คน (11.49%) แต่อย่างไรก็ดีความผิดพลาดจากการแผลผลโดยใช้ค่าอ้างอิงในคนที่ไม่ตั้งครรรณ์น้อยกว่าในการศึกษาอื่น โดยในการศึกษาของ Kurioka⁽⁷⁾ พบว่า TSH ต่ำกว่าในไตรมาสถแรก 21.8% FT₄ สูงกว่าในไตรมาสถแรก 6.7% และ พบ FT₄ ต่ำกว่าในไตรมาสถสาม 44%

จากตารางที่ 9 เมื่อพิจารณาถึงความสัมพันธ์ระหว่างไทรอยด์ฮอร์โมนทั้งสามค่า พบว่า ในไตรมาสถแรก TSH กับ FT₄ และ TSH กับ FT₃ มีความสัมพันธ์ในทิศทางตรงข้ามกันอย่างมีนัยสำคัญ ขณะที่ในไตรมาสถอื่นไม่พบความสัมพันธ์นี้ และยังพบว่า FT₃ และ FT₄ มีความสัมพันธ์ไปในทิศทางเดียวกันอย่างมีนัยสำคัญในทุกไตรมาสถ ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้านี้ของ Kurioka⁽⁷⁾ ที่พบว่า TSH สัมพันธ์กับ FT₃ และ FT₄ ในทุกไตรมาสถ แต่อย่างไรก็ดีการศึกษานั้นไม่ได้ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง FT₃ และ FT₄

5.2 ข้อดีของการศึกษานี้

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกของประเทศไทยในการสร้างค่าอ้างอิงการทำงานไทรอยด์ในหญิงตั้งครรภ์โดยได้คัดเลือกกลุ่มที่หญิงตั้งครรภ์ที่มีสุขภาพดีได้อย่างรัดกุม โดยตัดกลุ่มหญิงตั้งครรภ์ที่มีแนวโน้มจะมีค่าการทำงานไทรอยด์ผิดปกติทั้งจากการซักประวัติ การทบทวนเวชระเบียน การตรวจร่างกาย และการตรวจทางห้องปฏิบัติการโดยวัดทั้ง TSHrAb และ urine iodine โดยไม่ได้นำหญิงตั้งครรภ์ที่มี urine iodine น้อยกว่า 100 microgram/L และมีผลบวกต่อ TSHrAb มาคิดค่าอ้างอิง ซึ่งต่างจากการศึกษาอื่นที่ส่วนใหญ่ไม่ได้วัดทั้งสองค่านี้ โดยการศึกษานี้เชื่อว่าได้กลุ่มตัวอย่างที่เป็นหญิงตั้งครรภ์ที่มีสุขภาพดีในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์อย่างแท้จริง

5.3 ข้อจำกัดของการศึกษานี้

เมื่อพิจารณากลุ่มตัวอย่างที่ถูกตัดออกอีก 2 คนเนื่องจากผลเลือดมีลักษณะไทรอยด์เป็นพิษ (overt hyperthyroidism) พบว่าวันที่เข้าร่วมงานวิจัยไม่มีอาการและอาการแสดงของภาวะไทรอยด์เป็นพิษหรือภาวะแพ้ท้องอย่างรุนแรง ตรวจร่างกายขนาดไทรอยด์ปกติ และเมื่อติดตามผู้ป่วยต่อไปพบว่ามิคนไข้ 1 คนใน 2 คนแท้งบุตรที่อายุครรภ์ 12สัปดาห์ เมื่ออัลตราซาวด์พบไทรอยด์ขนาดโตมากกว่า 2 เท่า และ ตรวจเลือดพบผลบวกต่อ TSHrAb สรุปได้ว่าเราไม่สามารถวินิจฉัยโรคไทรอยด์เป็นพิษขณะตั้งครรรณ์จากประวัติที่สงสัยและคลำขนาดไทรอยด์เท่า นั้น ซึ่งเป็นข้อจำกัดข้อหนึ่งของงานวิจัยคือไม่สามารถตรวจอัลตราซาวด์ไทรอยด์หญิงตั้งครรรณ์ทุกคนได้ นอกจากนี้การตรวจ TSHrAb อาจจะเป็นการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ช่วยในการวินิจฉัยภาวะไทรอยด์เป็นพิษขณะตั้งครรรณ์อย่างแม่นยำต่อไป

การศึกษานี้มีข้อจำกัดหลายประการ ดังที่กล่าวไปแล้วคือ ข้อแรกคือไม่สามารถตรวจอัลตราซาวด์ไทรอยด์หึ่งตั้งครรรค์ทุกคน ทำให้สุดท้ายได้รวมหึ่งตั้งครรรค์ที่สงสัยภาวะ hyperthyroidism เข้ามาในการศึกษาด้วย แต่อย่างไรก็ดี ได้นำตัวอย่างที่สงสัยไทรอยด์เป็นพิษขณะตั้งครรรค์ออกจากการศึกษาทั้ง 2 คนและติดตามอาการต่อเพื่อรักษาต่อไป ข้อที่สอง จำนวนตัวอย่างที่เข้าร่วมในแต่ละไตรมาสเพียงพอในการประเมินค่าอ้างอิงของ FreeT4 และ FreeT3 แต่ไม่เพียงพอในการประเมินค่าอ้างอิงของ TSH ที่ต้องใช้กลุ่มตัวอย่างถึง 1,440 คนต่อไตรมาส แต่เมื่อพิจารณาแนวโน้มของค่าเฉลี่ยของ TSH พบว่าไปในทิศทางเดียวกับการศึกษาอื่นๆ ข้อที่สาม เกณฑ์ในการคัดออกบางโรคไม่ได้มีผลต่อการทำงานของไทรอยด์โดยตรงเช่นภาวะเบาหวานขณะตั้งครรรค์เป็นต้น และไม่ได้ระบุการคัดออกบางโรคที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลง thyroid binding globulin เช่น ภาวะติดเชื้อรุนแรง ตับวาย ไตวาย เป็นต้น แต่อย่างไรก็ดีเมื่อมาพิจารณาผลย้อนหลังพบว่า ไม่ได้นำกลุ่มหึ่งตั้งครรรค์ที่มีภาวะ หรือ ได้รับยาที่มีผลต่อค่าการทำงานไทรอยด์ หรือ การเปลี่ยนแปลง thyroid binding globulin เข้ามาคิดค่าอ้างอิง

5.4 สรุปผล

จากการศึกษาในหึ่งตั้งครรรค์ไทยที่มีสุขภาพดีที่มาฝากครรรค์ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พบว่า ค่าอ้างอิงการทำงานไทรอยด์ ด้วยวิธี electrochemiluminescence (ECLIA) เทคนิค โดยใช้ชุดตรวจของ Roche Diagnostics พบว่าค่า freeT3, freeT4 มีแนวโน้มลดลงเมื่อเทียบจากไตรมาสที่ 1 จนถึง 3 และ TSH มีแนวโน้มสูงขึ้นเมื่อเทียบจากไตรมาสที่ 1 จนถึง 3 คล้ายกับค่าอ้างอิงการทำงานไทรอยด์ในประเทศอื่นๆ

โดยเมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของการทำงานไทรอยด์ในหึ่งตั้งครรรค์ในการศึกษานี้กับของประชากรผู้ใหญ่ที่สุขภาพดีพบว่าแตกต่างกันทั้ง 3 ค่า (freeT3, freeT4, TSH) ในทุกไตรมาส การศึกษานี้ แสดงให้เห็นว่า การทำงานของต่อมไทรอยด์มีการเปลี่ยนแปลงในแต่ละไตรมาสของการตั้งครรรค์และแตกต่างจากคนไม่ตั้งครรรค์อย่างมีนัยสำคัญ การใช้ค่าอ้างอิงคนทั่วไปมาใช้ในหึ่งตั้งครรรค์อาจเกิดความผิดพลาดในการวินิจฉัยโรคของไทรอยด์ซึ่งมีผลกับทั้งมารดาและทารก จึงควรมีค่าอ้างอิงสำหรับหึ่งตั้งครรรค์ในประเทศไทย ซึ่งค่าอ้างอิงจากการศึกษานี้อาจนำไปใช้ได้จริงในอนาคต

5.5 ข้อเสนอแนะ

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบตัดขวาง (cross sectional study) จึงอาจมีค่าความคลาดเคลื่อนระหว่างบุคคลในแต่ละไตรมาส จึงแนะนำการศึกษาในอนาคตเป็นการติดตามในระยะ

ยาว (longitudinal study) โดยติดตามเก็บข้อมูลตั้งแต่ไตรมาสแรกจนกระทั่งหลังคลอดเพื่อลดความคลาดเคลื่อนระหว่างบุคคลเพื่อจะได้ค่าอ้างอิงที่แม่นยำต่อไป นอกจากนี้ยังควรเก็บตัวอย่างชีวภาพที่ได้จากอาสาสมัครไว้เพื่อส่งค่าการทำงานไทรอยด์ที่ใช้การตรวจด้วยวิธีอื่น จากชุดตรวจบริษัทอื่น เนื่องจากเทคนิคการตรวจการทำงานไทรอยด์ที่แตกต่างกันทำให้เกิดความผันแปรของค่าอ้างอิงได้



เอกสารอ้างอิง

1. Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocrine reviews*. 1997;18(3):404-33.
2. Brent GA. Maternal thyroid function: interpretation of thyroid function tests in pregnancy. *Clinical obstetrics and gynecology*. 1997;40(1):3-15.
3. Glinoe D, Spencer CA. Serum TSH determinations in pregnancy: how, when and why? *Nature reviews Endocrinology*. 2010;6(9):526-9.
4. Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocrine reviews*. 2010;31(5):702-55.
5. Stagnaro-Green A, Glinoe D. Thyroid autoimmunity and the risk of miscarriage. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2004;18(2):167-81.
6. Marwaha RK, Chopra S, Gopalakrishnan S, Sharma B, Kanwar RS, Sastry A, et al. Establishment of reference range for thyroid hormones in normal pregnant Indian women. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2008;115(5):602-6.
7. Kurioka H, Takahashi K, Miyazaki K. Maternal thyroid function during pregnancy and puerperal period. *Endocrine journal*. 2005;52(5):587-91.
8. Yan YQ, Dong ZL, Dong L, Wang FR, Yang XM, Jin XY, et al. Trimester- and method-specific reference intervals for thyroid tests in pregnant Chinese women: methodology, euthyroid definition and iodine status can influence the setting of reference intervals. *Clinical endocrinology*. 2011;74(2):262-9.
9. Karakosta P, Chatzi L, Bagkeris E, Daraki V, Alegakis D, Castanas E, et al. First- and Second-Trimester Reference Intervals for Thyroid Hormones during Pregnancy in “Rhea” Mother-Child Cohort, Crete, Greece. *Journal of Thyroid Research*. 2011;2011:490783.
10. Bocos-Terraz JP, Izquierdo-Alvarez S, Bancalero-Flores JL, Alvarez-Lahuerta R, Aznar-Sauca A, Real-Lopez E, et al. Thyroid hormones according to gestational age in pregnant Spanish women. *BMC research notes*. 2009;2:237.
11. Stricker R, Echenard M, Eberhart R, Chevailler MC, Perez V, Quinn FA, et al. Evaluation of maternal thyroid function during pregnancy: the importance of using gestational age-specific reference intervals. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2007;157(4):509-14.
12. Lazarus JH. Thyroid function in pregnancy. *British medical bulletin*. 2011;97(1):137-48.
13. Bartalena L, Bogazzi F, Brogioni S, Burelli A, Scarcello G, Martino E. Measurement of serum free thyroid hormone concentrations: an essential tool for the diagnosis of thyroid dysfunction. *Hormone research*. 1996;45(3-5):142-7.
14. Adekunle AO, Okunlola MA, Arowojolu AO, Arinola O, Salimonu LS. Serum immunoglobulins, total protein and albumin levels during UniplantR use by Nigerian women. *African journal of medicine and medical sciences*. 2001;30(4):265-8.

15. Surks MI, Sievert R. Drugs and Thyroid Function. *New England Journal of Medicine*. 1995;333(25):1688-94.
16. Zimmermann MB. Iodine deficiency in pregnancy and the effects of maternal iodine supplementation on the offspring: a review. *The American journal of clinical nutrition*. 2009;89(2):668s-72s.
17. Guan H, Shan Z, Teng X, Li Y, Teng D, Jin Y, et al. Influence of iodine on the reference interval of TSH and the optimal interval of TSH: results of a follow-up study in areas with different iodine intakes. *Clinical endocrinology*. 2008;69(1):136-41.
18. Gowachirapant S, Winichagoon P, Wyss L, Tong B, Baumgartner J, Melse-Boonstra A, et al. Urinary iodine concentrations indicate iodine deficiency in pregnant Thai women but iodine sufficiency in their school-aged children. *J Nutr*. 2009;139(6):1169-72.
19. Vandana, Kumar A, Khatuja R, Mehta S. Thyroid dysfunction during pregnancy and in postpartum period: treatment and latest recommendations. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2014;289(5):1137-44.
20. Casey BM, Leveno KJ. Thyroid disease in pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2006;108(5):1283-92.
21. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(4):1699-707.
22. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. *Thyroid*. 2011;21(10):1081-125.
23. Lazarus JH. Hyperthyroidism during pregnancy: etiology, diagnosis and management. *Women's health (London, England)*. 2005;1(1):97-104.
24. Glinoe D, Spencer CA. Serum TSH determinations in pregnancy: how, when and why? *Nature reviews Endocrinology*. 2010;6(9):526-9.
25. Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulsma T, Van Baar AL, De Vijlder JJ. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clinical endocrinology*. 2003;59(3):282-8.
26. Luton D, Le Gac I, Vuillard E, Castanet M, Guibourdenche J, Noel M, et al. Management of Graves' disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(11):6093-8.
27. Mandel SJ. Hypothyroidism and chronic autoimmune thyroiditis in the pregnant state: maternal aspects. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2004;18(2):213-24.
28. Pop VJ, de Vries E, van Baar AL, Waelkens JJ, de Rooy HA, Horsten M, et al. Maternal thyroid peroxidase antibodies during pregnancy: a marker of impaired child development? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1995;80(12):3561-6.
29. Marx H, Amin P, Lazarus JH. Hyperthyroidism and pregnancy. *BMJ (Clinical research ed)*. 2008;336(7645):663-7.

รายการอ้างอิง





ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ นาย วิทวัส แนวนวงศ์

วันเดือนปีเกิด 31 มีนาคม พ.ศ.2527 จังหวัดเชียงราย

สถานภาพ โสด

ตำแหน่งทางการศึกษาปัจจุบัน แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาต่อมไร้ท่อและเมตะบอ
ลิสม คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติการศึกษาและการทำงาน

พ.ศ.2545 - 2551 นิสิตคณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ.2551 - 2552 แพทย์เพิ่มพูนทักษะ โรงพยาบาลพุทธชินราช จังหวัดพิษณุโลก

พ.ศ.2552 - 2554 แพทย์พี่เลี้ยงอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลพุทธชินราช จังหวัดพิษณุโลก

พ.ศ.2554 - 2557 แพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะ
แพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ.2557 - ปัจจุบัน แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิสม
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปริญญาและประกาศนียบัตร

พ.ศ.2551 แพทยศาสตร์บัณฑิต (เกียรตินิยมอันดับ 1)

พ.ศ.2556 วุฒิบัตรผู้มีความรู้ความชำนาญประกอบวิชาชีพเวชกรรม สาขาอายุรศาสตร์

สมาชิกสมาคมวิชาชีพ

สมาชิกแพทยสภา

สมาชิกราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย

