บทที่3
การตรวจการทำงานของต่อมธัยรอยด์

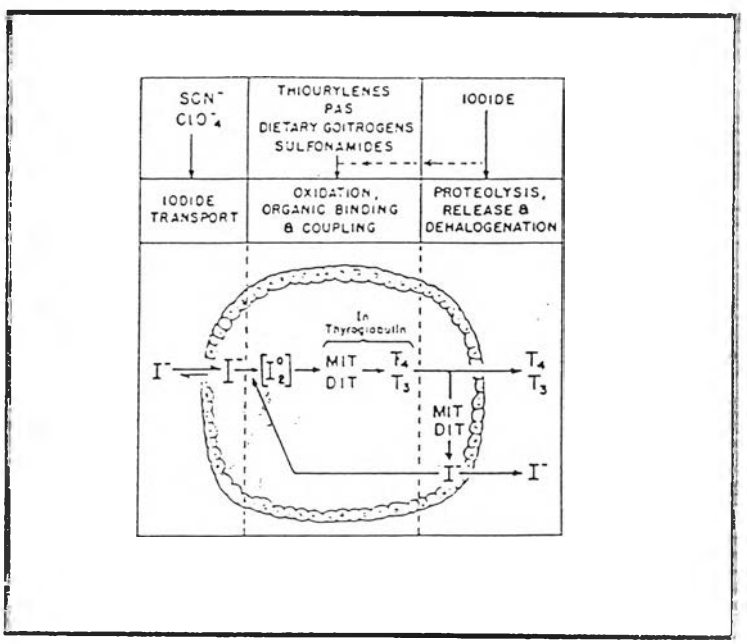
ความรู้พื้นฐานของธัยรอยด์ฮอร์โมน

1 การสร้างธัยรอยด์ฮอร์โมน

ประกอบด้วยขั้นตอนดังนี้ 1. การจับไอโอดีนของ ต่อมธัยรอยด์ แบบ active transport

2. การ oxidation ไอโอดีน และ organification เพื่อที่จะได้ iodotyrosine

3. การ coupling ของ iodotyrosine ให้เป็น active iodotyronine คือ thyroxine และ triiodothyronine



รูปที่ 4 แสดงกลไกการสร้างธัยรอยด์ฮอร์โมน[1]

2 การควบคุมการหลั่งและการขนส่งธัยรอยด์ฮอร์โมน

การทำงานของต่อมธัยรอยด์จะขึ้นกับการควบคุมของไฮโปธาลามัส และ ต่อมใต้สมอง โดยผ่านทาง thyroid releasing hormone (TRH) และ thyroid stimulating hormone (TSH) ตามลำดับ ซึ่งปกติธัยรอยด์ฮอร์โมนในกระแสเลือดส่วนใหญ่จะจับกับ thyroid binding protein (TBP) ซึ่งประกอบด้วย thyroid binding globulin (TBG), thyroid binding prealbumin (TBPA) หรือ transthyretin (TTR), thyroid binding albumin (TBA) คือ ประมาณ 99.97% ของ T4 และ 99.7% ของ T3 มีเพียง 0.03% ของ T4 และ 0.3% ของ T3 เท่านั้นที่จะอยู่ในรูปอิสระ (free form) ซึ่งเป็นจะส่วนที่ออกฤทธิ์โดยตรง ดังนั้นถ้ามีความผิดปกติที่ส่วนของโปรตีนดังกล่าวก็จะทำให้ผลการตรวจที่ได้ในการวัดระดับ total form ผิดไปจากความเป็นจริง ซึ่งได้แก่ภาวะต่างๆดังนี้ ภาวะที่ทำให้ระดับ โปรตีนสูงกว่าปกติทำให้การวัดระดับ total form สูงกว่าความจริงแต่ระดับ free form อยู่ในเกณฑ์ปกติ (euthyroid hyperthyroxinemia)

การตั้งครรภ์

ดับอักเสบ

acute intermittent porphyria

ยาได้แก่ estrogen

methadone

oral contraceptive pills

heroin

perphenazine

familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia

congenital increased in thyroid binding globulin

หรือภาวะที่มีระดับโปรตีนที่ต่ำลงทำให้ total form ต่ำไปจากความเป็นจริงแต่ระดับ free form อยู่ในเกณฑ์ปกติ (euthyroid hypothyroxinemia) เช่น

ดับแข็ง

nephrotic syndrome

systemic illness

acromegaly

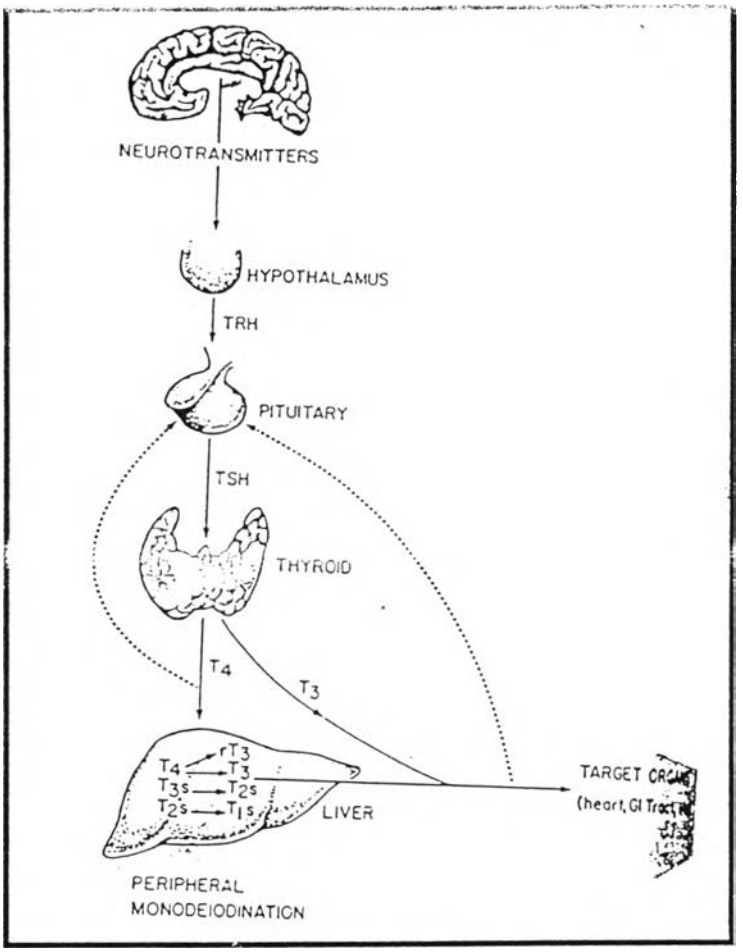
ยา ได้แก่ androgens

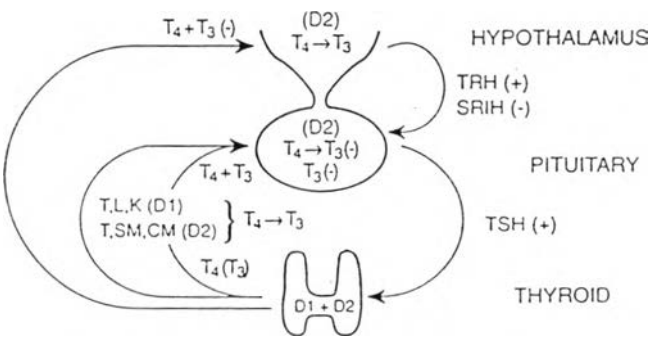
salicylates

prednisolone

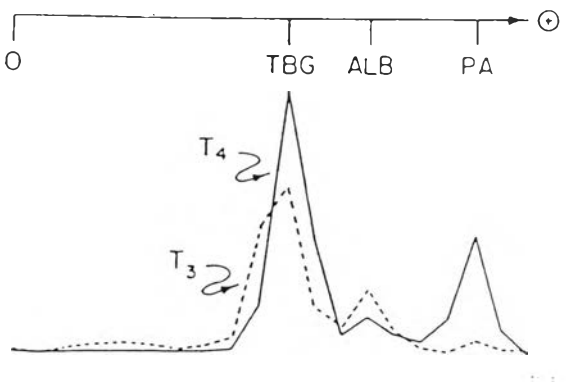
phenylbutazone

congenital decreased in thyroid binding globulin





รูปที่ 5 แสดงกลไกการควบคุมการทำงานของต่อมธัยรอยด์



รูปที่ 6 แสดง electrophoretic migration ของธัยรอยด์ฮอร์โมน

3 การเมตะบอลิสมของธัยรอยด์ฮอร์โมน

พบว่า T3 ในกระแสเลือด ประมาณ 80 – 85% ได้มาจาก T4 โดยอาศัยเอนไซม์ 5' deiodinase (5' D-1) นอกจากนี้ยังพบว่า มีการเมตะบอลิสม T4 โดยเอนไซม์ 5 deiodinase เป็น reverse T3 (rT3) ซึ่งกลไกหลังจะเกิดมากขึ้นถ้าผู้ป่วยมีความเจ็บป่วยอื่นอยู่ (nonthyroidal illness)หรือมีภาวะที่ยับยั้งการเปลี่ยนแปลงของ thyroxine เป็น triiodothyronine ที่ peripheral tissue ทำให้ มีค่า T3 ที่ลดลงได้ คือ

systemic illness

fasting state

surgical stress

ยาได้แก่ prednisolone

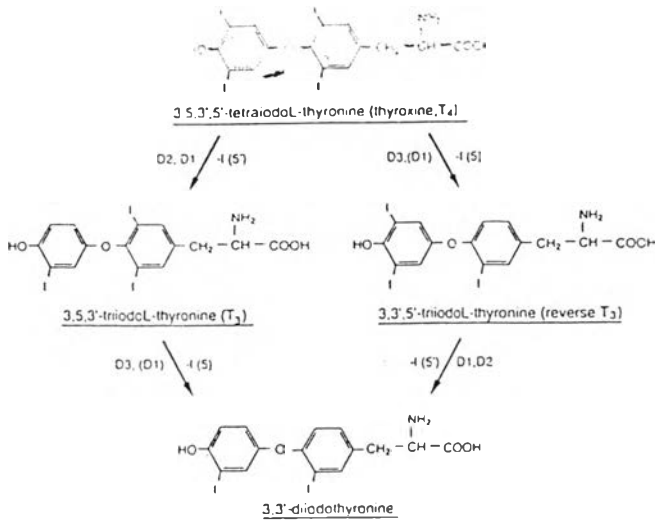
propylthiouracil

amiodarone

radiopaque contrast

propanolol

และเนื่องจาก triiodothyronine มักจะจับกับ prealbumin น้อยกว่า thyroxine ดังนั้นภาวะ euthyroid hyperthyroxinemia จึงมักมีระดับ ของ T3 อยู่ในเกณฑ์ปกติ และ ในกรณีที่เป็น hypothyroid พบว่า ระดับของ T3 จะอยู่ในเกณฑ์ปกติ ยกเว้นเป็นภาวะ severe hypothyroidism



รูปที่ 7 แสดงขั้นตอนการเมตะบอลิสมของธัยรอยด์ฮอร์โมน

การตรวจการทำงานของต่อมธัยรอยด์ในปัจจุบัน[16-25] ได้แก่

1. การตรวจสอบระดับของธัยรอยด์ฮอร์โมน (thyroid function test)

คือการวัดระดับของ total และ free form ของ thyroxine และ triiodothyronine รวมทั้ง thyroid stimulating hormone (TSH)

1.1 วิธีการวัดระดับ total form ของธัยรอยด์ฮอร์โมน ได้แก่วิธี radioimmunoassays (RIA), enzyme immunoassays (EIA) และ immunochemiluminometric assays (ICMA)

1.2 วิธีการวัดระดับ free form ของธัยรอยด์ฮอร์โมน ประกอบด้วย

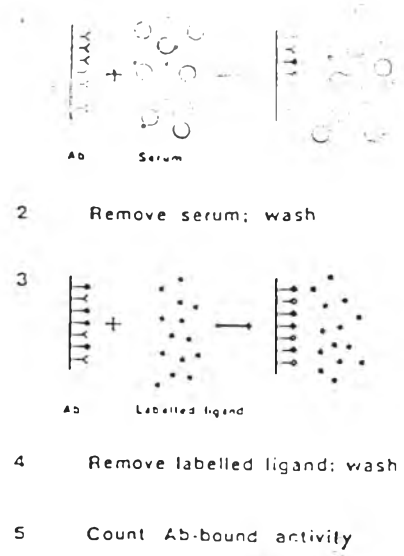
1.2.1 วิธี direct คือ equilibrium analysis และ column chromatography

ถือว่าเป็นวิธีที่ดีที่สุด (gold standard) แต่เป็นวิธีที่สิ้นเปลือง และทำได้ยาก โดยการแยก free form ออกมาจาก bound form โดยใช้วิธี equilibrium analysis หรือ ultrafiltration และวัดปริมาณดังกล่าวโดยอาศัย radioimmunoassay หรือ chromatography

1.2.2 วิธี Indirect ได้แก่ 1.2.2.1 วิธี two – step method

ขั้นที่1 วัดปริมาณของ FT4 (FT3) โดยการใช้ Immunoextract ด้วย antibody specific ที่ติดกับ solid phase แล้งล้างออก (washing)

ขั้นที่ 2 ใช้ T4 or T3 tracer ที่จับกับ remaining unoccupied antibody sites ดังนั้นปริมาณ FT4 (FT3) จะเป็นสัดส่วนผกผันกับ antibody – bound radioactivity แล้วนำมาสร้าง standard curve เพื่อคำนวณหาค่าปริมาณธัยรอยด์ฮอร์โมน



รูปที่ 8 แสดงขั้นตอนการวัดธัยรอยด์ฮอร์โมนด้วยวิธี two – step method

1.2.2.2 วิธี index method

ได้แก่การวัด FT4I, FT3I เพื่อเป็นการแก้ไขความผิดปกติของ thyroid binding protein มีขั้นตอนดังนี้ 1 วัดปริมาณ total serum T4 (T3) โดยวิธี immunoassay

2 ประมาณค่า free fraction หรือ การวัดหา ปริมาณ serum TBG โดยการใช้ equilibrium analysis หรือ ultrafiltration หรือ T3 or T4 uptake methods พบว่า 2 วิธีแรก ได้ค่าที่ถูกต้องมากกว่าวิธีที่ 3 แต่พบว่าถูกรบกวนได้ง่าย จึงนิยมทำวิธี uptake ซึ่งมีหลักการ ดังนี้

$$FT4 + TBG \qquad TBG - FT4$$

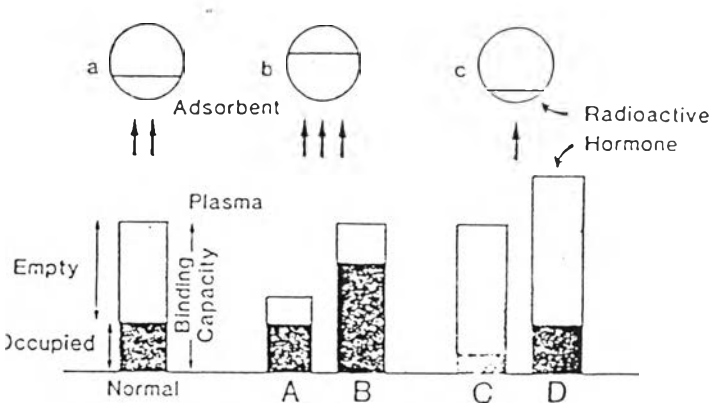
$$K = \frac{[\,TBG - FT4\,]}{[\,TBG\,]\,[\,FT4\,]} \qquad K = \text{dissociation constant}$$

$$[\,FT4\,] \;\alpha\; \left[\frac{TBG - FT4}{TBG}\right]$$

$$TBG\text{-}FT4 \;\alpha\; T4$$

$$FT4 = T3\ uptake \times T4 = FT4I$$

แต่ยังพบว่าถ้ามีความผิดปกติในส่วนของ thyroid binding protein มาก และ ภาวะ nonthyroidal illness ก็ยังสามารถทำให้ค่า FT4I เปลี่ยนไปจากค่าปกติได้



รูปที่ 9 แสดงการวัดธัยรอยด์ฮอร์โมนด้วยวิธี index method

ตารางที่ 2 แสดงการวัดธัยรอยด์ฮอร์โมนด้วยวิธี Index method ในสภาวะต่างๆ

Condition	T4	T3 resin uptake	FT4I
hyperhyroid	เพิ่ม	เพิ่ม	เพิ่ม
hypothyroid	ลด	ลด	ลด
estrogen	เพิ่ม	ลด	เท่าเดิม
replacement	เพิ่ม	ลด	เท่าเดิม
pregnancy	ลด	เพิ่ม	เท่าเดิม
systemic illness	ลด	เพิ่ม	เท่าเดิม
surgical stress	ลด	เพิ่ม	เท่าเดิม
androgens			

1.2.2.3 วิธี analog (one – step)

โดยใช้ tracer คือ I131 labeled T4 หรือ T3 analogs ซึ่งจะจับกับ anti T4 หรือ anti T3 antibody โดยไม่ทำปฏิกิริยากับ Thyroid binding protein แล้วคำนวณหาค่าธัยรอยด์ฮอร์โมน

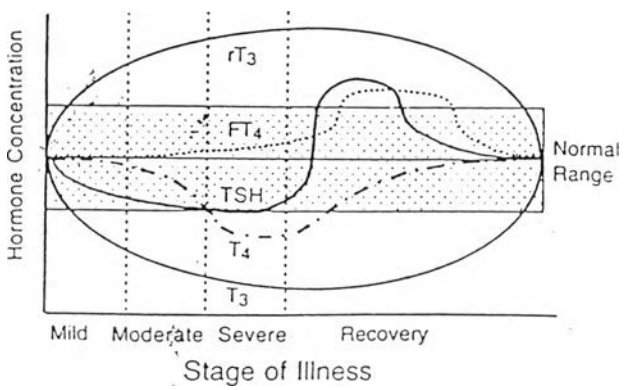
แต่ก็ยังพบว่า tracer สามารถจับกับ thyroid binding protein บางชนิดโดยเฉพาะ prealbumin หรือ albumin หรือ autoantibody ถ้ามีความผิดปกติของโปรตีนส่วนดังกล่าวก็จะทำให้ค่ามี่คำนวณผิดไปจากความเป็นจริงได้

จะเห็นว่าการวัดธัยรอยด์ฮอร์โมน โดยวิธี indirect หรือการประมาณค่านั้นเป็นวิธีที่นิยม เนื่องจากทำได้ง่ายแต่ก็มีบางกรณีที่จะมีค่าที่ผิดไปจากความเป็นจริงได้แก่

1 ภาวะ hyperthyroxinemia of acute medical illness จะมีผลต่อระดับ T3 และ FT3 ทำให้ค่าต่ำลง เนื่องจากมีตัวรบกวนในการวัดค่าดังกล่าว

2 ภาวะที่มี thyroid binding protein บางชนิดที่ผิดปกติ เช่น transthyretin ที่สูงทำให้การวัดค่าFT4แบบ analog ผิดปกติได้ ซึ่งเรียกภาวะนี้ว่า dysalbuminemic hyperthyroxinemia หรือ congenital thyroid binding globulin excess หรือ deficiency

3 ภาวะการตั้งครรภ์ มีผลให้การวัด FT4I สูงขึ้น และ FT4 ต่ำลงได้



รูปที่ 10 แสดงผลของภาวะ nonthyroidal illness ต่อธัยรอยด์ฮอร์โมน

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 3 แสดงการเปรียบเทียบผลการวัดธัยรอยด์ฮอร์โมนโดยวิธีต่างๆ

Condition	Equilibrium Dialysis	FT4I	Two - Step	Analog
euthyroid	N	N	N	N
hyperthyroid	▲	▲	▲	▲
hypothyroid	▼	▼	▼	▼
increased TBG	N	N	N	N
decreased TBG	N	N	N	N
non thyroidal illness	N	▼	N	▼
familial dysalbuminemic hyperthyroixinemia	N	▲	N	▲
thyroid hormone autoantibody	N	▼▲	N	▲

N = normal, ▲ = increased, ▼ = decreased

TBG = thyroid binding protein

1.3 การวัดระดับ thyroid stimulating hormone [26,27]

TSH เป็น glycoprotein มีการหลั่งเป็นลักษณะ circadian rhythm โดยมีการหลั่งสูงสุดกลางคืน และ ต่ำสุดในช่วงเย็น แต่พบว่าไม่มีผลในการวัดเนื่องจากมีค่าแตกต่างกันประมาณ 20% ซึ่งไม่มีค่าแตกต่างไปจากค่าความผิดพลาดที่เกิดจาก random variation

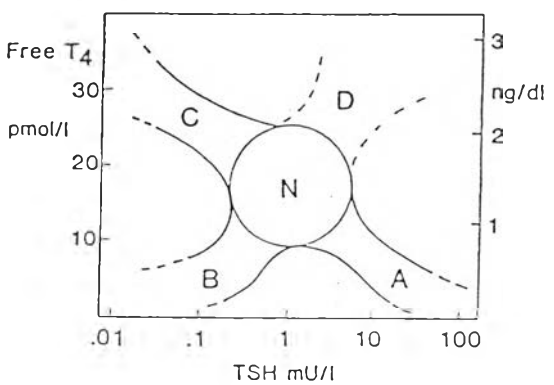
ในช่วง 10 ปีที่ผ่านมาได้มีการพัฒนาการวัดระดับ TSH เป็นอย่างมากทำให้ค่าของ TSH ที่ได้เป็นค่าที่น่าเชื่อถือที่สุดในการวัดระดับธัยรอยด์ฮอร์โมน โดยสามารถแยกเป็นชนิดตามขั้นตอนการค้นพบได้ดังนี้

1. 1st generation ได้แก่การวัดด้วย radioimmunoassay (RIA) พบว่าสามารถแยกค่าปกติออกจากภาวะที่มีค่า TSH สูงได้ แต่ไม่สามารถแยกออกจากภาวะที่มีค่า TSH ต่ำได้ กล่าวคือสามารถวินิจฉัย ภาวะต่อมธัยรอยด์ทำงานต่ำได้เท่านั้น ส่วนการวินิจฉัยภาวะต่อมธัยรอยด์เป็นพิษต้องอาศัย dynamic test มาช่วย

2. 2nd generation ได้แก่ การวัดด้วย immunoradiometric assay (IRMA) ประกอบด้วย enzyme immunometric assay (EIMA), modified sandwich enzyme – linked immunosorbent assay (ELISA) สามารถวัดได้ต่ำสุดคือ น้อยกว่า 0.1 U/L ทำให้สามารถวินิจฉัยภาวะต่อมธัยรอยด์เป็นพิษได้ โดยไม่ต้องใช้ dynamic test

3. 3rd generation ได้แก่การวัดด้วย immunochemiluminometric assay (ICMA) สามารถวัดระดับ TSH ได้ละเอียดมากขึ้นโดยสามารถแยกภาวะ low TSH ออกจาก very low TSH ทำให้สามารถแยกภาวะต่อมธัยรอยด์เป็นพิษออกจากภาวะ nonthyroidal illness ได้

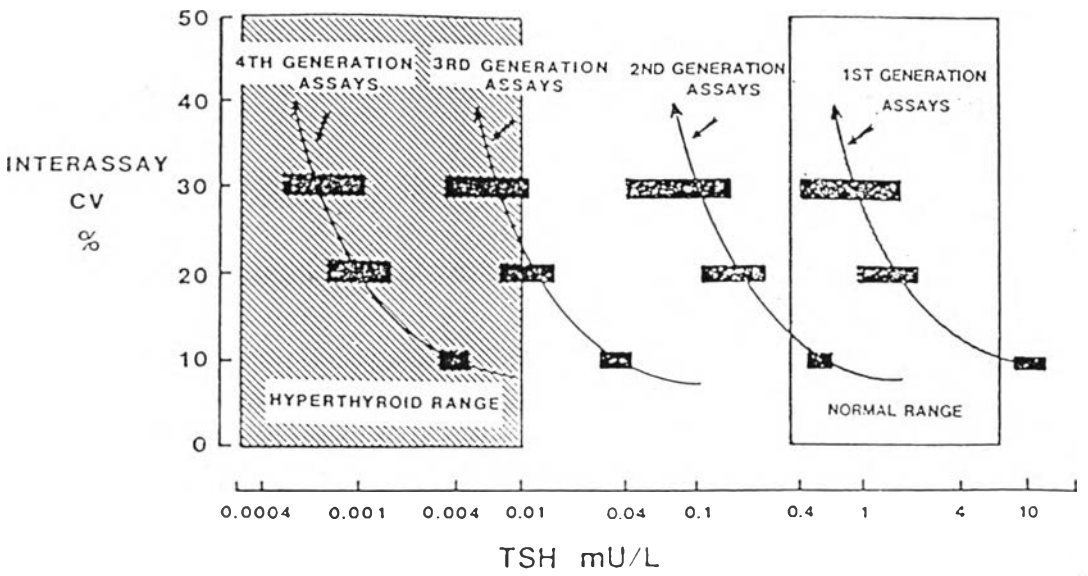
4. 4th generation ได้แก่การวัดด้วย electrochemiluminescent assay



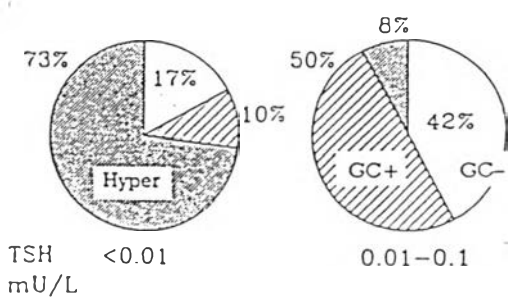
A = primary hypothyroid B = secondary hypothyroid

C = primary hyperthyroid D = lab error or TSH inappropriate secretion

รูปที่ 11 แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง TSH กับ FT4I



รูปที่ 12 แสดงประสิทธิภาพของการวัดระดับ thyroid stimulating hormone ด้วยวิธีต่างๆ[1]



Hyper = hyperthyroid ;GC = glucocorticoids

รูปที่ 13 แสดงประสิทธิภาพของ 3rd generation TSH ในการวินิจฉัยภาวะ nonthyroidal illness

พบว่ามีบางกรณีที่อาจทำให้ผลTSH ดังกล่าวผิดไปได้ ประกอบด้วย

ภาวะที่ทำให้ TSH ต่ำกว่าปกติได้แก่ 1. การตั้งครรภ์

2. nonthyroidal illness

3. อายุมาก

4. การได้รับยาธัยรอยด์ฮอร์โมน

5. ยาอื่นๆได้แก่ dopamine

steroid

octreotide

6. remission stage ของ Graves' disease

ภาวะที่ทำให้ TSH สูงกว่าปกติได้แก่ 1 recovery phase ของ nonthyroidal illness

2 dopamine antagonist

3 lithium

ตารางที่ 4 การแปลผล thyroid function test สามารถสรุปได้ในตารางดังนี้[28-33]

FT3	FT4	TSH	โรค
เพิ่ม	เพิ่ม	ลด	Primary hyperthyroid
เพิ่ม	เพิ่ม	เท่าเดิม เพิ่ม	secondary hyperthyroid/ inappropriate TSH secretion
เพิ่ม	เท่าเดิม	ลด	T3 toxicosis
เท่าเดิม	เพิ่ม	ลด	T4 toxicosis
เท่าเดิม	เท่าเดิม	ลด	subclinical hyperthyroidism
เท่าเดิม ลด	ลด	เพิ่ม	primary hypothyroid
เท่าเดิม ลด	ลด	เท่าเดิม ลด	secondary hypothyroid
เท่าเดิม	เท่าเดิม	เพิ่ม	subclinical hypothyroidism
เพิ่ม	เท่าเดิม	เท่าเดิม	T3 autoantibody
เท่าเดิม	เพิ่ม	เท่าเดิม	T4 autoantibody/ Dysalbuminemic hyperthyroxinemia
ลด	เท่าเดิม	เท่าเดิม	Nonthyroidal illness

ภาวะที่ทำการแปลผล Thyroid function test ผิดพลาด

1 Euthyroid hyperthyroxinemia

- increased thyroid binding globulin
- peripheral resistance to thyroid hormone
- hyperthyroxine of acute psychiatry
- hyperthyroixine of medical illness
- drug related hyperthyroxinemia
- antithyroid autoantibody
- hyperythyroxine in hyponatremia
- hyperthyroxinemia in hyperemesis gravidarum

2 Nonthyroidal illness

3 Pregnancy

4 Medication effect

4.1 Increased binding protein concentration (increased T4/T3, normal FT4/FT3 and TSH)

Estrogen

Clofibrate

Opiates

5-fluorouracil

4.2 Decreased in binding protein concentration (decreased T4/T3, normal FT4/FT3 and TSH)

Androgens

Glucocorticoids

Danazol

L asperaginase

Colestipol-niacin combination

4.3 Inhibit of binding to transport proteins (decreased T4/T3, normal FT4/FT3 and decreased TSH)

Salicylates

Phenylbutazones

Diphenylhydantoin

Furosemide

Sulfonylurea

Heparin

Chloral hydrates

Fenclofenac

4.4 Inhibition of thyroid function

Iodine

Lithium

Sulfonylurea

Interleukin-2

4.5 Inhibition of T4 to T3 conversion

Glucocortiocids

Ipodate, iopanoic acid

Propanolol (> 160 mg/วัน)

Amiodarone

Propylthiouracil

2 การวัดระดับ reverse T3

โดยวิธี radioimmunoassay

พบว่าสูงขึ้นใน hyperthyroid

systemic illness

ยา ได้แก่ amiodarone, propanolol

ต่ำลงใน hypothyroidism

3 การวัดระดับ thyroglobulin

เป็นการตรวจ ด้วย radioimmunoasssays

มีค่าสูงขึ้นในกรณี hyperthyroidism

thyroiditis

ค่าต่ำลงในกรณี thyrotoxicosis factitia

4 Dynamic test

ในปัจจุบันไม่ค่อยได้ทำเนื่องจากประสิทธิภาพของการตรวจด้วย thyroid stimulating hormone ดีขึ้นในปัจจุบันมีข้อบ่งชี้ ดังนี้

1 วินิจฉัยแยกโรคในกลุ่ม inappropriate TSH secretion

2 วินิจฉัยภาวะ central hypothyroidism

4.1 Thyroid releasing hormone (TRH) stimulation test

เป็นการวัดการตอบสนองของต่อมใต้สมองต่อ TRH ใช้ในการวินิจฉัยภาวะต่อมธัยรอยด์เป็นพิษ เนื่องจาก ค่า TSH ใน1st generation ไม่สามารถแยกค่าปกติออกจากค่าต่ำได้

การแปลผล ในคนปกติ จะมีค่า TSH สูงขึ้นจากเดิม 2 – 4เท่า หลังจากได้ TRH ปริมาณ 200 – 500 ไมโครกรัม ส่วนในผู้ป่วยที่เป็นภาวะต่อมธัยรอยด์เป็นพิษ จะไม่มีการเปลี่ยนแปลงของ TSH

4.2 Triiodothyronine suppression test (T3 suppression test)

วิธีการ วัดปริมาณ RAIU ก่อนแล้ว ให้ T3 ขนาด 75-100 ไมโครกรัมต่อวันเป็นเวลา 8-10 วัน จึงวัด RAIU อีกทีหนึ่ง หรือดูจากค่า TSHที่ได้

การแปลผล ในปกติจะมีค่า RAIU จะลดลงกว่าคราวแรกประมาณ 50% ส่วนในกรณีที่ต่อมธัยรอยด์ทำงานเองโดยไม่ขึ้นกับ TSH การวัดระดับ RAIU ในครั้งที่ 2 จะไม่ลดลง ซึ่งจะพบในภาวะ primary hyperthyroid เช่น Graves' diseaseหรือใช้ในการแยกชนิดโรคในกลุ่ม Inappropriate TSH secretion โดยพบว่า

ตารางที่ 5 แสดงผลการวินิจฉัยภาวะต่อมธัยรอยด์เป็นพิษโดยวิธี dynamic test

Test	TSH producing tumor	Pituitary resistance thyroid hormone
1 TRH stimulation test	TSH ไม่เปลี่ยนแปลง	TSH เพิ่มขึ้น
2 T3 suppression test	TSH ไม่เปลี่ยนแปลง	TSH ลดลง

5 การตรวจอื่นๆ

5.1 Thyroid autoantibody

มีค่า positive ใน autoimmune thyroid disease เช่น Graves' disease, Subacute painless thyroiditis หรือ Hashimoto's thyroiditis

5.2 การตรวจ TRH receptor antibody (TRAb)

ใช้วิธี bioassay

พบ stimulated TRAb ในกรณี Graves' disease with ophthalmopathy

blocking TRAb ในกรณี Hashimoto's thyroiditis

Transient neonatal cretinism

5.3 การตรวจ Thyroid stimulating immunogloblin (TSI)
พบใน Graves' disease

5.4 การตรวจ subunit ของ thyroid stimulating hormone(TSH)
สามารถช่วยแยก TSH producing tumor กับ pituitary resistance to thyroid hormone