

บทที่ 4

ปรัทัศน์วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ใช้ในการวินิจฉัยภาวะธัยรอยด์เป็นพิษนั้นมีความก้าวหน้าอย่างมากในช่วง 30 ปีที่ผ่านมา โดยในระยะแรกนั้นการตรวจจะเป็นการวัดผลการทำงานของธัยรอยด์ฮอร์โมนทางอ้อม เช่นการวัด Basal Metabolic Rate (BMR)

ค.ศ. 1958: Charney และคณะ³⁴ ได้รายงานวิธีการที่จะใช้ตรวจหาระดับของธัยรอยด์ฮอร์โมนทางอ้อม อาศัยหลักการว่า ส่วนประกอบที่สำคัญของธัยรอยด์ฮอร์โมน คือ ไอโอดีน ซึ่ง T4 จะมีไอโอดีนอยู่ถึง 2/3 และใน T3 จะมีไอโอดีนอยู่ 1/2 ถ้าสามารถวัด ปริมาณไอโอดีนในเลือดได้ก็จะสามารถวัดปริมาณธัยรอยด์ฮอร์โมนได้ โดยจะแยกชนิดของ ไอโอดีนเป็น organic iodine และ inorganic iodine และขั้นตอนต่อไปคือการแยกส่วนที่เป็น protein bound form เรียกวิธีนี้ว่า Protein Bound Iodine (PBI) ซึ่งพบว่าผลที่ได้จะถูกรบกวนจาก inorganic iodine, organically iodinated contrast agents ทำให้มีการพัฒนาวิธี Butanol Extractable Iodine (BEI)³⁵ ขึ้นเพื่อที่จะตัดการรบกวนจาก ไอโอดีนในสารอื่นๆ แต่ก็พบว่ายังไม่สามารถแก้ปัญหาดังกล่าวได้ และยังมีขั้นตอนการทำค่อนข้างยุ่งยาก

ค.ศ. 1960 มีความพยายามเพื่อที่จะวัดระดับธัยรอยด์ฮอร์โมน (total form) โดยตรงโดยใช้วิธี competitive protein binding³⁶ และต่อมาก็ได้พัฒนาจนมาเป็นการวัดด้วยวิธี radioimmunoassay (RIA) ซึ่งเป็นที่ยอมรับกันมาจนปัจจุบันนี้ แต่ก็ยังมีข้อบกพร่องในกรณีที่มีความผิดปกติของ thyroid binding globulin อันเป็นส่วนประกอบส่วนใหญ่ของ thyroid binding globulin จึงมีการคิดค้นที่จะวัด free form ตั้งแต่ต้น ค.ศ. 1960 โดยอาศัยวิธี T3 (resin) uptake³⁷ แต่ก็พบว่าถ้ามีความผิดปกติในส่วนของ thyroid binding protein และภาวะ nonthyroidal illness ยังสามารถทำให้ค่า FT4I เปลี่ยนไปจากค่าปกติได้

ค.ศ. 1975: Shalet และ คณะ⁴ ได้รายงานถึงอุบัติการณ์ของ T3 toxicosis โดยใช้การวัดระดับ total form hormone ของ T4 และ T3 ในประเทศอังกฤษ 432 ราย พบว่ามีค่าประมาณ 30%

ค.ศ. 1977: Burr และคณะ³⁸ ได้รวบรวมถึงข้อผิดพลาดของการใช้ total form ของธัยรอยด์ฮอร์โมน และ FT4I จากสาเหตุต่างๆ

ค.ศ. 1979 : Ekins และคณะ³⁹ ได้รายงานถึงวิธีการวัด free form ของ T4 และ T3 ด้วยวิธี equilibrium dialysis หรือ direct technique ซึ่งถือว่าเป็นวิธีที่แม่นยำและดีที่สุด แต่มีปัญหาในการทำที่ค่อนข้างยุ่งยากและต้องใช้เวลาอย่างมาก จึงไม่นิยมในการนำมาใช้ทั่วไป ต่อมาได้มีการวัด free form ของธัยรอยด์ฮอร์โมนโดยวิธี indirect technique ประกอบด้วยวิธี two

step และ one step หรือ analog ซึ่งมีขั้นตอนที่ง่ายกว่าและมีความแม่นยำพอสมควร จึงเป็นที่นิยมใช้กันทั่วไป เช่นเดียวกับการวัดระดับของ T3 และ FT3 ซึ่งจะใช้หลักการเดียวกัน

เช่นเดียวกับการพัฒนาในการวัดระดับของ TSH โดยในช่วง ค.ศ. 1960 - 1970 ได้มีการนำเอาวิธี RIA มาใช้ เรียกว่า 1st generation TSH assays แต่มีข้อบกพร่องขาดความไวและความจำเพาะ กล่าวคือ ไม่มีค่า lower limit ทำให้ไม่สามารถแยกภาวะ euthyroidism กับภาวะ hyperthyroidism ได้ การวินิจฉัยภาวะต่อมธัยรอยด์เป็นพิษจึงจำเป็นต้องอาศัย Dynamic test คือ TRH stimulation test มาช่วย

ค.ศ. 1982: ได้มีการพัฒนาวิธีการวัดที่แม่นยำขึ้น คือวิธี Immunoradiometric assays (IRMA) จัดเป็น 2nd generation TSH assays ทำให้สามารถแยกภาวะ hyperthyroidism ออกมา และมีการพัฒนามาถึงปัจจุบันนี้ซึ่งเป็นวิธี immunochemiluminometric assays (ICMA) - 3rd generation TSH assays และ electrochemiluminescent - 4th generation TSH assays ตามลำดับ ซึ่งถือว่าเป็นวิธีที่ดีที่สุดในปัจจุบัน

ค.ศ. 1984: Nystrom E. และคณะ⁴⁰ ได้แนะนำการตรวจภาวะต่อมธัยรอยด์เป็นพิษในกรณีผู้ป่วยนอก ด้วยการใช้ total T3 assays โดยศึกษาในผู้ป่วยหญิงวัยกลางคนจำนวน 1,283 คน ที่มีภาวะต่อมธัยรอยด์เป็นพิษในสวีเดน พบว่าให้ผลดีกว่าในแง่ความไว เมื่อเทียบกับตัวอื่น เนื่องจากผู้ป่วยที่มี systemic illness อาจมีผลต่อระดับ T3 ก็ได้ เช่นเดียวกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่รายงานไว้ โดย Shalet S.M. และคณะ⁴ ที่พบว่า T3 toxicosis มีความชุกถึง 30% ดังนั้นการเลือกตรวจโดยใช้ T3 เป็นหลัก น่าจะเป็นวิธีที่ไวกว่าการใช้ T4

ค.ศ. 1985: Seth J. และ Becket G⁴¹ สรุปขั้นตอนการวินิจฉัยภาวะต่อมธัยรอยด์เป็นพิษ โดยการใช้ FT4 และ TSH เนื่องจากอัตราการพบ T3 toxicosis ในสหรัฐอเมริกา มีค่าต่ำ (2%) และในขณะนั้นผลของการวัด FT4 มีความถูกต้องมากกว่า FT3 และกล่าวว่าอุบัติการณ์ของ T3 toxicosis ในรายงานก่อนๆนั้นเป็นผลมาจากการวัดด้วย total form ซึ่งถ้าวัดด้วย free form อุบัติการณ์ของ T3 toxicosis จะพบได้น้อยจึงแนะนำให้ใช้การวัดด้วย FT4 and TSH เป็นหลัก

ค.ศ. 1990 : American College of Physician^{42,43} ได้เสนอ Guideline ว่าในกรณี hyperthyroid ให้เลือก FT4I เป็นตัวแรก และในกรณี hypothyroid ให้เลือก total T4 หรือ free T4I ก่อน จะเลือกตรวจ TSH ในกรณีที่พบว่าอาจมี condition ที่รบกวนตัวเลือกข้างบน

American Thyroid Association^{8,44-46} ได้เสนอแนวทางการดูแลรักษาของการเลือกตรวจทางห้องปฏิบัติการในการวินิจฉัยความผิดปกติของต่อมธัยรอยด์เช่นเดียวกัน รวมทั้งภาวะต่อมธัยรอยด์เป็นพิษด้วย ว่าควรใช้ FT4 กับ TSH แทน ซึ่งสามารถใช้ในความผิดปกติของการทำงานของต่อมธัยรอยด์ที่เป็นพิษหรือทำงานลดลง เนื่องจากอุบัติการณ์ของ T3 toxicosis มีค่าต่ำ และ ค่าของ T3 และ FT3 อาจถูกรบกวนจากภาวะ nonthyroidal illness ได้ และเสนอว่า TSH เป็นตัว screening มีความไวที่สุด

ค.ศ. 1992 : DeGroot และคณะ⁴⁷ ได้ศึกษาการเปลี่ยนแปลงของธัยรอยด์ฮอร์โมนใน

ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาในโรงพยาบาลจำนวน 364 ตัวอย่าง พบว่าการใช้ TSH เพียงตัวเดียวไม่เพียงพอ เนื่องจากมีค่า false positive สูงเนื่องจากถูกรบกวนจากภาวะ nonthyroidal illnessซึ่งทำให้ค่า TSH ต่ำลงไปจากเดิม จำเป็นต้องใช้ FT4I ร่วมด้วย ดังนั้นค่า FT4I น่าจะเป็นตัวที่เหมาะสมในการคัดกรองผู้ป่วยในโรงพยาบาลที่สงสัยว่ามีความผิดปกติในการทำงานของต่อมธัยรอยด์

ค.ศ. 1996: The National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) symposium²¹ ได้จัด FT3 ว่าเป็น 2nd Choice ในการวินิจฉัยความผิดปกติต่างๆของต่อมธัยรอยด์ เนื่องจากถูกรบกวนจากหลายสาเหตุทำให้เกิดความผิดพลาดได้

Bauer และคณะ²⁵ ได้ทำการศึกษาประสิทธิภาพของธัยรอยด์ฮอร์โมน FT4, TSH และ FT4กับ TSH จำนวน TSH 6,551 ตัวอย่าง FT4 3,518 ตัวอย่าง ในกรณีคัดกรองผู้ป่วยนอก พบว่าการเลือก TSH เป็นตัวที่เหมาะสมที่สุดโดยสามารถลดการส่งตรวจ FT4 ได้ถึง 50%

ค.ศ. 1997: Klee และ คณะ²⁸ ได้รวบรวมรูปแบบการส่งตรวจธัยรอยด์ฮอร์โมนที่ Mayo Clinic พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงดังนี้คือ การตรวจวัดระดับ total form ของธัยรอยด์ฮอร์โมนลดลงและการตรวจวัด free form มากขึ้น

ตารางที่ 6 แสดงความชุกในการส่งตรวจธัยรอยด์ฮอร์โมนที่ Mayo Clinic²⁸

ปีค.ศ.	จำนวนครั้งที่ส่งตรวจ	T4	TSH	FT4	T3	TMAb
1988	205,232	91,839	16,392	770	2,432	2,169
1990	210,489	67,160	81,220	1,854	2,571	2,283
1992	223,495	52,116	87,010	2,897	2,603	2,771
1994	234,360	12,116	93,270	4,477	2,039	4,322
1996	242,706	13,468	96,245	9,585	3,048	7,027

ตารางที่ 7 แสดงรูปแบบในการส่งตรวจธัยรอยด์ฮอร์โมนที่ Mayo Clinic²⁸

TSH	T4	FT4	T3	TMAb	1994 (%)	1996 (%)
X	-	-	-	-	82.97	79.84
-	X	-	-	-	12.44	2.91
X	-	-	X	-	0.93	0
-	-	X	X	-	0.07	0.07
X	-	X	-	-	1.89	1.40
-	-	X	-	-	0.61	0.45
X	-	X	X	-	0.54	1.35
X	-	X	-	X	0.31	4.84
-	-	-	X	-	0.20	0.04
X	X	X	X	-	0.01	1.35
X	X	-	-	-	0	8.70
X	X	-	X	-	0	0.51
X	X	X	X	-	0	0.33
X	X	X	-	-	0	0.42

X = เลือกตรวจ

ค.ศ.1998: Nordyke และคณะ²² ได้ทำการเลือกตรวจ thyroid function test ในแง่ Quality & Cost โดยมีจำนวนตัวอย่าง 2,000 คนในสหรัฐอเมริกาที่ประกอบด้วย euthyroid hyperthyroid, hypothyroid, subclinical hyperthyroid และ subclinical hypothyroid พบว่าการเลือก FT4 และ TSH เป็นวิธีที่คุ้มค่าที่สุด

ค.ศ.1999: Attia และคณะ⁴⁸ ได้ทำการศึกษาแบบย้อนหลัง เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการคัดกรองความผิดปกติของธัยรอยด์ในผู้ป่วยที่สูงอายุและ ผู้ป่วยในโรงพยาบาล พบว่าการใช้ TSH เพียงตัวเดียวมีค่าความไวต่ำ และมีค่า false positive สูง