

อุบัติการณ์โรคพันธุกรรมเมตาบอลิกจากการตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดด้วยเครื่องแมสสเปกโตรเมทรี

จุฬาลักษณ์ คุปตานนท์ พ.บ.*,**, พอน สิงหามাত্র วท.บ.*, กุลยาภรณ์ พีระมตรี วท.บ.*, สุภาพร สมนึก วท.บ.*, ขวัญเรือน ตะเภากอง วท.บ.*, ศิวพร ป็ชโชโต วท.บ.*, เดือนฉาย คะตา วท.บ.*
*สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

** วิทยาลัยแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยรังสิต ราชเทวี กรุงเทพฯ

Abstract: Incidence of Inborn Error of Metabolism from Newborn Screening with Tandem Mass Spectrometry

Chulaluck Kuptanon, M.D.*,**, Pon Singhamatr, B.Sc.*, Kulayaporn Peeramontree, B.Sc.*, Suphaphon Somnuk, B.Sc.*, Khwanruan Tapaonthong, B.Sc.*, Siwaporn Puchchoto, B.Sc.*, Dueanchai khata, B.Sc.*

*Queen Sirikit National Institute of Child Health, Department of Medical Services, Ministry of Public Health

**College of Medicine, Rangsit University, Bangkok, Thailand

(E-mail: chulaluck.k@rsu.ac.th)

(Received: July 21, 2021; Revised: October 20, 2021; Accepted: February 21, 2022)

Background: Inborn error of metabolism, from newborn screening with Tandem mass spectrometry, is a group of diseases due to abnormal metabolism of amino acids and fatty acids. These are autosomal recessive genetic disorders which are rare diseases. The incidence of these disorders in the worldwide ranges from 1 in 3,000 - 10,000.

Objective: To determine the incidence of inborn error of metabolism from newborn screening with Tandem mass spectrometry in Thai population. **Methods:** A retrospective study by reviewing data from newborn screening at the laboratory in Queen Sirikit National Institute of Child Health in the year 2020 were done. **Results:** The total number of children who had the newborn screening done during ten months was 15,421. There were two children with the abnormal test. After confirmation tests, one child was diagnosed with primary carnitine deficiency, and the other child was diagnosed with maternal 3-methylcrotonyl-coenzyme A carboxylase deficiency. The incidence of inborn error of metabolism from this study was 1:15,421. **Conclusion:** The incidence of inborn error of metabolism from this study was lower than other studies. Further study in larger population is needed to determine the accurate incidence of Thai population.

Keywords: Inborn error of metabolism, incidence, newborn screening, rare diseases

บทคัดย่อ

ภูมิหลัง: โรคพันธุกรรมเมตาบอลิกที่ตรวจคัดกรองได้ด้วยเครื่องแมสสเปกโตรเมทรี เป็นกลุ่มโรคของความผิดปกติในการย่อยสลายกรดอะมิโน และกรดไขมัน โรคกลุ่มนี้เป็นโรคพันธุกรรมส่วนใหญ่ถ่ายทอดแบบยีนด้อย เป็นโรคหายาก มีอุบัติการณ์การเกิดโรคทั่วโลกประมาณ 1 ต่อ 3,000 - 10,000 ของทารกแรกเกิด

วัตถุประสงค์: ศึกษาอุบัติการณ์ของโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกที่ตรวจคัดกรองได้ด้วยเครื่องแมสสเปกโตรเมทรีในประชากรไทย

วิธีการ: รวบรวมข้อมูลย้อนหลังของการตรวจคัดกรองทารกแรกเกิด

ในระยะเวลา 10 เดือน ปี 2563 จากห้องปฏิบัติการสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข ผลจากการตรวจคัดกรองเด็กจำนวน 15,421 คน พบเด็ก 2 รายมีผลการตรวจผิดปกติ จากการตรวจยืนยันและวินิจฉัยโรคพบเด็ก 1 รายเป็นโรค primary carnitine deficiency และ อีกเด็ก 1 รายที่ผลผิดปกติ ผลการตรวจเด็กปกติ แต่มารดาเป็นโรค 3-methylcrotonyl-coenzyme A carboxylase deficiency อุบัติการณ์ของโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกกรดอะมิโน และกรดไขมัน เท่ากับ 1:15,421

สรุป: อุบัติการณ์ของโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกกรดอะมิโน และ กรด

ไขมัน จากข้อมูลเบื้องต้นของ สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี ต่ำกว่างานวิจัยอื่น ควรทำการศึกษาในจำนวนประชากรที่มากขึ้น เพื่อให้ได้ข้อมูลเป็นตัวแทนของประชากรชาวไทย

คำสำคัญ: พันธุกรรมเมตาบอลิก อุบัติการณ์ การตรวจคัดกรองทารกแรกเกิด โรคหายาก

บทนำ

โรคพันธุกรรมเมตาบอลิกเป็นหนึ่งในโรคหายาก เกิดจากพันธุกรรมที่ควบคุมน้ำย่อยในการย่อยสลายสารอาหารเปลี่ยนแปลงไปจากปกติ ทำให้สารอาหารไม่สามารถถูกย่อยได้ และสะสมในร่างกาย ทำให้มีอาการต่าง ๆ ตามชนิดของโรค ผู้ป่วยที่เป็นโรคนี้นักมีอาการตั้งแต่ อายุ 12-72 ชั่วโมง เพราะต้องเริ่มย่อยอาหารที่มีโปรตีน (นม) ส่วนใหญ่อาการที่เกิดขึ้น เช่น ซึม ไม่ดูดนม อาเจียน เป็นอาการไม่เฉพาะเจาะจง ประกอบกับอุบัติการณ์ของโรคที่น้อยมาก ทำให้ผู้ป่วยมักไม่ได้รับการวินิจฉัยโรคและรักษา อาการจะทรุดหนักมากขึ้น จนถึงเสียชีวิตได้ตั้งแต่อายุไม่กี่สัปดาห์ถ้าไม่ได้รับการวินิจฉัยโรคที่ถูกต้อง จึงได้มีการพัฒนาวิธีการตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดเพื่อค้นหาเด็กที่เป็นโรคนี้นี้ เพื่อให้เด็กได้รับการวินิจฉัยและเริ่มรักษาเร็วก่อนมีอาการวิกฤต หรือเสียชีวิต การรักษาโรคโดยส่วนใหญ่ คือ การจำกัดอาหารโปรตีนที่ผู้ป่วยขาดน้ำย่อยในการย่อยสลาย และให้ยาหรือสารบางอย่างเพื่อควบคุมรักษาโรค

การตรวจคัดกรองโรคกลุ่มนี้ในทารกแรกเกิดเริ่มมีครั้งแรก พ.ศ. 2505 โดยการตรวจคัดกรองโรค phenylketonuria ด้วยวิธี Guthrie โดยใช้เลือด 3-4 หยด หยดบนกระดาษกรอง และนำไปตรวจด้วย bacterial inhibition test ต่อมาได้มีการพัฒนาเพื่อเพิ่มขยายการตรวจให้ครอบคลุมได้จำนวนโรคมากขึ้น ด้วยการใช้ เครื่องแมสสเปกโตรเมทรี (Tandem mass spectrometry) ทำให้ตรวจคัดกรองโรคได้จำนวนโรคหลายโรคด้วยปริมาณเลือดเท่าเดิม พบว่าอุบัติการณ์การเกิดโรคสูงกว่ายุคก่อนมีการตรวจคัดกรองด้วยเครื่องแมสสเปกโตรเมทรี อาจเกิดจากผู้ป่วยที่เป็นโรคเหล่านี้ในยุคก่อนมีการตรวจคัดกรองด้วยเครื่องแมสสเปกโตรเมทรี ไม่ได้รับการวินิจฉัยโรค และเสียชีวิตในที่สุดเนื่องจากไม่ได้รับการรักษาเฉพาะโรค

โรคพันธุกรรมเมตาบอลิกที่ตรวจคัดกรองได้ด้วยเครื่องแมสสเปกโตรเมทรี เป็นกลุ่มโรคของความผิดปกติในการย่อยสลายกรดอะมิโน และกรดไขมัน โรคกลุ่มนี้เป็นโรคพันธุกรรม ส่วนใหญ่ถ่ายทอดแบบยีนด้อย เป็นโรคหายาก มีอุบัติการณ์การเกิดโรคประมาณ 1 ต่อ 3,000 - 10,000¹⁻⁴ ของทารกแรกเกิด จาก การตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดด้วยเครื่องแมสสเปกโตรเมทรี การตรวจคัดกรองโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกกรดอะมิโน และกรดไขมันด้วยเครื่องแมสสเปกโตรเมทรี เป็นการตรวจดูว่ามีกรดอะมิโนหรือกรดไขมันคั่งหรือสะสม (ระดับสูงกว่าค่าปกติ) ในเลือด ดังนั้นมีปัจจัยหลายอย่างที่กระทบต่อผลการตรวจ⁵⁻⁷ เช่น ได้รับสารอาหารทางหลอดเลือดดำ (parenteral nutrition) การได้รับเลือด

(blood transfusion) ยาปฏิชีวนะบางอย่างมีผลต่อกรดไขมัน (C5OH) ดังนั้นแนะนำให้ระบุข้อมูลเหล่านี้ในใบนำส่งเลือด เพื่อช่วยในการวิเคราะห์ผล

การตรวจคัดกรองทารกแรกเกิด ในประเทศไทย เริ่มตั้งแต่ พ.ศ. 2539 โดยการตรวจภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิด (congenital hypothyroidism) ซึ่งมีอุบัติการณ์ประมาณ 1:2,000 (1:1,690 - 1:2,476)⁸⁻⁹ ต่อมา มีการขยายการตรวจมากขึ้น เช่น โรค phenylketonuria (PKU) คัดกรองการได้ยิน คัดกรองโรคหัวใจผิดปกติแต่กำเนิดชนิดเขียว เป็นต้น อุบัติการณ์โรค phenylketonuria ของประเทศไทยประมาณ 1: 212,535¹⁰ ซึ่งต่ำมากเมื่อเทียบกับประเทศจีน¹ (1: 19,127) หรือสหรัฐอเมริกา³ (1:15,000) สาเหตุเกิดจากเชื้อชาติ ความชุกของโรคในแต่ละประเทศไม่เท่ากัน เมื่อ พ.ศ. 2557 ร.พ.ศิริราชได้เริ่มทำการตรวจคัดกรองโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกกรดอะมิโน และ กรดไขมันด้วยเครื่องแมสสเปกโตรเมทรี มีอุบัติการณ์ที่ 1:11,026⁴ ในปี2562 ทางสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินีได้รับพระราชทานเครื่องแมสสเปกโตรเมทรีมาใช้ในการทางแพทย์เพื่อประโยชน์ในการดูแลรักษาเด็กในประเทศ จึงได้เริ่มทำการตรวจคัดกรองโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกในการย่อยสลายกรดอะมิโน และกรดไขมันด้วยเครื่องแมสสเปกโตรเมทรี ในสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี ควบคู่กับภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ ใน ปี พ.ศ. 2563

วัตถุประสงค์และวิธีการ

รวบรวมข้อมูลย้อนหลังของการตรวจคัดกรองทารกแรกเกิด ที่ห้องปฏิบัติการ ณ สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี ในระยะเวลา 10 เดือน ของ ปี พ.ศ. 2563 เด็กคลอดก่อนกำหนด คือ เด็กที่มีอายุครรภ์น้อยกว่า 37 สัปดาห์ เด็กน้ำหนักน้อย คือ มีน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 2500 กรัม เด็กทุกคนจะได้รับการตรวจคัดกรอง โดยการเจาะเลือดที่ส้นเท้าที่อายุ 48 - 72 ชั่วโมง ผลการตรวจมี 3 ชนิด คือ ปกติ (negative) ก้ำกึ่ง (borderline) และ ผิดปกติ (positive) ถ้าในรายที่มีผลไม่ปกติ คือ ก้ำกึ่ง (borderline) และ ผิดปกติ (positive) จะถูกเจาะเลือดตรวจซ้ำครั้งที่ 2 เพื่อยืนยันว่า ผิดปกติจริงหรือไม่ (true positive) และ ในรายที่ผิดปกติจริง จะได้รับการตรวจเพิ่มเติมนำไปสู่การวินิจฉัยโรคและรักษา

ผล

จากการรวบรวมข้อมูลย้อนหลัง มีการตรวจคัดกรองในเด็กครั้งที่ 1 จำนวน 15,421 คน โดยมีเพศ ชาย:หญิง 7,996:7,385 เด็กทุกคนได้รับการเจาะเลือดส่วนใหญ่ที่ 48 -72 ชั่วโมง มีส่วนน้อยน้อยกว่าร้อยละ 1 ที่ไม่สามารถเจาะเลือดที่เวลากำหนดได้ ต้องเจาะที่ก่อนอายุ 48 ชั่วโมง หรือที่อายุมากกว่า 72 ชั่วโมง ข้อมูลประชากร น้ำหนักแรกเกิดแบ่งตามอายุครรภ์ ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลประชากร น้ำหนักแรกเกิด แบ่งตาม อายุครรภ์ ของทารกแรกเกิดที่ตรวจคัดกรองโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกกรดอะมิโน และกรดไขมัน

อายุครรภ์	จำนวนทารกแรกเกิด			น้ำหนัก (กรัม)	
	คน	ร้อยละ	ค่าเฉลี่ย	ส่วนเบี่ยงเบน	พิสัย
≤ 28 สัปดาห์	78	0.5	1,009	252	610 - 1,680
29 – 32 สัปดาห์	283	2	1,603	406	660 - 3,280
32 – 36 สัปดาห์	1,439	9	2,231	402	875 – 3,950
37 สัปดาห์ขึ้นไป	13,621	88.5	2,944	613	1,250 – 7,215
รวม	15,421	100			

ผลการตรวจคัดกรองโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกกรดอะมิโน และกรดไขมันด้วยเครื่องแมสสเปคโตรเมทรี (ตารางที่ 2) พบมีผลการตรวจ borderline สูงกว่าค่าปกติเล็กน้อย 171 ราย ส่วนใหญ่ เป็นเด็กคลอดก่อนกำหนด หรืออายุครรภ์น้อย ในกลุ่มที่อายุครรภ์น้อยมาก (< 28 สัปดาห์) อัตราการตรวจพบผลก้ำกึ่ง (borderline) สูงกว่ากลุ่มอื่นมาก

ตารางที่ 2 ผลการตรวจคัดกรองโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกกรดอะมิโน และกรดไขมัน

อายุครรภ์	จำนวนคน	ผลตรวจ Borderline จำนวนคน (ร้อยละ)	ผลตรวจ Positive จำนวนคน (ร้อยละ)	ยืนยันเป็นโรค ต่อ 100,000 ประชากร
≤ 28 สัปดาห์	78	24 (30)	0 (0)	0
29 – 32 สัปดาห์	283	40 (14)	1 (0.4)	0
32 – 36 สัปดาห์	1,439	28 (2)	4 (0.3)	0
37 สัปดาห์ขึ้นไป	13,621	79 (0.5)	15 (0.1)	12.97
รวม	15,421	171 (1)	20 (0.1)	12.97

ผลตรวจ borderline คือ ผลก้ำกึ่ง และมีข้อบ่งชี้อัตราส่วน (marker) ปกติ, ผลตรวจ positive คือ ผลผิดปกติมาก

พบเด็ก 2 รายมีผลการตรวจยืนยัน (หรือครั้งที่ 2) ผิดปกติ รายที่ 1 เป็นเด็กคลอดครบกำหนด อายุครรภ์ 39 สัปดาห์ น้ำหนักแรกเกิด 3,240 กรัม กินนมแม่ ผลตรวจเลือดครั้งที่อายุ 72 ชั่วโมง พบว่าผลตรวจ positive (กรดไขมัน C0 ต่ำ และข้อบ่งชี้อัตราส่วน marker ผิดปกติ) ผลการตรวจครั้งที่ 2 อายุ 8 วัน ยืนยันเช่นเดียวกับผลการตรวจครั้งแรก คือ กรดไขมัน C0 ต่ำมาก ผลการตรวจอื่น ๆ เพิ่มเติม ผลปัสสาวะ (urine organic acid) ของเด็กและมารดาเป็นปกติ ผลกรดไขมัน C0 ของมารดาปกติ ผลการตรวจทางพันธุกรรมพบการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่งยีน SLC22A5 2 ตำแหน่ง ยืนยันว่าเด็กเป็นโรค primary carnitine deficiency หนึ่งในโรคหายาก

รายที่ 2 เด็กคลอดครบกำหนด อายุครรภ์ 39 สัปดาห์ น้ำหนักแรกเกิด 2,120 กรัม กินนมแม่ ผลตรวจเลือดครั้งที่อายุ 72 ชั่วโมง พบว่าผลตรวจ positive (กรดไขมัน C5OH สูงมากและข้อบ่งชี้อัตราส่วน marker ผิดปกติ) ผลการตรวจครั้งที่ 2 อายุ 10 วัน ยังคงยืนยันกับผลการตรวจครั้งแรก (กรดไขมัน

C5OH สูงมากและข้อบ่งชี้อัตราส่วน marker ผิดปกติ) ผลการตรวจอื่น ๆ เพิ่มเติม ผลปัสสาวะ (urine organic acid) ของเด็กปกติ ผลกรดไขมัน C5OH ของมารดาสูงมาก และผลปัสสาวะ (urine organic acid) ของมารดาเข้าได้กับโรค 3-methylcrotonyl-coenzyme A carboxylase deficiency จึงสรุปว่ามารดาเป็นโรค 3-methylcrotonyl-coenzyme A carboxylase deficiency ที่ไม่มีอาการและเด็กปกติ

วิจารณ์

ผลการตรวจคัดกรองโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกกรดอะมิโน และกรดไขมัน พบผล borderline (สูงกว่าค่าปกติเล็กน้อย) อยู่ในกลุ่มเด็กคลอดก่อนกำหนด อายุครรภ์น้อย และพบความชุกของผลก้ำกึ่งสูงมากในกลุ่มอายุครรภ์น้อยมาก (< 28 สัปดาห์) ปัจจัยสำคัญที่มีผลกระทบ คือ เด็กกลุ่มนี้มักจะได้รับสารอาหารทางหลอดเลือดดำซึ่งจะมีกรดอะมิโนปริมาณสูง ทำให้เกิดผลบวกหลวง (false positive) ในบางประเทศมีแนวทางการตรวจคัดกรองในเด็กคลอด

ก่อนกำหนด แนะนำให้ตรวจคัดกรองซ้ำ ครั้งที่ 2 เมื่อหยุดให้สารอาหารทางหลอดเลือดดำ (ให้น้ำตาลทางหลอดเลือดดำอย่างเดียวแทน) อย่างน้อย 4-6 ชั่วโมง และเก็บเลือดจากการเจาะที่เส้นหาแทนการเจาะเลือดจากเส้นเลือดดำ ทำให้ลดผลบวกปลอมได้⁵⁻⁷

การให้สารอาหารทางหลอดเลือดดำมีผลกระทบต่อผลการตรวจกรดอะมิโน ซึ่งพบว่าการเริ่มให้สารอาหารทางหลอดเลือดดำในเด็กคลอดก่อนกำหนดโดยเฉพาะเด็กที่มีอายุครรภ์น้อยมาก ๆ ตั้งแต่อายุ 1 – 2 วัน เป็นมาตรฐานการดูแลเด็กกลุ่มนี้ ข้อมูลปัจจัยต่างๆที่มีผลต่อการตรวจดังที่เด็กกล่าวมาแล้ว ควรมีการระบุในข้อมูลของเด็กพร้อมกับตัวอย่างเลือดที่ส่งตรวจ เพื่อช่วยวิเคราะห์แปลผลลดการเจาะเลือดซ้ำเนื่องจากผลบวกปลอม

การที่เด็กมีผลเลือดผิดปกติ บางครั้งเกิดจาก มารดาเป็นโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกแบบไม่มีอาการ หรือ อาการน้อยมาก ซึ่งส่วนใหญ่ไม่ทราบจนกระทั่งผลการตรวจคัดกรองของลูกผิดปกติ จึงนำไปสู่การวินิจฉัยโรคในมารดา¹²⁻¹⁴ ดังเช่นเด็กในรายที่ 2 ดังนั้นเมื่อเด็กมีผลเลือดผิดปกติ อาจต้องตรวจเลือดมารดา ในการหาสาเหตุหรือวินิจฉัยโรคด้วย

อุบัติการณ์ของโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกกรดอะมิโน และกรดไขมัน เท่ากับ 1:15,421 เมื่อเทียบกับการศึกษาของที่อื่น ๆ ดังตารางที่ 3 พบว่าอุบัติการณ์ต่ำมาก อาจเป็นเพราะจำนวนเด็กที่คัดกรองน้อย คงต้องทำการศึกษาในจำนวนประชากรที่มากขึ้นเพื่อให้ได้ข้อมูลที่แท้จริงของประชากรไทย

ตารางที่ 3 อุตบัติการณ์ในต่างประเทศของโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกกรดอะมิโน และกรดไขมัน จากการตรวจคัดกรองโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกกรดอะมิโน และ กรดไขมันด้วยเครื่องแมสสเปคโตรเมทรี เปรียบเทียบกับการศึกษา¹

แหล่งข้อมูล	จำนวนคัดกรอง	อุบัติการณ์
รพ ศิริราช ⁴	99,234	1:11,026
จีน ¹	401,660	1:3,618
ออสเตรเลีย ²	362,000	1:6,369
อเมริกา ³	755,698	1:6,939
รพ เด็ก	15,421	1:15,421

สรุป

อุบัติการณ์ของโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกกรดอะมิโน และกรดไขมันในประเทศไทย ยังมีข้อมูลไม่มาก จากข้อมูลเบื้องต้นของสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี พบ 1:15,000 คงต้องทำการศึกษาในจำนวนประชากรที่มากขึ้นเพื่อให้ได้ข้อมูลที่แท้จริง

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณทุนพระราชทานสำหรับเครื่องแมสสเปคโตรเมทรี และกรมการแพทย์ ที่สนับสนุนงบประมาณในโครงการการตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกกรดอะมิโนและกรดไขมัน

เอกสารอ้างอิง

1. Ma S, Guo Q, Zhang Z, He Z, Yue A, Song Z, et al. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry in newborns from Xinxiang city in China. *J Clin Lab Anal.* 2020; 34(5):e23159.
2. Wilcken B, Wiley V, Hammond J, Carpenter K. Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry. *N Engl J Med.* 2003; 348(23):2304-12.
3. Feuchtbaum L, Lorey F, Faulkner L, Sherwin J, Currier R, Bhandal A, Cunningham G. California's experience implementing a pilot newborn supplemental screening program using tandem mass spectrometry. *Pediatrics.* 2006; 117(5 Pt 2):S261-9.
4. Liammongkolkul S., Sanomcham K., Vatanavicharn N., Sathienkijkanchai A, Ranieri E., Wasant P Expanded newborn screening program in Thailand. *Ann Transl Med.* 2017; 5(Suppl 2): AB133.
5. Ramaswamy M, Anthony Skrinska V, Fayed Mitri R, Abdoh G. Diagnosis of Carnitine Deficiency in Extremely Preterm Neonates Related to Parenteral Nutrition: Two Step Newborn Screening Approach. *Int J Neonatal Screen.* 2019; 5(3):29.
6. Newborn Screening Guide for Hospitals January 2021 Michigan Department of Health and Human services.

7. Chace DH, De Jesús VR, Lim TH, Hannon WH, Clark RH, Spitzer AR. Detection of TPN contamination of dried blood spots used in newborn and metabolic screening and its impact on quantitative measurement of amino acids. *Clin Chim Acta*. 2011; 412(15-16):1385-90.
8. Wiwanitkit V. Neonatal screening for hypothyroidism in Thailand: A summary. *Endocrinologist* 2006;16:255-6
9. Kuptanon C., Sawasdivorn S., Kabchan P. Congenital Hypothyroidism from Newborn Screening in Thailand *Hsri-journal* 2018; 2(3):452-455
10. Pangkanon S, Charoensirawatana W, Janejai N, Boonwanich W, Chaisomchit S. Detection of phenylketonuria by the newborn screening program in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2009; 40(3):525-9.
11. Mandel SJ, Hermos RJ, Larson CA, Prigozhin AB, Rojas DA, Mitchell ML. Atypical hypothyroidism and the very low birthweight infant. *Thyroid*. 2000; 10:693–5.
12. Lee SH, Hong YH. Asymptomatic maternal 3-methylcrotonylglycinuria detected by her unaffected baby's neonatal screening test. *Korean J Pediatr*. 2014; 57(7):329-32.
13. El-Hattab AW, Li FY, Shen J, Powell BR, Bawle EV, Adams DJ, et al. Maternal systemic primary carnitine deficiency uncovered by newborn screening: clinical, biochemical, and molecular aspects. *Genet Med*. 2010; 12(1):19-24.
14. Yahyaoui R, Blasco-Alonso J, Gonzalo-Marín M, Benito C, Serrano-Nieto J, González-Gallego I, et al. Metabolic Serendipities of Expanded Newborn Screening. *Genes (Basel)*. 2020; 11(9):1018.