ช่วงค่าอ้างอิงฮอร์โมนไทรอยด์สติมูเลติงของทารกเกิดก่อนกำหนดและน้ำหนักแรกเกิดน้อย

จารณี พึ่งโพธิ์สภ เพ็ญพรรณ ทองเงา ปิยนันท์ ทิพย์ละคร เพียงกมล เทียมศิริ เปี่ยมนุกูล กระเสาร์ และ หรรษา ไทยศรี

สถาบันชีววิทยาศาสตร์ทางการแพทย์ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ นนทบุรี 11000

บทคัดย่อ ทารกเกิดก่อนกำหนดและ/หรือทารกน้ำหนักแรกเกิดน้อย มีระดับ thyroid stimulating hormone (TSH) ต่ำ ทำให้การตรวจคัดกรองได้ผลลบลวงและไม่พบทารกที่เป็นภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์แต่กำเนิด (congenital hypothyroidism) เพื่อหาช่วงค่าอ้างอิง (reference intervals; RIs) ที่ 2.5th-97.5th percentile และเวลาที่เหมาะสมสำหรับตรวจคัดกรองซ้ำ การศึกษานี้ได้วิเคราะห์ระดับ TSH ของทารกแรกเกิดอายุ 2-7 วัน จากข้อมูลระดับ TSH รวมถึงอายุครรภ์ (gestation ages; GAs) หน่วยเป็นสัปดาห์ และน้ำหนักแรกเกิด (birth weights; BWs) หน่วยเป็นกรัม ย้อนหลัง 2 ปี (2563-2564) ของศูนย์ปฏิบัติการตรวจคัดกรองสุขภาพทารกแรกเกิดแห่งชาติ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ โดยแบ่งทารกเป็น 8 กลุ่ม ตาม GAs และ BWs พบว่า BW ที่ต่ำลงไม่มีผลต่อระดับ TSH ของทารกเกิดที่ GA ≥ 37 ในขณะที่ระดับ TSH ของทารกเกิดที่ GA ≤ 36 มีแนวโน้มต่ำลงตาม GA และ BW ที่ลดลงของทารก ผลการศึกษาพบว่าระดับ TSH ของทารกเกิดที่ GA 32-36 มีค่าใกล้เคียงกับทารกเกิดครบกำหนด โดยกลุ่มทารกที่มี BW มากกว่าหรือเท่ากับ 2,500, 1,500-2,499 และ 1,000-1,499 มี TSH RIs (ในหน่วย mU/L) เท่ากับ 1.67-13.68, 1.56-13.81 และ 0.93-14.46 ตามลำดับ ในขณะที่ทารกเกิดที่ GA < 32 มีค่า TSH RIs ต่ำลงอย่างเห็นได้ชัดในช่วง 0.07-7.22, 0.89-10.14 และ 1.14-10.67 สำหรับทารกเกิดที่ GA < 28 BW < 1,000-2,499, GA 28-31 BW 1,000-1,499 และ GA 28-31 BW 1,500-2,499 ตามลำดับ ดังนั้นเพื่อป้องกันการเกิดผลลบลวงจากการตรวจคัดกรอง TSH ในทารกเกิดก่อนกำหนด จึงควรตรวจซ้ำที่อายุของทารกนับจากวันที่มารดามีประจำเดือนครั้งสุดท้ายจนถึงปัจจุบันที่ 32 สัปดาห์ และ ≥ 34 สัปดาห์ ตามลำดับ

คำสำคัญ: ฮอร์โมนไทรอยด์สติมูเลติง, ช่วงค่าอ้างอิง, เกิดก่อนกำหนด, ทารกน้ำหนักแรกเกิดน้อย, ภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์แต่กำเนิด

Corresponding author E-mail: jaranee.p@dmsc.mail.go.th

Received: 30 October 2022 *Revised: 22 March 2023* *Accepted: 22 March 2023*

บทนำ

กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ โดยศูนย์ปฏิบัติการตรวจคัดกรองสุขภาพทารกแรกเกิดแห่งชาติ (ศปก.) ได้ให้บริการตรวจคัดกรองภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์แต่กำเนิด (congenital hypothyroidism; CHT) ด้วยการตรวจหาระดับฮอร์โมนไทรอยด์สติมูเลติง (thyroid stimulating hormone; TSH) ในตัวอย่างกระดาษซับเลือดที่เก็บจากทารกแรกเกิดอายุมากกว่า 48 ชั่วโมง โดยใช้น้ำยาตรวจวิเคราะห์ชนิด enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) ที่ ศปก. พัฒนาและผลิตขึ้นใช้เอง ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2539[1] ซึ่งผลการตรวจคัดกรองระดับ TSH ในตัวอย่างกระดาษซับเลือดที่มีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 25 มิลลิยูนิตต่อลิตร (milli unit per liter; mU/L) ถือเป็นผลผิดปกติ (TSH cutoff ≥ 25 mU/L) มีความเสี่ยงต่อการเป็นโรค CHT[1] และต้องตรวจยืนยันซ้ำด้วยการตรวจหาระดับ TSH และ free thyroxine (FT4) ในตัวอย่างซีรัมของทารก โดยทารกในช่วงอายุ 1 เดือน ที่มีระดับ TSH สูงกว่า 11 mU/L และระดับ FT4 น้อยกว่า 0.83 นาโนกรัมต่อเดซิลิตร ให้ถือว่าทารกนั้นเป็นโรค CHT[2] ทารกที่ได้รับการวินิจฉัยและรักษาด้วยการให้ยา levothyroxine (L-T4) อย่างรวดเร็วภายในอายุ 2–4 สัปดาห์ หลังคลอด สามารถป้องกันการเกิดภาวะสติปัญญาบกพร่องจากการขาดฮอร์โมนไทรอยด์ในทารกแรกเกิดได้[3-5] แต่หากได้รับการรักษาล่าช้าจะไม่สามารถแก้ไขสติปัญญาบกพร่องและพัฒนาการทางร่างกายของทารกได้[6,7] จากการดำเนินงานของ ศปก. ในปี พ.ศ. 2559-2561 พบอุบัติการณ์ของโรค CHT ในประเทศไทยเท่ากับ 5.55 ต่อทารกเกิด 10,000 ราย[8]

แนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรค CHT ปี พ.ศ. 2564 ของสมาคมต่อมไร้ท่อเด็กและวัยรุ่นไทย[5] มีแนวปฏิบัติในการวินิจฉัยโรค CHT ในทารกเกิดก่อนกำหนดที่อายุครรภ์น้อยกว่า 37 สัปดาห์ (preterm; PT) และทารกมีน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 2,500 กรัม (low birth weight; LBW) ให้ทารกในกลุ่มดังกล่าวต้องส่งตัวอย่างตรวจคัดกรองโรค CHT จำนวน 2 ครั้ง คือ เมื่อแรกเกิด (อายุ 48–72 ชั่วโมง) และเมื่อทารกอายุประมาณ 2 สัปดาห์ ในกรณีที่ทารกเกิดเมื่ออายุครรภ์น้อยกว่า 32 สัปดาห์ แนะนำให้ตรวจคัดกรองซ้ำทุก 2 สัปดาห์ จนอายุครรภ์ครบ 37 สัปดาห์ ทั้งนี้เพื่อป้องกันการเกิดผลลบลวง (false negative) จากสาเหตุที่แกนของไฮโปทาลามัส-พิทูอิทารี-ไทรอยด์ (Hypothalamic-pituitary-thyroid axis) ของทารก PT และ/หรือ LBW ยังพัฒนาได้ไม่สมบูรณ์ ทำให้หลั่ง TSH ได้ล่าช้าหรือน้อยกว่าทารกปกติ การตรวจคัดกรองเพียงครั้งเดียวเมื่อตอนแรกเกิดอาจได้ค่า TSH ต่ำ การใช้ค่า TSH cutoff เท่ากับของทารกปกติ จึงทำให้เกิดเป็นผลลบลวงได้[9,10] มีรายงานการศึกษาถึงระดับ TSH ของทารกแรกเกิดโดยทารกปกติที่อายุแรกเกิดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 6 วัน มีค่าปกติ (normal range) ของ TSH อยู่ในช่วง 0.7–15.2 mU/L[2] และมีการศึกษาพบว่าทารกปกติที่อายุ 49–72 ชั่วโมง มีช่วงค่าอ้างอิง (reference interval) ของ TSH ที่เปอร์เซ็นต์ความถี่สะสมที่ 2.5^{th} - 97.5^{th} เปอร์เซ็นไทล์ (2.5^{th}–97.5^{th} percentiles) เท่ากับ 1.00–17.30 mU/L[11] สำหรับทารก PT เกิดที่อายุครรภ์ 31–34 สัปดาห์ และ 25–36 สัปดาห์ มีระดับ TSH ที่อายุ 7 วัน เท่ากับ 3.60±4.80 ($\overline{X}$±SD)[2,12] และ 0.80–2.00 mU/L[13] ตามลำดับ ส่วนทารก PT และ LBW ซึ่งเกิดที่อายุครรภ์ 22–27 สัปดาห์ มีน้ำหนักแรกเกิดเฉลี่ย 811 กรัม และเกิดที่อายุครรภ์ 28–31 สัปดาห์ มีน้ำหนักแรกเกิดเฉลี่ย 1,383 กรัม มีระดับ TSH อ้างอิงที่อายุ 3–4 สัปดาห์ ที่ 25^{th}–95^{th} percentiles เท่ากับ 8.20–9.00 และ 11.00–11.80 mU/L ตามลำดับ[14] นอกจากนี้พบว่าทารก PT และ LBW ซึ่งเกิดที่อายุครรภ์ 26–36 สัปดาห์ มีน้ำหนักแรกเกิดเฉลี่ย 1,923.3 กรัม มีช่วงค่า TSH อ้างอิงที่อายุ 2–3 สัปดาห์ ที่ 25^{th}-95^{th} percentiles เท่ากับ 1.01–10.14 mU/L[15] เป็นต้น

ในปี พ.ศ. 2564 ศปก. ได้ตรวจคัดกรองโรค CHT ในทารกแรกเกิดจำนวน 501,882 ราย ในจำนวนนี้มีทารกเกิดก่อนกำหนด จำนวน 43,502 ราย (ร้อยละ 8.67) ทารกน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 2,500 กรัม จำนวน 47,465 ราย (ร้อยละ 9.46) และทารกเกิดก่อนกำหนดและมีน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 2,500 กรัม จำนวน

23,141 ราย (ร้อยละ 4.61) ซึ่งทารกจำนวนทั้งหมดนี้ต้องถูกเก็บตัวอย่างเพื่อส่งตรวจคัดกรองซ้ำครั้งที่ 2 ถึงแม้ว่าการตรวจคัดกรองโรค CHT ซ้ำช่วยป้องกันการเกิดผลลบลวงได้ แต่การดำเนินการดังกล่าวทำให้ต้นทุนต่อหน่วยของการตรวจคัดกรองโรค CHT สูงขึ้น เพิ่มภาระงานของเจ้าหน้าที่ในการติดตามทารก การเก็บและนำส่งตัวอย่างเพื่อตรวจคัดกรองซ้ำ มีความเสี่ยงที่อาจจะไม่สามารถติดตามตัวอย่างได้ การวินิจฉัยโรคช้ากว่าทารกปกติ คณะผู้วิจัยจึงได้วิเคราะห์ช่วงค่าอ้างอิงของ TSH ในตัวอย่างกระดาษซับเลือดของทารกที่เกิดก่อนกำหนด ทารกน้ำหนักน้อยและทารกปกติที่ส่งตรวจคัดกรองโรค CHT ในช่วงปี พ.ศ. 2563 และ 2564 สำหรับนำไปใช้เป็นเกณฑ์อ้างอิงสำหรับตรวจวินิจฉัยและติดตามตัวอย่างตรวจคัดกรองโรคซ้ำในกลุ่มตัวอย่างดังกล่าว เพื่อเป็นการเพิ่มประสิทธิภาพการให้บริการตรวจคัดกรองโรค CHT

วัสดุและวิธีการ

เกณฑ์การคัดเลือกข้อมูล

การศึกษานี้เป็นแบบย้อนหลัง (retrospective study) โดยรวบรวมข้อมูลผลการตรวจวิเคราะห์ TSH ในตัวอย่างกระดาษซับเลือดของทารก 4 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มทารกปกติเกิดที่อายุครรภ์ ≥ 37 สัปดาห์ และมีน้ำหนักแรกเกิด ≥ 2,500 กรัม กลุ่มทารกเกิดที่อายุครรภ์ ≥ 37 สัปดาห์ และมีน้ำหนักแรกเกิด < 2,500 กรัม กลุ่มทารกเกิดที่อายุครรภ์ < 37 สัปดาห์และมีน้ำหนักแรกเกิด ≥ 2,500 กรัม และกลุ่มทารกเกิดที่อายุครรภ์ < 37 สัปดาห์และมีน้ำหนักแรกเกิด < 2,500 กรัม ที่ส่งตรวจคัดกรองโรค CHT ในปี พ.ศ. 2563 และ 2564

ตัวอย่างกระดาษซับเลือดของทารกที่นำข้อมูลมาศึกษาต้องมีคุณสมบัติ ดังนี้ (1) เป็นทารกไทยที่ถูกเจาะเก็บเลือดลงบนกระดาษซับที่อายุ 2–7 วัน โดยใบประวัติไม่ระบุว่าเป็นโรคหรือมีภาวะผิดปกติ เช่น ปอดอักเสบ (pneumonia) ภาวะติดเชื้อเร็ว (early onset sepsis; EOS) ภาวะหายใจลำบาก (respiratory distress syndrome; RDS) หรือ หายใจเร็วชั่วคราว (transient tachypnea of the newborn; TTNB) ภาวะสูดสำลักขี้เถ้า (meconium aspiration syndrome; MAS) เป็นต้น รวมทั้งต้องไม่ได้รับยาปฏิชีวนะหรือยาอื่น เช่น แอมพิซิลลิน (ampicillin) เพนนิซิลลิน (penicillin) เจนตามัยซิน (gentamicin) คลอกซาซิลิน (cloxacillin) เซโฟแทกซีม (cefotaxime) เป็นต้น (2) ตัวอย่างกระดาษซับเลือดมีสภาพบูรณ์ โดยมีหยดเลือดเต็มวงที่ซึมทะลุถึงด้านหลังของวงกระดาษ และไม่ปนเปื้อนเชื้อจุลินทรีย์และ/หรือสารเคมี และ (3) มีผลตรวจวิเคราะห์หาระดับ TSH ด้วยชุดน้ำยา ELISA ของ ศปก. และใช้เครื่องตรวจวิเคราะห์อิมมูโนเอสเสย์อัตโนมัติแบบการวัดสีในการตรวจวิเคราะห์ที่ผลการตรวจคัดกรองโรค CHT เป็นผลลบ (TSH < 25 mU/L)

การแบ่งกลุ่มทารกแรกเกิด

นำข้อมูลผลการวิเคราะห์ระดับ TSH ของทารกแรกเกิดที่ผ่านการคัดเลือกตามเกณฑ์มาจัดกลุ่ม โดยแยกตามอายุครรภ์[16] และน้ำหนักแรกเกิด[17] ตามเกณฑ์องค์การอนามัยโลก (World Health Organization; WHO) ดังนี้

1. ทารกเกิดที่อายุครรภ์น้อยมากที่สุด (extremely preterm; EPT) อายุครรภ์ < 28 สัปดาห์
2. ทารกเกิดที่อายุครรภ์น้อยมาก (very preterm; VPT) อายุครรภ์ 28–31 สัปดาห์
3. ทารกเกิดที่อายุครรภ์น้อย (preterm; PT) อายุครรภ์ 32–36 สัปดาห์
4. ทารกเกิดที่อายุครรภ์ปกติ อายุครรภ์ ≥ 37 สัปดาห์
5. ทารกเกิดที่น้ำหนักน้อยมากที่สุด (extremely low birth weight; ELBW) น้ำหนัก < 1,000 กรัม
6. ทารกเกิดที่น้ำหนักน้อยมาก (very low birth weight; VLBW) น้ำหนัก 1,000–1,499 กรัม
7. ทารกเกิดที่น้ำหนักน้อย (low birth weight; LBW) น้ำหนัก 1,500–2,499 กรัม
8. ทารกเกิดที่น้ำหนักปกติ น้ำหนัก ≥ 2,500 กรัม

การตรวจวิเคราะห์ระดับ TSH

ตรวจคัดกรองโรค CHT ด้วยการตรวจวัดระดับ TSH ในตัวอย่างกระดาษซับเลือด โดยใช้ชุดน้ำยา ELISA ของศปก. ที่พัฒนาและผลิตขึ้นใช้เอง ชุดน้ำยาทุก lot การผลิตผ่านการทวนสอบความถูกต้องทางด้านความเที่ยง (precision) มีค่าสัมประสิทธิ์ความผันแปร (coefficient of variation; CV) น้อยกว่าร้อยละ 20 ความแม่นยำ (accuracy) มีร้อยละการกลับคืน (%recovery) ของสารมาตรฐาน TSH อยู่ในช่วง 80–120 ความไว (sensitivity) พบขีดจำกัดการตรวจพบ (limit of detection) และขีดจำกัดการวัดเชิงปริมาณ (limit of quantification) ของ TSH มีค่าในช่วง 0.20–3.00 mU/L มีความเป็นเส้นตรง (linearity) ของช่วงความเข้มข้น TSH ที่ค่า correlation coefficient (r) มากกว่า 0.9900 อยู่ในช่วง 1–90 mU/L และมีความจำเพาะ (specificity) โดยไม่พบปฏิกิริยาข้ามกับฮอร์โมนฮิวแมนคลอริโอนิคโกนาโดโทรปิน (human chorionic gonadotropin; HCG) ฮอร์โมนโฟลิเคิลสติมูเลติง (follicle stimulating; FSH) และฮอร์โมนลูทิไนซิง (luteinizing hormone; LH)[18,19]

ตรวจวิเคราะห์ระดับ TSH โดยใช้เครื่องอิมมูโนเอสเสย์อัตโนมัติแบบการวัดสี (Explorer™ G3 Workstation; PerkinElmer, USA) มีขั้นตอนเตรียมตัวอย่าง โดยเจาะกระดาษซับเลือดที่มีสารมาตรฐาน TSH ความเข้มข้น 0, 5, 10, 20, 40, 80 และ 160 mU/L และตัวอย่างกระดาษซับเลือดของทารกให้มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 1/8 นิ้ว จำนวน 1 วง (เท่ากับปริมาตรซีรัม 1.37–1.71 ไมโครลิตร) ใส่ในไมโครไตเตอร์เพลทชนิด 96 หลุม ที่เคลือบด้วย mouse anti-TSH เติมบัฟเฟอร์สำหรับสกัดเลือดออกจากกระดาษซับปริมาตร 150 ไมโครลิตร นำเพลทเก็บในกล่องพลาสติกที่มีความชื้นปิดกล่องให้สนิทและวางไว้ที่อุณหภูมิห้องเป็นระยะเวลา 16–18 ชั่วโมง เมื่อครบเวลาเทของเหลวและกระดาษซับทิ้ง ล้างเพลทด้วยน้ำเกลือ 1 ครั้ง ซับเพลทให้แห้ง แล้วนำเพลทเข้าเครื่องตรวจวิเคราะห์อัตโนมัติ ซึ่งมีขั้นตอนเติมบัฟเฟอร์สำหรับล้างเพลท ปริมาตร 300 ไมโครลิตร ล้างเพลทซ้ำ 3 ครั้ง จากนั้นเติมสารละลายคอนจูเกทของ anti-TSH-HRP ปริมาตร 100 ไมโครลิตร ลงในไมโครไตเตอร์เพลท บ่มปฏิกิริยาเป็นระยะเวลา 100 นาที ที่อุณหภูมิห้อง ล้างเพลทซ้ำ 3 ครั้ง เติมสารละลายที่ทำให้เกิดสีปริมาตร 150 ไมโครลิตร ลงในไมโครไตเตอร์เพลท วางเพลทไว้ในที่มืด เมื่อครบเวลา 20 นาที เติมสารละลายหยุดปฏิกิริยาปริมาตร 50 ไมโครลิตร ลงในไมโครไตเตอร์เพลทวัดค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 450:620 นาโนเมตร ประมวลผลการตรวจวิเคราะห์ด้วยโปรแกรมการประมวลผล (Gen5 3.09; Agilent Technologies, USA) สร้างเส้นโค้งมาตรฐานจากค่าการดูดกลืนแสงและความเข้มข้นต่างๆ ของสารมาตรฐาน TSH ในกระดาษซับเลือด นำค่าการดูดกลืนแสงของตัวอย่างกระดาษซับเลือดมาเทียบกับเส้นโค้งมาตรฐานเพื่ออ่านค่าความเข้มข้น โดยค่าความเข้มข้นที่ได้เป็นค่าความเข้มข้นของ TSH ในซีรัม

การวิเคราะห์ช่วงค่า TSH อ้างอิง

นำข้อมูลระดับ TSH ของทารกแรกเกิดมาวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติโดยใช้โปรแกรม IBM® SPSS Statistics version 23 (IBM Corp., New York, USA) โดยขั้นตอนการวิเคราะห์ช่วงค่า TSH อ้างอิงมีรายละเอียด ดังนี้

การตัดข้อมูล TSH ที่เป็นค่าผิดปกติออกจากชุดข้อมูล

ตัดข้อมูล TSH ที่เป็นค่าผิดปกติ (outliers) ออกจากชุดข้อมูลด้วยวิธีของ Turkey[20] โดยคำนวณจากสูตร

ข้อมูลค่าผิดปกติ = ข้อมูลที่มีค่าน้อยกว่า Q_1–1.5 IQR
และมีค่ามากกว่า Q_3+1.5 IQR

Q_1 = ค่าของข้อมูลที่เปอร์เซ็นต์ไทล์เท่ากับ 25

Q_3 = ค่าของข้อมูลที่เปอร์เซ็นต์ไทล์เท่ากับ 75

IQR = Q_3–Q_1 (interquartile range)

หลังจากตัด TSH ค่าผิดปกติออกจากชุดข้อมูลแล้ว คำนวณหา TSH ค่าผิดปกติซ้ำจนไม่พบข้อมูลค่าผิดปกติในชุดข้อมูลอีก โดยหลังจากตัดข้อมูลค่า TSH ผิดปกติออกไปแล้วต้องมีจำนวนตัวอย่างของทารกแรกเกิดแต่ละกลุ่มไม่น้อยกว่า 120 ตัวอย่าง[21]

การวิเคราะห์ช่วงค่า TSH อ้างอิง

วิเคราะห์ช่วงค่า TSH อ้างอิง[21] โดยนำชุดข้อมูลที่ตัดค่า TSH ผิดปกติออก นำมาตรวจสอบการแจกแจงของข้อมูลว่าเป็นแบบปกติ (normal distribution) หรือไม่ โดยใช้สถิติ Kolmogorov-smirnov ทดสอบที่ระดับนัยสำคัญ ($\propto$) เท่ากับ 0.05 ชุดข้อมูล TSH ที่มีการแจกแจงแบบปกติให้วิเคราะห์ช่วงค่าอ้างอิง โดยใช้วิธีพารามิเตอร์ (parametric method) โดยคำนวณค่าเฉลี่ยเลขคณิต (mean; $\overline{X}$) และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation; SD) ช่วงค่า TSH อ้างอิงเท่ากับ $\overline{X}\pm2SD$ และทดสอบความแตกต่างของระดับ TSH ระหว่างกลุ่มตัวอย่าง ด้วยการวิเคราะห์ความแปรปรวนแบบทางเดียวชนิด Completely randomized design ที่ $\propto$ เท่ากับ 0.05

กรณีที่ชุดข้อมูล TSH มีการแจกแจงแบบไม่ปกติ (non-normal distribution) ให้เปลี่ยนแปลงรูปแบบข้อมูลโดยใช้ Box-Cox transformation แล้วใช้สถิติ Kolmogorov-smirnov ตรวจสอบการแจกแจงของข้อมูลที่ระดับนัยสำคัญ 0.05 ถ้าพบว่าชุดข้อมูลมีการแจกแจงแบบปกติ ให้วิเคราะห์ช่วงค่าอ้างอิงโดยใช้วิธีพารามิเตอร์ ($\overline{X}\pm2SD$) แต่กรณีที่พบว่าชุดข้อมูลยังคงมีการแจกแจงแบบไม่ปกติ โดยขนาดตัวอย่างมีจำนวนมากกว่าหรือเท่ากับ 120 ตัวอย่าง และมีค่า skewness (K) มากกว่าเท่ากับ 0.5 ให้วิเคราะห์ช่วงค่า TSH อ้างอิงด้วยวิธีไม่ใช้พารามิเตอร์ (non-parametric method) คำนวณค่ามัธยฐานและค่า TSH อ้างอิงที่เปอร์เซ็นต์ความถี่สะสม (cumulative frequency) ของข้อมูล โดยช่วงค่า TSH อ้างอิง คือ ช่วงของค่า TSH ที่เปอร์เซ็นต์ความถี่สะสมที่ 2.5^{th}–97.5^{th} percentiles และทดสอบความแตกต่างของระดับ TSH ระหว่างกลุ่มตัวอย่าง ด้วยการวิเคราะห์ความแปรปรวนแบบทางเดียว โดยใช้ Kruskal-Wallis test ที่ $\propto$ เท่ากับ 0.05

การขออนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาการศึกษาวิจัยในคน

ใช้ข้อมูลตัวอย่างจากโครงการวิจัยที่ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาการศึกษาวิจัยในคน กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ รหัสโครงการวิจัยที่ 8/2564 เมื่อวันที่ 8 มิถุนายน 2564

ผล

เมื่อจำแนกกลุ่มทารกแรกเกิดตามอายุครรภ์มารดาที่ทารกเกิดและน้ำหนักแรกเกิดตามเกณฑ์ WHO สามารถแบ่งได้เป็น 8 กลุ่ม ดังแสดงในตารางที่ 1 โดยจำนวนทารกแรกเกิดที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกข้อมูลมีทั้งหมด 131,812 ตัวอย่าง หลังจากตัดข้อมูลค่า TSH ผิดปกติออกจากกลุ่มตัวอย่างทำให้เหลือจำนวนตัวอย่างของทารกแรกเกิด 128,496 ตัวอย่าง ซึ่งอายุครรภ์มารดาที่ทารกเกิดน้อยสุดและมากสุด มีค่าเท่ากับ 21 และ 48 สัปดาห์ ตามลำดับ ส่วนน้ำหนักของทารกแรกเกิดน้อยสุดและมากสุด มีค่าเท่ากับ 556 และ 6,030 กรัม ตามลำดับ โดยกลุ่ม 4 ทารก EPT และ ELBW to LBW (GA < 28 สัปดาห์ BW < 1,000–2,499 กรัม) เป็นการจัดรวมทารก ELBW, VLBW และ LBW ให้อยู่ในกลุ่มเดียวกัน เพื่อให้มีตัวอย่างไม่น้อยกว่า 120 ตัวอย่าง ซึ่งเหมาะสมต่อการวิเคราะห์ช่วงค่า TSH อ้างอิง

จากการทดสอบการแจกแจงข้อมูล TSH พบว่าข้อมูล TSH ของทุกกลุ่มทารกแรกเกิดมีการแจกแจงแบบไม่ปกติทั้งก่อนและหลังการเปลี่ยนแปลงข้อมูลด้วย Box-Cox transformation (p < 0.05) จึงวิเคราะห์ช่วงค่า TSH อ้างอิงที่ 2.5^{th}–97.5^{th} percentiles ค่ามัธยฐาน ดังแสดงในตารางที่ 2 โดยพบว่าทารกเกิดครบอายุครรภ์ที่ GA ≥ 37 สัปดาห์ มีช่วงค่า TSH อ้างอิงและมัธยฐานไม่ต่ำลงตามน้ำหนักแรกเกิดที่ลดลง ในขณะที่ทารกเกิดก่อนกำหนดที่ GA ≤ 36 สัปดาห์ มีช่วงค่า TSH อ้างอิงและมัธยฐานต่ำลงตามอายุครรภ์และน้ำหนักแรกเกิดที่ลดลง โดยทารก EPT และ ELBW to LBW (GA < 28 สัปดาห์ BW < 1,000–2,499 กรัม) มีช่วงค่า TSH อ้างอิงและมัธยฐานต่ำสุดที่ 0.07–7.22 และ 2.34 mU/L ตามลำดับ ซึ่งค่าล่างมีค่าใกล้ศูนย์และค่าบนของช่วงค่า TSH อ้างอิงและมัธยฐาน มีค่าต่ำกว่าทารกปกติ 1.35 และ 2.62 เท่า ตามลำดับ และเมื่อทดสอบด้วย Kruskal-Wallis test พบว่าระดับ TSH ของกลุ่มทารกแรกเกิดทั้ง 8 กลุ่ม มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p < 0.05)

ตารางที่ 1 กลุ่มทารกแรกเกิดจำแนกตามอายุครรภ์มารดาที่ทารกเกิดและน้ำหนักแรกเกิดตามเกณฑ์ WHO

กลุ่มที่	ลักษณะทารกแรกเกิด	เกณฑ์ WHO	จำนวนทารกแรกเกิดทั้งหมด (ตัวอย่าง) (n = 131,812)	จำนวนทารกแรกเกิดที่นำข้อมูลมาวิเคราะห์* (ตัวอย่าง) (n = 128,496)	อายุครรภ์มารดาที่ทารกเกิดน้อยสุด–มากสุด (สัปดาห์)	น้ำหนักทารกแรกเกิดน้อยสุด–มากสุด (กรัม)
1	ทารกปกติ (GA ≥ 37 สัปดาห์ และ BW ≥ 2,500 กรัม)	4,8	120,000	117,011	37–48	2,500–6,030
2	ทารก LBW (GA ≥ 37 สัปดาห์ และ BW 1,500–2,499 กรัม)	4,7	5,159	5,047	37–42	1,510–2,468
3	ทารก PT (GA 32–36 สัปดาห์ และ BW ≥ 2,500 กรัม)	3,8	1,426	1,384	32–36	2,500–4,980
4	ทารก EPT และ ELBW to LBW (GA < 28 สัปดาห์ และ BW < 1,000–2,499 กรัม)	1,5,6,7	161	149	21–27	506–1,700
5	ทารก VPT และ VLBW (GA 28–31 สัปดาห์ และ BW 1,000–1,499 กรัม)	2,6	318	305	28–31	1,000–1,495
6	ทารก VPT และ LBW (GA 28–31 สัปดาห์ และ BW 1,500–2,499 กรัม)	2,7	272	258	28–31	1,500–2,480
7	ทารก PT และ VLBW (GA 32–36 สัปดาห์ และ BW 1,000–1,499 กรัม)	3,6	160	157	32–36	1,040–1,493
8	ทารก PT และ LBW (GA 32–36 สัปดาห์ และ BW 1,500–2,499 กรัม)	3,7	4,316	4,185	32–36	1,500–2,496

หมายเหตุ: * จำนวนตัวอย่างหลังจากตัดจำนวนทารกแรกเกิดที่มีค่า TSH ผิดปกติ (outlier) ออกจากกลุ่มตัวอย่าง
GA = Gestation age, BW = Birth weight, PT = Preterm, VPT = Very preterm, EPT = Extremely preterm, LBW = Low birth weight, VLBW = Very low birth weight, ELBW = Extremely low birth weight

ตารางที่ 2 ช่วงค่า TSH อ้างอิงและมัธยฐานของกลุ่มทารกแรกเกิดจำแนกตามอายุครรภ์มารดาที่ทารกเกิดและน้ำหนักแรกเกิดตามเกณฑ์ WHO

อายุครรภ์มารดาที่ทารกเกิด (สัปดาห์)	ช่วงค่า TSH อ้างอิง ที่ P2.5th–P97.5th (มัธยฐาน)*, **			
	น้ำหนักทารกแรกเกิด (กรัม)			
	≥ 2,500	1,500–2,499	1,000–1,499	< 1,000
≥ 37	1.84–13.77 (6.14)	1.79–14.61 (6.53)	–	–
32–36	1.67–13.68 (5.98)	1.56–13.81 (5.88)	0.93–14.46 (5.76)	–
28–31	–	1.14–10.67 (4.50)	0.89–10.14 (4.10)	–
<28	–	← 0.07–7.22 (2.34) →		

หมายเหตุ: * ช่วงค่า TSH อ้างอิง ที่ P2.5th–P97.5th และมัธยฐานมีหน่วยเป็น mU/L

** Kruskal-Wallis test ($p < 0.05$)

P2.5th–P97.5th = ความถี่สะสมที่ 2.5th–97.5th percentiles

วิจารณ์

จากการวิเคราะห์ช่วงค่า TSH อ้างอิงในตัวอย่างกระดาษซับเลือดของทารกแรกเกิด (อายุ 2–7 วัน) ที่ส่งตรวจคัดกรองโรค CHT พบว่าทารกปกติ (GA ≥ 37 สัปดาห์ BW ≥ 2,500 กรัม) มีช่วงค่า TSH อ้างอิงที่ 2.5th–97.5th percentiles เท่ากับ 1.84–13.77 mU/L ซึ่งอยู่ในช่วงค่าปกติของทารกอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 6 วัน[2] และอยู่ในช่วงค่า TSH อ้างอิงที่ 2.5th–97.5th percentiles ของทารกอายุ 49–72 ชั่วโมง[11] โดยมีช่วงค่า TSH เท่ากับ 0.7–15.2 และ 1.00–17.30 mU/L ตามลำดับ

เมื่อพิจารณาช่วงค่า TSH อ้างอิงและมัธยฐานในกลุ่มทารกเกิดก่อนกำหนดที่อายุครรภ์ ≤ 36 สัปดาห์ พบว่ามีระดับต่ำลงตามอายุครรภ์และน้ำหนักแรกเกิดที่ลดลง ซึ่งสาเหตุเกิดจากแกนไฮโปทาลามัส-พิทูอิทารี-ไทรอยด์ ของทารกเกิดก่อนกำหนด และ/หรือทารกน้ำหนักแรกเกิดน้อยยังพัฒนาได้ไม่สมบูรณ์ ทำให้หลั่ง TSH ได้น้อย โดยจะหลั่ง TSH มากขึ้นตามอายุครรภ์และน้ำหนักแรกเกิดที่เพิ่มมากขึ้น[9,10,22] ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับผลการศึกษาที่เปรียบเทียบระดับ TSH ของทารกเกิดก่อนกำหนดและทารกน้ำหนักแรกเกิดน้อย โดย Murphy N และคณะ[23] พบว่าระดับ TSH เฉลี่ย ($\overline{X}$±2SD) ในช่วง 24 ชั่วโมงแรกหลังคลอดของทารกเกิดก่อนกำหนดที่อายุครรภ์ 24–27 สัปดาห์ มีค่าต่ำที่สุด (2.3±1.5 mU/L) และมีค่าสูงขึ้นเมื่ออายุครรภ์เพิ่มมากขึ้นที่ 28–30 สัปดาห์ (4.6±2.6 mU/L) และ 31–34 สัปดาห์ (7.3±4.8 mU/L) ตามลำดับ ส่วน Cavazere P และคณะ[24] พบว่าระดับ TSH ของทารกน้ำหนักแรกเกิดน้อย (< 2,500 กรัม) มีค่าสูงขึ้นตามน้ำหนักแรกเกิดที่เพิ่มมากขึ้น และเมื่อเปรียบเทียบระดับ TSH ของทารกน้ำหนักแรกเกิดน้อยที่น้ำหนักเท่ากัน พบว่า ระดับ TSH ของทารกมีค่าสูงขึ้นตามอายุของทารกที่เพิ่มมากขึ้น

ผลการวิเคราะห์ช่วงค่า TSH อ้างอิงที่ P2.5th–P97.5th ดังแสดงในตารางที่ 2 แสดงให้เห็นว่าทารกเกิดก่อนกำหนดที่อายุครรภ์ 32–36 สัปดาห์ มีค่าบนของ TSH อ้างอิงใกล้เคียงกับของทารกปกติ แสดงว่าทารกเกิดที่อายุครรภ์ ≥ 32 สัปดาห์ ส่วนใหญ่มีการหลั่ง TSH ได้เทียบเท่ากับทารกปกติ แต่ยังพบทารกที่หลั่ง TSH ได้ต่ำกว่าทารกปกติอยู่ในกลุ่มดังกล่าว เนื่องจากพบค่าล่างของค่าอ้างอิงต่ำกว่าของทารกปกติโดยมีระดับ TSH ต่ำลงตามน้ำหนักแรกเกิดที่ลดลง เมื่อเปรียบเทียบที่อายุครรภ์เท่ากัน นอกจากนี้พบว่าทารกเกิดก่อนกำหนดที่อายุครรภ์

28–31 สัปดาห์ ใช้เวลาประมาณ 4 สัปดาห์ จึงสามารถหลั่ง TSH ได้มากขึ้นเทียบเท่ากับของทารกปกติ ซึ่งสอดคล้องกับข้อมูลของ Segura SA และคณะ[25] ที่ระบุว่าแกนไฮโปทาลามัส-พิทูอิทารี-ไทรอยด์ของทารกเกิดก่อนกำหนด สามารถพัฒนาได้สมบูรณ์มากขึ้นหลังจากเกิดประมาณ 4–6 สัปดาห์ ส่งผลให้สามารถหลั่ง TSH ได้มากขึ้น ดังนั้นการให้บริการตรวจคัดกรองโรค CHT ของ ศปก. ในกลุ่มทารกเกิดก่อนกำหนด โดยใช้ TSH cutoff เท่ากับของทารกปกติ (TSH ≥ 25 mU/L) ในการติดตามทารกมาเก็บตัวอย่างซีรัม เพื่อตรวจยืนยันโรค ควรตรวจคัดกรองซ้ำที่อายุของทารกนับต่อจากอายุครรภ์มารดา โดยคิดจากวันที่มารดามีประจำเดือนครั้งสุดท้ายจนถึงปัจจุบัน (postmenstrual age) ที่ 32 และ ≥ 34 สัปดาห์ ตามลำดับ การตรวจคัดกรองซ้ำเป็นระยะที่ครอบคลุมอายุทารกที่ครบอายุครรภ์ตั้งแต่ 32 สัปดาห์ขึ้นไป จนถึงครบกำหนดคลอดสามารถป้องกันการเกิดผลลบลวงได้ เนื่องจากทารกเกิดที่อายุครรภ์ตั้งแต่ 32 สัปดาห์ขึ้นไป มีการหลั่ง TSH มากขึ้นในปริมาณที่เทียบเท่ากับทารกปกติ มีรายงานการศึกษาของ Mcgrath N และคณะ[26] พบว่าทารกเกิดที่อายุครรภ์น้อยกว่า 32 สัปดาห์ เมื่อตรวจคัดกรองซ้ำครั้งที่ 2 ที่อายุทารกประมาณ 2 สัปดาห์ ยังคงพบผลลบลวง ดังนั้นจึงควรตรวจหาระดับ TSH ซ้ำเป็นระยะที่อายุ 2 และ 4 สัปดาห์ และจนเมื่อทารกมีอายุครบกำหนดคลอดปกติ หรือเมื่อครบกำหนดออกจากโรงพยาบาล จึงจะป้องกันการเกิดผลลบลวงได้ ซึ่ง Kaluarachchi DC และคณะ[27] พบการตรวจหาระดับ TSH ซ้ำเป็นระยะตามเวลาดังกล่าวสามารถป้องกันการเกิดผลลบลวงในทารกที่เกิดก่อนกำหนดและส่งผลให้พบอุบัติการณ์ของโรคสูงขึ้น

ช่วงค่า TSH อ้างอิงที่ได้จากการศึกษานี้ มีข้อจำกัดที่ไม่สามารถใช้เป็นค่าอ้างอิงในกลุ่มทารกแฝดที่เกิดก่อนกำหนดและ/หรือมีน้ำหนักแรกเกิดน้อย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในทารกแฝดเพศเดียวกัน (monozygotic twin) ซึ่งพบว่าการตรวจคัดกรองภายหลังจากคลอด 48 ชั่วโมง มีค่าระดับ TSH ต่ำกว่าทารกปกติ[5] ซึ่งเป็นผลจากทารกแฝดส่วนใหญ่เกิดก่อนกำหนดและมีน้ำหนักแรกเกิดน้อย อีกทั้งเกิดการผสมกันของ fetal blood twin ทำให้ระดับ TSH ที่วิเคราะห์ได้มีค่าต่ำกว่าความเป็นจริง เกิดเป็นผลลบลวงได้[28] ดังนั้นจึงควรวิเคราะห์ช่วงค่า TSH อ้างอิงสำหรับทารกแฝดโดยเฉพาะ เพื่อที่จะนำมาใช้เป็นเกณฑ์อ้างอิงสำหรับตรวจวินิจฉัยและติดตามตัวอย่างตรวจคัดกรองโรคซ้ำสำหรับทารกแฝดต่อไป

สรุป

จากการวิเคราะห์ช่วงค่า TSH อ้างอิงที่ 2.5th–97.5th percentiles ในตัวอย่างกระดาษซับเลือดของทารกแรกเกิด (อายุ 2–7 วัน) ที่ส่งตรวจคัดกรองโรค CHT พบว่าทารกเกิดก่อนกำหนดที่อายุครรภ์ ≤ 36 สัปดาห์ มีระดับ TSH ต่ำลงตามอายุครรภ์และน้ำหนักแรกเกิดที่ลดลง นอกจากนี้พบว่าทารกเกิดก่อนกำหนดที่อายุครรภ์ ≥ 32 สัปดาห์ ส่วนใหญ่มีการหลั่ง TSH ได้เทียบเท่ากับทารกปกติ ดังนั้นการให้บริการตรวจคัดกรองโรค CHT ในกลุ่มทารกเกิดก่อนกำหนดโดยใช้ TSH cutoff เท่ากับของทารกปกติ (TSH ≥ 25 mU/L) ควรตรวจคัดกรองซ้ำที่อายุของทารกนับจากวันที่มารดามีประจำเดือนครั้งสุดท้ายจนถึงปัจจุบัน (postmenstrual age) ที่ 32 และ ≥ 34 สัปดาห์ ตามลำดับ ทั้งนี้เพื่อป้องกันการเกิดผลลบลวงและไม่พบทารกที่เป็น CHT จากการตรวจคัดกรองโรค

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณทุนสนับสนุนจากสำนักงานคณะกรรมการส่งเสริมวิทยาศาสตร์ วิจัยและนวัตกรรมปี พ.ศ. 2565 และ 2566 และขอขอบคุณศูนย์ปฏิบัติการตรวจคัดกรองสุขภาพทารกแรกเกิดแห่งชาติ สถาบันชีววิทยาศาสตร์ทางการแพทย์ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข ที่ได้ให้การสนับสนุนข้อมูลของตัวอย่างสำหรับการศึกษาครั้งนี้ รวมทั้งขอขอบคุณผู้ที่เกี่ยวข้องในการดำเนินงานตรวจคัดกรองสุขภาพทารกแรกเกิดทุกท่าน

เอกสารอ้างอิง

1. Charoensiriwatana W, Janejai N, Boonwanich W, Krasao P, Chaisomchit S, Waiyasilp S. Neonatal screening program in Thailand. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2003; 34(Suppl 3): 94-100.
2. Atteih S, Ratner J, Endocrinology. In: Klein K, Mcdaniel L, Molloy M, editors. The harriet lane book. 22nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2021. p. 235-239.
3. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. Orphanet J Rare Dis 2010; 5: 17. (22 pages).
4. Yarahmadi SH, Tabibi SJ, Alimohammadzadeh Kh, Ainy E, Gooya MM, Mojarrad M, et al. Cost-benefit and effectiveness of newborn screening of congenital hypothyroidism: Findings from a national program in Iran. Int J Endocrinol Metab 2010; 1: 1-6.
5. สมาคมต่อมไร้ท่อเด็กและวัยรุ่นไทย. แนวทางการวินิจฉัยและรักษา Congenital Hypothyroidism. [ออนไลน์]. กุมภาพันธ์ 2564; [สืบค้น 6 พ.ค. 2564]; [9 หน้า]. เข้าถึงได้ที่: URL: https://thaipedendo.org/guideline-for-congenital-hypothyroidism/.
6. Nagasaki K, Minamitani K, Anzo M, Adachi M, Ishii T, Onigata K, et al.Guidelines for mass screening of congenital hypothyroidism (2014 revision). Clin Pediatr Endocrinol 2015; 24(3): 107-33.
7. Büyükgebiz A. Newborn screening for congenital hypothyroidism. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2013; 5(Suppl 1): 8-12.
8. เปี่ยมนุกูล กระเสาร์, เพ็ญพรรณ ทองเงา, จารณี พึ่งโพธิ์สภ, วิยะดา เจริญศิริวัฒน์, หรรษา ไทยศรี, อาชวินทร์ โรจนวิวัฒน์. ภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิดในทารกแรกเกิดใน 4 ภูมิภาคของประเทศไทย ช่วงปี พ.ศ. 2559 ถึง 2561. ว กรมวิทย พ 2564; 63(2): 259-74.
9. Niwa F, Kawai M, Kanazawa H, Iwanaga K, Matsukura T, Hasegawa T, et al. Hyperthyrotropinemia at 2 weeks of age indicates thyroid dysfunction and predicts the occurrence of delayed elevation of thyrotropin in very low birth weight infants. Clin Endocrinol 2012; 77(2): 255-61.
10. Léger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, Vliet GV, et al. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99(2): 363-84.
11. Jayasuriya MS, Choy KW, Chin LK, Doery J, Stewart A, Bergman P, et al. Reference intervals for neonatal thyroid function tests in the first 7 days of life. J Pediatr Endocrinol Metab. 2018; 31(10): 1113-6.
12. LaFranchi SH. Thyroid function in preterm/low birth weight infants: impact on diagnosis and management of thyroid dysfunction. Front Endocrinol. 2021; 12: 666207. (9 pages).
13. Clark SJ, Deming DD, Emery JR, Adams LM, Carlton EI, Nelson JC. Reference ranges for thyroid function tests in premature infants beyond the first week of life. J Perinatol 2001; 21(8): 531-6.
14. Kaluarachchi DC, Allen DB, Eickhoff JC, Dawe SJ, Baker MW. Thyroid-stimulating hormone reference ranges for preterm infants. Pediatrics 2019; 144(2): e20190290. (7 pages).
15. Wang Y, Wu X, Hong K, Fu X, Chen T, Zhu M, et al. Establishment of reference intervals for thyroid hormones in premature infants beyond the first week of life using Beckman Coulter Unicel DxI 800. Clin Biochem 2019; 74: 19-23.
16. World Health Organization. Preterm birth. [online]. 2018; [cited 2022 Jan 16]; [131 screens]. Available from: URL: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth.

17. World Health Organization. ICD-10: international statistical classification of diseases and related health problems: tenth revision, 2nd ed. [online]. 2004; [cited 2022 Jan 16]; [131 screens]. Available from: URL: https://apps.who.int/iris/handle/10665/42980.
18. Magnusson B, Ornemark U, editors. Eurachem guide: the fitness for purpose of analytical method-A laboratory guide to method validation and related topics. 2nd ed. [online]. 2014; [cited 2022 Dec 16]; [62 screens]. Available from: URL: https://www.eurachem.org/index.php/publications/guides/mv.
19. Westgard JO. Basic method validation. 3rd ed. Madison: Westgard Quality Corporation, Inc; 2008. p. 1-256.
20. Tukey JW. Exploratory data analysis, volume 2. Addison-Wesley series in behavioral science. Reading, MA: Addison-Wesley Publishing Company; 1977.
21. Higgins V, Asgari S, Adeli K. Choosing the best statistical method for reference interval estimation. Clin Biochem 2019; 71: 14-6.
22. Lafranchi S. Thyroid function in the preterm infant. Thyroid 1999; 9(1): 71-8.
23. Murphy N, Hume R, Toor HV, Matthews TG, Ogston SA, Wu SY, et al. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in preterm infants; changes in the first 24 hours of postnatal life. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89(6): 2824-31.
24. Cavarzere P, Camilot M, Popa FI, Lauriola S, Teofoli F, Gaudino R, et al. Congenital hypothyroidism with delayed TSH elevation in low-birth-weight infants: incidence, diagnosis and management. Eur J Endocrinol 2016; 175: 395-402.
25. Segura SA, Casano-Sancho P, Guindulain MC. Assessment of thyroid function in the preterm and/or very low birth weight newborn. An Pediatr 2021; 95: 277.e1-8.
26. Mcgrath N, Hawkes CP, Mayne P, Murphy NP. Optimal timing of repeat newborn screening for congenital hypothyroidism in preterm infants to detect delayed thyroid-stimulating hormone elevation. J Pediatr 2019; 205: 77-82.
27. Kaluarachchi DC, Allen DB, Eickhoff JC, Dawe SJ, Baker MW. Increased congenital hypothyroidism detection in preterm infants with serial newborn screening. J Pediatr 2019; 207: 220-5.
28. Jiang X, Huang Y, Feng Y, Tang F, Jia X, Chen Q, et al. Same-sex twin have a high incidence of congenital hypothyroidism and a high probability to be missed at newborn screening. Clin Chim Acta 2020; 502: 111-5.

Thyroid Stimulating Hormone Reference Intervals of Preterm and Low Birth Weight Neonates

Jaranee Phoungphosop, Penpan Thong-ngao, Piyanan Thiplakorn, Piangkamol Tiamsiri, Piamnukul Krasao, and Hansa Thaisri

Medical Life Sciences Institute, Department of Medical Sciences, Nonthaburi 11000, Thailand

ABSTRACT Preterm (PT) and/or low birth weight neonates with low levels of thyroid stimulating hormone (TSH) caused false negative results, leading to the missing case of congenital hypothyroidism screening. To determine TSH reference intervals (RIs) at 2.5^{th}–97.5^{th} percentiles and optimal timing for repeat screening, this study analyzed TSH levels in neonates at the age of 2–7 days. Two-year data of TSH levels during 2020-2021 including gestation ages (GAs) as weeks and birth weights (BWs) as grams were obtained from the Neonatal Screening Operation Center, Department of Medical Sciences. Eight groups of neonates were categorized according to GAs and BWs, it was shown that the lower BW were not related to TSH levels in neonates born at GA ≥ 37, whereas those of neonates born at GA ≤ 36 were provided a trend of the lower TSH levels correlated with lower GAs and BWs. The TSH levels of neonates born at the range of GA during 32–36 were nearly the same level as term neonates. It was found that neonates with BW ≥ 2,500, 1,500–2,499, and 1,000–1,499 had TSH RIs at 1.67–13.68, 1.56–13.81, and 0.93–14.46 mU/L, respectively. On the other hand, neonates born at GA < 32 had remarkedly the lower TSH RIs at 0.07–7.22, 0.89–10.14, and 1.14–10.67 mU/L in neonates born at GA < 28 with BW < 1,000–2,499, GA 28–31 with BW 1,000–1,499 and GA 28–31 with BW 1,500–2,499, respectively. Therefore, to prevent false negative results of TSH screening in PT neonates, the repeated samples should be performed at the postmenstrual age of 32 and ≥ 34 weeks, respectively.

Keywords: Thyroid stimulating hormone, Reference interval, Preterm, Low birth weight neonates, Congenital hypothyroidism