

การศึกษาเปรียบเทียบผลของการรักษาด้วยลีโว-ธัยรอกซิน กับยาหลอก
ต่อการลดขนาดของต่อมธัยรอยด์ในผู้ป่วยต่อมธัยรอยด์โตแบบไม่เป็นพิษ
ชนิดต่อมธัยรอยด์อักเสบฮาซิโมโต

นาย นพดล วณิชชากร



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

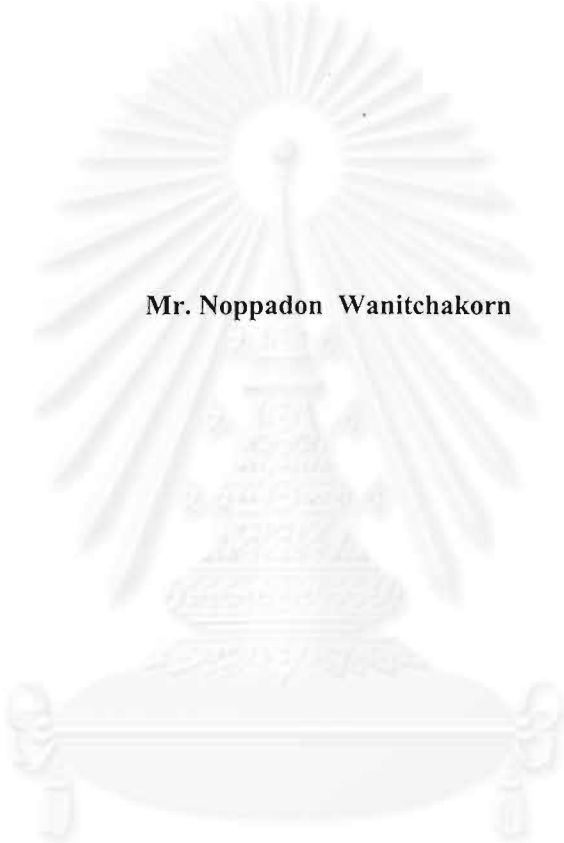
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2542

ISBN 974-334-668-6

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**COMPARISON OF LEVO-THYROXINE AND PLACEBO IN DECREASING THYROID
VOLUME IN EUTHYROID GOITROUS HASHIMOTO'S THYROIDITIS**



Mr. Noppadon Wanitchakorn

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

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 1999

ISBN 974-334-668-6

หัวข้อวิทยานิพนธ์ การศึกษาเปรียบเทียบผลของการรักษาด้วยลิโว-ธัยรอกซิน กับยาหลอก
ต่อการลดขนาดของต่อมธัยรอยด์ในผู้ป่วยต่อมธัยรอยด์โตแบบไม่เป็นพิษ
ชนิดต่อมธัยรอยด์อักเสบฮาชิโมโต


โดย นาย นพดล วนิชชากร

ภาควิชา อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษา รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ วิทยา ศรีดามา

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม อาจารย์ แพทย์หญิง บุญญาภรณ์ วสุรัตน์

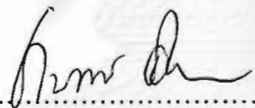
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต



คณบดีคณะแพทยศาสตร์

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ภิรมย์ กมลรัตนกุล)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์



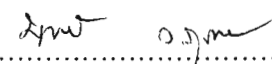
ประธานกรรมการ

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ชานินทร์ อินทรกำธรชัย)



อาจารย์ที่ปรึกษา

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ วิทยา ศรีดามา)



อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

(อาจารย์ แพทย์หญิง บุญญาภรณ์ วสุรัตน์)



กรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ มนต์ชัย ชลาประวรัตน์)



กรรมการ

(อาจารย์ วินัส อุดมประเสริฐกุล)

นพดล วณิชชากร : การศึกษาเปรียบเทียบผลของการรักษาด้วยลิโว- ธิรอกซิน กับยาหลอกต่อการลดขนาดของต่อมธัยรอยด์ ในผู้ป่วยต่อมธัยรอยด์โตแบบไม่เป็นพิษชนิดต่อมธัยรอยด์อักเสบฮาชิโมโต (COMPARISON OF LEVO – THYROXINE AND PLACEBO IN DECREASING THYROID VOLUME IN EUTHYROID GOITROUS HASHIMOTO'S THYROIDITIS) อ.ที่ปรึกษา : รศ.นพ.วิทยา ศรีดามา, อ.ที่ปรึกษาร่วม : อ. พญ. บุญญาภรณ์ วสุรัตน์, 50 หน้า ISBN 974-334-668-6.

ที่มาและเหตุผล ต่อมธัยรอยด์อักเสบฮาชิโมโตเป็นปัญหาที่พบได้บ่อยปัญหาหนึ่ง ในปัจจุบันการรักษาที่ยังเป็นปัญหาและยังไม่ได้ข้อสรุป คือการรักษาในกลุ่ม euthyroid goitrous Hashimoto's thyroiditis ซึ่งหลักฐานในการสนับสนุนการให้ levothyroxine ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังไม่ชัดเจน การศึกษาที่ผ่านมามีรายงานเฉพาะในรายที่เป็น simple goiter, endemic goiter และ Hashimoto's thyroiditis ที่อยู่ในภาวะของ hypothyroid และ subclinical hypothyroid แล้ว แต่ยังไม่มียารายงานในกลุ่ม euthyroid การวิจัยนี้จึงได้ทำการศึกษาถึงผลการให้ levothyroxine แบบ suppression ในผู้ป่วย euthyroid goitrous Hashimoto's thyroiditis

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาถึงผลการให้ลิโวธิรอกซินต่อการเปลี่ยนแปลงของขนาดต่อมธัยรอยด์ โดยการวัดขนาดด้วยอัลตราซาวด์ เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม เพื่อที่จะได้นำผลที่ได้มาพิจารณาในการให้การรักษาภาวะ euthyroid goitrous Hashimoto's thyroiditis ต่อไป

วิธีการศึกษา ศึกษาเปรียบเทียบระหว่างลิโวธิรอกซินกับยาหลอกในรูปแบบ experimental randomized controlled trial มีผู้ป่วยต่อมธัยรอยด์โตแบบไม่เป็นพิษชนิดต่อมธัยรอยด์อักเสบฮาชิโมโต เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 31ราย ทั้งหมดเป็นเพศหญิง แบ่งผู้ป่วยเป็นสองกลุ่มได้รับลิโวธิรอกซินและยาหลอกโดยวิธีสุ่ม วัดขนาดต่อมธัยรอยด์ที่เปลี่ยนแปลงหลังเข้าสู่การศึกษาโดยวิธีอัลตราซาวด์ นอกจากนี้ยังตรวจวัดระดับ TSH และ free thyroxine ที่ระยะเวลาเริ่มต้น, 3 เดือน และ 6 เดือน ตามลำดับ

ผลการศึกษา ขนาดของต่อมธัยรอยด์ที่ระยะเวลาสิ้นสุดการศึกษาเมื่อเปรียบเทียบกับขนาดเริ่มต้นในกลุ่มที่ได้ลิโวธิรอกซินเท่ากับ $82.63 \pm 16.18\%$ ขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาหลอกเท่ากับ $91.60 \pm 23.11\%$ ของขนาดเริ่มต้น ซึ่งทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.150$)

สรุปผลการศึกษา ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างยาลิโวธิรอกซิน กับยาหลอกในการลดขนาดของต่อมธัยรอยด์ในภาวะต่อมธัยรอยด์โตแบบไม่เป็นพิษชนิดต่อมธัยรอยด์อักเสบฮาชิโมโต

ภาควิชา อายุรศาสตร์
สาขาวิชา อายุรศาสตร์
ปีการศึกษา 2542

ลายมือชื่อนิติ.....
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

#4175294830 : MAJOR MEDICINE (ENDOCRINOLOGY)

KEY WORD : EUTHYROID GOITROUS HASHIMOTO'S THYROIDITIS / LEVOTHYROXINE /
THYROID VOLUME

NOPPADON WANITCHAKORN : COMPARISON OF LEVO - THYROXINE AND
PLACEBO IN DECREASING THYROID VOLUME IN EUTHYROID GOITROUS
HASHIMOTO'S THYROIDITIS. THESIS ADVISOR : ASSOC. PROF. VITAYA
SRIDAMA, BOONYAPORN WASURAT, M.D. 50 pp. ISBN 974-334-668-6 . .

Background : Hashimoto's thyroiditis is a common disease in diffuse thyroid goiter. It has been postulated that a decrease in thyroid size can be achieved by levothyroxine treatment in patients with euthyroid goitrous Hashimoto's thyroiditis but no objective data are available.

Objective : To assess the influence of levothyroxine treatment on ultrasonically determined thyroid size of euthyroid goitrous Hashimoto's thyroiditis.

Patients and Methods : Thirty – one women participated ; all had euthyroid goitrous Hashimoto's thyroiditis. Levothyroxine or placebo was given orally in an experimental randomized controlled trial. Thyroid size was measured ultrasonically, serum TSH, free thyroxine level was measured at baseline, 3 month and 6 month after treatment .

Results : Thyroid size decreased in both groups, the average percentage change of thyroid volume were 82.63 ± 16.18 % and 91.60 ± 23.11 % from the original thyroid volume. In treatment group and controlled group respectively. Between groups there was no statistically significant difference; ($p = 0.150$).

Conclusion : The effect of levothyroxine and placebo on the average percentage change of thyroid volume was no statistically significant difference .

ภาควิชา อายุรศาสตร์
สาขาวิชา อายุรศาสตร์
ปีการศึกษา 2542

ลายมือชื่อนิติ.....
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....



กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยความช่วยเหลืออย่างดียิ่งของรองศาสตราจารย์ นายแพทย์ วิทยา ศรีคามา อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ และรองศาสตราจารย์นายแพทย์ชานินทร์ อินทรกำจรชัย ที่ได้กรุณาให้คำแนะนำ ข้อคิดเห็นและแนวทางการทำวิจัย ขอขอบพระคุณ อาจารย์ นายแพทย์ สมพงษ์ สุวรรณวัลย์กร ที่ได้กรุณาแนะนำแนวทางในการวิเคราะห์และนำเสนอข้อมูล

ขอขอบพระคุณศาสตราจารย์ นายแพทย์ จิตร สิทธิอมร ที่ได้กรุณาให้คำแนะนำด้านสถิติ ที่ใช้ในการวิจัยและขอขอบพระคุณคณาจารย์ทุกท่านผู้ซึ่งให้ความรู้ในส่วนของงานวิจัยสถิติการใช้อคอมพิวเตอร์ในหลักสูตรวิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต และให้ความกรุณาตรวจแก้ปรับปรุงผลงานวิจัย ครั้งนี้จนสำเร็จลุล่วง

ขอขอบพระคุณอาจารย์ แพทย์หญิง บุญญาภรณ์ วสุรัตน์ แผนกรังสีวิทยาที่ได้ช่วยกรุณา ในการทำอัลตราซาวด์เพื่อวัดขนาดและลักษณะของต่อมธัยรอยด์ ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ดีก่วงวานิช ทุกท่านที่ได้อำนวยความสะดวกในการใช้สถานที่ทำการตรวจอัลตราซาวด์และขอขอบคุณ เจ้าหน้าที่แผนกผู้ป่วยนอกแผนกอายุรกรรม หน่วยต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิสม ดีก ภปร. ชั้น 3 ทุกท่านที่ได้ช่วยกรุณาดูแลผู้ป่วยและนัดหมายผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา และท้ายที่สุดขอขอบคุณ ผู้ป่วยทุกท่านที่เข้าร่วมการศึกษา

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	จ
กิตติกรรมประกาศ	ฉ
สารบัญตาราง	ช
สารบัญแผนภูมิ	ฅ
สารบัญรูป	ญ
คำย่อ	ฐ
บทที่	
1. บทนำ	1
2. ความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับต่อมธัยรอยด์อีกเสบฮาซิโมโต	4
3. ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง	7
4. วิธีดำเนินการวิจัย	12
5. ผลการวิจัย	16
6. อภิปรายผลการวิจัย	38
7. สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ	41
รายการอ้างอิง	43
ภาคผนวก	46
ประวัติผู้เขียน	50

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
5.1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย.....	17
5.2 แสดงข้อมูลที่ระยะเวลา 3 เดือนหลังเข้าสู่การศึกษา.....	23
5.3 แสดงข้อมูลที่ระยะเวลา 6 เดือนหลังเข้าสู่การศึกษา.....	26



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญแผนภูมิ

หน้า

แผนภูมิภาพวงกลมที่ 1	แสดงร้อยละของลักษณะต่อมธัยรอยด์จากอัลตราซาวด์ ในผู้ป่วยต่อมธัยรอยด์อักเสบฮาซิโมโต.....	20
แผนภูมิเส้นที่ 1	แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับ free thyroxine ใน ระหว่างการศึกษา.....	29
แผนภูมิเส้นที่ 2	แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับ TSH ในระหว่างการศึกษา.....	30
แผนภูมิเส้นที่ 3	แสดงการเปลี่ยนแปลงขนาดโดยเฉลี่ยของต่อมธัยรอยด์ จากการคลำในระหว่างการศึกษา.....	31
แผนภูมิเส้นที่ 4	แสดงการเปลี่ยนแปลงขนาดของต่อมธัยรอยด์ จากการ คลำในระหว่างการศึกษา ของผู้ป่วยแต่ละราย.....	32
แผนภูมิเส้นที่ 5	แสดงการเปลี่ยนแปลงขนาดโดยเฉลี่ยของต่อมธัยรอยด์ จากอัลตราซาวด์ในระหว่างการศึกษา.....	33
แผนภูมิเส้นที่ 6	แสดงการเปลี่ยนแปลงขนาดของต่อมธัยรอยด์ จาก อัลตราซาวด์ในระหว่างการศึกษา ของผู้ป่วยแต่ละราย.....	34
แผนภูมิเส้นที่ 7	แสดงร้อยละของการเปลี่ยนแปลงของขนาดต่อมธัยรอยด์ จากการคลำ ในระหว่างการศึกษา.....	35
แผนภูมิเส้นที่ 8	แสดงร้อยละของการเปลี่ยนแปลงของขนาดต่อมธัยรอยด์ จากอัลตราซาวด์ ในระหว่างการศึกษา.....	36
แผนภูมิเส้นที่ 9	แสดงความสัมพันธ์ระหว่างขนาดต่อมธัยรอยด์จากการคลำ และขนาดต่อมธัยรอยด์จากอัลตราซาวด์ที่ระยะเวลาเริ่มต้นการ ศึกษา.....	37

สารบัญรูป

รูปที่	หน้า
1. แสดงภาพอัลตราซาวด์ของต่อมธัยรอยด์อักเสบฮาซิโมโต ชนิด inhomogenous echogenicity.....	21
2. แสดงภาพอัลตราซาวด์ของต่อมธัยรอยด์อักเสบฮาซิโมโต ชนิด normal echogenicity.....	21
3. แสดงภาพอัลตราซาวด์ของต่อมธัยรอยด์อักเสบฮาซิโมโต ชนิด nodule with inhomogenous echogenicity.....	22
4. แสดงภาพอัลตราซาวด์ของต่อมธัยรอยด์อักเสบฮาซิโมโต ชนิด nodule with normal echogenicity	22
5. แสดงภาพถ่ายของเครื่องอัลตราซาวด์ ที่ใช้ในการตรวจ ลักษณะและวัดขนาดของต่อมธัยรอยด์(เครื่องอัลตราซาวด์ รุ่น LOGIC™ 700 MR ของ GE ^R).....	47

คำย่อ

FT ₄	=	free thyroxine
TSH	=	thyroid stimulating hormone



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ



ที่มาของปัญหาและเหตุผลของการวิจัย

ต่อมธัยรอยด์อักเสบฮาชิโมโต (Hashimoto's thyroiditis) เป็นปัญหาที่พบได้บ่อยปัญหาหนึ่งในคลินิกต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิซึม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ การวินิจฉัยเบื้องต้น ได้แก่ การซักประวัติ, ตรวจร่างกาย, ตรวจลักษณะของต่อมธัยรอยด์ ร่วมกับการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ antithyroid antibody หรือการตรวจด้วย fine needle aspiration และ thyroid function test เมื่อผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นต่อมธัยรอยด์อักเสบฮาชิโมโตแล้ว สำหรับการรักษาในปัจจุบันในกลุ่ม hypothyroid และ subclinical hypothyroid ผู้ป่วยควรที่จะได้รับการรักษาด้วย levothyroxine โดยปรับขนาดจนได้ระดับ TSH อยู่ในเกณฑ์ปกติ

สำหรับการรักษาที่เป็นปัญหาและยังไม่ได้ข้อสรุป คือ การรักษาในกลุ่ม euthyroid goitrous Hashimoto's thyroiditis ซึ่งหลักฐานในการสนับสนุนการให้ levothyroxine ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังไม่ชัดเจนจากการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องพบว่าการศึกษาที่ผ่านมาในกรณีของ diffuse euthyroid goiter ที่ได้รับการรักษาด้วย levothyroxine มีรายงานเฉพาะในรายที่เป็น sporadic case หรือ iodine deficiency เท่านั้น ซึ่งในสองกลุ่มดังกล่าวมักให้การตอบสนองที่ดีต่อการรักษา

การศึกษานี้จึงได้ทำการศึกษาถึงผลการให้ levothyroxine แบบ suppression ในผู้ป่วย euthyroid goitrous Hashimoto's thyroiditis โดยประเมินผลจากขนาดของต่อมธัยรอยด์ที่เปลี่ยนแปลง โดยวัดขนาดด้วยอัลตราซาวด์ เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม เพื่อที่จะได้นำผลที่ได้มาพิจารณาว่าสมควรที่จะต้องให้การรักษาด้วย levothyroxine ในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวหรือไม่

สมมติฐานของการวิจัย

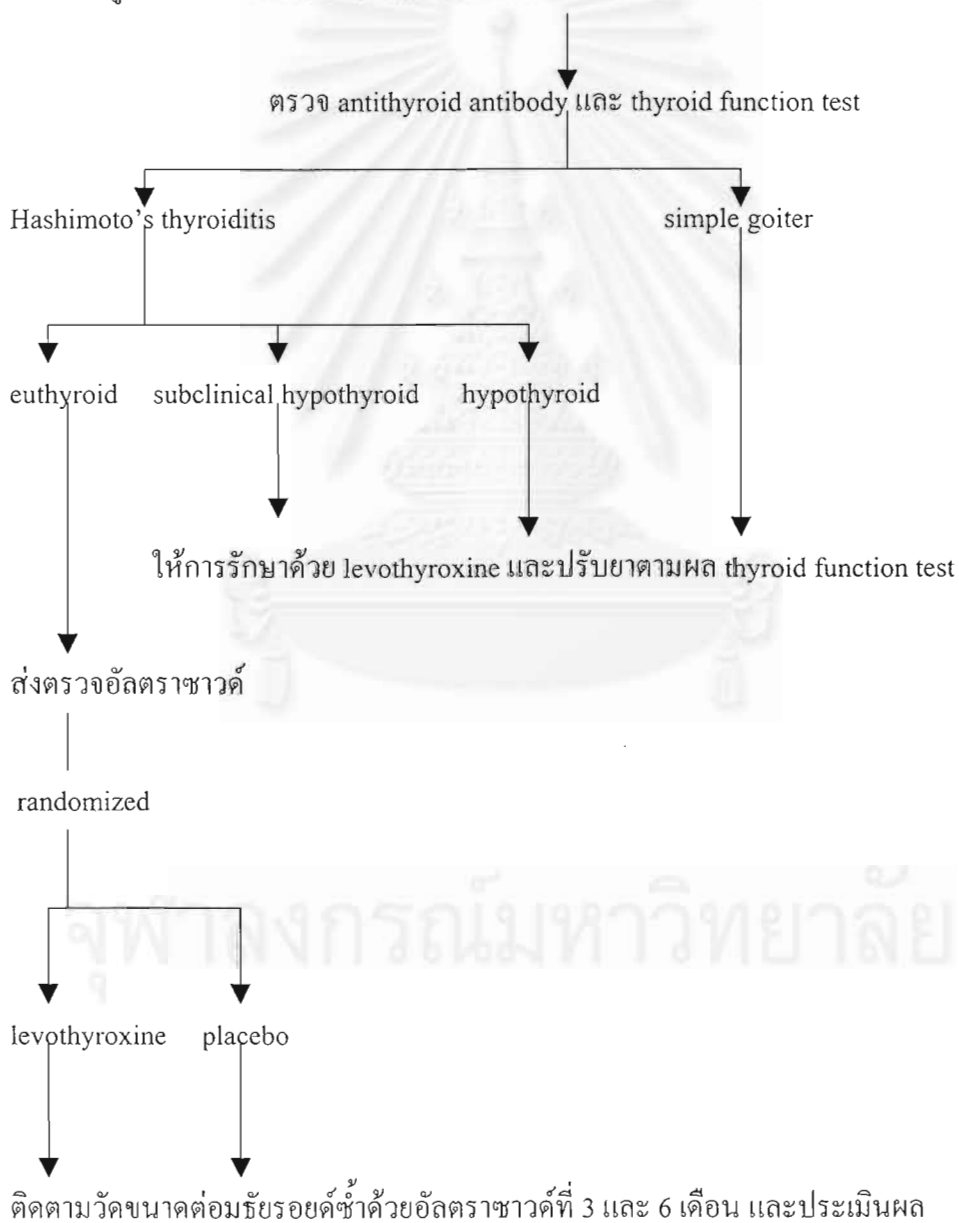
การให้การรักษาด้วย levothyroxine สามารถลดขนาดของต่อมธัยรอยด์อักเสบฮาชิโมโตในภาวะการทำงานของต่อมธัยรอยด์ปกติได้เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก

วัตถุประสงค์การวิจัย

เพื่อศึกษาเปรียบเทียบความสามารถในการลดขนาดของต่อมธัยรอยด์ในภาวะต่อมธัยรอยด์อักเสบชนิดฮาชิโมโต ซึ่งยังอยู่ในภาวะการทำงานของต่อมธัยรอยด์ปกติระหว่างยา levothyroxine กับยาหลอก (placebo)

ขอบเขตของการวิจัย

ผู้ป่วยต่อมธัยรอยด์โตขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 25 กรัมขึ้นไป



วิธีการดำเนินการวิจัยโดยย่อ

ผู้ป่วยใหม่ที่มีต่อมธัยรอยด์โตแบบทั่วไป ซึ่งมารับการตรวจรักษาที่แผนกผู้ป่วยนอก ต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิซึม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ซึ่งมีขนาดของต่อมธัยรอยด์มากกว่าหรือเท่ากับ 25 กรัม จากการคลำจะได้รับการตรวจ serum antimicrosomal antibody และ serum antithyroglobulin antibody ร่วมกับ thyroid function test เมื่อผู้ป่วยมีผลการตรวจเข้าได้กับ euthyroid goitrous Hashimoto's thyroiditis ก็จะได้รับคัดเลือกเข้ามาศึกษา โดยส่งตรวจอัลตราซาวด์ เพื่อทำการวัดขนาดของต่อมธัยรอยด์ เพื่อไว้เปรียบเทียบผลการรักษา หลังจากนั้นจะสุ่มเพื่อแบ่งผู้ป่วยออกเป็นกลุ่มที่ได้รับ levothyroxine กับยาหลอก แล้วติดตามทำการประเมินผลด้วยการวัดขนาดของต่อมธัยรอยด์ รวมทั้งตรวจระดับ antithyroid antibody และ thyroid function test ที่ระยะเวลา 3 เดือนและ 6 เดือน เพื่อดำเนินการเปลี่ยนแปลงของขนาดต่อมธัยรอยด์ ใช้สถิติเพื่อดูความมีนัยสำคัญของขนาดที่เปลี่ยนแปลงและเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มทั้งสอง

ปัญหาทางจริยธรรม

การศึกษานี้จะต้องได้รับการเห็นชอบ จากคณะกรรมการจริยธรรมของคณะแพทยศาสตร์ ผู้ป่วยทุกรายที่เข้าร่วมการศึกษาก็จะได้รับคำอธิบายถึงประโยชน์ที่ได้รับรวมทั้งภาวะแทรกซ้อนที่อาจจะเกิดขึ้น และต้องให้ความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร

ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย

สามารถนำความรู้ที่ได้จากการศึกษามาประยุกต์ใช้ในการให้การรักษาแก่ผู้ป่วย euthyroid goitrous Hashimoto's thyroiditis ซึ่งจะบ่งชี้ได้ว่ามีความจำเป็นหรือไม่ที่จะต้องให้ levothyroxine ในผู้ป่วยดังกล่าว

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2

ความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับต่อมธัยรอยด์อักเสบฮาชิโมโต

ในปี ค.ศ. 1912 Hashimoto ได้รายงานถึงผู้ป่วยหญิงที่มีต่อมธัยรอยด์โตและมีลักษณะการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพ เป็นแบบ lymphoid tissue (struma lymphomatosa)⁽¹⁾ หลังจากนั้น 40 ปี ก็มีรายงานการพบ thyroid antibodies ในผู้ป่วยเหล่านี้⁽²⁾ และเรียกโรคนี้นี้ว่า Hashimoto's disease หรือ Hashimoto's thyroiditis ซึ่งปัจจุบันถือเป็น chronic autoimmune thyroiditis

ในทางคลินิกภาวะ chronic autoimmune thyroiditis มีลักษณะทางคลินิก 2 รูปแบบ

1. goitrous form ซึ่งมักเรียกว่า Hashimoto's disease
2. atrophic form ซึ่งมักเรียกว่า atrophic thyroiditis

ซึ่งทั้งสองรูปแบบมีลักษณะที่สำคัญคือตรวจพบ thyroid autoantibodies และแตกต่างกันตรงที่ใน Hashimoto's disease จะตรวจพบต่อมธัยรอยด์โตแต่ atrophic thyroiditis จะไม่มีต่อมธัยรอยด์โต

ลักษณะทางพยาธิมีลักษณะ diffuse lymphocytic infiltration บางครั้งอาจพบ germinal center, thyroid follicle และ fibrosis follicle ขนาดเล็กแต่เซลล์มีขนาดใหญ่และมี cytoplasm เป็นแบบ granular สีชมพู (oxyphil change) ซึ่งเรียกว่า Hurthle cell⁽³⁾ ส่วน atrophic autoimmune thyroiditis นั้นมักจะมีลักษณะ lymphocytic infiltration ร่วมกับ fibrous tissue เป็นลักษณะสำคัญ

กลไกการเกิดโรคเชื่อว่าเกิดจาก activation ของ CD₄ (helper) ต่อ thyroid antigens⁽⁴⁾ ซึ่งมีสมมติฐานอธิบาย 2 ส่วนคือ บางส่วนเชื่อว่าเกิดจาก infection ของ virus หรือ bacteria ที่มี protein คล้ายกับ thyroid protein แต่หลักฐานดังกล่าวไม่ชัดเจน⁽⁵⁾ อีกสมมติฐานหนึ่งเชื่อว่า thyroid epithelial cell เองเป็นตัว present intracellular protein ต่อ helper T cell โดยตรง⁽⁶⁾

สำหรับ antibody จะมี 3 main target antigens คือ

1. thyroglobulin ซึ่งเป็น storage protein ของ thyroid hormone
2. thyroid microsomal antigen ซึ่งเป็น thyroid peroxidase ⁽⁷⁾ ซึ่งเป็น enzyme ตัวกำหนดในการสังเคราะห์ thyroid hormone
3. thyrotropin receptor

กลไกในการเกิด hypothyroid เชื่อว่าเกิดจาก CD₈ cell ซึ่งมีผล direct killing thyroid cell โดยตรง⁽⁸⁾ นอกจากนี้ผลของ antiperoxidase antibody ซึ่งมีผลในการยับยั้งการสังเคราะห์ thyroid hormone ก็อาจเป็นอีกเหตุผลหนึ่ง⁽⁹⁾ อีกสาเหตุหนึ่งอาจเป็นจาก antithyrotropin receptor antibody ซึ่งอาจจะยับยั้งการออกฤทธิ์ของ thyrotropin ^(10,11)

ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรค

1. genetic factor เชื่อว่าถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ dominant trait ^(12,13)
2. exogenous factor เนื่องจากพบว่าอัตราความชุกสูงในประเทศที่มีการบริโภคปริมาณไอโอดีนสูง เช่น อเมริกา และญี่ปุ่น ⁽¹⁴⁾ นอกจากนี้ยังพบว่า prevalence ของ antithyroid antibodies เพิ่มขึ้นตามอายุ ซึ่งพบได้ถึง 33% ในผู้ป่วยอายุมากกว่า 70 ปี ⁽¹⁵⁾ และอัตราการเกิด subclinical หรือ hypothyroid พบว่าเกิดในผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย 7 เท่า ^(16,17)

ลักษณะทางคลินิกต่อมธัยรอยด์เป็นแบบ diffuse enlarged firm consistency, ลักษณะผิวมักจะไม่เรียบ ในคนสูงอายุอาจจะมีลักษณะ extensive fibrosis, hard consistency ซึ่งอาจสัมพันธ์กับภาวะ malignancy ได้ ⁽¹⁸⁾ ส่วนใหญ่ของต่อมธัยรอยด์จะมีน้ำหนักประมาณ 40 กรัม (2-3 เท่าของปกติ) ^(6,19) ไม่ค่อยพบลักษณะกด trachea, esophagus หรือ recurrent laryngeal nerve ผู้ป่วยอาจจะมีความรู้สึกแน่นที่บริเวณคอ แต่ไม่ค่อยพบอาการเจ็บ ⁽²⁰⁾ ลักษณะของต่อมธัยรอยด์ที่โตอาจจะ asymmetry และทำให้ประเมินผิดพลาดว่าเป็น solitary หรือ multinodular goiter ได้สำหรับอัตราในการเกิดภาวะ hypothyroid จะพบเพิ่มขึ้นตามอายุ

การวินิจฉัยอาศัยลักษณะที่สำคัญ คือ การตรวจพบ thyroid specific autoantibodies ใน serum โดยที่พบ antithyroglobulin antibodies ได้ 60% และ antimicrosomal antibodies 95% ในผู้ป่วย ⁽²²⁾ และระดับ titer มีแนวโน้มที่จะสูงในผู้ป่วย atrophic form มากกว่า goitrous form

ส่วนลักษณะของต่อมธัยรอยด์จากอัลตราซาวด์ จะแสดงลักษณะต่อมธัยรอยด์โตทั่วๆ ไป ซึ่งมี diffuse hypoechogenic pattern ประมาณ 18-70% ของผู้ป่วย^(6,22) แม้จะพบได้บ่อยแต่ไม่ได้เป็นลักษณะที่จำเพาะเจาะจงต่อโรค

โรคจะดำเนินช้าๆ ไปสู่ภาวะ overt hypothyroid ด้วยอัตราประมาณ 4.3% ต่อปี⁽²³⁾ โดยที่อัตราการเกิด overt hypothyroid จะพบในผู้ป่วยชายมากกว่าผู้หญิง 5 เท่า และจะเพิ่มมากขึ้นเมื่ออายุมากกว่า 45 ปี นอกจากนี้ระดับของ antithyroid antibodies titer ที่ยิ่งสูงก็จะสัมพันธ์กับอัตราการ progression มากขึ้น ซึ่งในกลุ่มที่ antimicrosomal antibody สูงกว่า 1:100,000 และ TSH มากกว่า 20 mU/l จะมีโอกาสเป็น hypothyroid มากกว่า 25% ต่อปี^(24,25) ขณะที่ถ้า TSH สูงเล็กน้อย และระดับ autoantibodies titer กลับมา negative ซึ่งพบได้ประมาณ 10% ของผู้ป่วยอาจจะสามารถกลับมาปกติได้⁽¹⁷⁾ สำหรับโรคแทรกซ้อนที่พบบ่อยน้อยมากคือ non-Hodgkin B-cell type lymphoma อย่างไรก็ตามในรายงานของญี่ปุ่นอาจพบได้ถึง 0.1% ซึ่งสูงกว่าที่คาดการณ์ประมาณ 80 เท่า⁽²⁶⁾

สำหรับการรักษาในปัจจุบันในกลุ่ม hypothyroid ผู้ป่วยทั้งหมดควรที่จะได้รับการรักษาด้วย levothyroxine โดยปรับขนาดจนได้ระดับ TSH ปกติ ในผู้ป่วยสูงอายุอาจเริ่มที่ขนาดยาต่ำกว่าก่อน และปรับขนาดยาทุก 4-6 สัปดาห์ สำหรับในกรณีตั้งครรภ์อาจจะต้องเพิ่มขนาดยาอีกประมาณ 25-50% เพื่อให้ได้ TSH ในเกณฑ์ปกติ และเนื่องจากพบว่า 24% ของ hypothyroid ซึ่งเกิดจาก chronic autoimmune thyroiditis สามารถจะกลับมา euthyroid⁽¹¹⁾ จึงแนะนำว่าควรที่จะทดสอบการ remission ในรายต่อไปนี้คือ รายที่ได้รับการวินิจฉัยภายใน 1 ปีหลังคลอดหรือได้รับอาหารที่มีค่าไอโอดีนสูงหรือต่ำอย่างมาก หรือได้รับยาบางอย่าง เช่น amiodarone, lithium เป็นต้น

สำหรับกลุ่ม subclinical hypothyroid อาจให้ติดตามอาการโดยไม่ต้องรักษา⁽²⁷⁾ โดยติดตามระดับ TSH ทุก 6 เดือนถึง 1 ปี หรือให้การรักษาด้วย levothyroxine มีรายงานว่าขนาดต่อมธัยรอยด์ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽²⁰⁾

สำหรับการรักษาที่เป็นปัญหาและยังไม่ได้ข้อสรุป คือ การรักษาในกลุ่ม euthyroid goitrous Hashimoto's disease ซึ่งหลักฐานในการสนับสนุนการให้ levothyroxine ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังไม่ชัดเจน

บทที่ 3

บททวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ในปี ค.ศ.1972 Papapetrou และคณะ⁽²⁸⁾ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วย Hashimoto's thyroiditis 12 ราย ซึ่งได้รับการรักษาด้วย thyroxine เป็นระยะเวลา 10 ปี โดยได้ศึกษาถึง thyroid function และพบว่าก่อนการรักษาผู้ป่วย 5 ราย อยู่ในภาวะ hypothyroid และ 7 รายอยู่ในภาวะ euthyroid, ขนาด goiter ลดลง 11 ราย ระหว่างได้รับการรักษาด้วย thyroxine (แต่เป็นการประมาณขนาดด้วยการคลำ) ในเวลา 2-3 สัปดาห์ แต่ destructive process ใน Hashimoto's thyroiditis ไม่สามารถยับยั้งได้ด้วย thyroxine และเมื่อหยุดให้การรักษาเป็นเวลา 6 สัปดาห์ พบว่า 11 ราย มีระดับ TSH สูงขึ้น ค่าเฉลี่ย 33 μ U/ml จึงสรุปว่า euthyroid Hashimoto's thyroiditis ควรที่จะได้รับการรักษาด้วย thyroxine ตลอดชีวิตเพื่อป้องกัน hypothyroid

ในปี ค.ศ.1982 Perriold และคณะ⁽²⁹⁾ ได้ทำการศึกษาผลการรักษาด้วย 0.1 mg thyroxine (T_4), 0.15 mg T_4 , 0.2 mg T_4 และ 60 μ g triiodothyronine (T_3) ในผู้ป่วย diffuse non toxic goiter จำนวน 30, 33, 17 และ 30 รายตามลำดับ เป็นเวลา 1 ปี โดยวัดขนาด thyroid ด้วยอัลตราซาวด์ ก่อนให้การรักษาและทุก 3 เดือน ระหว่างการรักษาและ 3 เดือนหลังการรักษาพบว่าขนาดของต่อมธัยรอยด์ลดลงอย่างมีนัยสำคัญภายหลังได้รับการรักษาเป็นเวลา 3 เดือน ทั้ง 4 กลุ่ม แต่พบว่าขนาดที่ลดลงจะคงอยู่เฉพาะในกลุ่มที่ได้รับ T_4 0.2 mg และ T_3 เท่านั้น โดยที่ค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงขนาดต่อมธัยรอยด์ที่ระยะ 12 เดือน คือ -30 ± 26 SD% และ -22 ± 30 SD% ในกลุ่มที่ได้รับ 0.2 mg T_4 และกลุ่มที่ได้รับ T_3 ตามลำดับ สรุปได้ว่าในกลุ่ม nontoxic goite ได้ผลดีจากการรักษาด้วยธัยรอยด์ฮอร์โมนในการลดขนาดต่อมธัยรอยด์

ในปี ค.ศ. 1983 Hegedus และคณะ⁽³⁰⁾ ได้ทำการศึกษาถึงการใช้อัลตราซาวด์ในการวัดขนาดของต่อมธัยรอยด์ในคนปกติอายุ 13-91 ปี จำนวน 271 ราย พบว่ามีขนาดต่อมธัยรอยด์โดยเฉลี่ย 18 ± 4.5 ml โดยที่ค่าเฉลี่ยในผู้ชายคือ 19.6 ± 4.6 ml ($n=139$) และค่าเฉลี่ยในผู้หญิงคือ 17.5 ± 4.2 ml ($n=132$) โดยที่ขนาดของต่อมธัยรอยด์มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญเทียบกับน้ำหนักตัวและอายุ โดยน้ำหนักตัวมีความสำคัญกว่าอายุประมาณ 3 เท่า ดังสมการ

$$\text{ขนาดของต่อมธัยรอยด์} = 1.97 \pm 0.21 \times \text{BW} \pm 0.06 \times \text{age}$$

ในปีค.ศ.1985 Jansson และคณะ⁽⁵⁾ ได้ทำการศึกษาผู้ป่วย Hashimoto's thyroiditis ซึ่งอยู่ในภาวะ hypothyroid โดยที่ 10 รายได้รับการรักษาด้วย methimazole 30 mg ร่วมกับ thyroxine 0.15 mg/day ขณะที่อีก 10 รายได้รับ thyroxine 0.15 mg/day อย่างเดียวเป็นระยะเวลา 22 สัปดาห์ พบว่ามีการลดลงของ antimicrosomal antibody titer ทั้งใน 2 กลุ่มอย่างมีนัยสำคัญและไม่มีผลแตกต่างระหว่าง 2 กลุ่ม สรุปว่า thyroxine เมื่อให้การรักษาจนระดับ TSH อยู่ในเกณฑ์ปกติอาจมีผลในการลด autoantigenic ของ thyrocytes โดยที่พบว่าการลดลงของ autoantibody titer

ในปีค.ศ. 1990 Nordmeyer และคณะ⁽⁶⁾ ได้ศึกษา thyroid sonography ในผู้ป่วย 2,322 ราย ในเวลา 3 ปี พบว่าสามารถใช้ sonography ในการ exclude ภาวะ autoimmune thyroiditis ได้ 1962 ราย (คิดเป็น 84%) โดยในกลุ่มที่ exclude ได้คือกลุ่มที่ไม่มีลักษณะของ diffuse hypoechogenicity โดยที่ในกลุ่มของ autoimmune thyroiditis ขนาดต่อมธัยรอยด์ส่วนใหญ่เท่ากับ 21-30 ml (range 5-112 ml) โดยที่ในกลุ่มของ overt hypothyroid จะมีขนาดเล็กกว่ากลุ่ม euthyroid

ในปีค.ศ. 1990 Takasu และคณะ⁽⁷⁾ ได้ทำการศึกษาผู้ป่วย Hashimoto's thyroiditis ซึ่งอยู่ในภาวะ hypothyroid 92 ราย เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม 70 ราย ระหว่างให้การรักษาด้วย thyroxine พบว่าผู้ป่วย 22 รายมี recovered thyroid responsive ต่อ TSH และเมื่อหยุดการรักษา ผู้ป่วยเหล่านี้ยังอยู่ในภาวะ euthyroid อีกเป็นระยะเวลา 1-8 ปี ขณะที่อีก 70 ราย ที่เหลือกลายเป็น hypothyroid ภายใน 3 เดือนสรุปว่ามากกว่า 20% ของ hypothyroid Hashimoto's thyroiditis อาจจะมี recovery ของ function และสามารถบอกได้โดย thyroid responsive ต่อ TSH

ในปีค.ศ. 1990 Mariotti และคณะ⁽⁸⁾ ได้ทำการศึกษา antithyropoxidase (TPO) ในผู้ป่วย 715 ราย โดย 591 ราย เป็น autoimmune หรือ nonautoimmune thyroid disease, 119 ราย เป็น controlled พบว่า anti-TPO พบได้ 8.4% ใน normal controlled, 74% ในผู้ป่วย Grave's disease, 99.3% ในผู้ป่วย Hashimoto's thyroiditis, 11.1% ใน nonautoimmune thyroid disease, 19.2% ในผู้ป่วย differentiated thyroid carcinoma โดยที่พบว่า anti-TPO ที่สูงจะพบในกลุ่ม hypothyroid Hashimoto's thyroiditis แต่ไม่มีความสัมพันธ์กับ thyroid function พบว่า anti-TPO จะลดลงในผู้ป่วย Grave's disease หลังการรักษาด้วย methimazole และจะลดลงเช่นกันในผู้ป่วย hypothyroid Hashimoto's thyroiditis ในระหว่างที่ได้รับการรักษาด้วย T_4 สรุปว่า anti-TPO โดย

monoclonal antibody assisted RIA นั้น sensitive และ specific กว่า anti microsomal antibody โดย passive hemagglutination

ในปี ค.ศ.1990 Berghout และคณะ⁽⁹⁾ ได้ทำการศึกษา cross sectional survey ในผู้ป่วย sporadic nontoxic goiter 102 ราย (ชาย 7,หญิง 95) โดยวัดขนาดต่อมธัยรอยด์ด้วยอัลตราซาวด์ และวัดระดับ TSH โดย radiometric assay พบว่าระดับ TSH แปรผกผันกับขนาดต่อมธัยรอยด์ ดังสมการ $Y = 8.2 X - 0.667$ ($Y = \text{TSH mU/l}$; $X = \text{thyroid volume ml.}$) และค่าของขนาดต่อมธัยรอยด์สัมพันธ์กับอายุ ดังสมการ $Y = -21.8 \pm 2.0 X$ ($Y = \text{thyroid volume ml}$; $X = \text{age in years}$) และขนาดต่อมธัยรอยด์ยังสัมพันธ์กับระยะเวลาของ goiter ดังสมการ $Y = 40.6 \pm 2.1 X$ ($Y = \text{thyroid volume ml}$; $X = \text{duration in years}$) โดยที่พบว่าอัตราการเพิ่มของต่อมธัยรอยด์เท่ากับ 4.5% ต่อปี

ในปีค.ศ. 1990 Berghout และคณะ⁽¹⁰⁾ ได้ทำการศึกษาผลการรักษาด้วย levothyroxine 2.5 $\mu\text{g/kg}$ เปรียบเทียบกับการให้ levothyroxine ร่วมกับ carbimazole (40 mg/day) ในผู้ป่วย sporadic non toxic goiter 78 ราย แบบ prospective placebo double controlled trial โดยให้การรักษา 9 เดือน วัดขนาดต่อมธัยรอยด์ด้วยอัลตราซาวด์ พบว่าจำนวนผู้ป่วยต่อมธัยรอยด์ขนาดลดลงเท่ากับ 58% ของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ levothyroxine และลดลง 35% ของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ combine therapy ขณะที่ placebo ขนาดของต่อมธัยรอยด์ลดลง 5% ของผู้ป่วย ค่าลดลงโดยเฉลี่ยโดยปริมาตรเท่ากับ 25% หลังจากหยุดยาเป็นเวลา 9 เดือน ขนาดต่อมธัยรอยด์กลับมาสู่ขนาดเดิมแต่ในกลุ่ม placebo ขนาดต่อมธัยรอยด์จะโตขึ้น 27% โดยสรุป levothyroxine มีประโยชน์ในการรักษา sporadic non toxic goiter และการให้ carbimazole ไม่มีประโยชน์สำหรับในกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาขนาด goiter มีแนวโน้มที่จะโตขึ้นเรื่อยๆ

ในปีค.ศ. 1992 Einkenkel และคณะ⁽¹¹⁾ ได้ทำการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบผลการรักษาด้วย iodide, levothyroxine และการให้ combination ของ iodide และ levothyroxine ในกลุ่มผู้ป่วยอายุ 13-15 ปี ซึ่งเป็น euthyroid goiter ในพื้นที่ขาดไอโอดีน พบว่าทั้ง 3 กลุ่ม สามารถที่จะลดขนาดต่อมธัยรอยด์ได้อย่างมีนัยสำคัญในเวลา 6 เดือนโดยวิธีอัลตราซาวด์ โดยที่ในกลุ่มที่ได้รับยา levothyroxine ขนาด 0.1 mg สามารถลดขนาดต่อมธัยรอยด์จาก $14.1 \pm 4.2 \text{ ml}$ เป็น $8.3 \pm 2.6 \text{ ml}$ กลุ่มที่ได้รับ 0.15 mg ของ iodide ลดขนาดต่อมธัยรอยด์จาก $18.5 \pm 6.2 \text{ ml}$ เป็น $8.8 \pm 2.7 \text{ ml}$

และกลุ่มที่ได้ combination จะลดขนาดต่อมธัยรอยด์จาก 17.2 ± 3.1 ml เป็น 8.3 ± 2.0 ml เมื่อหยุดให้การรักษา 3 เดือน กลุ่มที่เคยได้ levothyroxine ต่อมธัยรอยด์กลับโตขึ้นเป็น 11.3 ± 2.5 ml แต่กลุ่มที่ได้ iodide และ combination ไม่โตขึ้น

ในปีค.ศ. 1993 Nygaard และคณะ⁽¹²⁾ ได้ทำการศึกษาความสัมพันธ์ของขนาดต่อมธัยรอยด์โดยการวัดวิธีอัตราซาวด์กับ urine iodine excretion ในประชากรหญิง 4 กลุ่มอายุคือ 15 ปี (113 คน), 30 ปี (100 คน), 45 ปี (98 คน) และ 60 ปี (80 คน) พบว่าขนาดเฉลี่ยของต่อมธัยรอยด์ในแต่ละกลุ่มคือ 12 ml, 18 ml, 18 ml และ 18 ml ตามลำดับ ขณะที่ urine iodine excretion เท่ากับ 65 $\mu\text{g/day}$, 88 $\mu\text{g/day}$, 97 $\mu\text{g/day}$ และ 83 $\mu\text{g/day}$ ตามลำดับโดยสรุปพบว่าขนาดของต่อมธัยรอยด์ไม่มีความสัมพันธ์กับ urine iodine excretion

ในปีค.ศ. 1993 Mandel และคณะ⁽¹³⁾ ได้สรุปบทบาทของ thyroxine ในการรักษา diffuse non toxic goiter ว่าในกลุ่มที่ขาดไอโอดีนนั้น thyroxine ได้ผลดีเท่ากับไอโอดีนในการลดขนาดต่อมธัยรอยด์และสำหรับในกลุ่ม autoimmune thyroiditis ซึ่งมี high titer ของ antimicrosomal antibody นั้นพบว่า thyroxine สามารถที่จะให้ได้ทั้งในกลุ่มของ euthyroid และ hypothyroid ที่เป็น chronic goitrous thyroiditis

ในปีค.ศ. 1993 Wilders-Truschning และคณะ⁽¹⁴⁾ ได้ทำการศึกษาผลของ levothyroxine เปรียบเทียบกับ iodine ในการรักษา endemic goiter ในผู้ป่วยขาดไอโอดีน 37 ราย พบว่าขนาดต่อมธัยรอยด์โดยวัดจากอัตราซาวด์ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (32% เทียบกับ 17%) และจากทั้ง 2 กลุ่มระดับ TSH ไม่สัมพันธ์กับการลดลงของขนาดต่อมธัยรอยด์เพราะระดับ TSH ในกลุ่มที่ได้ไอโอดีนไม่ได้ลดลงแม้ว่าขนาดของต่อมธัยรอยด์จะลดลง ซึ่งอาจเป็นผลของ antiproliferative ของไอโอดีนต่อ thyrocyte

ในปีค.ศ. 1993 Folery⁽¹⁵⁾ ได้กล่าวถึงแนวทางในการรักษา autoimmune thyroiditis ว่าขึ้นกับระดับของ thyroid function test ถ้าระดับ TSH สูงกว่าปกติ ควรที่จะให้ levothyroxine แต่ถ้า TSH อยู่ในเกณฑ์ปกติการให้ levothyroxine กลับไม่ได้ประโยชน์

ในปีค.ศ. 1995 Alos และคณะ⁽¹⁶⁾ ได้รายงานการศึกษาถึงการทำอัลตราซาวด์ในผู้ป่วย Hashimoto's thyroiditis วัยเด็กและวัยรุ่น 58 ราย โดยศึกษาย้อนหลังระหว่างปี 1989 ถึง 1994 พบว่า 89% ของผู้ป่วยมี homogenous distribution ซึ่งแตกต่างกับในผู้ป่วยวัยผู้ใหญ่ซึ่งจะมีลักษณะ classical เป็นแบบ heterogenous distribution จึงสรุปว่าในผู้ป่วยวัยเด็กและวัยรุ่นลักษณะจากอัลตราซาวด์ไม่ช่วยในการวินิจฉัย typical Hashimoto's thyroiditis

ในปีค.ศ. 1995 Comtois และคณะ⁽¹⁷⁾ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วย Hashimoto's thyroiditis จำนวน 79 ราย ที่ได้รับการวินิจฉัยโดย cytology หรือ thyroid antibody (antimicrosomal Ab > 1:1,600 หรือ antithyroglobulin Ab > 1:400) ทั้งหมดอยู่ในภาวะ hypothyroid ผู้ป่วยจะได้รับ thyroxine เป็นเวลา 1 ปี วัดระดับ thyroid function จนกลับมาปกติหลังจากนั้นหยุดยา 3 สัปดาห์ พบว่าขนาดตัวยารอยด์ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 35 กรัม ระดับ TSH ที่มากกว่า 10 mU/l และมีประวัติโรคธัยรอยด์ในครอบครัวจะสัมพันธ์กับโอกาสในการ recovery ของ normal thyroid function โดยสรุปการศึกษานี้สนับสนุนว่าภาวะ hypothyroid ใน Hashimoto's thyroiditis ไม่จำเป็นจะต้องเป็นแบบถาวรในทุกราย โดยเฉพาะในกลุ่มที่กล่าวข้างต้น

ในปีค.ศ. 1996 Colin และคณะ⁽³¹⁾ ได้กล่าวว่าการให้ thyroxine อาจจะสามารถลดขนาดต่อมธัยรอยด์ใน euthyroid goitrous autoimmune thyroiditis ได้โดยเชื่อว่า 50-90% ของผู้ป่วยจะสามารถมีขนาดต่อมธัยรอยด์ลดลงได้ประมาณ 30% หลังการรักษาเป็นเวลา 6 เดือน (ซึ่งจากการค้นรายงานที่อ้างอิงในรายงานดังกล่าวพบว่าตัวเลขที่อ้างถึงเป็นกลุ่มผู้ป่วย hypothyroid goitrous Hashimoto's thyroiditis)

ในปีค.ศ. 1996 Ramaldini และคณะ⁽²⁰⁾ ได้ทำการศึกษาผู้ป่วย Hashimoto's disease จำนวน 23 ราย โดยที่ 10 รายเป็น hypothyroid อีก 13 รายเป็น subclinical hypothyroid ทั้ง 2 กลุ่มได้รับ levothyroxine 2.0-2.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ เป็นระยะเวลา 6 เดือน พบว่าระดับของ TSH ลดลงจาก 42.9 mU/l เป็น 0.55 mU/l ในกลุ่ม hypothyroid และจาก 2.4 เป็น 0.74 mU/l ในกลุ่ม subclinical hypothyroid ระดับของ FT₄ เพิ่มขึ้นเฉพาะในกลุ่ม hypothyroid (0.87 เป็น 2.1) ระดับ antithyroglobulin และ anti TPO ลดลงในกลุ่ม hypothyroid ส่วนกลุ่ม subclinical hypothyroid ไม่เปลี่ยนแปลงขนาดของต่อมธัยรอยด์ลดลงทุกรายในกลุ่ม hypothyroid และลดลง 10 ใน 13 รายของกลุ่ม subclinical hypothyroid โดยที่ขนาดที่ลดลงโดยเฉลี่ยคือ 39.4%

บทที่ 4

วิธีดำเนินการวิจัย

รูปแบบการวิจัย

Experimental randomized controlled trial

ข้อตกลงเบื้องต้น

การศึกษานี้เป็นการศึกษาผลของการรักษาด้วย levothyroxine ต่อขนาดของต่อมธัยรอยด์ ซึ่งต้องเป็นการให้การรักษาแบบ suppressive dose ซึ่งในแต่ละรายขนาดของยาอาจจะไม่เท่ากันจึงต้องปรับขนาดยาจนได้ระดับ TSH < 0.3 $\mu\text{U/ml}$ โดยจะประเมินระดับ TSH ที่ระยะเวลา 6 สัปดาห์ หลังได้รับยา

การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย

1. Euthyroid goitrous Hashimoto's thyroiditis ในการศึกษานี้ใช้เกณฑ์ในการวินิจฉัยดังนี้
 - 1.1 ภาวะ euthyroid ในการศึกษานี้กำหนดค่าดังนี้
 - 1.1.1 TSH 0.4-4.1 $\mu\text{U/ml}$
 - 1.1.2 FT₄ 0.8 – 1.8 ng/dl
 - 1.2 ค่าของ antithyroid antibody
 - 1.2.1 antithyroglobulin antibody ตรวจโดยวิธี tanned red cell hemagglutination ถือว่าผิดปกติ เมื่อค่า $\geq 1:100$
 - 1.2.2 antimicrosomal antibody ตรวจโดยวิธี tanned red cell hemagglutination ถือว่าผิดปกติ เมื่อ $\geq 1:100$
2. การวัดขนาดของต่อมธัยรอยด์โดยใช้อัลตราซาวด์ประมาณขนาดต่อมธัยรอยด์ โดยวัดความกว้าง (a), ความยาว (b), ความหนา(c) คำนวณโดยใช้สูตร $a \times b \times c \times 0.479^{(30)}$ ml

ระเบียบวิธีวิจัย

1. ประชากรและตัวอย่าง (population and sample)

ประชากรตัวอย่าง

ผู้ป่วย euthyroid goitrous Hashimoto's thyroiditis ใหม่ที่ได้รับการตรวจรักษาที่แผนกผู้ป่วยนอกต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิซึม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

กฎเกณฑ์การคัดเลือกเข้ามศึกษา

- ผู้ป่วย diffuse euthyroid goiter ขนาดมากกว่า 7 ml (ประมาณ 25 กรัมจากการคลำ)
- มี serum antimicrosomal antibody \geq 1:100 หรือ serum antithyroglobulin antibody \geq 1:100
- มีระดับ thyroid function อยู่ในเกณฑ์ปกติ (euthyroid)

กฎเกณฑ์ในการตัดออกจากการศึกษา

- ผู้ป่วยมีภาวะ hypothyroid หรือ subclinical hypothyroid
- เคยได้รับยารักษาเกี่ยวกับธัยรอยด์ ในช่วงระยะเวลา 6 เดือน ก่อนเข้าสู่การศึกษา
- มี concomitant disease (เช่น cardiac disease)
- ผู้ป่วยเคยได้รับยาที่มีผลต่อธัยรอยด์ (เช่น lithium, amiodarone, corticosteroid) เป็นต้น

การคำนวณขนาดตัวอย่าง

$$N/\text{group} = 2 (Z_{\alpha} \pm Z_{\beta})^2 \cdot \sigma^2 / (M_c - M_t)^2$$

$$Z_{\alpha} = \text{ระดับความเชื่อมั่น } 95\% = 1.645 \text{ เนื่องจากเป็นคำถามทางเดียว}$$

$$Z_{\beta} = \text{ความไวในการทดสอบความแตกต่างที่ } 10\% = 1.28$$

$$\sigma^2 = \text{ความแปรปรวนของขนาดต่อมธัยรอยด์ที่ลดลงจากระดับก่อนการรักษา}^{(29)}$$

$$= (9.1)^2 = 82.81$$

$$M_c - M_t = \text{ผลต่างค่าเฉลี่ยของขนาดต่อมธัยรอยด์ที่ลดลงเทียบเป็นร้อยละจากขนาดเดิมในกลุ่มควบคุมและกลุ่มที่ได้ยา levo-thyroxine ต้องการที่จะทดสอบความแตกต่างที่มากกว่า } 10\%$$

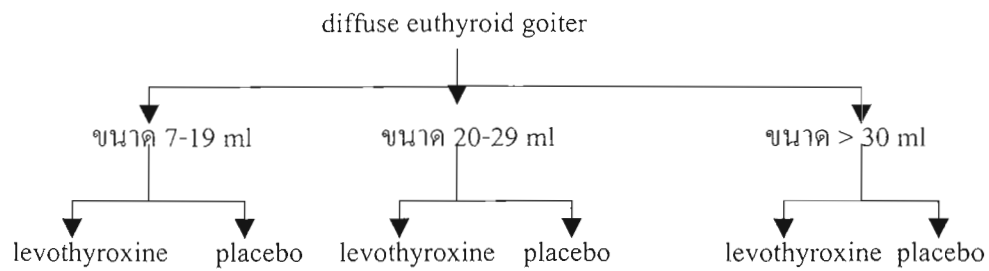
$$\begin{aligned} \therefore N/\text{group} &= 2 (1.645 \pm 1.28)^2 \cdot 82.81 / (10)^2 \\ &= 14.16 \end{aligned}$$

ดังนั้นจึงต้องใช้ขนาดตัวอย่าง อย่างน้อยต่อกลุ่ม 15 ตัวอย่าง

2. การสังเกตและการวัด (observation and measurement)

ผู้ป่วยจะได้รับคำชี้แจงถึงความสำคัญในการตรวจวัดขนาดต่อมธัยรอยด์ เพื่อติดตามผลการรักษาและยินยอมเข้าร่วมในการศึกษาครั้งนี้ โดยเก็บข้อมูล ดังต่อไปนี้

- 2.1 ข้อมูลพื้นฐาน : ชื่อ, เพศ, อายุ, และหมายเลขประจำตัวผู้ป่วย
- 2.2 ผู้ป่วยจะได้รับการซักประวัติเพื่อบันทึก
 - 2.2.1 ระยะเวลาในการเป็น goiter
 - 2.2.2 มีประวัติ goiter ในครอบครัวหรือไม่
- 2.3 ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจร่างกายทั่วไป, น้ำหนัก, ลักษณะของต่อมธัยรอยด์
- 2.4 ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจทางห้องปฏิบัติการ
 - 2.4.1 เจาะเลือดเพื่อดูค่า FT₄, TSH, antithyroglobulin และ antimicrosomal antibodies
 - 2.4.2 ได้รับการตรวจอัลตราซาวด์เพื่อประเมินขนาดต่อมธัยรอยด์ โดยรังสีแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ หน่วยเป็น millilitre (ml.) หลังจากนั้นแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม โดยวิธี stratified randomized เพื่อแบ่งผู้ป่วยออกเป็นกลุ่ม โดยแบ่งกลุ่มตามขนาดต่อมธัยรอยด์เป็นสามกลุ่ม กลุ่มหนึ่งขนาด 7-19 ml กลุ่มที่สองต่อมธัยรอยด์ขนาด 20-29 ml กลุ่มที่สามขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 30 ml แต่ละกลุ่มจะแบ่งย่อยออกเป็นอีกสองกลุ่ม กลุ่มย่อยที่หนึ่งได้รับยา levothyroxine ขนาด suppressive dose อีกกลุ่มย่อยหนึ่งที่เหลือได้ยาหลอก ซึ่งในขั้นตอนนี้จะใช้ simple randomize เพื่อให้โอกาสที่ผู้ป่วยจะได้รับยาทั้งสองกลุ่มเท่าๆ กัน และขนาดของต่อมธัยรอยด์ในสองกลุ่มยาไม่แตกต่างกัน ติดตามผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเจาะ FT₄, TSH, ระดับ antithyroid antibodies และวัดขนาดต่อมธัยรอยด์ด้วยอัลตราซาวด์ เพื่อประเมินซ้ำที่ระยะเวลา 3 เดือนและ 6 เดือน ดังแผนภาพ



การรวบรวมข้อมูล

ข้อมูลของผู้ป่วยจะได้รับการบันทึกในแบบฟอร์ม(ภาคผนวก) และทำการเก็บข้อมูลทั้งหมดลงในคอมพิวเตอร์ เพื่อนำมาตรวจสอบและวิเคราะห์ข้อมูลต่อไป

การวิเคราะห์ข้อมูล

1. การสรุปข้อมูล : ใช้ค่าเฉลี่ย, ความถี่
2. การทดสอบสมมติฐาน : ใช้ Unpaired t-test เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของขนาดต่อมธัยรอยด์ที่เปลี่ยนแปลงระหว่างกลุ่มที่ได้ levothyroxine กับกลุ่มควบคุม (ยาหลอก) และใช้ Fisher's Exact test กับ Chi-square test เปรียบเทียบข้อมูลความถี่
3. การนำเสนอข้อมูล : ใช้ตาราง แผนภูมิเส้น และแผนภูมิภาพวงกลม รวมทั้งรูปภาพแสดงลักษณะของต่อมธัยรอยด์จากอัลตราซาวด์

บทที่ 5

ผลการวิจัย

รายละเอียดของประชากรที่ศึกษา

ได้เริ่มทำการรวบรวมผู้ป่วยตั้งแต่เดือนมกราคม 2542 ถึงเดือน ตุลาคม 2542 เป็นระยะเวลา 10 เดือน มีผู้ป่วยที่สนใจเข้าร่วมโครงการจำนวน 37 ราย ทุกรายมีผลตรวจ thyroid function test และ thyroid antibodies เข้าได้กับ euthyroid goitrous Hashimoto's thyroiditis ได้ทำการตัดออกจากการศึกษาจำนวน 6 ราย เป็นกลุ่มที่ได้รับ levothyroxine จำนวน 3 ราย และเป็นกลุ่มที่ได้รับ placebo จำนวน 3 ราย เนื่องจากผู้ป่วยสูญหายระหว่างการติดตามการศึกษาซึ่งในจำนวนนี้เป็นหญิง 5 ราย ในจำนวนนี้ 1 รายถูกตัดออกจากการศึกษาเนื่องจากการตั้งครรภ์ ระหว่างติดตามการศึกษา และที่เหลือเป็นชายอีก 1 ราย

ดังนั้นจึงมีผู้ป่วยเข้าสู่การศึกษาทั้งหมด 31 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้ levothyroxine จำนวน 17 ราย และเป็นกลุ่มที่ได้ placebo จำนวน 14 ราย ผู้ป่วยทั้งหมดเป็นเพศหญิง ได้ทำการวิเคราะห์ผลในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้เข้าการศึกษาที่ระยะเวลาเริ่มต้น, ที่ระยะเวลา 3 เดือนและที่ระยะเวลา 6 เดือน (สำหรับที่ระยะเวลา 6 เดือน มีผู้ป่วยสูญหายระหว่างการติดตามการศึกษาอีก 2 ราย เป็นกลุ่มที่ได้รับ levothyroxine ดังนั้นจึงเหลือผู้ป่วยที่จะทำการวิเคราะห์ข้อมูลที่ระยะเวลา 6 เดือน จำนวน 15 ราย ในกลุ่ม levothyroxine และ 14 รายในกลุ่ม placebo) โดยแบ่งผลการศึกษาออกเป็นตารางจำนวน 3 ตาราง แผนภูมิภาพวงกลมจำนวน 1 รูป แผนภูมิเส้นจำนวน 9 รูป และภาพถ่ายอัลตราซาวด์ของต่อมธัยรอยด์อีกเสบฮาซิโมโตในรูปแบบต่างๆ ที่พบในการศึกษา จำนวน 4 รูป

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 5.1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

	Levothyroxine group		Placebo group		Significance p value
	ค่าเฉลี่ย (Mean)	Std. Deviation	ค่าเฉลี่ย (Mean)	Std. Deviation	
อายุ (ปี)	32.18	13.73	31.07	11.55	0.480
ระยะเวลาที่เป็น (เดือน)	22.12	30.63	16.29	19.40	0.408
ประวัติครอบครัว (ราย)	มี ไม่มี	5 12	7 7	- -	0.288 ^{a2}
ขนาดต่อมธัยรอยด์จากการคลำ (กรัม)	35.29	10.68	38.93	7.89	0.704
ลักษณะของ ต่อมธัยรอยด์ (ราย)	Inhomogenous Normal Nodule and inhomogenous Nodule,normal	11 2 3 1	10 1 1 2	- - - -	0.697 ^{a1}
น้ำหนักตัวเมื่อเริ่มเข้าการศึกษา (กิโลกรัม)	52.72	6.64	51.28	5.43	0.416
ระดับ FT ₄ (ng/dl)	1.119	0.165	1.107	0.136	0.429
ระดับ TSH (μU/ml.)	1.924	0.858	1.572	0.816	0.643
ระดับ antimicrosomal (ราย)	Negative 1:100 1:400 1:1600 1:6400	1 7 1 6 2	0 4 4 4 2	- - - - -	0.439 ^{a1}
ระดับ antithyroglobulin (ราย)	Negative Positive	12 5	7 7	- -	0.288 ^{a2}
ขนาดต่อมธัยรอยด์จาก อัลตราซาวด์ (ml.)	16.87	11.02	16.47	7.38	0.563
ขนาดยาเริ่มต้น (microgram)	102.94	12.13	-	-	-

^{a1} pearson Chi-square test (2-sided)^{a2} Fisher's Exact test (2-sided)

จากตารางที่ 5.1 ซึ่งแสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย พบว่าผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาในกลุ่มที่ได้ levothyroxine มีอายุเฉลี่ย 32.18 ± 13.73 ปี โดยมีอายุน้อยที่สุดคือ 15 ปี และมากที่สุดคือ 65 ปี ขณะที่กลุ่มที่ได้ placebo มีอายุเฉลี่ย 31.07 ± 11.55 ปี โดยมีอายุน้อยที่สุดคือ 18 ปี และมากที่สุดคือ 53 ปี ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.480$) เพศที่เข้าการศึกษาทั้งหมดเป็นเพศหญิง จำนวนทั้งหมด 17 ราย ในกลุ่มที่ได้ levothyroxine และ 14 ราย ในกลุ่มที่ได้ placebo

ในส่วนของระยะเวลาที่เป็นก่อนเข้าสู่การศึกษาพบว่า ในกลุ่มที่ได้ levothyroxine ระยะเวลาเฉลี่ย 22.12 เดือน โดยมีระยะเวลาที่สั้นที่สุดที่เป็นก่อนเข้าสู่การศึกษาเท่ากับ 1 เดือน และระยะเวลายาวที่สุดเท่ากับ 120 เดือน ส่วนกลุ่มที่ได้ placebo ระยะเวลาเฉลี่ย 16.29 เดือน โดยมีระยะเวลาที่สั้นที่สุดเท่ากับ 1 เดือน และระยะที่ยาวที่สุดเท่ากับ 60 เดือน ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.408$)

สำหรับประวัติครอบครัวที่เป็นโรคของต่อมธัยรอยด์ พบว่าในกลุ่มที่ได้ levothyroxine มีประวัติครอบครัวคิดเป็น 29.4% จากจำนวนทั้งสิ้น 17 ราย ส่วนกลุ่มที่ได้ placebo มีประวัติครอบครัวคิดเป็น 50% จากจำนวนทั้งสิ้น 14 ราย ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Fisher's Exact test = 0.288)

ขนาดของต่อมธัยรอยด์จากการคลำ พบว่าในกลุ่มที่ได้ levothyroxine มีขนาดของต่อมธัยรอยด์เมื่อเริ่มเข้าสู่การศึกษา เฉลี่ย 35.29 ± 10.68 กรัม โดยมีขนาดที่เล็กที่สุดเมื่อเริ่มเข้าสู่การศึกษาเท่ากับ 25 กรัม และขนาดใหญ่ที่สุดเท่ากับ 70 กรัม ขณะที่กลุ่มที่ได้รับ placebo มีขนาดของต่อมธัยรอยด์เมื่อเริ่มเข้าสู่การศึกษาเฉลี่ย 38.93 ± 7.89 กรัม โดยมีขนาดที่เล็กที่สุดเท่ากับ 30 กรัม และขนาดใหญ่ที่สุดเท่ากับ 55 กรัม ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.704$)

ลักษณะของต่อมธัยรอยด์จากอัลตราซาวด์ พบว่าในกลุ่มที่ได้ levothyroxine พบลักษณะของต่อมธัยรอยด์เป็นแบบ inhomogenous echogenicity คิดเป็น 64.7%, normal echogenicity 11.8% nodule with inhomogenous echogenicity 17.6% และ nodule with normal echogenicity 5.9% ขณะที่กลุ่มที่ได้ placebo คิดเป็น 71.4%, 7.1%, 7.1% และ 14.3% ตามลำดับ ซึ่งทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างของลักษณะ ของต่อมธัยรอยด์จากอัลตราซาวด์ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (pearson Chi-square test = 0.697)

น้ำหนักตัวเมื่อเริ่มเข้าสู่การศึกษาพบว่าในกลุ่มที่ได้รับ levothyroxine มีน้ำหนักตัวก่อนเข้าสู่การศึกษาเฉลี่ย 52.72 ± 6.64 กิโลกรัม โดยมีน้ำหนักตัวที่น้อยที่สุดเมื่อเริ่มเข้าสู่การศึกษาเท่ากับ 44 กิโลกรัม และมากที่สุดเท่ากับ 66 กิโลกรัม ส่วนในกลุ่มที่ได้รับ placebo มีน้ำหนักตัวก่อนเข้าสู่การศึกษาเฉลี่ย 51.28 ± 5.43 กิโลกรัม โดยมีน้ำหนักตัวน้อยที่สุด 45.7 กิโลกรัม และมากที่สุดเท่ากับ 65 กิโลกรัม ซึ่งทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.416$)

ระดับ FT_4 พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ levothyroxine พบว่ามีระดับ FT_4 ก่อนเข้าสู่การศึกษาเฉลี่ย 1.119 ± 0.165 ng/dl ส่วนในกลุ่มที่ได้รับ placebo พบว่ามีระดับ FT_4 เฉลี่ย 1.107 ± 0.136 ng/dl ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.429$)

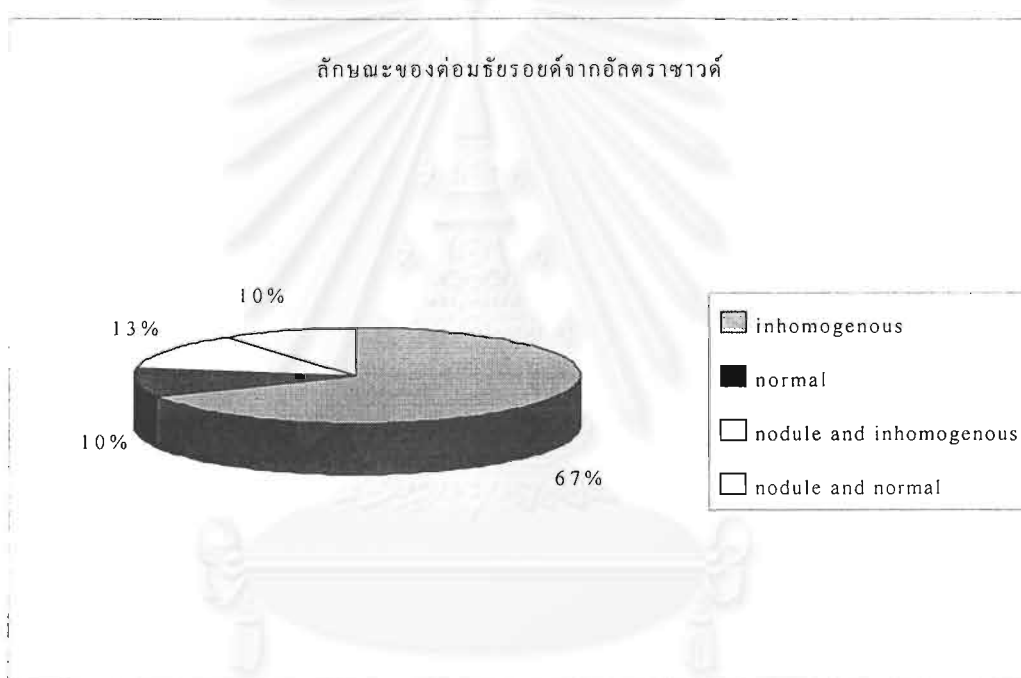
ระดับ TSH ในกลุ่มที่ได้รับ levothyroxine พบว่าก่อนเข้าสู่การศึกษามี ระดับ TSH เฉลี่ย 1.924 ± 0.858 μ U/ml. ส่วนในกลุ่มที่ได้รับ placebo พบว่ามีระดับ TSH เฉลี่ย 1.572 ± 0.816 μ U/ml. ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.643$)

ระดับ antimicrosomal antibody พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ levothyroxine ก่อนเข้าสู่การศึกษา มีระดับ antimicrosomal antibody negative คิดเป็น 5.88%, ระดับ 1:100 คิดเป็น 41.18%, ระดับ 1:400 คิดเป็น 5.88%, 1:1600 คิดเป็น 35.29% และ 1:6400 คิดเป็น 11.76% ขณะที่กลุ่มที่ได้ placebo คิดเป็น 0%, 28.57%, 28.57%, 28.57% และ 11.67% ตามลำดับ ซึ่งทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างของระดับ antimicrosomal antibody อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (pearson Chi-square test = 0.439) สำหรับระดับของ antithyroglobulin antibody พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ levothyroxine มีระดับ antithyroglobulin antibody ก่อนเข้าสู่การศึกษามีค่า negative คิดเป็น 70.59% และมีระดับ antithyroglobulin antibody positive คิดเป็น 29.41% ขณะที่กลุ่มที่ได้รับ placebo คิดเป็น 50% และ 50% ตามลำดับ ซึ่งทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างของระดับ antithyroglobulin antibody อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Fisher's Exact test = 0.288) จากข้อมูลดังกล่าวข้างต้นพบว่าส่วนใหญ่ผู้ป่วยต่อมธัยรอยด์อีกเสบฮาซิโม โดจะพบ antimicrosomal antibody มากกว่า antithyroglobulin antibody

ขนาดต่อมธัยรอยด์จากอัลตราซาวด์ พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ levothyroxine มีขนาดต่อมธัยรอยด์จากอัลตราซาวด์เมื่อเริ่มเข้าสู่การศึกษาเฉลี่ย 16.87 ± 11.02 ml ส่วนในกลุ่มที่ได้รับ placebo มีขนาดต่อมธัยรอยด์จากอัลตราซาวด์เฉลี่ย 16.47 ± 7.38 ml ซึ่งทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.563$) สำหรับขนาดยาเริ่มต้นพบว่าในกลุ่มที่ได้รับ levothyroxine ได้รับยาโดยเฉลี่ยเริ่มต้นที่ 102.94 ± 12.13 microgram/day

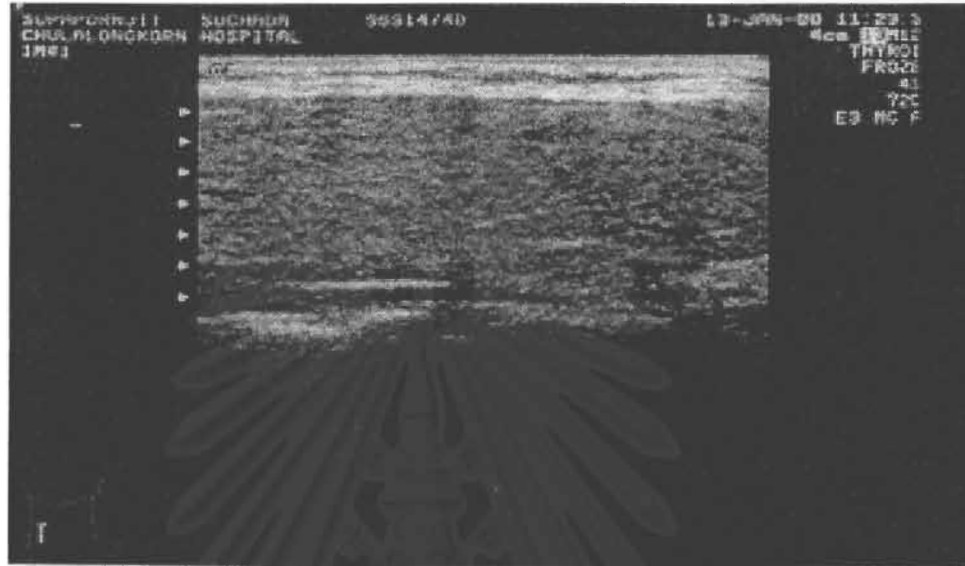
สรุปว่าจากข้อมูลพื้นฐานทั้งหมด ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มที่ได้รับ levothyroxine กับกลุ่มที่ได้รับ placebo ในแง่ของอายุ ระยะเวลาที่เป็น การมีประวัติครอบครัวที่เป็นโรคต่อมธัยรอยด์ ขนาดของต่อมธัยรอยด์จากการคลำ ขนาดและลักษณะของต่อมธัยรอยด์จากอัลตราซาวด์ น้ำหนักตัว ระดับ FT₄ ระดับ TSH ระดับ antimicrosomal antibody และระดับ antithyroglobulin antibody

แผนภูมิภาพวงกลมที่ 1 แสดงร้อยละของลักษณะต่อมธัยรอยด์จากอัลตราซาวด์ ในผู้ป่วยต่อมธัยรอยด์อักเสบฮาซิโมโต

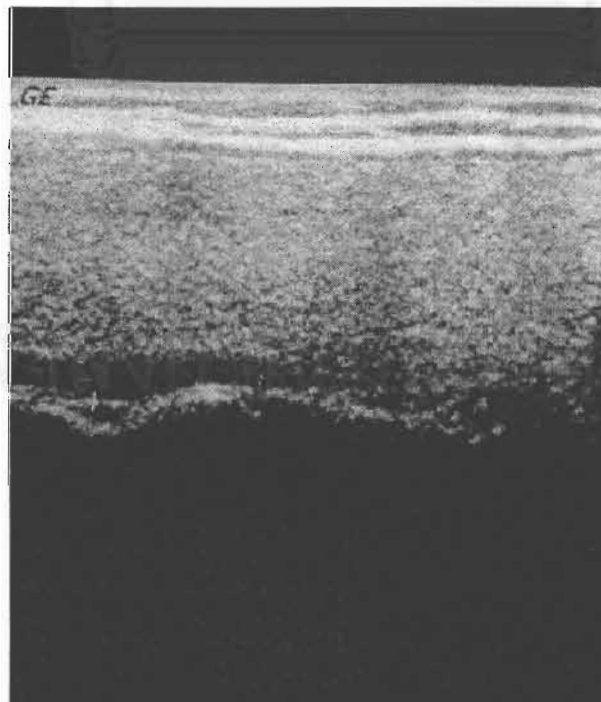


จากแผนภูมิภาพวงกลมที่ 1 จะเห็นได้ว่าลักษณะของต่อมธัยรอยด์จากอัลตราซาวด์ของผู้ป่วยที่เป็นต่อมธัยรอยด์อักเสบฮาซิโมโตส่วนใหญ่ส่วนประมาณ 67% จะเป็นลักษณะ inhomogenous echogenicity ซึ่งแสดงไว้ดังรูปที่ 1 และพบว่ามีผู้ป่วยประมาณ 10% ที่มีลักษณะของต่อมธัยรอยด์เป็นแบบ normal echogenicity ซึ่งแสดงไว้ดังรูปที่ 2 และตรวจพบ nodule ได้จากอัลตราซาวด์ ประมาณ 23% ซึ่งพบได้ทั้งใน inhomogenous และ normal echogenicity สำหรับ nodule ส่วนใหญ่จะมีขนาดค่อนข้างเล็กอาจตรวจไม่พบจากการคลำได้ ซึ่งได้แสดงไว้ดังรูปที่ 3 และ 4 ตามลำดับ

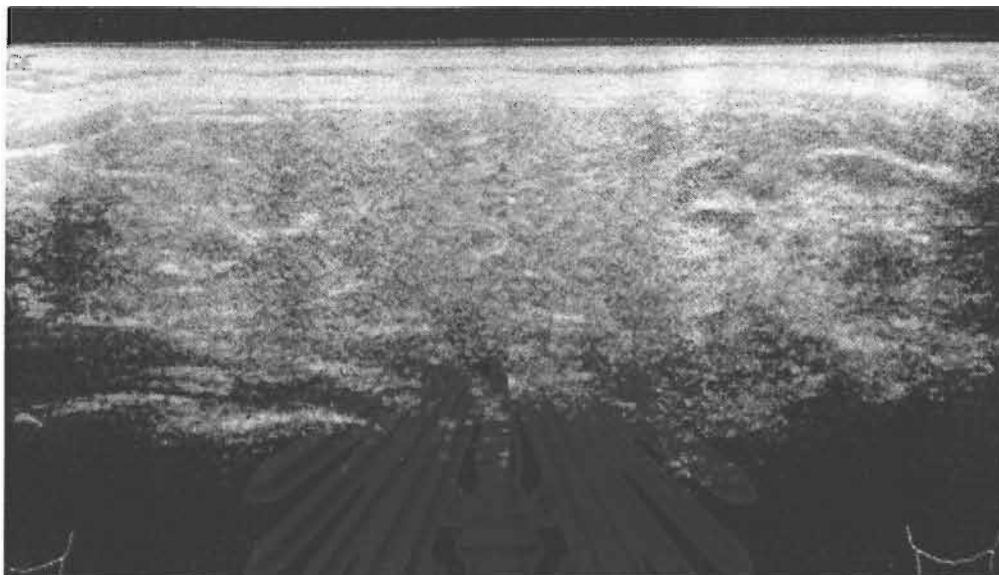
รูปที่ 1 แสดงภาพอัลตราซาวด์ของต่อมธัยรอยด์อักเสบฮาชิโมโต
ชนิด inhomogenous echogenicity



รูปที่ 2 แสดงภาพอัลตราซาวด์ของต่อมธัยรอยด์อักเสบฮาชิโมโต
ชนิด normal echogenicity



รูปที่ 3 แสดงภาพอัลตราซาวด์ของต่อมธัยรอยด์อีกเสบฮาซิโมโต
ชนิด nodule with inhomogenous echogenicity



รูปที่ 4 แสดงภาพอัลตราซาวด์ของต่อมธัยรอยด์อีกเสบฮาซิโมโต
ชนิด nodule with normal echogenicity



ตารางที่ 5.2 แสดงข้อมูลที่ระยะเวลา 3 เดือน หลังเข้าสู่การศึกษา

	ค่าเฉลี่ย		Std.Error Difference	95% CI of Difference
	Levothyroxine group	Placebo group		
จำนวน (ราย)	17	14	-	-
น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)	52.28 ± 7.03	51.19±5.28	2.28	-3.44 - 5.62
ระดับ FT ₄ (ng/dl)	1.445±0.408	1.205±0.206	0.120	1.704E-02 - 0.484
ระดับ TSH (μU/ml.)	0.228±0.424	1.637±0.663	0.196	-1.834 - -0.983*
ระดับ antimicrosomal (ราย)	Negative 1:100 1:400 1:1600 1:6400	3 0 7 7 0	2 1 7 4 0	- - - - - 0.627 ^{a1}
ระดับ antithyroglobulin (ราย)	Negative Positive	13 4	5 9	- - 0.207 ^{a2}
ขนาดต่อมร้อยละ จากการคลำ (กรัม)	32.65±12.13	39.64±8.87	3.90	-14.73 - 0.74
ขนาดต่อมร้อยละ จากอัลตราซาวด์ (ml.)	15.09±10.75	15.37±6.64	7.35	-6.76 - 6.18
ขนาดยา (microgram)	61.76±20.00	-	-	-
ร้อยละของขนาดต่อม ร้อยละจากการคลำ (%) เปรียบเทียบจากขนาดเริ่มต้น	91.83±14.84	102.15±15.29	5.43	-21.49 - 0.84
ร้อยละของขนาดต่อม ร้อยละจากอัลตราซาวด์ (%) เปรียบเทียบจากขนาดเริ่มต้น	90.82±18.49	94.96±17.44	6.51	-17.38 - 9.10

* statistical significance p = 0.043

^{a1} pearson Chi-square test (2-sided)^{a2} Fisher's Exact test (2-sided)

จากตารางที่ 5.2 ซึ่งแสดงข้อมูลของผู้ป่วยที่ระยะเวลา 3 เดือน หลังเข้าสู่การศึกษาพบว่า จำนวนผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้ levothyroxine ทั้งหมด 17 ราย เปรียบเทียบกับผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้ placebo ทั้งหมด 14 รายมีระดับน้ำหนักตัวเฉลี่ย 52.28 ± 7.03 กิโลกรัมและ 51.19 ± 5.28 กิโลกรัม ตามลำดับ ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.229$)

ระดับ FT₄ ที่ระยะเวลา 3 เดือนหลังเข้าสู่การศึกษาพบว่าในกลุ่มที่ได้รับ levothyroxine มีระดับ FT₄ เฉลี่ย 1.455 ± 0.408 ng/dl ส่วนในกลุ่มที่ได้รับ placebo พบว่ามีระดับ FT₄ เฉลี่ย 1.205 ± 0.206 ng/dl ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.404$)

ระดับ TSH ที่ระยะเวลา 3 เดือนหลังเข้าสู่การศึกษาพบว่าในกลุ่มที่ได้รับ levothyroxine มีระดับ TSH เฉลี่ย 0.228 ± 0.424 μ U/ml ส่วนในกลุ่มที่ได้รับ placebo พบว่ามีระดับ TSH เฉลี่ย 1.637 ± 0.663 μ U/ml ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.043$) ซึ่งความแตกต่างดังกล่าวเนื่องจากในกลุ่มที่ได้รับ levothyroxine ได้รับยาในขนาด suppressive นั่นเอง

ระดับ antimicrosomal antibody ที่ระยะเวลา 3 เดือนหลังเข้าสู่การศึกษา พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ levothyroxine มีระดับ antimicrosomal antibody negative คิดเป็น 17.65%, ระดับ 1:100 คิดเป็น 0%, ระดับ 1:400 คิดเป็น 41.18%, 1:1600 คิดเป็น 41.18% และ 1:6400 คิดเป็น 0% ขณะที่กลุ่มที่ได้ placebo คิดเป็น 14.28%, 7.14%, 50%, 28.57% และ 0% ตามลำดับ ซึ่งทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างของระดับ antimicrosomal antibody อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (pearson Chi-square test = 0.627) สำหรับระดับของ antithyroglobulin antibody พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ levothyroxine มีระดับ antithyroglobulin antibody มีค่า negative คิดเป็น 76.47 % และมีระดับ antithyroglobulin antibody positive คิดเป็น 23.53% ขณะที่กลุ่มที่ได้รับ placebo คิดเป็น 35.71% และ 62.29 % ตามลำดับ ซึ่งทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างของระดับ antithyroglobulin antibody อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Fisher's Exact test = 0.207)

ขนาดของต่อมธัยรอยด์จากการคลำ ที่ระยะเวลา 3 เดือนหลังเข้าสู่การศึกษาพบว่าในกลุ่มที่ได้รับ levothyroxine มีขนาดของต่อมธัยรอยด์เฉลี่ย 32.65 ± 12.13 กรัม ส่วนในกลุ่มที่ได้รับ placebo พบว่ามีขนาดของต่อมธัยรอยด์เฉลี่ย 39.64 ± 8.87 กรัม ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.807$)

ขนาดของต่อมธัยรอยด์จากอัลตราซาวด์ ที่ระยะเวลา 3 เดือนหลังเข้าสู่การศึกษาพบว่า ในกลุ่มที่ได้รับ levothyroxine มีขนาดของต่อมธัยรอยด์เฉลี่ย 15.09 ± 10.75 ml. ส่วนในกลุ่มที่ได้รับ placebo พบว่ามีขนาดของต่อมธัยรอยด์เฉลี่ย 15.37 ± 6.64 ml. ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.790$)

สำหรับร้อยละของการเปลี่ยนแปลงของขนาดต่อมธัยรอยด์จากการคลำ เปรียบเทียบระหว่างขนาดเริ่มต้น และที่ระยะเวลา 3 เดือน หลังเข้าสู่การศึกษาพบว่าในกลุ่มที่ได้รับ levothyroxine มีขนาดของต่อมธัยรอยด์จากการคลำคิดเป็นร้อยละจากขนาดเริ่มต้นเฉลี่ยเท่ากับ 91.83 ± 14.84 % ขณะที่กลุ่มที่ได้รับ placebo พบว่ามีขนาดของการเปลี่ยนแปลงต่อมธัยรอยด์จากการคลำ คิดเป็นร้อยละของการเปลี่ยนแปลงจากขนาดเริ่มต้นเฉลี่ยเท่ากับ 102.15 ± 15.29 % ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.388$)

ส่วนร้อยละของการเปลี่ยนแปลงของขนาดต่อมธัยรอยด์จากการทำอัลตราซาวด์ เปรียบเทียบระหว่างขนาดเริ่มต้นและที่ระยะเวลา 3 เดือน หลังเข้าสู่การศึกษาพบว่าในกลุ่มที่ได้รับ levothyroxine มีขนาดของต่อมธัยรอยด์จากการทำอัลตราซาวด์คิดเป็นร้อยละของการเปลี่ยนแปลงจากขนาดเริ่มต้นเฉลี่ยเท่ากับ 90.82 ± 18.49 % ขณะที่กลุ่มที่ได้รับ placebo พบว่ามีขนาดของต่อมธัยรอยด์จากการทำอัลตราซาวด์คิดเป็นร้อยละของการเปลี่ยนแปลงจากขนาดเริ่มต้นเฉลี่ยเท่ากับ 94.96 ± 17.44 % ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.594$)

โดยสรุปจากตารางที่ 5.2 ที่ระยะเวลา 3 เดือนหลังเข้าสู่การศึกษา มีเพียงระดับ TSH เท่านั้นที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มที่ได้ levothyroxine เมื่อเปรียบเทียบกับ placebo แม้ว่าขนาดของต่อมธัยรอยด์จากอัลตราซาวด์มีแนวโน้มว่าจะลดลงมากกว่าในกลุ่มที่ได้รับ levothyroxine แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้ placebo

ตารางที่ 5.3 ข้อมูลที่ระยะเวลา 6 เดือน หลังเข้าสู่การศึกษา

	ค่าเฉลี่ย		Std.Error Difference	95% CI of Difference
	Levothyroxine group	Placebo group		
จำนวน (ราย)	15	14	-	-
น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)	53.32±7.12	51.43±5.47	2.37	-2.97 - 6.75
ระดับ FT ₄ (ng/dl)	1.219±0.181	1.174±0.168	6.51E-02	-8.84E-02 - 0.1786
ระดับ TSH (μU/ml.)	0.246±9.252E-02	1.698±1.055	0.273	-2.012 - -0.891*
ระดับ Negative	0	0	-	0.243 ^{a1}
ระดับ 1:100	5	1	-	
antimicrosomal 1:400	4	5	-	
(ราย) 1:1600	4	3	-	
1:6400	2	5	-	
ระดับ Negative	11	6	-	0.139 ^{a2}
antithyroglobulin Positive	4	8	-	
(ราย)				
ขนาดต่อมธัยรอยด์ จากการคลำ (กรัม)	30.67±11.63	41.07±8.36	3.79	-18.17 - 2.67
ขนาดต่อมธัยรอยด์ จากอัลตราซาวด์ (ml.)	13.98±10.40	14.79±6.98	3.31	-7.61 - 5.99
ขนาดยา (microgram)	77.94±23.19	-	-	-
ร้อยละของขนาดต่อมธัยรอยด์ จากการคลำ (กรัม) เปรียบเทียบจากขนาดเริ่มต้น	89.25±16.96	106.58±18.76	6.63	-30.94 - 3.17
ร้อยละของขนาดต่อมธัยรอยด์ จากอัลตราซาวด์ (ml) เปรียบเทียบจากขนาดเริ่มต้น	82.13±16.18	91.60±23.11	7.37	-24.58 - 5.64

* statistical significance $p < 0.001$ ^{a1} pearson Chi-square test (2-sided) ^{a2} Fisher's Exact test (2-sided)

จากตารางที่ 5.3 ซึ่งแสดงข้อมูลของผู้ป่วยที่สิ้นสุดการศึกษา (ระยะเวลา 6 เดือน หลังเข้าสู่การศึกษา) พบว่าจำนวนผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้ levothyroxine ทั้งหมด 15 ราย เปรียบเทียบกับผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้ placebo ทั้งหมด 14 ราย มีระดับน้ำหนักตัวเฉลี่ย 53.32 ± 7.12 กิโลกรัม และ 51.43 ± 5.47 กิโลกรัมตามลำดับ ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.279$)

ระดับ FT_4 ที่ระยะเวลาสิ้นสุดการศึกษา พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ levothyroxine มีระดับ FT_4 เฉลี่ย 1.219 ± 0.181 ng/dl ส่วนในกลุ่มที่ได้รับ placebo พบว่ามีระดับ FT_4 เฉลี่ย 1.174 ± 0.168 ng/dl ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.687$)

ระดับ TSH ที่ระยะเวลาสิ้นสุดการศึกษาพบว่าในกลุ่มที่ได้รับ levothyroxine มีระดับ TSH เฉลี่ย $0.246 \pm 9.252E-02$ μ U/ml. ส่วนในกลุ่มที่ได้รับ placebo พบว่ามีระดับ TSH เฉลี่ย 1.698 ± 1.055 μ U/ml ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$)

ระดับ antimicrosomal antibody ที่ระยะเวลาสิ้นสุดการศึกษาพบว่าในกลุ่มที่ได้รับ levothyroxine มีระดับ antimicrosomal antibody negative คิดเป็น 0%, ระดับ 1:100 คิดเป็น 33.33%, ระดับ 1:400 คิดเป็น 26.67%, 1:1600 คิดเป็น 26.67% และ 1:6400 คิดเป็น 13.33% ขณะที่กลุ่มที่ได้ placebo คิดเป็น 0%, 7.14%, 35.71%, 21.43% และ 35.71% ตามลำดับ ซึ่งทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างของระดับ antimicrosomal antibody อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (pearson Chi-square test = 0.243) สำหรับระดับของ antithyroglobulin antibody พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ levothyroxine มีระดับ antithyroglobulin antibody มีค่า negative คิดเป็น 73.33 % และมีระดับ antithyroglobulin antibody positive คิดเป็น 26.67% ขณะที่กลุ่มที่ได้รับ placebo คิดเป็น 42.86% และ 57.14 % ตามลำดับ ซึ่งทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างของระดับ antithyroglobulin antibody อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Fisher's Exact test = 0.139)

ขนาดของต่อมธัยรอยด์จากการคลำ ที่ระยะเวลาสิ้นสุดการศึกษาพบว่า ในกลุ่มที่ได้รับ levothyroxine มีขนาดของต่อมธัยรอยด์เฉลี่ย 30.67 ± 11.63 กรัม ส่วนในกลุ่มที่ได้รับ placebo พบว่ามีขนาดของต่อมธัยรอยด์เฉลี่ย 41.07 ± 8.36 กรัม ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.962$)

ขนาดของต่อมธัยรอยด์จากอัลตราซาวด์ ที่ระยะเวลาสิ้นสุดการศึกษาพบว่าในกลุ่มที่ได้รับ levothyroxine มีขนาดของต่อมธัยรอยด์เฉลี่ย 13.98 ± 10.40 ml. ส่วนในกลุ่มที่ได้รับ placebo พบว่ามีขนาดของต่อมธัยรอยด์เฉลี่ย 14.79 ± 6.98 ml ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.926$)

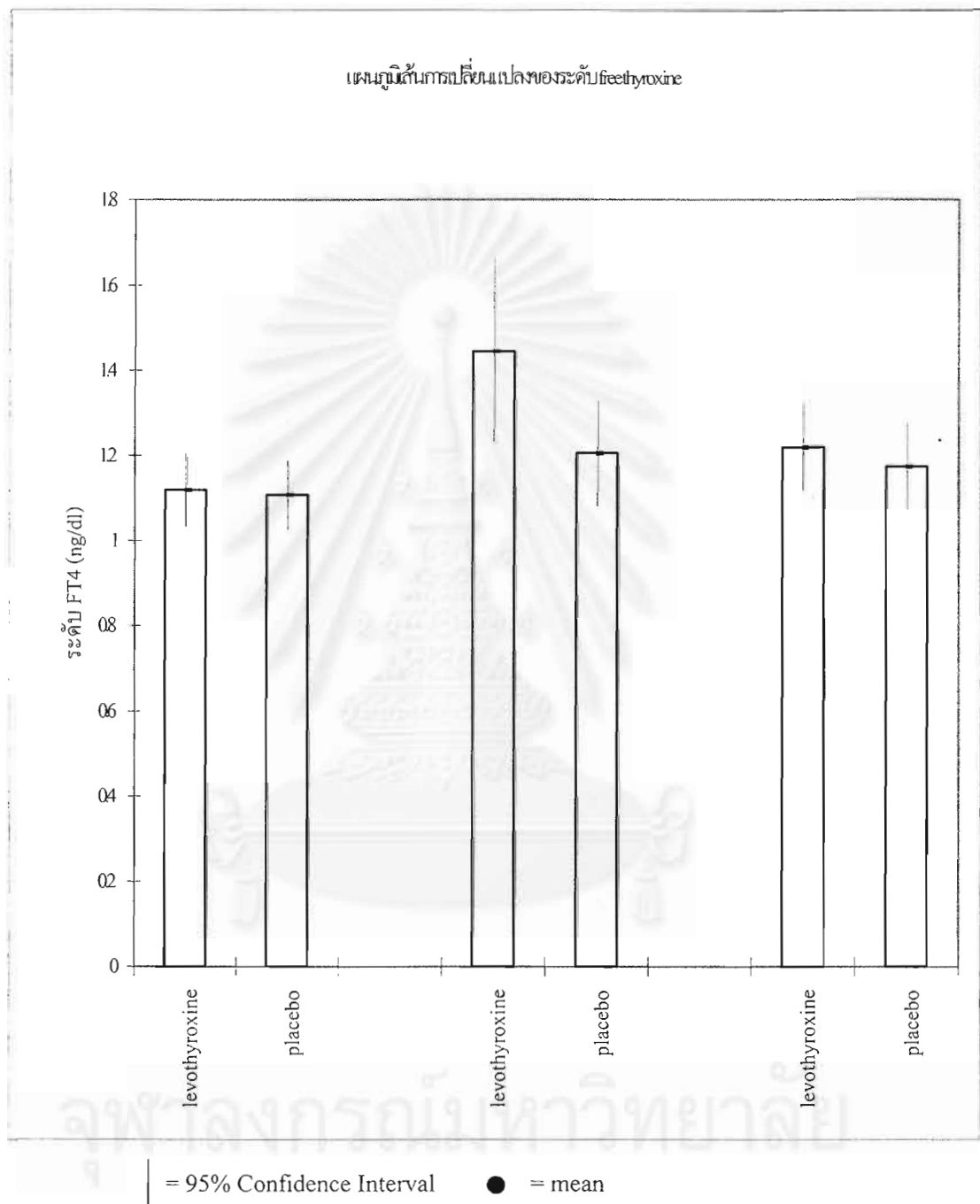
สำหรับร้อยละของการเปลี่ยนแปลงของขนาดต่อมธัยรอยด์จากการคลำ เปรียบเทียบระหว่างเริ่มต้นและที่ระยะเวลาสิ้นสุดการศึกษาพบว่าในกลุ่มที่ได้รับ levothyroxine มีขนาดของต่อมธัยรอยด์จากการคลำคิดเป็นร้อยละจากขนาดเริ่มต้นเฉลี่ยเท่ากับ 89.25 ± 16.96 % ขณะที่กลุ่มที่ได้รับ placebo พบว่ามีขนาดของต่อมธัยรอยด์จากการคลำคิดเป็นร้อยละจากขนาดเริ่มต้นเฉลี่ยเท่ากับ 106.58 ± 18.76 % ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.633$)

ส่วนร้อยละของการเปลี่ยนแปลงของขนาดต่อมธัยรอยด์จากการทำอัลตราซาวด์เปรียบเทียบระหว่างขนาดเริ่มต้นและที่ระยะสิ้นสุดการศึกษาพบว่าในกลุ่มที่ได้รับ levothyroxine มีขนาดของต่อมธัยรอยด์จากการทำอัลตราซาวด์คิดเป็นร้อยละจากขนาดเริ่มต้นเฉลี่ยเท่ากับ 82.13 ± 16.18 % ขณะที่กลุ่มที่ได้รับ placebo พบว่ามีขนาดของต่อมธัยรอยด์จากการทำอัลตราซาวด์คิดเป็นร้อยละจากขนาดเริ่มต้นเฉลี่ยเท่ากับ 91.60 ± 23.11 % ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.150$)

สำหรับขนาดยาของ levothyroxine ที่ระยะเวลา 6 เดือน โดยเฉลี่ยผู้ป่วยได้รับขนาด 77.94 ug/day ซึ่งขนาดของยามากกว่าที่ระยะเวลา 3 เดือน เนื่องจากปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นตามระดับ TSH

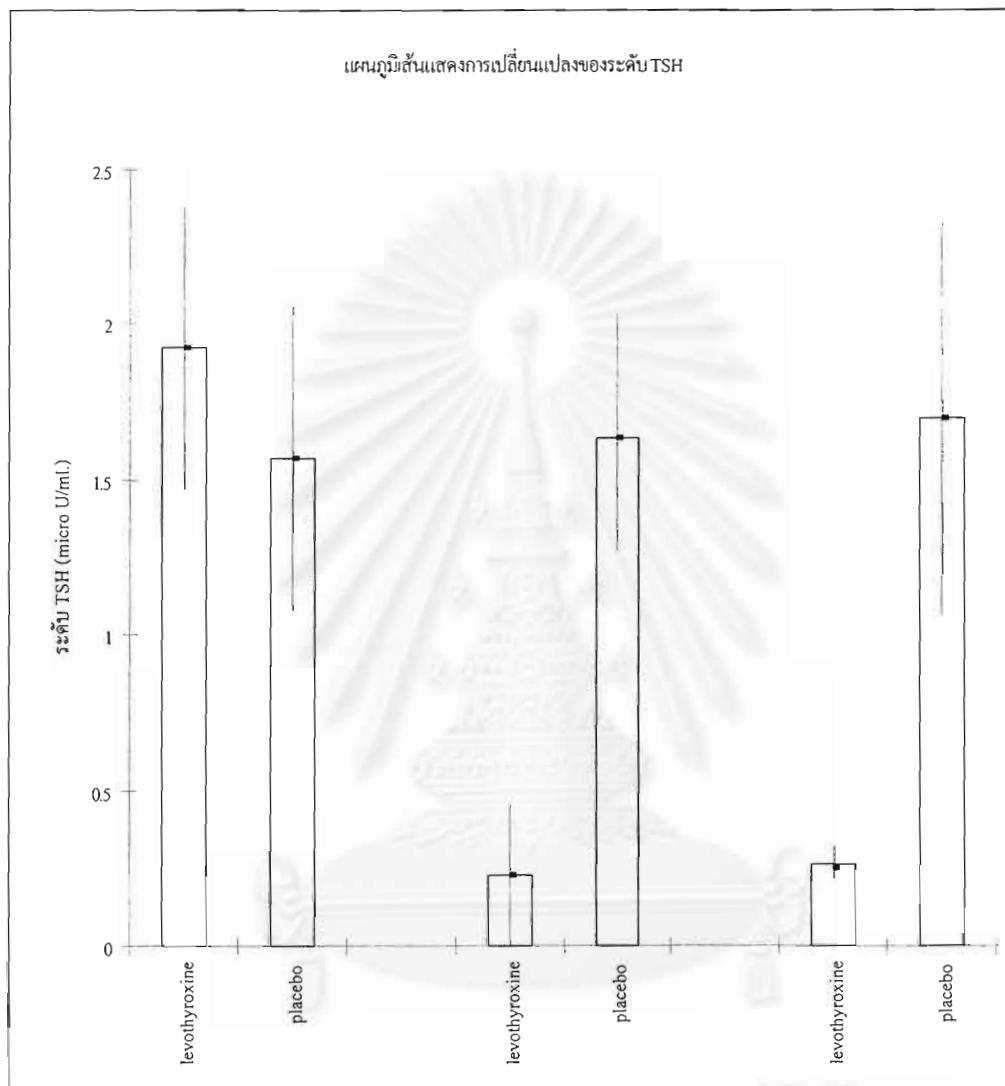
จากตารางที่ 5.3 สรุปได้ว่าที่ระยะเวลาสิ้นสุดการศึกษา พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ levothyroxine มีระดับ TSH ซึ่งต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับ placebo อย่างมีนัยสำคัญ แต่ขนาดของต่อมธัยรอยด์ที่ลดลงนั้น ไม่มีความแตกต่างกับกลุ่ม placebo อย่างมีนัยสำคัญเพียงพอคือแตกต่างกันประมาณ 9.47% จากขนาดเริ่มต้นเท่านั้น

แผนภูมิเส้นที่ 1 แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับ free thyroxine ในระหว่างการศึกษา



แผนภูมิเส้นที่ 1 แสดงให้เห็นถึงความแตกต่างของระดับ FT₄ ของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ levothyroxine เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ placebo จะเห็นได้ว่าที่ระยะเวลา 3 เดือนและ 6 เดือน หลังเข้าสู่การศึกษา ในกลุ่มที่ได้รับ levothyroxine มีระดับ FT₄ สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ placebo เล็กน้อยแต่ความแตกต่างดังกล่าว ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.404$ และ 0.687 ตามลำดับ)

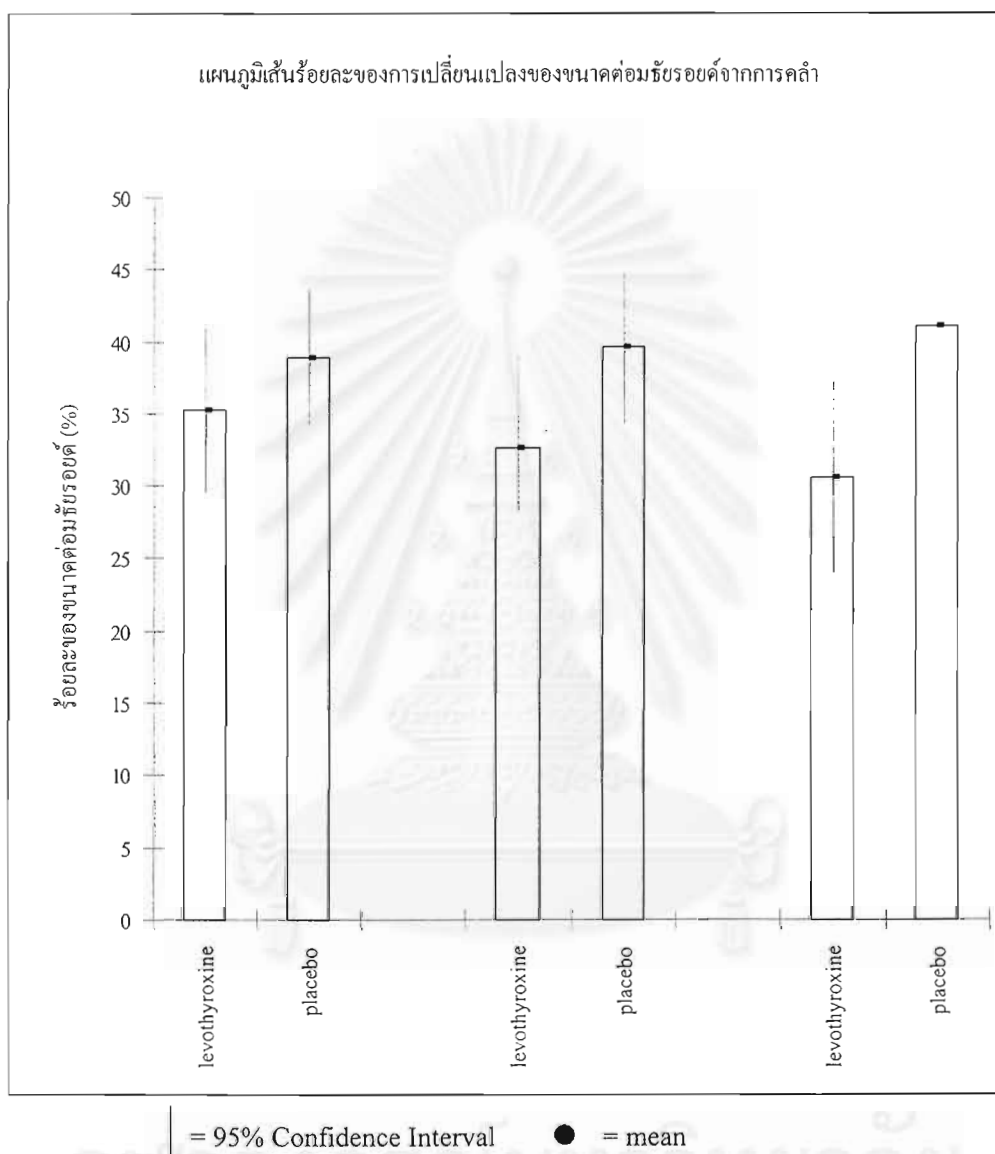
แผนภูมิเส้นที่ 2 แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับ TSH ในระหว่างการศึกษา



— = 95% Confidence Interval ● = mean

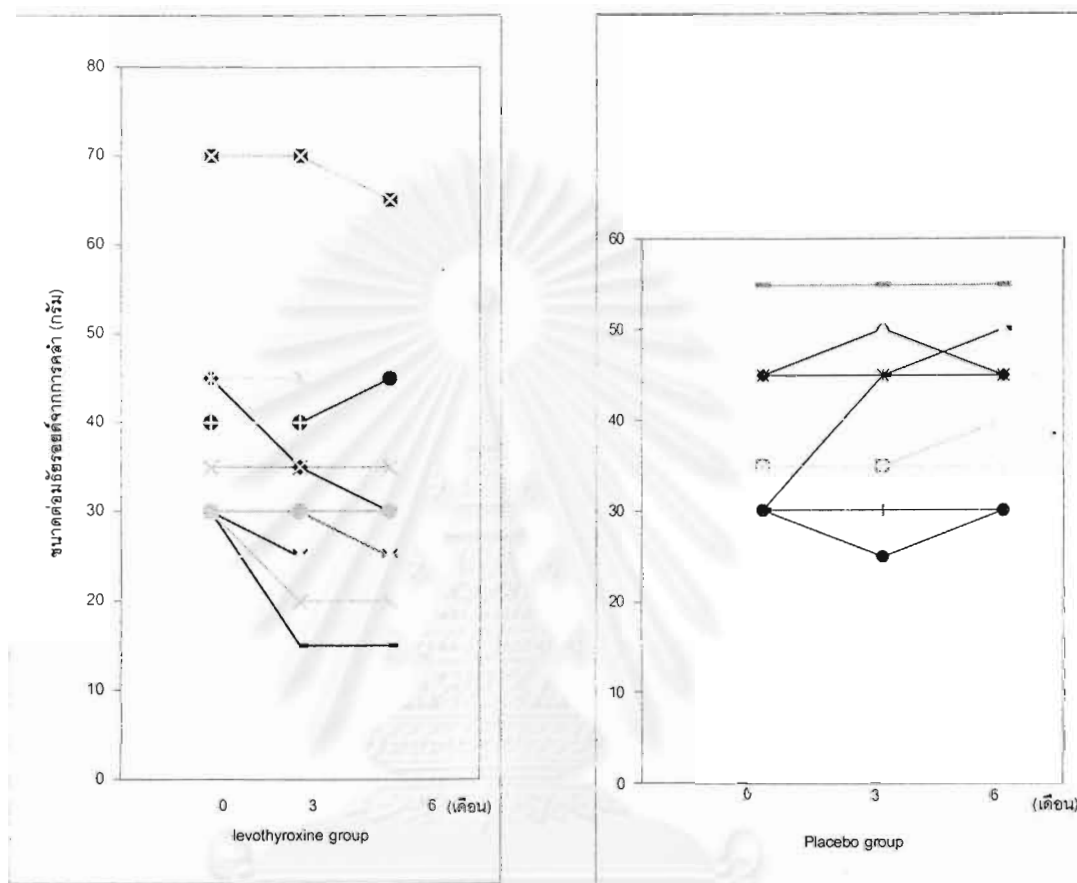
แผนภูมิเส้นที่ 2 แสดงให้เห็นถึงความแตกต่างของระดับ TSH ของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ levothyroxine เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ placebo จะเห็นว่าที่ระยะเวลา 3 เดือนและ 6 เดือน หลังเข้าสู่การศึกษา ในกลุ่มที่ได้รับ levothyroxine มีระดับ TSH ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับ placebo อย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.043$ และ < 0.001 ตามลำดับ) ซึ่งเป็นผลเนื่องจากการได้รับ suppressive dose ของ levothyroxine

แผนภูมิเส้นที่ 3 แสดงการเปลี่ยนแปลงขนาดโดยเฉลี่ยของต่อมธัยรอยด์จากการคล้ำ
ในระหว่างการศึกษา



แผนภูมิเส้นที่ 3 แสดงให้เห็นถึงการเปลี่ยนแปลงของขนาดต่อมธัยรอยด์จากการคล้ำ ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ levothyroxine เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ placebo จะเห็นได้ว่าที่ระยะเวลา 3 เดือนและ 6 เดือน หลังเข้าสู่การศึกษา ในกลุ่มที่ได้รับ levothyroxine มีขนาดต่อมธัยรอยด์จากการคล้ำค่อนข้างเล็กกว่าในกลุ่มที่ได้รับ placebo อย่างไรก็ตามความแตกต่างดังกล่าวไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.807$ และ 0.962 ตามลำดับ)

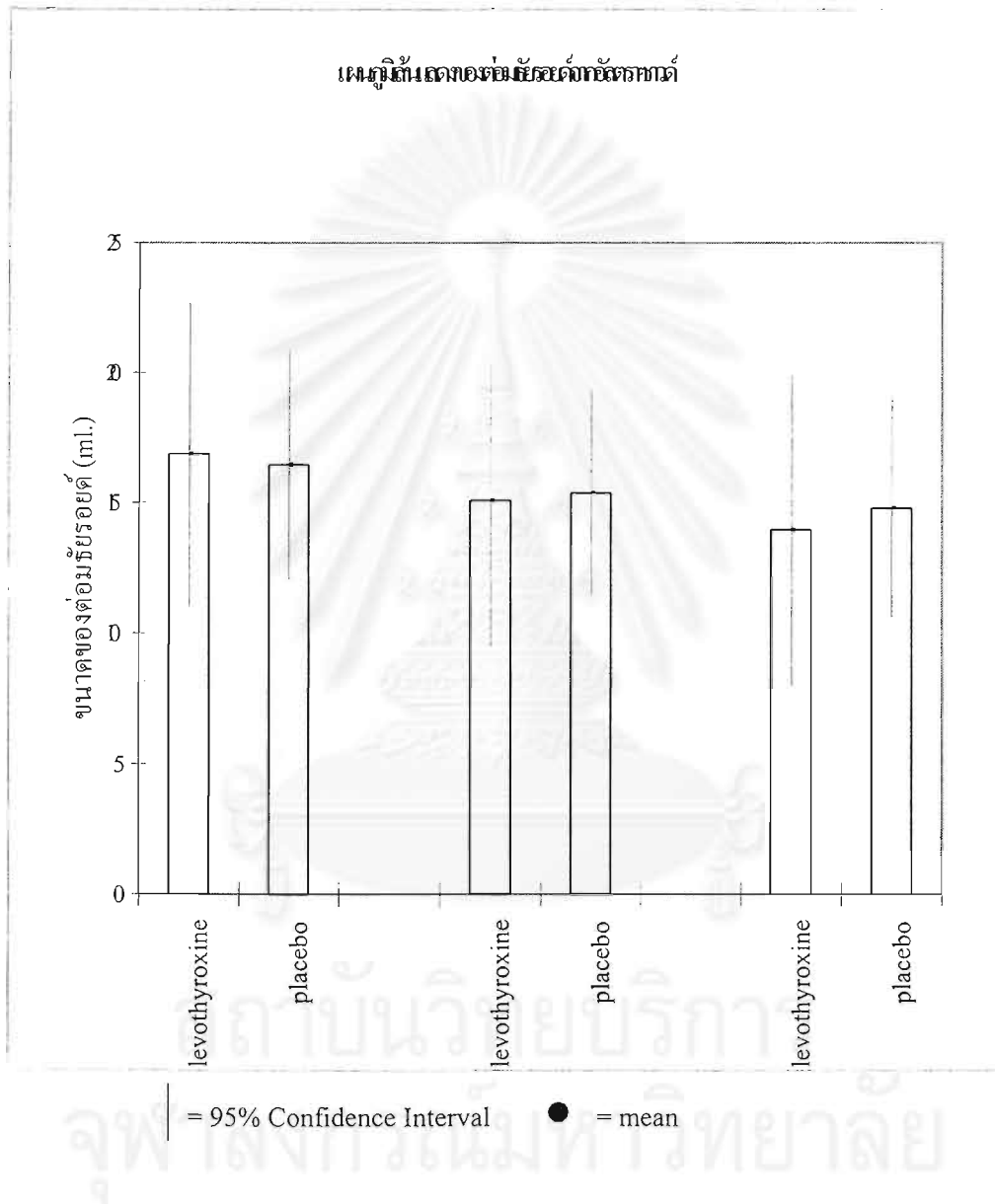
แผนภูมิเส้นที่ 4 แสดงการเปลี่ยนแปลงขนาดของต่อมธัยรอยด์จากการคล้ำในระหว่างการศึกษาของผู้ป่วยแต่ละราย



แผนภูมิเส้นที่ 4 แสดงให้เห็นถึงการเปลี่ยนแปลงของขนาดต่อมธัยรอยด์จากการคล้ำที่ระยะเวลาเริ่มต้น, 3 เดือน และ 6 เดือน ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ levothyroxine เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ placebo

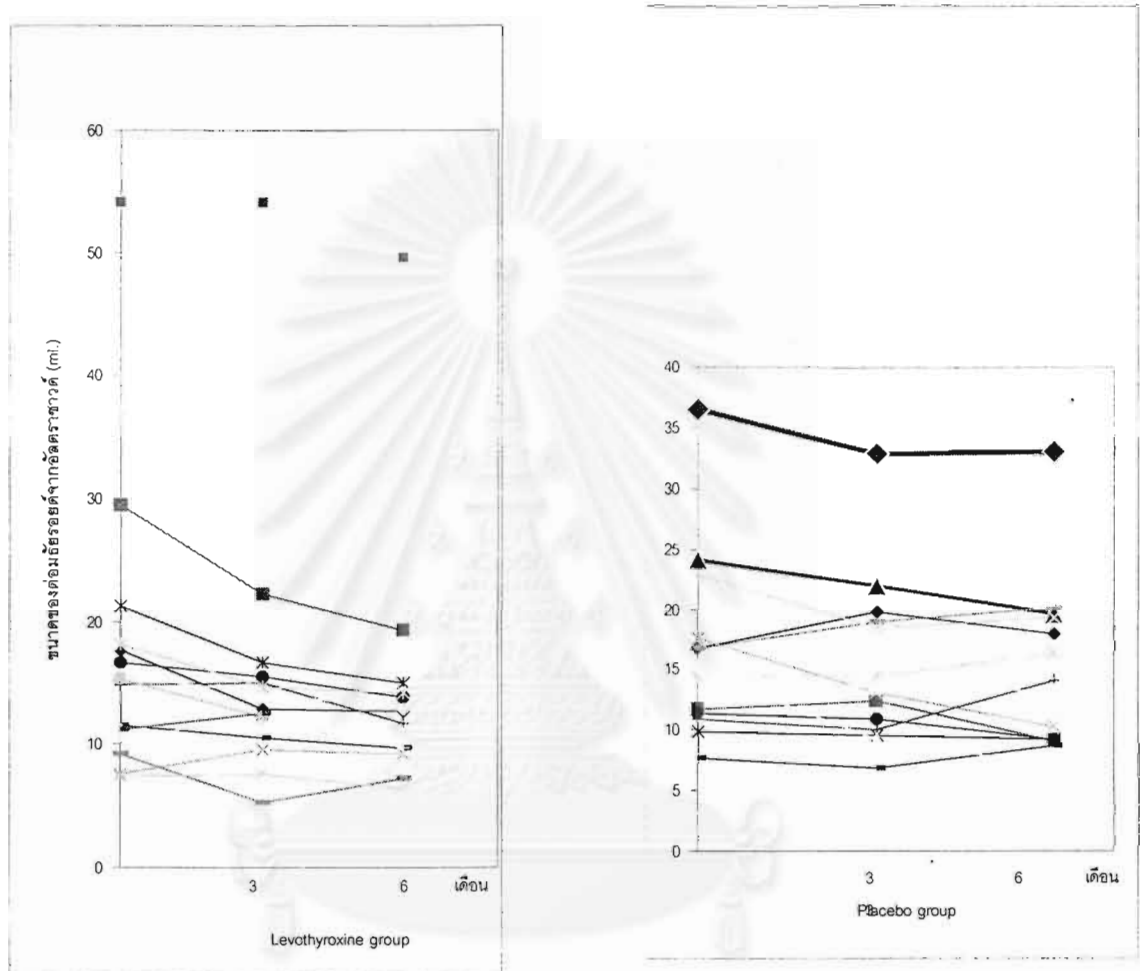
สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แผนภูมิเส้นที่ 5 แสดงการเปลี่ยนแปลงขนาดโดยเฉลี่ยของต่อมธัยรอยด์จากอัลตราซาวด์
ในระหว่างการศึกษา



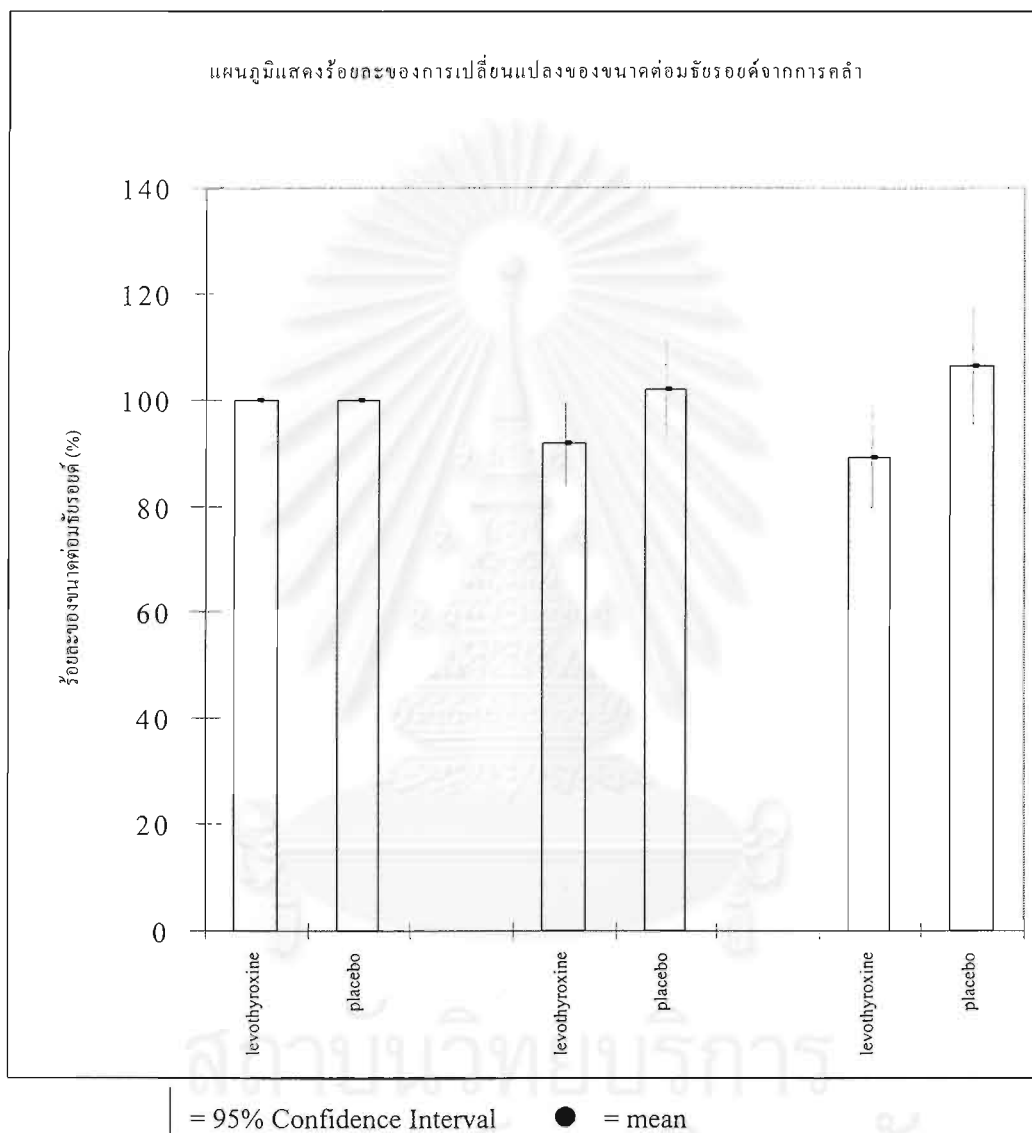
แผนภูมิเส้นที่ 5 แสดงให้เห็นถึงการเปลี่ยนแปลงของขนาดต่อมธัยรอยด์จากอัลตราซาวด์ ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ levothyroxine เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ placebo จะเห็นได้ว่าที่ระยะเวลา 3 เดือนและ 6 เดือน หลังเข้าสู่การศึกษา ในกลุ่มที่ได้รับ levothyroxine มีขนาดต่อมธัยรอยด์จากอัลตราซาวด์ เล็กกว่ากลุ่มที่ได้รับ placebo เล็กน้อย อย่างไรก็ตามความแตกต่างดังกล่าวไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.790$ และ 0.926 ตามลำดับ)

แผนภูมิเส้นที่ 6 แสดงการเปลี่ยนแปลงขนาดของต่อมธัยรอยด์จากอัลตราซาวด์ ในระหว่างการ
ศึกษาของผู้ป่วยแต่ละราย



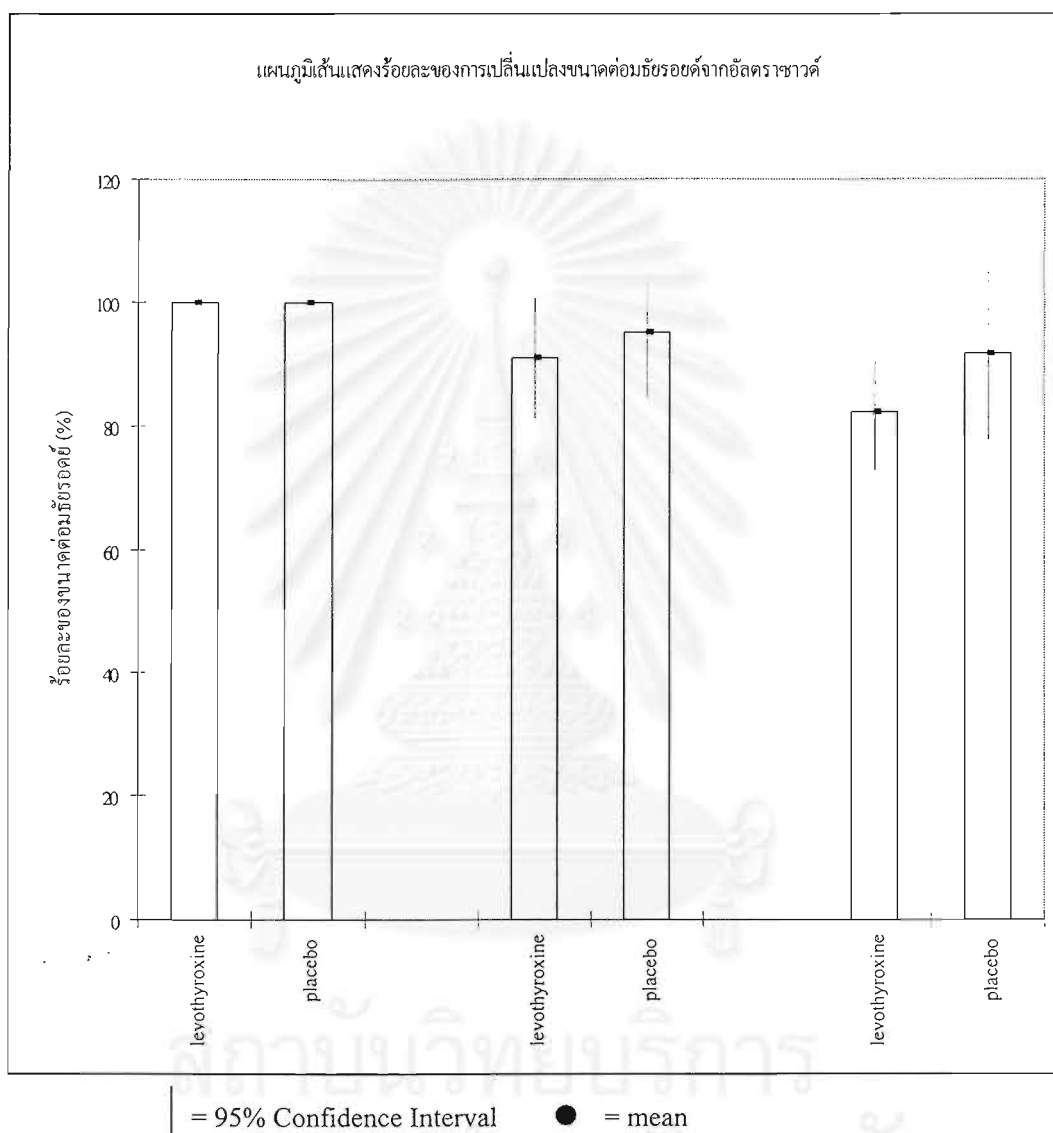
แผนภูมิเส้นที่ 6 แสดงให้เห็นถึงของการเปลี่ยนแปลงของขนาดต่อมธัยรอยด์จากอัลตราซาวด์ที่ระยะเวลาเริ่มต้น, 3 เดือน และ 6 เดือน ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ levothyroxine เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ placebo

แผนภูมิเส้นที่ 7 แสดงร้อยละของการเปลี่ยนแปลงของขนาดต่อมธัยรอยด์จากการคล้ำ
ในระหว่างการศึกษา



แผนภูมิเส้นที่ 7 แสดงให้เห็นถึงร้อยละของการเปลี่ยนแปลงขนาดต่อมธัยรอยด์จากการคล้ำในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ levothyroxine เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ placebo จะเห็นได้ว่าที่ระยะเวลา 3 เดือน และ 6 เดือน หลังเข้าสู่การศึกษา ในกลุ่มที่ได้รับ levothyroxine มีการเปลี่ยนแปลงของขนาดต่อมธัยรอยด์ ไปในทางลดลง ส่วนกลุ่มที่ได้รับ placebo มีการเปลี่ยนแปลงของขนาดต่อมธัยรอยด์ไปในทางเพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตามความแตกต่างดังกล่าว ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.388$ และ 0.633 ตามลำดับ)

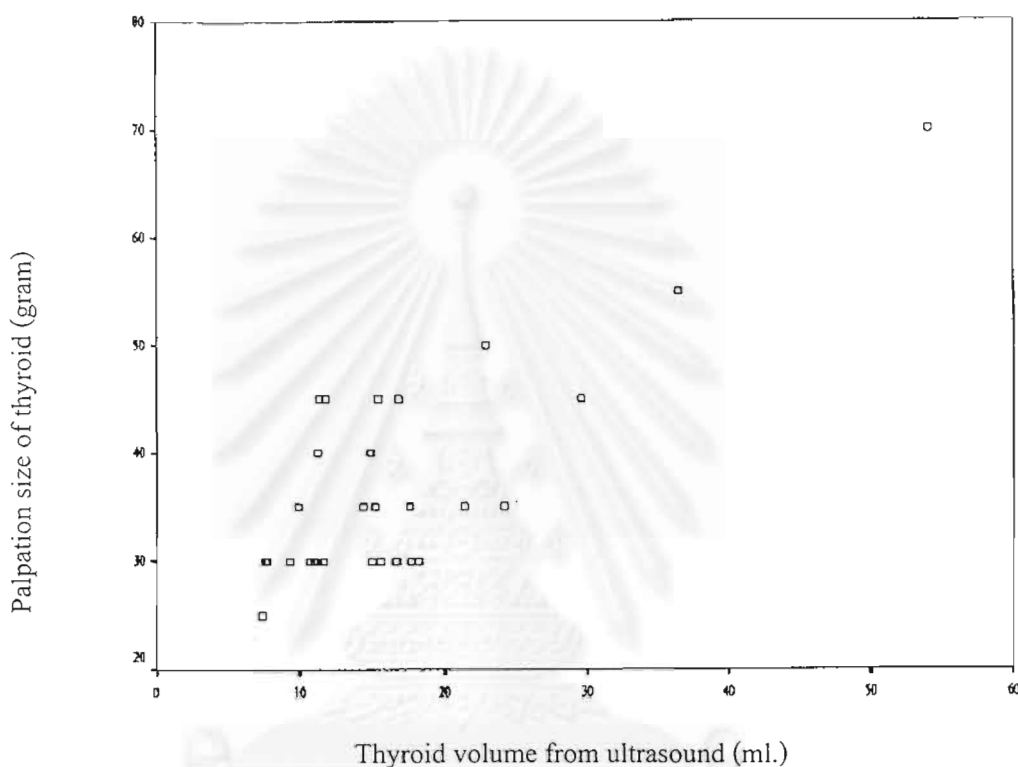
แผนภูมิเส้นที่ 8 แสดงร้อยละของการเปลี่ยนแปลงของขนาดต่อมธัยรอยด์จากอัลตราซาวด์
ในระหว่างการศึกษา



แผนภูมิเส้นที่ 8 แสดงให้เห็นถึงร้อยละของการเปลี่ยนแปลง ขนาดต่อมธัยรอยด์จากอัลตราซาวด์ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ levothyroxine เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ placebo จะเห็นได้ว่าที่ระยะเวลา 6 เดือนหลังเข้าสู่การศึกษา ในกลุ่มที่ได้รับ levothyroxine มีการเปลี่ยนแปลงของขนาดต่อมธัยรอยด์ชัดเจนกว่าที่ระยะเวลา 3 เดือน เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ placebo อย่างไรก็ตามความแตกต่างดังกล่าวไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.594$ และ 0.150 ตามลำดับ)

แผนภูมิเส้นที่ 9 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างขนาดของต่อมธัยรอยด์จากการคลำและขนาดของต่อมธัยรอยด์จากอัลตราซาวด์ ที่ระยะเวลาเริ่มต้นการศึกษา

correlation between palpation size of thyroid and thyroid volume from ultrasound at first visit



coefficient of correlation (r) = 0.780 correlation is significant at the 0.01 level

แผนภูมิเส้นที่ 9 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างขนาดของต่อมธัยรอยด์จากการคลำ และขนาดของต่อมธัยรอยด์จากอัลตราซาวด์ที่ระยะเวลาเริ่มต้นการศึกษาพบว่ามีค่าสัมประสิทธิ์ของสหสัมพันธ์ (Coefficient of correlation; r) เท่ากับ 0.780 ซึ่งเป็นระดับความสัมพันธ์ที่ค่อนข้างสูง ขณะที่ระยะเวลา 3 เดือน มีค่าสัมประสิทธิ์ของสหสัมพันธ์ ($r = 0.688$) และที่ระยะเวลา 6 เดือน มีค่าสัมประสิทธิ์ของสหสัมพันธ์ ($r = 0.679$) ซึ่งเป็นระดับความสัมพันธ์ที่ค่อนข้างสูงเช่นกัน ขณะที่ไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างระดับ TSH ($r = -0.10$) ระดับ free thyroxine ($r = 0.162$) ระยะเวลาของการเป็นโรค ($r = 0.174$) ขนาดต่อมธัยรอยด์เริ่มต้น ($r = -0.165$) กับร้อยละของการเปลี่ยนแปลงขนาดต่อมธัยรอยด์ที่สิ้นสุดการศึกษา ซึ่งไม่ได้แสดงแผนภาพไว้ จากข้อมูลดังกล่าวจะเห็นได้ว่า ยังไม่มีปัจจัยใดๆ ที่จะเป็นตัวบ่งชี้ที่ชัดเจนในการตอบสนองของต่อมธัยรอยด์ ต่อการให้การรักษาด้วย levothyroxine

บทที่ 6

อภิปรายผลการวิจัย

ผู้ป่วยต่อมธัยรอยด์อักเสบฮาซิโมโต ที่สมัครใจเข้าร่วมการศึกษาเมื่อเริ่มต้นการศึกษาทั้งหมด 31 ราย เมื่อเริ่มต้นการศึกษาพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอายุเฉลี่ย 31.68 ปี ตรวจพบต่อมธัยรอยด์โตมาเป็นระยะเวลาเฉลี่ย 19.49 เดือน ขนาดต่อมธัยรอยด์จากการคลำโดยเฉลี่ยประมาณ 36.93 กรัม ซึ่งใกล้เคียงกับรายงานของต่างประเทศที่พบว่าส่วนใหญ่จะมีน้ำหนักประมาณ 40 กรัม^(6,19) ขนาดของต่อมธัยรอยด์จากอัลตราซาวด์ในการศึกษานี้เฉลี่ยประมาณ 16.69 ml. ขณะที่รายงานจากการศึกษาของ Nordmeyer และคณะ⁽⁶⁾ พบว่าในกลุ่มของ autoimmune thyroiditis มีขนาดต่อมธัยรอยด์ส่วนใหญ่เท่ากับ 21-30 ml. (ระหว่าง 5-112 ml.) ซึ่งจะเห็นได้ว่าขนาดต่อมธัยรอยด์ในการศึกษานี้โดยเฉลี่ยขนาดเล็กกว่าต่างประเทศเล็กน้อยแต่ก็อยู่ในเกณฑ์ใกล้เคียงกัน (ขนาดต่อมธัยรอยด์อยู่ระหว่าง 7.37-54.46 ml.)

ในส่วนของการตรวจวินิจฉัยโดย thyroid specific autoantibodies ใน serum พบว่ามี antimicrosomal antibody 96.71 % และ antithyroglobulin antibody 39.03% ซึ่งใกล้เคียงกับรายงานของ Amino และคณะ⁽²¹⁾ ซึ่งรายงานว่าพบ 95% และ 60% ตามลำดับ

ผู้ป่วยทั้งหมดได้รับการทำอัลตราซาวด์ของต่อมธัยรอยด์ และพบว่าส่วนใหญ่คิดเป็น 67% มีลักษณะ inhomogenous echogenicity ขณะที่ 10% เป็นลักษณะ normal echogenicity และพบ nodule ได้ รวม 23% ของผู้ป่วย ซึ่งจากลักษณะของต่อมธัยรอยด์จากอัลตราซาวด์ดังกล่าวคล้ายคลึงกับรายงานจากต่างประเทศ ซึ่งพบว่าส่วนใหญ่มีลักษณะเป็นแบบ inhomogenous echogenicity ประมาณ 18-70 % ของผู้ป่วย^(6,21)

เมื่อเปรียบเทียบผลการรักษาด้วย levothyroxine กับ placebo ในแง่ขนาดที่เปลี่ยนแปลงของต่อมธัยรอยด์ในผู้ป่วยต่อมธัยรอยด์อักเสบฮาซิโมโตแล้ว พบว่าที่ระยะเวลา 3 เดือน หลังการรักษาขนาดของต่อมธัยรอยด์จากอัลตราซาวด์ มีแนวโน้มลดลงในกลุ่มที่ได้ levothyroxine มากกว่ากลุ่มที่ได้ placebo (90.82% เทียบกับ 94.96%) อย่างไรก็ตามความแตกต่างดังกล่าวไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.594$) เช่นเดียวกับ ที่ระยะเวลาดำเนินการการศึกษา (6 เดือน) ขนาดของต่อมธัยรอยด์จากอัลตราซาวด์มีแนวโน้มลดลงในกลุ่มที่ได้ levothyroxine มากกว่ากลุ่มที่ได้ placebo (82.13% เทียบ

กับ 91.60%) เมื่อคิดจากขนาดเริ่มต้นซึ่งความแตกต่างดังกล่าวไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.150$) เช่นกันเมื่อเปรียบเทียบกับเป้าหมายที่ตั้งไว้คือขนาดลดลงแตกต่างกันมากกว่า 10% ซึ่งผลที่ได้มีความแตกต่างกับผู้ป่วยกลุ่ม hypothyroid Hashimoto's thyroiditis และ subclinical hypothyroid Hashimoto's thyroiditis ซึ่งมีขนาดของต่อมธัยรอยด์ลดลงโดยเฉลี่ยเหลือ 60.6% เมื่อได้รับ levothyroxine เป็นระยะเวลา 6 เดือน⁽²⁰⁾ และเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ Perriold และคณะ⁽²⁹⁾ ซึ่งได้ทำการศึกษาในผู้ป่วย diffuse nontoxic goiter พบว่าร้อยละของขนาดต่อมธัยรอยด์ที่ระยะเวลา 6 เดือน หลังได้ levothyroxine เฉลี่ยเท่ากับ 79% จะเห็นได้ว่ามีค่าใกล้เคียงกันกับการศึกษานี้ แต่ในการศึกษาของ Perriold และคณะได้ทำการศึกษาต่อไปจนถึง 12 เดือน ซึ่งพบว่าขนาดต่อมธัยรอยด์ลดลงไปอีกเหลือเฉลี่ยเท่ากับ 70% ทำให้เห็นความแตกต่างของขนาดชัดเจนยิ่งขึ้นขณะที่การศึกษาของ Berghout และคณะ⁽¹⁰⁾ ซึ่งศึกษาใน sporadic nontoxic goiter เป็นระยะเวลา 9 เดือน พบว่าในกลุ่มที่ได้ levothyroxine มีขนาดต่อมธัยรอยด์ลดลงเหลือประมาณ 75% ขณะที่เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ Einkenel และคณะ⁽¹¹⁾ รวมทั้งการศึกษาของ Wilders-Truschning และคณะ⁽¹⁴⁾ ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วย endemic goiter ในพื้นที่ขาดไอโอดีนพบว่าในกลุ่มที่ได้รับยา levothyroxine มีขนาดของต่อมธัยรอยด์ลดลงเหลือ 58.86% ความแตกต่างของผลที่ได้ เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาทั้งห้าอาจเป็นจากธรรมชาติของโรคที่แตกต่างกัน ของกลุ่มตัวอย่าง ซึ่งสำหรับการศึกษานี้จะเป็นกลุ่มต่อมธัยรอยด์อักเสบฮาชิโมโต ที่ยังอยู่ในภาวะต่อมธัยรอยด์ทำงานปกติ ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาอื่น หรืออาจเป็นจากบางการศึกษามีระยะเวลาที่ใช้ในการติดตามการรักษาที่นานกว่าในการศึกษานี้ ในส่วนนี้อาจจะนำมาใช้ปรับปรุงวิธีการศึกษาวิจัยว่าถ้าติดตามไปเป็นระยะเวลาเวลานานมากขึ้นกว่านี้ อาจจะเห็นความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติก็อาจเป็นไปได้ ซึ่งคงต้องรอการศึกษาที่ระยะเวลานานกว่าการศึกษานี้ต่อไป

สำหรับในส่วนของการวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต่างๆ โดยใช้สัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ พบว่า การประมาณขนาดของต่อมธัยรอยด์ด้วยการคลำ มีความสัมพันธ์กับขนาดของต่อมธัยรอยด์จากอัลตราซาวด์ค่อนข้างสูง (coefficient of correlation : $r = 0.780$) นั่นคือหมายความว่าเราอาจสามารถใช้การประมาณขนาดต่อมธัยรอยด์ด้วยการคลำในการประมาณขนาดของต่อมธัยรอยด์ได้แต่อย่างไรก็ตามพบว่ามีข้อจำกัดในส่วนของ การประเมินการเปลี่ยนแปลงของขนาดต่อมธัยรอยด์เนื่องจากความสัมพันธ์ดังกล่าวลดลงที่ระยะเวลา 3 และ 6 เดือน (coefficient of correlation : $r = 0.688$ และ 0.679 ตามลำดับ)

นอกจากนี้ในส่วนของการสัมพันธ์ระหว่างระดับ TSH กับขนาดของต่อมธัยรอยด์ แม้ว่าจะมีรายงานของ Berghout และคณะ⁽⁹⁾ ซึ่งรายงานว่ามีความสัมพันธ์แปรผกผันระหว่างระดับ TSH กับขนาดของต่อมธัยรอยด์ แต่จากการศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าว (coefficient of correlation : $r = -0.048$) ซึ่งไม่ได้แสดงแผนภาพไว้ และพบว่ายังไม่มีปัจจัยใดๆ ที่จะเป็นตัวบ่งชี้ที่ชัดเจนในการตอบสนองของต่อมธัยรอยด์ ต่อการให้การรักษาด้วย levothyroxine

จากการศึกษานี้ทำให้สรุปได้ว่าการรักษา euthyroid goitrous Hashimoto's thyroiditis ด้วย levothyroxine พบว่าขนาดของต่อมธัยรอยด์ที่ลดลงประมาณ 17.87 % เมื่อเปรียบเทียบกับ placebo แล้ว(ซึ่งขนาดของต่อมธัยรอยด์ลดลงประมาณ 8.4%)ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

สรุปผลการวิจัย

levothyroxine ทำให้ขนาดของต่อมธัยรอยด์ในผู้ป่วย euthyroid goitrous Hashimoto's thyroiditis ลดลงมากกว่า placebo ประมาณ 9% ที่ระยะเวลา 6 เดือนแต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของขนาดที่ลดลง ($p = 0.150$)

ข้อคิดเห็นของผู้วิจัย

1. เนื่องจากผลที่ได้จากการศึกษานี้ เป็นรายงานการศึกษาแรกในกลุ่มผู้ป่วย euthyroid goitrous Hashimoto's thyroiditis ดังนั้นการเปรียบเทียบผลการศึกษาก็ต้องอาศัยการเปรียบเทียบกับการศึกษาในผู้ป่วยที่ใกล้เคียงกัน เช่น Hypothyroid และ subclinical hypothyroid Hashimoto's thyroiditis , nontoxic goiter และ endemic goiter ซึ่งจะเห็นได้ว่าในกลุ่มผู้ป่วย euthyroid goitrous Hashimoto's thyroiditis ขนาดของต่อมธัยรอยด์ที่ลดลงจากการได้รับ levothyroxine เมื่อเปรียบเทียบแล้วได้ผลน้อยกว่าในกลุ่มผู้ป่วยอื่นที่กล่าวข้างต้น ความแตกต่างดังกล่าวอาจเป็นจากธรรมชาติของโรคที่ต่างกัน แสดงให้เห็นว่าการรักษาด้วย levothyroxine ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังไม่ได้ผลดีเพียงพอ หรืออาจจะเป็นได้ว่าจำนวนผู้ป่วยยังไม่มากพอ รวมทั้งระยะเวลาการศึกษายังไม่นานเพียงพอ ที่จะตรวจพบความแตกต่างที่ชัดเจนก็ได้
2. การศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่มากขึ้นจะช่วยชี้ให้เห็นว่ากลุ่มผู้ป่วยใด ที่มีโอกาสตอบสนองต่อการรักษาด้วย levothyroxine ได้ดีกว่ากลุ่มอื่นๆ ทำให้สามารถเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมกับการให้ levothyroxine ได้ดีขึ้นและยังสามารถบอกข้อจำกัดของการรักษารวมทั้งผลข้างเคียงที่อาจพบได้ดีขึ้นด้วย

3. การที่ผู้ป่วยต้องมาติดตามการรักษาค่อนข้างบ่อยจำนวนทั้งสิ้น 7-8 ครั้ง ในระยะเวลา 6 เดือน (ซึ่งนับรวมการตรวจเลือดต่อหน้าและวัดขนาดต่อมธัยรอยด์)อาจทำให้ผู้ป่วยส่วนหนึ่งสูญหายไปได้ระหว่างการศึกษ วิธีแก้ไขในส่วนนี้ที่ทำให้ผู้ป่วยไม่ต้องมาติดตามการรักษาบ่อยนัก เช่น การตรวจเลือดและอัลตราซาวด์ให้ผลในวันเดียวกันกับวันที่มาตรวจจะทำให้ความร่วมมือการติดตามการรักษาดีขึ้น
4. ปัญหาอย่างหนึ่งที่เกิดขึ้นในการศึกษาคือ พบว่ามีผู้ป่วยประมาณ 20% ที่ได้รับขนาดเพียงพอที่จะ suppression TSH แล้ว แต่เมื่อติดตามต่อไป กลับพบว่าระดับ TSH สูงกว่าค่า suppressive ที่ต้องการทั้งที่ผู้ป่วยได้รับขนาดยาคงเดิมและไม่มีปัญหาเรื่อง compliance ในการทานยา ซึ่งบ่งชี้ว่ามีความจำเป็นอย่างยิ่งในการตรวจหาระดับ TSH เป็นระยะในระหว่างการศึกษา
5. สำหรับในแง่ของการนำผลที่ได้จากการศึกษามาประยุกต์ใช้ในทางคลินิก จะเห็นได้ว่าการให้ levothyroxine ในผู้ป่วยต่อมธัยรอยด์อักเสบฮาชิโมโตซึ่งอยู่ในภาวะการทำงานของต่อมธัยรอยด์ปกติ พบว่าขนาดต่อมธัยรอยด์ที่ลดลงจากขนาดเดิมไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้ placebo ที่ระยะเวลา 6 เดือน ก็อาจแสดงให้เห็นว่า การให้การรักษาด้วย levothyroxine มีประโยชน์ค่อนข้างน้อยในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว ทั้งนี้ต้องขึ้นกับการตอบสนองต่อการรักษาและความพอใจของผู้ป่วยแต่ละราย เป็นสำคัญในการเลือกวิธีการรักษาแก่ผู้ป่วยเป็นรายๆ ไป

ข้อเสนอแนะในโอกาสต่อไป

1. ศึกษาในจำนวนผู้ป่วยที่มากขึ้น
2. ศึกษาในระยะเวลาที่นานขึ้น เช่น ระยะเวลา 9 เดือน หรือระยะเวลา 12 เดือน และการติดตามขนาดต่อมธัยรอยด์ที่เปลี่ยนแปลง หลังจากหยุดยาแล้วไปช่วงเวลาหนึ่งจะช่วยตอบคำถามว่า levothyroxine มีประโยชน์จริงหรือไม่ได้ดีขึ้น
3. ต้องระมัดระวังให้ผู้ป่วยได้รับขนาดยาในระดับ suppression ของ TSH ตลอดช่วงระยะเวลาที่ทำการศึกษา

รายการอ้างอิง

1. Hashimoto H. Zur Kenntniss der lymphomatosen Veränderung der Schildeeruse (Strumalymphomatosa). **Arch Klin Chir** 1912;97:219-48.
2. Roitt IM, Doniach D, Campbell P, Hudson RV. Auto-antibodies in Hashimoto's disease (lymphadenoid goitre). **Lancet** 1956;2:820-1.
3. Livolsi VA. The pathology of autoimmune thyroid disease : a review. **Thyroid** 1994;4:33-9.
4. Weetman AP, McGregor AM. Autoimmune thyroid : further developments in our Understanding. **Endocr Rev** 1994;15:788-830.
5. Jansson R, Karlsson A, Dahlberg PA. Thyroxine, methimazole, and thyroid microsomal autoantibody titers in hypothyroid Hashimoto's thyroiditis. **Br Med J** 1985 Jan; 290:11-2.
6. Nordmeyer JP, Shafah TA, Heckmann C. Thyroid sonography in autoimmune thyroiditis. A prospective study on 123 patients. **Acta Endocrinol (Copenh)** 1990;122 (3):391-5.
7. Takusu N, Komiya I, Asawa T, Nagasawa Y, Yamada T. Test for recovery from hypothyroidism during thyroxine therapy in Hashimoto's thyroiditis. **Lancet** 1990 Nov; 336:1084-6.
8. Mariotti S, Caturegli P, Piccolo P, Barbesino G, Pinchera A. Antithyroid peroxidase autoantibodies in thyroid diseases. **J. Clin Endocrinol Metab** 1990;71(3):661-9.
9. Berghout A, Wiersinga WM, Smits NJ, Touber JL. Interrelationships between age, thyroid volume, thyroid nodularity, and thyroid function in patients with sporadic nontoxic goiter. **Am J Med** 1990 Nov;89:602-8.
10. Berghout A, Wiersinga WM, Drexhage HA, Smits NJ, Touber JL. Comparison of placebo with L-thyroxine alone or with carbimazole for treatment of sporadic non-toxic goitre. **Lancet** 1990;336:193-7.
11. Einkenkel D, Bauch KH, Benker G. Treatment of juvenile goitre with levothyroxine, iodide or a combination of both : the value of ultrasound grey-scale analysis. **Acta Endocrinol** 1992;127:301-6.

12. Nygaard B, Gideon P, Petersen HD, Jespersen N, Solling K, Veje A. Thyroid volume and morphology and urinary iodine excretion in a Danish municipality. **Acta Endocrinol** 1993;129:505-10.
13. Mandel SJ, Brent GA, Larsen PR. Levothyroxine therapy in patients with thyroid disease : a review. **Ann Intern Med.** 1993;119:492-502.
14. Wilders-Truschning MM, Warnkro BH, Leb G, Langsteger W, Eber O, Tiran A. et al. The effect of treatment with levothyroxine of iodine on thyroid size and thyroid growth stimulation immunoglobulins in endemic goitre patients. **Clin Endocrinol** 1993;39:281-6.
15. Folery TP. Goiter in adolescents. **Endocr Met Clin NA** 1993; 22(3) : 593-606.
16. Alos N, Huot C, Lambert R, Vliet GV. Thyroid scintigraphy in children and adolescents with Hashimoto disease. **J Ped** 1995; 127 (6) : 951-3.
17. Comtois R, Faucher L, Lafleche L. Outcome of hypothyroidism caused by Hashimoto's thyroiditis. **Arch intern Med** 1995; 155:1404-8.
18. Katz SM, Vickery A Jr. The Fibrous variant of Hashimoto's thyroiditis. **Hum Pathol.** 1974;5:161-70.
19. Sostre S, Reyes MM. Sonographic diagnosis and grading of Hashimoto's thyroiditis. **J Endocrinol Invest.** 1991;14:115-21.
20. Romaldini JH, Biancalana MM, Figueiredo DI, Farah CS, Mathias PC. Effect of L-thyroxine administration on antithyroid antibody levels, lipid profile and thyroid volume in patients with Hashimoto's thyroiditis. **Thyroid** 1996; 6(3) : 183-8.
21. Amino N, Hagen SR, Yamada N, Refetoff S. Measurement of circulating thyroid microsomal antibodies by the tanned red cell haemagglutination technique : its usefulness in the diagnosis of autoimmune thyroid disease. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1976;5: 115 -25.
22. Laurberg P. Iodine intake what are we aiming . **J Clin Endocrinol Metab** 1994;79:17- 9.

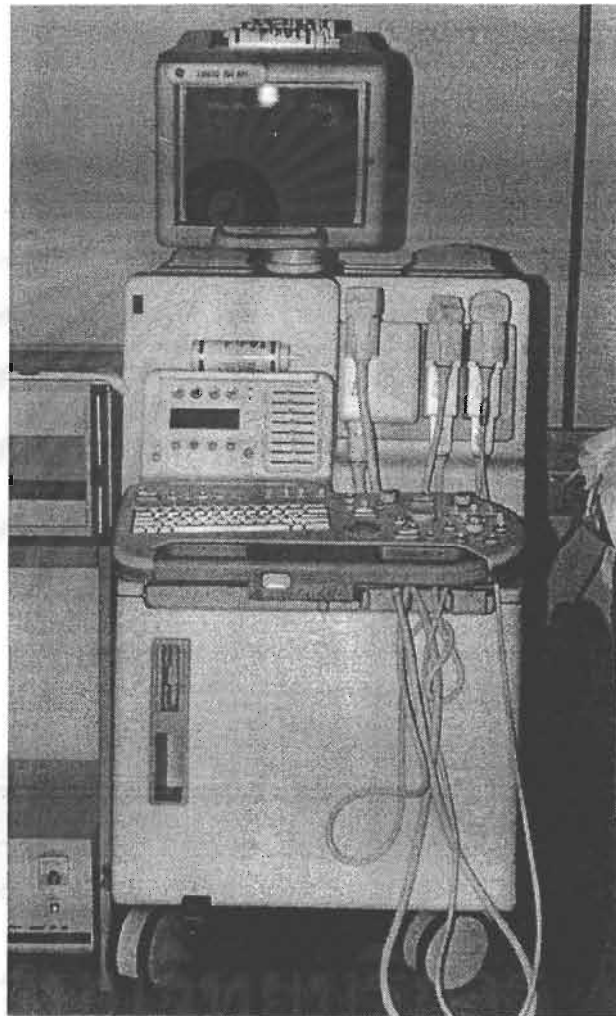
23. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM. The incidence of thyroid disorders in the community : a twenty - year follow-up of the Whickham Survey. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1995;43:55-68.
24. Rosenthal MJ, Hunt WX, Garry PJ, Goodwin JS. Thyroid failure in the elderly : microsomal antibodies as discriminant for therapy. **JAMA** 1987;258:209-13.
25. Gordin A, Lamberg BA. Spontaneous hypothyroidism in symptomless autoimmune thyroiditis : a long-term follow-up study. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1981;15:537-543.
26. Brunn J, Block U, Ruf G, Bos I, Kunze W, Scriba PC. Volumetri der Schilddrüsenlapen mittels realtime Sonographi. **Dtsch Med Wochenschr** 1981;106:1338-40.
27. Hintze G, Windeler J, Gaumert J, Stein H, Kobberling J. Thyroid volume and goitre prevalence in the elderly as determined by ultrasound and their relationships to laboratory indices. **Acta Endocrinol (Copenh)** 1991;124:12-8.
28. Papapetrou PD, Lazarus JH, Macseween RNM, Harden R McG. Long-term treatment of Hashimoto's thyroiditis with thyroxine. **Lancet** 1972; Nov 18: 1045-8.
29. Perriold H, Hansen JM, Hegedus LR, Holm B, Gundtofte E, Johansen K. Triiodothyronine and thyroxine treatment of diffuse non-toxic goitre evaluated by ultrasonic scanning. **Acta Endocrinol** 1982;100:382-7.
30. Hegedus LR, Perrild H, Poulsen LR, Andersen JR, Holm B, Schnohr P, et al. The determination of thyroid volume by ultrasound and its relationship to body weight, age, and sex in normal subjects. **J. Clin Endocrinol Metab** 1983;56(2):260-3.
31. Colin MD, Gilbert HD. Chronic autoimmune thyroiditis : a review. **N Engl J Med** 1996;335:99-107.



ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 5 แสดงภาพถ่ายของเครื่องอัลตราซาวด์ที่ใช้ในการตรวจลักษณะและวัดขนาดของต่อมธัยรอยด์ (เครื่องอัลตราซาวด์ รุ่น LOGIC™ 700 MR ของ GE^R)



สถิตยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แบบฟอร์มที่ใช้ในการเก็บข้อมูล

Project : Levothyroxine and Hashimoto's disease

case number.....

Date...../...../.....

Patient name.....

Age..... Sex..... HN.....

History ระยะเวลาในการเป็น (duration).....

ประวัติครอบครัว (Family history).....

Physical exam - thyroid.....

- BW.....

Levothyroxine dosage First course.....

Second course.....

Measurements

	0	3 เดือน	6 เดือน
FT ₄			
BW			
Palpation size			
TSH			
Microsomal Ab			
Thyroglobulin Ab			
Thyroid volume (ml)			
- Rt			
- Lt			
- Total			

แบบฟอร์มหนังสือยินยอม

ใบยินยอมเข้าร่วมในการศึกษาวิจัย

หน่วยต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิซึม

ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

วันที่ เดือน พ.ศ.

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว.....อายุ.....ปี
 ได้รับทราบข้อมูลและรายละเอียดเกี่ยวกับเรื่องการศึกษาวิจัยการศึกษาเปรียบเทียบผลของการรักษา
 ด้วยลิโว-ธัยรอกซิน กับยาหลอกต่อขนาดของต่อมธัยรอยด์ในผู้ป่วยต่อมธัยรอยด์โตแบบไม่เป็นพิษ
 ชนิดต่อมธัยรอยด์อักเสบแบบฮาซิโมโตแล้ว

ข้าพเจ้ามีความประสงค์ที่จะเข้าร่วมในการศึกษานี้ด้วยความเต็มใจ โดยไม่ได้ถูก
 บังคับแต่อย่างใด ข้าพเจ้าจะให้ความร่วมมือในการศึกษาวิจัยอย่างเต็มที่ อย่างไรก็ตามข้าพเจ้ามีสิทธิ์
 ที่จะยกเลิกไม่เข้าร่วมโครงการศึกษาวิจัยนี้ได้ตลอดเวลา ในกรณีที่ข้าพเจ้าเห็นว่าผลแทรกซ้อนเกิด
 ขึ้น

ลงชื่อ.....

(.....)

ผู้เข้าร่วม โครงการศึกษา

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติผู้ทำวิทยานิพนธ์

นายนพดล วณิชชากร เกิดเมื่อวันที่ 2 เมษายน พ.ศ. 2512 ที่จังหวัดนครสวรรค์ จบการศึกษาระดับปริญญาตรี จากคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ เมื่อปี 2536 หลังจากนั้น เข้ารับราชการกระทรวงสาธารณสุข เป็นแพทย์ประจำโรงพยาบาลกงไกรลาศ จังหวัดสุโขทัย เป็นเวลา 1 ปี จากนั้นเข้าเป็นแพทย์ประจำบ้าน ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลศิริราช 3 ปี ได้รับวุฒิบัตรสาขาวิชาอายุรศาสตร์ ปี 2540 และปฏิบัติงานเป็นแพทย์ประจำโรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก จังหวัดพิษณุโลก เป็นเวลา 1 ปี ปัจจุบันกำลังศึกษาต่อเป็น Fellow ปีที่ 2 สาขาวิชาต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิซึม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์ มหาวิทยาลัย



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย