

ผลของการรักษาด้วยยาโลโวไทรอกซินต่อขนาดของก้อนเดี่ยวชนิดแข็งที่ต่อมไทรอยด์ แบบไม่เป็นพิษในโรงพยาบาลแพร์

ณัฐธินิน เศรษฐวนิชย์ พ.บ.*

บทคัดย่อ

- บทนำ:** ก้อนเดี่ยวชนิดแข็งที่ต่อมไทรอยด์เป็นปัญหาที่พบได้บ่อย โดยการให้ยาโลโวไทรอกซินรักษาเป็นเวลานานส่งผลต่อระบบต่างๆในร่างกายได้ ดังนั้นงานวิจัยเรื่องนี้จึงจัดทำขึ้นมาเพื่อศึกษาผลของการให้ยาโลโวไทรอกซินในการรักษาผู้ป่วยที่มีก้อนเดี่ยวชนิดแข็งที่ต่อมไทรอยด์ แบบไม่เป็นพิษ เพื่อแนวทางการรักษาที่เหมาะสมและก่อให้เกิดประโยชน์ต่อผู้ป่วยมากที่สุด
- วัตถุประสงค์:** เพื่อศึกษาผลของการได้รับยาโลโวไทรอกซินต่อการเปลี่ยนแปลงขนาดของก้อนเดี่ยวชนิดแข็งที่ต่อมไทรอยด์แบบไม่เป็นพิษ ในผู้ป่วยห้องตรวจโสต ศอ นาสิก โรงพยาบาลแพร์
- วิธีการศึกษา:** การศึกษาแบบ Retrospective cohort study ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาดังปัญหา ก้อนเดี่ยวชนิดแข็งที่ต่อมไทรอยด์แบบไม่เป็นพิษ ห้องตรวจโสต ศอ นาสิก โรงพยาบาลแพร์ ตั้งแต่ 1 ตุลาคม 2558 ถึง 30 กันยายน 2563 จำนวน 103 ราย รวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอก โดยใช้แบบบันทึกข้อมูล บันทึกขนาดก้อนด้วยการคลำ อธิบายข้อมูลโดยใช้จำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย (Mean) และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD) วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ t-test, exact probability test และ Repeated measure analysis
- ผลการศึกษา:** ผู้ป่วยที่มารับการรักษาจำนวน 103 ราย โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยาโลโวไทรอกซิน จำนวน 71 ราย และไม่ได้รับยาโลโวไทรอกซิน จำนวน 32 ราย อายุตั้งแต่ 18–60 ปี การเปรียบเทียบภายในกลุ่มที่ได้รับยาโลโวไทรอกซิน เมื่อเริ่มต้นการรักษามีขนาดก้อนเฉลี่ย 2.6 ± 0.8 เซนติเมตร และกลุ่มที่ไม่ได้รับยาโลโวไทรอกซินเมื่อเริ่มต้นการรักษามีขนาดก้อนเฉลี่ย 2.5 ± 0.7 เซนติเมตร เดือนที่ 3, 6, 9, 12 และ 18 ขนาดก้อนมีแนวโน้มลดลงทั้งสองกลุ่ม การเปลี่ยนแปลงขนาดของก้อนไทรอยด์ พบว่า ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาโลโวไทรอกซิน ก้อนมีขนาดที่เล็กลง เดือนละ 0.155 เซนติเมตร ($p < 0.001$) โดยลดลงเร็วกว่าอีกกลุ่ม
- สรุป:** พบว่าการให้ยาโลโวไทรอกซินรักษาผู้ป่วยที่มีก้อนเดี่ยวชนิดแข็งที่ต่อมไทรอยด์แบบไม่เป็นพิษ ให้ผลในการลดขนาดก้อนเร็วกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา แต่ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาขนาดของก้อนก็ลดลงได้เช่นกัน สามารถนำผลที่ได้ไปใช้ประโยชน์ในการตัดสินใจของผู้ป่วย เพื่อเลือกวิธีการรักษามากขึ้น หากผู้ป่วยยังยืนยันในการขอรับการรักษาด้วยยา ควรจะให้การรักษาต่อเนื่องไม่เกิน 12 เดือน เพื่อประโยชน์ในการรักษาสูงสุดในการลดขนาดของก้อนเดี่ยวชนิดแข็งที่ต่อมไทรอยด์
- คำสำคัญ:** ยาโลโวไทรอกซิน, ขนาดของก้อน, ก้อนเดี่ยวชนิดแข็งที่ต่อมไทรอยด์, โรงพยาบาลแพร์

*กลุ่มงานโสต ศอ นาสิก โรงพยาบาลแพร์

Effect of levothyroxine therapy on non-toxic single solitary thyroid nodule in Phrae hospital.

Natthanin sestawanich, M.D.*

Abstract

Background: Single solitary thyroid nodule are a common problem in ENT department. Treatment by oral administration levothyroxine for a long time can effect patient's system. Therefore, this research was study result of levothyroxine in this patients. To most appropriate and beneficial treatment in pateints.

Objective: To study result of levothyroxine exposure on a nodular size change in non-toxic single solitary thyroid nodule. In patients who visited Ear Nose Throat department, Phrae Hospital.

Study design: Retrospective cohort study in treated patients with a single solitary thyroid nodule, otolaryngology department, Phrae Hospital from October 1, 2015 to September 30, 2020, 103 cases. Collected data from outpatient medical record. Using the record form and record size of thyroid nodule by palpation. Data were described using percentage, mean, and SD. The data was analyzed using t-test, exact, probability test and Repeated measure analysis.

Result: The 103 patients were 71 levothyroxine and 32 non-levothyroxine oral administration, 18–60 years of age. Within the group receiving levothyroxine at initiation of treatment, the mean nodular size was 2.6 ± 0.8 cm and the other group, the mean size was 2.5 ± 0.7 cm. At 3rd, 6th, 9th, 12th, and 18th months tended decrease size of nodule in both groups. Changes in nodular size were found 0.155 cm per month ($p < 0.001$) in the group receiving levothyroxine and decrease size faster than other group.

Conclusion: Using of levothyroxine to in non-toxic single solitary thyroid nodules patients results in a faster reduction in the size of non-levothyroxine patients. But also reduce nodular size in both groups. Bring the result of this research to the patient's dication for effective treatment. If the pateints inrequeasting treat ment due to the excess of medication. Suggest in 12 months for maximum maintenance on reducing nodular size.

Keyword: levothyroxine, nodular size, single solitary thyroid nodule, Phrae hospital

*Ear Nose Throat department, Phrae Hospital

บทนำ

ก้อนเดี่ยวชนิดแข็งที่ต่อมไทรอยด์ เป็นภาวะที่พบได้บ่อยในประชากรทั่วไป สามารถพบได้ถึงร้อยละ 3-7 โดยการดูและตรวจคลำด้วยมือ และพบได้ร้อยละ 20-76 โดยการใช้อัลตราซาวด์ โดยแพทย์จะทำการวินิจฉัยเพื่อแยกว่าก้อนเดี่ยวนี้มีลักษณะทางเซลล์วิทยาที่ผิดปกติ โดยการใช้เข็มเจาะดูดตัวอย่างเนื้อเยื่อของก้อนเดี่ยว ด้วยวิธี Fine Needle Aspiration (FNA) หากพบว่าก้อนเดี่ยวชนิดแข็งที่ต่อมไทรอยด์นี้ไม่มีลักษณะของฮอร์โมนไทรอยด์ทำงานมากกว่าปกติ การอักเสบ ภาวะน้ำ เนื้อออก หรือเซลล์มะเร็ง เป็นแต่เพียงก้อนเดี่ยวชนิดแข็งชนิดธรรมดา (Benign Solitary Thyroid Nodule) แพทย์จะให้การรักษาเพื่อลดขนาดของก้อนเดี่ยวชนิดนี้ โดยให้ยาไลโวไทรอกซินในขนาดที่สูงพอที่จะทำให้เกิดการกดการหลั่ง Thyroid Stimulating Hormone (TSH) จากต่อมใต้สมอง เนื่องจากก้อนเดี่ยวชนิดแข็งที่ต่อมไทรอยด์เกิดจากเนื้อเยื่อของต่อมไทรอยด์ในภาวะที่ร่างกายมีระดับฮอร์โมน TSH สูงต่อเนื่องนาน ๆ เช่น ภาวะการขาดไอโอดีน ทำให้เกิดคอพอก ซึ่งอาจมีก้อนเดี่ยวหรือหลายก้อนก็ได้ ดังนั้นจึงสันนิษฐานว่า ก้อนเดี่ยวที่เกิดขึ้นที่ต่อมไทรอยด์จะอาศัยฮอร์โมน TSH ในการควบคุมการเจริญเติบโต และหากระดับฮอร์โมน TSH ต่ำลงกว่าปกติ ก้อนเดี่ยวที่ต่อมไทรอยด์นี้ก็อาจจะฝ่อตัวลงได้

ฮอร์โมนไทรอกซินเป็นฮอร์โมนที่สร้างจากต่อมไทรอยด์ มีผลต่อร่างกายและต่อมใต้สมองส่วนหน้า โดยผลที่ต่อมใต้สมองส่วนหน้าจะเกิดกับกลุ่มเซลล์ที่ทำหน้าที่สร้างฮอร์โมน TSH ที่เรียกว่า thyrotrope ฮอร์โมนไทรอกซินจะกดการสร้าง

และการหลั่งฮอร์โมน TSH จาก thyrotrope ซึ่งเป็นกระบวนการส่งสัญญาณควบคุมกลับ (negative feedback) ตามกลไกธรรมชาติของร่างกาย เพื่อให้ระดับฮอร์โมนไทรอกซินอยู่ในระดับที่เหมาะสม ซึ่งยาไลโวไทรอกซิน (levothyroxine) เป็นยาที่ออกฤทธิ์เสมือนฮอร์โมนไทรอกซิน การให้ยาไลโวไทรอกซินจากภายนอกเข้าไปในปริมาณที่มากพอจะช่วยกดการสร้างและการหลั่งฮอร์โมน TSH ได้ และทำให้ระดับฮอร์โมน TSH ต่ำกว่าระดับปกติและต่ำในระดับที่คาดว่าจะทำให้เนื้อเยื่อของต่อมไทรอยด์เกิดการฝ่อตัวได้⁽¹⁾

จากรายงานการรักษาเพื่อลดขนาดก้อนเดี่ยวชนิดแข็งที่ต่อมไทรอยด์ด้วยยาไลโวไทรอกซินนี้ พบว่ารายงานการรักษาให้ผลการรักษาที่แตกต่างกันมาก⁽²⁾ โดยอัตราการตอบสนองต่อการให้ยาไลโวไทรอกซินของก้อนเดี่ยวชนิดแข็งที่ต่อมไทรอยด์ มีรายงานว่าได้ผลสูงถึงร้อยละ 61⁽³⁾ จนถึงได้ผลต่ำเพียงแค่ร้อยละ 9⁽⁴⁾ และจากการศึกษาย้อนหลังแบบบันทึกผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาด้วยก้อนเดี่ยวชนิดแข็งที่ต่อมไทรอยด์ที่คลินิกหน่วยต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิซึม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในช่วงเดือนมกราคมถึงเดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2541 จำนวน 241 ราย พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาไลโวไทรอกซินระยะเวลาานมากกว่า 2 เดือน จะมีปริมาตรก้อนเดี่ยวลดลงโดยประมาณมากกว่าร้อยละ 50 จากการคลำตรวจด้วยมือสูงถึงร้อยละ 69.5 ส่วนผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยยาไลโวไทรอกซินจะมีปริมาตรก้อนเดี่ยวลดลงโดยประมาณมากกว่าร้อยละ 50 จากการคลำตรวจด้วยมือร้อยละ 30.9 ซึ่งสอดคล้องกับรายงานจากวารสารในต่างประเทศที่พบว่า ก้อนเดี่ยวชนิดแข็งที่ต่อมไทรอยด์ สามารถฝ่อตัวลดขนาดลงได้เองโดยไม่ใช้ยาไลโวไทรอกซิน⁽⁵⁾

นอกจากนี้เป็นที่ทราบกันทั่วไปว่าการให้ยาสิทธิไทรอกซินมีผลต่อระบบกระดูก ระบบหัวใจ และหลอดเลือดได้⁽¹⁾ ทำให้เกิดปัญหาว่าแพทย์ควรให้การรักษาผู้ป่วยที่มีก้อนเดี่ยวชนิดแข็งที่ต่อมไทรอยด์ด้วยยาสิทธิไทรอกซินหรือไม่ หากต้องให้ยารักษาควรจะเป็นระยะเวลาานานเท่าใด ดังนั้นการทําวิจัยครั้งนี้ก็เพื่อเปรียบเทียบผลของการใช้ยาสิทธิไทรอกซินและการไม่ได้ใช้ยาสิทธิไทรอกซินในการลดขนาดก้อนเดี่ยวชนิดแข็งที่ต่อมไทรอยด์ เพื่อพิจารณาถึงผลที่ได้และนำข้อมูลไปประยุกต์ใช้กับผู้ป่วยที่มารับบริการในโรงพยาบาลแพร่ ต่อไป

วัตถุประสงค์และวิธีการศึกษา

รูปแบบ: Retrospective Cohort Study

สถานที่: ห้องตรวจโสต ศอ นาสิก โรงพยาบาลแพร่ จังหวัดแพร่

ประชากร: ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาด้วยปัญหาก้อนเดี่ยวชนิดแข็งที่ต่อมไทรอยด์ที่ห้องตรวจโสต ศอ นาสิก โรงพยาบาลแพร่ ตั้งแต่ 1 ตุลาคม 2558 ถึง 30 กันยายน 2563

การคำนวณขนาดศึกษา: คำนวณโดยใช้ sample size for two samples with repeated measures คำนวณจากค่าเฉลี่ยขนาดก้อนที่ได้จากการคลำ 18.9 ± 5 mm. ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาสิทธิไทรอกซิน และค่าเฉลี่ยขนาดก้อนที่ได้จากการคลำ 20 ± 5 mm. ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาสิทธิไทรอกซิน^[2] โดยกำหนดค่า power (two sides)=0.8, repeated measurement baseline =1, Follow-up=5 ได้ขนาดกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 65 คน หรือ 13 คนต่อกลุ่ม

เกณฑ์คัดเข้า: ผู้ป่วยที่มีอายุระหว่าง 18-60 ปี

- มีก้อนแข็งก้อนเดี่ยว (ตรวจได้โดยวิธีการคลำ) ขนาดของก้อน น้อยกว่า 4 เซนติเมตร

- ผลการตรวจ fine needle aspiration ไม่พบเซลล์ที่มีลักษณะผิดปกติ

- ระดับฮอร์โมนจากต่อมไทรอยด์ (Thyroid Function Test) และระดับ Thyroid Stimulating Hormone (TSH) อยู่ในระดับปกติ

เกณฑ์คัดออก: ผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 18 ปี หรือมากกว่า 60 ปี

- ผู้ป่วยสตรีที่อยู่ในระหว่างตั้งครรภ์

- ผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจ โรคตับ โรคไต

- ผู้ป่วยที่เคยผ่าตัดต่อมไทรอยด์มาก่อน

- ผู้ป่วยที่มีก้อนที่ต่อมไทรอยด์ชนิดถุงน้ำ

การวัดผลการรักษา: วัดขนาดก้อนด้วยการคลำ เพื่อดูสัดส่วนจำนวนผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษา

การวิเคราะห์ข้อมูล: วิเคราะห์สถิติเชิงพรรณนาโดยใช้ค่าเฉลี่ย (Mean), ร้อยละ (%), ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD) วิเคราะห์ข้อมูลโดยวิธี t-test, exact, probability test และ Repeated measure analysis

ผลการศึกษา

ข้อมูลทั่วไป

ผู้ป่วยก้อนเดี่ยวชนิดแข็งที่ต่อมไทรอยด์ชนิดธรรมดา จำนวน 103 ราย อายุอยู่ในช่วง 18-60 ปี ซึ่งกลุ่มที่ได้รับยาและไม่ได้รับยาสิทธิไทรอกซิน มีอายุเฉลี่ย 49.2 ± 9.2 ปี และ

50.5±8.1 ปี ตามลำดับ น้ำหนักเฉลี่ยในกลุ่มที่ได้รับยาลีโวไทรอกซินเท่ากับ 58.3±8.1 กิโลกรัม และในกลุ่มที่ไม่ได้รับยาลีโวไทรอกซินเท่ากับ 56.6±7.9 กิโลกรัม (p=0.341) ส่วนสูงเฉลี่ยในกลุ่มที่ได้รับยาลีโวไทรอกซินเท่ากับ 156.7±5 เซนติเมตร และในกลุ่มที่ไม่ได้รับยาลีโวไทรอกซิน

เท่ากับ 155.7±6.1 เซนติเมตร (p=0.389) ดัชนีมวลกายส่วนใหญ่ของทั้งสองกลุ่มอยู่ในเกณฑ์ปกติ (p=0.064) โรคประจำตัวที่พบได้แก่ โรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูง และไขมันในเลือดสูง (ตารางที่ 1) น้ำหนัก ส่วนสูง ดัชนีมวลกาย โรคประจำตัวของทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาและกลุ่มที่ไม่ได้รับยา levothyroxine

ลักษณะ	ได้รับ		ไม่ได้รับยา		p-value
	levothyroxine		levothyroxine		
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	
เพศ					
ชาย	8	11.3	2	6.3	0.720
หญิง	63	88.7	30	93.7	
อายุ (ปี)					
18-30	3	4.2	0	0.0	0.476
31-45	16	22.5	10	31.2	
46-60	52	73.2	22	68.7	
ค่าเฉลี่ย (±SD)	49.2±9.2		50.5±8.1		0.481
ความสูงเฉลี่ย (cm)					
(ค่าเฉลี่ย ±SD)	156.7±5.0		155.7±6.1		0.389
น้ำหนักเฉลี่ย (Kg)					
ค่าเฉลี่ย (±SD)	58.3±8.1		56.6±7.9		0.341
ดัชนีมวลกาย (kg/m²)					
น้อยกว่าปกติ (12-18.49)	2	2.8	4	12.5	0.099
ปกติ (18.50-24.99)	48	67.6	17	53.1	
มากกว่าปกติ (25.00-40.00)	21	29.6	11	34.4	
โรคประจำตัว					
เบาหวาน	5	7.0	2	6.3	1.000
ความดัน	5	7.0	4	12.5	0.454
ไขมันในเลือดสูง	5	7.0	2	6.3	1.000
อื่นๆ	4	5.6	1	3.1	1.000

ลักษณะทางคลินิก

ก่อนเริ่มต้นการรักษาหากพิจารณาในด้านขนาดของก้อนจากการคลำตรวจโดยแพทย์ ผู้ป่วย

กลุ่มที่ได้รับยาลีโวไทรอกซิน มีขนาดของก้อนเฉลี่ย 2.6±0.8 เซนติเมตร ผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ได้รับยา

ลิโวไทรอกซินมีขนาดของก้อนเฉลี่ย 2.5 ± 0.7 เซนติเมตร ซึ่งไม่มีความแตกต่างกัน และเมื่อรักษาในเดือนที่ 3, 6, 9, 12 และ 18 เดือน เมื่อเปรียบเทียบขนาดของก้อนจากการเริ่มการรักษาจนถึง 18 เดือน พบว่า ในกลุ่มที่ได้รับยาลิโวไทรอกซินขนาดของก้อนลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) และในกลุ่มที่ไม่ได้รับยาลิโวไทรอกซินขนาดของก้อนลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) (ตารางที่ 2) เมื่อติดตามการรักษาเดือนที่ 3 พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาลิโวไทรอกซินมีขนาดก้อนเฉลี่ยเท่ากับ 2.3 ± 0.9 เซนติเมตร ในกลุ่มที่ไม่ได้รับยาขนาดก้อนเฉลี่ย 2.4 ± 0.7 เซนติเมตร เดือนที่ 6 พบว่า กลุ่มที่ได้รับยาลิโวไทรอกซินมีขนาดก้อนเฉลี่ยเท่ากับ 2.1 ± 1.0 เซนติเมตร ในกลุ่มที่

ไม่ได้รับยาขนาดก้อนเฉลี่ย 2.1 ± 0.7 เซนติเมตร เดือนที่ 9 พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาลิโวไทรอกซินมีขนาดก้อนเฉลี่ยเท่ากับ 1.9 ± 1.0 เซนติเมตร ในกลุ่มที่ไม่ได้รับยาขนาดก้อนเฉลี่ย 1.9 ± 0.9 เซนติเมตร เดือนที่ 12 พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาลิโวไทรอกซินมีขนาดก้อนเฉลี่ยเท่ากับ 1.7 ± 1.0 เซนติเมตร ในกลุ่มที่ไม่ได้รับยาขนาดก้อนเฉลี่ย 1.7 ± 0.8 เซนติเมตร เดือนที่ 18 พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาลิโวไทรอกซินมีขนาดก้อนเฉลี่ยเท่ากับ 1.7 ± 1.0 เซนติเมตร ในกลุ่มที่ไม่ได้รับยาขนาดก้อนเฉลี่ย 1.4 ± 0.8 เซนติเมตร ($p = 0.443$) เมื่อเปรียบเทียบขนาดของก้อนระหว่างสองกลุ่ม พบว่ามีขนาดลดลงไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบขนาดของก้อนเฉลี่ยเมื่อเริ่มการรักษาและเมื่อ 18 เดือน (ค่าเฉลี่ย \pm SD)

กลุ่ม	ขนาดของก้อนเฉลี่ย (ค่าเฉลี่ย \pm SD)		p-value
	เริ่มการรักษา ขนาด (cm)	ครบ 18 เดือน ขนาด (cm)	
ได้รับยา levothyroxine	2.5 ± 0.9	1.7 ± 1.0	< 0.001
ไม่ได้รับยา levothyroxine	2.7 ± 0.8	1.4 ± 0.8	< 0.001

ตารางที่ 3 Nodule size ในกลุ่มที่ได้ Levothyroxine กับกลุ่มไม่ได้รับยา

ลักษณะ	ได้รับ levothyroxine	ไม่ได้รับยา levothyroxine	p-value
	ค่าเฉลี่ย \pm SD	ค่าเฉลี่ย \pm SD	
Size by palpable (cm)			
base line	2.6 ± 0.8	2.5 ± 0.7	0.632
3 months	2.3 ± 0.9	2.4 ± 0.7	0.632
6 months	2.1 ± 1.0	2.1 ± 0.7	0.964
9 months	1.9 ± 1.0	1.9 ± 0.9	0.929
12 months	1.7 ± 1.0	1.7 ± 0.8	0.875
18 months	1.7 ± 1.0	1.4 ± 0.8	0.443

เมื่อพิจารณาในเรื่องของการเปลี่ยนแปลงขนาด ของก้อนเดี่ยวชนิดแข็งที่ต่อมไทรอยด์ พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาลิโวไทรอกซิน ก้อนมีขนาดที่เล็กลง เดือนละ 0.155 เซนติเมตร ($p < 0.001$) ส่วนผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ได้รับยาลิโวไทรอกซิน ก้อนมีขนาดที่เล็กลง เดือนละ 0.003 เซนติเมตร ($p = 0.052$) (ตารางที่ 4)

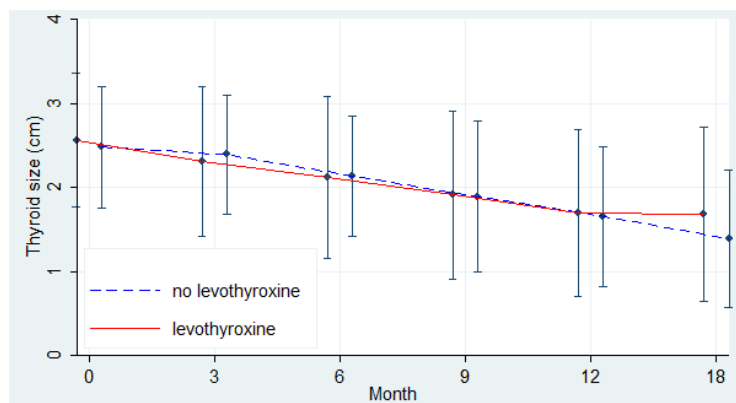
ขนาดของยาที่ใช้ในการรักษาก่อนเดี่ยวชนิดแข็งที่ต่อมไทรอยด์ในการศึกษานี้ พบว่ามีขนาดต่ำสุด 50 ไมโครกรัม และขนาดสูงสุด 200 ไมโครกรัม โดยขนาดยาที่ใช้ในการรักษามากที่สุดคือ 100 ไมโครกรัม (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 4 ขนาดที่ลดลงของก้อนเดี่ยวที่ต่อมไทรอยด์ต่อเดือน เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา levothyroxine กับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา ด้วยการวิเคราะห์แบบ multivariable analysis (repeated measure)

กลุ่ม	Mean		95% Confidence Interval		p-value
	Difference (cm)	Std.Error	for difference		
			Lower Bound	Upper Bound	
ได้รับยา levothyroxine	.1548848	.0407014	-.234658	-.0751116	<0.001
ไม่ได้รับยา levothyroxine	.0025363	.0479592	-.0965346	.0914619	0.052

ตารางที่ 5 ขนาดยาที่ใช้ในการรักษา

ขนาดยา	จำนวน (ร้อยละ) ผู้ป่วยที่ได้รับยาลิโวไทรอกซิน					
	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	ครั้งที่ 4	ครั้งที่ 5	ครั้งที่ 6
50 ไมโครกรัม	9 (12.8)	11 (15.5)	10 (15.6)	12 (23.5)	13 (29.6)	8 (21.6)
100 ไมโครกรัม	40 (56.3)	34 (47.9)	34 (53.1)	27 (52.9)	17 (38.6)	14 (37.8)
150 ไมโครกรัม	3 (4.2)	4 (5.6)	5 (7.8)	3 (5.9)	2 (4.6)	2 (5.4)
200 ไมโครกรัม	19 (26.8)	22 (31.0)	14 (21.9)	9 (17.7)	8 (18.2)	7 (18.9)



รูปที่ 1 เปรียบเทียบขนาดก้อนที่ลดลงจากการคลำในกลุ่มที่ได้หรือไม่ได้รับการรักษาด้วยยา Levothyroxine

วิจารณ์

โรคก้อนที่ต่อมไทรอยด์ใช้เป็นคำจำกัดความกรณีตรวจพบก้อนที่ต่อมไทรอยด์ โดยก้อนนั้นมีลักษณะซึ่งสามารถแยกออกจากเนื้อของต่อมไทรอยด์ชัดเจน เมื่อทำการตรวจด้วยวิธีทางรังสีวิทยาอาจเป็นก้อนเดี่ยวหรือหลายก้อน แต่กรณีคลำแล้วพบว่าผู้ป่วยมีลักษณะคล้ายก้อนที่ต่อมไทรอยด์ แต่เมื่อทำการตรวจทางรังสีวิทยาพบว่าก้อนดังกล่าวเกิดจากลักษณะพื้นผิวของต่อมไทรอยด์ที่ขรุขระ และติดเป็นเนื้อเดียวกับกับต่อมไทรอยด์ (adenomatous goiter) ลักษณะเช่นนี้ไม่จัดเป็นโรคก้อนที่ต่อมไทรอยด์ตามคำนิยาม

ความชุกของโรคขึ้นอยู่กับวิธีการตรวจเรียงลำดับความชุกจากน้อยไปมาก ได้แก่ การตรวจร่างกาย จากการคลำ การตรวจทางรังสีวิทยา และการรายงานจากการผ่าตัด หรือการตรวจพบหลังเสียชีวิตไปแล้ว จากรายงานทางระบาดวิทยาของต่างประเทศ พบมีความชุกของโรคนี้ร้อยละ 4-7 จากการตรวจด้วยวิธีการคลำโดยแพทย์⁽⁵⁾ ร้อยละ 20-76 จากการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง⁽⁶⁾ ร้อยละ 50 จากการรายงานของการผ่าตัด และร้อยละ 65 จากการตรวจศพหลังการเสียชีวิต จากรายงานของสถาบันมะเร็ง พบว่า ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคก้อนที่ต่อมไทรอยด์ ได้แก่ ผู้สูงอายุ⁽⁵⁾ เพศหญิง ปริมาณไอโอดีนที่ได้รับและการได้รับรังสีตั้งแต่วัยเยาว์⁽⁷⁾

จากผลการศึกษา พบว่าผู้ป่วยก้อนเดี่ยวชนิดแข็งที่ต่อมไทรอยด์ จำนวน 103 ราย ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิงกลุ่มที่ได้รับยา ลีโวไทรอกซินมีอายุเฉลี่ย 49.2±9.2 ปี และกลุ่มที่ไม่ได้รับยา

ลีโวไทรอกซิน 50.5±8.1 ปี ซึ่งสอดคล้องกับรายงาน ของสถาบันมะเร็ง ส่วนประวัติการได้รับไอโอดีนและประวัติการได้รับรังสี ไม่สามารถค้นข้อมูลได้เนื่องจากเป็นการศึกษา แบบย้อนหลัง

นอกจากนี้ยังมีประวัติอื่น ๆ ที่ช่วยค้นหาสาเหตุของการเกิดก้อนเดี่ยวชนิดแข็งที่ต่อมไทรอยด์ ได้แก่ ประวัติ ถิ่นที่อยู่อาศัยประวัติโรคไทรอยด์ก่อนหน้านี้ประวัติยาที่ใช้ร่วม ซึ่งอาจมีผลต่อการทำงานของต่อมไทรอยด์ เช่น ยา Lithium, ไอโอดีน interferon และ amiodarone เป็นต้น ตลอดจนควรสอบถามอาการที่บ่งชี้ถึงภาวะไทรอยด์เป็นพิษหรือภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์

ผู้ป่วยโรคก้อนที่ต่อมไทรอยด์ที่มีประวัติ ครอบครัวของโรคต่อไปนี้มีเสี่ยงต่อการเกิด มะเร็งไทรอยด์^(7,8) ได้แก่ โรค Multiple endocrine neoplasia ชนิดที่ 2 (MEN 2), โรค Familial medullary thyroid carcinoma (MTC), familial papillary thyroid tumors, familial polyposis coli, Cowden disease และ Gardner syndrome จากการศึกษาพบว่าโรคประจำตัวของกลุ่มประชากรที่พบ ได้แก่ โรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูง และไขมันในเลือดสูง ไม่สอดคล้องกับทฤษฎีข้างต้น ทั้งนี้อาจเกิดจากการเก็บข้อมูลย้อนหลัง จึงไม่สามารถซักประวัติที่สำคัญจากผู้ป่วยได้โดยตรง เช่น ประวัติครอบครัว ประวัติการรักษาก่อนหน้านี้จะมาโรงพยาบาล เป็นต้น

การดูแลรักษาผู้ป่วยก้อนเดี่ยวชนิดแข็งชนิดธรรมดาที่ต่อมไทรอยด์ที่มารับการรักษาที่ห้องตรวจสไต ศอ นาสิก โรงพยาบาลแพรร่ ซึ่งมีก้อนขนาดน้อยกว่า 4 เซนติเมตร จะให้การรักษาได้สองวิธี คือ การรักษาโดยวิธีสังเกตอาการและการรักษาโดยการฉายยา ลีโวไทรอกซิน ซึ่งการรักษาทั้งสองวิธี

นี้ยังไม่มีข้อสรุปที่แน่ชัดสำหรับเป็นแนวทางในการรักษา เนื่องจากผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาส่วนใหญ่ต้องการใช้ยาในการรักษา ซึ่งมีบางส่วนที่เข้าใจในเรื่องของการสังเกตอาการ สังเกตขนาดของก้อนจึงไม่รับยาในการรักษา จากผลการศึกษานี้ขนาดก้อนจากการคลำโดยแพทย์ มีแนวโน้มลดลงในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ซึ่งให้ผลสอดคล้องการศึกษาที่ผ่านมาที่พบว่าการรักษาก้อนเดี่ยวชนิดแข็งที่ต่อมไทรอยด์ในกลุ่มที่ได้รับยาไลโวไทรอกซินสามารถลดขนาดของก้อนได้ โดยมีรายงานการใช้ยาไลโวไทรอกซินในผู้ป่วยที่มีก้อนเดี่ยวชนิดแข็งของต่อมไทรอยด์จำนวน 122 คน ในถิ่นที่พบก้อนโตของต่อมไทรอยด์ในอิตาลี (endemic goiter area) โดยได้เลือกเอาผู้ป่วยที่มีก้อนเดี่ยวชนิดแข็งก้อนเดี่ยวที่ต่อมไทรอยด์จากการตรวจด้วยอัลตราซาวด์ และเป็นก้อนที่ไม่สร้างฮอร์โมน โดยมีลักษณะเป็น cold nodule จาก Pertechnectaye-99 m thyroid scanning และก้อนเดี่ยวนี้จะต้องมีส่วนที่เป็นน้ำได้ไม่เกิน 1 มิลลิเมตร พบว่าหลังจากการให้ยาไลโวไทรอกซิน ขนาด 0.1-0.2 มิลลิกรัมต่อวันนาน 6-12 เดือน ผู้ป่วยมีระดับ TSH ต่ำกว่า 0.07 mU/L ใน 3 เดือน และก้อนเดี่ยวมีขนาดปริมาตรลดลงมากกว่าร้อยละ 50 ในผู้ป่วย 68 ราย โดยปริมาตรของก้อนเดี่ยวลดลงโดยเฉลี่ย ร้อยละ 77.1 และในการศึกษานี้ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของก้อนเดี่ยว ก่อนเริ่มรักษาส่วนใหญ่มีขนาดน้อยกว่า 3 เซนติเมตร⁽⁹⁾ ซึ่งมีขนาดใกล้เคียงกับทางผู้วิจัย คือ เป็นการศึกษาการตอบสนองในกลุ่มผู้ป่วยที่มีก้อนเดี่ยวที่ต่อมไทรอยด์ที่มีขนาดไม่ใหญ่ อย่างไรก็ตามการศึกษาดังกล่าวไม่ได้ศึกษาในกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยยาไลโวไทรอกซินเหมือนทางผู้วิจัย

นอกจากนี้มีการศึกษาชนิด Prospective Randomized Control Trial ในปี 1995 พบว่า

สัดส่วนจำนวนผู้ป่วยที่มีขนาดก้อนลดลงร้อยละ 50 ในทั้งสองกลุ่มแตกต่างกันมาก คือ 9 ใน 23 ราย ในกลุ่มที่ได้ยาไลโวไทรอกซิน เทียบกับ 0 ใน 22 ของกลุ่มที่ไม่ได้รับยาไลโวไทรอกซิน และปริมาตรของก้อนเดี่ยวที่ต่อมไทรอยด์ลดลงมากที่สุดถึงร้อยละ 40 ในกลุ่มที่ได้ยาไลโวไทรอกซินเมื่อเทียบกับก่อนการรักษา ($p < 0.001$) และการลดลงของก้อนนี้แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.004$)⁽¹⁰⁾ มีการศึกษาที่พบว่า ผู้ป่วยที่ได้ยาไลโวไทรอกซินจะมีการตอบสนองต่อการรักษาดีกว่ากลุ่มควบคุม โดยสัดส่วนจำนวนผู้ป่วยที่มีขนาดก้อนลดลงร้อยละ 50 ในกลุ่มที่ได้ยาเท่ากับ 20 ใน 54 ราย และในกลุ่มควบคุมเท่ากับ 1 ใน 20 ราย แต่การศึกษานี้ก็ไม่ใช่ Randomized trail โดยคัดเลือกเอาผู้ป่วยที่ไม่สามารถรับยาไลโวไทรอกซิน ได้ด้วยสาเหตุต่างๆมาเป็นกลุ่มควบคุม⁽¹¹⁾ ซึ่งทั้งสองการศึกษา^(10,11) มีสัดส่วนของผู้ตอบสนองต่อการได้ยาไลโวไทรอกซินสูงกว่าผู้ป่วยที่ได้ placebo โดยมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ส่วน การศึกษาที่เป็น randomized double-blind placebo-controlled trial ในผู้ป่วย 56 ราย โดยให้ยาไลโวไทรอกซินในขนาด 3 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/วัน เทียบกับ placebo ผลการศึกษาปรากฏว่าส่วนที่กว้างที่สุดของก้อนและปริมาตรก้อน ก่อนและหลังการได้ยาไลโวไทรอกซินมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เมื่อเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มควบคุมพบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และสัดส่วนจำนวนผู้ที่ตอบสนองต่อการรักษาในทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน แต่ในการศึกษานี้มีข้อสังเกตที่สำคัญคือระดับ TSH ในกลุ่มที่ได้รับยาไลโวไทรอกซินไม่ถูกกดเพียงพอ⁽⁵⁾ การศึกษาของผู้วิจัยให้ผลสอดคล้องกันกับการศึกษานี้ คือ ขนาด

ของก้อนก่อนและหลังการได้ยาไลโวไทรอกซินมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เมื่อเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มควบคุม พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษา Randomized placebo controlled trail ระดับ TSH ในกลุ่มที่ได้ยาไลโวไทรอกซิน น้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.06 ± 0.05 mU/L ซึ่งถือว่าเป็นระดับที่ต่ำเพียงพอแล้ว พบว่าสัดส่วนจำนวนผู้ป่วยที่มีขนาดก้อนลดลงร้อยละ 50 ซึ่งไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้ยาไลโวไทรอกซิน และกลุ่มควบคุม⁽¹²⁾ ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาของ Giacomo L.⁽¹⁰⁾ ที่พบว่าสัดส่วนจำนวนผู้ป่วยที่มีขนาดก้อนลดลง ร้อยละ 50 ในทั้ง 2 กลุ่ม โดยแตกต่างกันมาก คือ 9 ใน 23 ราย ในกลุ่มที่ได้ยาไลโวไทรอกซิน เทียบกับ 0 ใน 22 ของกลุ่มควบคุม และปริมาตรของก้อนเตี้ยวที่ต่อมไทรอยด์ลดลงมากที่สุดถึงร้อยละ 40 ในกลุ่มที่ได้ยาไลโวไทรอกซิน เมื่อเทียบกับก่อนการรักษา ($p < 0.001$) และการลดลงของก้อนนี้แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.004$) แต่การศึกษาของ Giacomo⁽¹⁰⁾ ทำการศึกษาเฉพาะที่รับการส่งตัวมาจากสถานพยาบาลอื่น และยังคงเอาผู้ป่วยที่มีเส้นผ่านศูนย์กลางของก้อนมากกว่า 3.5 cm. ออกจากการศึกษา⁽¹⁰⁾

จากผลการศึกษาในครั้งนี้ พบว่าก้อนเตี้ยวที่ต่อมไทรอยด์จะตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาไลโวไทรอกซิน ในช่วง 12 เดือนแรก โดยจะเห็นได้จากผลของขนาดก้อนที่ได้จากการคลำในเดือนที่ 18 ไม่มีความแตกต่างจากผลที่ได้ในเดือนที่ 12 ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาแบบ meta-analysis ที่พบว่าขนาดของก้อนไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ หลังจากให้การรักษาด้วย L-T4 suppressive therapy เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม⁽¹³⁾ และ

การรักษาก้อนเตี้ยวในต่อมไทรอยด์ด้วยยาไลโวไทรอกซิน จะมีประสิทธิภาพที่ดีที่สุด ถ้าการรักษาไม่เกิน 18 เดือน และเมื่อติดตามต่อไป 5 ปี พบว่า ไม่มีการลดปริมาตรของก้อนเตี้ยวในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาไลโวไทรอกซิน แต่มีการเพิ่มปริมาตรก้อนเตี้ยวในกลุ่มควบคุม^(12,13) ดังนั้นจากผลการศึกษาในครั้งนี้ ผู้ป่วยก้อนเตี้ยวชนิดแข็งชนิดธรรมดาที่ต่อมไทรอยด์ที่มารับการรักษาที่ห้องตรวจโสต ศอ นาสิก โรงพยาบาลแพร์ ที่รับการรักษาด้วยการให้ยาไลโวไทรอกซินต่อเนื่องหลังจาก 12 เดือน ไปแล้วจึงไม่ความจำเป็นที่จะได้รับยาอีก เพื่อลดค่าใช้จ่ายและลดการเกิดผลข้างเคียงของยาต่อผู้ป่วย

การศึกษาในครั้งนี้เป็นการติดตามขนาดของก้อนโดยใช้วิธีการคลำ ซึ่งบอกขนาดของก้อนเป็นค่าเฉลี่ยโดยประมาณและในการติดตามแต่ละครั้งในผู้ป่วยบางรายได้รับการติดตามโดยผู้ตรวจคนละคน ทำให้ผลที่ได้มีโอกาสที่จะคลาดเคลื่อนได้ จึงควรใช้วิธีการตรวจติดตามขนาดของก้อนที่เป็นมาตรฐาน ได้แก่ อัลตราซาวด์ โดยถ้าเป็นไปได้ต้องได้รับการอัลตราซาวด์จากรังสีแพทย์คนเดียวกัน ซึ่งจะให้ข้อมูลขนาดของก้อนได้แม่นยำและน่าเชื่อถือมากขึ้น

ข้อจำกัดในการศึกษาครั้งนี้

ระยะเวลาในการทำการศึกษาและการเก็บข้อมูลมีอย่างจำกัด ทำให้การศึกษาเป็นแบบย้อนหลัง ข้อมูลที่ได้จึงไม่ครบถ้วนตามการศึกษาที่ออกแบบไว้

สรุป

จากการศึกษา พบว่าการรักษาผู้ป่วยด้วยยาลีโวไทรอกซิน ให้ผลไม่แตกต่างจากผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา สามารถนำผลที่ได้ไปใช้ประโยชน์เพื่อเป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจให้กับผู้ป่วยในการเลือกรักษาที่มากขึ้น หากผู้ป่วยยังยืนยันในการขอรับการรักษาด้วยยาลีโวไทรอกซิน ควรจะให้การรักษา ต่อเนื่องไม่เกิน 12 เดือน เพื่อประโยชน์ในการรักษาสูงสุดในการลดขนาดของก้อนเดี่ยวที่ต่อมไทรอยด์ และลดผลแทรกซ้อนจากการใช้ยาเป็นเวลานาน ทั้งยังช่วยลดค่าใช้จ่ายของโรงพยาบาลอีกด้วย หากจะนำไปใช้เป็นแนวทางในการรักษาผู้ป่วยที่มีก้อนเดี่ยวชนิดแข็งที่ต่อมไทรอยด์ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมแบบการศึกษาไปข้างหน้าเพื่อสามารถเก็บข้อมูลได้ครบถ้วนตามการศึกษาที่ออกแบบไว้ และควรใช้ วิธีที่มาตรฐานในการตรวจวัดขนาดก้อน เพื่อช่วยลดความคลาดเคลื่อนที่เกิดจากการมีผู้ตรวจที่แตกต่างกัน ในผู้ป่วยแต่ละราย

เอกสารอ้างอิง

1. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedüs L, et al. Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations. *J Endocrinol Invest* 2010;33(5 Suppl):51-6.

2. Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Richter B. Levothyroxine or minimally invasive therapies for benign thyroid nodules. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 18(6):CD004098. DOI:10.1002/14651858.CD004098.pub2.
3. Skimaoka K, Sokal JE. Suppressive therapy of nontoxic goiter. *Am J Med* 1974;57(4):576-83.
4. Liechty RD, Stoffel PT, Zimmerman DE, Silverberg SG. Solitary thyroid nodule. *Arch Surg* 1977;112(1):59-61.
5. Gharib H, Meredith James E, Charboneau JW, Naessens JM, Offord KP, Gorman CA. Suppressive Therapy with Levothyroxine for Solitary Thyroid Nodules. *N Eng J Med* 1987; 317:70-5.
6. Uzzan B, Campos J, Cucherat M, Nony P, Boissel JP, Perret GY. Effects on bone mass of longterm treatment with thyroid hormone: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(12):4278-89.
7. Kim ES, Lim DJ, Baek KH, Lee JM, Kim MK, Kwon HS, et al. Thyroglobulin antibody is associated with increased cancer risk in thyroid nodules. *Thyroid* 2010;20(8):885-91.
8. Razeq AA, Sadek AG, Kombar OR, Elmahdy TE, Nada N. Role of apparent diffusion coefficient values in differentiation between malignant

- and benign solitary thyroid nodules. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29(3):563.
9. Macro F, Celani M, Mariani M, Mariani G. On the usefulness of levothyroxine suppressive therapy in the medical treatment of benign solitary, solid or predominantly solid thyroid nodules. *Acta Endocrinologica (Copenh)* 1990;123(6):603-8.
10. La Rosa GL, Lupo L, Giuffrida D, Gullo D, Vigneri R, Belfiore A. Levothyroxine and potassium iodide are both effective in treating benign solitary cold nodules of the thyroid. *Ann Intern Med* 1995;122(1):1-8.
11. Lima N, Knobel M, Cavaliere H, Szejnsznajd C, Tomimori E. Levothyroxine suppressive therapy is partially effective in treating patients with benign solid thyroid nodules and multinodular Goiters. *Thyroid* 1997;7(5):691-7
12. Papini E, Bacci V, Panunci C, Pacella CM, Fabbrini R, Bizzarri G, et al. A Prospective randomized trial of levothyroxine suppressive therapy for solitary thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;38(5):507-13.
13. Castro MR, Caraballo PJ, Morris AC. Effectiveness of Thyroid Hormone Suppressive Therapy in Benign Solitary Thyroid Nodules: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(9):4154-9.