

การศึกษาเปรียบเทียบการตอบสนองของผู้ป่วย
ที่ได้รับการรักษาเพื่อลดขนาดของก้อนเดี่ยวชนิดแข็งของต่อมธัยรอยด์
ด้วยยาเลโวไทรอกซิน และยาหลอก



นาย จิระพงศ์ อุกะโชค

สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

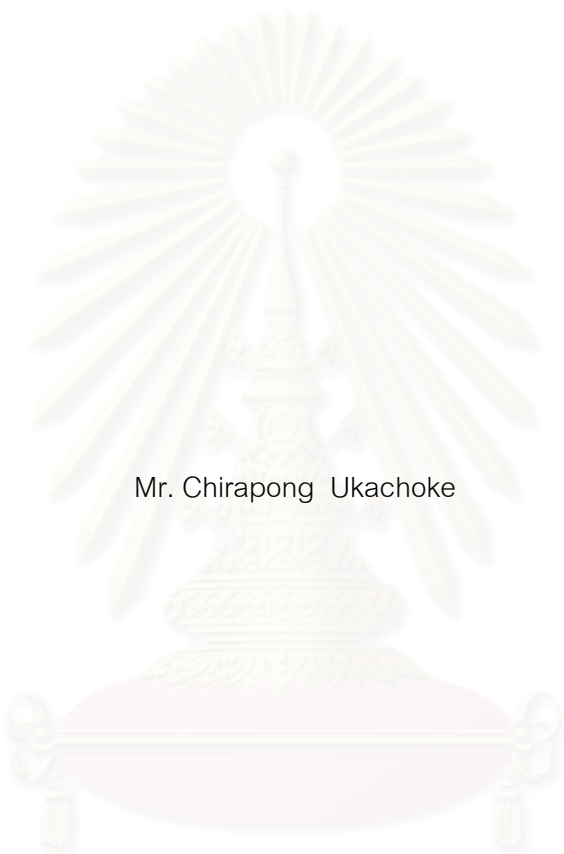
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2543

ISBN 974-13-0620-2

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A COMPARATIVE STUDY OF THE RESPONSE OF
PATIENTS WITH BENIGN SOLID SOLITARY THYROID NODULE
AFTER TREATMENT WITH LEVOTHYROXINE VERSUS PLACEBO



Mr. Chirapong Ukachoke

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

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2000

ISBN 974-13-0620-2

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การศึกษาเปรียบเทียบการตอบสนองของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเพื่อลดขนาดก้อนเนื้อชนิดแข็งของต่อมธัยรอยด์ด้วยยาไลโวไทรอกซินและยาหลอก
โดย	นาย จิระพงศ์ อุกะโชค
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษา	รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ วิทยา ศรีดามา
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง ลัดดาวัลย์ วัชรคุปต์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ภิรมย์ กมลรัตนกุล)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ พินิจ กุลละวณิชย์)

.....อาจารย์ที่ปรึกษา
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ วิทยา ศรีดามา)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
(รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง ลัดดาวัลย์ วัชรคุปต์)

.....กรรมการ
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุทธิชัย จิตะพันธ์กุล)

.....กรรมการ
(อาจารย์ นายแพทย์ สุภานิตต์ นิวาตวงศ์)

จรรยา ฤกษ์โชค : การศึกษาเปรียบเทียบการตอบสนองของผู้ป่วย ที่ได้รับการรักษาเพื่อลดขนาดของก้อน
เดี่ยวชนิดแข็งของต่อมธัยรอยด์ด้วยยาเลโวไทรอกซินและยาหลอก (A COMPARATIVE STUDY OF THE
RESPONSE OF PATIENTS WITH BENING SOLID SOLITARY THYROID NODULE AFTER
TREATMENT WITH LEVOTHYROXINE VERSUS PLACEBO) อ. ที่ปรึกษา : รศ. นพ. วิทยา ศรีดามมา,
อ. ที่ปรึกษาร่วม : รศ. พญ. ลัดดาวัลย์ วัชรคุปต์ ; 64 หน้า. ISBN 974-13-0620-2.

ที่มาและเหตุผล ก้อนเดี่ยวชนิดแข็งในต่อมธัยรอยด์เป็นปัญหาที่พบได้บ่อยและแพทย์ทั่วไปนิยมให้การ
รักษาผู้ป่วยด้วยการให้ยา levothyroxine แต่ผลของการรักษาด้วยยา levothyroxine นี้ยังไม่ได้ข้อสรุป การวิจัยนี้จึง
ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบการให้ยา levothyroxine และ placebo ในผู้ป่วยชาวไทยที่มีก้อนเดี่ยวชนิดแข็งในต่อม
ธัยรอยด์ ว่ามีการตอบสนองต่อยาทั้งสองกลุ่มแตกต่างกันหรือไม่

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างการให้ยา levothyroxine และ placebo ต่อการ
เปลี่ยนแปลงขนาดของก้อนเดี่ยวชนิดแข็งในต่อมธัยรอยด์ โดยการวัดขนาดด้วยอัลตราซาวด์ เพื่อจะได้นำผลที่ได้มา
พิจารณาในการให้การรักษาผู้ป่วยที่มีก้อนเดี่ยวชนิดแข็งในต่อมธัยรอยด์ต่อไป

วิธีการศึกษา ใช้การศึกษาแบบ experimental randomized controlled trial มีผู้ป่วยก้อนเดี่ยวชนิดแข็งใน
ต่อมธัยรอยด์เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 42 คน เป็นชาย 3 คน หญิง 39 คน แบ่งผู้ป่วยด้วยวิธีการสุ่มให้ได้รับยา
levothyroxine และ placebo วัดขนาดการเปลี่ยนแปลงของก้อนเดี่ยวในต่อมธัยรอยด์ด้วยอัลตราซาวด์ใน 3 จุดของ
การศึกษาห่างกันจุดละ 3 เดือน

ผลการศึกษา ขนาดของก้อนเดี่ยวชนิดแข็งในต่อมธัยรอยด์มีการลดลง 24.1 % ในกลุ่มที่ได้ยา
levothyroxine และมีการเพิ่มขึ้น 10 % ในกลุ่มที่ได้รับ placebo และสัดส่วนผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการ ในกลุ่มรักษา
เท่ากับร้อยละ 4.5 ในกลุ่ม placebo เท่ากับร้อยละ 5 แต่ความแตกต่างนี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$)

สรุปผลการศึกษา ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างยา levothyroxine และ placebo ใน
การลดขนาดก้อนเดี่ยวในต่อมธัยรอยด์และในจำนวนผู้ที่ตอบสนองต่อการรักษา

ภาควิชา	อายุรศาสตร์	ลายมือชื่ออนิสิต.....
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์	ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....
ปีการศึกษา	2543	ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

4275207330 : MAJOR MEDICINE (ENDOCRINOLOGY)

KEY WORD : SOLITARY THYROID NODULE / LEVOTHYROXINE / ULTRASONOGRAPHY / RESPONDER

CHIRAPONG UKACHOKE : A COMPARATIVE STUDY OF THE RESPONSE OF PATIENTS WITH BENING SOLID SOLITARY THYROID NODULE AFTER TREATMENT WITH LEVOTHYROXINE VERSUS PLACEBO. THESIS ADVISOR : ASSO. PROF. VITAYA SRIDAMA, M.D., THESIS COADVISOR : ASSIST. PROF. LADDAWAN VAJRAGUPTA, M.D. 64 pp. ISBN 974-13-0620-2.

Background : Solid solitary thyroid nodule is a common problem. The benefit of the current treatment with levothyroxine is still controversial. The literatures report conflicting results.

Objective : To compare the influence of levothyroxine with placebo on reduction of thyroid nodular volume determined by ultrasonography and the proportion of responders who have nodular volume reduction by more than 50% between the study groups.

Patients and Method : 39 female and 3 male patients with solid solitary thyroid nodule. Participated in this experimental randomized controlled trial study. 22 patients were allocated to levothyroxine treatment and 20 to placebo group. Thyroid nodular volume were determined by ultrasonography at 3 points in the study, each of which is 3 months apart.

Results : In levothyroxine group, thyroid nodular volume decreased by 24.1 % . In placebo group, thyroid nodular volume increased by 10 %.The proportion of responder in treatment group is 4.5 % and in placebo group is 5 %.There are no statistically significant difference in these parameters between the two groups ($p>0.05$).

Conclusion : Levothyroxine shows no effective treatment in reduction of thyroid nodule volume when compared to placebo after treatment period of 6 months.

Department Medicine

Field of study Medicine

Academic year 2000

Student's signature.....

Advisor's signature.....

Co-advisor's signature.....

กิตติกรรมประกาศ

ข้าพเจ้าขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ วิทยา ศรีดามา ที่ได้เป็นผู้ให้คำแนะนำและให้ความคิดริเริ่มในการศึกษานี้และผู้เป็นอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์นี้ ขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง ลัดดาวลัย วัชระคุปต์ ที่เป็นอาจารย์ที่ปรึกษาร่วม และเป็นผู้มีส่วนที่ทำให้การตรวจอัลตราซาวด์ผู้ป่วยในโครงการนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี ขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ถานินทร์ อินทรกำธรชัย ที่ได้คำแนะนำและข้อคิดในการทำวิจัย ขอขอบพระคุณผู้ช่วยทุกท่านที่ให้ความร่วมมือในการศึกษาในโครงการนี้ ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ผู้เกี่ยวข้องทั้งในภาควิชาอายุรศาสตร์และแผนกรังสีวิทยา และขอขอบคุณภรรยาและครอบครัวของข้าพเจ้า ที่มีส่วนให้กำลังใจและเป็นกำลังในการทำต้นฉบับวิทยานิพนธ์นี้ จนสำเร็จด้วยดี



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

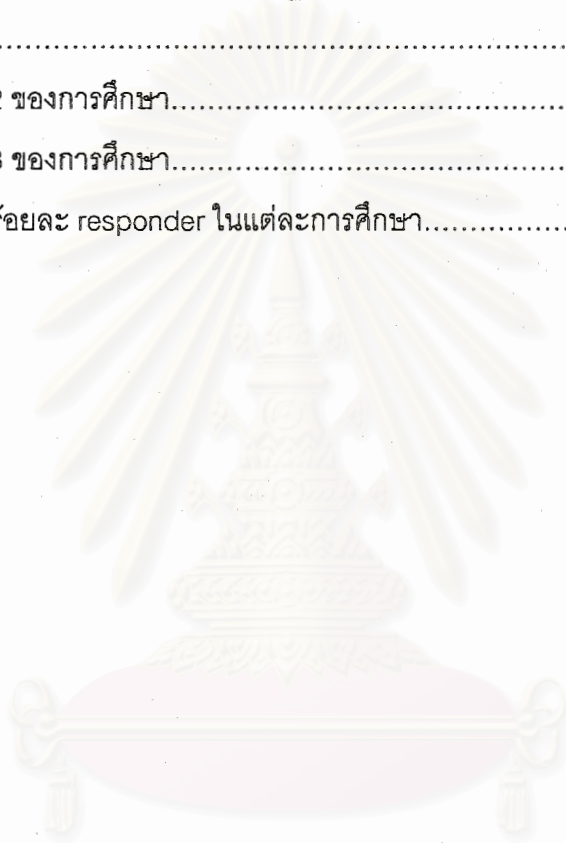
สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญตาราง.....	ซ
สารบัญแผนภูมิ.....	ณ
คำย่อ.....	ญ
บทที่	
1. บทนำ.....	1
2. เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	8
3. วิธีดำเนินการวิจัย.....	14
4. ผลการวิจัย.....	19
5. อภิปรายผลการวิจัย.....	43
6. สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ.....	48
รายการอ้างอิง.....	50
ภาคผนวก	
ภาคผนวก ก รายงานผลการวิเคราะห์บันทึกประวัติผู้ป่วย Solid Solitary Thyroid Nodule มกราคม – พฤษภาคม 2541.....	54
ภาคผนวก ข แบบฟอร์มที่ใช้ในการเก็บข้อมูล.....	62
ภาคผนวก ค แบบฟอร์มยินยอมเข้าร่วมการศึกษาวิจัย.....	63
ประวัติผู้เขียน.....	64

สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
1. แสดงข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย.....	20
2. แสดงค่าต่ำสุดสูงสุดและค่าเฉลี่ยของข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการ ศึกษา.....	21
3. แสดงข้อมูลที่ จุดที่ 2 ของการศึกษา.....	26
4. แสดงข้อมูลที่ จุดที่ 3 ของการศึกษา.....	29
5. เปรียบเทียบสัดส่วนร้อยละ responder ในแต่ละการศึกษา.....	46



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญแผนภูมิ

	หน้า
แผนภูมิที่ 1 วิธีดำเนินการวิจัย.....	5
แผนภูมิที่ 2 การติดตามประเมินผลผู้ป่วยระหว่างการศึกษา.....	6
แผนภูมิที่ 3 แสดงภูมิลำเนาผู้ป่วย.....	22
แผนภูมิที่ 4 แสดงการเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยระดับฮอร์โมน free thyroxine ระหว่างการศึกษา.....	33
แผนภูมิที่ 5 แสดงการเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยระดับฮอร์โมน TSH ระหว่างการศึกษา.....	34
แผนภูมิที่ 6 แสดงการเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยขนาดก้อนตรวจโดยแพทย์ ระหว่างการศึกษา.....	35
แผนภูมิที่ 7 แสดงการเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยขนาดก้อนเดี่ยว จากการตรวจอัลตราซาวด์.....	36
แผนภูมิที่ 8 แสดงการเปลี่ยนแปลงร้อยละขนาดก้อนตรวจโดยแพทย์ ระหว่างการศึกษา.....	37
แผนภูมิที่ 9 แสดงการเปลี่ยนแปลงร้อยละขนาดก้อนจากอัลตราซาวด์ ระหว่างการศึกษา.....	38
แผนภูมิที่ 10 แสดงการเปลี่ยนแปลงในขนาดก้อนจากอัลตราซาวด์ตามรายบุคคล.....	39
แผนภูมิที่ 11 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างขนาดก้อนที่แพทย์ตรวจและจากอัลตราซาวด์.....	41

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คำย่อ

FT4	=	free thyroxine
TSH	=	thyroid stimulating hormone
FT3	=	free triiodothyronine
T4	=	thyroxine
T3	=	triiodothyronine
FNA	=	fine needle aspiration
LT4	=	levothyroxine
uU/ml	=	microunit per millilitre
U/S	=	Ultrasonography
ลบ.มม.	=	ลูกบาศก์มิลลิเมตร
กก.	=	กิโลกรัม
ซม.	=	เซนติเมตร
มล.	=	มิลลิลิตร

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ก้อนเดี่ยวชนิดแข็งที่ต่อมธัยรอยด์ เป็นภาวะที่พบได้บ่อยในประชากรทั่วไป โดยประมาณว่าสามารถพบได้ถึง 5% โดยการตรวจคลำด้วยมือ⁽¹⁻³⁾ และพบได้ถึง 30 % ถึง 50 % โดยการใช้อัลตราซาวนด์⁽⁴⁾ โดยปกติแพทย์จะทำการวินิจฉัย เพื่อแยกว่าก้อนเดี่ยวนี้ มีลักษณะทางเซลล์วิทยาที่ผิดปกติหรือไม่ โดยการใส่เข็มเจาะดูดตัวอย่างเนื้อเยื่อของก้อนเดี่ยวด้วยวิธี Fine Needle Aspiration หากพบว่าก้อนเดี่ยวชนิดแข็งที่ต่อมธัยรอยด์นี้ไม่มีลักษณะของการทำงานมากกว่าปกติ การอักเสบ ถุงน้ำ เนื้ออก หรือเซลล์มะเร็ง เป็นแต่เพียงก้อนเดี่ยวชนิดแข็งชนิดธรรมดา(Benign Solitary Thyroid Nodule) แพทย์ก็จะพยายามให้การรักษาเพื่อลดขนาดของก้อนเดี่ยวนี้ โดยให้ยา levothyroxine ในขนาดที่สูงพอที่จะทำให้เกิดการกดการหลั่ง Thyroid Stimulating Hormone หรือ TSH จากต่อมใต้สมอง โดยระดับ TSH ที่ลดลงจะทำให้มีการกระตุ้นการทำงานและการแบ่งตัวของเนื้อเยื่อธัยรอยด์ลดลง⁽⁵⁾ โดยคาดหวังว่าก้อนเดี่ยวซึ่งเป็นเนื้อเยื่อธัยรอยด์ ก็จะมีขนาดลดลงด้วย

แต่จากรายงานการรักษาเพื่อลดขนาดก้อนเดี่ยวที่ต่อมธัยรอยด์ด้วยยาเลโวไธรอกซินนี้ พบว่ารายงานการรักษาให้ผลการรักษาที่แตกต่างกันมาก โดยอัตราการตอบสนองต่อการให้ยา levothyroxine ของก้อนเดี่ยวที่ต่อมธัยรอยด์มีรายงานว่าได้ผลตั้งแต่สูงถึง 61%⁽⁶⁾ จนถึงได้ผลต่ำเพียงแค่ 9%⁽⁷⁾ และจากการศึกษาย้อนหลังบันทึกผู้ป่วยที่มารับการรักษาด้วยเรื่องก้อนในต่อมธัยรอยด์ ที่คลินิกหน่วยต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิซึม โรงพยาบาลจุฬาฯ ในช่วง มกราคม ถึง พฤษภาคม 2541 จำนวน 215 ราย พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา levothyroxine ด้วยระยะเวลาเวลานานมากกว่า 2 เดือน จะมีปริมาตรก้อนเดี่ยวลดลงโดยประมาณมากกว่าร้อยละ 50 จากการคลำตรวจด้วยมือ สูงถึงร้อยละ 69.5 ราย ส่วนผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยยา levothyroxine ด้วยเหตุผลบางประการ เช่น อายุมาก อยู่ในระยะหมดรอบเดือน หรือ มีการตั้งครรภ์ จะมีปริมาตรก้อนเดี่ยวลดลงโดยประมาณมากกว่าร้อยละ 50 จากการคลำตรวจด้วยมือ ร้อยละ 30.9(ดูภาคผนวก) ซึ่งสอดคล้องกับรายงานจากวารสารในต่างประเทศที่พบว่าก้อนเดี่ยวของต่อมธัยรอยด์สามารถฝ่อตัวลดขนาดลงได้เอง⁽⁸⁾

นอกจากนี้ เป็นที่ทราบกันทั่วไปว่า การให้ยา levothyroxine สามารถมีผลต่อระบบกระดูก ระบบหัวใจและหลอดเลือดได้⁽⁹⁻¹⁰⁾ ทำให้เกิดปัญหาว่าแพทย์ควรให้การรักษาผู้ป่วยที่มีก้อนเดี่ยวชนิดแข็งที่ต่อมธัยรอยด์ด้วยยา levothyroxine หรือไม่ ดังนั้น การทำวิจัยเพื่อเปรียบเทียบผลของการใช้ยา levothyroxine และยา placebo ในการลดขนาดก้อนเดี่ยวชนิดแข็งที่ต่อมธัยรอยด์ โดยวางแผนการศึกษาและการใช้เครื่องมือตรวจวัดความเปลี่ยนแปลงที่เหมาะสม จะทำให้ได้ข้อยุติว่าการใช้ยา levothyroxine ทำให้ปริมาตรของก้อนเดี่ยวลดลงแตกต่างไปจากยา placebo หรือ ไม่ และสมควรจะใช้ยา levothyroxine เพื่อวัตถุประสงค์นี้ต่อไปหรือไม่

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อศึกษาเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างการใช้ยาลิโว-ธัยรอกซินและยา placebo ต่อการเปลี่ยนแปลงขนาดของก้อนเดี่ยวชนิดแข็งในต่อมธัยรอยด์ โดยการวัดขนาดด้วยอัลตราซาวด์ และดูสัดส่วนจำนวนผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาโดยมีปริมาตรของก้อนเดี่ยว ลดลงมากกว่าร้อยละ 50 เมื่อเทียบกับปริมาตรขณะเริ่มการรักษา

ขอบเขตของการวิจัย

การวิจัยนี้ จะจำกัดขอบเขตอยู่ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีก้อนเดี่ยวชนิดแข็งในต่อมธัยรอยด์ ซึ่งมีอายุระหว่าง 18 ถึง 60 ปี และมารับการรักษาที่หน่วยต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิซึม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ฯ โดยเป็นผู้ป่วยที่มีระดับฮอร์โมนธัยรอยด์ปกติ และตรวจเนื้อเยื่อจากต่อมธัยรอยด์ด้วยการใช้เข็มเจาะดูด ตามเทคนิค fine needle aspiration ไม่พบลักษณะของเซลล์ที่ผิดปกติ และมีขนาดของก้อนส่วนที่กว้างที่สุดไม่เกิน 5 เซนติเมตร โดยวัดด้วยการตรวจร่างกายจากภายนอก และไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยา levothyroxine มาก่อน

ข้อตกลงเบื้องต้น

1. ก้อนเดี่ยวชนิดแข็งในต่อมธัยรอยด์นี้หมายถึง ก้อนที่คลำได้ในต่อมธัยรอยด์ และได้รับการตรวจด้วยวิธี fine needle aspiration แล้วไม่พบว่ามีถุงน้ำร่วมอยู่ โดยการเจาะตรวจไม่พบ

ของเหลว การจำแนกว่าเป็นก้อนเดี่ยวชนิดแข็งในการศึกษานี้ จึงอาศัยข้อมูลทางคลินิกเป็นสำคัญ ไม่ได้ใช้ อัลตราซาวด์เป็นตัวแยกประเภทของก้อนเดี่ยว

2. จะใช้อัลตราซาวด์ ซึ่งเป็นเครื่องมือที่มีความไวสูงในการตรวจวัดขนาดก้อนเดี่ยว และสามารถคำนวณปริมาตรของก้อนเดี่ยวที่แน่นอนได้ เป็นเครื่องมือที่ช่วยติดตามขนาดของก้อนเดี่ยว แต่ไม่ได้นำอัลตราซาวด์มาใช้ในการแยกประเภทก้อนเดี่ยว หรือแยกประเภทก้อนในต่อมธัยรอยด์

3. ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา levothyroxine แบบ suppressive dose เพื่อกดระดับฮอร์โมน TSH อาจได้รับยาในขนาดคิดเป็นไมโครกรัมของเนื้อยาไม่เท่ากัน แต่ทุกรายจะได้รับยาจนระดับของฮอร์โมน TSH น้อยกว่า 0.3 uU/L โดยจะประเมินระดับ TSH ที่ระยะเวลา 6 สัปดาห์หลังได้รับยา

คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย

1. ผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษา หรือ Responder หมายถึงผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาไม่ว่าด้วยยา levothyroxine หรือยา placebo แล้วมีการลดลงของปริมาตรของก้อนเดี่ยวโดยการตรวจวัดด้วยอัลตราซาวด์ มากกว่าร้อยละ 50
2. จุดที่ 1 หมายถึงจุดที่เริ่มการรักษาและผู้ป่วยได้รับ
3. จุดที่ 2 หมายถึงจุดที่ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจอัลตราซาวด์ต่อมธัยรอยด์ เป็นครั้งที่ 2 ซึ่งในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา levothyroxine จะหมายถึงจุดที่ผู้ป่วยมีระดับ TSH น้อยกว่า 0.3 uU/ml เป็นเวลา 3 เดือน และในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา placebo จะหมายถึงจุดที่ผู้ป่วยได้รับยามาเป็นเวลา 3 เดือน
4. จุดที่ 3 หมายถึงจุดที่ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจอัลตราซาวด์ต่อมธัยรอยด์ เป็นครั้งที่ 3 ซึ่งในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา levothyroxine จะหมายถึงจุดที่ผู้ป่วยมีระดับ TSH น้อยกว่า 0.3 uU/ml เป็นเวลา 6 เดือน และในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา placebo จะหมายถึงจุดที่ผู้ป่วยได้รับยามาเป็นเวลา 6 เดือน

ข้อจำกัดของการวิจัย

ในการวิจัยนี้ จะไม่รับผู้ป่วยสตรีที่กำลังมีการตั้งครรภ์หรืออยู่ในระยะหมดประจำเดือน, ผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจ โรคตับ โรคไต, ผู้ป่วยที่เคยทำการผ่าตัดต่อมธัยรอยด์มาก่อน, ผู้ป่วยที่มีก้อนในต่อมธัยรอยด์มากกว่าหนึ่งก้อนโดยการคลำ, ผู้ป่วยที่มีก้อนในต่อมธัยรอยด์ชนิดถุงน้ำ (cystic nodule), ผู้ป่วยที่ผลการตรวจ fine needle aspiration พบเซลล์มะเร็ง เซลล์ที่มีลักษณะผิดปกติ (suspicious) หรือมีการอักเสบ (lymphocytic infiltration), ผู้ป่วยที่มีระดับฮอร์โมนจากต่อมธัยรอยด์และหรือฮอร์โมน TSH ในเกณฑ์ผิดปกติ

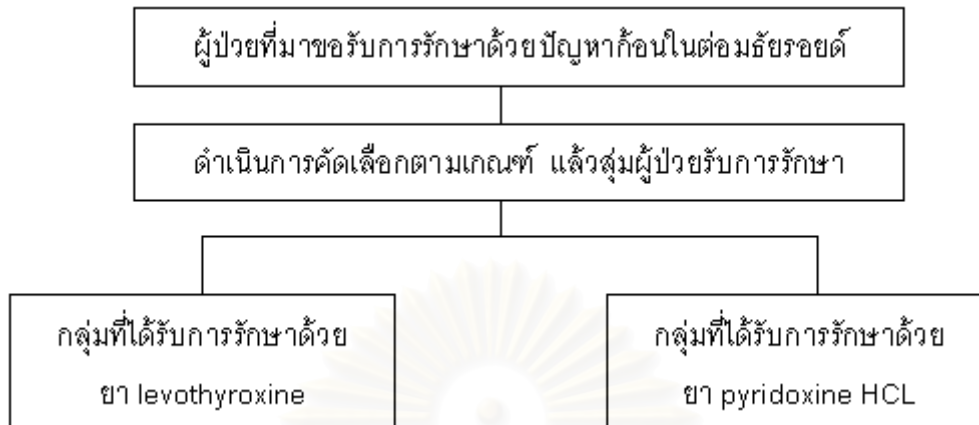
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

สามารถนำความรู้ที่ได้จากการศึกษามาประยุกต์ใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มีก้อนเดี่ยวในต่อมธัยรอยด์ ซึ่งจะสามารถบ่งชี้ได้ว่ามีความจำเป็นหรือไม่ที่จะต้องให้ยา levothyroxine ในผู้ป่วยกลุ่มนี้

วิธีดำเนินการวิจัย

ผู้ป่วยที่มาขอรับการรักษาด้วยปัญหาก้อนในต่อมธัยรอยด์จะถูกคัดเลือกโดยแพทย์ผู้ดำเนินการวิจัยตาม เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าในการศึกษา โดยจะได้รับการซักประวัติ ตรวจร่างกาย และได้รับการตรวจก้อนในต่อมธัยรอยด์ด้วยวิธี fine needle aspiration จากนั้นจะได้รับการตรวจระดับฮอร์โมน FT4 และ TSH หรือหากผู้ป่วยได้รับการตรวจฮอร์โมนธัยรอยด์มาก่อน ซึ่งไม่ใช่ FT4 อันได้แก่ FT3,T4, หรือ T3 แพทย์ผู้ดำเนินการวิจัยจะพิจารณาจากการตรวจร่างกาย และความน่าเชื่อถือของรายงานผลการตรวจฮอร์โมนดังกล่าว ว่าผู้ป่วยอยู่ในภาวะที่ระดับฮอร์โมนธัยรอยด์ปกติหรือไม่ และพิจารณานำเข้าในการศึกษาวิจัยนี้

แผนภูมิที่ 1 วิธีดำเนินการวิจัย



โดยทำการตรวจเนื้อเยื่อก่อนเดียวในต่อมธัยรอยด์ ด้วยวิธี fine needle aspiration เมื่อผลการตรวจด้วยวิธีการ fine needle aspiration และผลการตรวจฮอร์โมนธัยรอยด์ปกติ ก็จะได้รับผู้ป่วยเข้าในโครงการศึกษาวิจัยนี้ และดำเนินการส่งเลือกผู้ป่วยให้ได้รับการรักษาด้วยยา levothyroxine ในขนาด suppressive dose หรือยา pyridoxine HCL ขนาดเม็ดละ 10 mg. ซึ่งใช้เป็นยา placebo ในการศึกษาครั้งนี้ ตามแผนภูมิที่ 1

ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการส่งให้ได้รับยา levothyroxine จะใช้ยา levothyroxine ในขนาด suppressive dose โดยผู้ป่วยที่มีน้ำหนักน้อยกว่า 60 กิโลกรัม จะได้รับยาในขนาดเริ่มต้น 150 ไมโครกรัม ต่อวัน และผู้ป่วยที่มีน้ำหนักมากกว่าหรือเท่ากับ 60 กิโลกรัม จะได้รับยาในขนาดเริ่มต้น 200 ไมโครกรัม ต่อวัน (ดูรายละเอียดในบทที่ 3 หัวข้อ "เครื่องมือการวิจัย") เพื่อให้ระดับฮอร์โมน TSH มีค่าน้อยกว่า 0.3 uU/ml ซึ่งเป็นระดับที่ถือว่ามี suppression โดยจะมีการตรวจระดับฮอร์โมน TSH ทุก 6 สัปดาห์ หากระดับฮอร์โมน TSH ไม่ลดลงต่ำกว่า 0.3 uU/ml จะเพิ่มยา levothyroxine จากขนาดเดิมขึ้นอีก 50 ไมโครกรัม ต่อวัน

ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการส่งให้ได้รับ placebo จะได้รับยา pyridoxine HCL ขนาดเม็ดละ 10 mg. วันละหนึ่งเม็ด โดยให้รับประทานหลังอาหารเช้า

หลังจากที่ได้รับการส่งให้ได้รับการรักษา ผู้ป่วยจะได้รับการส่งไปตรวจอัลตราซาวด์ของต่อมธัยรอยด์เพื่อทำการวัดขนาดของก้อนเดี่ยวตั้งแต่เริ่มได้รับการรักษาโดยในการทำอัลตราซาวด์นี้รังสีแพทย์ผู้รับผิดชอบในการทำอัลตราซาวด์ต่อมธัยรอยด์จะเป็นผู้ทำการตรวจ โดยไม่ทราบว่าเป็น

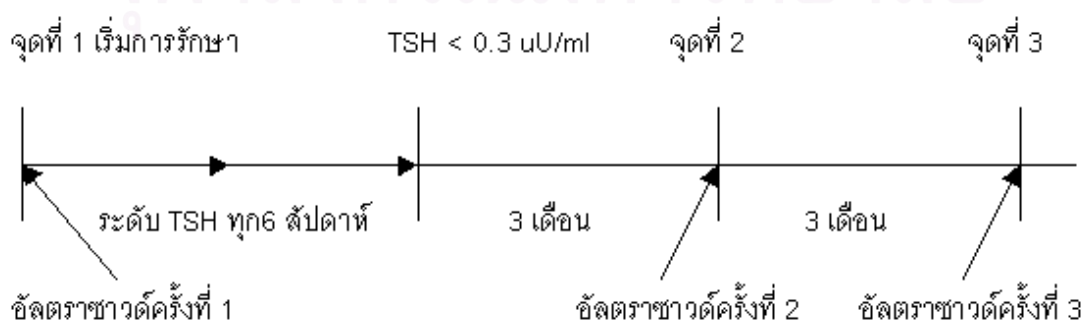
ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่มไคโด (blinded to treatment assignment) และในการศึกษานี้ จะมีรังสีแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านการทำอัลตราซาวด์ต่อมธัยรอยด์เพียงท่านเดียวในการตรวจติดตามผลการเปลี่ยนแปลงขนาดก้อนเดียวในต่อมธัยรอยด์

ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่มให้ได้รับยา levothyroxine จะได้รับการนัดหมายเพื่อตรวจประเมินผลการรักษา ทุก 6 สัปดาห์ จนกว่าระดับ TSH จะน้อยกว่า 0.3 uU/ml จากนั้นผู้ป่วยจะได้รับการติดตามประเมินผลการรักษาทุก 3 เดือน เช่นเดียวกับผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่มให้ได้รับการรักษาด้วย placebo และผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มจะได้รับการตรวจอัลตราซาวด์ของต่อมธัยรอยด์ เพื่อทำการวัดขนาดของก้อนเดี่ยวอีกเมื่อครบการรักษาที่ 3 และ 6 เดือน และทำการตรวจวัดฮอร์โมน FT4 และ TSH เมื่อสิ้นสุดการรักษา และจะสรุปผลการรักษาและการเปลี่ยนแปลงในขนาดของก้อนเดี่ยวที่ 6 เดือน โดยใช้ สถิติเพื่อดูความมีนัยสำคัญของความแตกต่างในขนาดของก้อนเดี่ยวเมื่อเทียบระหว่างเริ่มการรักษาและสิ้นสุดการรักษา และเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับการสุ่มให้ได้รับการรักษาทั้งสอง

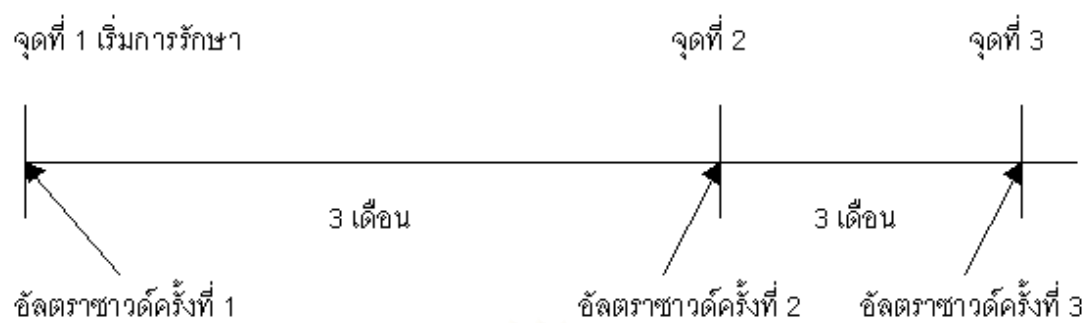
ในการศึกษานี้ ได้ให้ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาลิโวไธรอกซิน มีระดับ TSH น้อยกว่า 0.3 uU/ml ก่อนจากนั้นจึงเริ่มนับระยะเวลาที่จะได้รับ การทำอัลตราซาวด์ต่อมธัยรอยด์เป็นครั้งที่ 2 ไปอีก 3 และ 6 เดือน (จุดที่ 2 และจุดที่ 3) เพื่อให้ผู้ป่วยอยู่ในภาวะที่มีระดับ suppressed TSH ซึ่งเป็นระดับที่คาดหวังว่าจะมีผลต่อการฝ่อตัวของก้อนเดี่ยวในต่อมธัยรอยด์ สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา placebo จะได้รับการทำอัลตราซาวด์ต่อมธัยรอยด์เป็นครั้งที่ 2 ไปที่ 3 และ 6 เดือน (จุดที่ 2 และจุดที่ 3) นับจากวันที่เริ่มรับยา placebo ตามแผนภูมิที่ 2

แผนภูมิที่ 2 การติดตามประเมินผลผู้ป่วยระหว่างการศึกษา

กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่มให้ได้รับยา levothyroxine



กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่มให้ได้รับ placebo



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

แนวคิดและทฤษฎี

Thyroid stimulating hormone หรือ TSH เป็นฮอร์โมนที่หลั่งออกมาจากต่อมใต้สมองส่วนหน้า(anterior pituitary gland) มีผลกระตุ้นการทำงานของและการเจริญเติบโตของเนื้อเยื่อในต่อมธัยรอยด์ ในภาวะที่ร่างกายมีระดับฮอร์โมน TSH ต่ำ เช่นในโรคที่ต่อมใต้สมองส่วนหน้าทำงานน้อยกว่าปกติอย่างกว้างขวาง(panhypopituitarism) มักพบว่าต่อมธัยรอยด์ในผู้ป่วยจะมีขนาดเล็ก และในภาวะที่ร่างกายมีระดับฮอร์โมน TSH สูงต่อเนื่องกันนานๆ เช่น ในภาวะการขาดเกลือไอโอดีน เนื้อเยื่อของต่อมธัยรอยด์จะได้รับการกระตุ้นให้มีการขยายตัว ทำให้เกิดเป็นคอพอก(goiter) ดังนั้นหากงดการหลั่งฮอร์โมน TSH โดยการให้ยาที่เหมาะสม ทำให้ระดับ TSH ในกระแสเลือดต่ำลง เนื้อเยื่อของต่อมธัยรอยด์ก็จะฝ่อตัวเล็กลง

ก้อนเดี่ยวชนิดแข็งในต่อมธัยรอยด์ ก็มีกำเนิดมาจากเนื้อเยื่อของต่อมธัยรอยด์ และพบว่าในภาวะที่ร่างกายมีระดับฮอร์โมน TSH สูงต่อเนื่องกันนานๆ เช่น ในภาวะการขาดเกลือไอโอดีน ดังที่ได้กล่าวแล้ว คอพอกที่เกิดอาจมีก้อนเดี่ยวเกิดขึ้นในคอพอกนั้นก้อนเดี่ยวหรือหลายๆก้อน ดังนั้นจึงสันนิษฐานว่า ก้อนเดี่ยวที่เกิดขึ้นในต่อมธัยรอยด์จะอาศัยฮอร์โมน TSH ในการควบคุมการเติบโต และหากระดับฮอร์โมน TSH ต่ำลงกว่าปกติ ก้อนเดี่ยวในต่อมธัยรอยด์นี้ก็มักจะฝ่อตัวลงได้

ยา levothyroxine เป็นยาที่ออกฤทธิ์เป็นฮอร์โมนธัยรอกซินซึ่งเป็นฮอร์โมนที่สร้างออกมาจากต่อมธัยรอยด์ ฮอร์โมนธัยรอกซินมีผลต่อร่างกายและต่อมใต้สมองส่วนหน้า โดยผลที่ต่อมใต้สมองส่วนหน้าจะเกิดกับกลุ่มเซลล์ที่ทำหน้าที่สร้างฮอร์โมน TSH ที่เรียกว่า thyrotrope ฮอร์โมนธัยรอกซินจะกดการสร้างและการหลั่งฮอร์โมน TSH จาก thyrotrope ซึ่งเป็นขบวนการส่งสัญญาณควบคุมกลับ (feedback) ตามกลไกธรรมชาติของร่างกายเพื่อให้ระดับฮอร์โมนธัยรอกซินอยู่ในระดับที่เหมาะสม แต่การให้ยา levothyroxine จากภายนอกเข้าไปในปริมาณที่มากพอ จะกดการสร้างและการหลั่งฮอร์โมน TSH ได้ และทำให้ระดับฮอร์โมน TSH ต่ำกว่าระดับปกติและต่ำในระดับที่คาดว่าจะทำให้นเนื้อเยื่อของต่อมธัยรอยด์เกิดการฝ่อตัวได้

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

การศึกษาว่าการให้ยา levothyroxine มีผลต่อการลดขนาดของก้อนเดี่ยวชนิดแข็งในต่อมธัยรอยด์หรือไม่ มีมานานนับตั้งแต่เริ่มมีการใช้ยานี้เพื่อวัตถุประสงค์ดังกล่าว การศึกษาในระยะแรกๆเป็นการศึกษาชนิดการรายงานผลการใช้ยาของแพทย์กลุ่มต่างๆ^(6-8,11-13) โดยไม่ได้มีกลุ่มเปรียบเทียบหรือมีการควบคุมการทดลองศึกษา ตลอดจนไม่ได้มีการวัดระดับของ TSH ไว้ว่ามีการลดระดับลงหลังการให้ยา levothyroxine เพียงพอหรือไม่ โดยระดับ TSH ควรจะน้อยกว่า 0.3 uU/L หากต้องการให้ยา levothyroxine เพื่อลดการหลั่ง TSH การตรวจและวัดขนาดของก้อนเดี่ยวในต่อมธัยรอยด์ในรายงานดังกล่าว ก็ใช้วิธีตรวจคลำด้วยมือโดยแพทย์ผู้ให้การรักษา ไม่ได้ใช้การตรวจวัดและบันทึกผลด้วยอัลตราซาวด์ ซึ่งทำให้เกิดความผิดพลาดในการวินิจฉัยได้ง่าย ความแม่นยำในการวัดขนาดก้อนที่เปลี่ยนแปลงไปในระหว่างการรักษา ขึ้นกับทักษะของแพทย์แต่ละบุคคล ดังนั้นผลการตอบสนองต่อยา levothyroxine ในรายงานดังกล่าว จึงเป็นปัญหาขึ้นมาว่า เกิดขึ้นจริงหรือไม่ ขนาดของต่อมที่ตรวจด้วยการคลำโดยแพทย์ที่เปลี่ยนแปลงไปในระหว่างการรักษา จะเชื่อถือได้มากน้อยเพียงไร

ต่อมาได้มีการศึกษาที่วัดระดับ TSH และใช้อัลตราซาวด์ในการวัดขนาดของก้อนเดี่ยวในต่อมธัยรอยด์ โดย Morita และคณะ⁽¹⁴⁾ รายงานในปี 1989 ถึงผลของการให้ยา levothyroxine ในผู้ป่วย 49 ราย เป็นระยะเวลา 3 เดือน พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษามีระดับ TSH ต่ำในขณะได้รับยา โดยผู้ป่วยที่ถือว่าตอบสนองต่อการรักษา ซึ่งเรียกผู้ป่วยในกลุ่มนี้ว่าเป็นกลุ่ม responder มีขนาดปริมาตรของก้อนเดี่ยวในต่อมธัยรอยด์วัดด้วยอัลตราซาวด์ ลดลงมากกว่าร้อยละ 50 เมื่อเทียบกับขณะเริ่มต้นการรักษา มีจำนวนร้อยละ 36.7 และระดับ TSH หลังได้รับการรักษาเท่ากับ 0.05 ± 0.02 mU/L ส่วนผู้ป่วยที่เหลือถือว่าไม่ตอบสนองต่อการรักษา โดยมีขนาดปริมาตรของก้อนเดี่ยวในต่อมธัยรอยด์วัดด้วยอัลตราซาวด์ ลดลงน้อยกว่าร้อยละ 50 มีจำนวนร้อยละ 63.3 จะมีระดับ TSH หลังได้รับการรักษาเท่ากับ 0.08 ± 0.12 mU/L สรุป จะเห็นได้ว่ามีผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อการให้ยา levothyroxine อยู่จำนวนหนึ่ง

ในปี 1990 Marco F. Celani และคณะ⁽¹⁵⁾ รายงานการให้ยา levothyroxine ในผู้ป่วยที่มีก้อนเดี่ยวชนิดแข็งของต่อมธัยรอยด์ จำนวน 122 คนในถิ่นที่พบก้อนโตของต่อมธัยรอยด์ในอิตาลี (endemic goiter area) โดยได้เลือกเอาผู้ป่วยที่มีก้อนเดี่ยวชนิดแข็งก้อนเดียวในต่อมธัยรอยด์จากการตรวจด้วยอัลตราซาวด์ และเป็นก้อนที่ไม่สร้างฮอร์โมนโดยมีลักษณะเป็น cold nodule จาก Pertechnectate -99m thyroid scanning และก้อนเดี่ยวนี้จะต้องมีส่วนที่เป็นน้ำได้ไม่เกิน 1 มล. พบว่าหลังจากให้ ยา levothyroxine ในขนาด 0.1-0.2 มก. ต่อวัน นาน 6-12 เดือน ผู้ป่วยมีระดับ TSH ต่ำกว่า

0.07 mU/L ใน 3 เดือน และก้อนเดี่ยวมีขนาดปริมาตรลดลงมากกว่า 50 % ในผู้ป่วย 68 รายซึ่งเท่ากับ 55.7 % โดยปริมาตรของก้อนเดี่ยว ลดลงโดยเฉลี่ย 77.1 % อย่างไรก็ตาม ในการศึกษาที่ ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของก้อนเดี่ยว ก่อนเริ่มการรักษาส่วนใหญ่ น้อยกว่า 3 ซม. จึงเป็นการศึกษาการตอบสนองในกลุ่มผู้ป่วยที่มีก้อนเดี่ยวในต่อมธัยรอยด์ที่มีขนาดไม่ใหญ่ แต่การศึกษานี้รายงานผลการตอบสนองสูงกว่าการศึกษาของ Morita และคณะ ที่ได้กล่าวไว้ข้างต้น

ในปี 1993 Shi-Wen Kuo และคณะ⁽¹⁶⁾ รายงานการใช้ยา levothyroxine ในผู้ป่วยที่มีก้อนเดี่ยวชนิดแข็งของต่อมธัยรอยด์จำนวน 35 คน ในได้หวั่น และได้พยายามศึกษาความสัมพันธ์ของระดับ thyroglobulin กับขนาดและการตอบสนองของก้อนเดี่ยวในต่อมธัยรอยด์ ในการศึกษานี้ได้ให้ยา levothyroxine ขนาดตั้งแต่ 0.1 มก. ต่อวันขึ้นไป นาน 3 เดือน พบว่าผู้ป่วยจำนวน 12 คนซึ่งคิดเป็นร้อยละ 34.3 ของผู้ป่วยที่ได้ยา มีขนาดของก้อนเดี่ยวในต่อมธัยรอยด์ลดลงมากกว่า 50 % และผู้ป่วยที่มีระดับ thyroglobulin สูงก่อนการรักษา จะตอบสนองต่อการให้ฮอร์โมนธัยรอกซินดีกว่าผู้ป่วยที่มีระดับ thyroglobulin ต่ำกว่า

ดังนั้น จากรายงานผลการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีก้อนเดี่ยวชนิดแข็งในต่อมธัยรอยด์ ทั้ง 3 รายงานที่กล่าว จะดูเหมือนว่า การให้ยา levothyroxine ได้ให้ผลในการลดขนาดก้อนเดี่ยวในต่อมธัยรอยด์ได้พอสมควร คือ มีการตอบสนองต่อการรักษา โดยที่ขนาดปริมาตรของก้อนลดลงมากกว่า 50% ในผู้ป่วยที่ได้ยาร้อยละ 34.3 ถึง ร้อยละ 55.7 ของผู้ป่วยที่ทำการรักษา โดยเห็นผลได้ในระยะเวลา 3 เดือน และขนาดปริมาตรที่ลดลงในรายงานของ Marco F. Celani และคณะ ก็ลดลงมากถึง 77.1% โดยในการศึกษาทั้งสามนี้ได้ใช้อัลตราซาวด์ในการตรวจวัดและติดตามขนาดของก้อนในต่อมธัยรอยด์ ระหว่างการรักษา และตรวจระดับ TSH ว่ามีการลดระดับลงมาจริง อีกทั้งได้แยกภาวะก้อนโตชนิดอื่นๆ ของต่อมธัยรอยด์ออกไปก่อนเริ่มการศึกษา อย่างไรก็ตาม การศึกษาทั้งสาม ไม่ได้มีการใช้กลุ่มควบคุมเปรียบเทียบว่าหากไม่ให้ยา levothyroxine การเปลี่ยนแปลงขนาดของก้อนในต่อมธัยรอยด์ที่พบจะเป็นอย่างไร แต่การศึกษาทั้งสาม ก็ได้ให้ภาพกว้างๆว่า มีการลดขนาดของก้อนในต่อมธัยรอยด์จริง ในช่วง 3-12 เดือน ที่ได้ทำการรักษา ไม่ว่าจะเป็ผลจากยา levothyroxine หรือจากการยุบตัวลงเองของก้อนในต่อมธัยรอยด์

การศึกษาชนิด Prospective Randomized Control Trial ซึ่งเทียบผลของยา levothyroxine กับการไม่ให้ยาหรือให้ placebo และติดตามดูการเปลี่ยนแปลงในขนาดของก้อนเดี่ยวในต่อมธัยรอยด์ โดยใช้อัลตราซาวด์ จนถึงปัจจุบันมีการศึกษาในลักษณะนี้อยู่ 6 การศึกษา^(8,18-22) โดยให้ยา levothyroxine ในขนาด 1.5-3 ug/kg/day เปรียบเทียบกับ placebo มีช่วงระยะเวลาที่ศึกษา ตั้งแต่ 6

เดือน ถึง 24 เดือน และการศึกษาทำในหลายประเทศ ได้แก่ อิตาลี สเปน ฮังการี อเมริกาเหนือ บราซิล ระยะเวลาของก้อนเดี่ยวที่ปรากฏก่อนการรักษามีตั้งแต่เฉลี่ยประมาณ 8 เดือน ไปจนถึงเฉลี่ยประมาณ 65 เดือน การติดตามการรักษาส่วนใหญ่ใช้อัลตราซาวด์ ในการวัดขนาดส่วนที่กว้างที่สุดของก้อน และวัดมิติทั้งสามของก้อนเพื่อคำนวณปริมาตรก้อน โดยใช้สมมติฐานว่าก้อนเป็นรูปทรงรี (ใช้สูตร $\text{volume} = \pi \times \text{AP diameter} \times \text{width} \times \text{length}$) และเปรียบเทียบส่วนที่กว้างที่สุดของก้อนและปริมาตรก้อนก่อนและหลังการได้ยา levothyroxine ว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญหรือไม่ และมีความแตกต่างเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญหรือไม่ ตลอดจนนับจำนวนผู้ป่วยที่ถือว่าตอบสนองต่อการรักษาโดยที่มีขนาดปริมาตรของก้อนลดลงมากกว่า 50% เรียกว่า Responder และเปรียบเทียบจำนวน Responder ในกลุ่มที่ได้ยา levothyroxine ว่าแตกต่างจากกลุ่มควบคุมหรือไม่ จากการศึกษาทั้ง 6 ค่าเฉลี่ยส่วนกว้างที่สุดของก้อนขณะเริ่มการศึกษาจะอยู่ในช่วง 2.2 ถึง 3.6 ซม. และปริมาตรเฉลี่ยของก้อนเดี่ยวขณะเริ่มการศึกษาอยู่ในช่วง 3.0 ถึง 16.4 มล.

ผลที่ออกมาไม่เป็นที่สอดคล้องกัน มีรายงานผล 2 การศึกษา Giacomo และคณะ⁽²⁰⁾ และ Nicolau และคณะ⁽²¹⁾ เท่านั้นที่พบว่ามีส่วนของผู้ตอบสนองต่อการให้ยา levothyroxine สูงกว่าผู้ป่วยที่ได้ placebo โดยมีความแตกต่างที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่การศึกษาที่เหลืออีก 4 การศึกษา พบว่าสัดส่วนของผู้ตอบสนองต่อการให้ยา levothyroxine ไม่แตกต่างไปจากกลุ่มควบคุม อย่างไรก็ตาม มีปัญหาในรายละเอียดการทำวิจัยในแต่ละการศึกษา ซึ่งมีผลต่อการรักษา เช่น บางการศึกษามีระดับ TSH ในผู้ที่ได้รับยา levothyroxine ไม่ต่ำเพียงพอ บางการศึกษาก็ไม่ใช่ Randomized study และระยะเวลาที่ผู้ป่วยมีก้อนก่อนเริ่มการรักษาในบางการศึกษาก็นานมาก ทำให้เกิดข้อสงสัยในผลรายงานการศึกษานั้นได้

การศึกษาเหล่านี้เริ่มโดย Gharib และคณะ⁽⁸⁾ เป็น randomized double-blind placebo-controlled trial ในผู้ป่วย 56 ราย โดยให้ยา levothyroxine ในขนาด 3 ug/kg/day เทียบกับ placebo ผลการศึกษาปรากฏว่าส่วนที่กว้างที่สุดของก้อนและปริมาตรก้อน ก่อนและหลังการได้ยา levothyroxine มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ โดยค่าเฉลี่ยส่วนกว้างที่สุดของก้อนลดลงจาก 2.2 ± 0.6 ซม. มาเป็น 2.1 ± 0.7 ซม. และค่าเฉลี่ยปริมาตรของก้อนลดลงจาก 3.0 ± 2.6 มล. มาเป็น 2.5 ± 0.5 มล. แต่เมื่อเทียบการเปลี่ยนแปลงนี้กับกลุ่มควบคุม ไม่พบความแตกต่างที่มีนัยสำคัญทางสถิติ และสัดส่วนจำนวน Responder ในทั้งสองกลุ่มไม่ต่างกัน แต่ในการศึกษานี้ มีข้อสังเกตที่สำคัญคือ แยกผู้ป่วยที่มีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางของก้อนมากกว่า 3 ซม. ออกไป และติดตามระดับ TSH ในช่วงท้ายของการรักษา โดยที่ระดับ TSH ในกลุ่มที่ได้ยา levothyroxine ไม่ต่ำเพียงพอคืออยู่ที่ระดับ น้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.5 mU/L ซึ่งถือว่าเป็นระดับที่ TSH ยังไม่ถูกกดเพียงพอ

ในการศึกษาของ Reverter และคณะ⁽¹⁸⁾ เป็น randomized placebo-controlled trial ในผู้ป่วย 40 รายปรากฏว่าส่วนที่กว้างที่สุดของก้อนและปริมาตรก้อน ก่อนและหลังการได้ยา levothyroxine ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ และเมื่อเทียบการเปลี่ยนแปลงนี้กับกลุ่มควบคุม ก็ไม่พบความแตกต่างที่มีนัยสำคัญทางสถิติ และสัดส่วนจำนวน Responder ในทั้งสองกลุ่มไม่ต่างกัน โดยที่ในการศึกษานี้ ระดับ TSH ในกลุ่มที่ได้ยา levothyroxine จะน้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.1 mU/L ซึ่งถือว่าเป็นระดับที่ต่ำเพียงพอแล้วก็ตาม แต่การศึกษาของ Reverter J.L. ก็มีข้อถกเถียงที่นำเอาผู้ป่วยที่เป็น Mixed Cystic-solid nodule และ Multiple nodule มาไว้ในการศึกษาด้วย อีกทั้ง baseline nodular volume ก็สูงกว่าการศึกษาอื่น

ในการศึกษาของ Papini และคณะ⁽¹⁹⁾ ซึ่งเป็น randomized placebo-controlled trial ระดับ TSH ในกลุ่มที่ได้ยา levothyroxine จะน้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.06 ± 0.05 mU/L ซึ่งถือว่าเป็นระดับที่ต่ำเพียงพอแล้วเช่นกัน พบว่าสัดส่วนจำนวนผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาหรือ Responder ไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้ยา levothyroxineหรือกลุ่มควบคุม ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาของ Giacomo L. และคณะ⁽²⁰⁾ ที่พบว่าสัดส่วนจำนวน Responder ในทั้งสองกลุ่มต่างกันมากคือ 9 ใน 23 ราย ในกลุ่มที่ได้ยา levothyroxine เทียบกับ 0 ใน 22 ราย ในกลุ่มควบคุม และปริมาตรของก้อนเดี่ยวในต่อมธัยรอยด์ ลดลงมากถึง 40% ในกลุ่มที่ได้ยา levothyroxineเมื่อเทียบกับก่อนการรักษา ($P < 0.001$) และการลดลงของก้อนนี้แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($P = 0.004$) แต่การศึกษาของ Giacomo L. และคณะ นี้ก็ทำเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับการส่งตัวมาจากสถานพยาบาลอื่น และก็ยังคัดเอาผู้ป่วยที่มีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางของก้อนมากกว่า 3.5 ซม.ออกไป

การศึกษาของ Nicolua Lima และคณะ⁽²¹⁾ ซึ่งพบว่าผู้ป่วยที่ได้ยา levothyroxineจะมีการตอบสนองต่อการรักษาดีกว่ากลุ่มควบคุม โดยสัดส่วนจำนวน Responder ในกลุ่มที่ได้ยา levothyroxineเท่ากับ 20 ใน 54 ราย และในกลุ่มควบคุมเท่ากับ 1 ใน 20 ราย แต่การศึกษานี้ก็ไม่ใช่ randomized trial โดยคัดเอาผู้ป่วยที่ไม่สามารถรับยา levothyroxineได้ด้วยสาเหตุต่างๆ มาเป็นกลุ่มควบคุม

ในการศึกษาของ Zelmanovitz และคณะ⁽²²⁾ ไม่พบความแตกต่าง ในการเปลี่ยนแปลงของส่วนที่กว้างที่สุด ปริมาตรของก้อนเดี่ยว เมื่อเทียบกับก่อนการรักษาและเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม และสัดส่วนจำนวน Responder ในทั้งสองกลุ่มไม่ต่างกัน แต่ในการศึกษานี้ ผู้ป่วยมีระยะเวลาเฉลี่ยของการมีก้อนในต่อมธัยรอยด์มานานมาก่อนเริ่มการรักษา คือเฉลี่ยถึง 65 เดือน ในขณะที่การศึกษาอื่นค่าเฉลี่ยของการมีก้อนในต่อมธัยรอยด์ก่อนเริ่มการรักษาจะอยู่ที่ 8-11 เดือน จึงเป็นไปได้ว่า

Zelmanovitz F. และคณะ ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีแนวโน้มที่จะไม่ตอบสนองต่อการให้ยา levothyroxine อยู่ก่อนแล้ว

นอกจากนี้การที่การศึกษาชนิด Prospective Randomized Control Trial ทั้ง 6 การศึกษา ซึ่งให้ผลการศึกษาแตกต่างกัน อาจมีปัจจัยมาจากกลุ่มประชากรที่ทำการศึกษาซึ่งอยู่ในท้องที่ที่แตกต่างกัน โดยการศึกษาที่แสดงว่าการให้ยา levothyroxine มีผลต่อการลดขนาดของก้อนเดี่ยวในต่อมธัยรอยด์ รายงานมาจากกลุ่มประชากรในประเทศอิตาลี ส่วนการศึกษารายงานมาจาก อเมริกาเหนือ อเมริกาใต้ เอเชียตะวันออกเฉียง และสเปน ประชากรในท้องถิ่นที่แตกต่างกันจะมีระดับการขาดไอโอดีนแตกต่างกันไป ซึ่งระดับการขาดไอโอดีน สามารถมีผลต่อการเกิดก้อนเดี่ยวในต่อมธัยรอยด์ได้⁽²⁴⁾ และการตอบสนองของก้อนเดี่ยวต่อการให้ยา levothyroxine ได้

จากการศึกษาย้อนหลังบันทึกผู้ป่วยที่มารับการรักษาด้วยเรื้องก้อนในต่อมธัยรอยด์ ที่คลินิกหน่วยต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิซึม โรงพยาบาลจุฬาฯ ในช่วง มกราคม ถึง พฤษภาคม 2541 จำนวน 215 ราย ดังที่ได้กล่าวไว้แต่ต้นแล้ว พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา levothyroxine ด้วยระยะเวลา นานมากกว่า 2 เดือน จะตอบสนองโดยมีปริมาตรก้อนเดี่ยวลดลงประมาณมากกว่าร้อยละ 50 จากการคลำตรวจด้วยมือ สูงถึงร้อยละ 69.5 ราย แต่การลดลงที่พบในการศึกษานี้มาจากบันทึกการตรวจคลำด้วยมือของแพทย์ และคำนวณหาค่าปริมาตรที่เปลี่ยนแปลงไปโดยประมาณ จึงไม่มีความแม่นยำเชื่อถือได้เท่าการตรวจด้วยอัลตราซาวด์ (ultrasound) ดังนั้นการศึกษานี้ Prospective Randomized Control Trial เพื่อเทียบผลของการใช้ยา levothyroxine เปรียบเทียบกับ placebo หรือการควบคุมในลักษณะอื่น โดยใช้อัลตราซาวด์เป็นเครื่องมือตรวจความเปลี่ยนแปลงในปริมาตรของก้อนเดี่ยว จึงน่าจะเป็นประโยชน์ เพื่อเป็นการประเมินภาพทั้งหมดว่า ประชากรที่อาศัยอยู่ตามส่วนต่างๆของโลกจะมีการตอบสนองของก้อนเดี่ยวในต่อมธัยรอยด์ต่อการให้ยา levothyroxine แตกต่างกันหรือไม่ โดยเฉพาะการศึกษาในภูมิภาคเอเชียอาคเนย์เช่นในประเทศไทย

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

รูปแบบการวิจัย

Experimental randomized controlled trial

ประชากรและตัวอย่าง

ผู้ป่วยที่มีก้อนเดี่ยวชนิดแข็งในต่อมธัยรอยด์อายุระหว่าง 18 ถึง 60 ปี ที่มารับการรักษาที่หน่วยต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิซึม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ฯ โดยคัดเลือกผู้ป่วยตามเกณฑ์ต่อไปนี้เข้ามาในการศึกษา และไม่นำผู้ป่วยตามเกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษาเข้ามาในการศึกษา ดังต่อไปนี้

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าในการศึกษา (Inclusion Criteria)

1. อายุตั้งแต่ 18-60 ปี
2. มีก้อนชนิดแข็งก้อนเดี่ยวโดยการคลำตรวจ
3. ไม่เคยได้รับการรักษาก้อนเดี่ยวชนิดแข็งนี้มาก่อน
4. ขนาดก้อนเดี่ยวในส่วนที่กว้างที่สุดไม่เกิน 5 ซม.
5. ผลการตรวจ Fine needle aspiration ไม่พบเซลล์ที่มีลักษณะผิดปกติ
6. ระดับฮอร์โมนจากต่อมธัยรอยด์และฮอร์โมน TSH อยู่ในเกณฑ์ปกติ
7. ยินยอมเข้าร่วมการศึกษาด้วยความสมัครใจ โดยผู้ป่วยจะได้รับการชี้แจงถึงวัตถุประสงค์

และผลของการวิจัย ตลอดจนประโยชน์ที่จะได้รับจากผลการวิจัย โดยผู้ป่วยทุกรายที่เข้าร่วมโครงการศึกษา จะเห็นชื่อในใบยินยอมเข้าร่วมการศึกษา(ภาคผนวก)

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยจากการศึกษา (Exclusion Criteria)

1. ผู้ป่วยสตรีที่กำลังมีการตั้งครรภ์
2. ผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจ โรคตับ โรคไต
3. ผู้ป่วยที่เคยทำการผ่าตัดต่อมธัยรอยด์มาก่อน
4. ผู้ป่วยสตรีที่อยู่ในระยะหมดประจำเดือน
5. ผู้ป่วยที่มีก้อนในต่อมธัยรอยด์มากกว่าหนึ่งก้อนโดยการคลำ
6. ผู้ป่วยที่มีก้อนในต่อมธัยรอยด์ชนิดถุงน้ำ (cystic nodule)
7. ผู้ป่วยที่แจ้งความประสงค์ขอออกจากการศึกษา
8. ผู้ป่วยที่ผลการตรวจ Fine needle aspiration พบเซลล์มะเร็ง เซลล์ที่มีลักษณะผิดปกติ (Suspicious) หรือมีการอักเสบ (Lymphocytic infiltration)
9. ระดับฮอร์โมนจากต่อมธัยรอยด์และหรือฮอร์โมน TSH อยู่ในเกณฑ์ผิดปกติ

ขนาดตัวอย่าง (Sample Size Determination)

จากการศึกษาย้อนหลังบันทึกผู้ป่วยที่มาได้รับการรักษาด้วยเรื่องก้อนในต่อมธัยรอยด์ ที่คลินิกหน่วยต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิซึม โรงพยาบาลจุฬาฯ ในช่วง มกราคม ถึง พฤษภาคม 2541 จำนวน 215 ราย (ดูภาคผนวก ก) พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา levothyroxine ด้วยระยะเวลา นานมากกว่า 2 เดือน จะมีปริมาตรก้อนเดี่ยวลดลงโดยประมาณมากกว่าร้อยละ 50 จากการคลำตรวจด้วยมือ เท่ากับร้อยละ 69.5

ในการศึกษานี้ จึงตั้งสมมุติฐานว่า หากยา levothyroxine ได้ผลในการรักษาเพื่อลดขนาดก้อนเดี่ยวในต่อมธัยรอยด์แล้ว จะต้องมีการตอบสนองต่อการรักษาในกลุ่มที่ได้ยา levothyroxine อย่างน้อยเท่ากับ 0.69 จึงจะถือว่ายา levothyroxine ได้ผล ดังนั้น event rate ในกลุ่มที่ได้ยาควรจะเท่ากับ 0.69

จากการศึกษาชนิด Randomized-controlled trial 6 การศึกษาข้างต้น เมื่อรวมผลการตอบสนองในกลุ่มควบคุมเข้าด้วยกัน จะมีการตอบสนองในกลุ่มควบคุมทั้งหมด 21 รายใน 131 ราย ดังนั้น event rate ในกลุ่มควบคุมจะเท่ากับ 0.16

การคำนวณขนาดตัวอย่างใช้สูตรคำนวณแบบสองทาง (Two-tailed) ดังนี้

$$\text{จำนวนผู้ป่วยต่อกลุ่ม} = 2 (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \pi (1 - \pi) / (\pi_c - \pi_T)^2$$

Z_{α} (Type I Error) ที่ 95% confidence = 1.96, Z_{β} (Type II Error) ที่ 10% = 1.28

π_c = expected event rate in control เท่ากับ 0.16

π_T = expected event rate in treatment เท่ากับ 0.69

$\pi = (\pi_T + \pi_c) / 2$ เท่ากับ 0.425

จำนวนผู้ป่วยต่อกลุ่ม = 18.26

จากสูตร จำนวนผู้ป่วยต่อกลุ่มอย่างน้อย 19 คนและจำนวนผู้ป่วยรวมทั้งสองกลุ่มอย่างน้อย 38 คน

ประมาณว่า อาจมีผู้ป่วยขาดการรักษาในระหว่างการการศึกษา (Drop out) ร้อยละ 5 % ดังนั้น จำนวนผู้ป่วยต่อกลุ่มอย่างน้อย 20 คนและจำนวนผู้ป่วยรวมทั้งสองกลุ่มอย่างน้อย 40 คน

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

1. การสุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยที่มีก้อนเดี่ยวแข็งชนิดไม่ร้ายแรงในต่อมธัยรอยด์ ที่เข้าเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าในการศึกษา (Inclusion Criteria) จะได้รับการเลือกให้รับการรักษาด้วยยา levothyroxine หรือ placebo โดยเรียงลำดับสลับกันไป ในแต่ละกลุ่ม.

2. การให้การรักษาแก่ผู้เข้ารับการศึกษา

2.1 ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้ยา levothyroxine จะได้ยาในขนาดเริ่มต้นตามน้ำหนักตัวดังนี้

2.1.1 น้ำหนักน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 กิโลกรัม ให้ยา levothyroxine ในขนาด 0.15 mg/day และปรับขนาดเพิ่ม 0.05 mg./day ทุก 1 เดือนจน TSH <0.3mIU/L

2.1.2 น้ำหนักมากกว่าหรือเท่ากับ 60 กิโลกรัม ให้ยา levothyroxine ในขนาด 0.20 mg./day และปรับขนาดเพิ่ม 0.05 mg/day ทุก 1 เดือนจน TSH <0.3mIU/L

2.2 ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้ placebo จะได้ยา pyridoxine HCL 10มก. ต่อเม็ด วันละหนึ่งเม็ด ซึ่งมีลักษณะเม็ดสีขาวเหมือนยา levothyroxine

3. ระยะเวลาการศึกษา

6 เดือน นับตั้งแต่เริ่มการรักษา

4. การสังเกตและการวัด

ในการศึกษานี้ ต้องการดูผลของยา levothyroxine และ placebo ต่อการเปลี่ยนแปลงในขนาดของก้อนเดี่ยวในต่อมธัยรอยด์ โดยจะใช้อัลตราซาวด์เป็นเครื่องมือมาตรฐานในการตรวจติดตามการเปลี่ยนแปลงในขนาดของก้อนเดี่ยวในต่อมธัยรอยด์

โดยในการทำอัลตราซาวด์นี้ รังสีแพทย์ผู้ชำนาญด้านการทำอัลตราซาวด์ต่อมธัยรอยด์จะเป็นผู้ทำการตรวจ โดยไม่ทราบว่าคุณป่วยได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่มใด (blinded to treatment assignment) จะมีรังสีแพทย์ผู้ชำนาญด้านการทำอัลตราซาวด์ต่อมธัยรอยด์เพียงท่านเดียวในการตรวจติดตามผลการเปลี่ยนแปลงขนาดก้อนเดี่ยวในต่อมธัยรอยด์

ปริมาตรก้อนเดี่ยวจะถูกคำนวณ โดย software ภายในเครื่องอัลตราซาวด์ หลังจากที่ได้มีการวัดขนาด กว้าง ยาว และลึก ของก้อนเดี่ยวแล้ว ซึ่งจะมีค่าเท่ากับการใช้สูตรคำนวณ ปริมาตร (มล.) = $\pi \times AP \times Width \times Length / 6$ และขนาดก้อนเดี่ยวจะรายงานออกมาในหน่วยลูกบาศก์-มิลลิเมตร(ลบ.มม.)

นอกจากนี้ จะใช้การสังเกตและการวัดโดยการตรวจร่างกายของแพทย์ผู้ดำเนินการวิจัย เป็นข้อมูลประกอบ โดยจะมีการบันทึกข้อมูลต่างๆ ดังนี้คือ

- บันทึกข้อมูลพื้นฐาน เพศ อายุ น้ำหนัก ระยะเวลาการมีก้อน
- วัดขนาดการเปลี่ยนแปลงของก้อนเดี่ยวในช่วงต่างๆ โดยใช้แถบวัด วัดความยาวส่วนที่กว้างที่สุดของก้อนที่ตรวจได้ บันทึกในหน่วยเซนติเมตร
- ผลการตรวจ FNA
- เลือดตรวจ TSH, FT4 (หรือฮอร์โมนอื่นที่เกี่ยวข้อง)
- อาการแทรกซ้อนจากการรักษา

- เฉพาะในกลุ่มที่ได้รับยา levothyroxine จะต้องติดตามผู้ป่วยทุก 6 สัปดาห์ เพื่อดูว่าระดับ ระดับ TSH < 3 uU/Lหรือไม่ และปรับยา levothyroxineเพิ่มครั้งละ 0.05 ug/day ถ้าระดับ TSH \geq 3 uU/L เมื่อระดับ TSH < 3 uU/L จึงติดตามผู้ป่วยทุก 3 เดือน

การเก็บรวบรวมข้อมูล

ข้อมูลผู้ป่วยจะได้รับการบันทึกในแบบฟอร์ม(ภาคผนวก ข) และทำการเก็บข้อมูลทั้งหมดลงในคอมพิวเตอร์ เพื่อนำมาตรวจสอบและวิเคราะห์ข้อมูลต่อไป

การวิเคราะห์ข้อมูล

1. การสรุปข้อมูล : ใช้ค่าเฉลี่ย, ความถี่
2. การทดสอบสมมติฐาน : ใช้ unpaired t-test ในการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงในปริมาตรของก้อนเดี่ยวในต่อมธัยรอยด์ระหว่างกลุ่มที่ได้ยา levothyroxineและกลุ่มที่ได้ placebo และใช้ Fisher's Exact test กับ Chi-square test ในการเปรียบเทียบข้อมูลความถี่
3. ใช้ระดับนัยสำคัญทางสถิติ ที่ $p < 0.05$

การนำเสนอข้อมูล

ใช้ตาราง แผนภูมิ รวมทั้งรูปภาพในการแสดงตัวอย่างลักษณะของก้อนเดี่ยวที่ตรวจพบในอัลตราซาวด์

บทที่ 4

ผลการวิจัย

รายละเอียดของประชากรที่ศึกษา

รายละเอียดทั่วไป

ได้เริ่มทำการรวบรวมผู้ป่วยตั้งแต่เดือน มกราคม 2543 ถึงเดือนกันยายน 2543 เป็นระยะเวลา 9 เดือน มีผู้ป่วยสนใจเข้าร่วมโครงการจำนวน 42 ราย เป็นชาย 3 ราย และหญิง 39 ราย ทุกรายได้รับการตรวจร่างกายพบมีก้อนเดี่ยวชนิดแข็งในต่อมธัยรอยด์ และผลการตรวจระดับฮอร์โมนธัยรอยด์อยู่ในระดับปกติ ผลการตรวจ fine needle aspiration ครั้งแรกปกติทุกราย

ผู้ป่วยได้รับการสุ่มให้ได้รับยา levothyroxine จำนวน 22 ราย เป็นชาย 2 รายและหญิง 20 ราย และในกลุ่มที่ให้ได้รับยา pyridoxine HCL ซึ่งใช้เป็น placebo มีผู้ป่วยจำนวน 20 ราย เป็นชาย 1 รายและหญิง 19 ราย

ในระหว่างการศึกษามีผู้ป่วยต้องออกจากการศึกษา 6 ราย โดยออกจากการศึกษา ก่อนการศึกษาครบ 3 เดือน จำนวน 4 ราย และก่อนที่การศึกษาจะครบ 6 เดือน มีผู้ป่วยออกจากการศึกษาอีก 2 ราย รวมจำนวนผู้ป่วยออกจากการศึกษาทั้งสิ้น 6 ราย แบ่งเป็นผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มที่ได้รับยา levothyroxine 3 รายและในกลุ่ม placebo 3 ราย โดย 2 รายต้องออกจากการศึกษาเพราะการตรวจ FNA ในครั้งต่อมาพบเซลล์ที่ไม่ปกติ และ 4 รายขาดการติดต่อ ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาได้แสดงไว้ใน ตารางที่ 1

สถาบันนวัตกรรมการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

	Levothyroxine group (mean \pm SD)	Placebo group (mean \pm SD)	Significant P value
1. อายุ (ปี)	31.82 \pm 6.20	34.70 \pm 7.23	0.176
2. ระยะเวลาที่มีก้อน(เดือน)	7.09 \pm 5.24	7.50 \pm 6.54	0.82
3. น้ำหนักตัว (กก.)	54.54 \pm 6.60	52.63 \pm 6.75	0.497
4. ขนาดก้อนจากการคลำ(ซม.)	2.24 \pm 1.09	2.64 \pm 1.10	0.629
5. ภูมิภาค (ภาค)			
- กลาง	16	17	
- ตะวันออกเฉียงเหนือ	1	2	
- ตะวันออก	2	1	
- เหนือ	1	-	
- ใต้	1	-	
- ตะวันตก	1	-	
4. ระดับ FT4 (ng/dl)	1.24 \pm 0.19	1.32 \pm 0.19	0.252
5. ระดับ TSH (uU/ml)	1.40 \pm 0.49	1.69 \pm 0.80	0.166
6. ขนาดก้อนจากอัลตราซาวด์ (มล.)	6.23 \pm 6.52	6.18 \pm 5.30	0.978

จากตารางข้างต้นแสดงให้เห็นถึง ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา ซึ่งเป็นข้อมูลรายละเอียดในเรื่องของ เพศ น้ำหนักตัว ภูมิลำเนา ระยะเวลาที่มีก้อนก่อนมาขอรับการรักษา ขนาดของก้อนจากการคลำของแพทย์เมื่อมาตรวจรักษา ขนาดของก้อนจากการตรวจด้วยอัลตราซาวด์ รวมทั้งระดับของฮอร์โมน FT4 และ TSH ซึ่งข้อมูลต่างๆ เหล่านี้ มีค่าต่ำสุด ค่าสูงสุดและค่าเฉลี่ย ดังตารางทำยนี้

ตารางที่ 2 แสดงค่าต่ำสุด ค่าสูงสุดและค่าเฉลี่ย ของข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา

ข้อมูล	หน่วย	ค่าต่ำสุด	ค่าสูงสุด	ค่าเฉลี่ย
1. อายุ	ปี	21	49	33.90
2. ระยะเวลาที่มีก้อนก่อนมาขอรับ การรักษา	เดือน	1	24	7.10
3. น้ำหนักตัว	กิโลกรัม	42	68	53.63
4. ขนาดของก้อนจากการคลำเมื่อ มาตรวจรักษา	เซนติเมตร	1	5	2.50
5. ระดับฮอร์โมน FT4	ng/dl	0.90	1.80	1.28
6. ระดับฮอร์โมน TSH	uU/ml	0.31	3.36	1.54
7. ขนาดของก้อนจากการตรวจอัล ตราซาวด์เมื่อเริ่มการศึกษา	มิลลิเมตร	0.10	24	6.21

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

อายุของผู้ป่วย

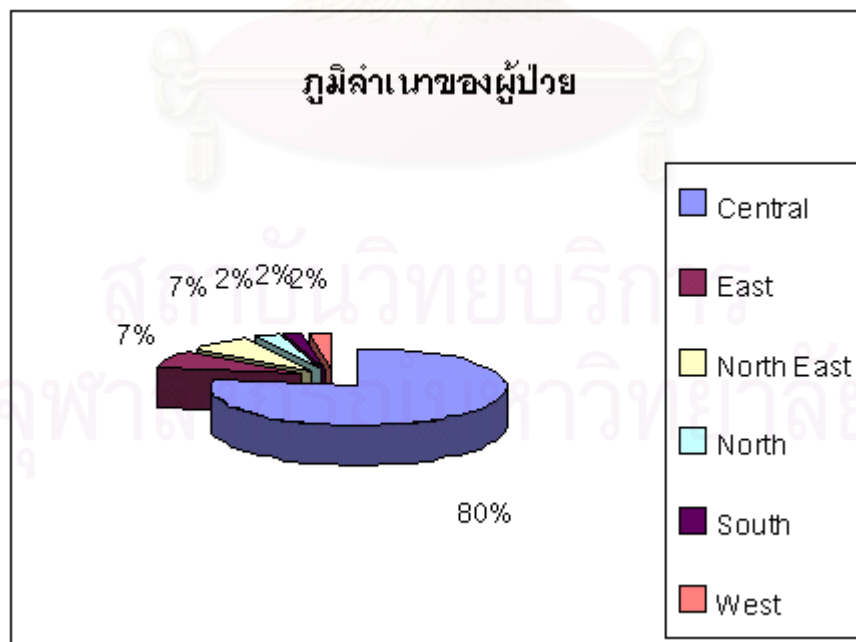
ผู้ป่วยที่เข้ารับการศึกษามีอายุเฉลี่ย 33.9 ปี ผู้ป่วยมีอายุน้อยที่สุดคือ 21 ปี และผู้ป่วยมีอายุมากที่สุดคือ 49 ปี ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา levothyroxine มีอายุเฉลี่ย(mean \pm SD) 31.82 \pm 6.20 ปี ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย placebo มีอายุเฉลี่ย(mean \pm SD) 34.70 \pm 7.23 ปี ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติระหว่างทั้งสองกลุ่ม (p=0.176)

ภูมิลำเนา

ในช่วง 3 ปีก่อนมารับการรักษา ผู้ป่วยส่วนใหญ่ ร้อยละ 78.58 มีภูมิลำเนาอยู่ในภาคกลาง มีผู้ป่วยมีภูมิลำเนาอยู่ในภาคตะวันออก และภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ภาคละ ร้อยละ 7.14 และ อยู่ในภาคเหนือ ภาคใต้ และภาคตะวันตก ภาคละ ร้อยละ 2.38

ไม่มีความแตกต่างกันในการกระจายของผู้ป่วยแยกตามภาค ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา levothyroxine และกลุ่มที่ได้ placebo (p=0.607)

แผนภูมิภาพวงกลมที่ 3 แสดงภูมิลำเนาของผู้ป่วย



ระยะเวลาที่มีก้อนก่อนมาขอรับการรักษา

ระยะเวลาคิดเป็นเดือน ที่ผู้ป่วยแจ้งแก่แพทย์ว่าพบมีก้อนที่ต่อมธัยรอยด์ ก่อนที่จะมาขอรับการรักษา เฉลี่ยเท่ากับ 7.1 เดือน ระยะเวลาน้อยที่สุดที่ผู้ป่วยแจ้งว่ามีก้อนในต่อมธัยรอยด์ก่อนมาขอรับการรักษาคือ 1 เดือน ระยะเวลามากที่สุดที่ผู้ป่วยแจ้งว่ามีก้อนในต่อมธัยรอยด์ก่อนมาขอรับการรักษาคือ 24 เดือน โดยผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา levothyroxine แจ้งว่าพบมีก้อนในต่อมธัยรอยด์มานานเฉลี่ย(mean \pm SD) 7.09 \pm 5.24 เดือน และผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย placebo แจ้งว่าพบมีก้อนในต่อมธัยรอยด์มานานเฉลี่ย(mean \pm SD) 7.50 \pm 6.54 เดือน ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ (p=0.82)

น้ำหนักตัว

น้ำหนักตัวของผู้ป่วย ที่เข้าในการศึกษานี้มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 53.63 กิโลกรัม โดยน้ำหนักตัวน้อยที่สุด 42 กิโลกรัม มีน้ำหนักตัวมากที่สุด 68 กิโลกรัม ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา levothyroxine มีน้ำหนักตัวเฉลี่ย(mean \pm SD) 54.54 \pm 6.60 กิโลกรัม ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย placebo มีน้ำหนักตัวเฉลี่ย(mean \pm SD) 52.63 \pm 6.75 กิโลกรัม ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ (p=0.497)

ขนาดของก้อนเดี่ยวโดยการตรวจของแพทย์

ขนาดของก้อนโดยการคลำตรวจของแพทย์ มีค่าเฉลี่ยส่วนที่กว้างที่สุดของก้อนเท่ากับ 2.5 ซม. ขนาดก้อนที่เล็กสุดโดยการตรวจของแพทย์เท่ากับ 1 ซม. และขนาดก้อนที่ใหญ่ที่สุดโดยการตรวจของแพทย์เท่ากับ 5 ซม. ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา levothyroxine มีขนาดของก้อนเดี่ยววัดโดยการตรวจของแพทย์ เฉลี่ย(mean \pm SD) 2.24 \pm 1.09 ซม. ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย placebo มีขนาดของก้อนเดี่ยววัดโดยการตรวจของแพทย์ เฉลี่ย(mean \pm SD) 2.64 \pm 1.10 ซม. ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ (p=0.629)

ระดับฮอร์โมนเมื่อเริ่มการศึกษา

ผู้ป่วยทั้งหมดได้รับการตรวจระดับฮอร์โมน TSH เมื่อเริ่มการศึกษา ซึ่งผู้ป่วยทุกคนมีระดับฮอร์โมน TSH เมื่อเริ่มการศึกษา อยู่ในเกณฑ์ปกติ โดยมีค่าเฉลี่ย(mean \pm SD) เท่ากับ 1.54 ± 0.66 uU/ml โดยระดับ TSH ต่ำสุดเท่ากับ 0.31 uU/ml และสูงสุดเท่ากับ 3.36 uU/ml ระดับ TSH ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา levothyroxine มีค่าเฉลี่ย(mean \pm SD) เท่ากับ 1.40 ± 0.49 uU/ml และระดับ TSH ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย placebo มีค่าเฉลี่ย(mean \pm SD) สูงกว่าเล็กน้อย เท่ากับ 1.69 ± 0.80 uU/ml ซึ่งระดับฮอร์โมน TSH ระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.166$)

มีผู้ป่วย 32 ใน 42 ราย ที่ได้รับการตรวจ FT4 ตามที่ได้กำหนดไว้ในโครงการวิจัย ผู้ป่วยที่เหลือ ได้รับการสังตรวจฮอร์โมนตัวอื่นมาก่อน โดยแพทย์ในหน่วยต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิซึม หรือโดยแพทย์ในแผนกผู้ป่วยนอก เพื่อความเหมาะสมจึงไม่ทำการเจาะตรวจ FT4 อีกซึ่งผู้ป่วยทุกคนมีระดับฮอร์โมน FT4 เมื่อเริ่มการศึกษา อยู่ในเกณฑ์ปกติ โดยมีค่าเฉลี่ย(mean \pm SD) เท่ากับ 1.28 ± 0.19 ng/dl โดยระดับ FT4 ต่ำสุดเท่ากับ 0.90 ng/dl และสูงสุดเท่ากับ 1.80 ng/dl ระดับ FT4 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา levothyroxine มีค่าเฉลี่ย(mean \pm SD) เท่ากับ 1.24 ± 0.19 ng/dl และระดับ FT4 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย placebo มีค่าเฉลี่ย(mean \pm SD) สูงกว่าเล็กน้อย เท่ากับ 1.32 ± 0.19 ng/dl ซึ่งระดับฮอร์โมน FT4 ระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.252$)

ผู้ป่วย 9 ใน 42 ราย ได้รับการตรวจ FT3 ผู้ป่วย 6 ใน 42 ราย ได้รับการตรวจ T4 และ T3 ซึ่งผลการตรวจ FT3, T4 และ T3 เมื่อเริ่มการศึกษามีค่าเฉลี่ยอยู่ในเกณฑ์ปกติ โดยมีค่าเฉลี่ย(mean \pm SD) ดังนี้ FT3 2.8 ± 0.34 , T4 9.1 ± 6.4 , T3 113 ± 18.3 โดยไม่มีความแตกต่างในค่าระดับฮอร์โมนทั้งสามระหว่างกลุ่มผู้ป่วยทั้งสอง ($p=0.501$ สำหรับ FT3, $p=0.422$ สำหรับ T4, และ $p=0.531$ สำหรับ T3)

ขนาดของก้อนเดี่ยววัดโดยการตรวจอัลตราซาวด์เมื่อเริ่มการศึกษา

ขนาดของก้อนเดี่ยววัดโดยการตรวจอัลตราซาวด์ เมื่อเริ่มรับการรักษา มีค่าเฉลี่ย 6.21 มล. ขนาดของก้อนเดี่ยววัดโดยการตรวจอัลตราซาวด์น้อยสุดเท่ากับ 0.10 และมากที่สุดเท่ากับ 24 มล. ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา levothyroxine มีขนาดของก้อนเดี่ยววัดโดยอัลตราซาวด์ เฉลี่ย(mean \pm SD) 6.23 ± 6.52 มล. ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย placebo มีขนาดของ

ก้อนเดี่ยววัดโดยอัลตราซาวด์ เฉลี่ย(mean \pm SD) 6.18 ± 5.30 มล. ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ($p=0.978$)

สรุปว่า จากข้อมูลพื้นฐานทั้งหมด ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา levothyroxine กับกลุ่มที่ได้ placebo ทั้งในแง่ของอายุ น้ำหนัก ระยะเวลาของการมีก้อนเดี่ยว ภูมิภาคกำเนิด ขนาดของก้อนเดี่ยววัดโดยการตรวจของแพทย์ ระดับฮอร์โมน thyroxide และขนาดของก้อนเดี่ยววัดโดยการตรวจอัลตราซาวด์

เฉพาะในกลุ่มที่ได้รับยาเลโวไธรอกซิน ได้มีการตรวจระดับฮอร์โมน TSH ทุก 6 สัปดาห์ หลังจากผู้ป่วยเริ่มได้รับการรักษาด้วยยาเลโวไธรอกซิน พบว่าผู้ป่วย 21 ใน 22 ราย มีระดับฮอร์โมน TSH น้อยกว่า 0.3 uU/ml มีผู้ป่วยเพียงรายเดียว ที่ระดับฮอร์โมน TSH ไม่มีค่าน้อยกว่า 0.3 uU/ml และต้องปรับขนาดยาเลโวไธรอกซินจาก 150 ไมโครกรัม ต่อวัน เป็น 200 ไมโครกรัม ต่อวัน (ผู้ป่วยรายที่ 3) ซึ่งอีก 6 สัปดาห์ต่อมาหลังปรับเพิ่มยา ตรวจพบมีระดับฮอร์โมน TSH น้อยกว่า 0.3 uU/ml ค่าเฉลี่ยของระดับฮอร์โมน TSH ที่ 6 สัปดาห์ ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเลโวไธรอกซิน มีค่าเท่ากับ 0.033 ± 0.017 uU/ml โดยมีระดับฮอร์โมนน้อยที่สุดที่ 0.002 uU/ml และสูงสุดที่ 0.2 uU/ml

เปรียบเทียบผลการรักษาที่ จุดที่ 2 ของการศึกษา

ดังที่ได้กำหนดแล้ว จุดที่ 2 ของการศึกษาหมายถึงจุดที่ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจอัลตราซาวด์ต่อมไธรอยด์ เป็นครั้งที่ 2 ซึ่งในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา levothyroxine จะหมายถึงจุดที่ผู้ป่วยมีระดับ TSH น้อยกว่า 0.3 uU/ml เป็นเวลา 3 เดือน และในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา placebo จะหมายถึงจุดที่ผู้ป่วยได้รับยามาเป็นเวลา 3 เดือน

ที่จุดที่ 2 นี้ มีผู้ป่วยออกจากการศึกษาไป 3 ราย เป็นผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มที่ได้รับยา levothyroxine จำนวน 1 ราย โดยต้องออกจากการศึกษาเพราะ ผลการตรวจ fine needle aspiration ในครั้งที่สอง พบเซลล์ suspicious follicular neoplasia และมีผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้ placebo ออกจากการศึกษา จำนวน 3 ราย โดยต้องออกจากการศึกษาเพราะ ผลการตรวจ fine needle aspiration ในครั้งที่สอง พบเซลล์ suspicious follicular neoplasia 1 ราย และออกจากการศึกษา เพราะขาดการติดต่อ 2 ราย ซึ่งความแตกต่างในจำนวนผู้ป่วยที่ออกจากการศึกษา ณ จุดที่ 2 ระหว่างสองกลุ่มนี้ และจำนวนผู้ป่วยที่เหลืออยู่ ไม่แตกต่างกัน เมื่อทดสอบโดยใช้ Pearson-Chi square ($p=0.422$)

ตารางที่ 3 แสดงข้อมูลที่ จุดที่ 2 ของการศึกษา

	Levothyroxine (mean \pm SD)	Placebo (mean \pm SD)	P value	95% CI of Difference
1. ตรวจร่างกาย(ราย)	21	17	0.432	-
2. น้ำหนักตัว (กก.)	54.03 \pm 6.01	52.60 \pm 6.68	0.497	-2.81 , 5.68
3. ขนาดยา LT4 (ug/day)	151.1 \pm 22.4	-	-	
4. ระดับ FT4 (ng/dl)	1.68 \pm 0.75	-	-	
5. ระดับ TSH (uU/ml)	0.033 \pm 0.017	-	-	
6. ขนาดจากการคลำ(ซม.)	2.20 \pm 1.07	2.41 \pm 0.87	0.497	- 0.86 , 0.42
7. ร้อยละของขนาดก้อน เทียบกับขนาดก้อนเมื่อเริ่ม การรักษา(%)	0.96 \pm 0.24	0.94 \pm 0.16	0.776	- 0.11 , 0.15
8. ตรวจอัลตราซาวด์(ราย)	10	9		
9. ขนาดจากอัลตราซาวด์ (มม.)	4.48 \pm 6.95	6.47 \pm 6.34	0.523	- 8.42 , 4.45
10. responder (จำนวน/ ร้อยละ)	0 / 0	0 / 0	-	-

รายละเอียดของการเปลี่ยนแปลง ณ จุดที่สอง ได้แสดงไว้ในตารางที่ 2 มีผู้ป่วยเหลืออยู่ในกลุ่มที่ได้รับยา levothyroxine 21 ราย และกลุ่ม placebo 17 ราย ซึ่งได้รับการตรวจอัลตราซาวด์ ณ จุดที่สองนี้ ในกลุ่มที่ได้รับยา levothyroxine 10 ราย และกลุ่ม placebo 9 ราย โดยผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการตรวจอัลตราซาวด์มีเหตุผลหลักคือผู้ป่วยไม่สะดวกที่จะเข้ารับการตรวจในช่วงเวลานั้น

น้ำหนักตัวเฉลี่ยของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา levothyroxine ลดลงเล็กน้อย จากค่าเฉลี่ยน้ำหนักตัวเริ่มต้น (mean \pm SD) 54.54 ± 6.60 กก. ลงมาเป็น 54.03 ± 6.01 แต่การลดลงนี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.794$ เทียบกับน้ำหนักตัวแรกเริ่มการศึกษา) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ placebo น้ำหนักตัวไม่มีการเปลี่ยนแปลง (mean \pm SD ของน้ำหนักตัวเริ่มต้นการศึกษาในกลุ่มนี้เท่ากับ 52.63 ± 6.75 กก. เทียบกับน้ำหนักตัว ณ จุดที่สองคือ 52.60 ± 6.68 ค่า $p=0.991$) เมื่อเทียบน้ำหนักตัวในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยา levothyroxine กับกลุ่ม placebo ก็ไม่พบความแตกต่างที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.497$)

ระดับฮอร์โมน FT4 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา levothyroxine มีระดับเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ จากจุดเริ่มต้นที่มี ค่าเฉลี่ยเริ่มต้น (mean \pm SD) เท่ากับ 1.24 ± 0.19 ng/dl ขึ้นมาเป็น 1.68 ± 0.75 ng/dl โดยมีค่า $p < 0.001$ และระดับฮอร์โมน TSH ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา levothyroxine มีระดับลดลงอย่างมีนัยสำคัญ จากจุดเริ่มต้นที่มี ค่าเฉลี่ยเริ่มต้น (mean \pm SD) เท่ากับ 1.40 ± 0.49 uU/ml ลงมาเป็น 0.033 ± 0.017 โดยมีค่า $p < 0.001$ ณ จุดที่สองนี้ ไม่สามารถเทียบระดับฮอร์โมน FT4 และ TSH ระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้ เพราะไม่ได้มีการเจาะ FT4 และ TSH ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ placebo เนื่องจากไม่มีความจำเป็น และคาดว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ placebo ยังไม่น่าจะมีการเปลี่ยนแปลงมากนัก และจะอาศัยการตรวจ ณ จุดที่สามซึ่งเป็นจุดสิ้นสุดการศึกษา เปรียบเทียบอีกครั้ง

ขนาดก้อนวัดโดยการคลำตรวจของแพทย์ในกลุ่มที่ได้รับยา levothyroxine ณ จุดที่สอง มีขนาดลดลงเล็กน้อยจาก ค่าเฉลี่ยเริ่มต้น (mean \pm SD) 2.24 ± 1.09 ซม. ลงมาเป็น 2.20 ± 1.07 ซม. ซึ่งไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.497$) ขนาดก้อนวัดโดยการคลำตรวจของแพทย์ในกลุ่มที่ได้รับยา placebo ณ จุดที่สอง มีขนาดลดลงเล็กน้อยจาก ค่าเฉลี่ยเริ่มต้น (mean \pm SD) 2.64 ± 1.10 ซม. ลงมาเป็น 2.41 ± 0.87 ซม. ซึ่งไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.502$) และเมื่อเทียบขนาดก้อนเดี่ยววัดโดยการตรวจของแพทย์ระหว่างทั้งสองกลุ่ม ก็ไม่พบความแตกต่างที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.497$)

ขนาดของก้อนเดี่ยวในต่อมธัยรอยด์วัดด้วยอัลตราซาวด์ ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยา levothyroxine มีขนาดลดลงจาก ค่าเฉลี่ยเริ่มต้น (mean \pm SD) 6.23 ± 6.52 มล. ลงมาเป็น 4.48 ± 6.95 มล. แต่การลดลงนี้ยังไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.523$) ขนาดของก้อนเดี่ยวในต่อมธัยรอยด์วัดด้วยอัลตราซาวด์ ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยา placebo มีขนาดเพิ่มขึ้นจาก ค่าเฉลี่ยเริ่มต้น (mean \pm SD)

6.18 ± 5.30 มล. ขึ้นมาเป็น 6.47 ± 6.34 มล. แต่การเพิ่มขึ้นนี้ ยังไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.510) และเมื่อเทียบขนาดก้อนเดี่ยววัดด้วยอัลตราซาวด์ ระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ก็ไม่พบความแตกต่างที่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.523)

สัดส่วนของขนาดก้อนเดี่ยวที่เปลี่ยนแปลงไปในผู้ป่วยแต่ละราย คิดเทียบระหว่างขนาดก้อนเดี่ยว ณ จุดที่สองหารด้วย ขนาดก้อนเดี่ยว ณ จุดเริ่มการศึกษา ก็ไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งในการตรวจวัดโดยแพทย์ หรือโดยการใช้อัลตราซาวด์ และทั้งเปรียบเทียบในกลุ่มเดียวกันระหว่างจุดเริ่มต้นกับจุดที่สองนี้ หรือระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

โดยในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา levothyroxine สัดส่วนขนาดก้อนเดี่ยววัดโดยการตรวจของแพทย์ มีค่าเฉลี่ยสัดส่วน ณ จุดที่สอง (mean ± SD) เท่ากับ 0.96 ± 0.24 และในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา placebo สัดส่วนขนาดก้อนเดี่ยววัดโดยการตรวจของแพทย์ มีค่าเฉลี่ยสัดส่วน ณ จุดที่สอง (mean ± SD) เท่ากับ 0.94 ± 0.16 ค่าสัดส่วนขนาดของก้อนเดี่ยววัดโดยการตรวจของแพทย์ ณ จุดที่สอง ไม่แตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม (p=0.776)

ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา levothyroxine สัดส่วนขนาดก้อนเดี่ยววัดโดยการตรวจอัลตราซาวด์ มีค่าเฉลี่ยสัดส่วน ณ จุดที่สอง (mean ± SD) เท่ากับ 1.04 ± 0.56 และในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา placebo สัดส่วนขนาดก้อนเดี่ยววัดโดยการตรวจอัลตราซาวด์ มีค่าเฉลี่ยสัดส่วน ณ จุดที่สอง (mean ± SD) เท่ากับ 0.98 ± 0.40 ค่าสัดส่วนขนาดของก้อนเดี่ยววัดโดยการตรวจอัลตราซาวด์ ณ จุดที่สอง ไม่แตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม (p=0.799)

จำนวน responder ซึ่งมีขนาดก้อนเดี่ยวลดลงมากกว่าร้อยละ 50 ในกลุ่มผู้ป่วยทั้งสอง ไม่แตกต่างกันคือเท่ากับศูนย์

สรุปผลของการรักษา ณ จุดที่สอง

ไม่พบความแตกต่างระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ในน้ำหนัก ขนาดของก้อนในต่อมธัยรอยด์วัดโดยการตรวจของแพทย์ ขนาดของก้อนในต่อมธัยรอยด์วัดโดยการตรวจอัลตราซาวด์ และไม่พบความแตกต่างเหล่านี้เมื่อเปรียบเทียบภายในกลุ่มกับจุดเริ่มต้นการศึกษา แต่พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา levothyroxine จะมีระดับ FT4 เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับจุดเริ่มต้น และระดับฮอร์โมน TSH ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับจุดเริ่มต้น จำนวน responder ซึ่งมีขนาดก้อนเดี่ยวลดลงมากกว่าร้อยละ 50 ในกลุ่มผู้ป่วยทั้งสอง ไม่แตกต่างกัน

ตารางที่ 5 แสดงข้อมูลที่ จุดที่ 3 ของการศึกษา

	Levothyroxine (mean \pm SD)	Placebo (mean \pm SD)	P value	95% CI of Difference
1. ตรวจร่างกาย(ราย)	19	17	0.455	
2. น้ำหนักตัว (กก.)	54.53 \pm 6.07	52.62 \pm 6.69	0.379	- 2.45 , 6.26
3. ขนาดยา LT4 (ug)	151.1 \pm 22.4	-	-	-
4. ระดับ FT4 (ng/dl)	1.57 \pm 0.22	1.25 \pm 0.25	<0.001	0.54 , 0.75
5. ระดับ TSH (uU/ml)	0.065 \pm 0.013	2.08 \pm 1.15	<0.001	- 3.01 , - 1.85
6. ขนาดจากการคลำ(ซม.)	2.02 \pm 1.09	2.37 \pm 0.89	0.307	- 1.01 , 0.33
7. ร้อยละของขนาดก้อน เทียบกับขนาดก้อนเมื่อเริ่ม การรักษา(%)	0.90 \pm 0.25	0.92 \pm 0.18	0.757	- 0.17 , 0.12
8. ขนาดจากอัลตราซาวด์ (มล.)	4.73 \pm 4.77	6.80 \pm 5.61	0.244	-0.56 , 1.48
9. สัดส่วนของขนาดก้อน จากอัลตราซาวด์ เปรียบ เทียบจากขนาดเริ่มต้น	1.05 \pm 0.49	1.07 \pm 0.34	0.906	-0.33 , 0.30
10. responder (จำนวน/ ร้อยละ)	1 / 0	1 / 0	-	-

เปรียบเทียบผลการรักษาที่ จุดที่ 3 ของการศึกษา

ดังที่ได้กำหนดแล้ว จุดที่ 3 ของการศึกษามีหมายถึงจุดที่ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจอัลตราซาวด์ต่อมธัยรอยด์ เป็นครั้งที่ 3 ซึ่งในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา levothyroxine จะหมายถึงจุดที่ผู้ป่วยมีระดับ TSH น้อยกว่า 0.3 uU/ml เป็นเวลา 6 เดือน และในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา placebo จะหมายถึงจุดที่ผู้ป่วยได้รับยามาเป็นเวลา 6 เดือน

ที่จุดที่ 3 นี้ มีผู้ป่วยออกจากการศึกษาไปอีก 2 ราย เป็นผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มที่ได้รับยา levothyroxine ทั้ง 2 ราย โดยต้องออกจากการศึกษาเพราะขาดการติดต่อ ซึ่งความแตกต่างในจำนวนผู้ป่วยที่ออกจากการศึกษา ณ จุดที่ 3 ระหว่างสองกลุ่มนี้ และจำนวนผู้ป่วยที่เหลืออยู่ไม่แตกต่างกัน เมื่อทดสอบโดยใช้ Pearson-Chi square ($p=0.455$) มีผู้ป่วยเหลืออยู่ในกลุ่มที่ได้รับยา levothyroxine 19 ราย และกลุ่ม placebo 17 ราย รายละเอียดของการเปลี่ยนแปลง ณ จุดที่สาม ซึ่งเป็นจุดสิ้นสุดการศึกษา ได้แสดงไว้ในตารางที่ 3

น้ำหนักตัวเฉลี่ยของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา levothyroxine ลดลงเล็กน้อย จากค่าเฉลี่ยน้ำหนักตัวเริ่มต้น (mean \pm SD) 54.54 ± 6.60 กก. ลงมาเป็น 54.53 ± 6.07 แต่การลดลงนี้ ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.994$ เทียบกับน้ำหนักตัวแรกเริ่มการศึกษา) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ placebo น้ำหนักตัวไม่มีการเปลี่ยนแปลง (mean \pm SD ของน้ำหนักตัวเริ่มต้นการศึกษาในกลุ่มนี้เท่ากับ 52.63 ± 6.75 กก. เทียบกับน้ำหนักตัว ณ จุดที่สามคือ 52.62 ± 6.69 ค่า $p=0.998$) เมื่อเทียบน้ำหนักตัวในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยา levothyroxine กับกลุ่ม placebo ก็ไม่พบความแตกต่างที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.379$)

ระดับฮอร์โมน FT4 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา levothyroxine มีระดับเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ จากจุดเริ่มต้นที่มี ค่าเฉลี่ย (mean \pm SD) เท่ากับ 1.24 ± 0.19 ng/dl ขึ้นมาเป็น 1.57 ± 0.22 ng/dl โดยมีค่า $p < 0.001$ และระดับฮอร์โมน TSH ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา levothyroxine มีระดับลดลงอย่างมีนัยสำคัญ จากจุดเริ่มต้นที่มี ค่าเฉลี่ยเริ่มต้น (mean \pm SD) เท่ากับ 1.40 ± 0.49 uU/ml ลงมาเป็น 0.065 ± 0.013 uU/ml โดยมีค่า $p < 0.001$

ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ placebo ระดับฮอร์โมน FT4 ลดลงเล็กน้อย จากค่าเฉลี่ยเริ่มต้น (mean \pm SD) เท่ากับ 1.32 ± 0.19 ng/dl ลงมาเป็น 1.25 ± 0.25 ng/dl แต่ความเปลี่ยนแปลงเทียบกับจุดเริ่มต้นนี้ ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.068$) ระดับฮอร์โมน TSH เพิ่มขึ้นเล็กน้อย โดยมีค่าเฉลี่ยเริ่มต้น (mean \pm SD) เท่ากับ 1.69 ± 0.80 uU/ml เพิ่มขึ้นมาเป็น 2.08 ± 1.15 uU/ml แต่ความเปลี่ยนแปลงเทียบกับจุดเริ่มต้นนี้ ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.247$)

ณ จุดที่สามนี้ ระดับฮอร์โมน FT4 และ TSH ระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างกัน โดยระดับฮอร์โมน FT4 ของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยา levothyroxine สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้ placebo โดยค่าเฉลี่ย (mean \pm SD) FT4 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยา levothyroxine เท่ากับ 1.57 ± 0.22 ng/dl และของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ placebo เท่ากับ 1.25 ± 0.25 ng/dl ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ระดับฮอร์โมน TSH ของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยา levothyroxine ต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้ placebo โดยค่าเฉลี่ย (mean \pm SD) TSH ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยา levothyroxine เท่ากับ 0.065 ± 0.013 uU/ml และของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ placebo เท่ากับ 2.08 ± 1.15 uU/ml ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$)

ขนาดก้อนวัดโดยการคลำตรวจของแพทย์ในกลุ่มที่ได้รับยา levothyroxine ณ จุดที่สาม มีขนาดลดลงเล็กน้อยจาก ค่าเฉลี่ยเริ่มต้น (mean \pm SD) 2.42 ± 1.09 ซม. ลงมาเป็น 2.02 ± 1.09 ซม. ซึ่งไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.254$) ขนาดก้อนวัดโดยการคลำตรวจของแพทย์ในกลุ่มที่ได้รับยา placebo ณ จุดที่สาม มีขนาดลดลงเล็กน้อยจาก ค่าเฉลี่ยเริ่มต้น (mean \pm SD) 2.64 ± 1.10 ซม. ลงมาเป็น 2.37 ± 0.89 ซม. ซึ่งไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.420$) และเมื่อเทียบขนาดก้อนเดี่ยววัดโดยการตรวจของแพทย์ระหว่างทั้งสองกลุ่ม ก็ไม่พบความแตกต่างที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.307$)

ขนาดของก้อนเดี่ยวในต่อมธัยรอยด์วัดด้วยอัลตราซาวด์ ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยา levothyroxine มีขนาดลดลงจาก ค่าเฉลี่ยเริ่มต้น (mean \pm SD) 6.23 ± 6.52 มล. ลงมาเป็น 4.73 ± 4.77 มล. แต่การลดลงนี้ยังไม่มีความนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.400$) ขนาดของก้อนเดี่ยวในต่อมธัยรอยด์วัดด้วยอัลตราซาวด์ ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยา placebo มีขนาดเพิ่มขึ้นจาก ค่าเฉลี่ยเริ่มต้น (mean \pm SD) 6.18 ± 5.30 มล. ขึ้นมาเป็น 6.80 ± 5.61 มล. แต่การเพิ่มขึ้นนี้ ยังไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.734$) และเมื่อเทียบขนาดก้อนเดี่ยววัดด้วยอัลตราซาวด์ ระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ค่าเฉลี่ยขนาดก้อนเดี่ยวในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา levothyroxine จะมีขนาดลดลงมากกว่ากลุ่ม placebo แต่ก็ไม่พบความแตกต่างที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.244$)

สัดส่วนของขนาดก้อนเดี่ยวที่เปลี่ยนแปลงไปในผู้ป่วยแต่ละราย คิดเทียบระหว่างขนาดก้อนเดี่ยว ณ จุดที่สามหารด้วย ขนาดก้อนเดี่ยว ณ จุดเริ่มการศึกษา ก็ไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งในการตรวจวัดโดยแพทย์ หรือโดยการใช้อัลตราซาวด์ และทั้งเปรียบเทียบในกลุ่มเดียวกันระหว่างจุดเริ่มต้นกับจุดที่สองนี้ หรือระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

โดยในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา levothyroxine สัดส่วนขนาดก้อนเดี่ยววัดโดยการตรวจของแพทย์ มีค่าเฉลี่ยสัดส่วน ณ จุดที่สาม (mean \pm SD) เท่ากับ 0.90 ± 0.25 และในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา placebo สัดส่วนขนาดก้อนเดี่ยววัดโดยการตรวจของแพทย์ มีค่าเฉลี่ยสัดส่วน ณ จุดที่สาม (mean \pm SD) เท่ากับ 0.92 ± 0.18 ค่าสัดส่วนขนาดของก้อนเดี่ยววัดโดยการตรวจของแพทย์ ณ จุดที่สาม ไม่แตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ($p=0.757$)

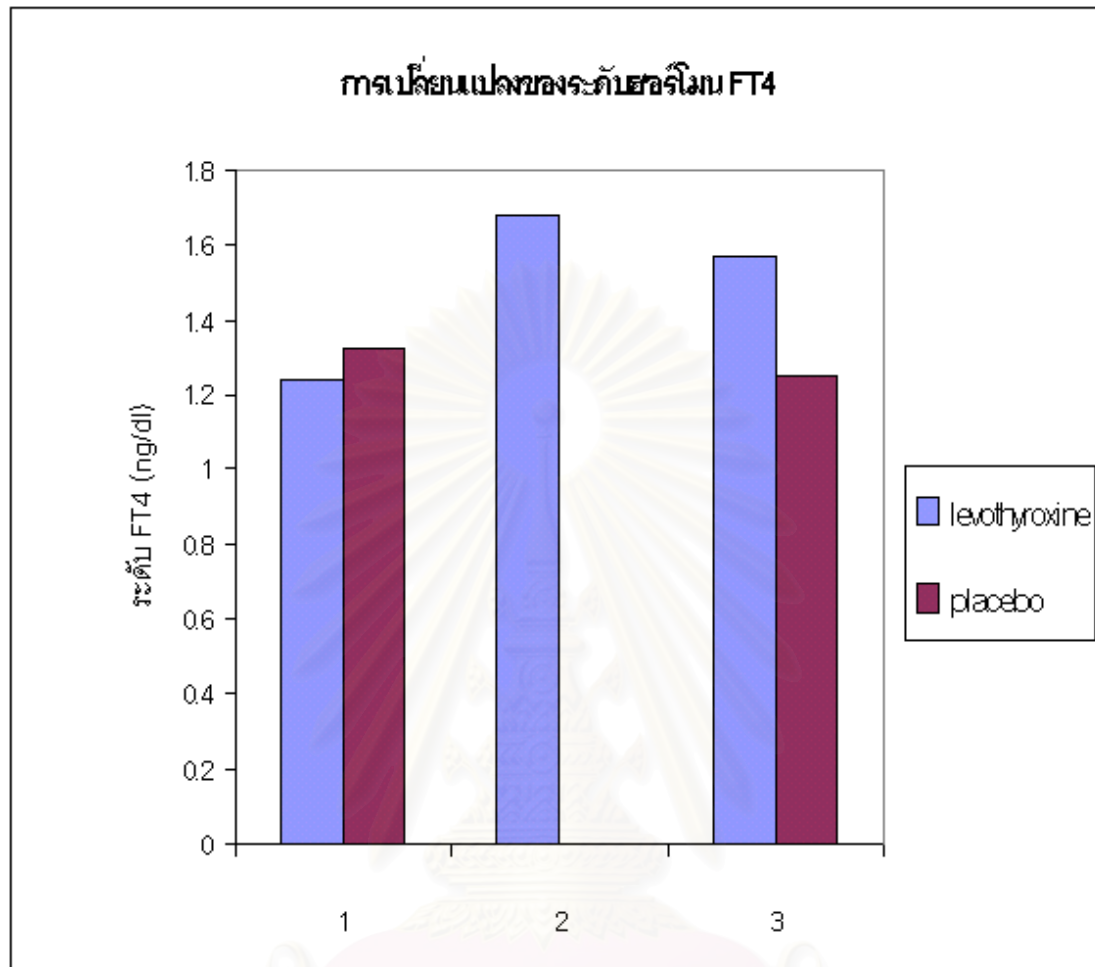
ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา levothyroxine สัดส่วนขนาดก้อนเดี่ยววัดโดยการตรวจอัลตราซาวด์ มีค่าเฉลี่ยสัดส่วน ณ จุดที่สาม (mean \pm SD) เท่ากับ 1.05 ± 0.49 และในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา placebo สัดส่วนขนาดก้อนเดี่ยววัดโดยการตรวจอัลตราซาวด์ มีค่าเฉลี่ยสัดส่วน ณ จุดที่สาม (mean \pm SD) เท่ากับ 1.07 ± 0.34 ค่าสัดส่วนขนาดของก้อนเดี่ยววัดโดยการตรวจอัลตราซาวด์ ณ จุดที่สาม ไม่แตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ($p=0.906$)

จำนวน responder ซึ่งมีขนาดก้อนเดี่ยวลดลงมากกว่าร้อยละ 50 ในกลุ่มผู้ป่วยทั้งสอง ไม่แตกต่างกันคือเท่ากับ 1 ในแต่ละกลุ่ม ได้แก่ผู้ป่วยรายที่ 40 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา levothyroxine และผู้ป่วยรายที่ 6 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา placebo โดยผู้ป่วยรายที่ 40 มีขนาดของก้อนเมื่อเริ่มการรักษาเท่ากับ 3.56 มล. ลดลงมาเป็น 0.18 มล. และผู้ป่วยรายที่ 6 มีขนาดของก้อนเมื่อเริ่มการรักษาเท่ากับ 0.10 มล. ลดลงมาเป็น 0.01 มล. จำนวน responder คิดเป็นร้อยละ 4.7 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา levothyroxine และคิดเป็นร้อยละ 5.2 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา placebo

สรุปผลของการรักษา ณ จุดที่สาม

ไม่พบความแตกต่างระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ในน้ำหนัก ขนาดของก้อนในต่อมธัยรอยด์วัดโดยการตรวจของแพทย์ ขนาดของก้อนในต่อมธัยรอยด์วัดโดยการตรวจอัลตราซาวด์ และไม่พบความแตกต่างเหล่านี้เมื่อเปรียบเทียบภายในกลุ่มกับจุดเริ่มต้นการศึกษา แต่พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา levothyroxine จะมีระดับ FT4 เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับจุดเริ่มต้นและเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา placebo ระดับฮอร์โมน TSH ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับจุดเริ่มต้นและเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา placebo จำนวน responder ซึ่งมีขนาดก้อนเดี่ยวลดลงมากกว่าร้อยละ 50 ในกลุ่มผู้ป่วยทั้งสอง ไม่แตกต่างกันคือมีจำนวนกลุ่มละ 1 ราย

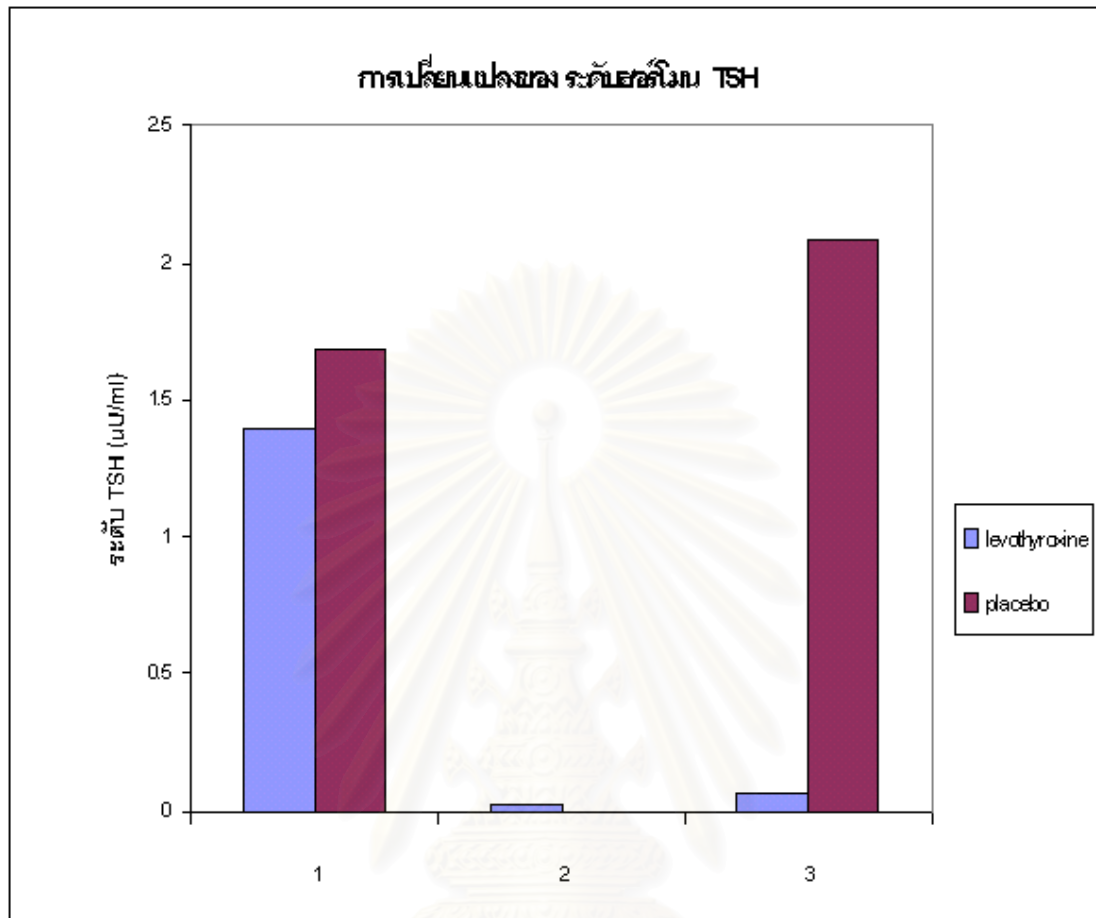
แผนภูมิที่ 4 แสดงการเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยระดับฮอร์โมน free thyroxine ระหว่างการศึกษา




— = +1SD ถึง -1SD

แผนภูมิเส้นที่ 4 แสดงให้เห็นความแตกต่างในระดับฮอร์โมน FT4 ของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา levothyroxine เปรียบเทียบกับกลุ่ม placebo ที่จุดที่ 1, 2 และ 3 ในการศึกษา (โดยในจุดที่ 2 ของการศึกษา ไม่ได้ทำการตรวจฮอร์โมน FT4 ในกลุ่มผู้ป่วย placebo) และในจุดที่ 3 ของการศึกษา พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา levothyroxine มีระดับฮอร์โมน FT4 สูงกว่าผู้ป่วยกลุ่ม placebo ชัดเจน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$)

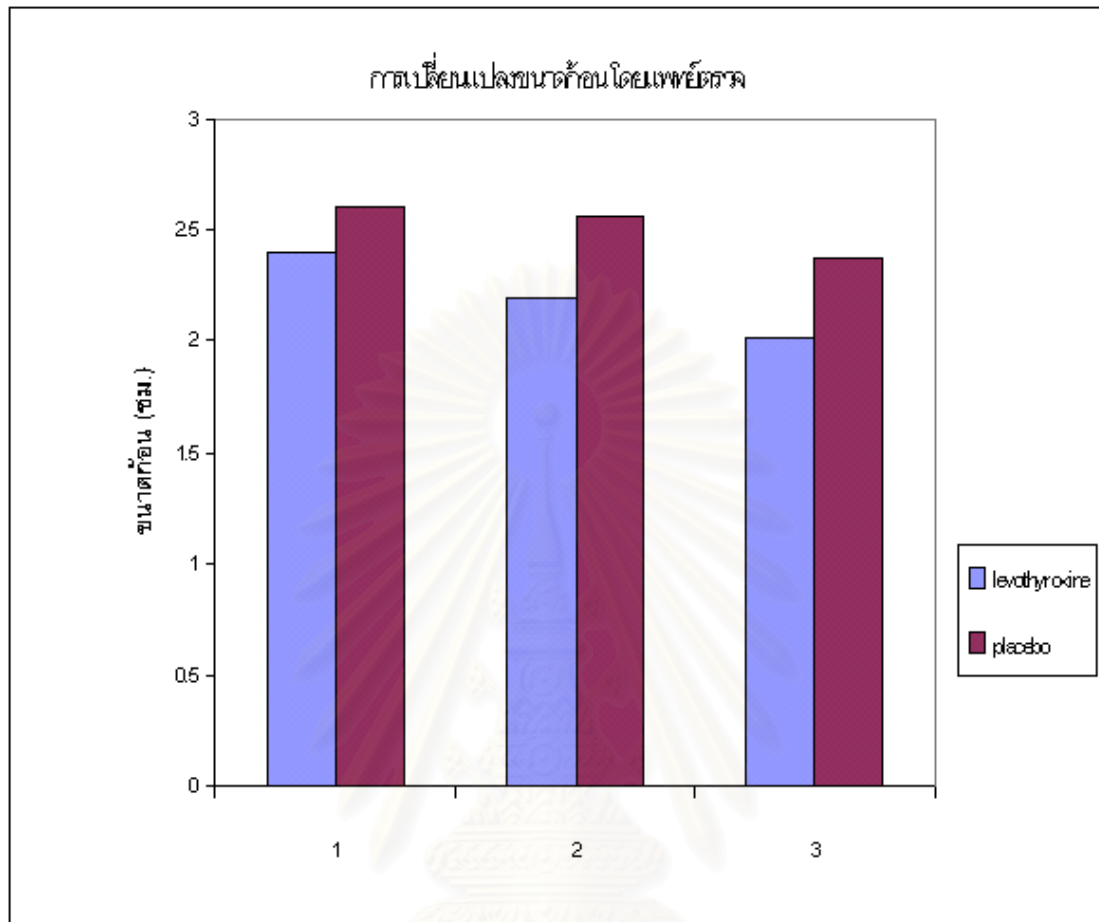
แผนภูมิที่ 5 แสดงการเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยระดับฮอร์โมน TSH ระหว่างการศึกษา




 = +1SD ถึง -1SD

แผนภูมิที่ 5 แสดงให้เห็นความแตกต่างในระดับฮอร์โมน TSH ของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา levothyroxine เปรียบเทียบกับกลุ่ม placebo ที่จุดที่ 1, 2 และ 3 ในการศึกษา (โดยในจุดที่ 2 ของการศึกษา ไม่ได้ทำการตรวจฮอร์โมน TSH ในกลุ่มผู้ป่วย placebo) และในจุดที่ 3 ของการศึกษา พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา levothyroxine มีระดับฮอร์โมน TSH ต่ำกว่าผู้ป่วยกลุ่ม placebo ชัดเจน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$ ที่จุดที่สาม)

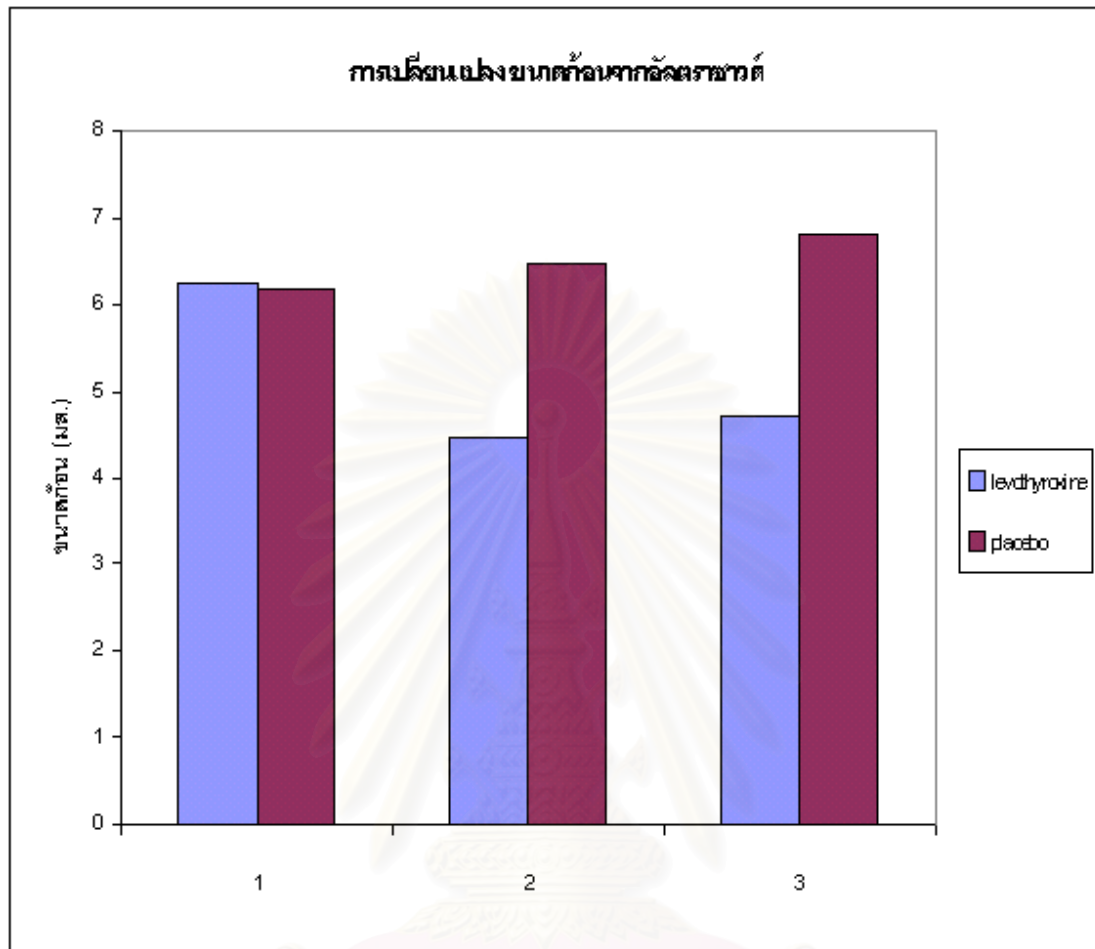
แผนภูมิที่ 6 แสดงการเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยขนาดก้อนตรวจโดยแพทย์ ระหว่างการศึกษา



| = +1SD ถึง -1SD

แผนภูมิที่ 6 แสดงให้เห็นความแตกต่างในขนาดของก้อนเดี่ยว ที่ตรวจวัดโดยแพทย์ ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา levothyroxine เปรียบเทียบกับกลุ่ม placebo ที่จุดที่ 1, 2 และ 3 ในการศึกษา พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา levothyroxine มีแนวโน้มที่จะมีขนาดของก้อนเดี่ยว โดยการตรวจของแพทย์ ลดลงมากกว่าผู้ป่วยกลุ่ม placebo แต่ความแตกต่างนี้ ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.497$ ที่จุดที่สอง, $p=0.370$ ที่จุดที่สาม)

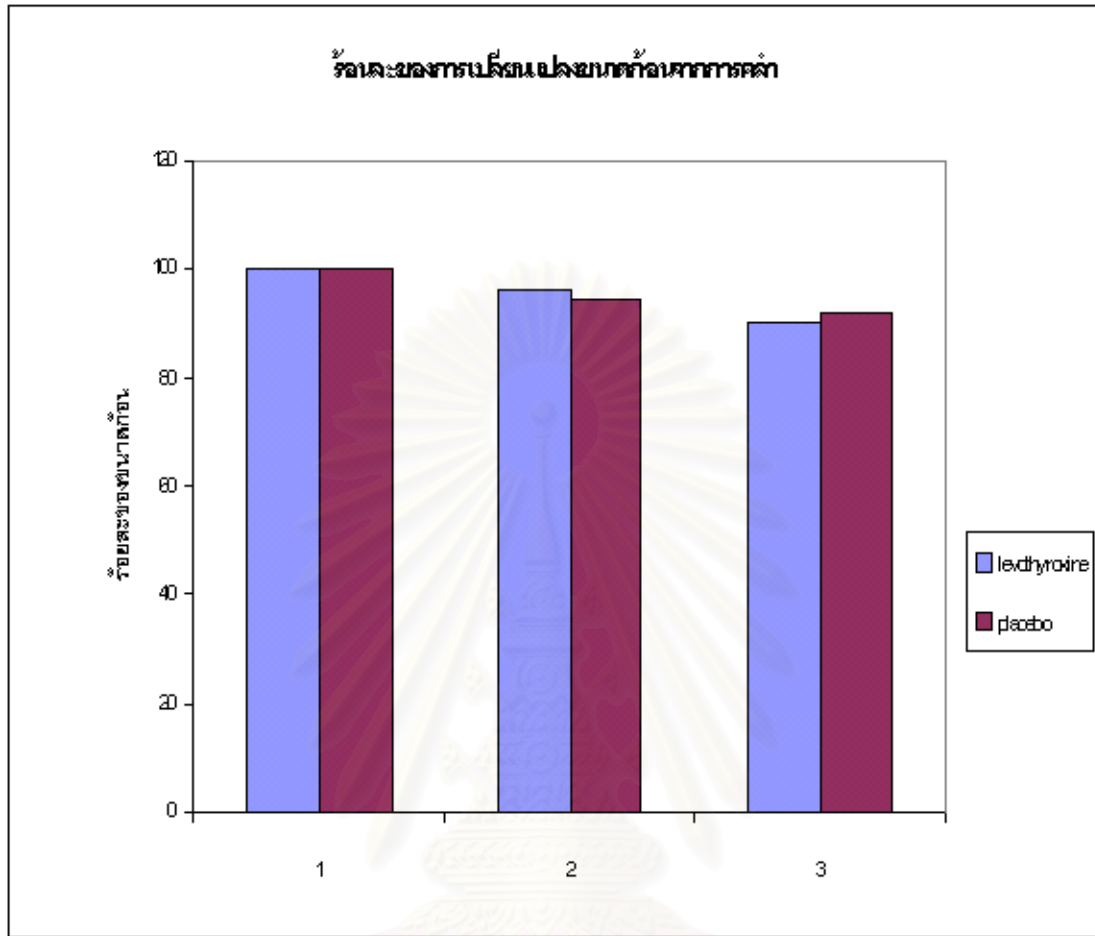
แผนภูมิที่ 7 แสดงการเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยขนาดก้อนเดียว จากการตรวจอัลตราซาวด์



— = +1SD ถึง -1SD

แผนภูมิที่ 7 แสดงให้เห็นความเปลี่ยนแปลงในขนาดของก้อนเดียว โดยการตรวจวัดจากอัลตราซาวด์ ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา levothyroxine เปรียบเทียบกับกลุ่ม placebo ที่จุดที่ 1, 2 และ 3 ในการศึกษา ในจุดที่ 2 และ 3 ของการศึกษาพบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา levothyroxine มีแนวโน้มที่จะมีการลดลงของขนาดก้อนเดียวมากกว่าผู้ป่วยกลุ่ม placebo แต่ค่าเฉลี่ยระหว่างกลุ่มทั้งสอง ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.523$ ที่จุดที่สอง , $p = 0.244$ ที่จุดที่สาม)

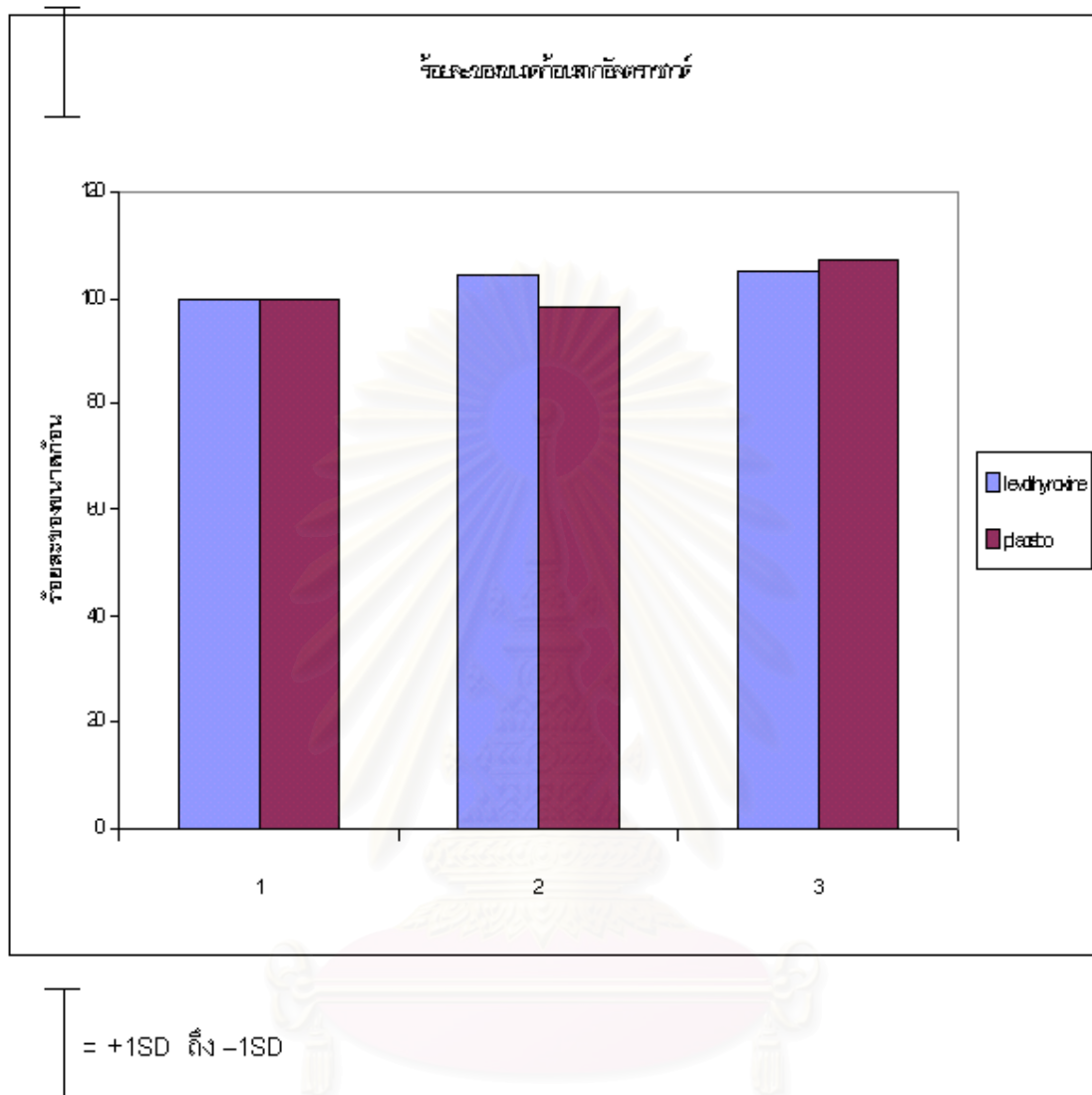
แผนภูมิที่ 8 แสดงการเปลี่ยนแปลงร้อยละขนาดก้อนตรวจโดยแพทย์ ระหว่างการศึกษา



— = +1SD ถึง -1SD

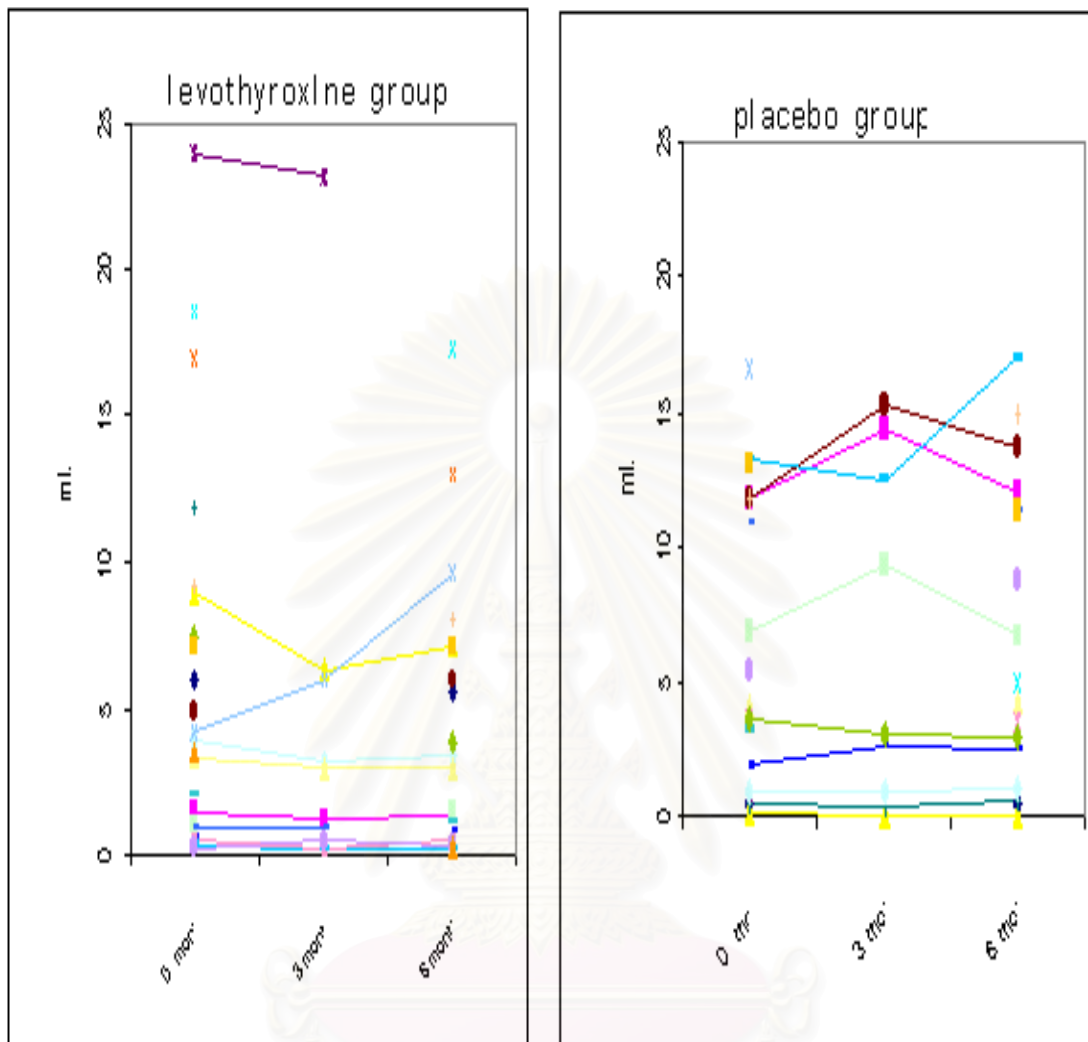
แผนภูมิที่ 8 แสดงให้เห็นความเปลี่ยนแปลงในร้อยละขนาดของก้อนเดี่ยว ที่ตรวจวัดโดยแพทย์ ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา levothyroxine เปรียบเทียบกับกลุ่ม placebo ที่จุดที่ 1, 2 และ 3 ในการศึกษา พบว่าทั้งกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา levothyroxine และกลุ่ม placebo มีแนวโน้มที่จะมีขนาดร้อยละของก้อนเดี่ยวเทียบจุดเริ่มต้น วัดโดยการตรวจของแพทย์ลดลง แต่ความแตกต่างนี้ ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่ม ($p=0.776$ ที่จุดที่สอง, $p=0.757$ ที่จุดที่สาม)

แผนภูมิที่ 9 แสดงการเปลี่ยนแปลงร้อยละขนาดก้อนจากอัลตราซาวด์ ระหว่างการศึกษา



แผนภูมิที่ 9 แสดงให้เห็นความเปลี่ยนแปลงในร้อยละขนาดของก้อนเดี่ยว ที่ตรวจวัดโดยอัลตราซาวด์ ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา levothyroxine เปรียบเทียบกับกลุ่ม placebo ที่จุดที่ 1, 2 และ 3 ในการศึกษา พบว่าทั้งกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา levothyroxine และกลุ่ม placebo มีขนาดร้อยละของก้อนเดี่ยวเทียบจุดเริ่มต้น วัดโดยการตรวจอัลตราซาวด์ไม่มีความแตกต่างกัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่ม ($p=0.799$ ที่จุดที่สอง, $p=0.906$ ที่จุดที่สาม)

แผนภูมิที่ 10 แสดงการเปลี่ยนแปลงในขนาดก้อนจากอัลตราซาวด์ตามรายบุคคล ในทั้งสองกลุ่ม



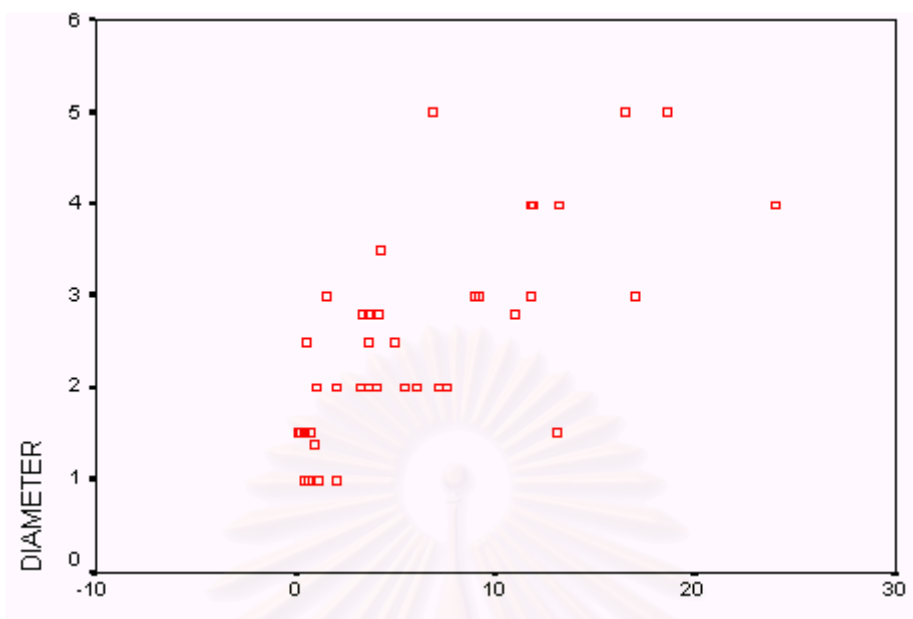
แผนภูมิที่ 10 แสดงการเปลี่ยนแปลงในขนาดก้อนจากอัลตราซาวด์แยกตามรายบุคคล ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ที่ระยะเวลา 0, 3, และ 6 เดือนหลังได้รับการรักษาในกลุ่ม placebo และเท่ากับที่ระยะหลังได้รับการรักษาด้วยยา levothyroxine จนระดับ TSH < 0.3 uU/L ไปแล้วที่เวลา 0, 3, และ 6 เดือน

การวิเคราะห์สหสัมพันธ์ระหว่างปัจจัย

จากการวิเคราะห์สหสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต่างๆ พบว่า

1. มีความสัมพันธ์ระหว่างขนาดก้อนที่แพทย์ตรวจวัดได้ กับขนาดก้อนที่วัดจากอัลตราซาวด์ ณ จุดทั้งสามที่ทำการศึกษา คือ ที่จุดเริ่มต้น ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์(Coefficient of Correlation; r) ระหว่างขนาดที่แพทย์ตรวจได้ กับขนาดที่วัดได้จากอัลตราซาวด์ เท่ากับ 0.712 โดยมีค่าสถิติ $p < 0.001$ ที่จุดที่สองของการศึกษา ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์(Coefficient of Correlation; r) ระหว่างขนาดที่แพทย์ตรวจได้ กับขนาดที่วัดได้จากอัลตราซาวด์ เท่ากับ 0.85 โดยมีค่าสถิติ $p < 0.001$ ณ จุดที่สามซึ่งเป็นจุดสุดท้าย ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์(Coefficient of Correlation; r) ระหว่างขนาดที่แพทย์ตรวจได้ กับขนาดที่วัดได้จากอัลตราซาวด์ เท่ากับ 0.762 โดยมีค่าสถิติ $p < 0.001$
2. พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาของการมีก้อนกับขนาดของก้อนเดี่ยว ณ จุดเริ่มต้นการศึกษา ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์(Coefficient of Correlation; r) เท่ากับ 0.306 โดยมีค่าสถิติ $p = 0.049$
3. พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างปริมาตรขนาดของก้อนที่จุดเริ่มต้นนี้กับจุดสุดท้ายของการศึกษา ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์(Coefficient of Correlation; r) เท่ากับ 0.933 โดยมีค่าสถิติ $p < 0.001$

แผนภูมิที่ 11 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างขนาดก้อนที่แพทย์ตรวจและจากอัลตราซาวด์



ขนาดก้อนก่อนการตรวจอัลตราซาวด์

อาการข้างเคียงและความพอใจของผู้ป่วย

พบอาการข้างในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา levothyroxine โดยมีผู้ป่วย 4 รายใน 22 รายที่ให้ประวัติว่า มีอาการใจสั่นเล็กน้อย โดยเกิดอาการในช่วง 3 เดือนแรก 3 ราย และเกิดอาการหลัก 3 เดือน 1 ราย ผู้ป่วย 3 ใน 4 รายที่ให้ประวัติใจสั่นนี้ มีระดับฮอร์โมนปกติทั้งสามจุดของการศึกษา ในขณะที่ผู้ป่วยรายที่ 4 ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่มีอาการหลัง 3 เดือน มีระดับฮอร์โมน FT4 สูงกว่าปกติ (2.1 ng/dl) และระดับ TSH ต่ำ (0.08 uU/ml) ในขณะที่ได้ยาในขนาด 150 ไมโครกรัมต่อวัน โดยผู้ป่วยมีน้ำหนัก 43 กก. จึงได้ปรับลดยาลงเป็น 125 ไมโครกรัมต่อวัน

ไม่พบว่ามีรายงานอาการข้างเคียงในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยา placebo ความแตกต่างในการเกิดอาการข้างเคียง ระหว่างกลุ่มทั้งสอง มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.045$)

มีผู้ป่วย 4 รายใน 22 ราย ในกลุ่มที่ได้รับยา levothyroxine รายงานว่ารู้สึกว่ก้อนเล็กลงบ้างเมื่อจบการศึกษา มีผู้ป่วย 1 รายใน 20 ราย ในกลุ่มที่ได้รับยา placebo รายงานว่า

รู้สึกวก่อนเล็กน้อยบ้างเมื่อจบการศึกษา มีผู้ป่วย 1 รายใน 22 ราย ในกลุ่มที่ได้รับยา levothyroxine รายงานว่ารู้สึกวก่อนโตขึ้นบ้างเมื่อจบการศึกษา และมีผู้ป่วย 2 รายใน 20 ราย ในกลุ่มที่ได้รับยา placebo รายงานว่ารู้สึกวก่อนโตขึ้นบ้างเมื่อจบการศึกษา แต่ความแตกต่างนี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.567$)



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 5

อภิปรายผลการวิจัย

ผู้ป่วยที่มีก้อนเดี่ยวในต่อมธัยรอยด์ ที่สมัครใจเข้าร่วมการศึกษา เมื่อเริ่มต้นการศึกษามีทั้งหมด 42 ราย เมื่อเริ่มต้นการศึกษาพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอายุเฉลี่ย 33.2 ± 6.7 ปี มีระยะเวลาการมีก้อนมานาน 7.1 ± 5.38 เดือนก่อนมาขอรับการรักษา และมีขนาดก้อนวัดโดยการตรวจของแพทย์เฉลี่ย 2.52 ± 1.09 ซม. ผู้ป่วยที่เข้ารับการศึกษามีระดับฮอร์โมนธัยรอยด์ในเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ และได้รับการตรวจอัลตราซาวด์พบมีขนาดก้อนเริ่มแรกเฉลี่ย 6.21 ± 5.9 มล. จากนั้นได้รับการสุ่มให้ได้รับยา levothyroxine หรือ pyridoxine HCl

เมื่อติดตามผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา levothyroxine มีระดับฮอร์โมน FT4 สูงขึ้นทั้งเมื่อเทียบกับกลุ่ม placebo กับเมื่อเทียบกับจุดเริ่มต้น แต่ไม่ได้สูงเกินกว่าขอบเขตค่าปกติของระดับ FT4 (ระดับค่าเฉลี่ย FT4 ที่จุดที่สองเท่ากับ 1.68 ng/dl และระดับค่าเฉลี่ย FT4 ที่จุดที่สามเท่ากับ 1.53 ng/dl) และผู้ป่วยมีระดับฮอร์โมน TSH ต่ำกว่าทั้งเมื่อเทียบกับกลุ่ม placebo และเมื่อเทียบกับจุดเริ่มต้น และต่ำกว่าค่าปกติของระดับฮอร์โมน TSH ระดับค่าเฉลี่ย TSH ที่จุดที่สองเท่ากับ 0.033 ± 0.017 uU/ml และระดับค่าเฉลี่ย TSH ที่จุดที่สามเท่ากับ 0.065 ± 0.013 uU/ml ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้านี้ในต่างประเทศ เช่น Morita และคณะ⁽¹⁴⁾ หรือ Marco F. Celani และคณะ⁽¹⁵⁾ ที่ให้ยา levothyroxine และได้ระดับค่าเฉลี่ย TSH $0.05-0.08$ uU/ml บ่งชี้ว่าผู้ป่วยได้รับยา levothyroxine พอเพียงที่จะกดระดับ TSH ให้ต่ำกว่า 0.3 uU/ml ซึ่งเป็นระดับที่เชื่อว่าจะทำให้มีการฝ่อตัวของก้อนเดี่ยวในต่อมธัยรอยด์ โดยตรวจพบระดับค่า TSH ที่ถูกกดนี้ได้ตั้งแต่ 6 สัปดาห์หลังเริ่มการรักษาในผู้ป่วยกลุ่ม levothyroxine

ขนาดของก้อนที่ตรวจโดยแพทย์มีขนาดที่ไม่ใหญ่นัก โดยมีค่าเฉลี่ยรวมทั้งหมดที่ 2.52 ± 1.09 ซม. โดยมีขนาดก้อนกว้างสุดไม่เกิน 5 ซม. มากกว่าในรายงานของ Marco F. Celani และคณะ⁽¹⁵⁾ ซึ่งส่วนใหญ่ของก้อนมีขนาดไม่เกิน 3 ซม. แต่อยู่ในช่วงที่เคยมีการศึกษาชนิด prospective randomized controlled trial 6^(8,18-22) การศึกษาก่อนหน้านี้ทำไว้คือ 2.2 ถึง 3.6 ซม.

ในการศึกษานี้ ขนาดก่อนจากการตรวจของแพทย์ มีแนวโน้มจะลดลงในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม แต่ไม่มีความแตกต่างที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ระหว่างทั้งสองกลุ่ม และเมื่อเทียบภายในกลุ่มจากจุดเริ่มต้น (ค่าเฉลี่ยขนาดก่อนโดยแพทย์ตรวจ ในกลุ่ม levothyroxine ที่จุดที่ 1 เท่ากับ 2.42 ± 1.09 ซม. ที่จุดที่ 2 เท่ากับ 2.2 ± 1.07 ซม. ที่จุดที่ 3 เท่ากับ 2.02 ± 1.09 ซม. และค่าเฉลี่ยขนาดก่อนโดยแพทย์ตรวจ ในกลุ่ม placebo ที่จุดที่ 1 เท่ากับ 2.64 ± 1.11 ซม. ที่จุดที่ 2 เท่ากับ 2.41 ± 0.87 ซม. ที่จุดที่ 3 เท่ากับ 2.37 ± 0.89 ซม. ค่า $p > 0.05$ เมื่อเทียบระหว่างกลุ่มและเมื่อเทียบภายในกลุ่มกับจุดที่ 1)

เนื่องจากการศึกษานี้ แพทย์ผู้ทำการศึกษาที่คลินิกรับทราบว่าผู้ป่วยรายใดได้รับการรักษาด้วยวิธีใด (ไม่ได้ blinded ต่อการรักษาที่ผู้ป่วยได้รับ) จึงมีความเป็นไปได้ที่จะมีอคติโน้มน้าวใจเข้าสู่ข้างฝ่ายใดฝ่ายหนึ่ง อย่างไรก็ตาม ผลการตรวจขนาดก่อนโดยแพทย์ ก็ไม่ได้มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มทั้งสอง เพียงแต่มีแนวโน้มที่จะมีค่าขนาดลดลง ในทั้งสองกลุ่มผู้ป่วย

ขนาดของก้อนเดี่ยววัดจากอัลตราซาวด์ มีขนาดปานกลาง คือค่าเฉลี่ยปริมาตรก้อนเดี่ยวรวมผู้ป่วยทั้งหมดเท่ากับ 6.21 ± 5.9 มล. ซึ่งเมื่อเทียบกับการศึกษาชนิด randomized controlled trial 6^(8,18-22) ก้อนหนานี้ที่ทำได้ คือ 3.0 - 16.4 มล. จะอยู่ในช่วงกลาง ในการศึกษานี้ขนาดของก้อนเดี่ยววัดจากอัลตราซาวด์ มีแนวโน้มที่จะลดลงในกลุ่มที่ได้ยา levothyroxine จากปริมาตรที่จุดเริ่มต้น 6.23 ± 6.52 มล. มาเป็น 4.48 ± 6.95 มล.ที่จุดที่สอง และมาเป็น 4.73 ± 4.77 มล.ที่จุดสุดท้าย แต่ความเปลี่ยนแปลงนี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (เทียบจุดที่ 1 และจุดที่ 2 ค่า $p = 0.510$ เทียบจุดที่ 1 และจุดที่ 3 ค่า $p = 0.400$ เทียบจุดที่ 3 ระหว่างทั้งสองกลุ่ม ค่า $p = 0.244$) ขนาดของก้อนเดี่ยววัดจากอัลตราซาวด์ ในกลุ่ม placebo มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นจาก 6.18 ± 5.30 มล. ที่จุดที่ 1 มาเป็น 6.47 ± 6.34 มล. ที่จุดที่ 2 และเป็น 6.80 ± 5.61 มล. ที่จุดที่ 3 แต่ความเปลี่ยนแปลงนี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (เทียบจุดที่ 1 และจุดที่ 2 ค่า $p = 0.908$ เทียบจุดที่ 1 และจุดที่ 3 ค่า $p = 0.734$)

การวัดขนาดก้อนเดี่ยวจากอัลตราซาวด์นี้ เป็นการวัดที่ให้ความแม่นยำสูงและเชื่อถือได้ และในการศึกษานี้ผู้ทำการวัด ไม่ทราบว่าผู้ป่วยรายใด ได้รับการรักษาแบบใดอยู่ (blinded to treatment) จึงเป็นการตัดปัญหาที่ผู้ตรวจจะมีแนวโน้มเียงเข้าข้างการรักษาแบบใดแบบหนึ่งไปได้

ดังนั้นเมื่อดูผลจากการตรวจวัดก้อนเดี่ยวด้วยอัลตราซาวด์ จะเห็นว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในขนาดก้อนเดี่ยวที่จุดต่างๆที่ทำการศึกษา แม้กลุ่มที่ได้รับยา levothyroxine จะมีแนวโน้มที่จะมีค่าเฉลี่ยของขนาดปริมาตรก้อนเดี่ยว ลดลงมาเหลือร้อยละ

75.8 เทียบกับค่าเฉลี่ยขนาดก้อนเมื่อเริ่มการรักษา และในกลุ่ม placebo มีแนวโน้มที่จะมีขนาดปริมาตรก้อนเดี่ยวเพิ่มมาเป็นร้อยละ 111.4 8 เทียบกับค่าเฉลี่ยขนาดก้อนเมื่อเริ่มการรักษา ก็ตาม

นอกจากนี้ หากดู ค่าอัตราส่วนร้อยละของขนาดปริมาตรก้อนเดี่ยวในผู้ป่วยแต่ละรายซึ่งวัดจากอัลตราซาวด์ (ใช้ปริมาตรก้อนในขณะนั้น หารด้วยปริมาตรก้อนเมื่อเริ่มการศึกษา ในผู้ป่วยแต่ละราย) ที่เปลี่ยนแปลงไปที่จุดทั้งสามของการศึกษา กลับปรากฏว่า ค่าอัตราส่วนร้อยละของขนาดปริมาตรก้อนเดี่ยวในผู้ป่วยแต่ละราย ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยา placebo กลับมีค่าต่ำกว่าผู้ป่วยที่ได้ยา levothyroxine ทั้งที่จุดที่ 2 ของการศึกษา โดยที่จุดที่ 2 ค่าอัตราส่วนร้อยละของขนาดปริมาตรก้อนเดี่ยวในผู้ป่วยแต่ละรายในกลุ่ม placebo มีค่าเฉลี่ยร้อยละ 98.3 ค่าอัตราส่วนร้อยละของขนาดปริมาตรก้อนเดี่ยวในผู้ป่วยแต่ละรายในกลุ่ม levothyroxine มีค่าเฉลี่ยร้อยละ 104.1 ค่า $p = 0.799$ ระหว่างทั้งสองกลุ่ม และที่จุดที่ 3 ค่าอัตราส่วนร้อยละของขนาดปริมาตรก้อนเดี่ยวในผู้ป่วยแต่ละรายในกลุ่ม placebo มีค่าเฉลี่ยร้อยละ 107.4 ค่าอัตราส่วนร้อยละของขนาดปริมาตรก้อนเดี่ยวในผู้ป่วยแต่ละรายในกลุ่ม levothyroxine มีค่าเฉลี่ยร้อยละ 105.5 ค่า $p = 0.906$ ระหว่างทั้งสองกลุ่ม

จำนวนผู้ตอบสนองต่อการรักษา หรือ responder ซึ่งคือผู้ป่วยที่มีปริมาตรก้อนเดี่ยวลดลงมากกว่าร้อยละ 50 ในการศึกษานี้มีน้อยกว่าในการศึกษาในต่างประเทศ คือมีจำนวนผู้ตอบสนองต่อการรักษา หรือ responder กลุ่มละ 1 ราย เท่ากับร้อยละ 4.5 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยา levothyroxine และเท่ากับร้อยละ 5 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ placebo ซึ่งผิดกับที่มีรายงานในต่างประเทศมาก ที่รายงานจำนวนผู้ตอบสนองต่อการรักษา หรือ responder สูงถึงร้อยละ 34.3 ถึง 55.7 ในผู้ป่วยที่ได้ยา levothyroxine ในการศึกษาชนิด prospective study⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ และสูงถึงร้อยละ 39 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยา levothyroxine ในการศึกษาชนิด prospective randomized controlled trial ของ Giacomo L. Rosa และคณะ⁽¹⁹⁾ ซึ่งในการศึกษานี้ผู้ป่วยที่เป็นกลุ่มควบคุม มี responder เท่ากับ 0 แต่ในการศึกษาของ Giacomo L. Rosa และคณะ ได้คัดเลือกผู้ป่วยที่มีก้อนขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางใหญ่กว่า 3.5 ซม.ออกไปก่อน ในการศึกษาของ Nicolua Lima และคณะ⁽²¹⁾ พบมี responder ในกลุ่มที่ได้ levothyroxine เท่ากับร้อยละ 37 และในกลุ่มควบคุมเท่ากับร้อยละ 5 เท่ากับในการศึกษานี้ แต่การศึกษาของ Nicolua Lima และคณะ ไม่ได้เป็น randomized trial โดยคัดเลือกผู้ป่วยที่ไม่สามารถรับยา levothyroxine ได้มาเป็นกลุ่มควบคุม ในการศึกษาในต่างประเทศ responder น้อยที่สุดในกลุ่มที่ได้ยา levothyroxine ในการศึกษาของ Houssen G. และคณะ⁽⁸⁾ เท่ากับร้อยละ 14 ซึ่งในการศึกษานี้ responder น้อยที่สุดในกลุ่มที่ได้ยา placebo เท่ากับร้อยละ 20 ตามรายละเอียดในตารางที่ 7

ตารางที่ 7 เปรียบเทียบสัดส่วนร้อยละ responder ในแต่ละการศึกษา

การศึกษา	ขนาดก้อน* mean \pm SD (ml.)	ชนิดการ ศึกษา	สัดส่วน responder		TSH suppression level(uU/ml)
			LT4	Placebo	
1. การศึกษานี้	6.21 \pm 5.9	RCT	1/22	1/20	<0.01
2.Houssen G. et al ⁽⁸⁾	3.0 \pm 2.6	RCT	4/28	5/25	<0.5
3. Reverter JL. et.al. ⁽¹⁸⁾	10.3 \pm 11.9	RCT	4/20	3/20	<0.1
4. Giacomo LR. et.al. ⁽²⁰⁾	5.9 \pm 5.7	RCT	9/23 ^Ω	0/22	<0.1
5. Lima N. et. al. ⁽²¹⁾	1.7 \pm 2.5	PCT	20/54 ^Ω	1/20	<0.1
6.Zelmanovitz F.et.al. ⁽²²⁾	16.4 \pm 18.7	RCT	6/21	2/24	<0.3

* เป็นการวัดขนาดจากการตรวจด้วยอัลตราซาวด์

^Ω ความแตกต่างระหว่างสัดส่วน responder ระหว่างกลุ่มทั้งสอง p > 0.05 (Chi-square)

เหตุที่การศึกษานี้ มีสัดส่วน responder น้อยกว่าการศึกษานอื่น ไม่น่าจะเป็นผลจากการที่ผู้ป่วยได้รับยาไม่เพียงพอ เพราะผลการตรวจระดับฮอร์โมน TSH ได้ระดับต่ำ น้อยกว่า 0.3 uU/ml ที่ตั้งไว้ แต่อาจเป็นผลมาจากการตอบสนองที่แตกต่างกัน ในแต่ละชาติพันธุ์ โดยที่การศึกษานี้ เป็นการศึกษาในกลุ่มประชากรที่อยู่ในพื้นที่ที่ยังมีการขาดไอโอดีน ซึ่งอาจมีผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในต่อมธัยรอยด์ อย่างเร็วรั้งมานาน ก่อนที่ผู้ป่วยจะได้รับการรักษา แม้ตามประวัติที่สอบถามได้ จะพบว่าผู้ป่วยมีอาการก่อนมาพบแพทย์เฉลี่ย 7 เดือน โดยมีระยะเวลาานที่สุุดก่อนมาพบแพทย์เท่ากับ 24 เดือน แต่ในความเป็นจริง ผู้ป่วยอาจมีก้อนก่อตัวอยู่ก่อนนานแล้ว จนก่อนโตขึ้นจึงได้มาพบแพทย์ ซึ่งเป็นจุดที่ทำให้การตอบสนองต่อการรักษาไม่ดีเท่าที่ควร ซึ่งจาก

การตรวจอัลตราซาวด์ พบมี cystic degeneration ในผู้ป่วยบางราย(ตัวเลขไม่ได้นำเสนอในที่นี้)

ดังนั้นโดยสรุป การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า ในกลุ่มประชากรชาวไทยที่แพทย์ตรวจพบจากการตรวจร่างกายว่ามีก้อนเดี่ยวในต่อมธัยรอยด์ และเจาะพิสูจน์ด้วยวิธี fine needle aspiration ไม่พบของเหลวที่เป็นลักษณะถุงน้ำ เมื่อได้รับการรักษาด้วยยา levothyroxine ในขนาดที่ทำให้ระดับฮอร์โมน TSH ถูกกดต่ำกว่า 0.3 uU/ml จะไม่มีการตอบสนองที่แตกต่างไปจากการรักษาด้วยยาหลอก เปรียบเทียบกันที่ระยะเวลา 6 เดือน หลังระดับฮอร์โมน TSH ถูกกดต่ำกว่า 0.3 uU/ml ไปแล้ว ส่วนการตอบสนองในระยะเวลาการรักษาที่นานกว่านี้ คงต้องรอการศึกษาอื่นต่อไป



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 6

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

สรุปผลการวิจัย

ดังนั้นโดยสรุป การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าการใช้ยา levothyroxine แก่ผู้ป่วยที่มีก้อนเดี่ยวชนิดแข็งในต่อมธัยรอยด์ จนทำให้ระดับฮอร์โมน TSH มีค่าน้อยกว่า 0.3 uU/ml ไม่ได้มีประสิทธิภาพในการลดขนาดปริมาตรก้อนเดี่ยวในต่อมธัยรอยด์ แตกต่างไปจากการใช้ยา pyridoxine HCl วันละ 10 มก. ซึ่งใช้เป็น placebo ในช่วงระยะเวลา 6 เดือนของการรักษา

ปัญหาที่พบในการศึกษา

1. การจำแนกประเภทของก้อนเดี่ยวชนิดแข็ง โดยจากการตรวจร่างกายและทำ fine needle aspiration ไม่ได้ของเหลว แต่ตรวจอัลตราซาวด์ พบมีของเหลวอยู่ภายในก้อน ทำให้เกิดปัญหาว่าก้อนนี้เป็นก้อนเดี่ยวชนิดแข็งที่จะทำการศึกษาต่อไปหรือไม่ แต่ในทางปฏิบัติแพทย์ไม่สามารถทำอัลตราซาวด์ต่อมธัยรอยด์ของผู้ป่วยได้ทุกคน ดังนั้น การจำแนกกว่าเป็นก้อนเดี่ยวชนิดแข็ง จึงอาศัยข้อมูลทางคลินิกเป็นสำคัญ และในการศึกษานี้ก็ได้ยึดข้อมูลทางคลินิก เป็นตัวกำหนดประเภทของก้อนเดี่ยว แต่ใช้อัลตราซาวด์ เป็นเครื่องมือที่ช่วยติดตามขนาดของก้อนเดี่ยว ไม่ได้นำอัลตราซาวด์มาใช้ในการแยกประเภทก้อนเดี่ยว

2. การตรวจร่างกายโดยการคลำต่อมธัยรอยด์ อาจพบก้อนเดี่ยวเพียงก้อนเดี่ยว แต่เมื่อไปทำอัลตราซาวด์ต่อมธัยรอยด์ อาจพบเงาที่ให้สัญญาณภาพคล้ายเป็นก้อนในต่อมธัยรอยด์เพิ่มเติมอีก ทำให้เกิดความสับสนในการกำหนดประเภทก้อนที่พบว่า เป็นก้อนเดี่ยวหรือหลายก้อน แต่ดังที่ได้กล่าวแล้วว่า การศึกษานี้ เป็นการศึกษาที่เลียนสภาพการปฏิบัติงานจริงของแพทย์ ซึ่งจะไม่ได้ใช้อัลตราซาวด์ในการแยกประเภทก้อนเดี่ยว ดังนั้นก้อนเดี่ยวที่ใช้ในการศึกษานี้ จึงมีความหมายถึงก้อนเดี่ยวที่ถูกตรวจพบในสภาพการตรวจทางคลินิกทั่วไป เพียงแต่ใช้อัลตราซาวด์ เป็นเครื่องมือที่ช่วยติดตามขนาดของก้อนเดี่ยว ไม่ได้นำอัลตราซาวด์มาใช้ในการแยกประเภทก้อนเดี่ยว

3. การกำหนดให้กลุ่มที่ได้รับยา levothyroxine ต้องมีระดับฮอร์โมน TSH ต่ำกว่า 0.3 uU/ml ก่อนจึง เริ่มนับระยะเวลาไป 3 เดือน เพื่อเข้าสู่จุดที่ สอง จะทำให้กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา levothyroxine มีระยะเวลาในการศึกษานานกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้ placebo ประมาณ 6 สัปดาห์ ซึ่ง อาจทำให้เกิดข้อสงสัยได้ว่า ความแตกต่างที่เกิดขึ้นในการศึกษานี้ มาจากผลของระยะเวลา ที่อยู่ใน การศึกษาแตกต่างกันหรือไม่

ข้อเสนอแนะ

1. ข้อมูลที่ได้จากการศึกษานี้ ระบุชัดเจนว่า การรักษาก่อนเดี่ยวชนิดแข็งในต่อม ธิรรอยด์ในผู้ป่วยชาวไทย ด้วยยาเลโวไธรอกซินเป็นระยะเวลา 6 เดือน ให้ผลการรักษาไม่แตกต่าง ไปจาก placebo ส่วนการศึกษาโดยติดตามการรักษาต่อไปอีก 6 เดือนหรือนานกว่านั้น เพื่อดูว่า ในระยะเวลาที่ยาวนานกว่านี้ จะเกิดความแตกต่างในขนาดปริมาตรของก้อนเดี่ยวในต่อมธิรรอยด์ หรือไม่ อาจพิจารณาทำได้ แต่อย่างไรก็ตามมีข้อมูลมากขึ้นว่า การติดตามการรักษาด้วยระยะเวลาที่ นานกว่านี้ ก็ไม่ให้ผลที่แตกต่าง การศึกษาในลักษณะดังกล่าวจึงอาจไม่จำเป็น

2. การศึกษาโดยเพิ่มจำนวนผู้ป่วยในการศึกษา เพื่อช่วยเพิ่ม statistical power และเพื่อให้มีผู้ป่วยมากพอที่จะวิเคราะห์ แยกตามกลุ่มย่อย เช่น กลุ่มผู้ป่วยอายุต่างๆ กลุ่มผู้ป่วยที่มี ระยะเวลาเป็นมาที่แตกต่างกัน กลุ่มผู้ป่วยที่มีรายงานลักษณะอัลตราซาวด์ที่แตกต่างกัน อาจ เป็นไปได้ที่จะหากกลุ่มผู้ป่วย ที่มีลักษณะเฉพาะ ที่ตอบสนองดีต่อการรักษาด้วยยาเลโวไธรอกซิน ซึ่งจะได้ใช้เป็นแนวทางในการเลือกรักษาผู้ป่วยเฉพาะกลุ่มที่จะตอบสนอง

3. ในเวลานี้ ซึ่งการศึกษาได้ผลออกมาว่า การรักษาผู้ป่วยด้วยยาเลโวไธรอกซิน ให้ผลไม่แตกต่างจากการให้ placebo จึงควรนำไปใช้เป็นแนวทาง ในการรักษาผู้ป่วยที่มีก้อนเดี่ยว ในต่อมธิรรอยด์ โดยยุติการให้ยาเลโวไธรอกซินแก่ผู้ป่วยกลุ่มนี้ ทั้งนี้ เพื่อลดอาการแทรกซ้อนจาก การใช้ยา และเพื่อประหยัดค่าใช้จ่าย ซึ่งประมาณได้ว่า ผู้ป่วยต้องเสียค่าใช้จ่ายในการรับยาเลโวไธรอกซินนี้ ทยละ 300 บาท ต่อการรักษา 6 เดือน ซึ่งเมื่อคิดว่ามีผู้ป่วยเป็นจำนวนมาก ที่อาจได้รับการ ให้ยาเลโวไธรอกซิน เพื่อรักษาก้อนเดี่ยวในต่อมธิรรอยด์อยู่เป็นจำนวนมาก ก็จะสามารถ ประหยัดค่าใช้จ่ายได้นับหมื่นบาทต่อปี

รายการอ้างอิง

1. Belfiore A, La Rosa GL, Padova G, Ippolito O, Vigneri R. The frequency of cold thyroid nodules and thyroid malignancies in patients from an iodine-deficient area. **Cancer** 1987;60:3096-102.
2. Van Herle AJ, Rich P, Ljung B-ME, Ashcraft MW, Solomon DH, Keeler EB. The thyroid nodule. **Ann Intern Med** 1982;96:221-32.
3. Rojeski MT, Gharib H, Nodular thyroid disease;evaluation and management. **N Eng J Med** 1985;313:428-36.
4. Horlocker TT, Hay ID, James EM, Readein CC. Prevalence of incidental nodular thyroid disease detected by high-resolution parathyroid ultrasonography. **Plenum, New York** 1986:1309-12.
5. Dumont JE, Lamy F, Roger P, Physiological and pathological regulation of thyroid cell proliferation and differentiation by thyrotropin and other factors. **Physiol Rev** 1992;72:667-97.
6. Skimaoka K, Sokal JE. Suppressive thrapy of nontoxic goiter. **Am J Med** 1974;57:576-83.
7. Liechty RD, Stoffel PT, Zimmerman DE, Solitary thyroid nodule. **Arch Surg** 1977;58:621- 6.
8. Gharib H, Meredith James E, Charboneau JW, Naessens JM, Offord KP, Gorman CA. **N Eng J Med** 1987;317:70-5.
9. Uzzan B, Campos J, Cucherat M, Nony P, Boissel JP, Perret GY. Effects on bone mass of long-term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81:4278-89.

10. Biondi B, Fazio S, Cuocolo S, Impaired cardiac reserve and exercise capacity in patients receiving long-term thyotropin suppressive therapy with levothyroxine. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81:4224-8.
11. Greenspan FS. Thyroid nodules and thyroid cancer. *West. J. Med.* 1974;121:359-65.
12. Thomas Jr., Buckwalter CG, Staab EV, Kerr CY, Evaluation of dominant thyroid masses. **Ann Surg** 1976;183:463-9.
13. Getaz EP, Shimaoka K, Razack M, Friedman M, Rao U. Suppressive therapy for postirradiation thyroid nodules. **Can J Surg** 1980;23: 558-62.
14. Morita T, Tamai H, Oshima A. Changes in serum thyroid hormone, thyrotropin and thyroglobulin concentrations during thyroxine therapy in patients with solitary thyroid nodules. **J Clin Endocrinol Metab** 1989;69:227-230.
15. Marco F. Celani, 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;123:603-8.
16. Shi-Wen Kuo, Chan-An Hu, Dee-Pei, Kuo-Bin, Lee-Ren Shian. Efficacy of thyroxine-suppressive therapy and its relation to serum thyroglobulin levels in solitary nontoxic thyroid nodules. **J Formos Med Assoc** 1993;92:55-60.
17. Polly SY. Cheung, Joseph MH. Lee, Boey JH. Thyroxine suppressive therapy of benign nodules: A prospective randomized study. **World J Surg** 1989;13:818-822.
18. Reverter JL, Lucas A, Salinas I, Audi L, Foz M, Sanmarti A. **Clin Endocrinol(Oxf)** 1992;36:25-28.
19. Papini E, Bacci V, Panunzi C. A prospective randomized trial of levothyroxine suppressive therapy for solitary thyroid nodules. **Clin Endocrinol(Oxf)** 1993;38:507- 513.

20. 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;122:1-8.
21. 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 No.5 :691-7.
22. Zelmanovitz F, Genro S, Gross JL. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules: A double-blind controlled clinical study and cumulative meta-analysis. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:3881-5.
23. Derwahl M, Broecker M, Kraiem Z. Thyrotropin may not be the dominant growth factor in benign and malignant thyroid tumors. **J Clin Endocrinol Metab.** 1999;84:829-34.



ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ก

รายงานผลการวิเคราะห์บันทึกประวัติผู้ป่วย

Solid Solitary Thyroid Nodule

มกราคม – พฤษภาคม 2541

วัตถุประสงค์

เพื่อวิเคราะห์ว่ามีผู้ป่วยในอัตราส่วนเท่าไรที่ได้รับการรักษาก้อนเดี่ยวชนิดแข็งของต่อมธัยรอยด์ ด้วยยาไลโวไทรอกซินแล้ว มีขนาดของก้อนลดลงมากกว่าครึ่งหนึ่ง จากการตรวจคลำโดยแพทย์ ซึ่งจะได้ข้อมูลเป็นแนวทางในการทำวิจัยเรื่อง “ การศึกษาเปรียบเทียบการตอบสนองของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเพื่อลดขนาดก้อนเดี่ยวชนิดแข็งของต่อมธัยรอยด์ ด้วยยาไลโวไทรอกซินและยาหลอก” ซึ่งเป็น Randomized Controlled Trial ต่อไป

สมมุติฐานของการวิเคราะห์

การวิเคราะห์ความเปลี่ยนแปลงขนาดของก้อนเดี่ยวในต่อมธัยรอยด์ อาศัยข้อมูลจากบันทึกประวัติผู้ป่วย ซึ่งแพทย์ผู้ตรวจได้วัดขนาดความกว้างที่สุดของก้อนไว้ ในการวิเคราะห์นี้ ตั้งสมมุติฐานไว้ 2 ประการคือ

การเปลี่ยนแปลงในขนาดของก้อนเดี่ยวเกิดขึ้นในอัตราส่วนที่เท่าๆกันทุกด้านของก้อนเดี่ยว หากมีการเปลี่ยนแปลงในส่วนที่กว้างที่สุดที่แพทย์ได้วัดไว้ในอัตราหนึ่ง ในการวิเคราะห์นี้ก็จะถือว่า มิติด้านลึกและด้านยาวก็จะเปลี่ยนแปลงในอัตราเดียวกันด้วย

ตั้งสมมุติฐานว่าความกว้างที่สุดที่แพทย์ได้บันทึกไว้ในประวัติผู้ป่วยในแต่ละครั้งที่ผู้ป่วยมารับการตรวจ จะเป็นตำแหน่งที่ใกล้เคียงกัน และสามารถนำมาคำนวณเปรียบเทียบความเปลี่ยนแปลงได้โดยประมาณ

ระเบียบวิธีการวิเคราะห์

- ประชากรตัวอย่าง : ผู้ป่วยที่มีบันทึกประวัติว่าเป็นผู้ป่วยใหม่ที่มารับการรักษาก่อนเดี่ยวชนิดแข็งที่คลินิกศัลยกรรม ในช่วง มกราคม – พฤษภาคม 2541

- การวิเคราะห์ : นำข้อมูลจากบันทึกประวัติผู้ป่วยที่มีบันทึกประวัติว่าเป็นผู้ป่วยใหม่ที่มารับการรักษาก่อนเดี่ยวชนิดแข็งที่คลินิกศัลยกรรม ในช่วง มกราคม – พฤษภาคม 2541 มาวิเคราะห์โดยโปรแกรมวิเคราะห์ทางสถิติ SPSS version 7.5 โดยใส่ข้อมูลผู้ป่วยลงในตัวแปรทางสถิติเพื่อการวิเคราะห์ดังนี้

tn เป็นตัวแปรเก็บค่า thyroid number ของแฟ้มบันทึกประวัติผู้ป่วย บันทึกเป็นแบบ string

sex เป็นตัวแปรเก็บข้อมูลเพศของผู้ป่วยโดยให้ค่า 0 = หญิง 1 = ชาย บันทึกเป็นแบบ string

age เป็นตัวแปรเก็บข้อมูลอายุของผู้ป่วยตามที่บันทึกไว้ในแฟ้มประวัติ บันทึกเป็นแบบ numerical โดยหน่วยการวัดเป็นปี และ ในกรณีที่ไม่มีข้อมูลให้ใส่ค่า 99 เพื่อแจ้งโปรแกรมว่าเป็น missing value

duration เป็นตัวแปรเก็บข้อมูลระยะเวลาของการมีก้อนที่ต่อมธัยรอยด์ ตามที่ผู้ป่วยให้ประวัติไว้ บันทึกเป็นแบบ numerical โดยหน่วยการวัดเป็นเดือน ในกรณีที่ไม่มีข้อมูลให้ใส่ค่า 99 เพื่อแจ้งโปรแกรมว่าเป็น missing value

diameter เป็นตัวแปรเก็บข้อมูลเป็นตัวแปรเก็บข้อมูลขนาดของก้อนเดี่ยวที่แพทย์ลงบันทึกไว้ในแฟ้มประวัติผู้ป่วย บันทึกเป็นแบบ numerical โดยหน่วยการวัดเป็นเซนติเมตร

type เป็นตัวแปรเก็บข้อมูลชนิดของก้อนเดี่ยวตามลักษณะทางคลินิก บันทึกเป็นแบบ string โดยกำหนดให้ c = cystic nodule , s = solid nodule , m = mixed cystic-solid nodule , na = missing value

ในกรณีที่ไม่ว่าเป็นcystic หรือระบุว่า เป็น cystic แต่แจ้งในรายละเอียดว่ามีเพียง fluid ติดปลายเข็มเท่านั้นจะถือว่าเป็น solid

ในกรณีที่ไม่วะนุว่าเป็นชนิดใดแต่บันทึกว่ามี colloid โดยไม่วะนุปริมาณซึ่งสันนิษฐานว่าได้ปริมาณออกมาน้อยมาก ดังนั้นจะถือว่าเป็น solid

ในกรณีที่ไม่วะนุว่าเป็นชนิดใดแต่บันทึกว่าเป็นก้อนขนาดเล็กกว่า 1 ซม. และไม่มีการเปลี่ยนแปลงในระหว่างการติดตามรักษาเป็นเวลามากกว่า 6 เดือน ยังถือว่าเป็น solid

fna เป็นตัวแปรเก็บข้อมูลผลการตรวจ fine needle aspiration จะลงบันทึกเป็นแบบ string ดังนี้ c หมายถึง colloid , cnt หมายถึง colloid with no tumor cell , chc หมายถึง colloid hypercellular, csc หมายถึง colloid with some clumps of normal thyroid epithelial , nt หมายถึง no tumor cells, sfn หมายถึง suspicious follicular neoplasia, l หมายถึง lymphocyte infiltration , pos หมายถึง malignant cells found, na และ 99 หมายถึง missing value

treat เป็นตัวแปรเก็บข้อมูลว่าผู้ป่วยได้รับยาไอโธรอกซินในการรักษาหรือไม่ โดยเก็บค่าเป็น string กำหนดให้ 0 หมายถึงไม่ได้รับยาไอโธรอกซิน , 1 หมายถึงได้รับยาไอโธรอกซินในการรักษา

treatday เป็นตัวแปรเก็บข้อมูลวัน เดือน ปี ที่มาพบแพทย์ที่คลินิกครั้งสุดท้าย

lastfu เป็นตัวแปรเก็บข้อมูลวัน เดือน ปี ที่มาพบแพทย์ที่คลินิกครั้งสุดท้าย

lastdiam เป็นตัวแปรเก็บข้อมูลขนาดของก้อนเดี่ยวที่แพทย์ลงบันทึกไว้ในแฟ้มประวัติผู้ป่วยในการตรวจครั้งสุดท้าย บันทึกเป็นแบบ numerical โดยหน่วยการวัดเป็นเซนติเมตร และกำหนด 99 เป็น missing value

treatdur เป็นตัวแปรเก็บข้อมูลระยะเวลาการติดตามการรักษาที่คลินิกเป็นวัน นับจากวันแรกถึงวันที่มาครั้งสุดท้าย เป็นตัวแปรที่ได้จากการคำนวณโดยโปรแกรม SPSS โดยใช้ function ctime.days () กำหนดให้ $treatdu = ctime.days(lastfu - treatday)$ ค่าที่ออกมาเป็นจำนวนวัน เก็บข้อมูลแบบ numerical

treatmo เป็นตัวแปรเก็บข้อมูลระยะเวลาการติดตามการรักษาที่คลินิกเป็นเดือน นับจากวันแรกถึงวันที่มาครั้งสุดท้าย เป็นตัวแปรที่ได้จากการคำนวณโดยโปรแกรม SPSS โดยกำหนดให้ $treatmo = treatdu / 30$ ค่าที่ออกมาเป็นจำนวน gfnvo เก็บข้อมูลแบบ numerical

diaratio เป็นตัวแปรเก็บข้อมูลสัดส่วนของ ขนาดของก้อนที่แพทย์วัดในครั้งสูงสุด ทำต่อขนาดของก้อนที่แพทย์วัดในครั้งแรก $dratio$ เท่ากับ $lastdm/diam$

volratio เป็นตัวแปรเก็บข้อมูลสัดส่วนของ ปริมาตรของก้อนที่มาพบแพทย์ในครั้งสูงสุดทำต่อปริมาตรของก้อนที่มาพบแพทย์ในครั้งแรก $vratio = 0.6 \times \pi \times lastdm^3 / 0.6 \times \pi \times diam^3 = dratio^3$

result เป็นตัวแปรเก็บข้อมูลระบุว่าในผู้ป่วยรายนั้นๆ มีการลดปริมาตรของก้อนเดี่ยวลงเท่ากับหรือมากกว่า ร้อยละ 50 หรือไม่ ได้มาจากการตรวจนับจำนวนโดยโปรแกรม SPSS โดยกำหนดให้ $result = 1$ ถ้า $vratio \leq 0.5$ และใส่ค่า 0 ในผู้ป่วยที่เหลือที่โปรแกรมคำนวณค่า $result$ ไม่เท่ากับ 1 เก็บค่าตัวแปร $result$ เป็นแบบ string

ผลการวิเคราะห์

1. จำนวนผู้ป่วย Solitary thyroid nodlue จากการตรวจบันทึกประวัติผู้ป่วยใหม่ของคลินิกหทัยรอยด์จำนวน 1000 รายซึ่งเข้ามาตั้งแต่ มกราคม ถึง พฤษภาคม 2541 พบผู้ป่วยที่เป็น Solitary thyroid nodlue จำนวน 215 รายจากจำนวนผู้ป่วยใหม่ของคลินิกหทัยรอยด์จำนวน 1000 ราย ตาม print out ข้อมูลที่แนบมาด้วยนี้

2. ชนิดของ Solitary thyroid nodlue โดยการตรวจนับจำนวนของโปรแกรม SPSS ได้ อัตราส่วนและเปอร์เซ็นต์ของชนิดของ Solitary thyroid nodlue โดยพบเป็น Solid solitary thyroid nodule 135 คน ดังตารางข้างล่างนี้

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

type of nodule					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	cystic	23	10.7	11.3	11.3
	mixed	45	20.9	22.2	33.5
	solid	135	62.8	66.5	100.0
	Total	203	94.4	100.0	
Missing	no data	12	5.6		
	Total	12	5.6		
Total		215	100.0		

1. ลักษณะของ Solid Solitary thyroid nodule 135 ราย มีดังนี้

1.1 Solid Solitary thyroid nodule ที่ได้รับการติดตามที่คลินิกมากกว่า 2 เดือนมีอยู่ 88 ราย เป็นผู้ได้รับการรักษาด้วย ลิวไทรอกซิน 76 ราย ไม่ได้ยา ลิวไทรอกซิน 12 ราย ดังตารางนี้

TREAT					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	no LT4	12	13.6	13.6	13.6
	LT4	76	86.4	86.4	100.0
	Total	88	100.0	100.0	
Total		88	100.0		

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
AGE	52	18	68	39.15	12.96
DIAMETER	88	.5	6.0	2.806	1.269
DURATION	62	.1	240.0	21.129	37.807
LASTDIAM	88	.0	5.5	1.905	1.321
VOLRATIO	88	.00	4.63	.6862	.8697
Valid N (listwise)	39				

1.2 Solid Solitary thyroid nodule ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเลโวไทรอกซินมากกว่า 2 เดือนมีอยู่ 76 ราย แล้วนับแยกผู้ป่วยที่ก่อนมีปริมาตรลดลงมากกว่า 50% ซึ่งตัวแปร result จะให้ค่าเท่ากับ 1 และผู้ป่วยที่ก่อนมีปริมาตรลดลงน้อยกว่า 50% ซึ่งตัวแปร result จะให้ค่าเท่ากับ 0 ส่งผลให้โปรแกรมนับ frequency ของ result คำนวณได้ว่า มีสัดส่วนของผู้ป่วยร้อยละ 69.7 ที่ปริมาตรของก้อนเดี่ยว ลดลงมากกว่าครึ่งหนึ่ง ส่วนผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาว่า มีสัดส่วนของผู้ป่วยร้อยละ 30.3 ที่ปริมาตรของก้อนเดี่ยว ลดลงมากกว่าครึ่งหนึ่ง ดังตารางข้างล่างนี้

PROPORTION OF TREATED PATIENT WITH VOLUME REDUCTION

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid .00	23	30.3	30.3	30.3
1.00	53	69.7	69.7	100.0
Total	76	100.0	100.0	
Total	76	100.0		

PROPORTION OF UNTREATED PATIENT WITH VOLUME REDUCTION					
RESULT					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	.00	25	65.8	65.8	65.8
	1.00	13	34.2	34.2	100.0
Total		38	100.0	100.0	
Total		38	100.0		

1.3 ผู้ป่วยที่มี Solid Solitary thyroid nodule ที่ได้รับการรักษาและไม่ได้รับการรักษาด้วยยาไลโวไทรอกซิน ด้วยสาเหตุต่างๆ มีความแตกต่างกันในค่าเฉลี่ยของอายุ($P < 0.05$) และ

1.4 ระยะเวลาของการมีก้อน ($P < 0.05$) แต่ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางของก้อน เมื่อแรกพบแพทย์ไม่แตกต่างกัน ตามรายละเอียดในตาราง

Group Statistics					
	TREAT	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
AGE	no LT4	9	51.67	9.33	3.11
	LT4	43	36.53	12.12	1.85
DIAMETER	no LT4	12	2.933	1.017	.294
	LT4	76	2.786	1.309	.150
DURATION	no LT4	10	55.100	77.995	24.664
	LT4	52	14.596	19.140	2.654

สรุปผลการวิเคราะห์

มีสัดส่วนของผู้ป่วยร้อยละ 69.7 ที่ได้รับการรักษาด้วยยาลิโวโทรอกซิน จะมีปริมาตรของก้อนเดี่ยว ลดลงมากกว่าครึ่งหนึ่ง ส่วนผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาว่า มีสัดส่วนของผู้ป่วยร้อยละ 34.2 ที่ปริมาตรของก้อนเดี่ยว ลดลงมากกว่าครึ่งหนึ่ง และมีความแตกต่างกันในค่าเฉลี่ยของอายุ และระยะเวลาของการมีก้อน แต่ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางของก้อน เมื่อแรกพบแพทย์ไม่แตกต่างกัน



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ข

แบบฟอร์มที่ใช้ในการเก็บข้อมูล

code วิจัยที่.....

กลุ่ม (1). LT4 (2). Placebo

ชื่อ.....นามสกุล.....HN.....TN.....

เพศ.....อายุ.....ส่วนสูง.....น้ำหนัก.....หมายเลขโทรศัพท์.....

ที่อยู่.....

ข้อมูลพื้นฐาน

(1.) ภูมิภาคก่อนมีก้อน 3 ปี.....(2.) ระยะเวลาที่มีก้อน.....

(3.) ขนาดก้อนที่คลำได้.....(4.) FT4.....TSH.....Labอื่น.....

(5.) ผลU/Sครั้งแรก.....

(6.) ปริมาณวันสิ้นสุดโครงการ.....

(7.) sign consent

ข้อมูลเพื่อการ Follow Up

น้ำดี							
ขนาดก้อน							
ผล U/S							
FT4							
TSH							
Lab อื่น							
หมายเหตุ							

สรุปผลการศึกษา

1. ความแตกต่างขนาดโดยการตรวจของแพทย์.....

2. ความแตกต่างขนาดโดยU/S.....

3. ความพึงพอใจของผู้ป่วย 1.(ยุบมาก).....2.(ยุบปานกลาง).....3.(ยุบน้อย).....

ภาคผนวก ค

ใบยินยอมเข้าร่วมในการศึกษาวิจัย

หน่วยต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิซึม
ภาควิชาอายุรศาสตร์ รพ. จุฬาลงกรณ์

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว.....
อายุ.....ปี ได้รับทราบข้อมูลและรายละเอียดเกี่ยวกับการศึกษาเปรียบเทียบการใช้ยาเพื่อรักษา
ก้อนในต่อมธัยรอยด์ และการตรวจอุลตราซาวนด์ต่อมธัยรอยด์แล้ว

ข้าพเจ้ามีความประสงค์ที่จะเข้าร่วมในการศึกษานี้ด้วยความเต็มใจ โดยไม่ได้ถูก
บังคับแต่อย่างใด ข้าพเจ้ายินดีให้ความร่วมมือในการศึกษาวิจัย อย่างไรก็ตาม ข้าพเจ้าสงวนสิทธิ์ที่จะ
ยกเลิกการร่วมโครงการวิจัยนี้ ในกรณีที่ข้าพเจ้าเห็นว่าการศึกษาวิจัยนี้มีผลที่ไม่พึงประสงค์ต่อตัว
ข้าพเจ้า

ลงชื่อ.....

(.....)

ผู้เข้าร่วมโครงการศึกษา

ลงชื่อ.....

(.....)

พยาน

ลงชื่อ.....

(.....)

พยาน

ประวัติผู้ทำวิทยานิพนธ์

นายจิระพงศ์ อุกะโชค เกิดเมื่อวันที่ 11 กรกฎาคม พ.ศ. 2501 ที่จังหวัด กรุงเทพมหานคร จบการศึกษาระดับปริญญาตรี จากคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อปี พ.ศ. 2525 หลังจากนั้นได้เข้าเป็นแพทย์ฝึกหัดที่โรงพยาบาลจังหวัดขอนแก่นเป็นเวลา 1 ปี และออกไปรับราชการเป็น นายแพทย์ผู้อำนวยการโรงพยาบาลชุมชนเวียงน้อย อำเภอเวียงน้อย จังหวัดขอนแก่น ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2526 ถึง 2530 จากนั้นได้เข้ามาเป็นแพทย์ประจำบ้าน ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาฯ ในปี พ.ศ. 2530 และได้รับวุฒิมัธยมศึกษาอายุรศาสตร์ ในปี พ.ศ. 2533 จากนั้นได้ออกไปปฏิบัติงานเป็นอายุรแพทย์อิสระเป็นเวลา 10 ปี ปัจจุบัน กำลังศึกษาต่อ เป็น Fellow ปีที่ 2 สาขาวิชาต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิซึม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย