



# คำแนะนำ

## สำหรับภาวะความผิดปกติของต่อมไทรอยด์

### พ.ศ. ๒๕๖๘

จัดทำโดย

สมาคมต่อมไร้ท่อแห่งประเทศไทย

## คำแนะนำสำหรับภาวะความผิดปกติของต่อมไทรอยด์ พ.ศ. ๒๕๖๘

Copyright ©2025 by The Endocrine Society of Thailand.

All right reserved.

© สงวนลิขสิทธิ์โดย สมาคมต่อมไร้ท่อแห่งประเทศไทย

เลขมาตรฐานสากลประจำหนังสือ 978-616-94040-3-3

พิมพ์ครั้งที่ 1 : เมษายน 2568 จำนวน 1,000 เล่ม

ข้อมูลทางบรรณานุกรมของสำนักหอสมุดแห่งชาติ

National Library of Thailand Cataloging in Publication Data

คำแนะนำสำหรับภาวะความผิดปกติของต่อมไทรอยด์ พ.ศ. ๒๕๖๘. -- กรุงเทพฯ : สมาคมต่อมไร้ท่อแห่งประเทศไทย, 2568.

168 หน้า.

1. ต่อมไทรอยด์ -- โรค. I. ชื่อเรื่อง.

616.44

ISBN 978-616-94040-3-3

จัดทำโดย : สมาคมต่อมไร้ท่อแห่งประเทศไทย

ผู้ออกแบบปก : พญ.อิสริย์ รัตตสาร

พิมพ์ที่ : ห้างหุ้นส่วนจำกัด เรือนแก้วการพิมพ์

เลขที่ 947 ถนนอรุณอมรินทร์ แขวงศิริราช เขตบางกอกน้อย กรุงเทพมหานคร 10700

โทรศัพท์ 0-2411-1523, 0-2412-6552 โทรสาร 0-2866-3248

## คำนำ

เนื่องจากในปัจจุบันมีความรู้ใหม่เกิดขึ้นมากมาย คณะกรรมการสมาคมต่อมไร้ท่อแห่งประเทศไทยจึงมีดำริให้มีการปรับปรุง “คำแนะนำสำหรับภาวะความผิดปกติของต่อมไทรอยด์” ฉบับเดิมขึ้นใหม่ ในนามของสมาคมต่อมไร้ท่อแห่งประเทศไทย ผมขอขอบคุณแพทย์หญิงชุตินธร ศรีพระประแดง และคณะอนุกรรมการทุกท่านที่ได้กรุณาเสียสละเวลาอันมีค่าช่วยกันจัดทำหนังสือ “คำแนะนำสำหรับภาวะความผิดปกติของต่อมไทรอยด์ พ.ศ. ๒๕๖๘” และขอขอบคุณคณะกรรมการบริหารสมาคมต่อมไร้ท่อแห่งประเทศไทย ที่ช่วยสนับสนุนให้มีการจัดพิมพ์เพื่อเผยแพร่ให้เกิดประโยชน์ทางวิชาการ ซึ่งจะเป็นจุดเริ่มต้นที่ดีและทำให้เกิดการพัฒนาในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคไทรอยด์ของประเทศอย่างต่อเนื่องต่อไป

ศาสตราจารย์คลินิก นายแพทย์ชัชชาญ ดีโรจนวงศ์  
นายกสมาคมต่อมไร้ท่อแห่งประเทศไทย



(4) + คำแนะนำสำหรับภาวะความผิดปกติของต่อมไทรอยด์ พ.ศ. ๒๕๖๘

## รายนามคณะอนุกรรมการจัดทำ

### คำแนะนำสำหรับภาวะความผิดปกติของต่อมไทรอยด์ พ.ศ. ๒๕๖๘

นายแพทย์ชัยชาญ	ดีโรจนวงศ์	ประธาน
แพทย์หญิงอภัสณี	บุญญาวรรกุล	กรรมการ
แพทย์หญิงสว่างจิต	สุรอมรกุล	กรรมการ
นายแพทย์ฉัตรเลิศ	พงษ์ไชยกุล	กรรมการ
แพทย์หญิงวัลยา	จงเจริญประเสริฐ	กรรมการ
แพทย์หญิงระวีวรรณ	เลิศวัฒนารักษ์	กรรมการ
นายแพทย์ธาดา	คุณาวิศรุต	กรรมการ
แพทย์หญิงณัฐิณี	จรัสเจริญวิทยา	กรรมการ
แพทย์หญิงปนัดดา	ศรีจอมขวัญ	กรรมการ
แพทย์หญิงธิตินันท์	ตรีสรานูวัฒนา	กรรมการ
แพทย์หญิงนิพัทธวรรณ	ไวยะนันท์	กรรมการ
แพทย์หญิงอรณิชา	สุนทรไลหะนะกุล	กรรมการ
แพทย์หญิงชุติษฐ	ศรีพระประแดง	กรรมการและเลขานุการ

## หลักการของคำแนะนำ

สำหรับภาวะความผิดปกติของต่อมไทรอยด์ พ.ศ. ๒๕๖๘

คำแนะนำนี้เป็นเครื่องมือส่งเสริมคุณภาพของการบริการโรคต่อมไทรอยด์ที่เหมาะสมกับทรัพยากรและเงื่อนไขของสังคมไทย โดยหวังผลในการส่งเสริมและพัฒนาการบริการโรคต่อมไทรอยด์ให้มีประสิทธิภาพ เกิดประโยชน์สูงสุดและคุ้มค่า ข้อเสนอแนะต่าง ๆ ในคำแนะนำนี้ ไม่ใช่ข้อบังคับของการปฏิบัติ ผู้ใช้สามารถปฏิบัติแตกต่างไปจากข้อเสนอแนะนี้ได้ ในกรณีที่สถานการณ์แตกต่างออกไป หรือมีข้อจำกัดของสถานบริการและทรัพยากร หรือมีเหตุผลที่สมควรอื่น ๆ โดยใช้วิจารณญาณซึ่งเป็นที่ยอมรับและอยู่บนพื้นฐานหลักวิชาการและจรรยาบรรณ



(6) + คำแนะนำสำหรับภาวะความผิดปกติของต่อมไทรอยด์ พ.ศ. ๒๕๖๘

## คำชี้แจงน้ำหนักคำแนะนำ และคุณภาพหลักฐาน

### น้ำหนักคำแนะนำ (Strength of Recommendation)

**น้ำหนักคำแนะนำ ++** หมายถึง ความมั่นใจของคำแนะนำให้ทำอยู่ในระดับสูง เพราะมาตรการดังกล่าวมีประโยชน์อย่างยิ่งต่อผู้ป่วยและคุ้มค่า (cost effective) **“ควรทำ”**

**น้ำหนักคำแนะนำ +** หมายถึง ความมั่นใจของคำแนะนำให้ทำอยู่ในระดับปานกลาง เนื่องจากมาตรการดังกล่าวอาจมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยและอาจคุ้มค่าในภาวะจำเพาะ **“น่าทำ”**

**น้ำหนักคำแนะนำ +/-** หมายถึง ความมั่นใจยังไม่เพียงพอในการให้คำแนะนำ เนื่องจากมาตรการดังกล่าวยังมีหลักฐานไม่เพียงพอในการสนับสนุนหรือคัดค้านว่าอาจมีหรืออาจไม่มีประโยชน์ต่อผู้ป่วย และอาจไม่คุ้มค่า แต่ไม่ก่อให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วยเพิ่มขึ้น ดังนั้นการตัดสินใจกระทำขึ้นอยู่กับปัจจัยอื่น ๆ **“อาจทำหรือไม่ทำ”**

**น้ำหนักคำแนะนำ -** หมายถึง ความมั่นใจของคำแนะนำห้ามทำอยู่ในระดับปานกลาง เนื่องจากมาตรการดังกล่าวไม่มีประโยชน์ต่อผู้ป่วยและไม่คุ้มค่า หากไม่จำเป็น **“ไม่น่าทำ”**

**น้ำหนักคำแนะนำ --** หมายถึง ความมั่นใจของคำแนะนำห้ามทำอยู่ในระดับสูง เพราะมาตรการดังกล่าวอาจเกิดโทษหรือก่อให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วย **“ไม่ควรทำ”**

### คุณภาพหลักฐาน (Quality of Evidence)

**คุณภาพหลักฐานระดับ 1** หมายถึง หลักฐานที่ได้จาก

1.1 การทบทวนแบบมีระบบ (systematic review) จากการศึกษาแบบกลุ่มสุ่มตัวอย่าง-ควบคุม (randomized-controlled clinical trial) หรือ

1.2 การศึกษาแบบกลุ่มสุ่มตัวอย่าง-ควบคุมที่มีคุณภาพดีเยี่ยมอย่างน้อย 1 ฉบับ (well-designed randomized-controlled clinical trial)

**คุณภาพหลักฐานระดับ 2** หมายถึง หลักฐานที่ได้จาก

2.1 การทบทวนแบบมีระบบของการศึกษาควบคุมแต่ไม่ได้สุ่มตัวอย่าง (non-randomized controlled clinical trial) หรือ

2.2 การศึกษาควบคุมแบบไม่สุ่มตัวอย่างที่มีคุณภาพดีเยี่ยม (well-designed non-randomized controlled clinical trial) หรือ

2.3 หลักฐานจากรายงานการศึกษาตามแผนติดตามเหตุไปหาผล (cohort) หรือการศึกษาวิเคราะห์ควบคุมกรณีย้อนหลัง (case control analytic studies) ที่ได้รับการออกแบบวิจัยเป็นอย่างดีซึ่งมาจากสถาบันหรือกลุ่มวิจัยมากกว่าหนึ่งแห่ง/กลุ่ม หรือ

2.4 หลักฐานจากพหุกาลานุกรม (multiple time series) ซึ่งมีหรือไม่มีมาตรการดำเนินการ หรือหลักฐานที่ได้จากการวิจัยทางคลินิกรูปแบบอื่นหรือทดลองแบบไม่มีการควบคุมซึ่งมีผลประจักษ์ถึงประโยชน์หรือโทษจากการปฏิบัติตามมาตรการที่เด่นชัดมาก เช่น ผลของการนำยาเพนนิซิลินมาใช้ในราว พ.ศ. 2480 จะได้รับการจัดอยู่ในหลักฐานประเภทนี้

**คุณภาพหลักฐานระดับ 3** หมายถึง หลักฐานที่ได้จาก

3.1 การศึกษาพรรณนา (descriptive studies) หรือ

3.2 การศึกษาควบคุมที่มีคุณภาพพอใช้ (fair-designed controlled clinical trial)

**คุณภาพหลักฐานระดับ 4** หมายถึง หลักฐานที่ได้จาก

4.1 รายงานของคณะกรรมการผู้เชี่ยวชาญ ประกอบด้วยความเห็นพ้องหรือฉันทามติ (consensus) ของคณะผู้เชี่ยวชาญบนพื้นฐานประสบการณ์ทางคลินิก หรือ

4.2 รายงานอนุกรมผู้ป่วยจากการศึกษาในประชากรต่างกลุ่ม และคณะผู้ศึกษาต่างคณะอย่างน้อย 2 ฉบับรายงานหรือความเห็นที่ไม่ได้ผ่านการวิเคราะห์แบบมีระบบ เช่น เกร็ดรายงานผู้ป่วยเฉพาะราย (anecdotal report) ความเห็นของผู้เชี่ยวชาญเฉพาะรายจะไม่ได้รับการพิจารณาว่าเป็นหลักฐานที่มีคุณภาพในการจัดทำคำแนะนำนี้



## สารบัญ

คำนำ.....	(3)
รายนามคณะกรรมการจัดทำ คำแนะนำสำหรับภาวะความผิดปกติของต่อมไทรอยด์ พ.ศ. ๒๕๖๘.....	(4)
หลักการคำแนะนำสำหรับภาวะความผิดปกติของต่อมไทรอยด์ พ.ศ. ๒๕๖๘.....	(5)
คำชี้แจงคุณภาพของหลักฐานและระดับคำแนะนำ.....	(6)
คำแนะนำก่อนที่ต่อมไทรอยด์.....	2
คำแนะนำภาวะไทรอยด์เป็นพิษ.....	42
คำแนะนำภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์.....	92
คำแนะนำ Subclinical thyroid disorders.....	104
ภาคผนวก	
มะเร็งที่ต่อมไทรอยด์.....	124
การแปลผลการตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์.....	134
โรคไทรอยด์ในหญิงตั้งครรภ์.....	151

คำแนะนำ  
สำหรับภาวะความผิดปกติของต่อมไทรอยด์  
พ.ศ. ๒๕๖๘

# ก้อนที่ต่อมไทรอยด์

## คำนิยาม

ก้อนที่ต่อมไทรอยด์ หมายถึง ก้อนที่สามารถแยกออกจากเนื้อของต่อมไทรอยด์ได้อย่างชัดเจนเมื่อทำการตรวจด้วยวิธีทางรังสีวิทยา โดยอาจเป็นก้อนเดี่ยวหรือหลายก้อน ในกรณีที่คลำพบว่ามีลักษณะคล้ายก้อนที่ต่อมไทรอยด์ แต่เมื่อตรวจทางรังสีวิทยาแล้วพบว่าก้อนดังกล่าวเกิดจากลักษณะพื้นผิวของต่อมไทรอยด์ที่ขรุขระและติดต่อกันเป็นเนื้อเดียวกับต่อมไทรอยด์ ลักษณะเช่นนี้ไม่จัดเป็นก้อนที่ต่อมไทรอยด์

## ระบาดวิทยา

ในระยะเวลา 3-4 ปีที่ผ่านมา มีรายงานพบความชุกของโรคนี้เพิ่มขึ้น ส่วนหนึ่งเป็นผลมาจากการตรวจพบด้วยวิธีทางรังสีวิทยาที่มีความละเอียดสูง โดยพบว่าความชุกของก้อนที่ต่อมไทรอยด์สูงถึงร้อยละ 68 ของประชากร ทั้งนี้ความชุกของโรคแตกต่างกันขึ้นอยู่กับวิธีการตรวจหาก้อนที่ต่อมไทรอยด์ การตรวจร่างกายพบความชุกร้อยละ 4-7<sup>1</sup> การตรวจทางรังสีวิทยาด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงพบความชุกร้อยละ 20-76<sup>2-4</sup> การตรวจด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT) หรือคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) พบความชุกร้อยละ 15 การตรวจด้วย 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18F-FDG-PET) พบความชุกร้อยละ 1-2<sup>5</sup> และมีรายงานพบความชุกสูงถึงร้อยละ 50 จากการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ และร้อยละ 65 จากการตรวจศพหลังการเสียชีวิต<sup>6</sup> นอกจากนี้พบความชุกของก้อนเดี่ยวที่ต่อมไทรอยด์มากกว่า 1 ก้อน จากการตรวจทางรังสีวิทยาร้อยละ 20-48<sup>2,3</sup> ปัจจุบันยังไม่มีรายงานถึงความชุกของโรคอย่างเป็นระบบในประเทศไทย

ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดก้อนที่ต่อมไทรอยด์ ได้แก่ เพศหญิง<sup>7</sup> ผู้สูงอายุ<sup>1</sup> ดัชนีมวลกายสูง การสูบบุหรี่<sup>8</sup> ปริมาณไอโอดีนที่ได้รับ<sup>9</sup> การได้รับรังสีตั้งแต่วัยเด็ก<sup>10,11</sup> โดยอัตราการเกิดก้อนที่ต่อมไทรอยด์ในผู้ที่ได้รับรังสีตั้งแต่วัยเด็กสูงถึงร้อยละ 2 ต่อปี

## สาเหตุของก้อนที่ต่อมไทรอยด์

ในปี ค.ศ. 2022 World Health Organization (WHO)<sup>12</sup> ได้จำแนกสาเหตุของก้อนที่ต่อมไทรอยด์ตามพยาธิวิทยา ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงสาเหตุของก้อนที่ต่อมไทรอยด์ตามประกาศของ WHO 5<sup>th</sup> edition<sup>12</sup>

ความผิดปกติแต่กำเนิด	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Thyroglossal duct cyst</li> <li>2. Other congenital thyroid abnormalities</li> </ol>
<b>เนื้องอกที่เกิดจาก Follicular cell</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. เนื้องอกที่ไม่ใช่มะเร็ง (Benign tumors)</li> <li>2. เนื้องอกที่เป็นมะเร็งไม่รุนแรง (Low-risk neoplasms)</li> <li>3. เนื้องอกที่เป็นมะเร็ง (Malignant neoplasms)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Thyroid follicular nodular disease</li> <li>2. Follicular adenoma</li> <li>3. Follicular adenoma with papillary architecture</li> <li>4. Oncocytic adenoma of the thyroid</li> <li>1. Non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFT-P)</li> <li>2. Thyroid tumors of uncertain malignant potential</li> <li>3. Hyalinizing trabecular tumor</li> <li>1. Follicular thyroid carcinoma</li> <li>2. Invasive encapsulated follicular variant papillary carcinoma</li> <li>3. Papillary thyroid carcinoma</li> <li>4. Oncocytic carcinoma of the thyroid</li> <li>5. Follicular-derived carcinomas, high-grade               <ol style="list-style-type: none"> <li>5.1. Differentiated high-grade thyroid carcinoma</li> <li>5.2. Poorly differentiated thyroid carcinoma</li> </ol> </li> <li>6. Anaplastic follicular cell-derived thyroid carcinoma</li> </ol>
มะเร็งไทรอยด์ที่เกิดจาก C-cell	Medullary thyroid carcinoma
มะเร็งไทรอยด์ที่เกิดจาก C-cell และ follicular cell	
มะเร็งไทรอยด์ที่เกิดจากเซลล์ต่อมน้ำลาย	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mucoepidermoid carcinoma of the thyroid</li> <li>2. Secretory carcinoma of salivary gland type</li> </ol>
มะเร็งไทรอยด์ที่เกิดจากต้นกำเนิดที่ไม่ชัดเจน	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sclerosing mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia</li> <li>2. Cribriform morular thyroid carcinoma</li> </ol>



#### 4 + คำแนะนำสำหรับภาวะความผิดปกติของต่อมไทรอยด์ พ.ศ. ๒๕๖๘

เนื้องอกต่อมไทมัสที่อยู่ในต่อมไทรอยด์	1. Thymoma family 2. Spindle epithelial tumor with thymus-like elements 3. Thymic carcinoma family
มะเร็งไทรอยด์จากตัวอ่อน	Thyroblastoma

### การประเมินผู้ป่วยที่มีก้อนที่ต่อมไทรอยด์

มีความจำเป็นต้องประเมินผู้ป่วย เนื่องจากก้อนที่ต่อมไทรอยด์ก่อให้เกิดปัญหาได้ 3 ประการ ได้แก่

#### 1. มะเร็งที่ต่อมไทรอยด์

ความชุกของมะเร็งในผู้ป่วยที่มีก้อนที่ต่อมไทรอยด์เฉลี่ยอยู่ที่ร้อยละ 5-13 ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ ได้แก่ ประวัติการฉายแสงที่คอและศีรษะตั้งแต่วัยเด็ก ประวัติการได้รับกัมมันตภาพรังสีจากสิ่งแวดล้อม<sup>13-15</sup> ประวัติโรคมะเร็งในครอบครัว ได้แก่ โรค multiple endocrine neoplasia syndrome (MEN) type 2, familial adenomatous polyposis, Cowden disease, Carney's complex นอกจากนี้ความเสี่ยงของมะเร็งที่ต่อมไทรอยด์ขึ้นอยู่กับวิธีการตรวจพบก้อน เช่น กรณีที่ตรวจพบจากการทำ PET scan ความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งที่ต่อมไทรอยด์อาจสูงถึงร้อยละ 55<sup>16</sup>

#### 2. ภาวะไทรอยด์เป็นพิษจากก้อนสร้างฮอร์โมนมากผิดปกติ (autonomous)

พบบ่อยในพื้นที่ที่ได้รับไอโอดีนไม่เพียงพอ โดยมักเกิดจากโรคก้อนหลายก้อนที่ต่อมไทรอยด์หลายก้อน (thyroid follicular nodular disease; multiple thyroid nodules) ซึ่งอาจเป็นผลข้างเคียงจากการได้รับสารไอโอดีนปริมาณมาก

#### 3. ก้อนโตจนกดเบียดอวัยวะข้างเคียง

ได้แก่ หลอดลม เส้นเลือดแดงใหญ่ และเส้นเสียง ซึ่งเกิดได้ทั้งจากก้อนที่เป็นมะเร็งและไม่เป็นมะเร็ง (thyroid follicular nodular disease)

ขั้นตอนการประเมินประกอบด้วย การซักประวัติและตรวจร่างกาย การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อตรวจระดับฮอร์โมนไทรอยด์ การตรวจด้วยอัลตราซาวนด์และเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ การตรวจทางเซลล์วิทยาด้วยเข็มขนาดเล็ก (fine-needle aspiration biopsy หรือ FNAB) การตรวจทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์ และการทดสอบระดับโมเลกุล (molecular testing) เพื่อหาความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งที่ต่อมไทรอยด์ อย่างไรก็ตามพบว่าลักษณะทางคลินิก ผลตรวจทางรังสีวิทยา และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการอาจให้ข้อมูลที่แตกต่างกัน ซึ่งอาจส่งผลต่อการประเมินความเสี่ยง ดังนั้นการใช้ผลตรวจหลายอย่างร่วมกันจะช่วยเพิ่มความแม่นยำในการวินิจฉัย การวางแผนการรักษาและติดตามผลในผู้ป่วย ดังตารางที่ 2<sup>8</sup>

ตารางที่ 2 ความเสี่ยงของการตรวจพบมะเร็งที่ต่อมไทรอยด์จากการประเมินผู้ป่วยด้วยวิธีต่าง ๆ<sup>8</sup>

ปัจจัยเสี่ยงของ การเกิดมะเร็งที่ต่อมไทรอยด์	ความเสี่ยงของ การเกิดมะเร็งที่ต่อมไทรอยด์ (ร้อยละ)
ตรวจพบก้อนที่ไทรอยด์ขนาดมากกว่า 1 เซนติเมตร	7-15
<b>ลักษณะผู้ป่วย</b> - เพศ  - อายุ	20-30 ในผู้ชาย; 10-20 ในผู้หญิง  20-30 ในกลุ่มอายุ 18-50 ปี; 10-20 ในกลุ่มอายุ > 50 ปี
<b>การตรวจทางห้องปฏิบัติการ</b> - ระดับ TSH สูง - ระดับ Antibody ต่อ TPO สูง	20-40  20-30
<b>การตรวจทางรังสีวินิจฉัย</b> - Cystic portion > 95% จากการตรวจอัลตราซาวนด์ - Spongiform parenchyma จากการตรวจอัลตราซาวนด์ - Functioning (hot) nodule จากการตรวจ <sup>125</sup> I scintigraphy - Single high-risk จากการตรวจอัลตราซาวนด์ - Multiple high risk จากการตรวจอัลตราซาวนด์ - Fluorodeoxyglucose avidity จากการตรวจ PET scan	< 2 5 < 2 15-30 50-80 25-40
<b>การตรวจทางเซลล์วิทยาด้วยเข็มขนาดเล็ก</b> - Nondiagnostic/unsatisfactory - Benign - Atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance - Follicular neoplasm/suspicious for a follicular neoplasm - Suspicious for malignancy - Malignancy	1-10% < 4 15-30 20-35 60-75 > 97
<b>การทดสอบระดับโมเลกุล</b> - BRAF V600E mutation - RET/PTC translocation - RAS mutation - Abnormal RNA gene expression	> 95 > 95 40-60 50-60

คำย่อ: PET, positron emission tomography; TPO, thyroid peroxidase



## การประเมินทางคลินิก<sup>17</sup>

เนื่องจากผู้ป่วยที่มีก้อนที่ต่อมไทรอยด์ส่วนใหญ่ไม่มีอาการ ในทางเวชปฏิบัติจึงจำเป็นต้องซักประวัติและตรวจร่างกายเพื่อหาสาเหตุของก้อน ประเมินความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งที่ต่อมไทรอยด์ และตรวจสอบการทำงานของต่อมไทรอยด์ที่อาจผิดปกติ แพทย์ควรพิจารณาปัจจัยเสี่ยงและอาการทางคลินิกที่บ่งชี้ถึงความเสี่ยงของมะเร็งที่ต่อมไทรอยด์ ดังแสดงในตารางที่ 3<sup>13,14,18</sup>

ตารางที่ 3 ปัจจัยทางคลินิกที่บ่งชี้ถึงความเสี่ยงของมะเร็งที่ต่อมไทรอยด์

ประวัติ	ตรวจร่างกาย
<ul style="list-style-type: none"> <li>- เพศชาย</li> <li>- อายุน้อยกว่า 14 ปีหรือมากกว่า 70 ปี</li> <li>- ประวัติมะเร็งที่ต่อมไทรอยด์ในครอบครัว เช่น papillary carcinoma, medullary carcinoma, multiple endocrine neoplasia (MEN) type 2</li> <li>- ประวัติได้รับการฉายรังสีที่บริเวณศีรษะและคอตอนเด็ก</li> <li>- ประวัติก้อนโตเร็ว</li> <li>- มีอาการเสียงแหบ กลืนลำบาก แน่นอึดอัดเวลานอนหงาย</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ก้อนแข็งและขอบเขตไม่เรียบ</li> <li>- ก้อนติดแน่นกับอวัยวะข้างเคียง</li> <li>- ตรวจพบต่อมน้ำเหลืองโตที่คอ</li> <li>- อาการแสดงของหลอดลมส่วนบนอุดกั้น</li> <li>- ตรวจพบเส้นเลือดดำที่หน้าอกโป่งพอง</li> <li>- ตรวจพบการอักเสบกดเจ็บที่ผิวหนังเหนือก้อน</li> <li>- ตรวจพบ Pemberton's sign ซึ่งบ่งบอกถึง substernal goiter</li> </ul>

นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มีก้อนที่ต่อมไทรอยด์ต้องได้รับการซักประวัติ ตรวจหาอาการและอาการแสดงทางคลินิกของภาวะไทรอยด์เป็นพิษหรือภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ และหาสาเหตุของก้อน ได้แก่ ถิ่นที่อยู่อาศัย ประวัติโรคไทรอยด์ในอดีต รวมถึงการใช้ยาที่อาจส่งผลกระทบต่อการทำงานของต่อมไทรอยด์ ได้แก่ lithium, ไอโอดีน, interferon และ amiodarone เป็นต้น

ในการตรวจร่างกาย ขั้นตอนแรกต้องประเมินว่าก้อนที่โตนั้นเป็นก้อนที่ต่อมไทรอยด์จริงหรือไม่ จากนั้นให้ประเมินขนาดของก้อน จำนวนก้อนที่คลำได้ ขอบเขต ลักษณะความนุ่มหรือแข็งของก้อน อาการเจ็บ การยึดติดกับอวัยวะข้างเคียง รวมถึงต่อมน้ำเหลืองที่คอโดยเฉพาะในข้างเดียวกับก้อน นอกจากนี้ควรตรวจหาอาการแสดงที่เกิดจากการกดเบียดอวัยวะข้างเคียงซึ่งพบได้ในผู้ป่วยที่มีก้อนขนาดใหญ่หรือมีหลายก้อนโดยเฉพาะผู้ที่มีก้อนมาเป็นเวลานานหรือผู้เป็นมะเร็งที่ต่อมไทรอยด์ที่มีการลุกลาม เช่น หากก้อนกดเบียดเส้นประสาทสายเสียง (recurrent laryngeal nerve) อาจพบเสียงแหบ สำลักอาหาร หรือหายใจลำบากเนื่องจากสายเสียงเป็นอัมพาต อาการกลืนลำบากมักสัมพันธ์กับก้อนที่มีขนาดตั้งแต่ 3 เซนติเมตรขึ้นไป<sup>19,20</sup> โดยเฉพาะก้อนที่อยู่ด้านซ้ายและด้านหลังของต่อมไทรอยด์<sup>21</sup> กรณีที่ก้อนกดเบียดหลอดลม อาจพบความผิดปกติของ

การหายใจ เช่น เสียงหายใจดังตอนหายใจเข้า (stridor) การตรวจภาพรังสีทรวงอกอาจพบก้อนที่ด้านข้างหลอดลม (paratracheal mass) หรือก้อนในช่องอก (mediastinal mass) นอกจากนี้ อาจตรวจพบเส้นเลือดที่หน้าอกโป่งพอง (superficial vein dilatation) หรือเมื่อทำการตรวจโดยให้ผู้ป่วยยกแขนขึ้นเหนือศีรษะเป็นเวลา 2-3 นาที แล้วเกิดหน้าแดง หน้าซีด เป็นลมหมดสติ เรียกว่า Pemberton's sign

#### คำแนะนำที่ 1: คำแนะนำการซักประวัติและตรวจร่างกายผู้ป่วยที่มีก้อนที่ต่อมไทรอยด์

##### ประวัติ (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 2)

- อายุ
- เพศ
- ประวัติมะเร็งและโรคไทรอยด์ในครอบครัว
- ประวัติการได้รับการฉายแสงที่บริเวณศีรษะและคอ
- ประวัติอัตราการโตของก้อน ขอบเขต ความแข็ง การยึดติดอวัยวะข้างเคียง
- ประวัติการกดเบียดอวัยวะข้างเคียง ได้แก่ กลืนลำบาก เสียงแหบ หายใจลำบาก
- ประวัติโรคไทรอยด์ก่อนหน้านี้อและการรักษา
- ประวัติยาที่ได้รับ
- ประวัติการได้รับไอโอดีนและถิ่นที่อยู่

##### การตรวจร่างกาย (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 2)

- ตรวจต่อมไทรอยด์และต่อมน้ำเหลืองที่คอ เพื่อพิจารณา
  - ขนาด จำนวน ความยึดหยุ่น การยึดติดกับอวัยวะข้างเคียง
  - อาการเจ็บ
  - ลักษณะต่อมน้ำเหลือง
- ตรวจลักษณะที่แสดงถึงการกดเบียดอวัยวะข้างเคียง
- ตรวจอาการแสดงที่บ่งบอกถึงความผิดปกติของการทำงานของต่อมไทรอยด์

#### การตรวจระดับฮอร์โมนทางห้องปฏิบัติการ<sup>17,22,23</sup>

##### การตรวจระดับ thyroid-stimulating hormone (TSH) หรือ thyrotropin

แนะนำให้ตรวจระดับ TSH ในผู้ป่วยทุกราย เนื่องจากพบว่าร้อยละ 5 ของผู้ป่วยที่มีก้อนที่ต่อมไทรอยด์จะมีความผิดปกติของการทำงานของต่อมไทรอยด์ ผู้ป่วยที่มีระดับ TSH ต่ำ บ่งชี้ถึงภาวะไทรอยด์เป็นพิษ ซึ่งอาจเกิดได้จาก Graves' disease ร่วมกับมีก้อนเดี่ยวซึ่งอาจมีมะเร็งซ่อนอยู่ หรือเป็นโรคก้อนเดี่ยวที่สร้างและหลั่งฮอร์โมนไทรอยด์ (toxic adenoma) ซึ่งสองภาวะนี้สามารถวินิจฉัยแยกโรคด้วยการส่งตรวจทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์ เพื่อดูความสามารถในการจับไอโอดีนรังสีของก้อนเทียบกับเนื้อต่อมไทรอยด์ใกล้เคียง (thyroid scintigraphy) โดย



## 8 + คำแนะนำสำหรับภาวะความผิดปกติของต่อมไทรอยด์ พ.ศ. ๒๕๖๘

toxic adenoma จะพบลักษณะ hot nodule ซึ่งมีโอกาสเป็นมะเร็งน้อยมาก<sup>24</sup> และไม่จำเป็นต้องส่งตรวจทางเซลล์วิทยาด้วยเข็มขนาดเล็กเพิ่มเติม ในกรณีที่พบระดับ TSH สูงกว่าค่าปกติ ควรตรวจ TSH ซ้ำและส่งตรวจ FT4 หรือ T4 เพิ่มเติม เพื่อยืนยันภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ รวมทั้งควรตรวจ antibody ต่อ thyroid peroxidase (TPO) เพื่อหาสาเหตุของโรค อย่างไรก็ตาม จากข้อมูลทางระบาดวิทยาในชาวผิวขาว พบว่าระดับ TSH ที่สูงในผู้ที่มีก้อนที่ต่อมไทรอยด์เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดมะเร็งที่ต่อมไทรอยด์ ดังนั้นแม้พบว่ามีภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ การประเมินก้อนที่ต่อมไทรอยด์ยังคงเป็นสิ่งสำคัญเพื่อให้ได้การวินิจฉัยที่ถูกต้อง

### การตรวจระดับไทโรโกลบูลิน (thyroglobulin; Tg)

ค่าไทโรโกลบูลินแปรผกผันกับปริมาณไอโอดีนที่ได้รับ และแปรผันตรงกับขนาดของต่อมไทรอยด์<sup>25</sup> อย่างไรก็ตาม ไทโรโกลบูลินไม่ช่วยในการวินิจฉัยโรคมะเร็งที่ต่อมไทรอยด์ เนื่องจากอาจสูงกว่าปกติในกรณีโรคก้อนเนื้อธรรมดาที่มีขนาดใหญ่ที่ไม่ใช่มะเร็ง และอาจมีค่าสูงมากในกรณีที่มีการอักเสบของต่อมไทรอยด์

### การตรวจระดับแคลซิโตนิน (calcitonin; CT)

การตรวจพบระดับแคลซิโตนินมากกว่า 100 pg/mL ก่อนหรือหลังจากฉีดสาร pentagastrin หรือ calcium สามารถช่วยวินิจฉัยโรคมะเร็งที่ต่อมไทรอยด์ชนิด medullary<sup>26,27</sup> โดยมีความไวร้อยละ 60 และความจำเพาะร้อยละ 100 ซึ่งจากการศึกษาการตรวจคัดกรองหาปัจจัยเสี่ยงของโรคมะเร็งที่ต่อมไทรอยด์โดยการวัดระดับแคลซิโตนินในผู้ป่วยในประเทศแถบยุโรป พบว่ามีความคุ้มค่า<sup>28</sup> ดังนั้นทางยุโรปจึงแนะนำให้ส่งตรวจระดับแคลซิโตนินในผู้ป่วยที่มาพบแพทย์ด้วยเรื่องก้อนที่ต่อมไทรอยด์ อย่างไรก็ตามอุบัติการณ์ของมะเร็งชนิดนี้พบน้อยในประเทศอื่น รวมถึงประเทศไทย และยังไม่มียังไม่มีข้อมูลสนับสนุนความคุ้มค่าของการตรวจ ดังนั้นยังไม่แนะนำให้วัดระดับแคลซิโตนินสำหรับการคัดกรองมะเร็งที่ต่อมไทรอยด์ในประเทศไทย

#### คำแนะนำที่ 2: คำแนะนำการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นเพื่อประเมินผู้ป่วย

- การตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นกรณีที่ไม่มีอาการและอาการแสดงบ่งชี้ว่ามีความผิดปกติของการทำงานของต่อมไทรอยด์ร่วมด้วย แนะนำให้ตรวจระดับ TSH (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 2)
- ข้อต่อไปนี้เป็นคำแนะนำให้ตรวจเพื่อประเมินผู้ป่วยในเบื้องต้น
  - Thyroglobulin (น้ำหนักคำแนะนำ -, คุณภาพหลักฐาน 3)
  - Calcitonin (น้ำหนักคำแนะนำ -, คุณภาพหลักฐาน 2)
  - Antibody ต่อ thyroglobulin (น้ำหนักคำแนะนำ -, คุณภาพหลักฐาน 3)

## การตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์ด้วย Thyroid scintigraphy (Thyroid scan)

การตรวจ thyroid scintigraphy หรือ thyroid scan ใช้สารไอโซโทปรังสีหลัก 2 ชนิด ได้แก่

### 1. Technetium (Tc)-99<sup>m</sup>

มีข้อดีคือ ราคาไม่แพง มีใช้ในประเทศไทย ค่าครึ่งชีวิตสั้น สามารถตรวจและประเมินเสร็จภายในวันเดียว แต่ข้อเสียคือ ต้องให้สารผ่านทางหลอดเลือดดำ

### 2. Iodine-123

มีข้อดีคือ ค่าครึ่งชีวิตสั้นเพียง 13.3 ชั่วโมง การคั่งค้างของรังสีต่ำและมีความไวสูงในการตรวจต่อมไทรอยด์ (ความไวร้อยละ 83) แต่ข้อเสียคือ ราคาแพงและไม่มีในประเทศไทย ดังนั้นประเทศไทยจึงใช้ Iodine-131 แทน Iodine-123

ข้อบ่งชี้ในการส่งตรวจ ได้แก่

- กรณีที่ผู้ป่วยมีก้อนเดี่ยวที่ต่อมไทรอยด์และมีระดับ TSH ต่ำ เพื่อช่วยในการวินิจฉัยโรค toxic adenoma
- กรณีผู้ป่วยที่มีก้อนหลายก้อนที่ต่อมไทรอยด์และมีระดับ TSH ต่ำ เพื่อหาก้อนที่มีลักษณะ cold nodule เพื่อทำการตรวจทางเซลล์วิทยาด้วยเข็มขนาดเล็กต่อไป
- ในกรณีที่สงสัย substernal goiter

สำหรับการแปลผล thyroid scintigraphy ในกรณีที่พบว่าความสามารถในการจับสารรังสีของก้อนมากกว่าเนื้อไทรอยด์รอบ ๆ จะวินิจฉัยเป็น hot nodule ซึ่งไม่ต้องทำการตรวจทางเซลล์วิทยาเพิ่มเติมเนื่องจากโอกาสการเกิดมะเร็งน้อยมาก<sup>29</sup> แต่หากตรวจพบว่าก้อนมีความสามารถในการจับสารรังสีเท่ากับหรือน้อยกว่าเนื้อไทรอยด์รอบ ๆ เรียกว่า warm nodule และ cold nodule ตามลำดับ จำเป็นต้องทำการตรวจทางเซลล์วิทยาด้วยเข็มขนาดเล็กต่อไปเนื่องจากก้อนเหล่านี้มีโอกาสเกิดมะเร็งได้ร้อยละ 5 และ 15 ตามลำดับ<sup>25</sup>

### คำแนะนำที่ 3: คำแนะนำการตรวจทางไอโซโทปรังสี

- ไม่แนะนำให้ส่งตรวจทุกราย (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 2)
- แนะนำให้ส่งตรวจทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์ด้วยไอโซโทปรังสี Iodine-131 หรือ Technetium (Tc)-99<sup>m</sup> สำหรับผู้ป่วยที่มีก้อนของต่อมไทรอยด์ ดังต่อไปนี้ (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 2)
  - ก้อนเดี่ยวที่มีระดับ TSH ต่ำ
  - ก้อนหลายก้อนที่มีระดับ TSH ต่ำ
  - สงสัยว่าก้อนโตมีการกดเบียดอวัยวะนอกต่อมไทรอยด์



## การตรวจทางรังสีวิทยา

### การตรวจต่อมไทรอยด์ด้วยเครื่องอัลตราซาวนด์ (thyroid ultrasonography)

ผู้ป่วยทุกรายที่มีก้อนที่ต่อมไทรอยด์ควรได้รับการตรวจอัลตราซาวนด์ โดยใช้หัวอ่านความถี่สูง (มากกว่า 12 MHz) ซึ่งมีความไวสูง เหมาะกับการตรวจต่อมไทรอยด์เนื่องจากต่อมไทรอยด์อยู่ตื้น (ไม่เกิน 4 ซม. จากผิวหนัง) การตรวจวิธีนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อยืนยันว่ามีก้อนที่ต่อมไทรอยด์จริง สามารถบอกจำนวนก้อน ตำแหน่ง ขนาด ขอบเขต และลักษณะเนื้อในก้อน รวมทั้งประเมินปริมาณเลือดที่มาเลี้ยงด้วยการตรวจด้วย color flow และหาตำแหน่งที่เหมาะสมสำหรับการเจาะตรวจ

การตรวจด้วยเครื่องอัลตราซาวนด์เป็นวิธีที่มีความไวสูงในการบ่งชี้ถึงความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งได้ดี<sup>30-33</sup> โดยผลการตรวจควรรายงานรายละเอียดสำคัญ ประกอบด้วย จำนวนก้อน ตำแหน่งและขนาด รวมทั้งลักษณะทางอัลตราซาวนด์ของก้อน 7 อย่าง<sup>34</sup> ได้แก่ composition, echogenicity, ขอบเขต, รูปร่าง, ลักษณะ echogenic foci, ลักษณะที่บ่งชี้ถึงการกระจายของก้อน ออกนอกแคปซูลของต่อมไทรอยด์ (extrathyroid extension) และลักษณะต่อมน้ำเหลืองที่คอ ดังรายละเอียดของภาพอัลตราซาวนด์ตามอ้างอิง<sup>34</sup> (<https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.231481>) ผลที่ได้จากการตรวจจะนำไปใช้ในการประเมินความเสี่ยงของมะเร็งที่ต่อมไทรอยด์ และช่วยบ่งชี้ว่าก้อนใดต้องส่งตรวจทางเซลล์วิทยาด้วยเข็มขนาดเล็กต่อไป

### ตารางที่ 4 การอ่านและแปลผลการตรวจด้วยอัลตราซาวนด์และการประเมินความเสี่ยงของการเป็นมะเร็งไทรอยด์

ลักษณะทางอัลตราซาวนด์	ลักษณะที่พบ	ความเสี่ยงของมะเร็งไทรอยด์ (ร้อยละ)
Composition	Solid	29.5-35.4
	Mixed predominantly solid	8.2
	Mixed predominantly cystic	4.4
	Spongiform	< 1
	Pure cyst	0
Echogenicity	Markedly hypoechoic	57
	Mildly hypoechoic	19.9
	Isoechoic	3.9
	Hyperechoic	ไม่มีข้อมูล
	Anechoic	ไม่มีข้อมูล

ลักษณะทางอัลตราซาวนด์	ลักษณะที่พบ	ความเสี่ยงของมะเร็งไทรอยด์ (ร้อยละ)
<b>Margin</b>	Irregular	32.1-86.7
	Smooth	ไม่มีข้อมูล
	Ill-defined	14.8
<b>Direction of growth</b>	Wider than tall	ไม่มีข้อมูล
	Taller than wide	65.3-77.5
<b>Echogenic foci/ calcification</b>	Punctate echogenic foci/microcalcifications	16.8-77.9
	Macrocalcification	13.2-64.8
	Peripheral (Rim) calcification	5.3-57.7
	Echogenic foci with comet tail artifact	ไม่มีข้อมูล
<b>Extrathyroid extension</b>	Gross extrathyroid extension	100
	Suspicious minor extrathyroid extension	ไม่มีข้อมูล
	Capsule contact	ไม่มีข้อมูล
<b>Lymph nodes</b>	Suspicious*	82-100
	Intermediate	ไม่มีข้อมูล
	Nonsuspicious	ไม่มีข้อมูล

\* Suspicious lymph node ได้แก่ ต่อมน้ำเหลืองที่มีลักษณะ hypoechoic, microcalcification, taller than wide, loss of hilum, cystic change และ peripheral vascularity

อ้างอิงจาก International Thyroid Nodule Ultrasound Working Group<sup>34</sup>

ลักษณะของก้อนที่มี markedly hypoechoic, irregular margin, taller-than-wide shape, microcalcification และ extrathyroid extension บ่งชี้ถึงความเสี่ยงของการเป็นมะเร็งที่ต่อมไทรอยด์ หากพบลักษณะหลายอย่างรวมกัน ความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งจะยิ่งมากขึ้น นอกจากนี้ถ้าตรวจพบลักษณะต่อมน้ำเหลืองที่มีลักษณะเป็น suspicious lymph node ถือว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญต่อการเป็นมะเร็งเช่นกัน<sup>35,36</sup>

ปัจจุบันหลายองค์กรทางการแพทย์ทางต่อมไร้ท่อและรังสีวิทยาทั่วโลก ได้แก่ สหรัฐอเมริกา เกาหลีใต้ อังกฤษ และกลุ่มประเทศยุโรป<sup>37-42</sup> ได้ออกแนวทางในการประเมินและตรวจก้อนที่ต่อมไทรอยด์ด้วยเครื่องอัลตราซาวนด์ ซึ่งแนวทางและเกณฑ์ในการพิจารณาเจาะเซลล์หรือติดตามการประเมินก้อนที่ต่อมไทรอยด์แตกต่างกันดังนี้ American Association of Endocrinology (AAE)/Associazione Medici Endocrinologi (AME)/American College of Endocrinology (ACE) และ American Thyroid Association (ATA)<sup>17,23</sup> ใช้การจดจำรูปแบบ (pattern recognition) ในการประเมินความเสี่ยง โดยแบ่งเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ low, intermediate และ high risk ต่อมาทาง



## 12 + คำแนะนำสำหรับภาวะความผิดปกติของต่อมไทรอยด์ พ.ศ. ๒๕๖๘

American College of Radiology (ACR) และ European Thyroid Association (ETA) ได้พัฒนาระบบการรายงานผลอัลตราซาวนด์ เรียกว่า ACR-Thyroid Imaging Reporting and Data System (ACR-TIRADS)<sup>43</sup> และ EU-TIRADS<sup>37</sup> ตามลำดับ โดยใช้เกณฑ์การให้คะแนนตามลักษณะต่าง ๆ ที่ตรวจพบ หากคะแนนรวมสูงจะมีความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งเพิ่มขึ้น และมีการกำหนดเกณฑ์สำหรับการพิจารณาการเจาะตรวจด้วยเข็มขนาดเล็กตามคะแนนที่ได้ ดังตารางที่ 5 และ 6 หากเปรียบเทียบวิธีประเมินเหล่านี้จะพบความไวและความจำเพาะในการประเมินความเสี่ยงต่อมะเร็งแตกต่างกันเพียงเล็กน้อย<sup>44-46</sup> และพบว่าเกณฑ์ของ K-TIRADS, EU-TIRADS, AACE/ACE/AME, ATA และ ACR-TIRADS จะช่วยลดการตรวจเซลล์วิทยาด้วยเข็มขนาดเล็กโดยไม่จำเป็นได้ร้อยละ 17.1, 30.7, 34.9, 43.8 และ 53.4 ตามลำดับ<sup>47</sup>

### ตารางที่ 5 แสดงเกณฑ์การประเมินและความเสี่ยงต่อมะเร็งที่ต่อมไทรอยด์ตามเกณฑ์ของ ACR-TIRADS<sup>43</sup>

	ลักษณะทางอัลตราซาวนด์	คะแนน
<b>Composition</b>	- Cystic or almost completely cystic	0 points
	- Spongiform	0 points
	- Mixed cystic-solid	1 point
	- Solid or almost completely solid	2 points
<b>Echogenicity</b>	- Anechoic	0 points
	- Hyperechoic or isoechoic	1 point
	- Hypoechoic	2 points
	- Very hypoechoic	3 points
<b>Shape</b>	- Wider-than-tall	0 points
	- Taller-than-wide	3 points
<b>Margin</b>	- Smooth	0 points
	- Ill-defined	0 points
	- Lobulated or irregular	2 points
	- Extrathyroidal extension	3 points
<b>Echogenic foci</b>	- None or large	0 points
	- Comet-tail artifacts	0 points
	- Macrocalcifications	1 point
	- Peripheral (rim) calcifications	2 points
	- Punctate echogenic foci	3 points

ตารางที่ 6 แสดงเกณฑ์คำแนะนำ ACR-TIRADS ให้ตรวจเซลล์วิทยาด้วยเข็มขนาดเล็กหรือติดตามอาการ<sup>43</sup>

เกณฑ์การแบ่งกลุ่ม	คะแนนรวม	การจัดการ
TR 1 (Benign)	0	ไม่ต้องเจาะ
TR 2 (Not suspicious)	2	ไม่ต้องเจาะ
TR 3 (Mildly suspicious)	3	FNA if $\geq 2.5$ cm Follow if $\geq 1.5$ cm
TR 4 (Moderately suspicious)	4-6	FNA if $\geq 1.5$ cm Follow if $\geq 1$ cm
TR 5 (Highly suspicious)	$\geq 7$	FNA if $\geq 1$ cm Follow if $\geq 0.5$ cm

#### การตรวจทางรังสีวิทยาอื่น ๆ

การตรวจทางรังสีวิทยาเพิ่มเติมที่อาจพิจารณาสำหรับผู้ป่วย ได้แก่ การเอกซเรย์ปอด การตรวจด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT scan) หรือการตรวจด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) อย่างไรก็ตาม **ไม่แนะนำให้ทำการตรวจในผู้ป่วยทุกราย** เนื่องจากความไวในการวินิจฉัยและทำนายการเกิดมะเร็งที่ต่อมไทรอยด์ต่ำ<sup>48,49</sup> ควรส่งตรวจเฉพาะในกรณีก้อนขนาดใหญ่และสงสัยว่ามีการกดเบียดอวัยวะในช่องอก สำหรับการตรวจด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ มีข้อควรระวังในผู้ป่วยที่มีก้อนที่ต่อมไทรอยด์ชนิดหลายก้อนและมีระดับ TSH ต่ำ เนื่องจากสารไอโอดีนที่มีในสารทึบรังสี (contrast media) อาจกระตุ้นให้เกิดภาวะไทรอยด์เป็นพิษได้

#### คำแนะนำที่ 4: คำแนะนำสำหรับการตรวจทางรังสีวิทยา

- แนะนำให้ตรวจด้วยเครื่องอัลตราซาวด์ในผู้ที่มีก้อนที่ต่อมไทรอยด์ ทั้งก่อนที่คลำได้หรือพบโดยบังเอิญจากการตรวจด้วยวิธีอื่น ทั้งในกรณีก้อนเดี่ยวหรือหลายก้อน (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 2) วัตถุประสงค์ของการตรวจมีดังนี้
  - ยืนยันว่ามีก้อนที่ต่อมไทรอยด์จริง
  - วินิจฉัยว่าก้อนที่พบเป็นก้อนเดี่ยวหรือหลายก้อน
  - ประเมินความเสี่ยงของการเกิดมะเร็ง
  - ระบุก้อนที่ควรตรวจทางเซลล์วิทยาด้วยเข็มขนาดเล็ก (fine-needle aspiration หรือ FNA)
  - ติดตามขนาดก้อน
  - ใช้แนวทางในการเจาะตรวจทางเซลล์วิทยาด้วยเข็มขนาดเล็ก (ultrasound-guided FNA)
- สิ่งที่ต้องประเมิน ได้แก่ ต่อมไทรอยด์ ต่อมน้ำเหลืองส่วนกลาง (central cervical) และด้านข้าง (lateral cervical) (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐาน 2)



<p>- กรณีที่ตรวจพบก้อนที่ต่อมไทรอยด์ แนะนำให้ประเมิน ขนาด ตำแหน่ง และลักษณะ 7 ประการ ได้แก่ composition, echogenicity, shape, margin, echogenic foci composition, extrathyroid extension และลักษณะต่อมน้ำเหลืองที่คอ ดังตารางที่ 4 เพื่อหาความเสี่ยงของการเป็นมะเร็ง และคำนวณความเสี่ยงตามหลักของการตรวจประเมินด้วยอัลตราซาวนด์ที่เป็นที่ยอมรับได้แก่ AACE/ACE/AME, ATA, ACR-TIRADS, EU-TIRADS ดังตารางที่ 5 (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 2)</p> <p>- กรณีที่เป็นก้อนหลายก้อน ควรตรวจทุกก้อนและประเมินความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็ง (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐาน 3)</p>
<p>- การส่งตรวจทางรังสีวิทยาอื่น ๆ ได้แก่ เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ไม่แนะนำให้ส่งตรวจในผู้ป่วยทุกราย (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 3)</li> <li>• แนะนำให้ส่งตรวจในกรณีที่สงสัยก้อนที่ต่อมไทรอยด์โตกดเบียดอวัยวะข้างเคียง เพื่อวินิจฉัยและประเมินขนาด หรือเตรียมก่อนผ่าตัด (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 2)</li> </ul>

### การตรวจทางเซลล์วิทยาด้วยเข็มขนาดเล็ก (fine-needle aspiration and biopsy หรือ FNAB)

วิธีการตรวจนี้เป็นวิธีที่แม่นยำที่สุดในการประเมินความเสี่ยงของมะเร็งที่ต่อมไทรอยด์ เป็นวิธีที่ง่ายและปลอดภัย สามารถทำ FNAB โดยการคลำด้วยมือ (palpation FNAB) หรือใช้เครื่องอัลตราซาวนด์ช่วยนำทาง (US-guided FNAB) การใช้เครื่องอัลตราซาวนด์ช่วยนำทาง ควรพิจารณาในรายที่คลำก้อนได้ไม่ชัด ก้อนอยู่ด้านหลังต่อมไทรอยด์ ก้อนที่มีลักษณะน้ำปนเนื้อ ผู้ป่วยที่มีหลายก้อน ผู้ป่วยที่คอตันหรือมีกล้ามเนื้อคอมาก การเจาะซ้ำในกรณีไม่สามารถอ่านผลจากการเจาะครั้งแรก และสามารถช่วยในการเจาะต่อมน้ำเหลืองอีกด้วย

สำหรับอุปกรณ์และวิธีการตรวจ ควรใช้เข็มขนาดเล็ก (25-27 gauge) ในกรณีที่ต้องการดูน้ำที่มีลักษณะข้นสามารถเพิ่มขนาดเข็มได้ถึง 20 gauge ได้ เทคนิคที่นิยมใช้ในการตรวจมี 2 วิธี ได้แก่ 1) ใช้แรงดูดด้วยหลอดฉีดยา (aspiration technique) และ 2) ไม่ใช้แรงดูด (capillary effects) ซึ่งทั้งสองวิธีมีประสิทธิภาพใกล้เคียงกัน<sup>50-52</sup> หลังจากเจาะและดูดแล้วให้เถือลงบนกระจกแก้ว (slide) อย่างน้อย 4-6 แผ่น และแช่ในน้ำยารักษาเซลล์ทันที (เช่น 95% alcohol หรือน้ำยาสำเร็จรูป) เพื่อทำการย้อมต่อไป สำหรับการส่งตรวจทางเซลล์วิทยาของต่อมน้ำเหลืองสามารถวัดระดับโปรตีนไทโรโกลบูลิน (thyroglobulin)<sup>53-57</sup> หรือแคลซิโตนิน (calcitonin)<sup>58</sup> ได้จากการตรวจน้ำเกลือ (normal saline) 1 มิลลิลิตร ที่ได้จากการล้างหัวเข็ม (washout) จากการเจาะต่อมน้ำเหลืองเพื่อเพิ่มความไวในการวินิจฉัยโรคมะเร็งที่ต่อมไทรอยด์ที่แพร่กระจายมาต่อมน้ำเหลืองได้ (แคลซิโตนินตรวจในมะเร็ง medullary thyroid carcinoma) นอกจากนี้ยังสามารถวัดระดับฮอริโมนพาราไทรอยด์ในกรณีสงสัย intrathyroidal parathyroid nodule ได้อีกด้วย<sup>59</sup>

### หลักการเลือกก้อนที่ควรส่งตรวจทางเซลล์วิทยาด้วยเข็มขนาดเล็ก

กรณีก้อนที่ต่อมไทรอยด์เป็นก้อนเดี่ยว แนะนำให้เจาะตรวจการประเมินความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งจากการตรวจด้วยอัลตราซาวนด์ คำแนะนำของ ACR-TIRADS (ตารางที่ 6) สำหรับผู้ป่วยที่มีลักษณะทางอัลตราซาวนด์ ACR-TIRADS 5 (TR 5) แนะนำให้เจาะด้วยเข็มขนาดเล็กเมื่อก้อนมีขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 10 มิลลิเมตร ขณะที่ TR4 ซึ่งจัดเป็น moderate-ly suspicious แนะนำให้เจาะเมื่อก้อนมีขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 15-20 มิลลิเมตร ในผู้ป่วยที่มีลักษณะทางอัลตราซาวนด์เป็นถุงน้ำ (pure cyst), เป็นก้อนผสมระหว่างก้อนเนื้อและถุงน้ำเล็กแทรกอยู่มากกว่าร้อยละ 50 หรือมีลักษณะคล้ายฟองน้ำ (mixed solid-cystic หรือ spongiform) ใน TR 1 และ TR 2 ไม่จำเป็นต้องเจาะตรวจเนื่องจากมีโอกาสเกิดมะเร็งน้อยมาก<sup>33,60-62</sup> อย่างไรก็ตามยังมีปัจจัยอื่น ๆ ที่ควรนำมาพิจารณาในการตัดสินใจเจาะตรวจ (ตารางที่ 7) ได้แก่ ปัจจัยทางคลินิก ทางพันธุกรรม การตรวจทางห้องปฏิบัติการ และการตรวจทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์ ที่บ่งชี้ถึงความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็ง หากมีปัจจัยเสี่ยงหลายข้อ แม้ว่าการประเมินความเสี่ยงจากอัลตราซาวนด์จะไม่สูง แต่ควรพิจารณาการเจาะตรวจเพื่อประเมิน

### ตารางที่ 7 แสดงปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งที่ต่อมไทรอยด์

ปัจจัยทางคลินิก	<ul style="list-style-type: none"> <li>- เพศชาย</li> <li>- อายุน้อย</li> <li>- ก้อนเดี่ยว</li> <li>- มีอาการกดเบียดอวัยวะอื่น</li> <li>- ประวัติครอบครัวเป็น medullary thyroid cancer หรือ MEN2</li> <li>- ประวัติฉายแสงที่ศีรษะและคอในวัยเด็ก</li> <li>- เพื่อวางแผนผ่าตัดต่อมไทรอยด์หรือพาราไทรอยด์</li> <li>- ความต้องการของผู้ป่วย (patient preference)</li> </ul>
ปัจจัยทางพันธุกรรม	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Monogenic syndromic thyroid susceptibility</li> <li>- ประวัติครอบครัวเป็นมะเร็งที่ต่อมไทรอยด์ มากกว่า 2 คน</li> </ul>
การตรวจทางห้องปฏิบัติการ	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ระดับ calcitonin สูง</li> <li>- ระดับ calcitonin สูงขึ้นเมื่อทำการกระตุ้นในผู้ที่มีพาหะของยีน <i>RET</i></li> </ul>
การตรวจทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 18-FDG uptake</li> <li>- Sestamibi (MIBI) uptake</li> </ul>

ในกรณีที่ผู้ป่วยเป็นโรค multinodular goiter ข้อมูลทางระบาดวิทยาส่วนใหญ่พบว่า อัตราการเกิดมะเร็งไม่แตกต่างจากผู้ป่วยที่เป็นก้อนเดี่ยวที่ต่อมไทรอยด์<sup>63,64</sup> และพบว่าขนาดของก้อนและจำนวนไม่สัมพันธ์กับการความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นของการเกิดมะเร็งที่ต่อมไทรอยด์<sup>60</sup>



## 16 + คำแนะนำสำหรับภาวะความผิดปกติของต่อมไทรอยด์ พ.ศ. ๒๕๖๘

มีการศึกษาที่พบว่า การเจาะตรวจจากก้อนที่มีขนาดใหญ่ที่สุดเพียงอย่างเดียวอาจทำให้การวินิจฉัยมะเร็งที่ต่อมไทรอยด์ในผู้ป่วย multinodular goiter ผิดพลาดได้มาก ดังนั้นจึงแนะนำให้ตรวจทางเซลล์วิทยาด้วยเข็มขนาดเล็กในกรณีตรวจพบก้อนที่มีลักษณะทางอัลตราซาวนด์ที่สงสัยว่าเป็นมะเร็ง หากไม่พบก้อนที่มีลักษณะน่าสงสัยว่าเป็นมะเร็ง ให้เลือกตรวจทางเซลล์วิทยาด้วยเข็มขนาดเล็กจากก้อนที่ใหญ่ที่สุดและติดตามวัดขนาดก้อนสำหรับก้อนอื่น ๆ

### คำแนะนำที่ 5: คำแนะนำการตรวจทางเซลล์วิทยาด้วยเข็มขนาดเล็ก

- เป็นการตรวจที่มีความแม่นยำในการทำนายความเสี่ยงต่อมะเร็งที่ต่อมไทรอยด์ในผู้ป่วยที่มีก้อนที่ต่อมไทรอยด์ (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 2)
- แนะนำให้ตรวจทางเซลล์วิทยาด้วยเข็มขนาดเล็กโดยใช้เครื่องอัลตราซาวนด์ช่วยนำทาง เพื่อช่วยลดการเกิด การเกิดผลลบลง (false negative) โดยเฉพาะในกรณีของก้อนที่มีลักษณะดังนี้ (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐาน 2)
  - ก้อนที่คลำได้ไม่ชัดเจน
  - ก้อนขนาดเล็กกว่า 10 มิลลิเมตร ที่มีลักษณะสงสัยว่าเป็นมะเร็ง
  - ก้อนอยู่ทางด้านหลังของต่อมไทรอยด์
  - ก้อนที่มีลักษณะเป็นทั้งน้ำและเนื้อ
  - ก้อนที่ต้องการเจาะซ้ำกรณีที่ผลการตรวจครั้งแรกได้เซลล์ไม่เพียงพอ
- เลือกตรวจทางเซลล์วิทยาด้วยเข็มขนาดเล็กสำหรับก้อนที่มีขนาดใดก็ตาม ถ้ามีประวัติ ตรวจร่างกาย หรือผลเลือดที่บ่งชี้ถึงความเสี่ยงต่อมะเร็ง ดังตารางที่ 7 (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 2)
  - ตรวจพบต่อมน้ำเหลืองที่คอโต
  - มีประวัติของมะเร็งที่ต่อมไทรอยด์ในครอบครัว
  - มีประวัติได้รับรังสีบริเวณคอและศีรษะตั้งแต่เด็ก
  - พบความผิดปกติจากการตรวจด้วยวิธี 18-F FDG-PET
  - ตรวจพบก้อนที่ต่อมไทรอยด์แข็งหรือโตเร็ว
  - ตรวจพบมีค่าแคลซิโตนินสูงผิดปกติร่วมด้วย
- เลือกตรวจทางเซลล์วิทยาด้วยเข็มขนาดเล็ก ตามการประเมินความเสี่ยงของการเป็นมะเร็งจากผลอัลตราซาวนด์ ดังตัวอย่างตารางที่ 6 (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 2)
  - แนะนำให้เจาะในก้อนที่ขนาดมากกว่า 10 มิลลิเมตร และมีลักษณะทางอัลตราซาวนด์ที่บ่งชี้ถึงความเสี่ยงสูงต่อการเกิดมะเร็งที่ต่อมไทรอยด์ เช่น hypoechoic, irregular margin, taller-than-wide shape, extrathyroid extension, hyperechogenic foci ใน ACR-TIRADS 5 (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 2)
  - แนะนำให้เจาะในก้อนที่ขนาดตั้งแต่ 15-20 มิลลิเมตร และมีลักษณะทางอัลตราซาวนด์ที่บ่งชี้ถึงความเสี่ยงปานกลางต่อการเกิดมะเร็งที่ต่อมไทรอยด์ เช่น iso หรือ hyperechoic หรือ ACR-TIRADS 4 (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐาน 3)
  - แนะนำให้เจาะในก้อนที่ขนาดตั้งแต่ 20-25 มิลลิเมตรขึ้นไป และมีลักษณะทางอัลตราซาวนด์ที่บ่งชี้ถึงความเสี่ยงต่ำต่อการเกิดมะเร็งที่ต่อมไทรอยด์ เช่น อัลตราซาวนด์เป็นน้ำเกือบทั้งหมด (pure cyst) หรือเป็น spongiform หรือ ACR-TIRADS 3 (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐาน 3)

**คำแนะนำที่ 6: คำแนะนำการตรวจทางเซลล์วิทยาด้วยเข็มขนาดเล็กสำหรับผู้ป่วยโรคก้อนที่ต่อมไทรอยด์ชนิดหลายก้อน (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 2)**

- แนะนำให้เลือกเจาะก้อนที่มีลักษณะเสี่ยงต่อมะเร็งจากการตรวจด้วยอัลตราซาวนด์
- กรณีไม่มีลักษณะทางอัลตราซาวนด์ที่เสี่ยงต่อมะเร็ง แนะนำให้เลือกเจาะตรวจทางเซลล์วิทยาในก้อนที่มีขนาดใหญ่ที่สุด

**คำแนะนำที่ 7: คำแนะนำการตรวจทางเซลล์วิทยาด้วยเข็มขนาดเล็กที่ต่อมน้ำเหลือง**

- การเจาะต่อมน้ำเหลืองในกรณีสงสัยมะเร็งแพร่กระจาย และควรตรวจระดับไทโรโกลบูลินในน้ำล้างเข็มที่ใช้ในการเจาะด้วย (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐาน 2)

**การอ่านและแปลผลทางเซลล์วิทยา**

การอ่านผลที่น่าเชื่อถือจะต้องมีกลุ่มเซลล์ไทรอยด์อย่างน้อย 6 กลุ่มในแต่ละสไลด์ โดยแต่ละกลุ่มต้องมีเซลล์อย่างน้อย 10 เซลล์ และมาจากการเจาะ 2 ครั้ง จึงจะถือว่าการเจาะนั้นเพียงพอ (adequate) ปัจจุบันมีการตั้งเกณฑ์ในการอ่านตามระบบ Bethesda (The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology)<sup>65</sup> โดยแบ่งผลการอ่านออกเป็น 6 แบบ ซึ่งข้อดีของการอ่านเซลล์แบบนี้จะสามารถทำนายความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งที่ต่อมไทรอยด์และใช้วางแผนการรักษาต่อไปได้ ในปี ค.ศ. 2023<sup>66</sup> ได้มีการปรับปรุง เปลี่ยนชื่อ และแก้ไขสัดส่วนความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งที่ต่อมไทรอยด์ดังแสดงในตารางที่ 8

**ตารางที่ 8 เกณฑ์การวินิจฉัย ความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งและแนวทางปฏิบัติตามระบบ Bethesda ค.ศ. 2023<sup>66</sup>**

กลุ่ม	ชื่อ	ค่าเฉลี่ยร้อยละของความเสี่ยงของการเป็นมะเร็ง (min-max)	แนวทางปฏิบัติ
1	Nondiagnostic	13 (5-20)	- เจาะซ้ำด้วย US-guided FNAB
2	Benign	4 (2-7)	- ติดตามอาการ และตรวจด้วย US
3	Atypia of undetermined significance (AUS)	22 (13-30)	- ติดตามอาการ และตรวจด้วย US - เจาะซ้ำด้วย US-guided FNAB - การทดสอบระดับโมเลกุล - ผ่าตัด
4	Follicular neoplasm	30 (23-34)	- ผ่าตัดต่อมไทรอยด์ออกข้างเดียว (lobectomy) - การทดสอบระดับโมเลกุล
5	Suspicious for malignancy	74 (67-83)	- ผ่าตัดต่อมไทรอยด์ออกทั้งหมด (total thyroidectomy) หรือเกือบหมด (near total thyroidectomy) - การทดสอบระดับโมเลกุล



กลุ่ม	ชื่อ	ค่าเฉลี่ยร้อยละ ของความถี่ ของการเป็นมะเร็ง (min-max)	แนวทางปฏิบัติ
6	Malignancy	97 (97-100)	- ผ่าตัดต่อมไทรอยด์ออกทั้งหมด (total thyroidectomy) หรือเกือบหมด (near total thyroidectomy)

คำย่อ: FNAB, Fine-needle aspiration biopsy; US, Ultrasound

**1. Nondiagnostic:** กรณีนี้เกิดจากเซลล์ไม่เพียงพอในการอ่านผล มักพบจากการเจาะก้อนที่มีน้ำในปริมาณมาก ในกลุ่มนี้พบรายงานเป็นมะเร็งร้อยละ 2-12 แนะนำให้ทำการเจาะซ้ำโดยใช้เครื่องอัลตราซาวด์ช่วยนำทาง อย่างไรก็ตามพบว่าร้อยละ 7 ที่ผลยังเป็น nondiagnostic ในการเจาะครั้งที่ 2 ดังนั้นกรณีนี้อาจพิจารณาการรักษาด้วยการผ่าตัดโดยเฉพาะในรายที่ก้อนมีขนาดใหญ่ เป็นก้อนเนื้อ solid หรือมีลักษณะทางอัลตราซาวด์เสี่ยงต่อมะเร็ง หรืออาจติดตามขนาดก้อนโดยไม่ผ่าตัดได้ในรายที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อมะเร็งต่ำมาก<sup>25,67</sup>

**2. Benign:** การรักษาสามารถทำได้หลายวิธี ได้แก่ การเฝ้าติดตามเป็นระยะ การรักษาเฉพาะที่ก้อน การใช้ไอโอดีนรังสีเพื่อลดขนาดก้อน ตลอดจนการผ่าตัดในกรณีที่ก้อนมีขนาดใหญ่

**Cytological indeterminate thyroid nodule (CITN)** ได้แก่ กลุ่ม 3-5 พบประมาณร้อยละ 20-25 ของก้อนที่ต่อมไทรอยด์ กลุ่มนี้เป็นปัญหามากที่สุดในเวชปฏิบัติ เนื่องจากการอ่านเซลล์ไม่สามารถบอกความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งได้ชัดเจน โดยพบว่ามีโอกาสเป็นมะเร็งตั้งแต่ร้อยละ 10-75<sup>68,69</sup>

**3. Atypia of undetermined significance (AUS):** สามารถตรวจติดตามอาการและอัลตราซาวด์ ตรวจทางเซลล์วิทยาด้วยเข็มขนาดเล็กซ้ำ ส่งการทดสอบระดับโมเลกุล หรือผ่าตัด

**4. Follicular neoplasm:** ไม่แนะนำให้ตรวจทางเซลล์วิทยาด้วยเข็มขนาดเล็กซ้ำ เพราะไม่ช่วยในการวินิจฉัยและแนะนำให้ผ่าตัด เนื่องจากเป็นได้ทั้ง follicular adenoma หรือ follicular carcinoma ซึ่งการแยกสองภาวะนี้ใช้การตรวจทางพยาธิวิทยาเท่านั้น และในการผ่าตัดแนะนำให้ผ่าตัดออกทั้งหมดหรือบางส่วนขึ้นกับการประเมินโอกาสการเป็นมะเร็ง ไม่แนะนำให้ส่งพยาธิวิทยา ระหว่างผ่าตัด (frozen section) เนื่องจากไม่สามารถแยกสองภาวะออกจากกันได้

**5. Suspicious for malignancy:** แนะนำให้ผ่าตัดเอาต่อมไทรอยด์ออกทั้งหมด (total thyroidectomy) หรือเกือบหมด (near-total thyroidectomy) หรือส่งการทดสอบระดับโมเลกุล หากไม่ยอมผ่าตัดและพิจารณาการรักษาตามผลทดสอบอีกครั้ง

**6. Malignancy:** หากพบว่าเป็นมะเร็งที่ต่อมไทรอยด์ควรทำการส่งประเมินทางรังสีวิทยา เพื่อดูการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองก่อนผ่าตัดต่อมไทรอยด์ออก<sup>70-74</sup> หากพบว่าเป็นมะเร็งที่ตำแหน่งอื่นที่แพร่กระจายมาที่ต่อมไทรอยด์ควรรักษาตามมะเร็งต้นกำเนิด ซึ่งส่วนใหญ่ไม่ต้องผ่าตัดต่อมไทรอยด์

## ข้อจำกัดในการแปลผล

มะเร็งที่ต่อมไทรอยด์บางชนิดไม่สามารถวินิจฉัยได้จากการอ่านเซลล์วิทยา<sup>75-77</sup> ได้แก่ มะเร็ง papillary ที่มีลักษณะเป็นซิสต์<sup>78</sup>, มะเร็ง papillary แบบ follicular variant และ oncocytic variant, มะเร็ง anaplastic ที่มีการตายของเนื้อเยื่อและการอักเสบ, มะเร็งต่อมน้ำเหลืองของไทรอยด์ที่เกิดจาก Hashimoto's thyroiditis<sup>79-81</sup> ดังนั้นหากมีการตรวจพบก้อนที่เสี่ยงต่อการเป็นมะเร็ง แม้การอ่านเซลล์จะไม่พบมะเร็ง อาจพิจารณารักษาด้วยการผ่าตัดเพื่อให้ได้ผลพยาธิวิทยาที่แน่นอน

### คำแนะนำที่ 8: การอ่านและแปลผลทางเซลล์วิทยา

- แนะนำให้อ่านเซลล์วิทยาของต่อมไทรอยด์ด้วยระบบ Bethesda (The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology) ซึ่งช่วยทำนายความเสี่ยงของมะเร็งที่ต่อมไทรอยด์ และช่วยแพทย์ในการวางแผนทางการรักษาต่อไป (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 2)
- แนะนำให้ทำการเจาะซ้ำในกรณีต่อไปนี้ (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 3)
  - ผลการอ่านเป็น Bethesda I โดยที่ก้อนไม่ใหญ่ขึ้น
  - ผลการอ่านเป็น Bethesda III
  - กรณีที่ผลอ่านทางเซลล์วิทยา ผลการประเมินจากอัลตราซาวนด์และอาการทางคลินิกไม่ไปในทางเดียวกัน และผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อมะเร็งที่ต่อมไทรอยด์ แนะนำให้ผ่าตัดเพื่อให้ได้การวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาที่แน่นอน

### คำแนะนำที่ 9: แนวทางปฏิบัติตามผลการเจาะเซลล์ด้วยเข็มขนาดเล็ก (ดังตารางที่ 8)

- กรณีที่เป็นก้อนเนื้อ หรือน้ำปนเนื้อและมีเนื้อมากกว่าร้อยละ 50 แนะนำให้ทำการเจาะตรวจซ้ำด้วยการใช้อัลตราซาวนด์นำทางเมื่อผลการตรวจเป็น Bethesda I (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 3)
- กรณีที่ผลการตรวจเป็น Bethesda II และสอดคล้องกับการตรวจด้วยอัลตราซาวนด์ การรักษาสภาพทำได้หลายวิธี ได้แก่ การผ่าตัดตามเป็นระยะ การรักษาเฉพาะที่ก้อน การใช้ไอโอดีนรังสีเพื่อลดขนาดก้อน หรือการผ่าตัดกรณีที่มีก้อนมีขนาดโตขึ้น (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 2)
- กรณีที่ตรวจพบเป็น Bethesda III (Atypia of undetermined significance หรือ AUS) พิจารณาแนวทางการรักษาโดยการติดตาม ตรวจทางเซลล์วิทยาด้วยเข็มขนาดเล็กซ้ำ ส่งการทดสอบระดับโมเลกุล หรือผ่าตัด (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 2)
- กรณีที่ตรวจพบเป็น Bethesda IV แนะนำให้ผ่าตัดก้อนที่ต่อมไทรอยด์ออกข้างเดียว หรือทดสอบระดับโมเลกุลเพื่อประเมินความเสี่ยงต่อมะเร็ง (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 2)
- กรณีที่ตรวจพบเป็น Bethesda V แนะนำให้ผ่าตัดก้อนที่ต่อมไทรอยด์ออกทั้งหมดหรือเกือบหมด หรือทดสอบระดับโมเลกุลเพื่อประเมินความเสี่ยงต่อมะเร็ง (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 2)
- กรณีที่ตรวจพบเป็น Bethesda VI แนะนำให้ผ่าตัด lobectomy, total หรือ near-total thyroidectomy ทั้งนี้ขึ้นกับขนาดก้อน ชนิดของมะเร็ง และผลการประเมินการแพร่กระจาย (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 1)



### การทดสอบระดับโมเลกุล

ปัจจุบันในต่างประเทศมีคำแนะนำให้ทำการตรวจ molecular marker ในกลุ่มผู้ป่วยที่ผลเป็น indeterminate<sup>82-86</sup> เพื่อเพิ่มความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยมะเร็งที่ต่อมไทรอยด์ และเพื่อลดการผ่าตัดที่ไม่จำเป็น การทดสอบระดับโมเลกุลสามารถลดการผ่าตัดได้ถึงร้อยละ 13.4 นอกจากนี้การพบยีนบางชนิดอาจใช้พยากรณ์ความรุนแรงของโรคและการแพร่กระจายออกจากต่อมไทรอยด์ เช่น การตรวจพบ *BRAF V600E* หรือ *RAS* ร่วมกับ *TERT* promoter, *PIK3CA* หรือ *TP53* เป็นต้น

การทดสอบระดับโมเลกุลมีหลายวิธีและสามารถตรวจยีนหลายชนิดได้ ดังแสดงในตารางที่ 8 เช่น การตรวจการกลายพันธุ์แบบ somatic<sup>87</sup> (ThyroSeq, ThyroidPrint), การแสดงออกของยีน (gene expression) (Afirma sequencing classifier (GSC)) และการตรวจทาง micro-RNA (ThyGeNEXT/ThyraMIR) อย่างไรก็ตามวิธีทดสอบเหล่านี้ยังไม่มีการนำมาใช้ในหลายประเทศ รวมถึงประเทศไทย และมีค่าใช้จ่ายสูง

#### ตารางที่ 9 วิธีการทดสอบระดับโมเลกุลจากการตรวจทางเซลล์วิทยาด้วยเข็มขนาดเล็ก

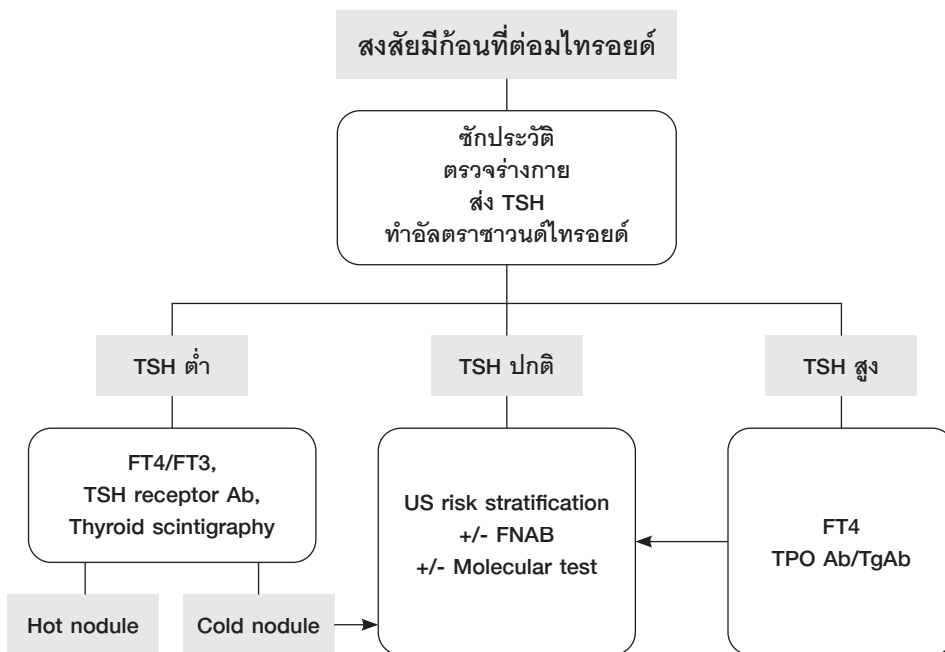
	Afirma GSC <sup>88</sup>	ThyroSeq v3 <sup>89</sup>	ThyGeNEXT/ ThyraMIR <sup>90</sup>	ThyroidPrint <sup>91</sup>
<b>ชนิดการทดสอบ</b>	mRNA expression	Targeted DNA and RNA expression	Targeted DNA miRNA expression	mRNA expression
<b>วิธีการทดสอบ</b>	Next-generation sequencing	Next-generation sequencing	Next-generation sequencing	Quantitative real-time PCR
<b>Biomarkers</b>	1115 genes + mutation hotspots + fusions + LOH	112 genes + > 120 fusions + 10 CNA + 19 genes (expression)	10 genes + 28 fusions + 10 miRNA (expression)	10 genes
<b>NPV (%)</b>	96	97	95	95
<b>PPV (%)</b>	47	66	74	78
<b>Sensitivity (%)</b>	91	94	93	91
<b>Specificity (%)</b>	68	82	90	88

คำย่อ: CNA, copy number alteration; GSC, Genomic sequencing classifier; LOH, loss of heterozygosity; miRNA, microRNA; NPV, negative predictive value; PCR, polymerase chain reaction; PPV, positive predictive value

**คำแนะนำที่ 10: การทดสอบระดับโมเลกุล**

- การทดสอบระดับโมเลกุล ใช้ทดสอบในกลุ่มผู้ป่วยที่ผลเป็น indeterminate เพื่อเพิ่มความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยมะเร็งที่ต่อมไทรอยด์ และลดการผ่าตัดโดยไม่จำเป็น (น้ำหนักคำแนะนำ +/-, คุณภาพหลักฐาน 2)
- หากสามารถส่งตรวจได้อาจพิจารณาให้ตรวจในกรณีที่เกิดการเจาะเพื่อส่งตรวจทางเซลล์วิทยาด้วยเข็มขนาดเล็กเป็น Bethesda III, IV หรือ V เพื่อช่วยในการตัดสินใจวางแผนการรักษา (น้ำหนักคำแนะนำ +/-, คุณภาพหลักฐาน 3)

การตรวจวินิจฉัยเพื่อประเมินโรคก่อนที่ต่อมไทรอยด์แนะนำให้เลือกวิธีในการตรวจดังแสดงในแผนภูมิที่ 1



**แผนภูมิที่ 1** แนวทางการปฏิบัติและตรวจค้นเพื่อหาความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งที่ต่อมไทรอยด์



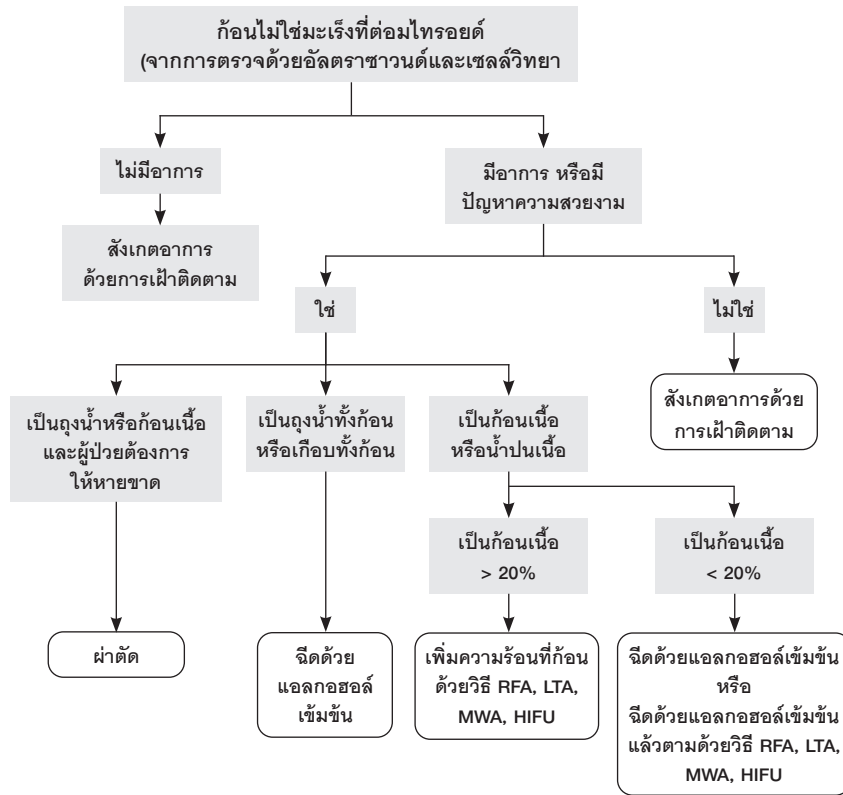
## การรักษาโรคก้อนที่ต่อมไทรอยด์กรณีไม่ใช่มะเร็ง (Thyroid follicular nodular disease)

การรักษาโรคก้อนที่ต่อมไทรอยด์กรณีไม่ใช่มะเร็ง มีวัตถุประสงค์ดังนี้

1. เพื่อรักษาอาการจากการกดอวัยวะข้างเคียง
2. เพื่อรักษาอาการจากภาวะไทรอยด์เป็นพิษ
3. เพื่อเฝ้าระวังติดตามด้วยอัลตราซาวนด์ในผู้ป่วยที่ไม่จำเป็นต้องผ่าตัด
4. เพื่อแก้ปัญหาความสวยงาม

ในอดีตมีคำแนะนำให้รักษาด้วยฮอร์โมนไทรอกซิน เพื่อยับยั้งการสร้างและหลั่ง TSH ที่เป็น growth factor ของต่อมไทรอยด์และอาจช่วยลดขนาดก้อน แต่ปัจจุบันไม่แนะนำการรักษา แม้จะมีรายงานการวิเคราะห์แบบ meta-analysis สามารถศึกษา<sup>92-95</sup> พบว่า ประมาณร้อยละ 50-88 ของผู้ป่วยที่ได้รับฮอร์โมนสามารถลดขนาดก้อนลงร้อยละ 50 และสามารถลดขนาดต่อมไทรอยด์รอบก้อน (perinodular thyroid tissue) ได้ภายใน 1 ปีแรก เนื่องจากผลการศึกษามีความหลากหลาย มีบางการศึกษารายงานว่าการให้ฮอร์โมนไม่มีสามารถลดขนาดก้อนให้เล็กลงอย่างมีนัยสำคัญ และพบว่าผลการให้ฮอร์โมนจะได้ผลดีหากอยู่ในพื้นที่ที่ขาดสารไอโอดีน ในปี ค.ศ. 2011 มีการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมจากประเทศเยอรมัน<sup>96</sup> พบว่าประสิทธิภาพการรักษาในผู้ป่วยที่มีก้อนที่ต่อมไทรอยด์ชนิดก้อนเดี่ยวและหลายก้อนจำนวน 124 คน ซึ่งอยู่ในพื้นที่ที่มีสารไอโอดีนไม่เพียงพอ การศึกษานี้ให้ฮอร์โมนไทรอกซินร่วมกับไอโอดีนเป็นเวลา 1 ปี โดยปรับขนาดยาให้ระดับ TSH ที่ 0.2-0.8 mIU/L พบว่าฮอร์โมนไทรอกซินและไอโอดีน สามารถลดขนาดของก้อนลงได้ร้อยละ 24.8 ดีกว่าการรักษาด้วยฮอร์โมนหรือไอโอดีนเพียงอย่างเดียว นับเป็นการศึกษาแรกที่ใช้ไอโอดีนร่วมด้วย แต่ผลการรักษาจะได้ผลไม่ดีกรณีที่ไม่ให้การรักษาในประเทศที่มีสารไอโอดีนเพียงพอ<sup>97,98</sup> ดังนั้นภาวะขาดไอโอดีนจึงเป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้ตอบสนองต่อการให้ฮอร์โมน นอกจากภาวะขาดไอโอดีนแล้ว ลักษณะของผู้ป่วยที่จะตอบสนองดี ได้แก่ ผู้ที่มีก้อนขนาดเล็ก เป็นมาไม่นาน และตรวจพบ colloid จากการอ่านทางเซลล์วิทยา<sup>99</sup> อย่างไรก็ตามทุกรายงานพบว่าการใช้ฮอร์โมนอาจมีผลเสียจากการเกิดภาวะไทรอยด์เป็นพิษ กระดูกบาง และการกำเริบของโรคหัวใจโดยเฉพาะในผู้สูงอายุ และเมื่อหยุดยา ขนาดก้อนจะกลับโตขึ้นเท่าเดิม สำหรับกรณีการให้ฮอร์โมนไทรอกซินเพื่อป้องกันกรกลับมาเป็นซ้ำของโรคก้อนที่ต่อมไทรอยด์หลังการผ่าตัดพบว่าไม่ได้ผล<sup>100,101</sup> ด้วยเหตุดังกล่าวหลายสมาคมจึงไม่แนะนำให้ใช้ฮอร์โมนในการรักษา<sup>47,102,103</sup> เพราะประโยชน์ที่ได้น้อยกว่าโทษที่ได้รับ

ปัจจุบันมีวิธีการรักษาโรคก้อนที่ต่อมไทรอยด์กรณีไม่ใช่มะเร็ง 4 วิธี ได้แก่ การผ่าตัด การให้ไอโอดีนรังสี การรักษาเฉพาะที่ก้อนโดยตรง ที่เรียกว่า minimally invasive technique (MIT) และการเฝ้าสังเกตอาการด้วยอัลตราซาวนด์ โดยมีแนวทางการพิจารณาดังแผนภูมิที่ 2



RFA: radiofrequency ablation, LTA: laser thermal ablation, MWA; microwave ablation, HIFU; high frequency ultrasonography

**แผนภูมิที่ 2** แสดงแนวทางการรักษาโรคก้อนที่ต่อมไทรอยด์กรณีที่ไม่ใช้มะเร็ง

**การรักษาด้วยการผ่าตัดต่อมไทรอยด์**

ข้อบ่งชี้ในการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ ได้แก่ ก้อนโตอุดกั้นทางเดินหายใจหรืออวัยวะใกล้เคียง ก้อนโตเร็วและสงสัยว่าจะมีมะเร็งซ่อนอยู่ มีก้อนร่วมกับภาวะไทรอยด์เป็นพิษ และในบางรายที่มีปัญหาความสวยงาม<sup>25,104</sup>

ในการผ่าตัดนั้น กรณีเป็นก้อนเดี่ยวควรผ่าตัดออกข้างเดียวร่วมกับเอาส่วน isthmus ออก (lobectomy + isthmectomy) ส่วนกรณีเป็นก้อนหลายก้อน ควรผ่าตัดออกทั้งต่อมไทรอยด์หรือเกือบทั้งต่อม (total หรือ near-total thyroidectomy)<sup>101</sup> ข้อดีของการผ่าตัด คือ ทราบผลพยาธิวิทยา การลดขนาดก้อนและการกดทับได้รวดเร็ว และลดอาการที่เกิดจากภาวะไทรอยด์เป็นพิษได้เร็ว แต่ผลแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นได้หลังการผ่าตัด คือ การเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำจากภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์ต่ำ (hypoparathyroidism) การได้รับอันตรายต่อสายเสียงทำให้เกิดอาการเสียงแหบ และภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ที่ต้องรับประทานฮอร์โมนตลอดชีวิต



## การรักษาด้วยไอโอดีนรังสี

วิธีนี้แนะนำสำหรับผู้ป่วยที่มีก้อนโตและมีภาวะไทรอยด์เป็นพิษจากก้อน เนื่องจากก้อนที่สร้างฮอร์โมนได้เอง (autonomous) จะจับไอโอดีนรังสีได้ดี ซึ่งช่วยลดการสร้างฮอร์โมนและลดขนาดของก้อน ในกรณีที่พบว่าผู้ป่วยมีเพียงโรคก้อนที่ต่อมไทรอยด์โดยไม่มีภาวะไทรอยด์เป็นพิษ การเลือกรักษาด้วยไอโอดีนรังสีเพื่อลดขนาดของก้อนจะเหมาะสมเมื่อผู้ป่วยมีสภาพไม่พร้อมเข้ารับการรักษา เนื่องจากประสิทธิภาพการรักษาไม่ดีและผลการลดขนาดก้อนค่อนข้างช้า จากการศึกษาประสิทธิภาพของไอโอดีนรังสีในการลดขนาดของก้อนที่ต่อมไทรอยด์ในผู้ที่ระดับฮอร์โมนปกติ<sup>105-107</sup> พบว่าสามารถลดขนาดก้อนได้เฉลี่ยร้อยละ 40-50 ของขนาดเดิมหลังการรักษา 1 ปีและลดลงร้อยละ 50-60 ของขนาดเดิมหลังการรักษา 3-5 ปี<sup>108</sup> และสามารถลดอาการอุดกั้นทางเดินหายใจจากก้อนได้<sup>109,110</sup> อย่างไรก็ตามพบว่าร้อยละ 20 ของผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษา โดยเฉพาะในกรณีก้อนที่มีขนาดใหญ่และมีความสามารถในการจับไอโอดีนรังสีต่ำ ซึ่งอาจจำเป็นต้องใช้สารรังสีในขนาดสูง ภาวะแทรกซ้อนที่พบในระยะแรกหลังการรักษา ได้แก่ ภาวะไทรอยด์อักเสบ อาการไทรอยด์เป็นพิษ และอาการบวมจากการเพิ่มขนาดของก้อนซึ่งมักเป็นชั่วคราว<sup>108</sup> พบรายงานสูงถึงร้อยละ 25 ภาวะแทรกซ้อนที่พบในระยะยาว ได้แก่ ภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ พบได้ร้อยละ 22-58 เกิดภายใน 5-8 ปีหลังรักษา ยังไม่มีข้อมูลของการเกิดมะเร็งจากการรักษาในระยะยาว

ที่ผ่านมามีความพยายามเพิ่มประสิทธิภาพการลดขนาดก้อนโดยการฉีดฮอร์โมน Thyrotropin สังเคราะห์คล้ายมนุษย์ (Recombinant human thyrotropin หรือ rhTSH) เพื่อเพิ่มความสามารถในการจับไอโอดีนรังสีของก้อนและลดปริมาณไอโอดีนรังสีไปยังอวัยวะอื่น ซึ่งช่วยลดโอกาสการเกิดมะเร็งในระยะยาว จากการศึกษาพบว่า การให้ไอโอดีนรังสีหลังจากใช้ rhTSH สามารถลดขนาดก้อนของต่อมไทรอยด์ได้เพิ่มขึ้นอีกตั้งแต่ร้อยละ 35-56<sup>111,112</sup> มีการศึกษาให้ rhTSH หลายขนาด เช่น 0.03, 0.1, 0.3, และ 0.9 มก.<sup>113-115</sup> พบว่าขนาด 0.03 มก. สามารถลดขนาดก้อนได้อย่างมีประสิทธิภาพใกล้เคียงกับขนาดยาฉีดที่มากกว่า และการรักษาด้วยไอโอดีนรังสีร่วมกับ rhTSH พบว่าจะลดการเกิดอาการบวมของก้อนและภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ได้<sup>116-118</sup> แม้ผลข้างเคียงในระยะสั้นหลังการรักษาไม่ต่างจากการให้ไอโอดีนรังสีอย่างเดียว แต่พบอุบัติการณ์ของผลข้างเคียงระยะยาวมากกว่า ได้แก่ การเกิดภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ โดยพบว่าอุบัติการณ์สูงถึง 5 เท่าเมื่อเทียบกับการให้ไอโอดีนรังสีเพียงอย่างเดียว<sup>110,116,119</sup> เนื่องจากอุบัติการณ์จะเพิ่มขึ้นถ้าขนาดก้อนไทรอยด์ลดลงมาก ดังนั้นปัจจุบันยังไม่แนะนำให้ใช้วิธีฉีด rhTSH ในการรักษาโรคก้อนที่ต่อมไทรอยด์

## การรักษาวิธี Minimally invasive techniques<sup>47,120</sup>

การรักษาด้วยวิธี Minimally invasive techniques มีข้อบ่งชี้เพื่อลดอาการที่เกิดจากการกดของก้อนในกรณีที่ไม่สามารถรักษาด้วยการผ่าตัดหรือการให้ไอโอดีนรังสี หรือเพื่อความสวยงาม เนื่องจากวิธีนี้สามารถลดขนาดก้อนได้ร้อยละ 57-77 จากขนาดเดิมและคงที่ตลอดถึง 5 ปีหลังการรักษา ซึ่งนำไปสู่การลดขนาดก้อนและลดอาการที่เกิดจากการกดของก้อน<sup>121,122</sup> พร้อมทั้งเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย<sup>123</sup>

ข้อดี คือ เป็นการรักษาที่ไม่เสี่ยงต่อการผ่าตัดหรือไอโอดีนรังสี และสามารถทำการรักษาแบบผู้ป่วยนอก แต่มีข้อเสีย คือ ค่ารักษาที่สูง เจ็บ และอาจมีผลข้างเคียงตามมา เช่น อาการปวดที่ก้อน บางครั้งร้าวไปหู คาง กราม หลังและคอ เสียงแหบ เลือดออก บวมหรือแดงที่ผิวหนังบริเวณก้อนที่ทำการรักษา นอกจากนี้ ก้อนอาจจะยุบแค่บางส่วน และอาจกลับมาโตใหม่ได้ในระยะยาว จากรายงานพบอัตรากลับมาเป็นซ้ำที่ร้อยละ 5-24 ภายใน 3-5 ปีหลังรักษา<sup>121,124</sup>

หลักการในการลดขนาดก้อนเกิดจากการทำลายเซลล์ไทรอยด์โดยตรงที่ก้อนเป้าหมาย โดยใช้เครื่องอัลตราซาวด์นำทางด้วยสารหรือพลังงานต่าง ๆ สารที่ใช้ได้แก่ เอทิลแอลกอฮอล์ เข็มชั้น 95-99% (Percutaneous ethanol injection; PEI) หรือคลื่นพลังงานสูงเพื่อให้เกิดความร้อน ให้มีอุณหภูมิมากกว่า 50-60°C (120-140°F) ได้แก่ พลังงานคลื่นเสียงความถี่วิทยุ (Radiofrequency ablation; RFA) คลื่นรังสีความร้อน (Laser thermal ablation) คลื่นเสียงความถี่สูง (High frequency ultrasonography; HIFU) หรือคลื่นไมโครเวฟ (Microwave ablation; MWA) ซึ่งแต่ละวิธีมีประสิทธิภาพในการรักษาที่แตกต่างกันตามชนิดของก้อน ข้อบ่งชี้ ขั้นตอนการรักษา และค่าใช้จ่ายที่แตกต่างกัน (ตารางที่ 11)

**ตารางที่ 11 เปรียบเทียบความแตกต่างของ Minimally invasive techniques ในการรักษา ก้อนที่ต่อมไทรอยด์<sup>120,125</sup>**

วิธีการรักษา	PEI	RFA	LTA	MWA	HIFU
แหล่งพลังงาน	เอทิลแอลกอฮอล์	คลื่นเสียงความถี่สูง	คลื่นความร้อน	คลื่นไมโครเวฟ	คลื่นเสียงความถี่สูง
ขนาดเข็มที่ใช้ (G)	16-25	15-18	21	14-18	-
ระยะเวลาที่ใช้	10-15 นาที	15-40 นาที	15-30 นาที	30 นาที	นาที
ข้อบ่งชี้	- การกลับเป็นซ้ำของ ถุงน้ำที่ต่อมไทรอยด์ - มะเร็งที่ต่อมไทรอยด์ แพร่กระจายไปที่ ต่อมไทรอยด์	- ก้อนที่ต่อมไทรอยด์ ชนิดไม่เป็นพิษที่มี การกดเบียด - ก้อนที่ต่อมไทรอยด์ ชนิดสร้างฮอร์โมน (toxic adenoma)	- ก้อนที่ต่อมไทรอยด์ ชนิดไม่เป็นพิษที่มี การกดเบียด - ก้อนที่ต่อมไทรอยด์ ชนิดสร้างฮอร์โมน (toxic adenoma)	- ก้อนที่ต่อมไทรอยด์ ชนิดไม่เป็นพิษที่มี การกดเบียด	- ก้อนเนื้อที่ต่อม ไทรอยด์ชนิดไม่เป็น พิษที่มีการกดเบียด
ข้อห้าม	-	Pacemaker Pregnancy	-	Pacemaker Pregnancy	Cystic component



วิธีการรักษา	PEI	RFA	LTA	MWA	HIFU
ประสิทธิภาพในการลดขนาดก้อน	<ul style="list-style-type: none"> <li>- มีประสิทธิภาพในการลดขนาดถุงน้ำได้ร้อยละ 46-90<sup>17,126-129</sup> จากการศึกษาระบบatic review ในผู้ป่วย 384 คน 1,667 ก้อนที่ไทรอยด์พบว่าสามารถลดขนาดก้อนได้ร้อยละ 77 ตั้งแต่ 6 เดือน อย่างมีนัยสำคัญ และผลข้างเคียง ได้แก่ เจ็บที่ก้อน เสียงแหบเป็นชั่วคราวและหายเองได้</li> <li>- การศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษาก้อนที่ไทรอยด์ที่มีสัดส่วนของถุงน้ำแตกต่างกัน ได้แก่ ร้อยละ &gt; 90, 75-90, 50-75, 35-50 พบว่าก้อนที่เป็นถุงน้ำร้อยละ &gt; 90 จะตอบสนองดีที่สุด และการลดของก้อนจะไม่เพิ่มขึ้นหลัง 1 ปีไปแล้ว<sup>129</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- การศึกษา meta-analysis<sup>130</sup> พบว่าลดขนาดก้อน benign solid ร้อยละ 64.5 ที่ 6 เดือน, ร้อยละ 76.9 ที่ 12 เดือน และร้อยละ 92.2 ที่ 36 เดือน</li> <li>- ในปี 2020 มี meta-analysis พบว่า RFA สามารถทำให้ TSH ให้ปกติในการรักษาผู้ป่วย autonomous nodules ร้อยละ 71.2 หลังการรักษาไปแล้ว 12 เดือน<sup>131</sup></li> <li>- การศึกษาเปรียบเทียบกับการผ่าตัด พบว่า RFA สามารถลดขนาดก้อนจาก 5.4 ไปเหลือ 0.5 มล. ที่ 1 ปี และไม่พบการเกิด hypothyroidism ต่างจากการผ่าตัดที่พบมีอุบัติการณ์ร้อยละ 71.4<sup>132</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- การศึกษาขนาดใหญ่ในผู้ป่วย 1,531 คน รักษาด้วย LTA พบว่าสามารถลดขนาดก้อนได้ร้อยละ 72 ร่วมกับอาการกดเบียดลดลงและความสวยงามดีขึ้น<sup>133</sup></li> <li>- การศึกษาแบบไปข้างหน้า multicenter ในผู้ป่วย 200 คน พบว่าก้อนมีขนาดเล็กถึง ร้อยละ 57 ที่ 36 เดือน ในผู้ป่วยเกินครึ่งและอาการที่เกิดจากการกดเบียดหายไป และการทำงานของต่อมไทรอยด์ยังปกติ<sup>134</sup></li> <li>- การศึกษาในกลุ่มผู้ที่มี autonomous nodules พบว่าการรักษาด้วย LTA ลดขนาดก้อนได้ร้อยละ 44 ต่ำกว่าการรักษาด้วยการให้ไอโอดีนรังสี และจะตอบสนองดีในผู้ที่มีก้อนขนาดเล็ก<sup>135</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ปี ค.ศ. 2013 มีรายงานการศึกษาย้อนหลังผู้ป่วย 222 รายได้รับการรักษาด้วย MWA พบว่าที่ 6 เดือนหลังการรักษาผู้ป่วย ร้อยละ 82.3 ก้อนมีขนาดเล็กลงมากกว่าร้อยละ 50 และร้อยละ 30.7 ก้อนยุบลงจนหมด<sup>136</sup></li> <li>- มีการศึกษาต่อมาใน ค.ศ. 2018<sup>137</sup> แบบย้อนหลังที่รวบรวมผู้ป่วยมากขึ้นและใช้ propensity score match พบก่อนยุบลงร้อยละ 67-74 ที่ 6 เดือน และร้อยละ 80-89 ที่ 12 เดือน หลังการรักษา และพบว่าก้อนที่ใหญ่ประสิทธิภาพการรักษาลดลง</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ยังขาดข้อมูลการศึกษาแบบไปข้างหน้า มีเพียงการศึกษาแบบ systematic reviews 2 การศึกษาที่พบว่า ก้อนที่ทำการรักษาด้วย HIFU จะมีขนาดลดลงร้อยละ 70-45 ที่ 3-24 เดือนหลังการรักษา<sup>138</sup></li> <li>- เปรียบเทียบกับการผ่าตัด lobectomy พบว่าการรักษาด้วย HIFU ราคาถูกกว่า อยู่โรงพยาบาลสั้นกว่าและไม่ส่งผลต่อเส้นเสียง<sup>139</sup></li> <li>- มีการศึกษาย้อนหลังเพียงการศึกษาเดียวเปรียบเทียบ HIFU และการรักษาด้วยไอโอดีนรังสีในผู้ป่วยก้อนที่ไทรอยด์ที่มีภาวะไทรอยด์เป็นพิษพบว่า HIFU ให้ประสิทธิภาพดีกว่าไอโอดีนรังสี<sup>140</sup></li> </ul>

ในปี ค.ศ. 2020<sup>125</sup> 2022<sup>141</sup> และ 2023<sup>142</sup> สมาคมแพทย์ทางต่อมไร้ท่อ หูดอกจุก และรังสีวิทยา จากสหรัฐอเมริกา ยุโรป เอเชีย ละตินอเมริกาได้ร่วมกันออกแนวทางการรักษา โดยกำหนดข้อบ่งชี้และขั้นตอนก่อนการรักษาดังนี้

**1. การให้ข้อมูลแก่ผู้ป่วย** ผู้ป่วยทุกคนต้องได้รับข้อมูลเกี่ยวกับข้อดี ข้อเสีย ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น และผลการรักษาที่คาดหวัง โดยต้องลงนามในเอกสารยินยอมให้ทำการรักษาโดยสมัครใจ

**2. การเจาะเพื่อส่งตรวจทางเซลล์วิทยาด้วยเข็มขนาดเล็ก** เจาะเซลล์โดยใช้อัลตราซาวนด์นำทาง 2 ครั้งที่ก้อนเพื่อพิสูจน์ว่าไม่เป็นมะเร็ง ยกเว้นกรณีที่พบว่าเป็น low risk จากภาพอัลตราซาวนด์ ซึ่งสามารถเจาะเพียงครั้งเดียวได้

**3. การประเมินเส้นเสียงและการกลืน** ตรวจสอบอาการเสียงแหบและปัญหาการกลืนจากประวัติและตรวจร่างกาย หากพบความผิดปกติ หรือมีประวัติการผ่าตัดบริเวณต่อมไทรอยด์มาก่อน ให้ส่งตรวจเส้นเสียงก่อนการรักษา

**4. การตรวจ TSH และ thyroid scintigraphy** แนะนำให้ส่งตรวจ TSH ทุกราย และกรณีมีระดับ TSH ต่ำ ให้ส่ง thyroid scintigraphy เพิ่มเติม

5. การตรวจอัลตราซาวนด์ก่อนรักษา แนะนำให้ทำทุกราย เพื่อประเมินขนาดตำแหน่งของก้อน อวัยวะที่สำคัญใกล้เคียง ได้แก่ เส้นเลือด carotid เส้นประสาท recurrent laryngeal nerve และ tracheoesophageal groove ที่อาจเป็นอันตรายจากการรักษา

6. การจัดการยาที่มีผลต่อการแข็งตัวของเลือด ผู้ป่วยที่ช้ำยาที่มีผลต่อการแข็งตัวของเลือดจำเป็นต้องหยุดยา โดยให้หยุดยา aspirin หรือ clopidogrel 7-10 วันก่อนรักษา หยุด warfarin 5 วันก่อนรักษา หยุดยากลุ่ม dabigatran, rivaroxaban, apixaban, และ edoxaban 24-36 ชั่วโมงก่อนรักษา และกลับมารับประทานยาได้ใหม่หลังทำการรักษาแล้ว 24 ชั่วโมง

### ข้อแนะนำการใช้ MIT ในการรักษาก้อนที่ต่อมไทรอยด์

1. ก้อนที่ต่อมไทรอยด์ชนิดถุงน้ำ แนะนำให้ใช้วิธี Percutaneous ethanol injection โดยใช้รักษาได้ทั้งที่เป็นถุงน้ำทั้งหมด หรือถุงน้ำบางส่วนที่มีส่วนน้ำมากกว่าก้อนเนื้อ<sup>143</sup>

2. ก้อนที่ต่อมไทรอยด์แบบก้อนเนื้อ แนะนำให้ใช้วิธี RFA, LTA, MWA หรือ HIFU โดยเลือกวิธีที่เหมาะสมกับขนาดก้อน ความถนัดของผู้รักษา ค่าใช้จ่าย และโรคร่วมของผู้ป่วย เนื่องจากเทคนิคเหล่านี้สามารถคำนวณขนาดพลังงานตามขนาดก้อนเพื่อให้มีประสิทธิภาพสูงสุด และลดผลข้างเคียงจากการรักษา

3. ก้อนที่ต่อมไทรอยด์แบบก้อนเนื้อที่เป็นสาเหตุของภาวะไทรอยด์เป็นพิษ แนะนำให้ใช้วิธี RFA หรือ LTA

### การติดตามสังเกตอาการก้อนที่ต่อมไทรอยด์

แนะนำให้การติดตามอาการโดยไม่จำเป็นต้องทำการรักษาในผู้ป่วยที่ไม่มีอาการและมีความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งต่ำจากผลการตรวจทางเซลล์วิทยาหรือลักษณะทางอัลตราซาวนด์ อาจติดตามในผู้ที่มีผลการเซลล์วิทยาอยู่ในกลุ่ม indeterminate และผลการตรวจด้วยอัลตราซาวนด์ไม่ได้มีความเสี่ยงสูง<sup>103</sup> ควรตรวจติดตามทั้งขนาดและลักษณะทางอัลตราซาวนด์เพื่อเฝ้าระวังการเกิดผลลบจากการตรวจครั้งแรก และยังใช้ในการติดตามการเกิดก้อนใหม่และมะเร็งที่อาจตรวจไม่พบจากการตรวจครั้งแรก การศึกษาเปรียบเทียบการพัฒนาของก้อนระหว่างเนื้อออกธรรมชาติและมะเร็งพบว่า ก้อนมะเร็งมักจะมีอัตราการโตมากกว่า 2 มม. ต่อปี ขณะที่ก้อนที่ไม่ใช่มะเร็งมักจะโตด้วยอัตราไม่เกิน 1-2 มม. ต่อปี<sup>144</sup>

กรณีที่ก้อนขนาดมากกว่า 4 ซม. จะมีโอกาสเกิดผลลบจากการวินิจฉัยด้วยการเจาะด้วยเข็มขนาดเล็กสูงขึ้น<sup>145</sup> มีการศึกษาพบว่าก้อนที่มีขนาดมากกว่า 4 เซนติเมตร ที่เคยตรวจด้วยการเจาะเซลล์ด้วยเข็มขนาดเล็กผลเป็น benign แต่เมื่อได้รับการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ด้วยเหตุผลอื่น พบว่าอัตราการพบมะเร็งชนิด follicular และ Hurtle cell carcinoma มากขึ้นกว่าก้อนที่มีขนาดเล็กกว่า เนื่องจากพบ vascular และ capsular invasion ที่บ่งบอกว่าเป็นมะเร็ง ดังนั้น ATA<sup>102</sup> และ ETA<sup>47</sup> จึงแนะนำว่ากลุ่มที่ติดตามแล้วใน 1 ปีก้อนใหญ่ขึ้นมากกว่าร้อยละ 20



อย่างน้อย 2 ด้านโดยมากกว่า 2 มล. หรือปริมาตรเพิ่มขึ้นเกินกว่าร้อยละ 50 ควรเจาะด้วยเข็มขนาดเล็กซ้ำ<sup>103</sup> หรือหากพบว่าก้อนมีขนาดมากกว่า 4 ซม. แนะนำให้ผ่าตัด hemithyroidectomy เพื่อการวินิจฉัยที่แน่นอนจากผลพยาธิวิทยา และแนะนำให้ตรวจอัลตราซาวนด์ต่อมไทรอยด์อีกข้างอย่างละเอียด

### ความถี่ในการติดตามด้วยเครื่องอัลตราซาวนด์

การศึกษาติดตามผู้ป่วยที่มีก้อนไม่ชัดเจนแบบระยะยาว 1,254 คนในปี ค.ศ. 2016<sup>146</sup> พบว่าผู้ป่วยที่ติดตามด้วยอัลตราซาวนด์เกิน 3 ปี มีแนวโน้มต้องรับผ่าตัดเพื่อแก้ปัญหาก่อนกดเบียด แต่ไม่เพิ่มโอกาสตรวจพบมะเร็ง ผู้วิจัยจึงแนะนำให้ตรวจติดตามทุก 3 ปี

จากคำแนะนำการตรวจติดตามของ ATA ค.ศ. 2016<sup>23</sup> แนะนำช่วงระยะเวลาของการตรวจตามความเสี่ยงที่ประเมินจากผลอัลตราซาวนด์ ดังตารางที่ 10

- **ก้อนที่ highly suspicion** แนะนำให้ตรวจอัลตราซาวนด์และเจาะตรวจด้วยเข็มขนาดเล็กซ้ำที่ 6-12 เดือน
- **ก้อนที่ moderately suspicion** แนะนำให้ตรวจอัลตราซาวนด์ซ้ำที่ 12-24 เดือน
- **ก้อนที่ low suspicion** แนะนำให้ตรวจอัลตราซาวนด์ซ้ำที่ระยะเวลามากกว่า 24 เดือน

สำหรับ European Thyroid Association (ETA) มีคำแนะนำให้ตรวจอัลตราซาวนด์ซ้ำด้วยระยะเวลาแตกต่างกันไปตามความเสี่ยงของมะเร็งจากการจำแนกของอัลตราซาวนด์เช่นกัน ดังสรุปในตารางที่ 10

ตารางที่ 10 คำแนะนำระยะเวลาที่ควรตรวจด้วยอัลตราซาวนด์ซ้ำเพื่อติดตามก้อนที่ต่อมไทรอยด์กรณีที่ไม่มีชัดเจน<sup>23,47,102</sup>

ความเสี่ยงของการเกิดมะเร็ง	ATA <sup>23</sup>		ETA <sup>47</sup>	
	ผลการตรวจด้วยอัลตราซาวนด์	ความถี่ของการตรวจ	ผลการตรวจด้วยอัลตราซาวนด์	ความถี่ของการตรวจ
Low risk	Low suspicion	> 24 เดือน	EU-TIRADS 2, 3	3-5 ปี
Moderate risk	Moderately suspicion	12-24 เดือน	EU-TIRADS 4	12 เดือน
High risk	Highly suspicion	6-12 เดือน	EU-TIRADS 5	6-12 เดือน

**คำแนะนำที่ 11: การรักษาโรคก้อนที่ต่อมไทรอยด์ที่ไม่ใช่มะเร็ง**

**การติดตามผู้ป่วยที่ไม่มีอาการ ไม่มีปัญหาความสวยงาม และมีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งต่ำมาก**

- แนะนำให้ติดตามด้วยการตรวจร่างกาย วัดระดับ TSH และอัลตราซาวนด์ที่ก้อนในระยะเวลาทุก 24-60 เดือน ตามรายละเอียดในตารางที่ 10 (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 3)
- กรณีพบว่าก้อนมีขนาดโตขึ้นร้อยละ 50 ของขนาดเดิม หรือ 2 ใน 3 ของขนาดแต่ละด้านเพิ่มขึ้น มากกว่าร้อยละ 20 โดยที่ต้องมีการเพิ่มขนาดอย่างน้อย 2 มล. ควรพิจารณาเจาะเซลล์ซ้ำโดยใช้เครื่องอัลตราซาวนด์นำทาง (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 3)

**การรักษาเพื่อลดขนาดก้อนของผู้ป่วยโรคก้อนที่ต่อมไทรอยด์ที่ไม่ใช่มะเร็ง**

- **การรักษาด้วยฮอร์โมนไทรอยด์**

1. ไม่แนะนำให้รักษาด้วยฮอร์โมนไทรอยด์ในผู้ป่วยทุกราย (น้ำหนักคำแนะนำ -, คุณภาพหลักฐาน 2)
2. พิจารณาให้การรักษาด้วยฮอร์โมนไทรอยด์ในผู้ป่วยที่อยู่ในพื้นที่ที่สารไอโอดีนไม่เพียงพอ ก้อนมีขนาดเล็ก และผู้ป่วยอายุน้อย (น้ำหนักคำแนะนำ +/-, คุณภาพหลักฐาน 2)

- **การรักษาด้วยการผ่าตัด** (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 2)

1. แนะนำให้ส่งผ่าตัดในกรณีต่อไปนี้ ก้อนโตอุดกั้นทางเดินหายใจหรืออวัยวะใกล้เคียง ก้อนโตเร็วและสงสัยว่าจะมีมะเร็งซ่อนอยู่ ก้อนร่วมกับภาวะไทรอยด์เป็นพิษ และในบางรายที่มีปัญหาความสวยงาม
2. วิธีการผ่าตัด ควรผ่าตัดออกข้างเดียวร่วมกับเอาส่วน isthmus ออก (lobectomy + isthmectomy) กรณีเป็นก้อนเดี่ยว และผ่าตัดออกทั้งต่อมไทรอยด์หรือเกือบทั้งต่อม (total หรือ near-total thyroidectomy) กรณีเป็นก้อนหลายก้อน เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำ
3. แนะนำส่งต่อศัลยแพทย์ที่เชี่ยวชาญด้านการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ เพื่อลดภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัด

- **การรักษาด้วยไอโอดีนรังสี**

1. แนะนำให้เป็นทางเลือกในการรักษาในผู้ป่วยมีภาวะไทรอยด์เป็นพิษจากก้อนและไม่ต้องการรักษาด้วยการผ่าตัด (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐาน 2)
2. อาจพิจารณาใช้ในผู้ป่วยที่มีอาการกดเบียดจากก้อน แต่ยังไม่มีการเกิดภาวะไทรอยด์เป็นพิษ และไม่สามารถรับการผ่าตัดหรือรักษาด้วย Minimally invasive technique โดยไม่มีข้อห้ามของการได้รับไอโอดีนรังสี และไม่มีภาวะสงสัยมะเร็งที่ต่อมไทรอยด์ (น้ำหนักคำแนะนำ +/-, คุณภาพหลักฐาน 2)
3. ยังไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกับ recombinant human TSH (น้ำหนักคำแนะนำ --, คุณภาพหลักฐาน 2)
4. เฝ้าระวังภาวะก้อนบวม ภาวะไทรอยด์อักเสบ ภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ชั่วคราวในระยะแรกและระยะยาว (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 2)

- **การรักษาด้วย Minimally invasive technique**

1. แนะนำให้เป็นทางเลือกในการรักษาผู้ป่วยที่เป็นก้อนเนื้อที่มีปัญหาอาการกดเบียดจากก้อน หรือปัญหาความสวยงาม และไม่ต้องการรักษาด้วยการผ่าตัด (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐาน 2)
2. การรักษาด้วยการฉีดแอลกอฮอล์เข้มข้น แนะนำในกรณีผู้ป่วยมีถุงน้ำ หรือถุงน้ำร่วมกับก้อนเนื้อ (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐาน 2)
3. พิจารณาการรักษาด้วยวิธี radiofrequency ablation หรือ laser thermal ablation ในผู้ป่วยมีภาวะไทรอยด์เป็นพิษจากก้อน และไม่สามารถรักษาด้วยการผ่าตัดหรือไอโอดีนรังสี (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐาน 2)



### 30 + คำแนะนำสำหรับภาวะความผิดปกติของต่อมไทรอยด์ พ.ศ. ๒๕๖๘

4. ก่อนการรักษาด้วยวิธีนี้ ควรได้รับการตรวจทางเซลล์วิทยาด้วยเข็มขนาดเล็ก 1-2 ครั้งเพื่อยืนยันว่าเป็น Bethesda II, ส่งตรวจอัลตราซาวนด์ก่อนทำเพื่อประเมินขนาดและตำแหน่งของก้อน อวัยวะที่สำคัญใกล้เคียง ประเมินเส้นเสียงจากประวัติ และส่งตรวจ laryngoscope หากมีอาการเสียงผิดปกติหยุดยาที่ทำให้เลือดออกง่าย (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 3)
5. ผู้ป่วยต้องได้รับคำแนะนำถึงประสิทธิภาพ ผลการรักษาที่คาดหวัง ผลข้างเคียง และต้องลงนามยินยอมรักษาด้วยความสมัครใจ (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 2)
6. แนะนำให้ติดตามทั้งในระยะสั้นและระยะยาวหลังการรักษา เพื่อติดตามประสิทธิภาพ ได้แก่ การลดลงของขนาดก้อน การลดลงของอาการกดเบียด ผลข้างเคียงและการกลับเป็นซ้ำ (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 3)

## เอกสารอ้างอิง

1. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med.* 1993;328(8):553-9.
2. Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD. Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med.* 1994;154(16):1838-40.
3. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med.* 1997;126(3):226-31.
4. Guth S, Theune U, Aberle J, Galach A, Bamberger CM. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *Eur J Clin Invest.* 2009;39(8):699-706.
5. Russ G, Leboulleux S, Leenhardt L, Hegedus L. Thyroid incidentalomas: epidemiology, risk stratification with ultrasound and workup. *Eur Thyroid J.* 2014;3(3):154-63.
6. Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab.* 1955;15(10):1270-80.
7. Kung AW, Chau MT, Lao TT, Tam SC, Low LC. The effect of pregnancy on thyroid nodule formation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(3):1010-4.
8. Alexander EK, Cibas ES. Diagnosis of thyroid nodules. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(7):533-9.
9. Harach HR, Ceballos GA. Thyroid cancer, thyroiditis and dietary iodine: a review based on the Salta, Argentina model. *Endocr Pathol.* 2008;19(4):209-20.
10. Antonelli A, Silvano G, Bianchi F, Gambuzza C, Tana L, Salvioni G, et al. Risk of thyroid nodules in subjects occupationally exposed to radiation: a cross sectional study. *Occup Environ Med.* 1995;52(8):500-4.
11. DeGroot LJ. Clinical review 2: Diagnostic approach and management of patients exposed to irradiation to the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;69(5):925-8.
12. Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, Ghossein RA, Juhlin CC, Jung CK, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Endocr Pathol.* 2022;33(1):27-63.
13. Cahoon EK, Nadyrov EA, Polyanskaya ON, Yauseyenko VV, Veyalkin IV, Yeudachkova TI, et al. Risk of Thyroid Nodules in Residents of Belarus Exposed to Chernobyl Fallout as Children and Adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(7):2207-17.
14. Aldrink JH, Adler B, Haines J, Watkins D, Matthews M, Lubeley L, et al. Patients exposed to diagnostic head and neck radiation for the management of shunted hydrocephalus have a significant risk of developing thyroid nodules. *Pediatr Surg Int.* 2016;32(6):565-9.
15. Land CE, Kwon D, Hoffman FO, Moroz B, Drozdovitch V, Bouville A, et al. Accounting for shared and unshared dosimetric uncertainties in the dose response for ultrasound-detected thyroid nodules after exposure to radioactive fallout. *Radiat Res.* 2015;183(2):159-73.
16. Sharma SD, Jacques T, Smith S, Watters G. Diagnosis of incidental thyroid nodules on 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging: are these significant? *J Laryngol*



- Otol. 2015;129(1):53-6.
17. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedus L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules--2016 Update. *Endocr Pract.* 2016;22(5):622-39.
  18. Belfiore A, La Rosa GL, La Porta GA, Giuffrida D, Milazzo G, Lupo L, et al. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. *Am J Med.* 1992;93(4):363-9.
  19. Durante C, Grani G, Lamartina L, Filetti S, Mandel SJ, Cooper DS. The Diagnosis and Management of Thyroid Nodules: A Review. *JAMA.* 2018;319(9):914-24.
  20. Nam IC, Choi H, Kim ES, Mo EY, Park YH, Sun DI. Characteristics of thyroid nodules causing globus symptoms. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015;272(5):1181-8.
  21. Pernambuco L, Silva MP, Almeida MN, Costa EB, Souza LB. Self-perception of swallowing by patients with benign nonsurgical thyroid disease. *Codas.* 2017;29(1):e20160020.
  22. The Canadian Pediatric Thyroid Nodule Study: an evaluation of current management practices. *J Pediatr Surg.* 2008;43(5):826-30.
  23. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016;26(1):1-133.
  24. Fiore E, Rago T, Provenzale MA, Scutari M, Ugolini C, Basolo F, et al. Lower levels of TSH are associated with a lower risk of papillary thyroid cancer in patients with thyroid nodular disease: thyroid autonomy may play a protective role. *Endocr Relat Cancer.* 2009;16(4):1251-60.
  25. Gharib H, Papini E. Thyroid nodules: clinical importance, assessment, and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007;36(3):707-35, vi.
  26. Jimenez C, Hu MI, Gagel RF. Management of medullary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008;37(2):481-96, x-xi.
  27. Hahm JR, Lee MS, Min YK, Lee MK, Kim KW, Nam SJ, et al. Routine measurement of serum calcitonin is useful for early detection of medullary thyroid carcinoma in patients with nodular thyroid diseases. *Thyroid.* 2001;11(1):73-80.
  28. Cheung K, Roman SA, Wang TS, Walker HD, Sosa JA. Calcitonin measurement in the evaluation of thyroid nodules in the United States: a cost-effectiveness and decision analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(6):2173-80.
  29. Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedus L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations. *J Endocrinol Invest.* 2010;33(5 Suppl):51-6.

30. Solbiati L, Osti V, Cova L, Tonolini M. Ultrasound of thyroid, parathyroid glands and neck lymph nodes. *Eur Radiol.* 2001;11(12):2411-24.
31. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG, et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology.* 2005;237(3):794-800.
32. Mandel SJ. Diagnostic use of ultrasonography in patients with nodular thyroid disease. *Endocr Pract.* 2004;10(3):246-52.
33. Moon WJ, Jung SL, Lee JH, Na DG, Baek JH, Lee YH, et al. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation--multicenter retrospective study. *Radiology.* 2008;247(3):762-70.
34. Durante C, Hegedus L, Na DG, Papini E, Sipos JA, Baek JH, et al. International Expert Consensus on US Lexicon for Thyroid Nodules. *Radiology.* 2023;309(1):e231481.
35. Frasoldati A, Valcavi R. Challenges in neck ultrasonography: lymphadenopathy and parathyroid glands. *Endocr Pract.* 2004;10(3):261-8.
36. Papini E. The dilemma of non-palpable thyroid nodules. *J Endocrinol Invest.* 2003;26(1):3-4.
37. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J.* 2017;6(5):225-37.
38. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG. Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS): A User's Guide. *Radiology.* 2018;287(1):29-36.
39. Singh Ospina N, Iniguez-Ariza NM, Castro MR. Thyroid nodules: diagnostic evaluation based on thyroid cancer risk assessment. *BMJ.* 2020;368:l6670.
40. Xie C, Cox P, Taylor N, LaPorte S. Ultrasonography of thyroid nodules: a pictorial review. *Insights Imaging.* 2016;7(1):77-86.
41. Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard Ba G, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;81 Suppl 1:1-122.
42. Ha EJ, Chung SR, Na DG, Ahn HS, Chung J, Lee JY, et al. 2021 Korean Thyroid Imaging Reporting and Data System and Imaging-Based Management of Thyroid Nodules: Korean Society of Thyroid Radiology Consensus Statement and Recommendations. *Korean J Radiol.* 2021;22(12):2094-123.
43. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, Hoang JK, Berland LL, Teefey SA, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol.* 2017;14(5):587-95.
44. Ahmadi S, Oyekunle T, Jiang X, Scheri R, Perkins J, Stang M, et al. A Direct Comparison of the ATA and Ti-Rads Ultrasound Scoring Systems. *Endocr Pract.* 2019;25(5):413-22.
45. Koc AM, Adibelli ZH, Erkul Z, Sahin Y, Dilek I. Comparison of diagnostic accuracy of ACR-TIRADS, American Thyroid Association (ATA), and EU-TIRADS guidelines in detecting thyroid malignancy. *Eur J Radiol.* 2020;133:109390.



46. Yucel S, Balci IG, Tomak L. Diagnostic Performance of Thyroid Nodule Risk Stratification Systems: Comparison of ACR-TIRADS, EU-TIRADS, K-TIRADS, and ATA Guidelines. *Ultrasound Q.* 2023; 39(4):206-11.
47. Durante C, Hegedus L, Czarniecka A, Paschke R, Russ G, Schmitt F, et al. 2023 European Thyroid Association Clinical Practice Guidelines for thyroid nodule management. *Eur Thyroid J.* 2023;12(5).
48. Shetty SK, Maher MM, Hahn PF, Halpern EF, Aquino SL. Significance of incidental thyroid lesions detected on CT: correlation among CT, sonography, and pathology. *AJR Am J Roentgenol.* 2006;187(5):1349-56.
49. Razek AA, Sadek AG, Kombar OR, Elmahdy TE, Nada N. Role of apparent diffusion coefficient values in differentiation between malignant and benign solitary thyroid nodules. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29(3):563-8.
50. Storch IM, Sussman DA, Jorda M, Ribeiro A. Evaluation of fine needle aspiration vs. fine needle capillary sampling on specimen quality and diagnostic accuracy in endoscopic ultrasound-guided biopsy. *Acta Cytol.* 2007;51(6):837-42.
51. Hamaker RA, Moriarty AT, Hamaker RC. Fine-needle biopsy techniques of aspiration versus capillary in head and neck masses. *Laryngoscope.* 1995;105(12 Pt 1):1311-4.
52. Dey P, Ray R. Comparison of fine needle sampling by capillary action and fine needle aspiration. *Cytopathology.* 1993;4(5):299-303.
53. Frasoldati A, Toschi E, Zini M, Flora M, Caroggio A, Dotti C, et al. Role of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration biopsies of cervical lymph nodes in patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 1999;9(2):105-11.
54. Kim DW, Jeon SJ, Kim CG. Usefulness of thyroglobulin measurement in needle washouts of fine-needle aspiration biopsy for the diagnosis of cervical lymph node metastases from papillary thyroid cancer before thyroidectomy. *Endocrine.* 2012.
55. Cappelli C, Pirola I, De Martino E, Gandossi E, Cimino E, Samoni F, et al. Thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration biopsy of metastatic lymph nodes after rhTSH stimulation. *Head Neck.* 2011.
56. Giovanella L, Ceriani L, Suriano S. Lymph node thyroglobulin measurement in diagnosis of neck metastases of differentiated thyroid carcinoma. *J Thyroid Res.* 2011;2011:621839.
57. Salmaslioglu A, Erbil Y, Citlak G, Ersoz F, Sari S, Olmez A, et al. Diagnostic value of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration biopsy for detecting metastatic lymph nodes in patients with papillary thyroid carcinoma. *Langenbecks Arch Surg.* 2011;396(1):77-81.
58. Massaro F, Dolcino M, Degrandi R, Ferone D, Mussap M, Minuto F, et al. Calcitonin assay in wash-out fluid after fine-needle aspiration biopsy in patients with a thyroid nodule and border-line value of the hormone. *J Endocrinol Invest.* 2009;32(4):308-12.
59. Ozderya A, Temizkan S, Cetin K, Ozugur S, Gul AE, Aydin K. The Results of Parathyroid Hormone Assay in Parathyroid Aspirates in Pre-Operative Localization of Parathyroid Adenomas for Focused Parathyroidectomy in Patients with Negative or Suspicious Technetium-99m-Sestamibi Scans.

- Endocr Pract. 2017;23(9):1101-6.
60. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Kunreuther E, Contreras M, Cibas ES, et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(9):3411-7.
  61. Moon WJ, Kwag HJ, Na DG. Are there any specific ultrasound findings of nodular hyperplasia ("leave me alone" lesion) to differentiate it from follicular adenoma? *Acta Radiol.* 2009;50(4):383-8.
  62. Bonavita JA, Mayo J, Babb J, Bennett G, Oweity T, Macari M, et al. Pattern recognition of benign nodules at ultrasound of the thyroid: which nodules can be left alone? *AJR Am J Roentgenol.* 2009;193(1):207-13.
  63. Marqusee E, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Larsen PR, Cibas ES, et al. Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. *Ann Intern Med.* 2000;133(9):696-700.
  64. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(5):1941-6.
  65. Ali SZ, Cibas ES. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology : definitions, criteria, and explanatory notes. New York: Springer; 2010. xiv, 171 p. p.
  66. Ali SZ, Baloch ZW, Cochand-Priollet B, Schmitt FC, Vielh P, VanderLaan PA. The 2023 Bethesda System for reporting thyroid cytopathology. *J Am Soc Cytopathol.* 2023;12(5):319-25.
  67. Kwak JY, Kim EK, Kim HJ, Kim MJ, Son EJ, Moon HJ. How to combine ultrasound and cytological information in decision making about thyroid nodules. *Eur Radiol.* 2009;19(8):1923-31.
  68. Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, Rosai J, Merino MJ, Randolph G, et al. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol.* 2008;36(6):425-37.
  69. Baloch ZW, Fleisher S, LiVolsi VA, Gupta PK. Diagnosis of "follicular neoplasm": a gray zone in thyroid fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol.* 2002;26(1):41-4.
  70. Cobin RH, Gharib H, Bergman DA, Clark OH, Cooper DS, Daniels GH, et al. AACE/AAES medical/surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma. American Association of Clinical Endocrinologists. American College of Endocrinology. *Endocr Pract.* 2001;7(3):202-20.
  71. Mallick UK. The revised American Thyroid Association management guidelines 2009 for patients with differentiated thyroid cancer: an evidence-based risk-adapted approach. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2010;22(6):472-4.
  72. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2009;19(11):1167-214.
  73. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Management guidelines



- for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2006;16(2):109-42.
74. Watkinson JC. The British Thyroid Association guidelines for the management of thyroid cancer in adults. *Nucl Med Commun*. 2004;25(9):897-900.
  75. Ylagan LR, Farkas T, Dehner LP. Fine needle aspiration of the thyroid: a cytohistologic correlation and study of discrepant cases. *Thyroid*. 2004;14(1):35-41.
  76. Baloch ZW, Gupta PK, Yu GH, Sack MJ, LiVolsi VA. Follicular variant of papillary carcinoma. Cytologic and histologic correlation. *Am J Clin Pathol*. 1999;111(2):216-22.
  77. Gallagher J, Oertel YC, Oertel JE. Follicular variant of papillary carcinoma of the thyroid: fine-needle aspirates with histologic correlation. *Diagn Cytopathol*. 1997;16(3):207-13.
  78. Faquin WC, Cibas ES, Renshaw AA. "Atypical" cells in fine-needle aspiration biopsy specimens of benign thyroid cysts. *Cancer*. 2005;105(2):71-9.
  79. Al-Marzooq YM, Chopra R, Younis M, Al-Mulhim AS, Al-Mommatten MI, Al-Omran SH. Thyroid low-grade B-cell lymphoma (MALT type) with extreme plasmacytic differentiation: report of a case diagnosed by fine-needle aspiration and flow cytometric study. *Diagn Cytopathol*. 2004;31(1):52-6.
  80. Sangalli G, Serio G, Zampatti C, Lomuscio G, Colombo L. Fine needle aspiration cytology of primary lymphoma of the thyroid: a report of 17 cases. *Cytopathology*. 2001;12(4):257-63.
  81. Takashima S, Takayama F, Saito A, Wang Q, Hidaka K, Sone S. Primary thyroid lymphoma: diagnosis of immunoglobulin heavy chain gene rearrangement with polymerase chain reaction in ultrasound-guided fine-needle aspiration. *Thyroid*. 2000;10(6):507-10.
  82. Nikiforov YE, Ohori NP, Hodak SP, Carty SE, LeBeau SO, Ferris RL, et al. Impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: a prospective analysis of 1056 FNA samples. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(11):3390-7.
  83. Nikiforov YE, Steward DL, Robinson-Smith TM, Haugen BR, Klopper JP, Zhu Z, et al. Molecular testing for mutations in improving the fine-needle aspiration diagnosis of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(6):2092-8.
  84. Chudova D, Wilde JI, Wang ET, Wang H, Rabbee N, Egidio CM, et al. Molecular classification of thyroid nodules using high-dimensionality genomic data. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(12):5296-304.
  85. Duick DS. Overview of molecular biomarkers for enhancing the management of cytologically indeterminate thyroid nodules and thyroid cancer. *Endocr Pract*. 2012;18(4):611-5.
  86. Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZW, Cibas ES, Chudova D, Diggans J, et al. Preoperative Diagnosis of Benign Thyroid Nodules with Indeterminate Cytology. *N Engl J Med*. 2012.
  87. Eszlinger M, Bohme K, Ullmann M, Gorke F, Siebolts U, Neumann A, et al. Evaluation of a Two-Year Routine Application of Molecular Testing of Thyroid Fine-Needle Aspirations Using a Seven-Gene Panel in a Primary Referral Setting in Germany. *Thyroid*. 2017;27(3):402-11.
  88. Patel KN, Angell TE, Babiarz J, Barth NM, Blevins T, Duh QY, et al. Performance of a Genomic

- Sequencing Classifier for the Preoperative Diagnosis of Cytologically Indeterminate Thyroid Nodules. *JAMA Surg.* 2018;153(9):817-24.
89. Steward DL, Carty SE, Sippel RS, Yang SP, Sosa JA, Sipos JA, et al. Performance of a Multigene Genomic Classifier in Thyroid Nodules With Indeterminate Cytology: A Prospective Blinded Multicenter Study. *JAMA Oncol.* 2019;5(2):204-12.
  90. Lupo MA, Walts AE, Sistrunk JW, Giordano TJ, Sadow PM, Massoll N, et al. Multiplatform molecular test performance in indeterminate thyroid nodules. *Diagn Cytopathol.* 2020;48(12):1254-64.
  91. Zafereo M, McIver B, Vargas-Salas S, Dominguez JM, Steward DL, Holsinger FC, et al. A Thyroid Genetic Classifier Correctly Predicts Benign Nodules with Indeterminate Cytology: Two Independent, Multicenter, Prospective Validation Trials. *Thyroid.* 2020;30(5):704-12.
  92. Yousef A, Clark J, Doi SA. Thyroxine suppression therapy for benign, non-functioning solitary thyroid nodules: a quality-effects meta-analysis. *Clin Med Res.* 2010;8(3-4):150-8.
  93. Sdano MT, Falciglia M, Welge JA, Steward DL. Efficacy of thyroid hormone suppression for benign thyroid nodules: meta-analysis of randomized trials. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;133(3):391-6.
  94. Richter B, Neises G, Clar C. Pharmacotherapy for thyroid nodules. A systematic review and meta-analysis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002;31(3):699-722.
  95. Castro MR, Caraballo PJ, Morris JC. Effectiveness of thyroid hormone suppressive therapy in benign solitary thyroid nodules: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(9):4154-9.
  96. Grussendorf M, Reiners C, Paschke R, Wegscheider K. Reduction of thyroid nodule volume by levothyroxine and iodine alone and in combination: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(9):2786-95.
  97. Wemeau JL, Caron P, Schvartz C, Schlienger JL, Orgiazzi J, Cousty C, et al. Effects of thyroid-stimulating hormone suppression with levothyroxine in reducing the volume of solitary thyroid nodules and improving extranodular nonpalpable changes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial by the French Thyroid Research Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(11):4928-34.
  98. Zelmanovitz F, Genro S, Gross JL. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules: a double-blind controlled clinical study and cumulative meta-analyses. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(11):3881-5.
  99. La Rosa GL, Ippolito AM, Lupo L, Cercabene G, Santonocito MG, Vigneri R, et al. Cold thyroid nodule reduction with L-thyroxine can be predicted by initial nodule volume and cytological characteristics. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(12):4385-7.
  100. Hegedus L, Nygaard B, Hansen JM. Is routine thyroxine treatment to hinder postoperative recurrence of nontoxic goiter justified? *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(2):756-60.
  101. Moalem J, Suh I, Duh QY. Treatment and prevention of recurrence of multinodular goiter: an



- evidence-based review of the literature. *World J Surg.* 2008;32(7):1301-12.
102. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, Angelos P, Benvenga S, Cerutti JM, et al. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2015;25(7): 716-59.
  103. Alexander EK, Doherty GM, Barletta JA. Management of thyroid nodules. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(7):540-8.
  104. Hegedus L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med.* 2004;351(17):1764-71.
  105. Hegedus L, Hansen BM, Knudsen N, Hansen JM. Reduction of size of thyroid with radioactive iodine in multinodular non-toxic goitre. *BMJ.* 1988;297(6649):661-2.
  106. Vannucchi G, Chiti A, Mannavola D, Dazzi D, Rodari M, Tadayyon S, et al. Radioiodine treatment of non-toxic multinodular goitre: effects of combination with lithium. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005;32(9):1081-8.
  107. Nygaard B, Hegedus L, Gervil M, Hjalgrim H, Soe-Jensen P, Hansen JM. Radioiodine treatment of multinodular non-toxic goitre. *BMJ.* 1993;307(6908):828-32.
  108. Weetman AP. Radioiodine treatment for benign thyroid diseases. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;66(6): 757-64.
  109. Hegedus L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev.* 2003;24(1):102-32.
  110. Bonnema SJ, Bertelsen H, Mortensen J, Andersen PB, Knudsen DU, Bastholt L, et al. The feasibility of high dose iodine 131 treatment as an alternative to surgery in patients with a very large goiter: effect on thyroid function and size and pulmonary function. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84(10):3636-41.
  111. Fast S, Nielsen VE, Bonnema SJ, Hegedus L. Time to reconsider nonsurgical therapy of benign non-toxic multinodular goitre: focus on recombinant human TSH augmented radioiodine therapy. *Eur J Endocrinol.* 2009;160(4):517-28.
  112. Bonnema SJ, Fast S, Hegedus L. Non-surgical approach to the benign nodular goiter: new opportunities by recombinant human TSH-stimulated 131I-therapy. *Endocrine.* 2011;40(3):344-53.
  113. Braverman L, Kloos RT, Law B, Jr., Kipnes M, Dionne M, Magner J. Evaluation of various doses of recombinant human thyrotropin in patients with multinodular goiters. *Endocr Pract.* 2008;14(7): 832-9.
  114. Graf H, Fast S, Pacini F, Pinchera A, Leung A, Vaisman M, et al. Modified-release recombinant human TSH (MRrhTSH) augments the effect of (131I) therapy in benign multinodular goiter: results from a multicenter international, randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(5):1368-76.
  115. Fast S, Nielsen VE, Bonnema SJ, Hegedus L. Dose-dependent acute effects of recombinant human TSH (rhTSH) on thyroid size and function: comparison of 0.1, 0.3 and 0.9 mg of rhTSH. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72(3):411-6.

116. Nielsen VE, Bonnema SJ, Boel-Jorgensen H, Grupe P, Hegedus L. Stimulation with 0.3-mg recombinant human thyrotropin prior to iodine 131 therapy to improve the size reduction of benign nontoxic nodular goiter: a prospective randomized double-blind trial. *Arch Intern Med.* 2006;166(14):1476-82.
117. Nielsen VE, Bonnema SJ, Hegedus L. Transient goiter enlargement after administration of 0.3 mg of recombinant human thyrotropin in patients with benign nontoxic nodular goiter: a randomized, double-blind, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(4):1317-22.
118. Pena S, Arum S, Cross M, Magnani B, Pearce EN, Oates ME, et al. 123I thyroid uptake and thyroid size at 24, 48, and 72 hours after the administration of recombinant human thyroid-stimulating hormone to normal volunteers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(2):506-10.
119. Silva MN, Rubio IG, Romao R, Gebrin EM, Buchpiguel C, Tomimori E, et al. Administration of a single dose of recombinant human thyrotrophin enhances the efficacy of radioiodine treatment of large compressive multinodular goitres. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;60(3):300-8.
120. Stan MN, Papaleontiou M, Schmitz JJ, Castro MR. Nonsurgical Management of Thyroid Nodules: The Role of Ablative Therapies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(5):1417-30.
121. Bernardi S, Giudici F, Cesareo R, Antonelli G, Cavallaro M, Deandrea M, et al. Five-Year Results of Radiofrequency and Laser Ablation of Benign Thyroid Nodules: A Multicenter Study from the Italian Minimally Invasive Treatments of the Thyroid Group. *Thyroid.* 2020;30(12):1759-70.
122. Dossing H, Bennedbaek FN, Hegedus L. Long-term outcome following interstitial laser photocoagulation of benign cold thyroid nodules. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(1):123-8.
123. Sorensen JR, Dossing H, Watt T, Cramon P, Hegedus L, Bonnema SJ, et al. The Effect of Laser Thermal Ablation on Quality of Life: Improvements in Patients with Solid-Cystic Thyroid Nodules. *Thyroid.* 2022;32(8):917-25.
124. Xu X, Peng Y, Han G. Five-year follow-up results of thermal ablation for benign thyroid nodules: Systematic review and meta-analysis. *Am J Otolaryngol.* 2024;45(1):104025.
125. Papini E, Monpeyssen H, Frasoldati A, Hegedus L. 2020 European Thyroid Association Clinical Practice Guideline for the Use of Image-Guided Ablation in Benign Thyroid Nodules. *Eur Thyroid J.* 2020;9(4):172-85.
126. Ferreira MC, Piaia C, Cadore AC. Percutaneous ethanol injection versus conservative treatment for benign cystic and mixed thyroid nodules. *Arch Endocrinol Metab.* 2016;60(3):211-6.
127. Valcavi R, Frasoldati A. Ultrasound-guided percutaneous ethanol injection therapy in thyroid cystic nodules. *Endocr Pract.* 2004;10(3):269-75.
128. Cesareo R, Tabacco G, Naciu AM, Crescenzi A, Bernardi S, Romanelli F, et al. Long-term efficacy and safety of percutaneous ethanol injection (PEI) in cystic thyroid nodules: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2022;96(2):97-106.
129. Deandrea M, Trimboli P, Creanza A, Garino F, Mormile A, Bertolino S, et al. Long-term follow-up of cystic thyroid nodules treated with percutaneous ethanol injection (PEI) using two different



- approaches. *Eur J Endocrinol.* 2020;183(5):489-95.
130. Cho SJ, Baek JH, Chung SR, Choi YJ, Lee JH. Long-Term Results of Thermal Ablation of Benign Thyroid Nodules: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2020;35(2):339-50.
131. Kim HJ, Cho SJ, Baek JH, Suh CH. Efficacy and safety of thermal ablation for autonomously functioning thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2021;31(2):605-15.
132. Che Y, Jin S, Shi C, Wang L, Zhang X, Li Y, et al. Treatment of Benign Thyroid Nodules: Comparison of Surgery with Radiofrequency Ablation. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015;36(7):1321-5.
133. Pacella CM, Mauri G, Achille G, Barbaro D, Bizzarri G, De Feo P, et al. Outcomes and Risk Factors for Complications of Laser Ablation for Thyroid Nodules: A Multicenter Study on 1531 Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(10):3903-10.
134. Papini E, Rago T, Gambelunghe G, Valcavi R, Bizzarri G, Vitti P, et al. Long-term efficacy of ultrasound-guided laser ablation for benign solid thyroid nodules. Results of a three-year multicenter prospective randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3653-9.
135. Dossing H, Bennedbaek FN, Bonnema SJ, Grupe P, Hegedus L. Randomized prospective study comparing a single radioiodine dose and a single laser therapy session in autonomously functioning thyroid nodules. *Eur J Endocrinol.* 2007;157(1):95-100.
136. Yue W, Wang S, Wang B, Xu Q, Yu S, Yonglin Z, et al. Ultrasound guided percutaneous microwave ablation of benign thyroid nodules: safety and imaging follow-up in 222 patients. *Eur J Radiol.* 2013;82(1):e11-6.
137. Zheng BW, Wang JF, Ju JX, Wu T, Tong G, Ren J. Efficacy and safety of cooled and uncooled microwave ablation for the treatment of benign thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2018;62(2):307-17.
138. Lang BH, Woo YC, Chiu KW. Single-Session High-Intensity Focused Ultrasound Treatment in Large-Sized Benign Thyroid Nodules. *Thyroid.* 2017;27(5):714-21.
139. Papini E, Pacella CM, Solbiati LA, Achille G, Barbaro D, Bernardi S, et al. Minimally-invasive treatments for benign thyroid nodules: a Delphi-based consensus statement from the Italian minimally-invasive treatments of the thyroid (MITT) group. *Int J Hyperthermia.* 2019;36(1):376-82.
140. Giovanella L, Piccardo A, Pezzoli C, Bini F, Ricci R, Ruberto T, et al. Comparison of high intensity focused ultrasound and radioiodine for treating toxic thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;89(2):219-25.
141. Orloff LA, Noel JE, Stack BC, Jr., Russell MD, Angelos P, Baek JH, et al. Radiofrequency ablation and related ultrasound-guided ablation technologies for treatment of benign and malignant thyroid disease: An international multidisciplinary consensus statement of the American Head and Neck Society Endocrine Surgery Section with the Asia Pacific Society of Thyroid Surgery, Associazione Medici Endocrinologi, British Association of Endocrine and Thyroid Surgeons, European Thyroid Association, Italian Society of Endocrine Surgery Units, Korean Society of Thyroid Radiology, Latin American Thyroid Society, and Thyroid Nodules Therapies Association. *Head Neck.*

2022;44(3):633-60.

142. Sinclair CF, Baek JH, Hands KE, Hodak SP, Huber TC, Hussain I, et al. General Principles for the Safe Performance, Training, and Adoption of Ablation Techniques for Benign Thyroid Nodules: An American Thyroid Association Statement. *Thyroid*. 2023;33(10):1150-70.
143. Bennedbaek FN, Hegedus L. Treatment of recurrent thyroid cysts with ethanol: a randomized double-blind controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(12):5773-7.
144. Angell TE, Vyas CM, Medici M, Wang Z, Barletta JA, Benson CB, et al. Differential Growth Rates of Benign vs. Malignant Thyroid Nodules. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(12):4642-7.
145. Kamran SC, Marqusee E, Kim MI, Frates MC, Ritner J, Peters H, et al. Thyroid nodule size and prediction of cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(2):564-70.
146. Medici M, Liu X, Kwong N, Angell TE, Marqusee E, Kim MI, et al. Long- versus short-interval follow-up of cytologically benign thyroid nodules: a prospective cohort study. *BMC Med*. 2016;14:11.

# ภาวะไทรอยด์เป็นพิษ

## บทนำ

ภาวะไทรอยด์เป็นพิษเป็นความผิดปกติที่พบได้บ่อยในเวชปฏิบัติทั่วไป เกิดได้จากหลายสาเหตุ ซึ่งมีแนวทางในการตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการและการดูแลรักษาผู้ป่วยที่แตกต่างกัน ดังนั้นจึงจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องวินิจฉัยโรคให้ถูกต้อง ซึ่งจะนำไปสู่การวางแผนการดูแลรักษาที่เหมาะสมต่อไป

คำแนะนำฉบับนี้ จัดทำขึ้นเพื่อเป็นแนวทางในการดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะไทรอยด์เป็นพิษสำหรับประเทศไทย การนำไปประยุกต์ใช้ทางคลินิกควรพิจารณาถึงลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยแต่ละรายซึ่งมีความแตกต่างกัน และควรคำนึงถึงความต้องการของผู้ป่วยและญาติร่วมด้วย

## ระบาดวิทยา

ภาวะไทรอยด์เป็นพิษพบได้ร้อยละ 0.2-1.3 ของประชากรทั่วไป<sup>1-4</sup> โดยพบในผู้หญิงบ่อยกว่าในผู้ชาย และมีความชุกเพิ่มขึ้นในบริเวณที่มีการขาดสารไอโอดีน สาเหตุที่พบบ่อย 3 อันดับแรก ได้แก่ Graves' disease (GD), toxic multinodular goiter (TMNG) และ toxic adenoma (TA)<sup>1</sup> โดย GD เป็นสาเหตุของภาวะไทรอยด์เป็นพิษที่พบได้บ่อยที่สุดในบริเวณที่ไม่มี การขาดสารไอโอดีน ในเวชปฏิบัติพบว่าร้อยละ 50-80 ของภาวะไทรอยด์เป็นพิษมีสาเหตุจาก GD<sup>5,6</sup> ในขณะที่ TMNG พบได้บ่อยขึ้นในบริเวณที่มีการขาดสารไอโอดีน โดยเฉพาะอย่างยิ่งใน ประชากรสูงอายุ<sup>1-3</sup>

ประมาณร้อยละ 10 ของภาวะไทรอยด์เป็นพิษ มีสาเหตุจาก painless thyroiditis<sup>7</sup> ซึ่ง ส่วนใหญ่เกิดขึ้นหลังคลอด (postpartum thyroiditis) ภาวะนี้พบได้ประมาณร้อยละ 7-8 ใน ประชากรเพศหญิงทั่วไป และสูงถึงร้อยละ 25 ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 เพศหญิง<sup>8</sup> นอกจากนี้ ยังมีรายงานในผู้ป่วยที่ได้รับยา lithium<sup>9</sup>, interferon-alpha<sup>10</sup>, tyrosine kinase inhibitor<sup>11</sup> โดยพบ ร้อยละ 5-10 ของผู้ป่วยที่ได้รับยา amiodarone<sup>12</sup> ส่วน subacute granulomatous thyroiditis พบได้น้อยกว่า painless thyroiditis การศึกษาจากประเทศสหรัฐอเมริกาพบอุบัติการณ์ประมาณ 12.1 รายต่อประชากร 100,000 คนต่อปี พบในผู้หญิงมากกว่าผู้ชายและพบน้อยลงตามอายุที่

เพิ่มขึ้น<sup>13</sup> สาเหตุอื่นของภาวะไทรอยด์เป็นพิษที่พบได้น้อยมาก ได้แก่ thyroid stimulating hormone (TSH)-secreting pituitary tumor, struma ovarii, choriocarcinoma, thyrotoxicosis factitia และ functional thyroid cancer metastases

## สาเหตุของภาวะไทรอยด์เป็นพิษ

ในศัพท์แพทย์คำว่าภาวะไทรอยด์เป็นพิษ มีด้วยกัน 2 คำคือ thyrotoxicosis และ hyperthyroidism ซึ่งมีคำจำกัดความที่แตกต่างกันดังนี้

**Thyrotoxicosis** หมายถึงความผิดปกติที่เกิดขึ้นเนื่องจากมีระดับฮอร์โมนไทรอยด์ในร่างกายสูงกว่าปกติ ซึ่งเกิดจากสาเหตุได้หลายประการดังนี้

- มีการสังเคราะห์ฮอร์โมนไทรอยด์จากต่อมไทรอยด์เพิ่มขึ้น (hyperthyroidism)
- มีการปล่อยฮอร์โมนที่เก็บสะสมไว้ในต่อมไทรอยด์ออกมา เช่น มีอักเสบและการทำลายเซลล์ของต่อมไทรอยด์ (thyroiditis) หรือมีการทำหัตถการบริเวณต่อมไทรอยด์ (thyroid manipulation) เป็นต้น ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอาการของภาวะไทรอยด์เป็นพิษในระยะเวลาที่สั้นกว่าในผู้ป่วยกลุ่มแรก มีผลการตรวจ radioactive iodine uptake (RAIU) ที่ต่ำมาก และไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านไทรอยด์
  - ได้รับฮอร์โมนไทรอยด์จากแหล่งอื่นที่ไม่ใช่ต่อมไทรอยด์ เช่น รับประทานยาหรืออาหารซึ่งปนเปื้อนฮอร์โมนไทรอยด์ เนื่องจากรังไข่ชนิด struma ovarii หรือ functional metastatic follicular thyroid carcinoma เป็นต้น ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีผลการตรวจ RAIU ที่ต่ำกว่าปกติ และไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านไทรอยด์

**Hyperthyroidism** หมายถึงความผิดปกติที่เกิดขึ้นเนื่องจากมีการสังเคราะห์ฮอร์โมนไทรอยด์จากต่อมไทรอยด์เพิ่มขึ้น ซึ่งแบ่งสาเหตุตามกลไกการเกิดโรคได้ดังนี้

- Graves' disease เป็นความผิดปกติเกี่ยวกับระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย (autoimmune disorder) เกิดจากมีการเพิ่มขึ้นของ thyrotropin-receptor antibodies (TRAb) ซึ่งไปกระตุ้น thyrotropin receptor (TSH-R) ส่งผลให้มีการสังเคราะห์ฮอร์โมนไทรอยด์จากต่อมไทรอยด์เพิ่มขึ้น เป็นสาเหตุของภาวะไทรอยด์เป็นพิษที่พบได้บ่อยที่สุดในเวชปฏิบัติ
  - Toxic nodular goiter ได้แก่ toxic multinodular goiter และ toxic adenoma เกิดจากมี focal และ/หรือ diffuse hyperplasia ของ thyroid follicular cells ทำให้มีการสังเคราะห์ฮอร์โมนไทรอยด์แบบอัตโนมัติ (autonomous thyroid hormone production) ไม่อยู่ภายใต้การควบคุมของ hypothalamic-pituitary-thyroid axis เป็นสาเหตุของภาวะไทรอยด์เป็นพิษที่พบได้บ่อยในบริเวณที่มีการขาดสารไอโอดีน
    - การเพิ่มขึ้นของ TSH ได้แก่ TSH-secreting pituitary adenoma และ pituitary resistance to thyroid hormone



#### 44 + คำแนะนำสำหรับภาวะความผิดปกติของต่อมไทรอยด์ พ.ศ. ๒๕๖๘

- การเพิ่มขึ้นของ human chorionic gonadotropin (hCG) ซึ่งสามารถจับกับ TSH-R และกระตุ้นการสังเคราะห์ฮอร์โมนไทรอยด์ได้ พบได้ใน hyperemesis gravidarum และ choriocarcinoma
- การได้รับสารไอโอดีนในปริมาณมาก (iodine-induced hyperthyroidism) ซึ่งเกิดขึ้นหลังจากได้รับสารไอโอดีน ส่วนใหญ่เกิดในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของต่อมไทรอยด์อยู่ก่อน เช่น มี thyroid autonomy หรือมี GD อยู่ก่อน ร่วมกับมีภาวะขาดสารไอโอดีน เป็นต้น

### อาการและอาการแสดงของภาวะไทรอยด์เป็นพิษ

อาการและอาการแสดงของภาวะไทรอยด์เป็นพิษแบ่งตามระบบต่าง ๆ ของร่างกาย ดังแสดงในตารางที่ 1 ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยภาวะไทรอยด์เป็นพิษ มาพบแพทย์ด้วยอาการเหนื่อยง่าย ใจสั่น หัวบอบ รับประทานอาหารมากขึ้นแต่น้ำหนักตัวลดลง ชี้อ่อน หงุดหงิดง่าย นอนไม่หลับ แต่ในผู้ป่วยสูงอายุอาจมีอาการไม่ชัดเจนเหมือนในผู้ป่วยอายุน้อย<sup>15</sup> โดยอาจมีเพียงอาการอ่อนเพลีย เบื่ออาหาร และน้ำหนักลดลงอย่างมาก ที่เรียกว่า apathetic thyrotoxicosis ได้

#### ตารางที่ 1 อาการและอาการแสดงของภาวะไทรอยด์เป็นพิษ

ระบบ	อาการ	อาการแสดง
เมแทบอลิซึม	หัวใจบอบ	น้ำหนักลด
ผิวหนัง	เหงื่อออกมาก	Warm and moist skin, onycholysis
ตา	ตาแห้ง ตาสู้แสงไม่ได้ เห็นภาพซ้อน ตาโปน	Lid lag, lid retraction, conjunctival injection, chemosis, proptosis
ระบบประสาทและกล้ามเนื้อ	มือสั่น กล้ามเนื้ออ่อนแรง	Fine tremor, muscle wasting, brisk tendon reflexes
ระบบหัวใจและหลอดเลือด	ใจสั่น เหนื่อยง่ายเวลาออกกำลังกาย เจ็บหน้าอก	Tachycardia, atrial fibrillation, systolic hypertension, heart failure
ระบบหายใจ	หายใจหอบเหนื่อย	Dyspnea, tachypnea
ระบบทางเดินอาหาร	อุจจาระบ่อยขึ้น ถ่ายเหลว ท้องเสีย	Frequent bowel movement
ระบบสืบพันธุ์	ประจำเดือนมาน้อยและไม่สม่ำเสมอในผู้หญิง ความรู้สึกทางเพศลดลงในผู้ชาย	Gynecomastia
กระดูก	กระดูกหักจากอุบัติเหตุที่ไม่รุนแรง	Osteoporosis
อารมณ์และการรับรู้	วิตกกังวล ซึมเศร้า นอนไม่หลับ สมาธิไม่ดี	Hyperactivity, irritability, emotional lability, depression, psychosis

หมายเหตุ: ดัดแปลงมาจากเอกสารอ้างอิงหมายเลขที่ 2 และ 3

## การประเมินผู้ป่วยภาวะไทรอยด์เป็นพิษ

แนะนำให้ทำการประเมินผู้ป่วยภาวะไทรอยด์เป็นพิษดังนี้

1. ส่งตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์ เพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรค
2. หาสาเหตุของภาวะไทรอยด์เป็นพิษ

## การตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการ

**คำแนะนำที่ 1: แนวทางการตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการ ในผู้ป่วยที่สงสัยภาวะไทรอยด์เป็นพิษ**

### การตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์

แนะนำให้ส่งตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์ในผู้ป่วยทุกรายที่สงสัยว่ามีภาวะไทรอยด์เป็นพิษ โดยมีข้อแนะนำการส่งตรวจดังนี้

- ในผู้ป่วยที่มีอาการของภาวะไทรอยด์เป็นพิษไม่ชัดเจน และต้องการทำการตรวจคัดกรอง แนะนำให้ส่งตรวจระดับของ thyroid stimulating hormone (TSH) ก่อน และถ้าพบว่ามีค่าต่ำกว่าปกติ แนะนำให้ส่งตรวจระดับ free thyroxine (FT4) และ total T3 หรือ free T3 (FT3) เพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรคต่อไป (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐานระดับ 2)
- ในผู้ป่วยที่มีอาการของภาวะไทรอยด์เป็นพิษชัดเจน แนะนำให้ส่งตรวจ TSH, FT4 และ total T3 (หรือ FT3) (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 2)

### การตรวจ Radioactive iodine uptake (RAIU) และ thyroid scan

- แนะนำให้ส่งตรวจ RAIU ในผู้ป่วยภาวะไทรอยด์เป็นพิษที่ไม่มีอาการแสดงทางคลินิกของ Graves' disease และสงสัยว่าอาจมีสาเหตุจาก thyroiditis หรือความผิดปกติในกลุ่ม thyrotoxicosis without hyperthyroidism (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 2)
- แนะนำให้ส่งตรวจ thyroid scan ในผู้ป่วยไทรอยด์เป็นพิษที่มีก้อนที่ต่อมไทรอยด์ร่วมด้วย เพื่อช่วยแยกแยะระหว่าง functioning และ non-functioning thyroid nodule (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 2)

### การตรวจ Thyroid ultrasound (US) และ color-flow Doppler US

- แนะนำให้ส่งตรวจ US และ color-flow Doppler US เพื่อช่วยในการวินิจฉัยแยกสาเหตุของภาวะไทรอยด์เป็นพิษ ในกรณีที่ไม่สามารถส่งตรวจทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์ได้ เช่น ในหญิงตั้งครรภ์ หญิงให้นมบุตร เป็นต้น (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 2)
- แนะนำให้ส่งตรวจ US และ Color-flow Doppler US ในผู้ป่วยภาวะไทรอยด์เป็นพิษที่ตรวจพบก้อนที่ต่อมไทรอยด์ร่วมด้วย (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)



ตารางที่ 2 การแปลผลการตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์

Total T3 หรือ Free T3	Free T4	TSH	การแปลผล
สูงกว่าปกติ	สูงกว่าปกติ	ต่ำกว่าปกติ	Primary thyrotoxicosis
สูงกว่าปกติ	อยู่ในเกณฑ์ปกติ	ต่ำกว่าปกติ	T3-thyrotoxicosis (พบในผู้ป่วยไทรอยด์เป็นพิษระยะแรก และผู้ป่วยที่มีภาวะขาดสารไอโอดีนร่วมด้วย)
อยู่ในเกณฑ์ปกติ	สูงกว่าปกติ	ต่ำกว่าปกติ	T4-thyrotoxicosis
อยู่ในเกณฑ์ปกติ	อยู่ในเกณฑ์ปกติ	ต่ำกว่าปกติ	Subclinical thyrotoxicosis
สูงกว่าปกติ	สูงกว่าปกติ	อยู่ในเกณฑ์ปกติ หรือสูงกว่าปกติ	TSH-mediated thyrotoxicosis (ต้องแยกสาเหตุอื่นของ euthyroid hyperthyroxinemia และ pituitary resistance to thyroid hormone ออกไปก่อน)

ข้อควรระวังในการแปลผลการตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์

- Heterophilic antibodies อาจมีผลทำให้ระดับ TSH สูงลง (spurious high TSH levels) ในกรณีที่สงสัยการรบกวนจาก heterophilic antibodies แนะนำให้ส่งตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์ด้วยการตรวจอื่น ทำการวัดระดับ TSH ด้วยวิธี serial dilution หรือตรวจวัดระดับของ human anti-mouse antibodies

- ผู้ป่วยที่รับประทานไบโอติน (biotin) ขนาดสูง อาจรบกวนผลการตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์ได้ โดยอาจมีค่าสูงขึ้นหรือต่ำลงได้ขึ้นกับวิธีการตรวจ แนะนำให้หยุดไบโอตินอย่างน้อย 2 วัน และทำการตรวจใหม่

- ผู้ป่วยที่มีปัจจัยที่มีผลต่อระดับ thyroxine-binding globulin เช่น รับประทานยาคุมกำเนิด หญิงตั้งครรภ์ ได้รับฮอร์โมนเพศชาย ได้รับยากลับโคคอร์ดิกอยด์ เป็นต้น ในกรณีนี้แนะนำให้ส่งตรวจ free thyroid hormones ได้แก่ FT3 และ FT4 แทนการตรวจ total thyroid hormones

การตรวจ Radioactive iodine uptake (RAIU)

มีประโยชน์ในการวินิจฉัยแยกสาเหตุของภาวะไทรอยด์เป็นพิษระหว่างสาเหตุจาก hyperthyroidism และ thyrotoxicosis without hyperthyroidism ดังแสดงในตารางที่ 3

### ตารางที่ 3 สาเหตุของภาวะไทรอยด์เป็นพิษแบ่งตามผลการตรวจ Radioactive iodine uptake (RAIU)

ไทรอยด์เป็นพิษที่มี RAIU ปกติ หรือสูงกว่าปกติ (Hyperthyroidism)	ไทรอยด์เป็นพิษที่มี RAIU ต่ำมาก (Thyrotoxicosis without hyperthyroidism)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Graves' disease</li> <li>Toxic multinodular goiter</li> <li>Toxic adenoma</li> <li>hCG-mediated hyperthyroidism: hyperemesis gravidarum, trophoblastic disease</li> <li>TSH-mediated hyperthyroidism: TSH-producing pituitary adenoma, pituitary resistance to thyroid hormone</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Thyroiditis</li> <li>Factitious ingestion of thyroid hormone</li> <li>Struma ovarii</li> <li>Functional metastatic follicular thyroid carcinoma</li> </ul>

การตรวจ RAIU และ thyroid scan ช่วยแยกสาเหตุของภาวะไทรอยด์เป็นพิษได้ดังนี้<sup>1</sup>

- **GD:** RAIU มีค่าสูงกว่าปกติและมีการจับสารรังสีเพิ่มขึ้นสม่ำเสมอทั่วทั้งต่อมไทรอยด์
- **TMNG:** RAIU มีค่าสูงกว่าปกติหรืออยู่ในเกณฑ์ปกติ และมีการจับสารรังสีไม่สม่ำเสมอ โดยบางบริเวณมีการจับสารรังสีเพิ่มขึ้นและบางบริเวณมีการจับสารรังสีลดลงหรือไม่มีการจับสารรังสี
- **TA:** RAIU มีค่าสูงกว่าปกติหรืออยู่ในเกณฑ์ปกติและมีการจับสารรังสีบริเวณ functioning nodule ในขณะที่บริเวณรอบ ๆ nodule ไม่มีการจับสารรังสี
- **Thyroiditis และได้รับฮอร์โมนไทรอยด์จากแหล่งอื่นที่ไม่ใช่ต่อมไทรอยด์:** RAIU มีค่าต่ำมาก (ใกล้เคียง 0)

ข้อควรระวังในการแปลผลคือ ในผู้ป่วยที่รับประทานอาหารที่มีไอโอดีนเป็นส่วนประกอบในปริมาณมาก เช่น อาหารทะเล สาหร่ายทะเล ก่อนทำการตรวจ 1-2 เดือน มีผลทำให้ค่า RAIU ต่ำได้แต่ไม่ต่ำมาก (ยกเว้นในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยา amiodarone อยู่ ซึ่งมีไอโอดีนเป็นส่วนประกอบถึงร้อยละ 37 ของน้ำหนักโมเลกุล อาจพบ RAIU มีค่าต่ำมากได้) จึงแนะนำให้ส่งตรวจระดับไอโอดีนในปัสสาวะเพื่อช่วยแยกสาเหตุนี้

การตรวจ color-flow Doppler US เป็นการตรวจที่ใช้กันอย่างแพร่หลายกว่าการตรวจทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์ การทำ color-flow Doppler US ในผู้ป่วยภาวะไทรอยด์เป็นพิษมีประโยชน์หลายประการ ได้แก่ ช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคระหว่าง GD และ destructive thyroiditis<sup>14</sup>, ช่วยแยกระหว่าง GD และ gestational thyrotoxicosis<sup>15</sup>, ช่วยในการวินิจฉัยผู้ป่วย GD ที่มีก้อนที่ต่อมไทรอยด์ร่วมด้วย<sup>16</sup> รวมถึงใช้ในการทำนายโอกาสหายและกลับเป็นซ้ำหลังหยุดยาต้านไทรอยด์ในผู้ป่วย GD อีกด้วย<sup>17-20</sup> อย่างไรก็ตาม การแปลผลตรวจและความแม่นยำในการวินิจฉัยความผิดปกติขึ้นกับประสบการณ์ของผู้ทำการตรวจและคุณภาพของเครื่องตรวจด้วย<sup>1</sup>



การทำอัลตราซาวนด์มีประโยชน์ในการประเมินจำนวนและขนาดของก้อนที่ต่อมไทรอยด์, ประเมินก้อนที่มีลักษณะสงสัยมะเร็งต่อมไทรอยด์ ได้แก่ microcalcification, hypoechoic, increased nodular vascularity, infiltrative margins, taller than wide on transverse view นอกจากนี้ยังมีประโยชน์ในการติดตามดูการเปลี่ยนแปลงของก้อนที่ต่อมไทรอยด์อีกด้วย<sup>1</sup>

การตรวจ thyrotropin receptor antibodies (TRAb) มีประโยชน์หลายประการ ได้แก่ ช่วยในการวินิจฉัยแยกสาเหตุของภาวะไทรอยด์เป็นพิษในหญิงตั้งครรภ์ ช่วยในการทำนายความเสี่ยงต่อการเกิด neonatal thyrotoxicosis ช่วยในการวินิจฉัยแยกโรค GD กับสาเหตุอื่นของภาวะไทรอยด์เป็นพิษในกรณีที่ผู้ป่วยไม่มีอาการทางตาหรืออาการจำเพาะอื่น ๆ ร่วมด้วย<sup>1</sup> อย่างไรก็ตามในประเทศไทยการตรวจนี้ทำได้เฉพาะในสถาบันทางการแพทย์ขนาดใหญ่เท่านั้น และผลการตรวจอาจเป็นลบได้ในผู้ป่วย GD ที่อาการไม่รุนแรง (mild GD)<sup>1</sup>

การดูอัตราส่วนระหว่าง total T3 (ng/dL) ต่อ total T4 (mcg/dL) อาจมีประโยชน์ในกรณีที่ไม่สามารถส่งตรวจทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์และอัลตราซาวนด์ ซึ่งอาจช่วยแยกสาเหตุของภาวะไทรอยด์เป็นพิษได้ เนื่องจากต่อมไทรอยด์ที่เป็นพิษจะมีการสังเคราะห์ T3 มากกว่า T4 โดยการแปลผลมีข้อแนะนำดังนี้

- Total T3 / total T4 มีค่ามากกว่า 20 ขึ้นไป บ่งชี้ว่าภาวะไทรอยด์เป็นพิษน่าจะมีสาเหตุจาก hyperthyroidism เช่น GD หรือ toxic nodular goiter เป็นต้น
- Total T3 / total T4 มีค่าน้อยกว่า 20 บ่งชี้ว่าน่าจะมีสาเหตุจาก thyroiditis<sup>21,22</sup>

การศึกษาอัตราส่วนระหว่าง FT3 (pg/mL) ต่อ FT4 (ng/dL) พบว่า FT3 / FT4 ratio ที่มากกว่า 4.4 ( $10^{-2}$  pg/ng) บ่งชี้ว่าภาวะไทรอยด์เป็นพิษน่าจะมีสาเหตุจาก GD โดยมีความไวร้อยละ 47.2 และความจำเพาะร้อยละ 92.8<sup>23</sup>

## Graves' Disease

Graves' disease (GD) เป็นความผิดปกติเกี่ยวกับระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย (autoimmune disorder) เกิดจากมีการเพิ่มขึ้นของ thyrotropin-receptor antibodies (TRAb) ซึ่งเป็น IgG antibodies ที่ไปจับและกระตุ้น thyrotropin receptor (TSH-R)<sup>6,24</sup> ส่งผลให้ต่อมไทรอยด์โตขึ้น มีเลือดมาเลี้ยงเพิ่มขึ้น มีการสังเคราะห์และหลั่งฮอร์โมนไทรอยด์ออกมาในกระแสเลือดเพิ่มขึ้น นอกจากนี้ TRAb ยังสามารถจับกับ TSH-R บน fibroblasts และ adipocytes ใน peri-orbital tissues และ pretibial tissues เป็นสาเหตุของ Graves' ophthalmopathy (GO) และ pretibial myxedema ซึ่งเป็นอาการแสดงเฉพาะที่พบในผู้ป่วย GD เท่านั้น

GD พบได้ประมาณร้อยละ 1-1.5 ในประชากรทั่วไป<sup>24</sup> โดยร้อยละ 50-80 ของภาวะไทรอยด์เป็นพิษที่พบในเวชปฏิบัติมีสาเหตุจาก GD<sup>5,6</sup> พบในผู้หญิงบ่อยกว่าผู้ชาย อัตราส่วนประมาณ 5-10 ต่อ 1 พบได้ในทุกช่วงอายุ โดยมีอุบัติการณ์สูงสุดในช่วงอายุระหว่าง 30-50 ปี<sup>6</sup>

ความเสี่ยงต่อการเกิด GD ตลอดชีวิต (lifetime risk) พบได้ร้อยละ 3 สำหรับผู้หญิง และร้อยละ 0.5 สำหรับผู้ชาย<sup>25</sup>

นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วย GD ส่วนใหญ่มักมาพบแพทย์ด้วยอาการของภาวะไทรอยด์เป็นพิษร่วมกับมีต่อมไทรอยด์โตแบบทั่วไป และประมาณร้อยละ 30-50 ของผู้ป่วยพบมีอาการทางตาอีกด้วย

## การวินิจฉัยโรคและการวินิจฉัยแยกโรค

### • ประวัติและการตรวจร่างกาย

- โดยทั่วไปในผู้ป่วย GD มีอาการของภาวะไทรอยด์เป็นพิษตั้งแต่ 2-3 เดือนขึ้นไป ในกรณีมีอาการน้อยกว่า 2 เดือน ต้องวินิจฉัยแยกสาเหตุอื่น ๆ ของภาวะไทรอยด์เป็นพิษด้วย เช่น painless thyroiditis เป็นต้น

- ตรวจร่างกายพบต่อมไทรอยด์โตแบบทั่วไป อาจคลำได้ thrill หรือฟังได้ bruit ซึ่งแสดงถึง hypervascularity อย่างไรก็ตามประมาณร้อยละ 25 ของผู้ป่วย GD ที่มีอายุมากกว่า 50 ปีขึ้นไป อาจไม่มีต่อมไทรอยด์โตร่วมด้วย<sup>26</sup> ซึ่งต้องวินิจฉัยแยกจากสาเหตุอื่นของภาวะไทรอยด์เป็นพิษที่ไม่มีต่อมไทรอยด์โตร่วมด้วย เช่น ได้รับฮอร์โมนไทรอยด์จากภายนอก หรือมีเนื้องอกรังไข่ชนิด struma ovarii

- พบมีอาการแสดงเฉพาะสำหรับ GD ได้แก่ GO, localized dermopathy หรือ thyroid acropachy เป็นต้น

### • การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

- **การตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์:** ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยพบมี T3 และ FT4 สูงกว่าค่าปกติและมี TSH < 0.05 mIU/L แต่ในผู้ป่วย GD ระยะเริ่มแรกหรือผู้ป่วยที่มีภาวะขาดสารไอโอดีนร่วมด้วย อาจพบมีเพียงค่า T3 สูงกว่าปกติเพียงค่าเดียวได้ (T3-hyperthyroidism)

- **RAIU:** พบมีค่าสูงกว่าปกติ ควรพิจารณาส่งตรวจในกรณีที่ผู้ป่วยมีประวัติของไทรอยด์เป็นพิษในระยะเวลาที่สั้นกว่า 2 เดือน หรือตรวจร่างกายไม่พบต่อมไทรอยด์โต ซึ่งมีประโยชน์ช่วยในการแยก GD ออกจากความผิดปกติในกลุ่ม thyrotoxicosis without hyperthyroidism

- **Thyroid scan:** พบมี homogenous uptake ควรพิจารณาส่งตรวจในกรณีที่คลำได้ก้อนที่ต่อมไทรอยด์ร่วมด้วย ซึ่งช่วยในการแยกชนิดของก้อนที่ต่อมไทรอยด์ที่ตรวจพบว่าเป็น functioning หรือ non-functioning thyroid nodule

- **Color-flow Doppler US:** พบมี increase thyroid blood flow อาจพิจารณาส่งตรวจในกรณีที่ยังไม่แน่ใจว่าเป็น GD และมีข้อจำกัดในการส่งตรวจทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์

- **TRAb:** ส่วนใหญ่ของผู้ป่วย GD มีค่า TRAb เป็นบวก ซึ่งมีประโยชน์ในการวินิจฉัยแยกโรคกับสาเหตุอื่นของภาวะไทรอยด์เป็นพิษ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่ไม่มีอาการทางตาหรืออาการจำเพาะอื่น ๆ ร่วมด้วย อย่างไรก็ตาม ในประเทศไทยการตรวจนี้ทำได้ในสถานประกอบการแพทย์ขนาดใหญ่และผลตรวจอาจเป็นลบได้ในผู้ป่วย GD ที่อาการไม่รุนแรง (mild GD)



## การรักษา

การรักษาผู้ป่วย GD ประกอบด้วย การให้ยาในกลุ่ม beta-adrenergic blockade เพื่อลดอาการจากการกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติก และการรักษาเพื่อลดระดับฮอร์โมนไทรอยด์ซึ่งมีด้วยกัน 3 วิธี คือการรักษาด้วยยาด้านไทรอยด์ ไอโอดีนรังสีและการผ่าตัดต่อมไทรอยด์

### • การให้ beta-adrenergic blockade ในผู้ป่วยภาวะไทรอยด์เป็นพิษ

ยาในกลุ่ม beta-adrenergic blockade ช่วยลดอาการจากการกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติก ได้แก่ อัตราการเต้นของหัวใจ ความดันซิสโตลิก กล้ามเนื้ออ่อนแรง อาการสั่น รวมถึงอาการกระวนกระวายและอารมณ์ที่แปรปรวนง่าย<sup>1,24</sup> การศึกษาแบบ randomized controlled trial พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ Methimazole (MMI) ร่วมกับยา beta-adrenergic blockade เทียบกับ MMI อย่างเดียว เหนื่อยและอ่อนเพลียน้อยกว่า มีอัตราการเต้นของหัวใจช้ากว่า และผลการตรวจ physical functioning จากแบบสอบถาม SF-36 ที่ดีขึ้น<sup>27</sup>

#### คำแนะนำที่ 2: แนวทางการให้ beta-adrenergic blockade ในผู้ป่วยภาวะไทรอยด์เป็นพิษ

- แนะนำให้ beta-adrenergic blockade ในผู้ป่วยสูงอายุที่มีอาการของภาวะไทรอยด์เป็นพิษ และในผู้ป่วยภาวะไทรอยด์เป็นพิษที่มีอัตราการเต้นของหัวใจมากกว่า 90 ครั้งต่อนาที หรือมีโรคหัวใจร่วมด้วย (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 2)
- อาจพิจารณาให้ beta-adrenergic blockade ในผู้ป่วยที่มีอาการของภาวะไทรอยด์เป็นพิษทุกราย (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)

ในกรณีที่มีข้อห้ามในการใช้ยา เช่น bronchospastic asthma, obstructive airway diseases หรือมี Raynaud's phenomenon อาจพิจารณาให้การรักษาด้วยยาในกลุ่ม Non-dihydropyridine calcium channel blockers เช่น Verapamil หรือ Diltiazem แทนได้<sup>1,24</sup>

ขนาดของยา beta-adrenergic blockade ที่แนะนำดังตารางที่ 4

#### ตารางที่ 4 การให้ beta-adrenergic blockade ในผู้ป่วยภาวะไทรอยด์เป็นพิษ

ยา	ขนาดยา (มิลลิกรัม)	การบริหารยา (ครั้ง/วัน)	ข้อควรพิจารณา
Propranolol	10-40	3-4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nonselective beta-adrenergic blockade</li> <li>• มีประสบการณ์การใช้ยาวนานที่สุด</li> <li>• ในขนาดสูง อาจช่วยยับยั้งการเปลี่ยนจาก T4 เป็น T3 ได้</li> <li>• เป็นทางเลือกสำหรับหญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตร</li> </ul>

ยา	ขนาดยา (มิลลิกรัม)	การบริหารยา (ครั้ง/วัน)	ข้อควรพิจารณา
Atenolol	25-100	1-2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Relative beta-1 selectivity</li> <li>ไม่แนะนำให้ในหญิงตั้งครรภ์</li> </ul>
Metoprolol	25-50	2-3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Relative beta-1 selectivity</li> <li>มีแบบให้วันละครั้ง (extended release)</li> </ul>

หมายเหตุ: ดัดแปลงมาจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 1

• **การรักษาเพื่อลดการสังเคราะห์ฮอร์โมนไทรอยด์**

การรักษาเพื่อลดการสังเคราะห์ฮอร์โมนไทรอยด์ มีด้วยกัน 3 วิธีคือ การรักษาด้วยยาต้านไทรอยด์ ไอโอดีนรังสี และการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ ซึ่งการศึกษาติดตามผู้ป่วยระยะยาว (14-21 ปี) หลังเข้าร่วมการศึกษาแบบ prospective randomized controlled trial เพื่อเปรียบเทียบการรักษาทั้ง 3 วิธี พบว่าผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มมีคุณภาพชีวิตที่ใกล้เคียงกัน<sup>28</sup>

คำแนะนำที่ 3: แนวทางการเลือกวิธีการรักษาเพื่อลดการสังเคราะห์ฮอร์โมนไทรอยด์ในผู้ป่วย Graves' disease
<ul style="list-style-type: none"> <li>แนะนำให้เลือกวิธีการรักษาเพื่อลดการสังเคราะห์ฮอร์โมนไทรอยด์โดยให้ประเมินจากลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยควบคู่ไปกับการอภิปรายถึงข้อดีและข้อเสียของการรักษาแต่ละวิธี และเปิดโอกาสให้ผู้ป่วยได้มีส่วนร่วมในการตัดสินใจเลือกที่เหมาะสมกับตนเอง (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 2)</li> </ul>

รายละเอียดลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยที่เหมาะสม ข้อห้าม และปัจจัยที่มีผลต่อการตัดสินใจเลือกวิธีการรักษาของผู้ป่วย แสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยที่เหมาะสม ข้อห้าม และปัจจัยที่มีผลต่อการตัดสินใจเลือกวิธีการรักษาของผู้ป่วย Graves' disease

วิธีการรักษา	ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยที่เหมาะสม	ข้อห้ามในการรักษา	ปัจจัยที่มีผลต่อการตัดสินใจของผู้ป่วย
ยาด้านไทรอยด์	<ul style="list-style-type: none"> <li>มีลักษณะที่บ่งชี้ว่ามีโอกาสหายขาดจากการรักษาด้วยยาด้านไทรอยด์ ได้แก่ เพศหญิง อาการไม่รุนแรง ต่อมไทรอยด์โตเพียงเล็กน้อย ผลการตรวจ TRAb เป็นลบหรือมีค่าสูงเล็กน้อย</li> <li>มีข้อห้ามในการผ่าตัด เช่น สูงอายุ มีโรคประจำตัวหลายอย่าง เคยได้รับการผ่าตัดหรือฉายรังสีบริเวณคอมาก่อน</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>แพ้ยาด้านไทรอยด์แบบรุนแรง</li> </ul>	<p><b>ปัจจัยด้านบวก</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>โอกาสหายขาดโดยไม่ต้องผ่าตัดหรือได้รับไอโอดีนรังสี</li> </ul> <p><b>ปัจจัยด้านลบ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ผลข้างเคียงของยาด้านไทรอยด์</li> <li>ต้องมาพบแพทย์เพื่อติดตามการรักษาทุก 1-2 เดือน</li> </ul>



วิธีการรักษา	ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยที่เหมาะสม	ข้อห้ามในการรักษา	ปัจจัยที่มีผลต่อการตัดสินใจของผู้ป่วย
	<ul style="list-style-type: none"> <li>มีข้อห้ามในการรักษาด้วยไอโอดีนรังสี เช่น มี moderate to severe active Graves' ophthalmopathy เป็นต้น</li> <li>หญิงตั้งครรภ์</li> </ul>		
<b>ไอโอดีนรังสี</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>วางแผนการตั้งครรภ์ในอนาคตหลังได้รับการรักษาอย่างน้อย 6 เดือนขึ้นไป เมื่อมีระดับฮอร์โมนไทรอยด์อยู่ในเกณฑ์ปกติ</li> <li>มีข้อห้ามในการผ่าตัด</li> <li>แพ้ยาต้านไทรอยด์แบบรุนแรง</li> <li>ไม่สามารถควบคุมระดับฮอร์โมนไทรอยด์ให้อยู่ในเกณฑ์ปกติได้ด้วยยาต้านไทรอยด์</li> <li>มี periodic thyrotoxic hypokalemic paralysis</li> <li>มี right-sided heart failure, pulmonary hypertension หรือ congestive heart failure</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร</li> <li>วางแผนการตั้งครรภ์ภายใน 6 เดือนหลังการรักษา</li> <li>มี moderate to severe active Graves' ophthalmopathy</li> <li>สงสัยว่าอาจมีมะเร็งที่ต่อมไทรอยด์ร่วมด้วย เช่น มี large non-functioning thyroid nodule หรือ suspicious or indeterminate cytology</li> <li>ไม่สามารถปฏิบัติตามคำแนะนำด้านความปลอดภัยสำหรับบุคคลใกล้เคียงหลังการรักษาด้วยไอโอดีนรังสี</li> </ul>	<p><b>ปัจจัยด้านบวก</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>โอกาสหายขาดโดยไม่ต้องผ่าตัด หรือเสี่ยงต่อผลข้างเคียงจากยาด้านไทรอยด์</li> </ul> <p><b>ปัจจัยด้านลบ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>โอกาสเกิดภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ และต้องรับประทานฮอร์โมนไทรอยด์ทดแทนตลอดชีวิต</li> <li>ระยะเวลาในการรักษานานกว่าการผ่าตัด</li> <li>โอกาสเกิด Graves' ophthalmopathy หรือมีอาการแย่ลงหลังการรักษา</li> </ul>
<b>การผ่าตัด</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ต่อมไทรอยด์ขนาดใหญ่ (<math>\geq 80</math> กรัม)</li> <li>มีการกดเบียดอวัยวะข้างเคียงจากต่อมไทรอยด์</li> <li>สงสัยว่าอาจมีมะเร็งที่ต่อมไทรอยด์ร่วมด้วย เช่น มี large non-functioning thyroid nodule หรือ suspicious or indeterminate cytology</li> <li>มี hyperparathyroidism ซึ่งต้องได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัด</li> <li>วางแผนการตั้งครรภ์ภายใน 4-6 เดือน</li> <li>มี moderate to severe active Graves' ophthalmopathy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>สูงอายุและ/หรือมีโรคประจำตัวหลายอย่าง</li> <li>ตั้งครรภ์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในไตรมาส 1 และ 3</li> </ul>	<p><b>ปัจจัยด้านบวก</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ควบคุมภาวะไทรอยด์เป็นพิษได้เร็วที่สุดตั้งแต่หลังการผ่าตัด</li> <li>ไม่ต้องเสี่ยงต่อผลข้างเคียงของยาด้านไทรอยด์และการได้รับรังสี</li> </ul> <p><b>ปัจจัยด้านลบ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัด เช่น เสียเสียง ระดับแคลเซียมในเลือดต่ำ เป็นต้น</li> </ul>

- **แนวทางการรักษาผู้ป่วย Graves' disease ด้วยยาต้านไทรอยด์**

ยาต้านไทรอยด์ที่มีใช้ในประเทศไทยมี 2 ชนิด ได้แก่ Propylthiouracil (PTU) และ Methimazole (MMI) เป้าหมายในการรักษาด้วยยาต้านไทรอยด์คือ เพื่อลดการสังเคราะห์ฮอร์โมนไทรอยด์ ช่วยควบคุมอาการของภาวะไทรอยด์เป็นพิษในระหว่างที่รอให้โรคสงบ<sup>1</sup> นอกจากนี้ อาจให้ยาต้านไทรอยด์เพื่อควบคุมอาการภาวะไทรอยด์เป็นพิษให้ดีขึ้นก่อนการรักษาด้วยไอโอดีนรังสีหรือการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ต่อไป<sup>1,24</sup>

#### คำแนะนำที่ 4: แนวทางการรักษาผู้ป่วย Graves' disease ด้วยยาต้านไทรอยด์

##### การเลือกชนิดยาต้านไทรอยด์ ขนาดยา และการติดตามผลการรักษา

- แนะนำให้ใช้ Methimazole (MMI) เป็นยาหลัก และให้เลือกใช้ propylthiouracil (PTU) เฉพาะในหญิงตั้งครรภ์ไตรมาสที่ 1 ในการรักษาผู้ป่วย thyroid storm และผู้ป่วยแพ้ยา MMI แบบไม่รุนแรงที่ปฏิเสธการรักษาด้วยไอโอดีนรังสีหรือการผ่าตัด (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 2)
- แนะนำให้เริ่มการรักษาด้วย MMI ขนาด 10-30 มก. ต่อวัน และลดขนาดยาลงเรื่อย ๆ จนเหลือขนาดที่น้อยที่สุดที่ช่วยควบคุมอาการของไทรอยด์เป็นพิษได้ ซึ่งส่วนใหญ่อยู่ที่ประมาณ 2.5-5 มก. ต่อวัน (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)
- ขนาดยาเริ่มต้นสำหรับ MMI ให้พิจารณา ตามระดับของ FT4 ดังนี้
  - FT4 1-1.5 เท่าของค่าปกติสูงสุด แนะนำให้ขนาด 5-10 มก. ต่อวัน
  - FT4 1.5-2 เท่าของค่าปกติสูงสุด แนะนำให้ขนาด 10-20 มก. ต่อวัน
  - FT4 2-3 เท่าของค่าปกติสูงสุด แนะนำให้ขนาด 30-40 มก. ต่อวัน
 ควรพิจารณาความเหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย โดยพิจารณาอาการของผู้ป่วย ขนาดต่อมไทรอยด์ และระดับ total T3 (หรือ FT3) (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)
- กรณีที่มีอาการของภาวะไทรอยด์เป็นพิษที่รุนแรง ต้องใช้ MMI ขนาดตั้งแต่ 20 มก. ต่อวันขึ้นไป แนะนำให้แบ่งการให้ยาเป็นวันละ 2 ครั้ง (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)
- แนะนำให้ติดตามระดับ T3 (หรือ FT3) และ FT4 ที่ 4-6 สัปดาห์ และทุก ๆ 4-8 สัปดาห์หลังจากนั้น จนกระทั่งระดับฮอร์โมนไทรอยด์อยู่ในเกณฑ์ปกติ หลังจากนั้นให้ติดตามห่างขึ้นเป็นทุก 2-3 เดือนได้ (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)
- แนะนำให้ส่งตรวจ TSH เมื่อผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะ euthyroid แล้วระยะหนึ่ง และก่อนการหยุดยา เพื่อประเมินโอกาสที่โรคสงบ และไม่กลับเป็นซ้ำหลังหยุดยาต้านไทรอยด์ (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)
- พิจารณาส่งตรวจระดับ TRAb ก่อนหยุดยาด้านไทรอยด์ (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐานระดับ 2)
- แนะนำให้ MMI นาน 12-18 เดือน และพิจารณาหยุดยาเมื่อระดับของ TSH กลับมาอยู่ในเกณฑ์ปกติ และผล TRAb อยู่ในระดับปกติในช่วงเวลาดังกล่าว (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐานระดับ 1)
- ในกรณีที่ผล TRAb ยังมีค่าสูงที่ 12-18 เดือน แนะนำให้ MMI ต่ออีก 12 เดือน แล้วติดตามค่า TRAb ใหม่ หรือเปลี่ยนวิธีการรักษาไปเป็นไอโอดีนรังสี หรือการผ่าตัดต่อมไทรอยด์แทน (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐานระดับ 2)
- ในกรณีที่ผู้ป่วยเลือกรับประทาน MMI ต่อ แนะนำให้ติดตามค่า TRAb ทุก 1 ปี ในกรณีค่าอยู่ในระดับปกติให้พิจารณาหยุดยาได้ (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐานระดับ 2)



#### การติดตามผลข้างเคียงจากยาต้านไทรอยด์ และแนวทางการรักษา

- แนะนำให้อธิบายผู้ป่วยถึงผลข้างเคียงของยาต้านไทรอยด์ที่อาจเกิดขึ้น ได้แก่ ผื่นคัน ตัวเหลืองตาเหลือง อูจจาระสีซีด ปัสสาวะสีเข้มขึ้น ปวดข้อ ปวดท้องร่วมกับอาเจียน อ่อนเพลีย ไข้ เจ็บคอ ทั้งก่อนเริ่มยา และทุกครั้งที่มีผู้ป่วยมาพบแพทย์ ร่วมกับแนะนำให้ผู้ป่วยหยุดยาทันทีและรีบมาพบแพทย์หากมีอาการสงสัย agranulocytosis หรือ hepatic injury (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)
- อาจส่งตรวจ complete blood count (CBC) และการทำงานของตับ ก่อนเริ่มยาต้านไทรอยด์ (น้ำหนักคำแนะนำ +/-, คุณภาพหลักฐานระดับ 3) และถ้าผลการตรวจพบ absolute neutrophil count < 500/มม.<sup>3</sup> หรือมีค่าเอนไซม์ของตับสูงกว่าค่าสูงสุดของค่าปกติตั้งแต่ 5 เท่าขึ้นไป ไม่แนะนำให้ใช้ยาต้านไทรอยด์ในการรักษา (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐานระดับ 3)
- หลังจากนั้น แนะนำให้ส่งตรวจ CBC เมื่อมีไข้ หรือเจ็บคอ (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)
- ควรส่งตรวจการทำหน้าที่ของตับในผู้ป่วยที่มีผื่นคัน ตัวเหลืองตาเหลือง อูจจาระสีซีด ปัสสาวะสีเข้มขึ้น ปวดข้อ ปวดท้อง แน่นท้อง คลื่นไส้ อาเจียน อ่อนเพลียมาก (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)
- ในผู้ป่วยที่มีผื่นแพ้ยาแบบไม่รุนแรง อาจให้การรักษาด้วย antihistamine โดยไม่ต้องหยุดยาต้านไทรอยด์ได้ แต่ถ้าอาการไม่ดีขึ้นใน 2-3 สัปดาห์ ควรพิจารณาเปลี่ยนวิธีการรักษา เช่น รักษาด้วยไอโอดีนรังสี ผ่าตัดต่อมไทรอยด์ หรือเปลี่ยนชนิดยาต้านไทรอยด์ไปเป็นอีกชนิดหนึ่ง (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)

#### การดูแลรักษาผู้ป่วยหลังหยุดยาต้านไทรอยด์

- แนะนำให้ติดตามระดับ T3 (หรือ FT3), FT4 และ TSH ภายใน 1-3 เดือนหลังหยุดยา และทุก 3 เดือน หลังจากนั้น จนครบ 1 ปี (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)
- ผู้ป่วยที่กลับเป็นซ้ำหลังหยุดยาต้านไทรอยด์ ควรพิจารณาให้การรักษาด้วยวิธีอื่นต่อไป เช่น การรักษาด้วยไอโอดีนรังสี หรือการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)
- ในกรณีที่ผู้ป่วยมีข้อห้ามในการรักษาด้วยไอโอดีนรังสี การผ่าตัดต่อมไทรอยด์ หรือผู้ป่วยต้องการรักษาด้วยยาต้านไทรอยด์เพียงอย่างเดียว อาจพิจารณาให้ MMI ในขนาดต่ำในระยะยาวได้ (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 1)
- ผู้ป่วยที่โรคสงบจากภาวะไทรอยด์เป็นพิษ (remission) ควรได้รับการติดตามการทำงานของต่อมไทรอยด์อย่างน้อยปีละ 1 ครั้ง (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)

ข้อดีของยา MMI คือ สามารถรับประทานวันละครั้ง และมีผลข้างเคียงที่รุนแรงน้อยกว่ายา PTU เช่น การเกิด agranulocytosis จากยา PTU เป็นลักษณะ idiosyncratic แต่จากยา MMI เป็น dose-related และพบได้น้อยมากในผู้ป่วยที่ใช้ MMI ในขนาดที่น้อยกว่า 15 มก. ต่อวัน<sup>29,30</sup>, PTU เป็นสาเหตุหนึ่งของ antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-positive small vessel vasculitis แม้ภาวะนี้พบได้น้อยมาก แต่พบความเสี่ยงของการเกิดเพิ่มขึ้นตามระยะเวลาที่ได้รับ PTU<sup>31-33</sup> นอกจากนี้ PTU ยังเป็นสาเหตุของ fulminant hepatic necrosis ซึ่งรุนแรงมากถึงขั้นทำให้เสียชีวิตหรือต้องให้การรักษาด้วยการเปลี่ยนตับ<sup>34,35</sup> ในขณะที่ผลข้างเคียงของ MMI ต่อดังเป็นลักษณะของ cholestatic มากกว่า แต่ก็มียารายงานการเกิด hepatocellular damage เช่นกัน<sup>36</sup> แต่

พบได้น้อยกว่าจากยา PTU มาก

ไม่ควรให้ MMI ในหญิงตั้งครรภ์ไตรมาสแรกเนื่องจากมีรายงานความพิการแต่กำเนิด<sup>37</sup> เช่น aplasia cutis<sup>38</sup>, choanal and esophageal atresia<sup>39</sup>

อุบัติการณ์การเกิด agranulocytosis ต่ำมาก (ร้อยละ 0.1-0.3) ดังนั้นการส่งตรวจ CBC เป็นประจำอาจไม่ได้ประโยชน์เท่ากับการส่งตรวจทันทีเมื่อมีอาการผิดปกติเกิดขึ้น<sup>1</sup> ส่วนใหญ่ของ agranulocytosis เกิดในช่วง 90 วันแรกของการรักษา<sup>1</sup> ในกรณีที่มี agranulocytosis แนะนำให้หยุดยาทันที และไม่แนะนำให้เปลี่ยนไปใช้ยาต้านไทรอยด์อีกชนิดหนึ่งแทนเนื่องจากอาจเกิดผลข้างเคียงเหมือนกันได้

ตับอักเสบมักเกิดขึ้นภายใน 6 เดือนแรกของการรักษาด้วยยาต้านไทรอยด์ อย่างไรก็ตามไม่พบว่าการติดตามดูการทำหน้าที่ของตับอย่างสม่ำเสมอจะช่วยป้องกันการเกิด severe hepatotoxicity ได้ จึงแนะนำให้ทำการตรวจเฉพาะเมื่อมีอาการผิดปกติเกิดขึ้นเท่านั้น และควรหยุดยาทันทีถ้าตรวจพบว่าค่าเอนไซม์ของตับมีค่าสูงมากกว่าค่าสูงสุดของค่าปกติตั้งแต่ 3 เท่าขึ้นไป และหากยังไม่ดีขึ้นหลังจากตรวจซ้ำที่ 1 สัปดาห์<sup>1</sup>

การตรวจ TSH ไม่พบว่ามีประโยชน์ในช่วงแรกของการรักษา เนื่องจากระดับ TSH อาจยังมีค่าต่ำกว่าปกติต่อไปอีกหลายเดือนหลังเริ่มการรักษา ควรส่งตรวจเมื่อผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะ euthyroid แล้วระยะหนึ่ง และก่อนการหยุดยา เพื่อประเมินโอกาสที่โรคสงบและไม่กลับเป็นซ้ำหลังหยุดยาต้านไทรอยด์

แนะนำส่งตรวจ TRAb ก่อนพิจารณาหยุดยาต้านไทรอยด์ เนื่องจากช่วยทำนายโอกาสโรคสงบและกลับเป็นซ้ำหลังการหยุดยาได้ ผู้ป่วยที่ยังมีระดับ TRAb สูงหลังการรักษา มีโอกาสกลับเป็นซ้ำร้อยละ 80-100 ส่วนผู้ป่วยที่ระดับ TRAb ปกติยังคงมีโอกาสกลับเป็นซ้ำร้อยละ 20-30<sup>40,41</sup> สำหรับผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำ ควรพิจารณาให้ยาต้านไทรอยด์ต่ออีก 12 เดือน หรือเปลี่ยนวิธีการรักษาเป็นไอโอดีนรังสี หรือการผ่าตัดต่อมไทรอยด์แทน การศึกษาแบบ systematic review และ meta-analysis ที่ติดตามผลการรักษาระยะยาวของผู้ป่วยที่ได้ MMI ขนาดต่ำเป็นระยะเวลามากกว่า 24 เดือน พบว่ามีประสิทธิภาพในการควบคุมภาวะไทรอยด์เป็นพิษได้ดี โดยทำให้ภาวะไทรอยด์เป็นพิษสงบ (remission) หลังหยุดยาร้อยละ 57-85 และอัตราโรคสงบเพิ่มอย่างต่อเนื่องร้อยละ 16 ต่อปี เมื่อได้รับยาต้านไทรอยด์นานเกิน 24 เดือน<sup>42</sup>

เนื่องจากอัตราการกลับเป็นซ้ำของภาวะไทรอยด์เป็นพิษสูงหลังหยุดยาต้านไทรอยด์ที่รับประทานมานาน 12-18 เดือน จึงมีการศึกษาถึงการให้ MMI ขนาดต่ำในระยะยาว (มากกว่า 5 ปี) พบว่าช่วยลดการกลับเป็นซ้ำของภาวะไทรอยด์เป็นพิษ ลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือด มีความปลอดภัย โอกาสเกิดผลข้างเคียงจากยาต้านไทรอยด์ต่ำ และเป็นทางเลือกที่ผู้ป่วยหลายคนชอบมากกว่าการรักษาด้วยไอโอดีนรังสีหรือการผ่าตัด<sup>43</sup>

ผู้ป่วยที่มีระดับ T3 (หรือ FT3), FT4 และ TSH อยู่ในเกณฑ์ปกติ ได้นานถึง 1 ปี หลังหยุดยาแสดงว่าภาวะไทรอยด์เป็นพิษสงบ ซึ่งพบได้ร้อยละ 50-60 จากรายงานของยุโรปและญี่ปุ่น<sup>44</sup> และร้อยละ 20-30 จากรายงานของสหรัฐอเมริกา<sup>45</sup> ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยที่มีโอกาสสงบจากภาวะไทรอยด์เป็นพิษระยะยาวหลังหยุดยาต้านไทรอยด์ ได้แก่ อาการไม่รุนแรง



ต่อมไทรอยด์ไม่โตหรือโตเพียงเล็กน้อย ผลตรวจ TRAb เป็นลบ<sup>46</sup> ส่วนลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยที่มีโอกาสกลับเป็นซ้ำหลังหยุดยาต้านไทรอยด์ ได้แก่ เพศชาย สูบบุหรี่ ต่อมไทรอยด์โตมากกว่า 80 กรัม มีระดับ TRAb สูงอยู่ตลอด ผลการตรวจ Doppler US พบมี high thyroid blood flow<sup>47-52</sup>

ผู้ป่วยที่มีภาวะไทรอยด์เป็นพิษสงบ ยังควรได้รับการติดตามการทำงานของต่อมไทรอยด์อย่างน้อยปีละ 1 ครั้ง เนื่องจากอาจมีภาวะไทรอยด์เป็นพิษเกิดขึ้นอีกได้<sup>40</sup> และบางรายอาจมีภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์เกิดขึ้นได้<sup>53</sup>

• **แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วย Graves' disease ด้วยไอโอดีนรังสี**

ในประเทศไทยนิยมให้การรักษาผู้ป่วย GD ด้วยยาต้านไทรอยด์ก่อน และพิจารณาให้การรักษาด้วยไอโอดีนรังสีในผู้ป่วยที่ไม่หายหรือกลับเป็นซ้ำหลังหยุดยาต้านไทรอยด์ ข้อควรระวังในการรักษาด้วยไอโอดีนรังสีคือ หลังการรักษาอาจมี radiation thyroiditis เกิดขึ้น ซึ่งมีผลทำให้ระดับฮอร์โมนไทรอยด์เพิ่มสูงขึ้นชั่วคราวหลังการรักษา และอาจมีผลทำให้ภาวะไทรอยด์เป็นพิษที่รุนแรงอยู่แล้วแย่ลง หรืออาจเกิด thyroid storm ได้ ดังนั้นจึงควรเตรียมผู้ป่วยให้พร้อมก่อนให้การรักษาด้วยไอโอดีนรังสี

**คำแนะนำที่ 5: แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วย Graves' disease ด้วยไอโอดีนรังสี**

**การเตรียมผู้ป่วยก่อนให้การรักษาด้วยไอโอดีนรังสี**

- ในกรณีที่ไม่มีข้อห้าม แนะนำให้การรักษาด้วย beta-adrenergic blockade ก่อนการรักษาด้วยไอโอดีนรังสี เพื่อป้องกันไม่ให้อาการของภาวะไทรอยด์เป็นพิษที่อาจรุนแรงมากขึ้นหลังการรักษา (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)
- ในผู้ป่วยที่มีอาการของภาวะไทรอยด์เป็นพิษที่รุนแรงหรือมีโรคทางอายุรกรรมอื่น ๆ ร่วมด้วย โดยเฉพาะอย่างยิ่งโรคหัวใจและหลอดเลือด แนะนำให้การรักษาด้วยยาต้านไทรอยด์ เพื่อควบคุมอาการของภาวะไทรอยด์เป็นพิษให้ดีขึ้นก่อนให้การรักษาด้วยไอโอดีนรังสี (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 2) และแนะนำให้การรักษาเพื่อควบคุมอาการของโรคร่วมดังกล่าวให้ดีขึ้นก่อนให้การรักษาด้วยไอโอดีนรังสี (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)
- แนะนำให้เลิกใช้ MMI มากกว่า PTU เนื่องจาก PTU อาจมีผลต่อประสิทธิภาพในการรักษาด้วยไอโอดีนรังสีที่มากกว่า (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 2)
- แนะนำให้หยุดยา MMI 3-7 วัน ก่อนการรักษาด้วยไอโอดีนรังสี และเริ่มยาได้ใหม่ 3-7 วันหลังได้รับการรักษาด้วยไอโอดีนรังสี (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐานระดับ 3)
- ในหญิงวัยเจริญพันธุ์ ควรได้รับการตรวจดูการตั้งครรภ์ภายในไม่เกิน 48 ชม. ก่อนการรักษาด้วยไอโอดีนรังสี (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)

**การดูแลรักษาผู้ป่วยหลังให้การรักษาด้วยไอโอดีนรังสี**

- แนะนำให้อธิบายให้ผู้ป่วยเข้าใจถึงการปฏิบัติตนหลังได้รับไอโอดีนรังสี เพื่อความปลอดภัยสำหรับบุคคลใกล้เคียง และควรมีเอกสารแจกให้ผู้ป่วยสำหรับอ่านเพิ่มเติมด้วย (น้ำหนักคำแนะนำ ++ , คุณภาพหลักฐานระดับ 4)
- แนะนำให้คุมกำเนิดต่ออีก 4-6 เดือนสำหรับผู้หญิง และ 3-4 เดือนสำหรับผู้ชาย (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)
- แนะนำให้ติดตามดูระดับ T3 (หรือ FT3), FT4 และ TSH ภายใน 1-2 เดือนหลังได้รับไอโอดีนรังสี และติดตามต่ออีกทุก 1-2 เดือน จนมีระดับปกติ (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)
- แนะนำให้ลดขนาดยาต้านไทรอยด์ลงเรื่อย ๆ จนกระทั่งหยุดยาได้ (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐานระดับ 4) ถ้าหยุดยาต้านไทรอยด์ได้ ให้ติดตามระดับ TSH ปีละ 1 ครั้ง (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)
- ในกรณีที่มีภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์เกิดขึ้น แนะนำให้หยุดยาต้านไทรอยด์ พิจารณาการให้ฮอร์โมนไทรอยด์ทดแทน และปรับขนาดยาตามผลการตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์ (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 2)
- ในกรณีที่ยังไม่หายจากภาวะไทรอยด์เป็นพิษหลังได้รับไอโอดีนรังสีครบ 6 เดือนแล้ว แนะนำให้พิจารณาทำการรักษาด้วยไอโอดีนรังสีซ้ำ (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)

มีข้อมูลหลักฐานทางการแพทย์ที่แสดงให้เห็นว่า การให้ยาต้านไทรอยด์ก่อนและหลังการรักษาด้วยไอโอดีนรังสี อาจมีผลต่อประสิทธิภาพของการรักษาด้วยไอโอดีนรังสี และทำให้โอกาสหายจากภาวะไทรอยด์เป็นพิษหลังการรักษาลดลง<sup>54</sup>

เนื่องจากทารกในครรภ์ที่ได้รับไอโอดีนรังสี หลังสัปดาห์ที่ 11-12 ของการตั้งครรภ์ มีโอกาสเกิด athyretotic ได้<sup>50,51</sup> ดังนั้นนอกจากต้องยืนยันว่าคุณผู้ป่วยไม่ตั้งครรภ์ก่อนการรักษาด้วยไอโอดีนรังสีแล้ว ยังต้องให้คุมกำเนิดต่ออีก 4-6 เดือนสำหรับผู้หญิง และอีก 3-4 เดือนสำหรับผู้ชาย เพื่อรอให้มีการสร้างอสุจิใหม่ขึ้นก่อน

หลังการรักษาผู้ป่วยส่วนใหญ่จะค่อย ๆ มีอาการดีขึ้นและมีระดับฮอร์โมนไทรอยด์ลดลงสู่ระดับปกติภายใน 4-8 สัปดาห์ แนะนำให้ลดขนาดยา MMI ลงเรื่อย ๆ จนกระทั่งหยุดยาได้ หลังจากนั้นให้ติดตามดูการทำงานของต่อมไทรอยด์เป็นระยะเพื่อตรวจหาภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ซึ่งพบได้ตั้งแต่วัปดาห์ที่ 4 หลังการรักษาเป็นต้นไป โดยส่วนใหญ่มักเกิดขึ้นระหว่างเดือนที่ 2-6 หลังการรักษา

ข้อควรระวังคือ ไม่ควรรอจนกระทั่งเกิด overt hypothyroidism แล้วจึงค่อยเริ่มให้การรักษ เนื่องจากพบว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงอย่างหนึ่งต่อการเกิด GO หรือทำให้อาการของ GO แย่ลงได้<sup>55-57</sup> นอกจากนี้ต้องระวังในการแปลผลการตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์ เนื่องจากระดับ TSH อาจยังมีค่าต่ำกว่าปกติต่อไปอีกหลายเดือน จึงควรพิจารณาระดับ T3 (หรือ FT3) และ FT4 ร่วมด้วยว่าไปด้วยกันหรือไม่



• **แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วย Graves' disease ด้วยการผ่าตัดต่อมไทรอยด์**

การผ่าตัดต่อมไทรอยด์ ช่วยควบคุมภาวะไทรอยด์เป็นพิษได้เร็วที่สุดตั้งแต่หลังการผ่าตัด มีประโยชน์ในผู้ป่วยที่ต้องการควบคุมภาวะไทรอยด์เป็นพิษให้ได้อย่างรวดเร็ว เช่น ในผู้ป่วยแพ้ยาค้านไทรอยด์แบบรุนแรง เป็นต้น นอกจากนี้ควรพิจารณาการรักษาด้วยการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ในผู้ป่วยที่มีต่อมไทรอยด์ขนาดใหญ่ มีการกดเบียดอวัยวะข้างเคียงจากต่อมไทรอยด์ สงสัยว่าอาจจะมีมะเร็งต่อมไทรอยด์ร่วมด้วย รวมถึงในผู้ป่วยที่มีอาการ GO รุนแรง

**คำแนะนำที่ 6: แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วย Graves' disease ด้วยการผ่าตัดต่อมไทรอยด์**

**การเตรียมผู้ป่วยก่อนการผ่าตัดต่อมไทรอยด์**

- แนะนำให้ยาด้านไทรอยด์จนกระทั่งผู้ป่วยอยู่ในภาวะ euthyroid ก่อนการผ่าตัด (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 3)
- แนะนำให้ potassium iodide ก่อนการผ่าตัดเพื่อลดปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงต่อมไทรอยด์ ช่วยลดการเสียเลือดจากการผ่าตัด (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)
- พิจารณาส่งตรวจระดับแคลเซียมและวิตามินดีก่อนการผ่าตัด และรักษาภาวะขาดวิตามินดีให้มีระดับ > 20 ng/mL ก่อนการผ่าตัด (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)

**การดูแลรักษาผู้ป่วยหลังการผ่าตัดต่อมไทรอยด์**

- แนะนำให้ติดตามระดับแคลเซียมในเลือดหลังการผ่าตัด (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)
- แนะนำให้หยุดยาด้านไทรอยด์ในวันผ่าตัด และลดขนาดยา beta-adrenergic blockade ลงเรื่อย ๆ หลังการผ่าตัด จนกระทั่งหยุดยาได้ (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)
- ในกรณีที่ได้รับการผ่าตัด near total หรือ total thyroidectomy แนะนำให้เริ่มฮอร์โมนไทรอกซิน (levothyroxine หรือ L-T4) ขนาด 1.6 ไมโครกรัม/กก. ต่อวัน หลังการผ่าตัด ติดตามระดับ FT4 และ TSH ที่ 6-8 สัปดาห์หลังเริ่มยา และพิจารณาปรับขนาดยาตามผลการตรวจ (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 4) และเมื่อได้ขนาดยาที่เหมาะสมแล้ว แนะนำให้ติดตามระดับของ TSH ปีละครั้ง (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)
- ในกรณีที่ได้รับการผ่าตัด subtotal thyroidectomy แนะนำให้ติดตามระดับ FT4 และ TSH ที่ 4-6 สัปดาห์ หลังการผ่าตัด
  - ถ้าผลการตรวจอยู่ในเกณฑ์ปกติ แนะนำให้ติดตามระดับ TSH ปีละครั้ง (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)
  - ถ้าพบว่า TSH มีค่าสูงกว่าค่าปกติ ให้พิจารณาการรักษาด้วย L-T4 ต่อไป (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)
  - ในกรณีที่ไม่หายจากภาวะไทรอยด์เป็นพิษหรือมีภาวะไทรอยด์เป็นพิษกลับเป็นซ้ำหลังการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ แนะนำให้รักษาด้วยไอโอดีนรังสีต่อไป (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)

การผ่าตัดต่อมไทรอยด์โดยไม่เตรียมผู้ป่วยให้พร้อมก่อน เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด thyroid storm ดังนั้นจึงต้องให้การรักษาด้วยยาด้านไทรอยด์จนกระทั่งผู้ป่วยอยู่ในภาวะ euthyroid ก่อนจึงส่งผู้ป่วยไปรับการรักษาต่อด้วยการผ่าตัด

แนะนำให้ potassium iodide 5-7 หยด (0.25-0.35 มล.) หรือ Lugol's solution (8 มก. iodide/หยด) หรือ saturated solution of potassium iodide (SSKI) 1-2 หยด วันละ 3 ครั้ง ผสมในน้ำเปล่าหรือน้ำผลไม้ รับประทาน 10 วันก่อนผ่าตัด ซึ่งมีประโยชน์ในการลด thyroid blood flow, vascularity และการเสียเลือดจากการผ่าตัดต่อมไทรอยด์<sup>1,58</sup>

การศึกษา Meta-analysis ของปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดระดับแคลเซียมในเลือดต่ำหลังการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ พบว่าระดับแคลเซียมและวิตามินดีที่ต่ำก่อนการผ่าตัดเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดระดับแคลเซียมในเลือดต่ำหลังการผ่าตัดต่อมไทรอยด์<sup>59</sup> นอกจากนี้การศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ที่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัด พบว่าระดับวิตามินดีที่มากกว่า 20 ng/mL สัมพันธ์กับโอกาสเกิดระดับแคลเซียมในเลือดต่ำหลังการผ่าตัดที่ลดลง<sup>60</sup>

ข้อมูลจากการศึกษาแบบ meta-analysis แสดงให้เห็นว่า การผ่าตัด total thyroidectomy ช่วยให้ผู้ป่วยหายจากไทรอยด์เป็นพิษโดยไม่กลับเป็นซ้ำอีก ในขณะที่การผ่าตัดแบบ subtotal thyroidectomy มีโอกาสหายร้อยละ 85 และไม่หายหรือกลับเป็นซ้ำในระยะเวลา 5 ปี ร้อยละ 8 ส่วนอุบัติการณ์การเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ ได้แก่ การเกิด permanent recurrent laryngeal nerve injury และ permanent hypoparathyroidism พบว่าไม่แตกต่างกัน<sup>61</sup>

การผ่าตัดต่อมไทรอยด์กับศัลยแพทย์ที่มีประสบการณ์สูงในการผ่าตัดต่อมไทรอยด์จะช่วยลดอุบัติการณ์ของภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัดได้ โดยพบการเกิด permanent hypocalcemia น้อยกว่าร้อยละ 2 การเกิด permanent recurrent laryngeal nerve injury น้อยกว่าร้อยละ 1<sup>62</sup> postoperative bleeding ร้อยละ 0.3-0.7 และอัตราการเสียชีวิตระหว่างการผ่าตัดอยู่ระหว่าง 1/10,000 ถึง 5/100,000<sup>63</sup>

## แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วย Graves' disease ที่ตรวจพบว่ามีก้อนที่ต่อมไทรอยด์ร่วมด้วย

ผู้ป่วย GD พบมีมะเร็งที่ต่อมไทรอยด์ร่วมด้วยร้อยละ 2 หรือน้อยกว่า<sup>64,65</sup> ดังนั้นในกรณีที่คลำได้ก้อนที่ต่อมไทรอยด์จึงควรส่งตรวจ thyroid scan เพื่อแยกว่าเป็น functioning หรือ non-functioning thyroid nodule ในกรณีที่เป็น non-functioning nodule ควรได้รับการทำ fine-needle aspiration (FNA) และส่งตรวจ cytology ในกรณีที่ผลการตรวจพบว่าเป็นมะเร็ง หรือ indeterminate ควรให้การรักษาด้วยการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ต่อไป หลังจากให้การรักษาด้วยยาต้านไทรอยด์จนเข้าสู่ภาวะ euthyroid แล้ว ส่วนใหญ่ของมะเร็งที่พบเป็น papillary thyroid microcarcinoma ซึ่งมีการพยากรณ์โรคที่ดีมาก โดยโอกาสมีชีวิตรอด (disease free survival) ที่ 20 ปี สูงถึงร้อยละ 99<sup>66</sup>

### คำแนะนำที่ 7: แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วย Graves' disease ที่ตรวจพบว่ามีก้อนที่ต่อมไทรอยด์ร่วมด้วย

- แนะนำให้ทำการตรวจประเมินและให้การรักษาตามแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วย euthyroid ที่มีก้อนที่ต่อมไทรอยด์ร่วมด้วย (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 2)



## แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วย Graves' ophthalmopathy

### คำแนะนำที่ 8: แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยที่มี Graves' ophthalmopathy

- แนะนำให้ดูแลรักษาผู้ป่วยที่มี Graves' ophthalmopathy ร่วมกับจักษุแพทย์ (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 2)

#### • การประเมินผู้ป่วย Graves' ophthalmopathy

Graves' ophthalmopathy (GO) เกิดจากมีการอักเสบของเนื้อเยื่อบริเวณรอบดวงตา (periorbital tissue) เป็นลักษณะที่พบได้เฉพาะในผู้ป่วย GD เท่านั้น ส่วนใหญ่ความรุนแรงของอาการทางตามักไปด้วยกันกับภาวะไทรอยด์เป็นพิษ แต่บางครั้งอาจมีอาการทางตาเกิดขึ้นก่อนภาวะไทรอยด์เป็นพิษได้ เรียกว่า euthyroid GO หรืออาจเกิดขึ้นภายหลังจากภาวะไทรอยด์เป็นพิษหายแล้วก็ได้ จากการตรวจร่างกายพบอาการทางตาพบได้ประมาณร้อยละ 30-50 ของผู้ป่วย แต่ถ้าใช้การตรวจที่มีความละเอียดมากขึ้น เช่น CT หรือ MRI พบว่าร้อยละ 90 ของผู้ป่วยมี GO ร่วมด้วย และประมาณร้อยละ 5 พบมีอาการทางตาที่รุนแรง<sup>1,24</sup>

แนะนำให้ทำการประเมินผู้ป่วยโดยใช้ Clinical Activity Score (CAS)<sup>67</sup> และ Graves' Ophthalmopathy Severity Assessment ตามคำแนะนำของ European Group on Graves' Ophthalmopathy (EUGOGO)<sup>68,69</sup> ซึ่งมีรายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 6 และ 7

CAS ประเมินจากอาการทางคลินิก 7 อย่างสำหรับการประเมินครั้งแรก และ 10 อย่างสำหรับการประเมินครั้งถัดไป โดยให้คะแนนอาการละ 1 คะแนน ในผู้ป่วยที่มีค่า CAS  $\geq 3$  คะแนน แสดงว่ามี active GO

### ตารางที่ 6 Clinical Activity Score (CAS)

อาการและอาการแสดง	การประเมินแต่ละครั้ง	การประเมินเทียบกับครั้งก่อน	คะแนน
Painful feeling behind the globe over last 4 weeks	✓		1
Pain with eye movement during last 4 weeks	✓		1
Redness of eyelids	✓		1
Redness of conjunctiva	✓		1
Swelling of eyelids	✓		1
Chemosis (edema of the conjunctiva)	✓		1
Swollen caruncle	✓		1
Increase in proptosis $\geq 2$ mm		✓	1
Decreased eye movements $\geq 5^\circ$ any direction		✓	1
Decreased visual acuity $\geq 1$ line on Snellen chart		✓	1

ตารางที่ 7 Graves' Ophthalmopathy Severity Assessment

ระดับ ความรุนแรง	Lid retraction	Soft tissue involvement	Proptosis	Diplopia	Corneal exposure	Optic nerve
น้อย	< 2 มม.	น้อย	< 3 มม.	ไม่มี	ไม่มี	ปกติ
ปานกลาง	≥ 2 มม.	ปานกลาง	≥ 3 มม.	บางครั้ง	เล็กน้อย	ปกติ
มาก	≥ 2 มม.	มาก	≥ 3 มม.	ทุกครั้ง	เล็กน้อย	ปกติ
Sight- threatening	-	-	-	-	รุนแรง	มีการกด

- แนวทางการป้องกัน Graves' ophthalmopathy

เนื่องจาก GO มีผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเป็นอย่างมาก ดังนั้นจึงควรประเมินความเสี่ยงต่อการเกิด GO ในผู้ป่วย GD ทุกราย และให้คำแนะนำเพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิด GO สำหรับปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด GO ได้แก่ การรักษาด้วยไอโอดีนรังสี<sup>70,71</sup> การสูบบุหรี่ ระดับ T3 > 325 ng/dL ก่อนการรักษา<sup>71</sup> การเกิดภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์หลังการรักษาด้วยไอโอดีนรังสี<sup>72</sup> และระดับ TRAb ที่สูง<sup>73</sup> พบว่าระดับ TRAb ที่สูงกว่า 8.8 IU/L ขึ้นไปเพิ่มความเสี่ยงต่อการมี GO ที่แย่ลงได้<sup>73</sup>

คำแนะนำที่ 9: แนวทางการป้องกัน Graves' ophthalmopathy

- แนะนำให้การรักษาเพื่อให้ผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะ euthyroid ให้เร็วที่สุด และให้คงภาวะ euthyroid ไปตลอด ควรระวังไม่ให้เกิดภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ระหว่างการรักษา (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 2)
- แนะนำให้ผู้ป่วยหยุดสูบบุหรี่ เข้าร่วมโครงการรณรงค์งดสูบบุหรี่ และหลีกเลี่ยงการได้รับควันบุหรี่จากบุคคลอื่นด้วย (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 2)

มีหลายการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่า การเกิดภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ระหว่างการรักษา GD เป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญต่อการเกิด GO<sup>55</sup> โดยเฉพาะอย่างยิ่งภายหลังการรักษาด้วยไอโอดีนรังสี<sup>56</sup> และมีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าการให้ฮอร์โมนไทรอยด์ทดแทนหลังการรักษาด้วยไอโอดีนรังสี 2 สัปดาห์ช่วยลดการเกิด GO และความรุนแรงของ GO ได้<sup>57</sup>

การสูบบุหรี่เป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญต่อการเกิด GO และมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของ GO โดยพบความเสี่ยงเพิ่มขึ้นตามปริมาณมวนบุหรี่ที่สูบต่อวัน การหยุดสูบบุหรี่นอกจากจะช่วยลดความเสี่ยงต่อการเกิด GO แล้ว ยังช่วยลดความรุนแรงของ GO ได้ด้วย<sup>74</sup>



<p>คำแนะนำที่ 10: แนวทางการเลือกวิธีการรักษาเพื่อควบคุมภาวะไทรอยด์เป็นพิษในผู้ป่วยที่มี Graves' ophthalmopathy</p>
<p><b>ผู้ป่วยที่มีอาการทางตาที่ไม่รุนแรง (mild active Graves' ophthalmopathy)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- การรักษาภาวะไทรอยด์เป็นพิษ แนะนำให้เลือกการรักษาด้วยยาต้านไทรอยด์ ไอโอดีนรังสี หรือการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ตามความเหมาะสมของผู้ป่วย (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 2)</li> <li>- ในผู้ป่วยที่มีอาการทางตาที่ไม่รุนแรง และไม่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด GO ที่เลือกรักษา GD ด้วยไอโอดีนรังสี อาจพิจารณาให้ corticosteroids ร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้ (น้ำหนักคำแนะนำ +/-, คุณภาพหลักฐานระดับ 2)</li> <li>- ในผู้ป่วยที่มีอาการทางตาที่ไม่รุนแรง แต่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด GO เช่น สูบบุหรี่ และเลือกรักษา GD ด้วยไอโอดีนรังสี ควรให้การรักษาด้วย corticosteroids ทุกราย (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 1)</li> <li>- แนะนำให้ prednisolone ขนาด 0.4-0.5 มก./กก. ต่อวัน เริ่มภายใน 1-3 วันหลังได้รับไอโอดีนรังสี เป็นเวลา 1 เดือน หลังจากนั้นให้ลดขนาดยาลงเรื่อย ๆ และหยุดยาภายใน 2 เดือน (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 1)</li> </ul>
<p><b>ผู้ป่วยที่มีอาการทางตาที่รุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมาก (moderate to severe active Graves' ophthalmopathy)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- แนะนำให้เลือกการรักษาภาวะไทรอยด์เป็นพิษด้วยยาต้านไทรอยด์ หรือการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)</li> </ul>
<p><b>ผู้ป่วยที่มีอาการทางตาคงที่ (inactive Graves' ophthalmopathy)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- การรักษาภาวะไทรอยด์เป็นพิษ แนะนำให้เลือกการรักษาด้วยยาต้านไทรอยด์ ไอโอดีนรังสี หรือการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ตามความเหมาะสมของผู้ป่วย (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐานระดับ 2)</li> <li>- ในกรณีที่เลือกรักษาด้วยไอโอดีนรังสี ไม่แนะนำให้ corticosteroids ร่วมด้วย (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐานระดับ 2)</li> <li>- ในกรณีที่ TRAb มีค่าสูง และค่า CAS <math>\geq 1</math> คะแนน แนะนำการรักษาวิธีอื่น (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)</li> </ul>

มีการศึกษาคุณภาพระดับปานกลางหลายการศึกษา ที่แสดงให้เห็นตรงกันว่า การรักษาภาวะไทรอยด์เป็นพิษทั้ง 3 วิธี ในผู้ป่วยที่มี mild active GO ไม่มีความแตกต่างกันในแง่ของการเปลี่ยนแปลงของอาการทางตา<sup>75,76</sup>

ในผู้ป่วย GD ที่มีอาการทางตาที่ไม่รุนแรง การให้ corticosteroids ร่วมกับไอโอดีนรังสี ช่วยป้องกันอาการทางตาที่แย่ลงหลังการรักษาได้<sup>70</sup> จึงแนะนำให้เปรียบเทียบถึงความเสี่ยงต่ออาการทางตาที่อาจแย่ลงหลังการรักษา กับผลข้างเคียงจากยา corticosteroids ในกรณีที่พิจารณาให้ยา แนะนำให้เป็น prednisolone ขนาด 0.4-0.5 มก./กก. ต่อวัน เริ่มภายใน 1-3 วันหลังได้รับไอโอดีนรังสีเป็นเวลา 1 เดือน หลังจากนั้นให้ลดขนาดยาลงเรื่อย ๆ และหยุดยาภายใน 2 เดือน<sup>68,69</sup>

มีการศึกษาแบบ randomized controlled trial 1 การศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าร้อยละ 67 ของผู้ป่วย GO ที่ได้รับ prednisolone ร่วมกับไอโอดีนรังสี ส่งผลให้อาการทางตาที่ดีขึ้น และไม่ทำให้อาการทางตาแย่ลง<sup>70</sup>

เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลการศึกษาถึงผลของการรักษาด้วยไฮโดรคอร์ติซอลในผู้ป่วย moderate to severe active GO<sup>1,7</sup> แต่มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าการรักษาด้วยการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ นอกจากไม่ทำให้อาการทางตาแย่ลงแล้ว ผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการทางตาที่ดีขึ้นด้วย<sup>77</sup> ส่วนการรักษาด้วยยาต้านไทรอยด์ไม่พบว่ามียผลทำให้อาการทางตาแย่ลงหรือดีขึ้น<sup>70</sup>

มีข้อมูลจากการศึกษาแบบ prospective ที่แสดงให้เห็นว่าในผู้ป่วย inactive GO ที่ได้รับการรักษาด้วยไฮโดรคอร์ติซอลโดยไม่ได้ให้ corticosteroids ร่วมด้วย แต่ได้รับ L-T4 ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2 หลังการรักษาด้วยไฮโดรคอร์ติซอลเพื่อป้องกันภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์พบว่าไม่มีผลให้อาการทางตาที่มีอยู่แล้วแย่ลง<sup>57</sup>

การศึกษา prospective randomized study ถึงปัจจัยเสี่ยงต่อการกำเริบของ GO และประสิทธิภาพของ corticosteroids ขนาดต่ำ (prednisolone 15 มก.ต่อวัน นาน 6 สัปดาห์) ในผู้ป่วยที่ไม่มี GO หรือมี inactive GO ที่ได้รับการรักษาด้วยไฮโดรคอร์ติซอล พบว่ามีการกำเริบของ GO ร้อยละ 9.8 โดยปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดการกำเริบของ GO ได้แก่ TRAb มีค่าสูง และค่า CAS  $\geq 1$  คะแนนซึ่งพบว่าการให้ corticosteroids ขนาดต่ำ ไม่ได้ช่วยป้องกันการกำเริบของ GO<sup>78</sup>

## Toxic Nodular Goiter

Toxic nodular goiter เกิดจากมี focal และ/หรือ diffuse hyperplasia ของ thyroid follicular cells ทำให้มีการสังเคราะห์ฮอร์โมนไทรอยด์แบบอัตโนมัติ (autonomous thyroid hormone production) ไม่อยู่ภายใต้การควบคุมของ hypothalamic-pituitary-thyroid axis โรคในกลุ่มนี้ ได้แก่ toxic multinodular goiter (TMNG) และ toxic adenoma (TA)

TMNG พบเป็นสาเหตุของภาวะไทรอยด์เป็นพิษที่พบได้บ่อยได้ถึงร้อยละ 50 ในบริเวณที่มีการขาดสารไอโอดีน ในขณะที่พบได้ร้อยละ 3-10 ในบริเวณที่ไม่มีการขาดสารไอโอดีน<sup>2-4</sup> สันนิษฐานว่าพยาธิกำเนิดคล้ายคลึงกับใน nontoxic MNG ซึ่งเกี่ยวข้องกับการขาดสารไอโอดีน หรือได้รับสาร goitrogen ร่วมกับมีกลไกที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในระดับโมเลกุลซึ่งยังไม่ทราบกลไกที่ชัดเจน แต่มีหลักฐานบางส่วนที่แสดงให้เห็นว่ามีความเกี่ยวข้องกับ somatic activating mutations ในยีนส์ที่มีความเกี่ยวข้องกับระบบ TSH-R-cAMP signal transduction ซึ่งส่งผลให้มีการกระตุ้น cAMP cascade ทำให้เกิดบริเวณที่มี proliferation ของ thyroid follicular cells และมี autonomous nodules เกิดขึ้น ความผิดปกติของยีนส์ที่มีรายงาน เช่น TSH-R gene และ Gs- $\alpha$  signaling proteins genes<sup>79,80</sup>

TA พบเป็นสาเหตุของภาวะไทรอยด์เป็นพิษประมาณร้อยละ 10 ในบริเวณที่มีการขาดสารไอโอดีน ในขณะที่พบได้ร้อยละ 1 ในบริเวณที่ไม่มีการขาดสารไอโอดีน<sup>81</sup> สันนิษฐานว่าพยาธิกำเนิดเกิดจาก somatic activating mutations ซึ่งมีผลกระตุ้น cAMP cascade ความผิดปกติที่พบบ่อยที่สุดคือมี somatic activating mutations ของ TSH-R gene มีส่วนน้อยรายงานว่าเกิดจาก mutations ของ G protein gene<sup>82</sup>



## การวินิจฉัยโรคและการวินิจฉัยแยกโรค

- ประวัติและการตรวจร่างกาย

- **TMNG** ส่วนใหญ่พบในผู้ป่วยอายุมากกว่า 50 ปีขึ้นไป มีประวัติ nontoxic MNG นำมาก่อนหลายสิบปี โดยอาการของภาวะไทรอยด์เป็นพิษมักเกิดขึ้นแบบค่อยเป็นค่อยไปและไม่รุนแรง บางรายอาจมีอาการของภาวะไทรอยด์เป็นพิษเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วภายหลังจากได้รับสารไอโอดีนขนาดสูง เช่น ภายหลังจากได้รับสารทึบรังสี เป็นต้น เนื่องจากส่วนใหญ่เกิดในผู้ป่วยสูงอายุ จึงทำให้มาพบแพทย์ด้วยอาการทางระบบหัวใจและหลอดเลือดได้บ่อย เช่น เหนื่อยง่าย ใจสั่น หัวใจเต้นผิดจังหวะ ร่วมกับมีน้ำหนักตัวลดลง เป็นต้น นอกจากนี้ผู้ป่วยอาจมาพบแพทย์ด้วยก้อนโตบริเวณลำคอด้านหน้าหรืออาการเนื่องจากการกดเบียดจากต่อมไทรอยด์ที่โต เช่น จุกแน่นบริเวณคอ ซึ่งเป็นมากขึ้นขณะก้มหน้าหรือเอี้ยวของ เหนื่อยง่าย ไอเรื้อรัง เป็นต้น ตรวจร่างกายพบต่อมไทรอยด์โต ลักษณะผิวไม่เรียบ (irregular หรือ nodular surface) และมีลักษณะเนื้อของต่อมไทรอยด์ที่แน่นขึ้น (firm consistency) ควรตรวจว่ามี substernal extension และ/หรือ Pemberton's sign หากพบผิดปกติแสดงถึงการกดเบียดอวัยวะข้างเคียงจากต่อมไทรอยด์ที่โต

- **TA** ส่วนใหญ่พบในช่วงอายุตั้งแต่ 30-40 ปีขึ้นไป มีประวัติก้อนโตที่คอมาก่อนมาก่อนหลายปี โดยก้อนโตขึ้นช้า ๆ อาการของภาวะไทรอยด์เป็นพิษมักเกิดขึ้นแบบค่อยเป็นค่อยไปไม่รุนแรง ประมาณร้อยละ 30 ของผู้ป่วยอาจมี central necrosis หรือ hemorrhage เกิดขึ้นใน adenoma ทำให้มีอาการเจ็บบริเวณคอและก้อนมีขนาดโตขึ้นและมีโอกาสที่ภาวะไทรอยด์เป็นพิษหายเองได้ ตรวจร่างกายพบ solitary thyroid nodule ขนาดใหญ่กว่า 3 ซม. ขึ้นไป (nodule ที่มีขนาดเล็กกว่า 3 ซม. มักไม่ใหญ่พอที่จะทำให้เกิดภาวะไทรอยด์เป็นพิษได้) nodule มีขอบเรียบ ไม่ยึดติดกับเนื้อเยื่อข้างเคียง

- การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

- **การตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์:** ในระยะแรกอาจพบระดับ TSH ต่ำกว่าปกติเพียงค่าเดียว (subclinical hyperthyroidism) หรือร่วมกับมีค่า T3 สูงกว่าค่าปกติเพียงค่าเดียวก่อนได้ (T3-hyperthyroidism) ก่อนจะพบว่า FT4 สูงกว่าปกติร่วมด้วย

- **RAIU:** พบมีค่าสูงกว่าปกติหรืออยู่ในเกณฑ์ปกติ

- **Thyroid scan:** ใน TMNG พบมีการจับสารรังสีแบบไม่สม่ำเสมอ เห็นเป็นบริเวณที่มีการจับสารรังสีเพิ่มขึ้น และบริเวณที่มีการจับสารรังสีลดลงหรือไม่จับสารรังสี ส่วนใน TA พบมีการจับสารรังสีบริเวณ functioning nodule ในขณะที่บริเวณรอบ ๆ nodule มีการจับสารรังสีลดลงหรือไม่จับสารรังสี

## การรักษา

### คำแนะนำที่ 11: แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วย Toxic nodular goiter

- แนะนำให้รักษาด้วยไอโอดีนรังสีหรือการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ โดยให้พิจารณาจากลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยร่วมกับการอภิปรายถึงข้อดีและข้อเสียของการรักษาแต่ละวิธี และเปิดโอกาสให้ผู้ป่วยได้มีส่วนร่วมในการตัดสินใจเลือกวิธีการรักษาที่เหมาะสมกับตนเองที่สุด (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 2)
- ในกรณีที่ผู้ป่วยมีข้อห้ามในการรักษาด้วยไอโอดีนรังสีหรือการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ อาจพิจารณาให้การรักษาด้วย MMI ระยะยาวได้ (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐานระดับ 2)

การรักษาด้วยไอโอดีนรังสีและการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ เป็นการรักษาที่ช่วยให้ผู้ป่วยหายขาดจากภาวะไทรอยด์เป็นพิษได้ในขณะที่การรักษาด้วยยาต้านไทรอยด์ช่วยควบคุมอาการของไทรอยด์เป็นพิษขณะที่รับประทานยาอยู่เท่านั้น แต่ไม่ทำให้หายขาด การเลือกวิธีการรักษาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยทำได้โดยประเมินลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยควบคู่ไปกับการอภิปรายถึงข้อดีและข้อเสียของการรักษาแต่ละวิธีและเปิดโอกาสให้ผู้ป่วยได้มีส่วนร่วมในการตัดสินใจเลือกวิธีการรักษาที่เหมาะสมกับตนเอง รายละเอียดลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยที่เหมาะสม ข้อห้าม และปัจจัยที่มีผลต่อการตัดสินใจเลือกวิธีการรักษาของผู้ป่วย toxic nodular goiter แสดงในตารางที่ 8

### ตารางที่ 8 ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยที่เหมาะสม ข้อห้าม และปัจจัยที่มีผลต่อการตัดสินใจเลือกวิธีการรักษาของผู้ป่วย Toxic nodular goiter

วิธีการรักษา	ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยที่เหมาะสม	ข้อห้ามในการรักษา	ปัจจัยที่มีผลต่อการตัดสินใจของผู้ป่วย
ไอโอดีนรังสี	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ผู้ป่วยสูงอายุ</li> <li>• มีข้อห้ามในการผ่าตัด เช่น มีโรคประจำตัวหลายอย่าง เคยได้รับการผ่าตัด หรือฉายรังสีบริเวณคอมาก่อน</li> <li>• ต่อมไทรอยด์ขนาดไม่โตมาก</li> <li>• ผลการตรวจ RAIU พบว่ามีค่าสูงเพียงพอที่จะให้การรักษาด้วยไอโอดีนรังสี</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ตั้งครรภ์ หรือให้นมบุตร</li> <li>• วางแผนการตั้งครรภ์ภายใน 4-6 เดือนหลังการรักษา</li> <li>• มีมะเร็งที่ต่อมไทรอยด์ร่วมด้วย</li> <li>• ไม่สามารถปฏิบัติตามคำแนะนำด้านความปลอดภัยสำหรับบุคคลใกล้เคียงหลังการรักษาด้วยไอโอดีนรังสี</li> </ul>	<p><b>ปัจจัยด้านบวก</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ไม่ต้องเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัด</li> <li>• มีโอกาสหายขาดจากภาวะไทรอยด์เป็นพิษ โดยไม่มีภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์เกิดขึ้น</li> </ul> <p><b>ปัจจัยด้านลบ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• โอกาสเกิดภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์และต้องรับประทานฮอร์โมนไทรอยด์ทดแทนตลอดชีวิต</li> <li>• ระยะเวลาในการรักษานานกว่าการผ่าตัด</li> </ul>



วิธีการรักษา	ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยที่เหมาะสม	ข้อห้ามในการรักษา	ปัจจัยที่มีผลต่อการตัดสินใจของผู้ป่วย
การผ่าตัด	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ต่อมไทรอยด์ขนาดใหญ่ (<math>\geq 80</math> กรัม)</li> <li>• ต่อมไทรอยด์โตเข้ามาบริเวณ substernal หรือ retrosternal</li> <li>• มีการกดเบียดอวัยวะข้างเคียงจากต่อมไทรอยด์</li> <li>• สงสัยว่าจะมีมะเร็งที่ต่อมไทรอยด์ร่วมด้วย เช่น มี large non-functioning thyroid nodule หรือ suspicious หรือ indeterminate cytology</li> <li>• ผลการตรวจ RAIU พบค่าค่อนข้างต่ำ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ผู้ป่วยสูงอายุที่มีโรคประจำตัวหลายอย่าง</li> <li>• ตั้งครรภ์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในไตรมาส 1 และ 3</li> </ul>	<p><b>ปัจจัยด้านบวก</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ควบคุมภาวะไทรอยด์เป็นพิษได้เร็ว</li> <li>• ไม่ต้องเสี่ยงต่อผลข้างเคียงของการได้รับไอโอดีนรังสี</li> </ul> <p><b>ปัจจัยด้านลบ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัด เช่น เสียงแหบ ระดับแคลเซียมในเลือดต่ำ</li> </ul>

## แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วย Toxic nodular goiter ด้วยไอโอดีนรังสี

### คำแนะนำที่ 12: แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วย Toxic nodular goiter ด้วยไอโอดีนรังสี

#### การเตรียมผู้ป่วยก่อนการรักษาด้วยไอโอดีนรังสี

- ในกรณีที่ไม่มีข้อห้าม แนะนำให้ beta-adrenergic blockade เพื่อลดอาการของภาวะไทรอยด์เป็นพิษก่อนการรักษาด้วยไอโอดีนรังสีและหลังการรักษาจนกระทั่งเข้าสู่ภาวะ euthyroid ในผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป ผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจร่วมด้วยหรือมีอาการของไทรอยด์เป็นพิษที่รุนแรง (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)
- แนะนำให้ยาด้านไทรอยด์ก่อนการรักษาด้วยไอโอดีนรังสีในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากระดับฮอร์โมนไทรอยด์ที่อาจเพิ่มสูงขึ้นหลังการรักษา เช่น ในผู้ป่วยสูงอายุที่มีโรคหัวใจร่วมด้วย หรือมีอาการของภาวะไทรอยด์เป็นพิษที่รุนแรง เป็นต้น (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)
- ในกรณีที่ตรวจพบว่าผู้ป่วยที่มี non-functioning nodule ร่วมด้วย หรือมี nodule ที่มี suspicious characteristics จากการตรวจอัลตราซาวนด์ แนะนำให้ทำ fine-needle aspiration และส่งตรวจ cytology ก่อน (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 2)
- ในกรณีที่ผลการตรวจพบว่าเป็นมะเร็งต่อมไทรอยด์ หรือ indeterminate ควรให้การรักษาด้วยการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ หลังจากให้การรักษาด้วยยาด้านไทรอยด์จนเข้าสู่ภาวะ euthyroid แล้ว (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 2)

#### การติดตามผู้ป่วยหลังการรักษาด้วยไอโอดีนรังสี

- แนะนำให้ติดตามระดับ T3 (หรือ FT3), FT4 และ TSH ภายใน 1-2 เดือนหลังได้รับไอโอดีนรังสี และติดตามต่อเป็นระยะจนกระทั่งปกติ หลังจากนั้นให้ติดตามระดับของ TSH ปีละครั้ง หรือพิจารณาการส่งตรวจตามอาการทางคลินิกของผู้ป่วย (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)
- ในกรณีที่ยังไม่หายจากภาวะไทรอยด์เป็นพิษหลังได้รับการรักษาด้วยไอโอดีนรังสีนาน 6 เดือน ควรพิจารณาให้การรักษาด้วยไอโอดีนรังสีซ้ำ (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)

ในผู้ป่วยอายุน้อย สุขภาพแข็งแรง อาการของภาวะไทรอยด์เป็นพิษไม่รุนแรง ไม่มีความจำเป็นต้องให้ยาด้านไทรอยด์ก่อนการรักษาด้วยไอโอดีนรังสี อาจพิจารณาให้ beta-adrenergic blockade เพื่อลดอาการของภาวะไทรอยด์เป็นพิษเท่านั้น ข้อเสียของการให้ยาด้านไทรอยด์ก่อนการรักษาด้วยไอโอดีนรังสีคือ มีผลทำให้ภาวะไทรอยด์เป็นพิษลดลง ทำให้มีระดับ TSH เพิ่มขึ้นหรืออยู่ในเกณฑ์ปกติ ซึ่งส่งผลให้เนื้อต่อมไทรอยด์ส่วนที่ไม่เป็นพิษเริ่มมีการจับไอโอดีนรังสีได้เพิ่มขึ้น จึงเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์หลังการรักษาด้วยไอโอดีนรังสี

มีรายงานความชุกของการมีมะเร็งต่อมไทรอยด์ร่วมด้วยในผู้ป่วย TMNG ตั้งแต่ร้อยละ 3-9<sup>83</sup> ซึ่งพบว่ามี ความชุกใกล้เคียงกับในผู้ป่วย nontoxic MNG<sup>84</sup> จึงควรให้การดูแลรักษาตามแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วย euthyroid ที่มี thyroid nodules ร่วมด้วย<sup>85</sup>

ภาวะแทรกซ้อนหลังการรักษาด้วยไอโอดีนรังสี แม้พบไม่บ่อยแต่มีความรุนแรง ได้แก่ การบวมของต่อมไทรอยด์ ซึ่งทำให้เกิดเบียดอวัยวะข้างเคียงจากต่อมไทรอยด์ที่โตมากขึ้นได้โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วย TMNG ที่มีต่อมไทรอยด์โตมากหรือมี substernal extension ร่วมด้วย อาการของการกดเบียดจากต่อมไทรอยด์ ได้แก่ อาการจุกแน่นบริเวณคอมากขึ้น หายใจลำบาก มีเสียง stridor หรือมีเสียงแหบ ในผู้ป่วยที่มีอาการมากอาจพิจารณาให้ corticosteroids<sup>1,7</sup>

การศึกษาถึงผลของการรักษาด้วยไอโอดีนรังสีในผู้ป่วย TMNG พบว่า มีผู้ป่วยหายจากภาวะไทรอยด์เป็นพิษประมาณร้อยละ 55 ที่ 3 เดือน และร้อยละ 80 ที่ 6 เดือนหลังการรักษา<sup>83,86,87</sup> ร่วมกับมีขนาดของต่อมไทรอยด์ที่เล็กลงอย่างต่อเนื่องตั้งแต่ประมาณเดือนที่ 3 ถึงปีที่ 2 หลังการรักษา โดยเฉลี่ยขนาดของต่อมไทรอยด์จะเล็กลงประมาณร้อยละ 40<sup>87</sup> การติดตามผู้ป่วยระยะยาวพบว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์เพิ่มขึ้นตามระยะเวลาที่ติดตามผู้ป่วย โดยพบได้ร้อยละ 6 ที่ 1 ปี และร้อยละ 72 ที่ 26 ปีหลังการรักษา<sup>88</sup>

สำหรับผู้ป่วย TA พบว่า ร้อยละ 75 ของผู้ป่วยหายจากภาวะไทรอยด์เป็นพิษที่ 3 เดือนหลังการรักษา และมีขนาดของ nodule ที่เล็กลงร้อยละ 35 ที่ 3 เดือน และร้อยละ 45 ที่ 2 ปี<sup>89</sup> การติดตามผู้ป่วยระยะยาวพบว่าภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์เกิดขึ้นร้อยละ 8 ที่ 1 ปี และร้อยละ 60 ที่ 20 ปี หลังการรักษา<sup>90</sup>

พบผู้ป่วยที่ไม่หายจากการรักษาด้วยไอโอดีนรังสีครั้งแรก ประมาณร้อยละ 15 ใน TMNG<sup>86-88</sup> และร้อยละ 0-30 ใน TA<sup>83,89</sup> ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง หรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยไอโอดีนรังสี อาจพิจารณาให้การรักษาด้วยการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ต่อไป<sup>1,7</sup>



## แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วย Toxic nodular goiter ด้วยการผ่าตัดต่อมไทรอยด์

### คำแนะนำที่ 13: แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วย Toxic nodular goiter ด้วยการผ่าตัดต่อมไทรอยด์

#### การเตรียมผู้ป่วยก่อนการผ่าตัดต่อมไทรอยด์

- แนะนำให้การรักษาด้วยยาต้านไทรอยด์จนผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะ euthyroid ก่อนการผ่าตัด โดยจะให้ beta-adrenergic blockade ร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้ แต่ไม่แนะนำให้ไอโอดีนแก่ผู้ป่วยก่อนการผ่าตัด (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)
- ในผู้ป่วย toxic adenoma แนะนำให้ส่งตรวจอัลตราซาวนด์ต่อมไทรอยด์ก่อนการผ่าตัด เพื่อประเมินว่ามี nodule ที่ต่อมไทรอยด์อีกข้างหนึ่งร่วมด้วยหรือไม่ (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 2)
  - ในกรณีที่ไม่มี nodule ที่ต่อมไทรอยด์อีกข้างหนึ่งร่วมด้วย แนะนำให้ทำการผ่าตัด ipsilateral thyroid lobectomy หรือ isthmusectomy (ในกรณีที่มี nodule อยู่บริเวณ isthmus) (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 2)
  - ในกรณีที่มี non-functioning nodule ที่ต่อมไทรอยด์อีกข้างหนึ่งร่วมด้วย แนะนำให้ทำการผ่าตัดแบบ near-total หรือ total thyroidectomy (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 2)

#### การผ่าตัดต่อมไทรอยด์

- แนะนำให้ผ่าตัด near-total หรือ total thyroidectomy (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 2)
- แนะนำให้ผ่าตัดกับศัลยแพทย์ที่มีประสบการณ์สูงในการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 2)

#### การดูแลรักษาผู้ป่วยหลังการผ่าตัดต่อมไทรอยด์

- แนะนำให้ส่งตรวจระดับแคลเซียม หลังการผ่าตัด near-total หรือ total thyroidectomy (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)
- แนะนำให้หยุดยาต้านไทรอยด์เข้าวันผ่าตัด และหยุด beta-adrenergic blockade หลังการผ่าตัด (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)
- ในกรณีที่ได้รับการผ่าตัด near-total หรือ total thyroidectomy แนะนำให้เริ่มยา L-T4 ขนาด 1.6 ไมโครกรัม/กก. ต่อวัน หลังการผ่าตัด ติดตามระดับ FT4 และ TSH ที่ 6-8 สัปดาห์หลังเริ่มยา และพิจารณาปรับขนาดยาตามผลการตรวจ (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)
- เมื่อได้ขนาดยาที่เหมาะสมแล้ว แนะนำให้ติดตามระดับของ TSH ปีละครั้ง (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)
- ในกรณีที่ได้รับการผ่าตัด lobectomy หรือ isthmusectomy แนะนำให้ติดตามระดับ FT4 และ TSH ที่ 4-6 สัปดาห์หลังการผ่าตัด
  - ถ้าผลการตรวจอยู่ในเกณฑ์ปกติ แนะนำให้ติดตามระดับ TSH ปีละครั้ง (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)
  - ถ้าพบว่า TSH มีค่าสูงกว่าค่าปกติ ให้พิจารณาการรักษาด้วย L-T4 (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)
- ในกรณีที่ไม่มีหายจากภาวะไทรอยด์เป็นพิษ หรือมีภาวะไทรอยด์เป็นพิษกลับเป็นซ้ำหลังการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ แนะนำให้การรักษาด้วยไอโอดีนรังสีต่อไป (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)
- ควรหลีกเลี่ยงการให้ MMI ในระยะยาว ยกเว้นในกรณีที่ผู้ป่วยต้องการ และสามารถมาติดตามการรักษาได้อย่างสม่ำเสมอ (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)

การผ่าตัดต่อมไทรอยด์ในขณะที่ผู้ป่วยยังมีภาวะไทรอยด์เป็นพิษอยู่ เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด thyroid storm ดังนั้นจึงควรรักษาให้ผู้ป่วยอยู่ในภาวะ euthyroid ก่อนส่งผู้ป่วยไปรับการรักษาด้วยการผ่าตัด

การให้ไอโอดีนก่อนการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ในผู้ป่วย toxic nodular goiter อาจทำให้ภาวะไทรอยด์เป็นพิษเป็นมากขึ้นได้ จึงไม่แนะนำให้ไอโอดีนในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ซึ่งแตกต่างจากแนวทางการเตรียมผู้ป่วย GD ก่อนการผ่าตัด

ในผู้ป่วย TMNG แนะนำให้ทำการผ่าตัด near-total หรือ total thyroidectomy เนื่องจากมีการศึกษาแบบ randomized controlled trial เปรียบเทียบการผ่าตัด total และ subtotal thyroidectomy ในผู้ป่วย benign nodular goiter พบว่ากลุ่มที่ได้รับการผ่าตัด subtotal thyroidectomy มีโอกาสกลับเป็นซ้ำร้อยละ 14 ในขณะที่มีภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัดใกล้เคียงกับการผ่าตัด total thyroidectomy<sup>91</sup> ดังนั้นจึงควรทำการผ่าตัด total หรือ near-total thyroidectomy เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำของ goiter<sup>1,92,93</sup> ในผู้ป่วยที่ไม่หายและได้รับการรักษาโดยการผ่าตัดซ้ำพบว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิด permanent vocal cord paralysis และ hypoparathyroidism เพิ่มขึ้น 3-10 เท่า<sup>94,95</sup>

แนะนำให้ผ่าตัดกับศัลยแพทย์ที่มีประสบการณ์สูงในการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ มีการศึกษา cross-sectional study ขนาดใหญ่ และการศึกษาแบบ population-based ที่แสดงให้เห็นว่าการผ่าตัดต่อมไทรอยด์กับศัลยแพทย์ที่มีประสบการณ์สูงช่วยลดภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัดระยะเวลาการอยู่โรงพยาบาล และค่าใช้จ่ายในการผ่าตัดต่อมไทรอยด์<sup>96,97</sup> โดยการผ่าตัดกับศัลยแพทย์ที่ทำการผ่าตัดต่อมไทรอยด์มากกว่า 30 รายต่อปี มีผลการรักษาที่ดีกว่า และผลการรักษาดีที่สุดในกลุ่มที่รักษากับศัลยแพทย์ที่ทำการผ่าตัดต่อมไทรอยด์มากกว่า 100 รายต่อปี<sup>96</sup>

ไม่แนะนำให้หยาดำเนินไทรอยด์ในระยะยาว ยกเว้นในกรณีที่ผู้ป่วยต้องการและสามารถมาติดตามการรักษาได้อย่างสม่ำเสมอ เนื่องจากหยาดำเนินไทรอยด์ช่วยควบคุมภาวะไทรอยด์เป็นพิษขณะที่รับประทานยาเท่านั้น แต่ไม่มีผลทำให้หายขาด ดังนั้นจึงจำเป็นต้องรับประทานยาระยะยาวไปตลอดชีวิตและต้องมาติดตามการรักษาอย่างสม่ำเสมออย่างน้อยทุก 3 เดือน

### ไทรอยด์เป็นพิษจากการอักเสบและทำลายเซลล์ของต่อมไทรอยด์ (Destructive thyroiditis)

ภาวะไทรอยด์เป็นพิษในผู้ป่วยกลุ่มนี้เกิดจากมีการอักเสบและทำลายเซลล์ของต่อมไทรอยด์ ทำให้มีการปล่อยฮอร์โมนที่เก็บสะสมอยู่ใน thyroid follicles ออกมา ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีอาการของภาวะไทรอยด์เป็นพิษในระยะเวลาที่สั้นกว่าจากสาเหตุอื่น มีอาการของภาวะไทรอยด์เป็นพิษที่ไม่รุนแรง มีผลการตรวจ RAIU ที่ต่ำมาก และไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านไทรอยด์ โรคของไทรอยด์ในกลุ่มนี้ ได้แก่ postpartum thyroiditis, painless thyroiditis,



drug-induced thyroiditis, subacute thyroiditis, traumatic thyroiditis และ acute thyroiditis

## Subacute thyroiditis

Subacute thyroiditis มีชื่อเรียกทางคลินิกหลายชื่อ ได้แก่ subacute granulomatous thyroiditis, subacute nonsuppurative thyroiditis, painful thyroiditis และ de Quervain's thyroiditis เป็นสาเหตุของภาวะไทรอยด์เป็นพิษที่พบบ่อย มีรายงานอุบัติการณ์ 12.1 รายต่อประชากร 100,000 คนต่อปี โดยพบในผู้หญิงบ่อยกว่าผู้ชายและมีอุบัติการณ์ลดลงตามอายุที่เพิ่มขึ้น<sup>13</sup> สันนิษฐานว่าพยาธิกำเนิดเกิดจากการติดเชื้อไวรัสหรือเป็นผลที่เกิดขึ้นตามมาหลังจากมีการติดเชื้อไวรัส ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีประวัติการติดเชื้อระบบทางเดินหายใจส่วนบนนำมาก่อนการอักเสบของต่อมไทรอยด์ประมาณ 2-8 สัปดาห์ เชื้อไวรัสที่มีการรายงาน ได้แก่ coxsackievirus, mumps, measles และ adenovirus<sup>98</sup>

อาการทางคลินิกแบ่งได้เป็น 3 ระยะ ในระยะแรกซึ่งมีการอักเสบ และทำลายเซลล์ของต่อมไทรอยด์ จะมีการปล่อยฮอร์โมนที่เก็บสะสมอยู่ใน thyroid follicles ออกมาทำให้มี transient thyrotoxicosis ซึ่งเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว เมื่อฮอร์โมนไทรอยด์ที่เก็บสะสมอยู่ใน thyroid follicles ถูกปล่อยออกมาหมด และ follicular cells ที่ถูกทำลายยังไม่สามารถสังเคราะห์ฮอร์โมนไทรอยด์ขึ้นใหม่ อาการจากภาวะไทรอยด์เป็นพิษจะค่อย ๆ ดีขึ้นใน 2-8 สัปดาห์ และตามมาด้วยภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ชั่วคราว (transient hypothyroidism) ผู้ป่วยส่วนใหญ่ในระยะนี้ไม่มีอาการผิดปกติและหลังจากนั้นเมื่อ follicular cells กลับมาสังเคราะห์ฮอร์โมนไทรอยด์ได้ใหม่ ระดับฮอร์โมนไทรอยด์ในร่างกายจะค่อย ๆ เพิ่มขึ้นสู่ระดับปกติในระยะเวลาประมาณ 2-8 สัปดาห์ หรือนานกว่า การศึกษาติดตามผู้ป่วยระยะยาวพบว่าร้อยละ 15 ของผู้ป่วย มีภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ถาวรซึ่งต้องให้การรักษาด้วย L-T4 และประมาณร้อยละ 4 ของผู้ป่วย มีการอักเสบของต่อมไทรอยด์เกิดซ้ำอีกในระยะเวลา 6-21 ปี<sup>13</sup> ถึงแม้ภาวะไทรอยด์เป็นพิษในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะสั้นและไม่รุนแรง แต่พบมีรายงานว่า เป็นสาเหตุของ thyroid storm<sup>98</sup> และ ventricular tachycardia<sup>99</sup> ได้เช่นกัน

## การวินิจฉัยโรค และการวินิจฉัยแยกโรค

### • ประวัติและการตรวจร่างกาย

ผู้ป่วยมาพบแพทย์ด้วยอาการเจ็บบริเวณคอด้านหน้าอย่างมาก อาจเจ็บร้าวไปบริเวณหู ขากรรไกรหรือในลำคอร่วมด้วยได้ โดยมักเริ่มเจ็บเป็นบริเวณเล็ก ๆ ก่อน และลามมากขึ้นทั่วทั้งต่อมไทรอยด์ในเวลาเป็นสัปดาห์ร่วมกับมีไข้ อ่อนเพลีย ปวดเมื่อยตามตัวและเบื่ออาหาร ประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วยมีอาการและอาการแสดงของภาวะไทรอยด์เป็นพิษร่วมด้วย ซึ่งส่วนใหญ่เกิดขึ้นในระยะเวลาที่น้อยกว่า 2 เดือน ตรวจร่างกายพบต่อมไทรอยด์โตขึ้น แข็งขึ้น และกดเจ็บมาก

- การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

- การตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์: ในระยะแรก พบมีค่า T3 และ FT4 สูงขึ้น ร่วมกับมี TSH ต่ำกว่าเกณฑ์ปกติซึ่งพบได้ในผู้ป่วยเกือบทุกราย ถึงแม้ไม่มีอาการของภาวะไทรอยด์เป็นพิษร่วมด้วย โดย T3 และ FT4 มีค่าสูงขึ้นกว่าปกติเพียงเล็กน้อยและไม่มีลักษณะของ T3 ที่ขึ้นสูงกว่า (T3 disproportion) เหมือนในผู้ป่วย GD โดยทั่วไประยะเวลาที่มี transient thyrotoxicosis ประมาณ 2-8 สัปดาห์ หลังจากนั้นจะเข้าสู่ภาวะ transient hypothyroidism ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่มักไม่มีอาการผิดปกติ แต่ผลการตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์พบมี TSH สูงกว่าเกณฑ์ปกติร่วมกับมีระดับ T3 และ FT4 ที่ต่ำกว่าปกติหรือค่อนข้างต่ำ

- **RAIU:** มีค่าต่ำมาก (น้อยกว่าร้อยละ 1-3)

- **อัลตราซาวด์ต่อมไทรอยด์ และ color-flow Doppler US:** พบมีลักษณะ diffusely หรือ focally hypoechogenic pattern ร่วมกับมีเลือดมาเลี้ยงบริเวณต่อมไทรอยด์ลดลง

- **Erythrocyte sedimentation rate:** สูงกว่า 50 มม./ชม. ขึ้นไป อาจพบสูงกว่า 100 มม./ชม. ได้

- **ผลการตรวจเลือดอื่น ๆ** ที่อาจพบร่วมด้วยแต่ไม่ได้ใช้ในการวินิจฉัยโรค เนื่องจากไม่จำเพาะ ได้แก่ มีระดับ thyroglobulin สูง มีภาวะซีด และมีจำนวนเม็ดเลือดขาวเพิ่มขึ้น

- **ผลการตรวจ FNA** พบมี inflammatory cells หลายชนิด ได้แก่ neutrophils, lymphocytes, histiocytes และ giant cells แทรกอยู่ในเนื้อต่อมไทรอยด์ซึ่งมี disruption และ collapse ของ thyroid follicles ร่วมกับมี necrosis ของ thyroid follicular cells

- การวินิจฉัยแยกโรค

- ต้องวินิจฉัยแยกโรคกับ acute suppurative thyroiditis ซึ่งผู้ป่วยมีอาการเจ็บบริเวณต่อมไทรอยด์มากร่วมกับมีไข้เช่นกัน แต่ใน acute suppurative thyroiditis มักมีอาการที่ต่อมไทรอยด์เพียงข้างเดียวและส่วนใหญ่ไม่พบมีภาวะไทรอยด์เป็นพิษร่วมด้วย ผลการตรวจอัลตราซาวด์พบเป็น cystic หรือ mixed cystic / solid mass ซึ่งเป็นลักษณะของก้อนหนองที่เห็นจากอัลตราซาวด์ ผลการตรวจ FNA พบเฉพาะ neutrophils และย้อมติดเชื้อก่อโรค

- ผู้ป่วยที่มีเลือดออกใน thyroid nodule อาจมาพบแพทย์ด้วยอาการเจ็บบริเวณต่อมไทรอยด์และมีต่อมไทรอยด์โตขึ้นได้ ซึ่งวินิจฉัยได้จากการตรวจร่างกาย พบ thyroid nodule ลักษณะกลม แข็ง และกดเจ็บ

## การรักษา

แนวทางการรักษาผู้ป่วย subacute thyroiditis มาจากข้อมูลการศึกษาแบบสังเกตการณ์ และคำแนะนำจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเท่านั้น ซึ่งประกอบด้วยการรักษาเพื่อลดอาการปวด และลดอาการจากภาวะไทรอยด์เป็นพิษ



**คำแนะนำที่ 14: แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วย Subacute thyroiditis**

**การดูแลรักษาผู้ป่วยในระยะแรกที่มีอาการเจ็บบริเวณต่อมไทรอยด์ และอาการของภาวะไทรอยด์เป็นพิษ**

- แนะนำให้รักษาเพื่อลดอาการจากภาวะไทรอยด์เป็นพิษด้วยยาในกลุ่ม beta-adrenergic blockade (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 3)
- แนะนำให้รักษาเพื่อลดอาการปวดด้วย nonsteroidal anti-inflammatory agents (NSAIDs) ในขนาดสูง เช่น ibuprofen ขนาด 1,200-3,200 มก. ต่อวัน หรือ aspirin ขนาด 2,600 มก. ต่อวัน เป็นต้น (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 3)
- ในกรณีที่อาการไม่ทุเลาลงหลังได้รับ NSAIDs 2-3 วัน อาจพิจารณาหยุดการรักษาด้วย NSAIDs และให้ prednisolone ขนาด 40 มก. ต่อวัน นาน 1-2 สัปดาห์ และเมื่ออาการเจ็บบริเวณคอดีขึ้น ให้ลดขนาดยาลงเรื่อย ๆ ในเวลา 2-4 สัปดาห์หรือนานกว่า โดยให้พิจารณาตามอาการทางคลินิกของผู้ป่วย (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 3)

**การดูแลรักษาผู้ป่วยในระยะต่อมาที่มีภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ชั่วคราว (transient hypothyroidism)**

- แนะนำให้อธิบายให้ผู้ป่วยเข้าใจถึงการดำเนินโรค ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยในระยะนี้ไม่มีอาการผิดปกติ และไม่จำเป็นต้องให้การรักษา (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)
- แนะนำให้ติดตามระดับ FT4 และ TSH เป็นระยะทุก 1-2 เดือนจนมีระดับปกติ (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)

ข้อมูลจากการศึกษาแบบ retrospective แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย corticosteroids มีอาการดีขึ้นเร็วกว่า (ในเวลาประมาณ 8 วัน) เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย NSAIDs (ในเวลาประมาณ 35 วัน) แต่พบว่าอาจมีอาการเจ็บบริเวณคอเกิดขึ้นใหม่ได้ในช่วงที่ลดขนาดยา prednisolone ลง<sup>13</sup>

### Painless thyroiditis

มีชื่อเรียกทางคลินิกหลายชื่อ ได้แก่ silent thyroiditis, subacute lymphocytic thyroiditis, lymphocytic thyroiditis with spontaneously resolving hyperthyroidism พบเป็นสาเหตุของภาวะไทรอยด์เป็นพิษได้ประมาณร้อยละ 1-5<sup>100</sup> สันนิษฐานว่าพยาธิกำเนิดเป็นลักษณะทางคลินิก รูปแบบหนึ่งของ Hashimoto's thyroiditis<sup>101</sup> เนื่องจากส่วนใหญ่ของผู้ป่วยตรวจพบมี antithyroid peroxidase (anti-TPO) และ anti-thyroglobulin (anti-Tg) ในระดับสูง มีประวัติ autoimmune thyroid disease ในครอบครัว และเมื่อติดตามผู้ป่วยในระยะยาวพบว่าส่วนหนึ่งของผู้ป่วยมี Hashimoto's thyroiditis เกิดขึ้น<sup>102</sup>

## การวินิจฉัยโรค และการวินิจฉัยแยกโรค

### • ประวัติและการตรวจร่างกาย

ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยมาพบแพทย์ด้วยอาการของภาวะไทรอยด์เป็นพิษที่ไม่รุนแรง เช่น เหนื่อยง่าย ใจสั่น มือสั่น อ่อนเพลีย อารมณ์แปรปรวนง่าย เป็นต้น ซึ่งอาการเกิดขึ้นในระยะเวลาสั้นเพียง 1-2 สัปดาห์ และค่อย ๆ ดีขึ้นใน 2-8 สัปดาห์ ตรวจร่างกายพบต่อมไทรอยด์โตขึ้น ลักษณะแข็งขึ้น และกดไม่เจ็บ

### • การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

- **การตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์:** ในระยะแรกพบมีค่า T3 และ FT4 สูงขึ้น ร่วมกับมี TSH ต่ำกว่าเกณฑ์ปกติ โดย T3 และ FT4 มีค่าสูงขึ้นกว่าปกติเพียงเล็กน้อย และไม่มีลักษณะของ T3 ที่ขึ้นสูงกว่า (T3 disproportion) เหมือนในผู้ป่วย GD ในระยะต่อมา ซึ่งมี transient hypothyroidism ตรวจพบว่า มีระดับ FT4 ลดลงมาต่ำกว่าค่าปกติก่อนหลายวัน ถึงสัปดาห์และตามมาด้วยค่า TSH ที่เพิ่มสูงขึ้น แต่ในผู้ป่วยบางรายอาจตรวจพบแค่ TSH สูงกว่าปกติเพียงค่าเดียวได้ (subclinical hypothyroidism)

- **RAIU:** มีค่าต่ำมาก (น้อยกว่าร้อยละ 1) ซึ่งช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคกับ GD ที่มีค่า RAIU สูงกว่าปกติ

- **Anti-TPO:** มีค่าสูงกว่าปกติ (พบได้ประมาณ ร้อยละ 50 ของผู้ป่วยเมื่อให้การวินิจฉัยโรค)

- **ผลการตรวจ FNA** พบมี lymphocytic infiltration, germinal centers ร่วมกับมี disruption และ collapse ของ thyroid follicles

### • การวินิจฉัยแยกโรค

ต้องวินิจฉัยแยกจากสาเหตุอื่นของ hyperthyroidism เช่น GD โดยผู้ป่วย painless thyroiditis จะมีอาการของภาวะไทรอยด์เป็นพิษที่เกิดขึ้นในระยะเวลาที่สั้นกว่า อาการไม่รุนแรง ผลการตรวจ RAIU พบมีค่าต่ำมาก และไม่มี T3 disproportion

## การรักษา

แนวทางการรักษาผู้ป่วย painless thyroiditis มาจากข้อมูลการศึกษาแบบสังเกตการณ์ และคำแนะนำจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเท่านั้น พบว่าส่วนใหญ่ของผู้ป่วยมีอาการไม่รุนแรงและไม่จำเป็นต้องให้การรักษา



**คำแนะนำที่ 15: แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วย Painless thyroiditis**

**การดูแลรักษาผู้ป่วยในระยะแรกที่มีภาวะไทรอยด์เป็นพิษ**

- แนะนำให้รักษาเพื่อลดอาการจากภาวะไทรอยด์เป็นพิษด้วยยาในกลุ่ม beta-adrenergic blockade (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)

**การดูแลรักษาผู้ป่วยในระยะต่อมาที่มีภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ชั่วคราว (transient hypothyroidism)**

- แนะนำให้อธิบายให้ผู้ป่วยเข้าใจถึงการดำเนินโรค ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยในระยะนี้ไม่มีอาการผิดปกติ และไม่จำเป็นต้องให้การรักษา (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)
- ในกรณีที่มีอาการของภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์มากและมีระดับ TSH > 10 mIU/L อาจพิจารณาให้การรักษาด้วย L-T4 ขนาด 50-100 ไมโครกรัมต่อวัน และพิจารณาลดขนาดยาลงเรื่อย ๆ จนหยุดยาได้ใน 3-6 เดือน (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)
- แนะนำให้ติดตามระดับ FT4 และ TSH เป็นระยะทุก 1-2 เดือนจนมีระดับปกติ (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)
- ควรอธิบายให้ผู้ป่วยเข้าใจเกี่ยวกับการดำเนินโรค ซึ่งมีโอกาสเกิดซ้ำ และมี permanent hypothyroidism เกิดขึ้นได้ อาจพิจารณาส่งตรวจ TSH ปีละครั้งเพื่อประเมินการเกิดภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ในอนาคต (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)

การศึกษาติดตามผู้ป่วย painless thyroiditis จำนวน 124 รายเป็นระยะเวลา 1-15 ปี พบว่า ร้อยละ 10 ของผู้ป่วยมี painless thyroiditis เกิดขึ้นซ้ำอีก และประมาณร้อยละ 20 ของผู้ป่วยมี permanent hypothyroidism เกิดขึ้น<sup>102</sup>

### Postpartum thyroiditis

Postpartum thyroiditis มีลักษณะทางคลินิกเหมือน painless thyroiditis แต่เกิดขึ้นภายใน 1 ปี หลังการตั้งครรภ์หรือการแท้งบุตร พบได้ร้อยละ 7-8 ในประชากรเพศหญิงทั่วไป และพบบ่อยขึ้นเป็นร้อยละ 25 ในเพศหญิงที่เป็นเบาหวานชนิดที่ 1, ร้อยละ 42 ในผู้ป่วยที่เคยมีประวัติ postpartum thyroiditis และร้อยละ 40-60 ในหญิงตั้งครรภ์ที่มีผลการตรวจ anti-TPO เป็นบวก แต่มีผลการตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์อยู่ในเกณฑ์ปกติ<sup>8,103</sup> พยาธิกำเนิดเหมือน painless thyroiditis คือเป็นลักษณะทางคลินิกรูปแบบหนึ่งของ Hashimoto's thyroiditis พบว่า ร้อยละ 65-85 ของผู้ป่วยตรวจพบมี anti-TPO เป็นบวก<sup>104,105</sup> และเมื่อติดตามผู้ป่วยระยะยาว พบว่าร้อยละ 20-40 มี permanent hypothyroidism เกิดขึ้นใน 3-12 ปี<sup>106</sup>

ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย postpartum thyroiditis เหมือนกับในผู้ป่วย painless thyroiditis แต่มีการดำเนินโรคได้หลากหลายรูปแบบกว่า พบว่าร้อยละ 20-30 ของผู้ป่วยมีการดำเนินโรคครบ 3 ระยะเหมือนใน painless thyroiditis คือ เริ่มจาก transient thyrotoxicosis ซึ่งส่วนใหญ่เกิดขึ้นภายใน 1-4 เดือนหลังการคลอดบุตร เป็นอยู่นาน 2-8 สัปดาห์ ตามมาด้วย transient hypothyroidism และค่อย ๆ หายเป็นปกติใน 2 สัปดาห์ ถึง 6 เดือน<sup>104-106</sup> ประมาณ

ร้อยละ 30 ของผู้ป่วยพบมีเฉพาะ transient thyrotoxicosis และร้อยละ 48 ของผู้ป่วยพบมีเฉพาะ transient hypothyroidism<sup>107</sup>

### การวินิจฉัยโรค และการวินิจฉัยแยกโรค

#### • ประวัติและการตรวจร่างกาย

ประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วยมาพบแพทย์ด้วยอาการของภาวะไทรอยด์เป็นพิษที่ไม่รุนแรง ได้แก่ อ่อนเพลีย เหนื่อยง่าย น้ำหนักลดลง ใจสั่น มือสั่น อารมณ์แปรปรวนง่าย ซึ่งเกิดขึ้นภายใน 1 ปี หลังการคลอดบุตรหรือแท้งบุตร และประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วยมาพบแพทย์ด้วยอาการของภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ ได้แก่ อ่อนเพลีย ไม่มีแรง ชี้นาว ท้องผูก ตรวจร่างกายพบต่อมไทรอยด์โตขึ้นเล็กน้อย ลักษณะแข็งขึ้น และกดไม่เจ็บ

#### • การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

- **การตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์:** เหมือนในผู้ป่วย painless thyroiditis ในระยะแรกพบมีค่า T3 และ FT4 สูงขึ้น ร่วมกับมี TSH ต่ำกว่าเกณฑ์ปกติ โดย T3 และ FT4 มีค่าสูงขึ้นกว่าปกติเพียงเล็กน้อย และไม่มีลักษณะของ T3 ที่ขึ้นสูงกว่า (T3 disproportion) อย่างในผู้ป่วย GD ในระยะต่อมาซึ่งมี transient hypothyroidism ตรวจพบว่ามี FT4 ต่ำกว่าปกติก่อนนานหลายวันถึงสัปดาห์และตามมาด้วยค่า TSH ที่สูงขึ้น ในผู้ป่วยบางรายอาจตรวจพบมีแค่ TSH สูงกว่าปกติเพียงค่าเดียว (subclinical hypothyroidism)

- **RAIU:** ห้ามส่งตรวจในหญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตร ในกรณีที่ไม่มีข้อห้ามในการส่งตรวจ พบว่า RAIU มีค่าต่ำมาก (น้อยกว่าร้อยละ 1)

- **Anti-TPO:** ร้อยละ 65-85 ของผู้ป่วยตรวจพบมีผลการตรวจ anti-TPO เป็นบวก

- **ผลการตรวจ FNA** พบมี lymphocytic infiltration, germinal centers ร่วมกับมี disruption และ collapse ของ thyroid follicles

#### • การวินิจฉัยแยกโรค

- ต้องวินิจฉัยแยกจาก postpartum GD ซึ่งผู้ป่วย postpartum thyroiditis จะมีอาการของภาวะไทรอยด์เป็นพิษที่รุนแรงน้อยกว่า ต่อมไทรอยด์โตไม่มาก และไม่มีอาการแสดงอื่นของ GD ได้แก่ GO หรือ pretibial myxedema ผลการตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์ไม่พบ T3 disproportion เหมือนในผู้ป่วย GD เนื่องจากส่วนใหญ่ของผู้ป่วยอยู่ในระหว่างการให้นมบุตรจึงไม่สามารถส่งตรวจ RAIU ได้ การตรวจอื่นที่ช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคได้แก่ การตรวจ color-flow Doppler US และการตรวจระดับ TRAb การติดตามดูการดำเนินโรคในอีก 3-4 สัปดาห์ต่อมา ช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคได้ ซึ่งผู้ป่วย postpartum thyroiditis จะมีอาการของภาวะไทรอยด์เป็นพิษที่ดีขึ้นตามลำดับ ในขณะที่ผู้ป่วย GD จะมีอาการคงเดิม หรือมีภาวะไทรอยด์เป็นพิษที่รุนแรงขึ้นได้

- ในระยะต่อมาซึ่งมี transient hypothyroidism ผลการตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์ อาจพบ FT4 มีค่าต่ำกว่าปกติ ในขณะที่ TSH ยังไม่สูงขึ้นได้ ซึ่งต้องวินิจฉัยแยกโรค



กับ lymphocytic hypophysitis ซึ่งในผู้ป่วย lymphocytic hypophysitis จะพบมีการขาดฮอร์โมนอื่นของต่อมใต้สมองส่วนหน้าร่วมด้วย เช่น มีการขาด ACTH ร่วมด้วย เป็นต้น

### การรักษา

แนวทางการรักษาผู้ป่วย postpartum thyroiditis มาจากข้อมูลการศึกษาแบบสังเกตการณ์ และคำแนะนำจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเท่านั้น พบว่าส่วนใหญ่ของผู้ป่วยมีอาการไม่รุนแรงและไม่จำเป็นต้องให้การรักษา แต่ควรติดตามระดับของ FT4 และ TSH ใน 4-8 สัปดาห์แรก

คำแนะนำที่ 16: แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วย Postpartum thyroiditis
<p><b>การดูแลรักษาผู้ป่วยในระยะแรกที่มีภาวะไทรอยด์เป็นพิษ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- อาจให้พิจารณาให้ beta-adrenergic blockade เพื่อลดอาการของภาวะไทรอยด์เป็นพิษ โดยแนะนำให้ เป็น propranolol ในหญิงที่อยู่ในระหว่างการให้นมบุตร และต้องติดตามดูผลข้างเคียงของยาในลูกอย่างใกล้ชิดด้วย (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)</li> </ul>
<p><b>การดูแลรักษาผู้ป่วยในระยะต่อมาที่มีภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ชั่วคราว (transient hypothyroidism)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- แนะนำให้อธิบายให้ผู้ป่วยเข้าใจถึงการดำเนินโรค ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยในระยะนี้ไม่มีอาการผิดปกติและไม่จำเป็นต้องให้การรักษา (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)</li> <li>- แนะนำให้ติดตามระดับ FT4 และ TSH เป็นระยะทุก 1-2 เดือนจนมีระดับปกติ (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)</li> <li>- อาจพิจารณาให้ L-T4 ขนาด 50-100 ไมโครกรัมต่อวัน ในผู้ป่วยที่มีอาการของภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์มากและมีระดับ TSH &gt; 10 mIU/L หรือมีระดับ TSH สูงกว่าเกณฑ์ปกติมากกว่า 6 เดือนขึ้นไป โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่วางแผนจะตั้งครรภ์อีกในระยะนี้ หลังจากนั้นให้พิจารณาลดขนาดยาลงเรื่อย ๆ จนหยุดยาได้ใน 6-12 เดือน หากไม่ตั้งครรภ์ (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)</li> <li>- ควรอธิบายให้ผู้ป่วยเข้าใจเกี่ยวกับการดำเนินโรคซึ่งมีโอกาสเกิดซ้ำในครรภ์ถัดไปและเมื่อติดตามผู้ป่วยระยะยาวพบว่ามีโอกาสเกิด permanent hypothyroidism ได้ อาจพิจารณาส่งตรวจ TSH ปีละครั้งเพื่อประเมินการเกิดภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ในอนาคต (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)</li> </ul>

### Acute suppurative thyroiditis

Acute suppurative thyroiditis หรือ thyroid abscess เกิดจากมีการติดเชื้อที่ต่อมไทรอยด์ ซึ่งส่วนใหญ่เป็นเชื้อแบคทีเรีย โดยผ่านมาทางกระแสเลือดหรือติดจากอวัยวะข้างเคียง เช่น pyriform sinus เป็นต้น ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยมีระดับฮอร์โมนไทรอยด์อยู่ในเกณฑ์ปกติ (euthyroid) แต่พบมีรายงานการเกิดภาวะไทรอยด์เป็นพิษจากสาเหตุนี้ได้เช่นกัน<sup>108-110</sup> การรักษาหลัก ได้แก่ การให้ยาปฏิชีวนะทางเส้นเลือด การผ่าตัดเพื่อระบายหนอง และการควบคุมอาการของภาวะไทรอยด์เป็นพิษด้วยยากลุ่ม beta-adrenergic blockade ส่วนยาต้านไทรอยด์ไม่มีประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้

## ภาวะไทรอยด์เป็นพิษจากยา (Drug-induced thyrotoxicosis)

มียาหลายชนิดที่มีผลต่อการทำงานของต่อมไทรอยด์ แต่ยาที่มีผลทำให้เกิดภาวะไทรอยด์เป็นพิษมีเพียงบางชนิดเท่านั้น ดังตารางที่ 9 โดยกลไกการเกิดภาวะไทรอยด์เป็นพิษจากยา แบ่งออกได้เป็น 3 ประเภท ดังนี้

1. ไทรอยด์เป็นพิษจากการได้รับไอโอดีนขนาดสูง (iodine-induced thyrotoxicosis)
2. มีการอักเสบและทำลายเซลล์ของต่อมไทรอยด์ (destructive thyroiditis)
3. มีผลต่อระบบภูมิคุ้มกันในร่างกาย ทำให้เกิดไทรอยด์เป็นพิษจาก GD หรือ painless thyroiditis

โดยยา 1 ชนิดอาจมีกลไกที่ทำให้เกิดภาวะไทรอยด์เป็นพิษได้มากกว่า 1 กลไก

โดยยา 1 ชนิดอาจมีกลไกที่ทำให้เกิดภาวะไทรอยด์เป็นพิษได้มากกว่า 1 กลไก

ตารางที่ 9 ยาที่เป็นสาเหตุของภาวะไทรอยด์เป็นพิษและกลไกการเกิดและระยะเวลาการเกิดภาวะไทรอยด์เป็นพิษ<sup>1,7</sup>

ยา	กลไกการเกิดภาวะไทรอยด์เป็นพิษ	ระยะเวลาการเกิดภาวะไทรอยด์เป็นพิษหลังการเริ่มยา
Amiodarone	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Iodine induced (type 1)</li> <li>• Thyroiditis (type 2)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• หลายเดือน - หลายปี</li> <li>• มากกว่า 1 ปี</li> </ul>
Lithium	Painless thyroiditis	มากกว่า 1 ปี
Interferon- $\alpha$	Painless thyroiditis, GD	หลายเดือน
Interleukin-2	Painless thyroiditis, GD	หลายเดือน
Tyrosine kinase inhibitors	Destructive thyroiditis	3-12 เดือน
Iodinated contrast	Iodine induced ซึ่งเกิดในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของต่อมไทรอยด์อยู่ก่อน	หลายสัปดาห์ ถึง หลายเดือน
Radioactive iodine	Destructive thyroiditis	1-4 สัปดาห์

### แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วย Iodine-induced hyperthyroidism (Jod-Basedow phenomenon)

ภาวะไทรอยด์เป็นพิษในผู้ป่วยกลุ่มนี้หายได้เองใน 1-18 เดือนหลังหยุดการได้รับสารไอโอดีน หลักการรักษที่สำคัญคือ ต้องหลีกเลี่ยงการได้รับสารไอโอดีนเพิ่มเติมอีก ร่วมกับการรักษาโรคของต่อมไทรอยด์ที่ผู้ป่วยอาจมีร่วมด้วย เช่น toxic nodular goiter, GD เป็นต้น

**คำแนะนำที่ 17: แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วย Iodine-induced hyperthyroidism****ในกรณีที่อาการของภาวะไทรอยด์เป็นพิษไม่รุนแรง**

- แนะนำให้การรักษาด้วย beta-adrenergic blockade อย่างเดียว ร่วมกับการติดตามระดับของ FT4 และ TSH ในอีก 4-6 สัปดาห์หลังหยุดการได้รับสารไอโอดีน (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)

**ในกรณีที่อาการของภาวะไทรอยด์เป็นพิษรุนแรง ในผู้ป่วยสูงอายุที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือดร่วมด้วย หรืออาการยังไม่ดีขึ้นภายใน 1 เดือนหลังหยุดการได้รับสารไอโอดีน**

- แนะนำให้ MMI ในขนาดสูง 20-40 มก. ต่อวัน ร่วมกับ beta-adrenergic blockade (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)
- ควรติดตามระดับสารไอโอดีนในปัสสาวะเป็นระยะ ร่วมกับการรักษาโรคของต่อมไทรอยด์ที่ผู้ป่วยอาจมีร่วมด้วย (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)

**ในกรณีที่มีอาการของภาวะไทรอยด์เป็นพิษรุนแรงและไม่ตอบสนองต่อยาต้านไทรอยด์**

- อาจพิจารณาให้การรักษาโดยการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)

**แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วย Cytokine-induced thyrotoxicosis**

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา interferon- $\alpha$  หรือ interleukin-2 อาจมีภาวะไทรอยด์เป็นพิษเกิดขึ้นในเวลาหลายเดือนหลังการได้รับยา ซึ่งสาเหตุของภาวะไทรอยด์เป็นพิษอาจเกิดจาก GD หรือ painless thyroiditis ซึ่งมีแนวทางในการดูแลรักษาผู้ป่วยที่แตกต่างกัน ดังนั้นจึงจำเป็นต้องทำการตรวจเพิ่มเติมเพื่อแยกแยะระหว่าง 2 สาเหตุนี้

**คำแนะนำที่ 18: แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วย Cytokine-induced thyrotoxicosis**

- แนะนำให้ทำการตรวจหาสาเหตุของภาวะไทรอยด์เป็นพิษก่อน ซึ่งอาจเกิดจาก GD หรือ painless thyroiditis และให้การรักษาตามสาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะไทรอยด์เป็นพิษ (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)

**แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วย Amiodarone-induced thyrotoxicosis (AIT)**

Amiodarone เป็นยาหลักที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยหัวใจเต้นผิดจังหวะทั้ง atrial และ ventricular arrhythmias พบว่าร้อยละ 3-10 ของผู้ป่วยที่ได้รับยา amiodarone มีภาวะไทรอยด์เป็นพิษเกิดขึ้น<sup>12,111-113</sup> ซึ่งแบ่งตามกลไกการเกิดได้ 2 ชนิด ดังนี้

**AIT ชนิดที่ 1:** เกิดจาก iodine-induced พบในผู้ป่วยที่มีโรคของต่อมไทรอยด์อยู่ก่อน เช่น nodular goiter หรือ GD เป็นต้น พบได้บ่อยในบริเวณที่มีการขาดสารไอโอดีน โดยภาวะไทรอยด์เป็นพิษมักเกิดขึ้นหลังได้รับ amiodarone ตั้งแต่หลายเดือนถึงหลายปี

**AIT ชนิดที่ 2:** เกิดจาก destructive thyroiditis เป็นผลข้างเคียงที่เกิดจากยา amiodarone ที่มีต่อ thyroid follicular cells โดยตรง เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ไม่มีโรคของต่อมไทรอยด์อยู่ก่อนและพบได้บ่อยขึ้นในบริเวณที่ไม่มีการขาดสารไอโอดีน ภาวะไทรอยด์เป็นพิษมักเกิดขึ้นหลังจากได้รับ amiodarone นานตั้งแต่ 1 ปีขึ้นไป

โดยทั่วไปแนะนำให้ตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์ก่อนเริ่มยา amiodarone และให้ติดตามการทำงานของต่อมไทรอยด์เป็นระยะ ภายใน 3 เดือนแรกหลังการรักษาและทุก 3-6 เดือนหลังจากนั้น<sup>1,112</sup>

คำแนะนำที่ 19: แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วย Amiodarone-induced thyrotoxicosis
<p><b>การตรวจเพื่อแยกชนิดของ AIT</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- แนะนำให้ส่งตรวจ RAIU และ color-flow Doppler US เพื่อแยกแยะ AIT ชนิดที่ 1 และชนิดที่ 2 (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)</li> </ul>
<p><b>การหยุดยา amiodarone</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- แนะนำให้พิจารณาร่วมกับอายุรแพทย์เฉพาะทางด้านโรคหัวใจและหลอดเลือดถึงความเป็นไปได้ของการหยุดยา amiodarone (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)</li> </ul>
<p><b>การรักษา</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>AIT ชนิดที่ 1:</b> แนะนำให้ MMI ขนาด 40 มก.ต่อวัน จนกระทั่งเข้าสู่ภาวะ euthyroid ร่วมกับ potassium perchlorate ขนาด 250 มก. วันละ 4 ครั้ง นาน 1 เดือน (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)</li> <li>- <b>AIT ชนิดที่ 2:</b> แนะนำให้ prednisolone ขนาด 40 มก. วันละครั้ง นาน 2-4 สัปดาห์ และ ค่อย ๆ ลดขนาดยาตามอาการของผู้ป่วย จนกระทั่งหยุดยาได้ใน 2-3 เดือน (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)</li> <li>- ในกรณีที่ไม่สามารถแยกแยะ AIT ทั้ง 2 ชนิดได้อย่างชัดเจนหรือได้รับการรักษาแบบหนึ่งแบบใดแล้วแต่ยังไม่ดีขึ้น แนะนำให้การรักษาด้วย MMI ร่วมกับ corticosteroids (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)</li> <li>- ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย MMI ร่วมกับ corticosteroids ควรให้การรักษาโดยการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)</li> </ul>

การตรวจที่อาจจะช่วยในการแยกชนิดของ AIT ได้แก่ การตรวจ RAIU และ color-flow Doppler US ซึ่งใน AIT ชนิดที่ 2 ส่วนใหญ่พบว่ามีความ RAIU ที่ต่ำมาก (น้อยกว่าร้อยละ 1) ส่วนใน AIT ชนิดที่ 1 อาจพบมี increased thyroid vascular flow จากการตรวจ color-flow Doppler US ได้ อย่างไรก็ตามผลการตรวจดังกล่าวอาจไม่สามารถแยกแยะ AIT ทั้ง 2 ชนิดได้อย่างชัดเจน<sup>12</sup>

ปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปว่าควรหยุดยา amiodarone ในผู้ป่วย AIT หรือไม่ เนื่องจาก amiodarone เป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูงในการรักษาผู้ป่วยที่มีหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดรุนแรง มี



การสะสมของยาในชั้นไขมัน ซึ่งทำให้ยังมีผลต่อผู้ป่วยต่อไปอีกหลายเดือนหลังการหยุดยา นอกจากนี้เนื่องจาก amiodarone มีฤทธิ์เป็น T3-antagonist ที่ระดับหัวใจ และช่วยลดการเปลี่ยนจาก T4 ไปเป็น T3 ได้ ดังนั้นการหยุดยาในทันทีอาจส่งผลทำให้อาการทางหัวใจกำเริบได้ และมีข้อมูลที่แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วย AIT ชนิดที่ 2 ส่วนหนึ่งมีอาการดีขึ้นได้ถึงแม้ยังได้รับ amiodarone อยู่

ผู้ป่วย AIT ชนิดที่ 1 หลังได้รับการรักษาด้วย MMI ขนาดสูง ส่วนใหญ่จะมีอาการดีขึ้น และเข้าสู่ภาวะ euthyroid ใน 3-6 เดือน การให้ potassium perchlorate ร่วมด้วยมีประโยชน์ ช่วยในการยับยั้ง iodide transport เข้ามาในต่อมไทรอยด์<sup>1,7,112,114</sup>

ผู้ป่วย AIT ชนิดที่ 2 หลังได้รับการรักษาด้วย prednisolone ส่วนใหญ่จะมีอาการดีขึ้น ภายใน 1 สัปดาห์ หรือไม่เกิน 2-3 สัปดาห์<sup>1,112,114</sup>

ในผู้ป่วยที่ต้องให้การรักษาด้วยการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ แนะนำให้วางยาสลบแบบ regional anesthesia<sup>115</sup> ถึงแม้พบว่าอัตราการเสียชีวิตจากการรักษาด้วยการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ในผู้ป่วยกลุ่มนี้สูงถึงร้อยละ 9 แต่การตัดสินใจส่งตัวผู้ป่วยไปรับการรักษาโดยการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ เข้าหรือไม่ส่งผู้ป่วยไปรับการรักษาด้วยการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ อาจทำให้มีอัตราการเสียชีวิตสูงขึ้นได้<sup>116</sup>

## ภาวะไทรอยด์เป็นพิษจากสาเหตุที่พบน้อยมาก

### ภาวะไทรอยด์เป็นพิษจากเนื้องอกของต่อมใต้สมองส่วนหน้า (TSH-secreting pituitary tumor)

TSH-secreting pituitary tumor เป็นสาเหตุของภาวะไทรอยด์เป็นพิษที่พบน้อยกว่าร้อยละ 1 ควรนึกถึงสาเหตุนี้ในผู้ป่วยภาวะไทรอยด์เป็นพิษที่มีต่อมไทรอยด์โตแบบทั่วไป ไม่มีอาการแสดงเฉพาะของ GD ร่วมกับมีผลการตรวจ TSH ที่มีค่าสูงกว่าปกติหรืออยู่ในเกณฑ์ปกติ (inappropriately normal)

**ลักษณะทางคลินิก:** อายุเฉลี่ยประมาณ 41 ปี ร้อยละ 55 เป็นผู้ป่วยเพศหญิง นอกจากอาการของภาวะไทรอยด์เป็นพิษแล้ว พบว่าผู้ป่วยมีลานสายตาคิดปกติร้อยละ 40 มี galactorrhea ร้อยละ 30 และมีประจำเดือนผิดปกติร่วมกับร้อยละ 30<sup>117</sup> ส่วนใหญ่ของเนื้องอกมีขนาดใหญ่กว่า 1 ซม. และร้อยละ 25 พบมีการหลั่งฮอร์โมนจากต่อมใต้สมองส่วนหน้าอื่น ๆ ร่วมด้วย ได้แก่ growth hormone (ร้อยละ 15), prolactin (ร้อยละ 10), prolactin ร่วมกับ growth hormone (ร้อยละ 1-2) และ gonadotropins (พบน้อยมาก)

## คำแนะนำที่ 20: แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วย TSH-secreting pituitary tumor

## การวินิจฉัยและการวินิจฉัยแยกโรค

- เกณฑ์การวินิจฉัยประกอบด้วย
  - มีผลการตรวจ T3 (หรือ FT3) และ FT4 สูงกว่าปกติ ร่วมกับมี TSH ที่สูงกว่าปกติหรืออยู่ในเกณฑ์ปกติ (inappropriately normal)
  - ตรวจพบ pituitary tumor จากการตรวจ MRI
  - ไม่มีประวัติครอบครัวหรือผลการตรวจ genetic testing ที่เข้าได้กับ thyroid hormone resistance
- จำเป็นต้องวินิจฉัยแยกกับโรคกับ thyroid hormone resistance ซึ่งมีแนวทางในการดูแลรักษาผู้ป่วยที่แตกต่างกัน แนะนำให้ส่งปรึกษาอายุรแพทย์เฉพาะทางด้านระบบต่อมไร้ท่อและเมแทบอลิซึม (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)

## การรักษา

- แนะนำให้รักษาโดยการผ่าตัด โดยต้องรักษาให้ผู้ป่วยอยู่ในภาวะ euthyroid ก่อนการผ่าตัด (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)
- ในผู้ป่วยที่มีข้อห้ามในการผ่าตัด อาจพิจารณาให้การรักษาด้วย octreotide แทนได้ (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)

การวินิจฉัยแยกโรคกับ thyroid hormone resistance ต้องอาศัยผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่

- Genetic testing สำหรับ thyroid hormone resistance ได้แก่ mutation ใน thyroid hormone receptor beta
  - Alpha-subunit: ร้อยละ 85 ของผู้ป่วยพบ alpha-subunit มีค่าสูงหรือมีอัตราส่วนสูงเมื่อเทียบกับ TSH ในขณะที่มีค่าปกติใน thyroid hormone resistance
  - Sex hormone binding globulin มีค่าสูงขึ้นใน TSH-secreting tumors แต่มีค่าปกติใน thyroid hormone resistance
  - การตอบสนองต่อ thyrotropin-releasing hormone (TRH): ซึ่งไม่พบการเปลี่ยนแปลง (blunt response) ใน TSH-secreting tumor แต่พบมีค่าสูงขึ้นใน thyroid hormone resistance
  - T3 suppression test: พบว่า non-suppressible ใน TSH-secreting tumor
  - Color-flow Doppler US: พบมี thyroid blood flow เพิ่มขึ้นใน TSH-secreting tumor
- Octreotide เป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูงในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ พบว่าช่วยลดระดับของ TSH ได้มากกว่าร้อยละ 50 นอกจากนี้ยังช่วยให้ผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะ euthyroid ก่อนการผ่าตัดและช่วยลดขนาดของเนื้องอกได้ประมาณร้อยละ 20-50<sup>118</sup> ในผู้ป่วยที่มีข้อห้ามในการผ่าตัด อาจพิจารณาให้การรักษาด้วย octreotide แทนได้



## Struma ovarii

Struma ovarii เป็นสาเหตุของภาวะไทรอยด์เป็นพิษที่พบได้น้อยมาก เกิดจากเนื้องอกของรังไข่ที่มีเซลล์ของต่อมไทรอยด์อยู่ด้วย ซึ่งพบน้อยกว่าร้อยละ 1 ของผู้ป่วยเนื้องอกรังไข่ทั้งหมด ประมาณร้อยละ 5-10 ของผู้ป่วย struma ovarii มีภาวะไทรอยด์เป็นพิษร่วมด้วย ควรนึกถึงภาวะนี้ในผู้หญิงที่มีภาวะไทรอยด์เป็นพิษแต่ตรวจร่างกายไม่พบมีต่อมไทรอยด์โต ผลการตรวจ RAIU พบมีค่าต่ำมาก ซึ่งต้องวินิจฉัยแยกโรคจากสาเหตุอื่นของภาวะไทรอยด์เป็นพิษที่มีผลการตรวจ RAIU ต่ำกว่าปกติ ดังตารางที่ 3

### คำแนะนำที่ 21: แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วย Struma ovarii

- แนะนำให้รักษาโดยการผ่าตัดเอาเนื้องอกออก เนื่องจากอาจมีเซลล์มะเร็งไทรอยด์อยู่ในเนื้องอกได้ โดยต้องเตรียมผู้ป่วยให้เข้าสู่ภาวะ euthyroid ด้วยยาต้านไทรอยด์ และ beta-adrenergic blockade ก่อนการผ่าตัด (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)

## Choriocarcinoma

ผู้ป่วย choriocarcinoma ได้แก่ molar pregnancy และ testicular cancer อาจมาพบแพทย์ด้วยภาวะไทรอยด์เป็นพิษได้ เนื่องจากระดับ hCG ที่สูงมากไปจับและกระตุ้น TSH receptor ได้ (weak TSH receptor agonist)

### คำแนะนำที่ 22: แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วย Choriocarcinoma

- แนะนำให้ทำการรักษาโดยการผ่าตัดเอาเนื้องอกออก โดยต้องเตรียมผู้ป่วยให้เข้าสู่ภาวะ euthyroid ด้วยยาต้านไทรอยด์ และ beta-adrenergic blockade ก่อนการผ่าตัด (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)

## Exogenous thyrotoxicosis

Exogenous thyrotoxicosis หมายถึงภาวะไทรอยด์เป็นพิษ ที่เกิดจากการได้รับฮอร์โมนไทรอยด์จากภายนอกซึ่งอาจเกิดจากการได้รับการรักษาด้วย L-T4 แต่ขนาดยามากเกินไปหรืออาจจะได้รับโดยไม่ตั้งใจ เช่น ปนเปื้อนมากับอาหาร อาหารเสริม ยาลดน้ำหนัก เป็นต้น ควรนึกถึงภาวะนี้ในผู้ป่วยที่มีภาวะไทรอยด์เป็นพิษที่ตรวจไม่พบต่อมไทรอยด์โตร่วมกับผลการตรวจ RAIU มีค่าต่ำมาก ซึ่งต้องวินิจฉัยแยกโรคจากสาเหตุอื่นของภาวะไทรอยด์เป็นพิษที่มีผลการตรวจ RAIU ต่ำกว่าปกติ ดังตารางที่ 3 สำหรับลักษณะอื่นที่ตรวจพบในภาวะนี้ได้แก่ มีระดับ thyroglobulin ต่ำ และตรวจพบฮอร์โมนไทรอยด์ในอุจจาระ

## คำแนะนำที่ 23: แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วย Exogenous thyrotoxicosis

- แนะนำให้หยุดยา และอาหารที่ปนเปื้อนฮอร์โมนไทรอยด์ (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)
- ในผู้ป่วยที่มีอาการมาก แนะนำให้การรักษาด้วย beta-adrenergic blockade เพื่อลดอาการจากการกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติก (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)
- อาจพิจารณาให้การรักษาด้วย cholestyramine ขนาด 4 กรัม วันละ 4 ครั้ง เพื่อลดการดูดกลับฮอร์โมนไทรอยด์ทางลำไส้ (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)
- ในกรณีที่ได้รับยาในขนาดที่สูงมากอาจพิจารณาให้การรักษาด้วยการทำ plasmapheresis ได้ (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)

หลังการหยุดยาและอาหารที่ปนเปื้อนฮอร์โมนไทรอยด์ ผู้ป่วยจะมีอาการดีขึ้นโดยระดับ T3 จะลดลงร้อยละ 50 ภายใน 1 วัน ในขณะที่ระดับ FT4 จะลดลงช้ากว่า ซึ่งต้องใช้เวลาหลายวัน ในผู้ป่วยที่มีอาการมาก ให้พิจารณาการรักษาด้วย beta-adrenergic blockade เพื่อลดอาการจากการกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติก อาจพิจารณาให้การรักษาด้วย cholestyramine ขนาด 4 กรัม วันละ 4 ครั้ง เพื่อลดการดูดกลับฮอร์โมนไทรอยด์ทางลำไส้<sup>119</sup> ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยาในขนาดสูงมากอาจให้การรักษาด้วยการทำ plasmapheresis ได้<sup>120</sup>



### เอกสารอ้างอิง

1. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016;26(10):1343-1421.
2. Wiersinga WM, Poppe KG, Effraimidis G. Hyperthyroidism: aetiology, pathogenesis, diagnosis, management, complications, and prognosis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023;11(4):282-298.
3. Chaker L, Cooper DS, Walsh JP, Peeters RP. Hyperthyroidism. *Lancet* 2024;403(10428):768-780.
4. Lee SY, Pearce EN. Hyperthyroidism: A Review. *JAMA* 2023;330(15):1472-1483.
5. Brent GA. Clinical practice. Graves' disease. *N Engl J Med* 2008;358(24):2594-605.
6. Smith TJ, Hegedüs L. Graves' Disease. *N Engl J Med* 2016;375(16):1552-1565.
7. Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid* 2011;21(6):593-646.
8. Nicholson WK, Robinson KA, Smallridge RC, Ladenson PW, Powe NR. Prevalence of postpartum thyroid dysfunction: a quantitative review. *Thyroid* 2006;16(6):573-82.
9. Miller KK, Daniels GH. Association between lithium use and thyrotoxicosis caused by silent thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55(4):501-8.
10. Carella C, Mazziotti G, Amato G, Braverman LE, Roti E. Clinical review 169: Interferon-alpha-related thyroid disease: pathophysiological, epidemiological, and clinical aspects. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(8):3656-61.
11. Illouz F, Braun D, Briet C, Schweizer U, Rodien P. Endocrine side-effects of anti-cancer drugs: thyroid effects of tyrosine kinase inhibitors. *Eur J Endocrinol* 2014;171(3):R91-9.
12. Cohen-Lehman J, Dahl P, Danzi S, Klein I. Effects of amiodarone therapy on thyroid function. *Nat Rev Endocrinol* 2010;6(1):34-41.
13. Fatourechi V, Aniszewski JP, Fatourechi GZ, Atkinson EJ, Jacobsen SJ. Clinical features and outcome of subacute thyroiditis in an incidence cohort: Olmsted County, Minnesota, study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(5):2100-5.
14. Hari Kumar KV, Pasupuleti V, Jayaraman M, Abhyuday V, Rayudu BR, Modi KD. Role of thyroid Doppler in differential diagnosis of thyrotoxicosis. *Endocr Pract* 2009;15(1):6-9.
15. Hari Kumar KV, Vamsikrishna P, Verma A, Muthukrishnan J, Meena U, Modi KD. Evaluation of thyrotoxicosis during pregnancy with color flow Doppler sonography. *Int J Gynaecol Obstet* 2008;102(2):152-5.
16. Cappelli C, Pirola I, De Martino E, et al. The role of imaging in Graves' disease: a cost-effectiveness analysis. *Eur J Radiol* 2008;65(1):99-103.
17. Varsamidis K, Varsamidou E, Mavropoulos G. Doppler ultrasonography in predicting relapse of

- hyperthyroidism in Graves' disease. *Acta Radiol* 2000;41(1):45-8.
18. Ueda M, Inaba M, Kumeda Y, et al. The significance of thyroid blood flow at the inferior thyroid artery as a predictor for early Graves' disease relapse. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63(6):657-62.
  19. Baldini M, Castagnone D, Rivolta R, Meroni L, Pappalettera M, Cantalamessa L. Thyroid vascularization by color doppler ultrasonography in Graves' disease. Changes related to different phases and to the long-term outcome of the disease. *Thyroid* 1997;7(6):823-8.
  20. Castagnone D, Rivolta R, Rescalli S, Baldini MI, Tozzi R, Cantalamessa L. Color Doppler sonography in Graves' disease: value in assessing activity of disease and predicting outcome. *AJR Am J Roentgenol* 1996;166(1):203-7.
  21. Carlé A, Knudsen N, Pedersen IB, et al. Determinants of serum T4 and T3 at the time of diagnosis in nosological types of thyrotoxicosis: a population-based study. *Eur J Endocrinol* 2013;169(5): 537-45.
  22. Shigemasa C, Abe K, Taniguchi S, et al. Lower serum free thyroxine (T4) levels in painless thyroiditis compared with Graves' disease despite similar serum total T4 levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65(2):359-63.
  23. Sriphrapradang C, Bhasipol A. Differentiating Graves' disease from subacute thyroiditis using ratio of serum free triiodothyronine to free thyroxine. *Ann Med Surg (Lond)* 2016;10:69-72.
  24. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 2018;7(4): 167-186.
  25. Nyström HF, Jansson S, Berg G. Incidence rate and clinical features of hyperthyroidism in a long-term iodine sufficient area of Sweden (Gothenburg) 2003-2005. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 78(5):768-76.
  26. Nordyke RA, Gilbert FI, Jr., Harada AS. Graves' disease. Influence of age on clinical findings. *Arch Intern Med* 1988;148(3):626-31.
  27. Tagami T, Yambe Y, Tanaka T, et al. Short-term effects of  $\beta$ -adrenergic antagonists and methimazole in new-onset thyrotoxicosis caused by Graves' disease. *Intern Med* 2012;51(17):2285-90.
  28. Abraham-Nordling M, Törring O, Hamberger B, et al. Graves' disease: a long-term quality-of-life follow up of patients randomized to treatment with antithyroid drugs, radioiodine, or surgery. *Thyroid* 2005;15(11):1279-86.
  29. Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med* 2007;146(9):657-65.
  30. Meyer-Gessner M, Benker G, Lederbogen S, Olbricht T, Reinwein D. Antithyroid drug-induced agranulocytosis: clinical experience with ten patients treated at one institution and review of the literature. *J Endocrinol Invest* 1994;17(1):29-36.
  31. Noh JY, Yasuda S, Sato S, et al. Clinical characteristics of myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis caused by antithyroid drugs. *J Clin Endocrinol Metab*



- 2009;94(8):2806-11.
32. Cin MO, Gursoy A, Morris Y, Aydintug OT, Kamel N, Gullu S. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibody in Graves' patients treated with propylthiouracil. *Int J Clin Pract* 2009;63(2):299-302.
  33. Gunton JE, Stiel J, Clifton-Bligh P, Wilmshurst E, McElduff A. Prevalence of positive anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) in patients receiving anti-thyroid medication. *Eur J Endocrinol* 2000;142(6):587.
  34. Ruiz JK, Rossi GV, Vallejos HA, Brenet RW, Lopez IB, Escribano AA. Fulminant hepatic failure associated with propylthiouracil. *Ann Pharmacother* 2003;37(2):224-8.
  35. Bahn RS, Burch HS, Cooper DS, et al. The Role of Propylthiouracil in the Management of Graves' Disease in Adults: report of a meeting jointly sponsored by the American Thyroid Association and the Food and Drug Administration. *Thyroid* 2009;19(7):673-4.
  36. Woeber KA. Methimazole-induced hepatotoxicity. *Endocr Pract* 2002;8(3):222-4.
  37. Clark SM, Saade GR, Snodgrass WR, Hankins GD. Pharmacokinetics and pharmacotherapy of thionamides in pregnancy. *Ther Drug Monit* 2006;28(4):477-83.
  38. Shivakumar SK, Dwarakanath S, Swaroop G, Venkataramana NK. Aplasia cutis congenita of the scalp: therapeutic modalities. *Neurol India* 2006;54(3):312-3.
  39. Wolf D, Foulds N, Daya H. Antenatal carbimazole and choanal atresia: a new embryopathy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132(9):1009-11.
  40. Carella C, Mazziotti G, Sorvillo F, et al. Serum thyrotropin receptor antibodies concentrations in patients with Graves' disease before, at the end of methimazole treatment, and after drug withdrawal: evidence that the activity of thyrotropin receptor antibody and/or thyroid response modify during the observation period. *Thyroid* 2006;16(3):295-302.
  41. Laurberg P, Wallin G, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Lundell G, Tørring O. TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study. *Eur J Endocrinol* 2008;158(1):69-75.
  42. Azizi F, Malboosbaf R. Long-Term Antithyroid Drug Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid*. 2017;27(10):1223-1231.
  43. Azizi F, Mehran L, Abdi H, Amouzegar A. Approach to the Patient Considering Long-term Antithyroid Drug Therapy for Graves' Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2024;109(10):e1881-e1888.
  44. Mazza E, Carlini M, Flecchia D, et al. Long-term follow-up of patients with hyperthyroidism due to Graves' disease treated with methimazole. Comparison of usual treatment schedule with drug discontinuation vs continuous treatment with low methimazole doses: a retrospective study. *J Endocrinol Invest* 2008;31(10):866-72.
  45. Klein I, Becker DV, Levey GS. Treatment of hyperthyroid disease. *Ann Intern Med* 1994;121(4):281-8.
  46. Laurberg P, Buchholtz Hansen PE, Iversen E, Eskjaer Jensen S, Weeke J. Goitre size and outcome

- of medical treatment of Graves' disease. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1986;111(1):39-43.
47. Kimball LE, Kulinskaya E, Brown B, Johnston C, Farid NR. Does smoking increase relapse rates in Graves' disease? *J Endocrinol Invest* 2002;25(2):152-7.
  48. Allahabadia A, Daykin J, Holder RL, Sheppard MC, Gough SC, Franklyn JA. Age and gender predict the outcome of treatment for Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(3):1038-42.
  49. Bolaños F, González-Ortiz M, Durón H, Sánchez C. Remission of Graves' hyperthyroidism treated with methimazole. *Rev Invest Clin* 2002;54(4):307-10.
  50. Orgiazzi J, Madec AM. Reduction of the risk of relapse after withdrawal of medical therapy for Graves' disease. *Thyroid* 2002;12(10):849-53.
  51. Glinoe D, de Nayer P, Bex M. Effects of l-thyroxine administration, TSH-receptor antibodies and smoking on the risk of recurrence in Graves' hyperthyroidism treated with antithyroid drugs: a double-blind prospective randomized study. *Eur J Endocrinol* 2001;144(5):475-83.
  52. Takasu N, Yamashiro K, Komiya I, Ochi Y, Sato Y, Nagata A. Remission of Graves' hyperthyroidism predicted by smooth decreases of thyroid-stimulating antibody and thyrotropin-binding inhibitor immunoglobulin during antithyroid drug treatment. *Thyroid* 2000;10(10):891-6.
  53. Wood LC, Ingbar SH. Hypothyroidism as a late sequela in patient with Graves' disease treated with antithyroid agents. *J Clin Invest* 1979;64(5):1429-36.
  54. Walter MA, Briel M, Christ-Crain M, et al. Effects of antithyroid drugs on radioiodine treatment: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2007;334(7592):514.
  55. Prummel MF, Wiersinga WM, Mourits MP, Koornneef L, Berghout A, van der Gaag R. Effect of abnormal thyroid function on the severity of Graves' ophthalmopathy. *Arch Intern Med* 1990;150(5):1098-101.
  56. Träisk F, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, et al. Thyroid-associated ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs or iodine-131. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(10):3700-7.
  57. Perros P, Kendall-Taylor P, Neoh C, Frewin S, Dickinson J. A prospective study of the effects of radioiodine therapy for hyperthyroidism in patients with minimally active graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(9):5321-3.
  58. Erbil Y, Ozluk Y, Giriş M, et al. Effect of lugol solution on thyroid gland blood flow and microvessel density in the patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(6):2182-9.
  59. Edafe O, Antakia R, Laskar N, Uttley L, Balasubramanian SP. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Br J Surg* 2014;101(4):307-20.
  60. Kim WW, Chung SH, Ban EJ, et al. Is Preoperative Vitamin D Deficiency a Risk Factor for Postoperative Symptomatic Hypocalcemia in Thyroid Cancer Patients Undergoing Total Thyroidectomy Plus Central Compartment Neck Dissection? *Thyroid* 2015;25(8):911-8.
  61. Palit TK, Miller CC, 3rd, Miltenburg DM. The efficacy of thyroidectomy for Graves' disease: A meta-analysis. *J Surg Res* 2000;90(2):161-5.



62. Röher HD, Goretzki PE, Hellmann P, Witte J. [Complications in thyroid surgery. Incidence and therapy]. *Chirurg* 1999;70(9):999-1010.
63. Abbas G, Dubner S, Heller KS. Re-operation for bleeding after thyroidectomy and parathyroidectomy. *Head Neck* 2001;23(7):544-6.
64. Sahin M, Guvener ND, Ozer F, Sengul A, Ertugrul D, Tutuncu NB. Thyroid cancer in hyperthyroidism: incidence rates and value of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in this patient group. *J Endocrinol Invest* 2005;28(9):815-8.
65. Stocker DJ, Burch HB. Thyroid cancer yield in patients with Graves' disease. *Minerva Endocrinol* 2003;28(3):205-12.
66. Kikuchi S, Noguchi S, Yamashita H, Uchino S, Kawamoto H. Prognosis of small thyroid cancer in patients with Graves' disease. *Br J Surg* 2006;93(4):434-9.
67. Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM, Koornneef L. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;47(1):9-14.
68. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson AJ, et al. Consensus statement of the European group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves' orbitopathy. *Thyroid* 2008;18(3):333-46.
69. Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, et al. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol* 2021;185(4):G43-g67.
70. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1998;338(2):73-8.
71. Tallstedt L, Lundell G, Tørring O, et al. Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. The Thyroid Study Group. *N Engl J Med* 1992;326(26):1733-8.
72. Tallstedt L, Lundell G, Blomgren H, Bring J. Does early administration of thyroxine reduce the development of Graves' ophthalmopathy after radioiodine treatment? *Eur J Endocrinol* 1994;130(5):494-7.
73. Eckstein AK, Plicht M, Lax H, et al. Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for Graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(9):3464-70.
74. Pfeilschifter J, Ziegler R. Smoking and endocrine ophthalmopathy: impact of smoking severity and current vs lifetime cigarette consumption. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;45(4):477-81.
75. Sridama V, DeGroot LJ. Treatment of Graves' disease and the course of ophthalmopathy. *Am J Med* 1989;87(1):70-3.
76. Fernández Sánchez JR, Rosell Pradas J, Carazo Martinez O, et al. Graves' ophthalmopathy after subtotal thyroidectomy and radioiodine therapy. *Br J Surg* 1993;80(9):1134-6.
77. Järhult J, Rudberg C, Larsson E, et al. Graves' disease with moderate-severe endocrine ophthalmopathy-long term results of a prospective, randomized study of total or subtotal thyroid resection. *Thyroid* 2005;15(10):1157-64.

78. Watanabe N, Noh JY, Kozaki A, et al. Radioiodine-Associated Exacerbation of Graves' Orbitopathy in the Japanese Population: Randomized Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(7):2700-8.
79. Krohn K, Führer D, Bayer Y, et al. Molecular pathogenesis of euthyroid and toxic multinodular goiter. *Endocr Rev* 2005;26(4):504-24.
80. Tonacchera M, Chiovato L, Pinchera A, et al. Hyperfunctioning thyroid nodules in toxic multinodular goiter share activating thyrotropin receptor mutations with solitary toxic adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(2):492-8.
81. Hamburger JL. Evolution of toxicity in solitary nontoxic autonomously functioning thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50(6):1089-93.
82. Russo D, Arturi F, Suarez HG, et al. Thyrotropin receptor gene alterations in thyroid hyperfunctioning adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(4):1548-51.
83. Kang AS, Grant CS, Thompson GB, van Heerden JA. Current treatment of nodular goiter with hyperthyroidism (Plummer's disease): surgery versus radioiodine. *Surgery* 2002;132(6):916-23; discussion 923.
84. Cerci C, Cerci SS, Eroglu E, et al. Thyroid cancer in toxic and non-toxic multinodular goiter. *J Postgrad Med* 2007;53(3):157-60.
85. Gharib H, Papini E, Paschke R, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations. *Endocr Pract* 2010;16(3):468-75.
86. Erickson D, Gharib H, Li H, van Heerden JA. Treatment of patients with toxic multinodular goiter. *Thyroid* 1998;8(4):277-82.
87. Nygaard B, Hegedüs L, Ulriksen P, Nielsen KG, Hansen JM. Radioiodine therapy for multinodular toxic goiter. *Arch Intern Med* 1999;159(12):1364-8.
88. Holm LE, Lundell G, Israelsson A, Dahlqvist I. Incidence of hypothyroidism occurring long after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. *J Nucl Med* 1982;23(2):103-7.
89. Nygaard B, Hegedüs L, Nielsen KG, Ulriksen P, Hansen JM. Long-term effect of radioactive iodine on thyroid function and size in patients with solitary autonomously functioning toxic thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50(2):197-202.
90. Ceccarelli C, Bencivelli W, Vitti P, Grasso L, Pinchera A. Outcome of radioiodine-131 therapy in hyperfunctioning thyroid nodules: a 20 years' retrospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62(3):331-5.
91. Pappalardo G, Guadalaxara A, Frattaroli FM, Illomei G, Falaschi P. Total compared with subtotal thyroidectomy in benign nodular disease: personal series and review of published reports. *Eur J Surg* 1998;164(7):501-6.
92. Mishra A, Agarwal A, Agarwal G, Mishra SK. Total thyroidectomy for benign thyroid disorders in an



- endemic region. *World J Surg* 2001;25(3):307-10.
93. Hisham AN, Azlina AF, Aina EN, Sarojah A. Total thyroidectomy: the procedure of choice for multinodular goitre. *Eur J Surg* 2001;167(6):403-5.
  94. al-Suliman NN, Rytto NF, Qvist N, Blichert-Toft M, Graversen HP. Experience in a specialist thyroid surgery unit: a demographic study, surgical complications, and outcome. *Eur J Surg* 1997;163(1):13-20.
  95. Thomusch O, Machens A, Sekulla C, et al. Multivariate analysis of risk factors for postoperative complications in benign goiter surgery: prospective multicenter study in Germany. *World J Surg* 2000;24(11):1335-41.
  96. Sosa JA, Bowman HM, Tielsch JM, Powe NR, Gordon TA, Udelsman R. The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy. *Ann Surg* 1998;228(3):320-30.
  97. Sosa JA, Mehta PJ, Wang TS, Boudourakis L, Roman SA. A population-based study of outcomes from thyroidectomy in aging Americans: at what cost? *J Am Coll Surg* 2008;206(6):1097-105.
  98. Sherman SI, Ladenson PW. Subacute thyroiditis causing thyroid storm. *Thyroid* 2007;17(3):283.
  99. Alper AT, Hasdemir H, Akyol A, Cakmak N. Incessant ventricular tachycardia due to subacute thyroiditis. *Int J Cardiol* 2007;116(1):e22-4.
  100. Ross DS. Syndromes of thyrotoxicosis with low radioactive iodine uptake. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27(1):169-85.
  101. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med* 2003;348(26):2646-55.
  102. Nikolai TF, Coombs GJ, McKenzie AK. Lymphocytic thyroiditis with spontaneously resolving hyperthyroidism and subacute thyroiditis. Long-term follow-up. *Arch Intern Med* 1981;141(11):1455-8.
  103. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(8 Suppl):S1-47.
  104. Gerstein HC. How common is postpartum thyroiditis? A methodologic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1990;150(7):1397-400.
  105. Lazarus JH, Hall R, Othman S, et al. The clinical spectrum of postpartum thyroid disease. *Qjm* 1996;89(6):429-35.
  106. Stagnaro-Green A. Clinical review 152: Postpartum thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(9):4042-7.
  107. Stagnaro-Green A. Approach to the patient with postpartum thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(2):334-42.
  108. Panamonta O, Panombualert S, Panamonta M, Apinives C. Acute suppurative thyroiditis with thyrotoxicosis. *J Med Assoc Thai* 2009;92(10):1370-3.
  109. Sicilia V, Mezitis S. A case of acute suppurative thyroiditis complicated by thyrotoxicosis. *J Endocrinol Invest* 2006;29(11):997-1000.

110. Lethert K, Bowerman J, Pont A, Earle K, Garcia-Kennedy R. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* suppurative thyroiditis with thyrotoxicosis. *Am J Med* 2006;119(11):e1-2.
111. Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. *Am J Med* 2005;118(7):706-14.
112. Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, Hubalewska-Dydejczyk A, Links TP, Vanderpump M. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. *Eur Thyroid J* 2018;7(2):55-66.
113. Tsang W, Houlden RL. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: a review. *Can J Cardiol* 2009;25(7):421-4.
114. Bartalena L, Brogioni S, Grasso L, Bogazzi F, Burelli A, Martino E. Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis, a difficult challenge: results of a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(8):2930-3.
115. Williams M, Lo Gerfo P. Thyroidectomy using local anesthesia in critically ill patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis: a review and description of the technique. *Thyroid* 2002;12(6):523-5.
116. Houghton SG, Farley DR, Brennan MD, van Heerden JA, Thompson GB, Grant CS. Surgical management of amiodarone-associated thyrotoxicosis: Mayo Clinic experience. *World J Surg* 2004;28(11):1083-7.
117. Beck-Peccoz P, Brucker-Davis F, Persani L, Smallridge RC, Weintraub BD. Thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Endocr Rev* 1996;17(6):610-38.
118. Socin HV, Chanson P, Delemer B, et al. The changing spectrum of TSH-secreting pituitary adenomas: diagnosis and management in 43 patients. *Eur J Endocrinol* 2003;148(4):433-42.
119. Shakir KM, Michaels RD, Hays JH, Potter BB. The use of bile acid sequestrants to lower serum thyroid hormones in iatrogenic hyperthyroidism. *Ann Intern Med* 1993;118(2):112-3.
120. Cohen JH, 3rd, Ingbar SH, Braverman LE. Thyrotoxicosis due to ingestion of excess thyroid hormone. *Endocr Rev* 1989;10(2):113-24.

# ภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์

## คำจำกัดความ

ภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ (hypothyroidism) เป็นภาวะที่ต่อมไทรอยด์มีการสร้างฮอร์โมนไทรอยด์น้อยลง บทความนี้จะเน้นเฉพาะภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์จากสาเหตุปฐมภูมิเป็นหลัก โดย overt hypothyroidism เป็นภาวะที่มีระดับ TSH สูงกว่าปกติร่วมกับ T4 (thyroxine) ต่ำกว่าปกติ ส่วน subclinical hypothyroidism มีแค่ระดับ TSH สูงแต่ T4 ปกติ (ศึกษาเพิ่มเติมในบท subclinical thyroid disorders)

## ระบาดวิทยา

ความชุกของ overt hypothyroidism พบร้อยละ 0.1-3 ของประชากรปกติ<sup>1-3</sup> โดยในผู้หญิงพบบ่อยกว่าผู้ชาย และในกรณีที่มีสาเหตุจากโรคคออโตอิมมูนไทรอยด์จะพบในผู้หญิงมากกว่าผู้ชายถึง 5-10 เท่า พบมีความชุกเพิ่มขึ้นตามอายุ<sup>1</sup> ในผู้ที่มี subclinical hypothyroidism ร่วมกับมี antibody ต่อ thyroid peroxidase (TPO) มีโอกาสเกิด overt hypothyroidism ประมาณร้อยละ 4 ต่อปี<sup>3</sup> เนื่องจากปัจจุบันมีการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ทันสมัยและแพทย์ตระหนักถึงภาวะนี้มากขึ้น จึงทำให้การวินิจฉัยภาวะ subclinical hypothyroidism มีแนวโน้มเพิ่มขึ้น

## สาเหตุของภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์

แบ่งตามตำแหน่งของพยาธิสภาพได้ดังนี้

- 1. สาเหตุปฐมภูมิ (primary)** พบมากที่สุด (มากกว่าร้อยละ 99) ซึ่งเกิดจากความผิดปกติของต่อมไทรอยด์โดยตรง ได้แก่
  - โรคคออโตอิมมูนไทรอยด์ ได้แก่ chronic autoimmune thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis)
  - Iatrogenic ได้แก่ การผ่าตัดต่อมไทรอยด์ การรักษาด้วยไอโอดีนรังสี การฉายแสงบริเวณคอ และการได้รับยาด้านไทรอยด์
  - ภาวะขาดไอโอดีนอย่างรุนแรง

- ยาที่มีผลต่อต่อมไทรอยด์ เช่น amiodarone, lithium, monoclonal antibody, immune checkpoint inhibitors, interferon-alpha, thalidomide, tyrosine kinase inhibitors เป็นต้น
- โรคที่มี infiltration ที่ต่อมไทรอยด์ ได้แก่ hemochromatosis, amyloidosis, Riedel's thyroiditis และ scleroderma
- ภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ที่เป็นตั้งแต่กำเนิด ได้แก่ การไม่มีต่อมไทรอยด์หรือมีน้อยหรืออยู่ผิดที่ (thyroid dysgenesis) และความผิดปกติของการสร้างฮอร์โมนไทรอยด์ (thyroid dysmorphogenesis)
- ภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ที่เกิดขึ้นชั่วคราว ได้แก่ subacute thyroiditis, painless thyroiditis และหลังจากได้รับการรักษาด้วยไอโอดีนรังสี

**2. สาเหตุทุติยภูมิ (secondary) หรือ central hypothyroidism** พบน้อยกว่าสาเหตุปฐมภูมิมาก ได้แก่ โรคของต่อมใต้สมองและไฮโปทาลามัส มักพบร่วมกับการขาดฮอร์โมนอื่น ๆ จากต่อมใต้สมอง

- Hypopituitarism จากเนื้องอก การผ่าตัดหรือฉายรังสีที่ต่อมใต้สมองและบริเวณใกล้เคียง อุบัติเหตุบริเวณศีรษะ โรคที่มีการ infiltration ที่ต่อมใต้สมอง ยา immune checkpoint inhibitor ภาวะ Sheehan's syndrome และโรคทางพันธุกรรม ได้แก่ resistance to TSH หรือ TRH
- โรคของไฮโปทาลามัสจากเนื้องอก อุบัติเหตุบริเวณศีรษะ และโรคที่มี infiltration ที่ไฮโปทาลามัส

**3. Extrathyroidal hypothyroidism** จากความผิดปกติทางพันธุกรรม เช่น MCT8, thyroid hormone receptor alpha และโรค consumptive hypothyroidism จากการเพิ่มขึ้นของ deiodinase type 3 เช่น gastrointestinal stromal tumor

## การวินิจฉัย

### อาการและอาการแสดง

ขึ้นกับระยะเวลาและความรุนแรงของภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ อาการที่พบบ่อย ได้แก่ อาการอ่อนเพลีย ชี้นาว ผิวแห้ง ตะคริว เสียงแหบ น้ำหนักเพิ่ม นอกจากนี้ยังมีอาการบวมแบบกดไม่บุ๋ม ผมหยابหรือร่วงง่าย ความจำลดลง ซึมเศร้า ประจำเดือนมากผิดปกติ (ในระยะต่อมาอาจขาดประจำเดือนหรือมาน้อยลงได้) มีบุตรยาก คอพอก sleep apnea ตรวจพบว่า มีชีพจรช้าลง diastolic hypertension และ carpal tunnel syndrome ได้บ่อย ตรวจ tendon reflex มี delayed relaxation phase อาจพบ pericardial effusion และ pleural effusion ได้

ในกรณีที่ภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์มีความรุนแรงมาก ส่วนใหญ่มาด้วยอาการซึมและ hypothermia ร่วมกับ hypotension, hypoventilation, bradycardia, hypoglycemia และ hyponatremia เรียกว่าภาวะ myxedema coma เป็นภาวะฉุกเฉินที่ต้องได้รับการรักษาอย่างเร่งด่วน เนื่องจากมีอัตราตายสูงมาก



ผู้ป่วยที่มี Hashimoto's thyroiditis อาจพบก้อนที่ต่อมไทรอยด์ร่วมด้วย จึงควรทำการตรวจวินิจฉัยตามแนวทางเวชปฏิบัติในบทโรคก้อนที่ต่อมไทรอยด์

ภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ที่เป็นแต่กำเนิด (congenital hypothyroidism) จะมาด้วยปัญหาการดื่มนมและรับประทานอาหาร ท้องผูก ร้องเสียงแหบ ง่วงนอนง่าย เหลือง ท้องอืด ผอมและเล็บออกซำ ฟันน้ำนมขึ้นช้า การเจริญเติบโตและพัฒนาการช้า มี hypotonia การปิดของ fontanelle ช้า พบ puffy face macroglossia และมี umbilical hernia หากไม่ได้รับการรักษา จะเกิดภาวะ cretinism ซึ่งเป็นกลุ่มอาการที่ประกอบด้วยภาวะปัญญาอ่อนและตัวเตี้ยร่วมกับมีอาการและอาการแสดงจากภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ ปัจจุบันภาวะนี้พบได้น้อย เนื่องจากทารกแรกเกิดทุกคนได้รับการตรวจคัดกรองภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ทำให้สามารถวินิจฉัยและรักษาภาวะนี้ได้ตั้งแต่แรกคลอด

ภาวะขาดไอโอดีนอย่างรุนแรงเป็นสาเหตุของภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ที่พบบ่อยในอดีต ปัจจุบันมีการส่งเสริมให้บริโภคอาหารที่มีไอโอดีนและใช้เกลือบริโภคเสริมไอโอดีนในครัวเรือนจึงพบภาวะนี้ลดลงมาก ในทางตรงข้ามการได้รับปริมาณไอโอดีนมากเกินไปและรวดเร็วสามารถยับยั้งการสร้างฮอร์โมนไทรอยด์ในกระบวนการ organification และลดการสร้างและหลั่งฮอร์โมนไทรอยด์ เรียกว่า Wolff-Chaikoff effect<sup>4</sup> ซึ่งอาจเกิดหลังได้สารทึบรังสีที่ประกอบด้วยไอโอดีน (iodinated contrast media) โดยทั่วไปไม่แนะนำให้ติดตามการทำงานของต่อมไทรอยด์<sup>5</sup> เพราะมีผลกระทบเล็กน้อยและเป็นชั่วคราว นอกจากนี้ไอโอดีนขนาดสูงยังสามารถกระตุ้นให้เกิดภาวะไทรอยด์เป็นพิษได้ในผู้ที่มี multinodular goiter อยู่เดิม

**คำแนะนำที่ 1: การซักประวัติและตรวจร่างกายผู้ป่วยที่สงสัยภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์**

**ประวัติ** (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 2)

- อาการอ่อนเพลีย ชี้นาว ผิวแห้ง ตะคริว เสียงแหบ น้ำหนักเพิ่ม
- โรคไทรอยด์และการรักษาก่อนหน้านี้ ได้แก่ ยาต้านไทรอยด์ การผ่าตัดต่อมไทรอยด์ การรักษาด้วยไอโอดีนรังสีหรือเคยได้รับการฉายแสงบริเวณคอ
- โรคต่อมไธสมองและไฮโปทาลามัส
- ยา เช่น ได้รับสารทึบรังสี (iodinated contrast agents), amiodarone, lithium, immune checkpoint inhibitors, interferon-α และ tyrosine kinase inhibitors เป็นต้น
- ถิ่นที่อยู่อาศัยในพื้นที่ที่มีการขาดไอโอดีน
- โรคออโตอิมมูนอื่น ๆ
- ประวัติครอบครัวเกี่ยวกับโรคไทรอยด์ โดยเฉพาะโรคคออโตอิมมูนของต่อมไทรอยด์ ได้แก่ Graves' disease และ Hashimoto's thyroiditis

**การตรวจร่างกาย** (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 2)

- ต่อมไทรอยด์และต่อมน้ำเหลืองที่คอ (ถ้าตรวจพบก้อนให้ดูเพิ่มเติมในบทโรคก้อนที่ต่อมไทรอยด์)
- อาการแสดง ได้แก่ ชีพจรช้า เสียงแหบและห้าว บวมแบบกดไม่บวมที่หน้า มือและเท้า ผิวแห้งและหยาบ มีการคลายตัวช้าของ deep tendon reflex

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ เพื่อใช้ในการวินิจฉัยและแยกสาเหตุ<sup>6</sup> ดังนี้

### 1. การตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์ (thyroid function test)

#### - การตรวจระดับ TSH (thyroid-stimulating hormone หรือ thyrotropin)

มีความสำคัญในการวินิจฉัยภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์แบบปฐมภูมิเนื่องจากมีความไวของการตรวจวินิจฉัยสูง โดยหากพบระดับ TSH สูงขึ้น ร่วมกับระดับ T4 ต่ำเป็น overt hypothyroidism และหากระดับ T4 ปกติ จัดเป็น subclinical hypothyroidism

ระดับอ้างอิงของ TSH ในประชากรทั่วไปคือ 0.4-4 mIU/L อย่างไรก็ตามในผู้สูงอายุ upper limit ของระดับ TSH ที่เหมาะสมในผู้ที่มีอายุมากกว่า 80 ปี ควรอยู่ที่ 7.0 mIU/L<sup>7</sup> เนื่องจากมีการเปลี่ยนแปลงใน normal TSH distribution โดยระดับ TSH ที่สูงขึ้นถือเป็นสิ่งที่ยอมรับได้ตามกระบวนการ aging

#### - การตรวจ T4

ระดับ T4 ที่ลดลงพบในภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ทั้งสาเหตุปฐมภูมิและทุติยภูมิ นอกจากนี้ยังมีประโยชน์ในการวินิจฉัยภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์หลังการรักษาภาวะไทรอยด์เป็นพิษที่ยังมีระดับ TSH ต่ำ ซึ่งอาจต่ำได้นานหลายเดือน

เนื่องจากปัจจุบันมีการตรวจทั้ง total T4 และ FT4 โดยทั่วไปพบว่าผลการตรวจระหว่าง total T4 และ FT4 ไม่มีความแตกต่างกัน แต่ในคนที่มีความผิดปกติของโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการจับฮอร์โมนไทรอกซิน (thyroxine-binding globulin, TBG) เช่น รับประทานฮอร์โมนเอสโตรเจน ภาวะขาดสารอาหาร เป็นต้น ควรเลือกตรวจ FT4 เนื่องจากให้ผลที่แม่นยำกว่า ส่วนในหญิงตั้งครรภ์ที่มีค่า TBG สูงขึ้น แนะนำให้ใช้การตรวจ total T4 มากกว่า FT4<sup>8</sup> เพราะค่า FT4 อาจต่ำกว่าปกติโดยเฉพาะในไตรมาสที่สามของการตั้งครรภ์<sup>9</sup> เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงของโปรตีนในเลือดขณะที่ total T4 ของหญิงตั้งครรภ์แม้มีค่าสูงขึ้นจาก TBG ที่สูงขึ้น แต่มีค่าคงที่มากกว่า FT4 และค่าปกติของ total T4 ของหญิงตั้งครรภ์ คือ 1.5 เท่าของ total T4 ของคนไม่ตั้งครรภ์<sup>10</sup>

ในกรณีเกิดภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์จากสาเหตุทุติยภูมิควรเลือกการตรวจ T4 เป็นหลัก เนื่องจากระดับ TSH จะมีค่าที่ปกติหรือต่ำหรือสูงเล็กน้อย อย่างไรก็ตามสาเหตุนี้พบน้อยกว่าสาเหตุปฐมภูมิจึงควรตรวจระดับ TSH ควบคู่ไปด้วยในการวินิจฉัยครั้งแรก เมื่อติดตามภายหลัง ค่อยพิจารณาตรวจเฉพาะ T4 ได้

ไม่แนะนำการตรวจ T3 (triiodothyronine) เพราะประมาณร้อยละ 25 ของผู้ป่วยภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์จะมีระดับ T3 ปกติเนื่องจากร่างกายปรับตัวให้สร้าง T3 ซึ่งเป็น active hormone มากขึ้น<sup>11</sup>

เนื่องจากการตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์มีการรบกวนจากหลายปัจจัย เช่น ความเจ็บป่วย ยา ความผิดพลาดจากการตรวจ ดังนั้นหากอาการไม่ชัดเจนควรทำการตรวจเลือดซ้ำเพื่อยืนยันการวินิจฉัย ก่อนให้การรักษา



## 2. การตรวจ thyroid hormone autoantibody

ได้แก่ antibody ต่อ thyroid peroxidase (หรือ microsomal antibody) และ antibody ต่อ thyroglobulin เป็นการตรวจเพื่อวินิจฉัยสาเหตุจาก Hashimoto's thyroiditis ซึ่งพบว่าผลบวกต่อ antibody ร้อยละ 75 และผลยังเป็นบวกต่อเนื่องเมื่อเวลาผ่านไป การตรวจนี้จึงใช้แยกโรคในกรณีที่ภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ชัดเจนที่ยังไม่ทราบสาเหตุที่ชัดเจน

## 3. การตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ

อาจพบ hypercholesterolemia, hyperprolactinemia, hyponatremia, anemia, macrocytosis, creatine phosphokinase สูงขึ้น และการลดลงของ estimated glomerular filtration rate

### คำแนะนำที่ 2: การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อประเมินภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์

- แนะนำให้ตรวจระดับ TSH ร่วมกับ FT4 (หรือ total T4 กรณีไม่สามารถตรวจ FT4 ได้) ในการวินิจฉัยภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 2)
- ไม่แนะนำให้ตรวจ FT3 หรือ total T3 (น้ำหนักคำแนะนำ --, คุณภาพหลักฐาน 3)
- แนะนำให้ตรวจ antibody ต่อ thyroid peroxidase และ/หรือ antibody ต่อ thyroglobulin เพื่อวินิจฉัยแยกโรคในกรณีที่ภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ยังไม่ทราบสาเหตุที่ชัดเจน (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 2)
- กรณีสงสัยภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์จากสาเหตุทุติยภูมิ (โรคต่อมใต้สมองและไฮโปทาลามัส) ให้ประเมินจากระดับ FT4 เป็นหลักร่วมกับประเมินฮอร์โมนอื่น ๆ จากต่อมใต้สมอง (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 2)

## การรักษา

ให้ฮอร์โมนไทรอยด์ทดแทนในรูปฮอร์โมนไทรอกซิน (levothyroxine, L-T4)<sup>12</sup> ไม่แนะนำให้ใช้ในรูปแบบ thyroid hormone extract หรือ desiccated thyroid hormone เนื่องจากยาอาจทำให้ระดับ T4 และ T3 มีระดับไม่แน่นอน เพราะสกัดมาจากต่อมไทรอยด์ของสัตว์ ทำให้มีสัดส่วนของ T3 ที่มากเกินไปเกิดผลเสียต่อหัวใจได้โดยเฉพาะในกรณีที่รักษาต่อเนื่องระยะยาว โดยทั่วไปขนาดของฮอร์โมนไทรอกซิน (L-T4) ประมาณ 100 ไมโครกรัมต่อวันหรือ 1.6 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน<sup>12</sup> รับประทานวันละ 1 ครั้ง (ผู้ที่อ้วนให้คำนวณขนาดโดยใช้น้ำหนักที่เป็น ideal body weight<sup>13</sup>) ในกรณีที่มีอาการและผลตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์มีค่าผิดปกติเล็กน้อย ให้เริ่มการรักษาที่ขนาด 25-75 ไมโครกรัมต่อวัน โดยทั่วไปสามารถเริ่มโดยการให้ขนาดเต็มที่ได้ตั้งแต่แรก ยกเว้นผู้ที่มีอายุมากกว่า 50 ปีแนะนำให้เริ่มฮอร์โมนไทรอกซิน (L-T4) ขนาด 50 ไมโครกรัมต่อวันหรือถ้าผู้ป่วยมีโรคหัวใจร่วมด้วยให้เริ่มที่ขนาดต่ำ 12.5-25 ไมโครกรัมต่อวัน<sup>12</sup> ยกเว้นในผู้ที่มีอาการรุนแรงมากหรือเป็น myxedema coma ให้เริ่มที่ขนาดสูงกว่าปกติ มีการศึกษาระหว่างการให้ฮอร์โมนไทรอกซิน (L-T4) เริ่มต้นที่ขนาดทั่วไปกับขนาดต่ำพบว่าขนาดต่ำจะทำให้ระดับ TSH กลับคืนปกติช้ากว่าแต่ทำให้อาการดีขึ้นในเวลาใกล้เคียงกัน<sup>14</sup>

เนื่องจากการดูดซึมของฮอร์โมนไทรอกซิน (L-T4) อยู่ที่ลำไส้เล็ก ดังนั้นในคนไข้ที่มีความผิดปกติของลำไส้เล็ก เช่น atrophic gastritis, inflammatory bowel disease หรือได้รับยาที่รบกวนการดูดซึม ได้แก่ cholestyramine, proton pump inhibitor, sucralfate, aluminium hydroxide, ferrous sulfate, calcium carbonate (ดูตารางที่ 1)<sup>12,15,16</sup> จะทำให้ยาดูดซึมได้น้อยลง จึงควรรับประทานฮอร์โมนไทรอกซิน (L-T4) ก่อนรับประทานอาหารเช้าประมาณ 30-60 นาที หรือก่อนนอน โดยให้ห่างจากอาหารมื้อสุดท้าย 4 ชั่วโมงและควรมีการตรวจติดตามการทำงานของต่อมไทรอยด์เป็นระยะเพื่อปรับขนาดยาให้เพียงพอ

ปัจจัยที่ทำให้ความต้องการฮอร์โมนไทรอกซิน (L-T4) เพิ่มขึ้น ได้แก่ การตั้งครรภ์ การเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัว ยาที่เพิ่ม TBG เช่น เอสโตรเจน และยาที่เพิ่มเมแทบอลิซึมของ L-T4 เช่น rifampicin, carbamazepine และ phenytoin เนื่องจากความต้องการฮอร์โมนไทรอยด์ที่เพิ่มขึ้นระหว่างการตั้งครรภ์ จึงแนะนำให้ปรับขนาดฮอร์โมนไทรอกซิน (L-T4) เพิ่มขึ้นทันทีที่ยืนยันการตั้งครรภ์ โดยเพิ่มประมาณร้อยละ 30 พร้อมทั้งติดตามระดับ TSH ภายใน 4 สัปดาห์ และภายหลังคลอดควรปรับลดขนาดยาให้เท่ากับก่อนตั้งครรภ์

#### ตารางที่ 1 ยาและอาหารที่รบกวนการดูดซึมของฮอร์โมนไทรอกซิน (L-T4)

ยา	Bile acid sequestrant (cholestyramine), sucralfate, cation exchange resins (kayexelate), oral bisphosphonates, proton pump inhibitors, raloxifene, multivitamin (ที่มี ferrous sulfate หรือ calcium carbonate), ferrous sulfate, phosphate binders (sevelamer, aluminum hydroxide), calcium salts (carbonate, citrate, acetate), charcoal, orlistat, ciprofloxacin, H2 blockers
อาหารและเครื่องดื่ม	Espresso coffee, high fiber diet, soy

สำหรับการติดตามให้วัดระดับ TSH (หรือร่วมกับการตรวจ T4) ที่ 4-8 สัปดาห์หลังเริ่มการรักษาหรือมีการปรับขนาดยา<sup>17</sup> หากระดับ TSH อยู่ในเกณฑ์ปกติให้ติดตามห่างขึ้น เช่น 6 เดือนถึง 1 ปี ถ้าระดับ TSH ยังสูงควรปรับขนาดฮอร์โมนไทรอกซิน (L-T4) เพิ่มขึ้น 12.5-50 ไมโครกรัมต่อวัน ในประเทศไทยมีขนาดฮอร์โมนไทรอกซิน (L-T4) สองขนาดคือ 50 และ 100 ไมโครกรัม การปรับยาสามารถคำนวณจากปริมาณยาที่ได้รับทั้งสัปดาห์ (total weekly dose) และแบ่งให้ทุกวันโดยอาจมีบางวันได้ขนาดของยาไม่เท่าวันอื่นเพื่อให้ไม่ต้องตัดแบ่งเม็ดยา นอกจากนี้ในการติดตามควรซักประวัติ ตรวจร่างกายและเน้นย้ำถึงความสำคัญในการรับประทานยาอย่างสม่ำเสมอในกรณีที่ต้องได้รับฮอร์โมนไทรอยด์ทดแทนไปตลอดชีวิต

สำหรับภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์จากสาเหตุทุติยภูมิให้วัดระดับ FT4 โดยอยู่ในช่วง upper half ของค่าปกติ<sup>12</sup> หากมีภาวะ adrenal insufficiency ร่วมด้วย ควรให้การรักษาภาวะ adrenal insufficiency ก่อนเพราะถ้าให้ฮอร์โมนไทรอกซิน (L-T4) ก่อนอาจทำให้เกิดภาวะ adrenal crisis ได้



ค่าปกติหรือ reference range ของ TSH ได้จากการศึกษาในกลุ่มประชากรที่ไม่ตั้งครรภ์ ซึ่งใช้เกณฑ์ดังนี้ 1) ไม่มีโรคไทรอยด์หรือคอพอก 2) มีผลการทำงานของต่อมไทรอยด์ปกติ 3) ไม่มีผลบวกของ antibody ต่อ thyroid peroxidase หรือ antibody ต่อ thyroglobulin 4) ไม่ได้รับประทาน ยาเอสโตรเจน androgen หรือ lithium จากการศึกษานี้ในประเทศสหรัฐอเมริกา<sup>18</sup> พบว่าถ้าใช้เกณฑ์ เฉพาะข้อที่ 1 และครบทุกข้อ ได้ค่าสูงสุดของ TSH เท่ากับ 4.5 mIU/L และ 4.12 mIU/L ตาม ลำดับ อย่างไรก็ตามข้อมูลนี้อาจใช้ไม่ได้กับทุกพื้นที่ เช่น พื้นที่ที่มีไอโอดีนต่ำอาจใช้ค่าสูงสุดของ TSH ที่ต่ำกว่า 4.5 mIU/L<sup>19</sup> และค่านี้อาจมีความแตกต่างตามเชื้อชาติ<sup>20</sup> ต่อมา National Academy of Clinical Biochemistry ของประเทศสหรัฐอเมริกาให้ปรับใช้ค่าสูงสุดของ TSH ลงมาที่ 2.5 mIU/L<sup>21</sup> แม้ปัจจุบันยังมีการถกเถียงกันว่าค่าสูงสุดของ TSH ควรใช้เกณฑ์ใด โดยทั่วไปจึงแนะนำให้ใช้ค่าปกติของ TSH ของแต่ละห้องปฏิบัติการนั้น ๆ (ค่าสูงสุดของ TSH ประมาณ 4.5-5.0 mIU/L) ส่วนในหญิงตั้งครรภ์จะใช้ค่าปกติของ TSH ที่ลดลงมา 0.5 mIU/L (ประมาณ 4 mIU/L) ในสัปดาห์ที่ 7-12 ของการตั้งครรภ์ และใช้ค่าปกติเท่ากับหญิงที่ไม่ได้ตั้งครรภ์ในช่วงไตรมาสที่ 2 และ 3<sup>8</sup> หญิงที่ได้รับการรักษาด้วยฮอร์โมนไทรอกซิน (L-T4) ในช่วงก่อนตั้งครรภ์และระหว่างการ ตั้งครรภ์ ควรรักษาระดับ TSH ให้อยู่ในเกณฑ์ปกติในช่วงครึ่งล่าง (lower half) ของ reference range โดยไม่ควรเกิน 2.5 mIU/L<sup>12</sup> นอกจากนี้ในการแปลผล TSH มีหลายปัจจัยที่ควรคำนึงได้แก่ ผู้สูงอายุอาจมีระดับ TSH เพิ่มขึ้นเล็กน้อยซึ่งอาจเป็นตามธรรมชาติของอายุที่เพิ่มขึ้น<sup>20</sup> เวลาที่ เจาะเลือดเนื่องจากระดับ TSH มีแนวโน้มต่ำช่วงเย็น (16.00-18.00 น.) แล้วค่อย ๆ เพิ่มขึ้นจน สูงสุดช่วงกลางวัน (02.00-04.00 น.)<sup>22</sup>

### การใช้ยาฮอร์โมนไทรอยด์ในภาวะอื่น ๆ นอกจากการรักษาภาวะพร่องฮอร์โมน ไทรอยด์

ไม่แนะนำให้ใช้ฮอร์โมนไทรอกซิน (L-T4) ในภาวะ non-thyroid illness, obesity, infertility, menstrual irregularity, short stature, chronic fatigue ในคนไข้ที่มีผลการตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์ปกติ<sup>23-25</sup>

#### คำแนะนำที่ 3: การรักษาในผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์

- แนะนำให้การรักษาด้วยฮอร์โมนไทรอกซิน (L-T4) (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 1)
- เริ่มการรักษาด้วยฮอร์โมนไทรอกซิน (L-T4) ขนาด 100 ไมโครกรัมต่อวันหรือ 1.6 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว (กิโลกรัม) ต่อวัน ในกรณีที่มีอาการและผลตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์มีค่าผิดปกติเล็กน้อย ให้เริ่มการรักษาที่ขนาด 25-75 ไมโครกรัมต่อวัน (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐาน 2)
- ในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 50 ปีแนะนำให้เริ่มฮอร์โมนไทรอกซิน (L-T4) ขนาด 50 ไมโครกรัมต่อวัน ถ้าผู้ป่วยมีโรคหัวใจร่วมด้วย ให้เริ่มที่ขนาด 12.5-25 ไมโครกรัมต่อวัน (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐาน 4)

- ไม่แนะนำให้ใช้ thyroid hormone extract หรือ desiccated thyroid hormone (น้ำหนักคำแนะนำ --, คุณภาพหลักฐาน 4)
- ไม่แนะนำให้ใช้ฮอร์โมนไทรอกซิน (L-T4) ร่วมกับฮอร์โมน T3 เพราะยังไม่มีหลักฐานสนับสนุนที่เพียงพอในปัจจุบัน (น้ำหนักคำแนะนำ -, คุณภาพหลักฐาน 1)
- แนะนำให้รับประทานฮอร์โมนไทรอกซิน (L-T4) ก่อนรับประทานอาหารประมาณ 30-60 นาทีหรือก่อนนอนโดยให้ห่างจากอาหารมื้อสุดท้าย 4 ชั่วโมง หลีกเลี่ยงไม่รับประทานฮอร์โมนพร้อมยาหรืออาหารที่รบกวนการดูดซึม (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐาน 2)
- ติดตามระดับ TSH ให้อยู่ในค่าปกติของห้องปฏิบัติการหลังเริ่มรักษาหรือปรับขนาดฮอร์โมนไทรอกซิน (L-T4) ไปแล้วประมาณ 4-8 สัปดาห์ (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 1) เมื่อระดับ TSH อยู่ในเกณฑ์ปกติ ให้ติดตามห่างขึ้นเป็นทุก 6-12 เดือน (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐาน 2)
- การปรับเพิ่มหรือลดขนาดฮอร์โมนไทรอกซิน (L-T4) เมื่อระดับ TSH ไม่อยู่ในเกณฑ์ที่ต้องการ สามารถปรับตามระดับ TSH ได้อีก 12.5-50 ไมโครกรัมต่อวัน และอาจคำนวณจากขนาดยาทั้งสัปดาห์และแบ่งให้ทุกวัน โดยอาจมีบางวันได้ขนาดไม่เท่าวันอื่นเพื่อให้ไม่ต้องตัดแบ่งเม็ดยา เนื่องจากประเทศไทยมีขนาดยา 2 ขนาด ได้แก่ 50 และ 100 ไมโครกรัม (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 4)
- สำหรับสาเหตุทุติยภูมิให้ติดตามระดับ FT4 ให้อยู่ในช่วง upper half ของค่าปกติ (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 2)
- ไม่แนะนำให้รักษาด้วยฮอร์โมนไทรอกซิน (L-T4) ในกรณีต่อไปนี้
  - มีอาการของภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ แต่ผลตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์ปกติ (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐาน 2)
  - รักษาภาวะอ้วนในผู้ที่มีการทำงานของต่อมไทรอยด์ปกติ (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 2)
  - รักษาโรคซึมเศร้าในผู้ที่มีการทำงานของต่อมไทรอยด์ปกติ (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐาน 2)

## การตรวจคัดกรอง

การตรวจคัดกรองเพื่อหาภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ในผู้ใหญ่ยังมีข้อถกเถียงกันถึงประโยชน์ที่ได้รับ โดยแต่ละสมาคมมีข้อแนะนำที่แตกต่างกันดังนี้

- American Thyroid Association และ American Association of Clinical Endocrinologists<sup>16</sup> แนะนำให้ตรวจคัดกรองเฉพาะผู้ที่มีความเสี่ยงต่อภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์
- American College of Physicians<sup>26</sup>, Royal College of Physicians of London<sup>27</sup>, American Academy of Family Physicians<sup>26</sup> และ U.S. Preventive Services Task Force<sup>26</sup> แนะนำว่าไม่มีหลักฐานสนับสนุนที่เพียงพอในปัจจุบันในตรวจคัดกรองเพื่อหาภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์

จากข้อมูลการศึกษาที่ไม่เพียงพอในปัจจุบันและผลเสียที่อาจเกิดขึ้นจากการรักษาด้วยฮอร์โมนไทรอกซิน (L-T4) ในกลุ่มที่มีผลตรวจเป็นแบบผลบวกปลอมได้ จึงไม่แนะนำการตรวจคัดกรองในประชากรทั่วไป<sup>16</sup> แต่แนะนำให้ตรวจคัดกรองเฉพาะผู้ที่มีความเสี่ยงต่อภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ ได้แก่



1. หญิงตั้งครรภ์ที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการแท้งบุตรหรือมีภาวะมีบุตรยาก<sup>8,28</sup>
2. กลุ่มโรคออโตอิมมูนที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด Hashimoto's thyroiditis ได้แก่ alopecia areata, celiac disease, myasthenia gravis, pernicious anemia, primary adrenal failure (Addison's disease), primary biliary cirrhosis, rheumatoid arthritis, systemic sclerosis, Sjogren's syndrome, systemic lupus erythematosus, type 1 diabetes mellitus และ vitiligo
3. ตรวจพบ thyroid autoantibody เป็นผลบวก หรือเป็นญาติสายตรง (first-degree relative) กับผู้ที่เป็นโรคออโตอิมมูนไทรอยด์
4. ผู้ที่มีคอพอกหรือมีประวัติโรคไทรอยด์ เช่น เคยได้รับผ่าตัดหรือฉายรังสีบริเวณศีรษะและคอ หรือได้รับการรักษาด้วยไอโอดีนรังสี เป็นต้น
5. กลุ่มโรคที่ความผิดปกติทางโครโมโซม ได้แก่ Down's syndrome และ Turner's syndrome
6. ผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยยาที่มีผลต่อการทำงานของต่อมไทรอยด์ เช่น amiodarone, immune checkpoint inhibitor และ lithium เป็นต้น
7. ภาวะต่าง ๆ ที่ไม่สามารถอธิบายจากสาเหตุอื่นได้ เช่น ภาวะซึมเศร้า, cognitive dysfunction, ภาวะเลือดจาง, หัวใจเต้นผิดจังหวะ, หัวใจล้มเหลว, ท้องผูก, น้ำหนักเพิ่ม, กล้ามเนื้ออ่อนแรง, โคเลสเตอรอลในเลือดสูง เป็นต้น

#### คำแนะนำที่ 4: การตรวจคัดกรองหาภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์

- ควรตรวจคัดกรองด้วยการวัดระดับ TSH ในผู้ที่มีความเสี่ยงต่อภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐาน 2) ดังนี้
  - หญิงตั้งครรภ์ที่มีปัจจัยเสี่ยง เช่น ภาวะมีบุตรยาก แท้งบ่อย
  - เป็นโรคออโตอิมมูน เช่น ผู้เป็นเบาหวานชนิดที่ 1
  - ตรวจพบ thyroid autoantibody เป็นผลบวกหรือเป็นญาติสายตรง (first-degree relative) กับผู้ที่เป็นโรคออโตอิมมูนไทรอยด์
  - ผู้ที่มีคอพอกหรือมีประวัติโรคไทรอยด์ เช่น เคยได้รับผ่าตัดหรือฉายรังสีบริเวณคอหรือได้รับการรักษาด้วยไอโอดีนรังสี เป็นต้น
  - Down's syndrome และ Turner's syndrome
  - ผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยยาที่มีผลต่อการทำงานของไทรอยด์ เช่น amiodarone, immune checkpoint inhibitor และ lithium เป็นต้น
  - ภาวะต่าง ๆ ที่ไม่สามารถอธิบายจากสาเหตุอื่นได้ เช่น ภาวะซึมเศร้า, cognitive dysfunction, ภาวะเลือดจาง, หัวใจเต้นผิดจังหวะ, หัวใจล้มเหลว, ท้องผูก, น้ำหนักเพิ่ม, กล้ามเนื้ออ่อนแรง, โคเลสเตอรอลในเลือดสูง เป็นต้น

## เอกสารอ้างอิง

1. Aoki Y, Belin RM, Clickner R, Jeffries R, Phillips L, Mahaffey KR. Serum TSH and total T4 in the United States population and their association with participant characteristics: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999-2002). *Thyroid*. 2007;17(12):1211-23.
2. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med*. 2000;160(4):526-34.
3. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995;43(1):55-68.
4. Wolff J, Chaikoff IL, et al. The temporary nature of the inhibitory action of excess iodine on organic iodine synthesis in the normal thyroid. *Endocrinology*. 1949;45(5):504-13, illust.
5. Bednarczuk T, Brix TH, Schima W, Zettinig G, Kahaly GJ. 2021 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Iodine-Based Contrast Media-Induced Thyroid Dysfunction. *Eur Thyroid J*. 2021;10(4):269-84.
6. Van Uytvanghe K, Ehrenkranz J, Halsall D, Hoff K, Loh TP, Spencer CA, et al. Thyroid Stimulating Hormone and Thyroid Hormones (Triiodothyronine and Thyroxine): An American Thyroid Association-Commissioned Review of Current Clinical and Laboratory Status. *Thyroid*. 2023;33(9):1013-28.
7. Cappola AR. The Thyrotropin Reference Range Should Be Changed in Older Patients. *JAMA*. 2019;322(20):1961-2.
8. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017;27(3):315-89.
9. Lee RH, Spencer CA, Mestman JH, Miller EA, Petrovic I, Braverman LE, et al. Free T4 immunoassays are flawed during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200(3):260 e1-6.
10. Weeke J, Dybkjaer L, Granlie K, Eskjaer Jensen S, Kjaerulff E, Laurberg P, et al. A longitudinal study of serum TSH, and total and free iodothyronines during normal pregnancy. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1982;101(4):531-7.
11. Baskin HJ, Cobin RH, Duick DS, Gharib H, Guttler RB, Kaplan MM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Evaluation and Treatment of Hyperthyroidism and Hypothyroidism. *Endocr Pract*. 2002;8(6):457-69.
12. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid*. 2014;24(12):1670-751.
13. Santini F, Pinchera A, Marsili A, Ceccarini G, Castagna MG, Valeriano R, et al. Lean body mass is a major determinant of levothyroxine dosage in the treatment of thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(1):124-7.



14. Roos A, Linn-Rasker SP, van Domburg RT, Tijssen JP, Berghout A. The starting dose of levothyroxine in primary hypothyroidism treatment: a prospective, randomized, double-blind trial. *Arch Intern Med.* 2005;165(15):1714-20.
15. Jonklaas J. Optimal Thyroid Hormone Replacement. *Endocr Rev.* 2022;43(2):366-404.
16. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JL, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid.* 2012;22(12):1200-35.
17. Brajkovich IE, Mashiter K, Joplin GF, Cassar J. Serum T4, T3, and TSH levels in primary hypothyroidism during replacement therapy with thyroxine. *Metabolism.* 1983;32(8):745-7.
18. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):489-99.
19. Volzke H, Alte D, Kohlmann T, Ludemann J, Nauck M, John U, et al. Reference intervals of serum thyroid function tests in a previously iodine-deficient area. *Thyroid.* 2005;15(3):279-85.
20. Boucai L, Hollowell JG, Surks MI. An approach for development of age-, gender-, and ethnicity-specific thyrotropin reference limits. *Thyroid.* 2011;21(1):5-11.
21. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid.* 2003;13(1):3-126.
22. Ikegami K, Refetoff S, Van Cauter E, Yoshimura T. Interconnection between circadian clocks and thyroid function. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(10):590-600.
23. Aronson R, Offman HJ, Joffe RT, Naylor CD. Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry.* 1996;53(9):842-8.
24. Pollock MA, Sturrock A, Marshall K, Davidson KM, Kelly CJ, McMahon AD, et al. Thyroxine treatment in patients with symptoms of hypothyroidism but thyroid function tests within the reference range: randomised double blind placebo controlled crossover trial. *BMJ.* 2001;323(7318):891-5.
25. Roti E, Minelli R, Gardini E, Braverman LE. The use and misuse of thyroid hormone. *Endocr Rev.* 1993;14(4):401-23.
26. LeFevre ML, Force USPST. Screening for thyroid dysfunction: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2015;162(9):641-50.
27. Vanderpump MP, Ahlquist JA, Franklyn JA, Clayton RN. Consensus statement for good practice and audit measures in the management of hypothyroidism and hyperthyroidism. The Research Unit of the Royal College of Physicians of London, the Endocrinology and Diabetes Committee of the Royal College of Physicians of London, and the Society for Endocrinology. *BMJ.* 1996;313(7056):539-44.
28. Thyroid Disease in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin Summary, Number 223. *Obstet Gynecol.* 2020;135(6):1496-9.



# Subclinical Thyroid Disorders

## บทนำ

Subclinical thyroid disorders เป็นภาวะที่สามารถวินิจฉัยได้จากผลการตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์ในเลือดเท่านั้น โดยไม่ต้องอาศัยอาการหรืออาการแสดงของผู้ป่วย ภาวะ subclinical thyroid disorders หมายถึง ภาวะที่มีความผิดปกติของระดับ thyroid stimulating hormone (TSH) ในขณะที่ระดับฮอร์โมนไทรอยด์ยังอยู่ในเกณฑ์ปกติ สามารถแบ่งความผิดปกติออกได้เป็น 2 ภาวะ ได้แก่ ภาวะ subclinical hypothyroidism และ subclinical hyperthyroidism ทั้ง 2 ภาวะพบได้บ่อยในเวชปฏิบัติโดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีอาการ แนวทางการรักษาขึ้นกับผู้ป่วยแต่ละราย บทความนี้จะกล่าวถึงคำจำกัดความ อุบัติการณ์ ความสำคัญและผลกระทบ การวินิจฉัย แนวทางการเฝ้าติดตาม การรักษาและแนวทางการเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมหรือได้รับประโยชน์จากการรักษาภาวะดังกล่าว

## Subclinical hypothyroidism

### คำจำกัดความ

**Subclinical hypothyroidism** หมายถึง ความผิดปกติที่มีระดับ TSH สูงกว่าปกติ ในขณะที่ฮอร์โมนไทรอยด์ free T3 (FT3) และ/หรือ total T3 (T3) ร่วมกับ free T4 (FT4) และ/หรือ total T4 (T4) อยู่ในเกณฑ์ปกติโดยที่ผู้ป่วยจะมีหรือไม่มีอาการของการขาดฮอร์โมนไทรอยด์ก็ได้<sup>1-5</sup> ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักไม่มีอาการ บางครั้งเรียกภาวะนี้ว่า mild thyroid failure หรือ mild thyroid dysfunction ภาวะนี้แบ่งความผิดปกติออกเป็น 2 กลุ่ม ตามระดับ TSH<sup>3,5</sup> ได้แก่ mild หรือ grade 1 subclinical hypothyroidism (TSH มากกว่าค่าสูงสุดของค่าปกติ แต่น้อยกว่า 10 mIU/L) และ severe หรือ grade 2 subclinical hypothyroidism (TSH มากกว่าหรือเท่ากับ 10 mIU/L)

## ระบาดวิทยา

Subclinical hypothyroidism พบร้อยละ 4-10 ในประชากรทั่วไป<sup>1,3</sup> โดยอุบัติการณ์มีความแตกต่างตามอายุ เพศ เชื้อชาติ และกลุ่มประชากรที่ทำการศึกษาศึกษา<sup>1-3, 6,7</sup> รวมถึงปริมาณไอโอดีนที่ได้รับในแต่ละวันและค่า TSH ที่ใช้ในแต่ละการศึกษา โดยพบอุบัติการณ์ในคนผิวขาวมากกว่าคนผิวดำ และในเพศหญิงจะมากกว่าเพศชาย นอกจากนี้ยังพบอุบัติการณ์ยังมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นตามอายุ โดยพบได้ร้อยละ 7-26 ในผู้สูงอายุที่มีอายุมากกว่า 70 ปี

Subclinical hypothyroidism ส่วนใหญ่ (มากกว่าร้อยละ 75-90) จะเป็นประเภท mild subclinical hypothyroidism<sup>3,5,8</sup>

## สาเหตุ

สาเหตุของ subclinical hypothyroidism แบ่งออกได้เป็น 2 สาเหตุ ได้แก่ สาเหตุที่เกิดขึ้นชั่วคราว (transient subclinical hypothyroidism) และสาเหตุที่เกิดขึ้นถาวร (persistent subclinical hypothyroidism)

**1. สาเหตุของ subclinical hypothyroidism ที่เกิดขึ้นชั่วคราว** ได้แก่ การเปลี่ยนแปลงฮอร์โมนไทรอยด์ระหว่างวัน (diurnal variation) ระยะเวลาฟื้นตัวจากภาวะ non-thyroidal illness ภายหลังการเกิดต่อมไทรอยด์อักเสบในระยะที่เป็นการเปลี่ยนแปลงแบบชั่วคราว เช่น subacute thyroiditis, painless thyroiditis และ postpartum thyroiditis เป็นต้น

**2. สาเหตุของ subclinical hypothyroidism ที่เกิดขึ้นถาวร** ได้แก่

2.1 ต่อมไทรอยด์อักเสบเรื้อรังบางชนิด เช่น chronic autoimmune thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis) เป็นต้น

2.2 ภายหลังการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ออกบางส่วนหรือได้รับการรักษาด้วยไอโอดีนรังสีเพื่อรักษาภาวะไทรอยด์เป็นพิษ

2.3 ภายหลังการฉายรังสีบริเวณศีรษะและคอจากการรักษามะเร็งบางชนิด เช่น Hodgkin's lymphoma หรือเนื้องอกสมองชนิดต่าง ๆ เป็นต้น

2.4 Infiltrative disorders ของต่อมไทรอยด์ เช่น amyloidosis, sarcoidosis, haemochromatosis หรือ Riedel's thyroiditis เป็นต้น

2.5 ภายหลังการเกิดต่อมไทรอยด์อักเสบในระยะที่เป็นการเปลี่ยนแปลงแบบถาวร เช่น โรคไทรอยด์อักเสบชนิด subacute thyroiditis, painless thyroiditis และ postpartum thyroiditis

2.6 การได้รับยาหรือสารบางชนิดที่รบกวนการทำงานของต่อมไทรอยด์ เช่น amiodarone, lithium carbonate, interferon- $\alpha$  หรือ kinase inhibitors และสารทึบรังสี (radiographic contrast agents) เป็นต้น

2.7 ภาวะ thyroid dysgenesis

2.8 ภาวะขาดสารไอโอดีน



2.9 การได้รับฮอร์โมนไทรอกซิน (levothyroxine, L-T4) รักษาภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ที่ไม่เหมาะสม เช่น

- ขนาดยาที่ได้รับน้อยเกินไปหรือผู้ป่วยรับประทานยาไม่สม่ำเสมอ
- ความต้องการของฮอร์โมนไทรอยด์เพิ่มขึ้น เช่น ในหญิงตั้งครรภ์หรือในคนอ้วน เป็นต้น
- การได้รับยาหรือสารที่รบกวนการดูดซึมฮอร์โมนไทรอกซิน (L-T4) เช่น ferrous sulfate, calcium carbonate, sucralfate, orlistat, proton pump inhibitors, aluminum hydroxide, ion exchange resins, raloxifene หรือ estrogen เป็นต้น
- การเพิ่มเมแทบอลิซึมของฮอร์โมนไทรอกซิน (L-T4) เช่น ได้รับยา phenytoin, carbamazepine หรือ phenobarbital ร่วมด้วย

กรณี subclinical hypothyroidism ที่เกิดขึ้นชั่วคราว ไม่จำเป็นต้องให้การรักษา ส่วนกรณีที่เกิดขึ้นถาวร การรักษาจะขึ้นอยู่กับสาเหตุหรือความผิดปกติที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยแต่ละราย รวมถึงปัจจัยร่วมอื่น ๆ เช่น ผลกระทบที่อาจเกิดขึ้นหากไม่ได้รับการรักษา

#### คำแนะนำที่ 1: คำแนะนำการหาสาเหตุ

- แนะนำหาสาเหตุภาวะ subclinical hypothyroidism ที่เกิดขึ้นว่าเป็นการเปลี่ยนแปลงชั่วคราวหรือถาวร เพื่อวางแผนการรักษา

## ความสำคัญ

Subclinical hypothyroidism หากไม่ได้รับการรักษา อาจเปลี่ยนเป็นภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ (overt hypothyroidism) ร้อยละ 5-8 ต่อปี<sup>9-12</sup> ซึ่งผลกระทบที่เกิดขึ้นจะแตกต่างกันขึ้นกับระดับ TSH และระยะเวลาที่มีค่า TSH ผิดปกติ การพิจารณาการรักษาจะขึ้นอยู่กับปัจจัยเสี่ยงในการเปลี่ยนเป็นภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ อาการของภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ ผลกระทบที่เกิดขึ้น รวมถึงการเปลี่ยนแปลงทางเมแทบอลิกอื่น ๆ ที่พบร่วมด้วย<sup>3,5,13</sup> นอกจากนี้ต้องพิจารณาความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ อัตราการเสียชีวิต และผลกระทบต่อร่างกายด้านต่าง ๆ ดังนี้

**1. ผลต่อการเปลี่ยนไปเป็นภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ (overt hypothyroidism)** ซึ่งขึ้นอยู่กับปัจจัยเสี่ยง เช่น เพศหญิง การได้รับไอโอดีนในปริมาณสูง และการตรวจพบไทรอยด์แอนติบอดี โดยผู้ที่มีภาวะ subclinical hypothyroidism มีโอกาสเปลี่ยนเป็นภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ร้อยละ 2.6 ต่อปี และเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 4.3 ต่อปีหากตรวจพบไทรอยด์แอนติบอดีร่วมด้วย อย่างไรก็ตามบางรายไม่พบการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวทั้งนี้ขึ้นกับระดับ TSH ในเลือด หากระดับ TSH มีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 10 mIU/L มีโอกาสเปลี่ยนเป็นภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ได้มากกว่ากรณีที่ TSH มีค่าน้อยกว่า 10 mIU/L

**2. ผลต่อระดับไขมัน**<sup>7</sup> ผู้ที่มีภาวะ subclinical hypothyroidism พบว่าจะมีระดับ total cholesterol และ LDL cholesterol สูงกว่าปกติเล็กน้อย โดยเฉพาะในผู้ที่มีประวัติสูบบุหรี่ มี

ภาวะต่อมอินซูลิน หรือตรวจพบระดับ TSH มากกว่า 10 mIU/L จากการศึกษาแบบ meta-analysis พบว่าหลังให้การรักษาด้วยฮอร์โมนไทรอยด์ (L-T4) ส่งผลให้ระดับไขมันลดลงได้ แต่จะได้ประโยชน์เฉพาะกรณีที่มีระดับ TSH มากกว่า 10 mIU/L

**3. ผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด**<sup>3,5,14-22</sup> บางการศึกษาพบว่า ภาวะ subclinical hypothyroidism อาจมีผลต่อการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้าย แต่ไม่ส่งผลต่ออัตราการเสียชีวิตโดยรวมจากโรคหัวใจ ข้อมูลเกี่ยวกับความสัมพันธ์กับภาวะหัวใจล้มเหลวยังไม่ชัดเจน อย่างไรก็ตาม มีข้อมูลที่แสดงว่าในผู้ที่มีภาวะ severe หรือ grade 2 subclinical hypothyroidism ความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและอัตราการเสียชีวิตเพิ่มขึ้น

**4. ผลต่อระบบประสาทและโรคความผิดปกติทางจิตเวช**<sup>5,23</sup> ข้อมูลที่ผ่านมามีพบว่า ภาวะ subclinical hypothyroidism อาจกระตุ้นให้มีภาวะซึมเศร้า และ bipolar disorder รุนแรง อย่างไรก็ตาม การศึกษาในระยะหลังไม่พบความสัมพันธ์ของภาวะนี้กับภาวะวิตกกังวล ภาวะซึมเศร้า หรือ cognitive function โดยเฉพาะในผู้ที่มีอายุมากกว่า 75 ปี

**5. ผลต่อการตั้งครรภ์**<sup>22, 24,25</sup> ภาวะ subclinical hypothyroidism ที่ตรวจพบในระหว่างตั้งครรภ์ เพิ่มความเสี่ยงต่อการแท้งบุตรและภาวะแทรกซ้อน เช่น คลอดก่อนกำหนด รกลอกตัวก่อนกำหนด น้ำหนักทารกแรกคลอดต่ำ และปัญหาระบบหายใจของทารกหลังคลอด รวมทั้งส่งผลต่อพัฒนาการของเด็กในอนาคต ดังนั้นจึงแนะนำให้การรักษาหากตรวจพบภาวะนี้ขณะตั้งครรภ์

## การวินิจฉัย<sup>1-6</sup>

การวินิจฉัยอาศัยเฉพาะผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่พบระดับ TSH สูงกว่าค่าปกติ ร่วมกับระดับ T3 หรือ FT3 และ T4 หรือ FT4 อยู่ในเกณฑ์ปกติ อย่างไรก็ตาม การแปลผลระดับ TSH ต้องระมัดระวัง เนื่องจากพบระดับสูงขึ้นช่วงกลางคืนซึ่งเกิดจากหลายปัจจัย เช่น การทำงานในเวลากลางคืน ลักษณะการนอนหลับที่เปลี่ยนแปลง การออกกำลังกายอย่างหนัก หรือปัญหาสุขภาพจิต เช่น mood disorder หรือภาวะซึมเศร้า อาจมีผลต่อระดับ TSH ได้

ดังนั้นก่อนการวินิจฉัย ควรมีการตรวจวัดระดับ TSH ซ้ำอีกครั้งในระยะเวลา 1-3 เดือน เพื่อยืนยันว่าการเพิ่มขึ้นของ TSH ไม่ได้เกิดจากปัจจัยชั่วคราว เช่น ภาวะ non thyroidal illness การอยู่ในช่วงรักษาภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ ระยะฟื้นตัวจากไทรอยด์อักเสบบางชนิด เช่น postpartum thyroiditis และการคลาดเคลื่อนจากการตรวจทางห้องปฏิบัติการ หรือสาเหตุอื่น ๆ ที่อาจส่งผลต่อระดับ TSH เช่น ภาวะอ้วนที่มีผลต่อ leptin การได้รับยาบางชนิด (เช่น rifampicin, iodine, lithium, antithyroid drug, amiodarone, metoclopramide และ domperidone) การทำงานของไตและต่อมหมวกไตบกพร่อง โรคบางชนิดที่ทำให้ผลเลือดเข้าได้กับ subclinical hypothyroidism เช่น ความผิดปกติของต่อมใต้สมองบางชนิด (hypothalamic hypothyroidism และ TSH-secreting pituitary adenoma) resistance to thyroid hormone การตรวจพบ heterophilic antibodies ความผิดปกติของพันธุกรรม เช่น TSH receptor gene, genetic disorders ของ dual oxidase 2 (DUOX2) ที่พบใน down syndrome, genetic disorder ของ GTP-coupled protein ที่พบใน pseudohypoparathyroidism type 1a เป็นต้น



ผู้ป่วย subclinical hypothyroidism ร้อยละ 25 เท่านั้นที่มีอาการของภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ ซึ่งอาการที่พบส่วนใหญ่ไม่จำเพาะ เช่น อ่อนเพลีย รู้สึกไม่สดชื่น ผิวแห้ง ผมร่วง ซึมเศร้า ท้องผูก หลงลืมง่าย หรือในเพศหญิง อาจมีประจำเดือนผิดปกติ ทำให้มีบุตรยาก หรือเกิดภาวะแท้งบุตร เป็นต้น นอกจากนี้พบว่าคนที่มีความอายุมากกว่า 65 ปี จะมีอาการน้อยกว่าคนอายุน้อย

#### คำแนะนำที่ 2: คำแนะนำการวินิจฉัย

- วินิจฉัย subclinical hypothyroidism เมื่อผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบระดับ TSH สูงกว่าค่าปกติ ร่วมกับระดับ T3 หรือ FT3 และ T4 หรือ FT4 อยู่ในเกณฑ์ปกติ

#### การตรวจคัดกรอง<sup>1,3,5</sup>

ปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปที่แน่ชัดในการตรวจคัดกรองภาวะ subclinical hypothyroidism เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีอาการและความคุ้มค่าในการส่งเพื่อตรวจคัดกรองยังไม่ชัดเจน นอกจากนี้การรักษาภาวะนี้กับประโยชน์ที่ได้รับยังขึ้นกับผู้ป่วยแต่ละราย

#### การรักษาและติดตาม<sup>1-6,26,27</sup>

Subclinical hypothyroidism ส่วนใหญ่ไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษา อย่างไรก็ตาม การพิจารณาให้ยาฮอร์โมนไทรอยด์ (L-T4) ขึ้นอยู่กับหลายปัจจัยดังนี้

- **ระดับ TSH:** หากระดับ TSH มากกว่า 10 mIU/L ร่วมกับตรวจพบไทรอยด์แอนติบอดี ควรพิจารณาการรักษา ส่วนกรณีระดับ TSH สูงกว่าค่าปกติแต่น้อยกว่า 10 mIU/L ยังไม่มีข้อสรุปแน่ชัดถึงความจำเป็นในการรักษาและแนะนำให้พิจารณาการรักษาเป็นราย ๆ

- **อายุของผู้ป่วย:** ระดับ TSH มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นตามอายุ โดยเฉพาะในผู้ที่มีอายุมากกว่า 80 ปีขึ้นไป<sup>28,29</sup> ดังนั้นผู้ที่มีอายุมากกว่า 85 ปีที่มีระดับ TSH สูงแต่น้อยกว่า 10 mIU/L ควรติดตามผลเลือด โดยไม่จำเป็นต้องรีบให้การรักษา

- **อาการของภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์:** เช่น อาการหลงลืม คิดช้า ท้องผูก ขี้หนาว กล้ามเนื้อเป็นตะคริว เสี่ยงหอบ หงุดหงิด อ่อนเพลีย

- **ความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ในอนาคต:** เช่น ตรวจพบต่อมไทรอยด์โตหรือตรวจพบไทรอยด์แอนติบอดี

- **ผู้ที่มีปัญหาหรือมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ และ/หรือตรวจพบมีไขมันในเลือดผิดปกติ**

- **หญิงตั้งครรภ์:** มีประโยชน์ชัดเจน แนะนำให้การรักษา

สำหรับการตรวจไทรอยด์แอนติบอดี ได้แก่ anti-thyroid peroxidase (anti-TPO) และ anti-thyroglobulin มีประโยชน์และให้พิจารณาส่งตรวจเพื่อช่วยประเมินความเสี่ยงของเกิดภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ในอนาคต โดยแนะนำให้ตรวจ anti-TPO ก่อนเพื่อความคุ้มค่าในการตรวจ เพราะส่วนใหญ่จะมีผลบวก ทั้ง anti-TPO และ anti-thyroglobulin ในกรณี anti-TPO ให้ผลบวก

ไม่จำเป็นต้องตรวจ anti-thyroglobulin เพิ่ม ยกเว้นถ้าไม่มีข้อจำกัดเรื่องการส่งตรวจและค่าใช้จ่าย สามารถพิจารณาส่งตรวจได้ทั้ง anti-TPO และ anti-thyroglobulin ส่วนการตรวจอัลตราซาวนด์ ไทรอยด์ไม่มีความจำเป็นและไม่มีผลต่อการพิจารณาการรักษา

ผู้ที่มีภาวะบางอย่างที่ส่งผลต่อระดับ TSH ควรตรวจติดตามผลเลือดอีกครั้งภายใน 1-3 เดือน (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐานระดับ 3) หากยังพบความผิดปกติ อาจพิจารณาให้การรักษา โดยการพิจารณาการรักษาเป็นดังแผนภูมิที่ 1 ซึ่งมีรายละเอียดดังนี้

**1. ระดับ TSH มากกว่าหรือเท่ากับ 10 mIU/L** (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 2)

ควรพิจารณาให้การรักษาในกรณีดังต่อไปนี้

- มีอาการและอาการแสดงของภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์
- ตรวจไทรอยด์แอนติบอดีผลเป็นบวก
- ค่า TSH มีแนวโน้มสูงขึ้นเรื่อย ๆ ในระหว่างการติดตามผลเลือด
- ต่อมไทรอยด์โตกว่าปกติ
- หญิงมีบุตรยากและวางแผนที่จะตั้งครรภ์

**2. ระดับ TSH สูงกว่าค่าปกติแต่น้อยกว่า 10 mIU/L** (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 3)

ควรพิจารณาให้การรักษาในกรณีดังต่อไปนี้

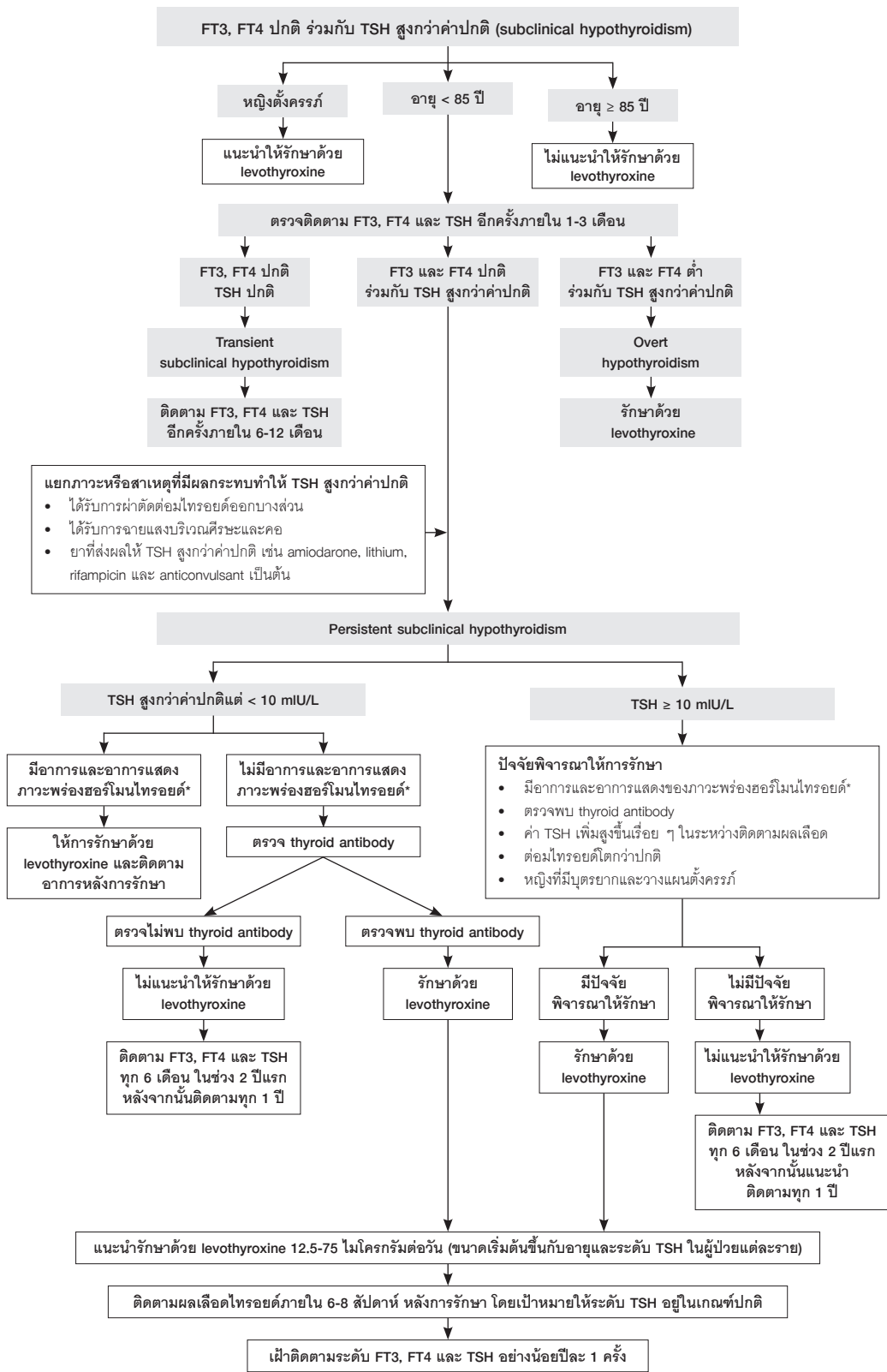
- มีอาการและอาการแสดงของภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ และควรติดตามผลว่าการรักษาทำให้อาการดังกล่าวดีขึ้นหรือไม่
- ตรวจพบไทรอยด์แอนติบอดีผลเป็นบวก

#### คำแนะนำที่ 3: คำแนะนำการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

- แนะนำตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์ (FT3/T3, FT4/T4 และ TSH) อีกครั้งในระยะเวลา 1-3 เดือน ก่อนให้การรักษา ยกเว้นในหญิงตั้งครรภ์ (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐานระดับ 3)

#### คำแนะนำที่ 4: คำแนะนำการรักษา

- ระดับ TSH มากกว่า 10 mIU/L ควรพิจารณาให้การรักษาในกรณีดังต่อไปนี้ (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 2)
  - มีอาการและอาการแสดงของภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์
  - ตรวจไทรอยด์แอนติบอดีผลเป็นบวก
  - ค่า TSH มีแนวโน้มสูงขึ้นเรื่อย ๆ ในระหว่างการติดตามผลเลือด
  - ต่อมไทรอยด์โตกว่าปกติ
  - หญิงมีบุตรยากและวางแผนที่จะตั้งครรภ์
- ระดับ TSH สูงกว่าค่าปกติแต่น้อยกว่า 10 mIU/L ควรพิจารณาให้การรักษาในกรณีดังต่อไปนี้ (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 3)
  - มีอาการและอาการแสดงของภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ และควรติดตามผลว่าการรักษาทำให้อาการดังกล่าวดีขึ้นหรือไม่
  - ตรวจพบไทรอยด์แอนติบอดีผลเป็นบวก



\*อาการของภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ ได้แก่ คิดช้าหรือหลงลืมมากขึ้น หงุดหงิด กาล้ำเนื้อเป็นตะคริว ชี้นิ้วนามากกว่าปกติ เสียงแหบ ผิวหนังผิดปกติหรือหนังตามวมที่ไม่ทราบสาเหตุ

**แผนภูมิที่ 1** แนวทางการตรวจหาสาเหตุและการรักษาภาวะ subclinical hypothyroidism

การรักษาแนะนำให้ฮอร์โมนไทรอกซิน (L-T4) วันละครั้ง ในขนาด 12.5-75 ไมโครกรัม ต่อวัน กรณีที่อายุมากกว่า 60 ปี หรือมีประวัติโรคหลอดเลือดหัวใจ แนะนำเริ่มยาในขนาดต่ำ (12.5 ไมโครกรัมต่อวัน) และเพิ่มขนาดยาอย่างช้า ๆ

แนะนำให้รับประทานยาในขณะที่ท้องว่าง เช่น หลังตื่นนอน หรือก่อนรับประทานอาหารเช้าอย่างน้อย 60 นาที หรือก่อนนอน หลีกเลี่ยงการรับประทานยาร่วมกับยาที่มีผลรบกวนการดูดซึม<sup>26,27</sup> เช่น แคลเซียมหรือผลิตภัณฑ์ที่มีแคลเซียมเป็นส่วนประกอบ, ธาตุเหล็ก, bile acid sequestrants, raloxifene, aluminum hydroxide หรือ ยาลดกรดกลุ่ม proton pump inhibitors เป็นต้น หากหลีกเลี่ยงไม่ได้ แนะนำให้รับประทานห่างกันอย่างน้อย 4 ชั่วโมง

เมื่อให้การรักษาด้วยฮอร์โมนไทรอกซินให้ติดตามระดับ TSH ทุก 4-12 สัปดาห์ เป้าหมายในการรักษาคือ ระดับ FT4 และ TSH อยู่ในเกณฑ์ปกติ โดยทั่วไปแนะนำให้รักษาระดับ TSH ให้น้อยกว่า 2.5 mIU/L<sup>3,22</sup> และเมื่อให้การรักษาจนได้เป้าหมายแล้วแนะนำให้ตรวจเลือดติดตามทุก 6-12 เดือน สำหรับในรายที่ไม่ได้รับการรักษาแนะนำให้ติดตามอาการและการเปลี่ยนแปลงของ TSH อย่างน้อย 3-6 เดือน (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 2) และหลังจากนั้นอย่างน้อยปีละ 1 ครั้งเมื่อ TSH อยู่ในเกณฑ์ปกติ (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 2) ในกรณีให้การรักษาเนื่องจากมีอาการของภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ ควรตรวจติดตามผลเลือดอย่างใกล้ชิด โดยแนะนำให้ตรวจติดตาม 1-2 เดือนหลังเริ่มรักษา และหากให้การรักษาอย่างน้อย 3-6 เดือนจนระดับ TSH อยู่ในเกณฑ์ปกติแต่อาการของภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ยังไม่ดีขึ้นแนะนำให้ตรวจติดตาม

#### คำแนะนำที่ 5: คำแนะนำการเฝ้าติดตาม

- แนะนำให้ติดตามอาการและการเปลี่ยนแปลงของ TSH อย่างน้อย 3-6 เดือน ในรายที่ยังไม่ได้รับการรักษา และหลังจากนั้นอย่างน้อยปีละ 1 ครั้ง เมื่อตรวจติดตามแล้ว ค่า TSH กลับมาอยู่ในเกณฑ์ปกติ (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 2)
- แนะนำตรวจ TSH หลังเริ่มการรักษาหรือปรับขนาดฮอร์โมนไทรอกซิน (LT-4) 4-12 สัปดาห์ หลังจากนั้นให้ตรวจติดตาม FT4 และ TSH ทุก 6-12 เดือน เมื่อรักษาจนได้เป้าหมาย (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 2)



## Subclinical hyperthyroidism

### คำจำกัดความ

**Subclinical hyperthyroidism** หมายถึง ความผิดปกติที่มีการเปลี่ยนแปลงของระดับ TSH ต่ำกว่าปกติ ในขณะที่ฮอร์โมนไทรอยด์ free T3 (FT3) และ/หรือ total T3 (T3) ร่วมกับ free T4 (FT4) และ/หรือ total T4 (T4) อยู่ในเกณฑ์ปกติ โดยผู้ป่วยจะมีหรือไม่มีอาการของภาวะไทรอยด์เป็นพิษก็ได้<sup>1,5,13,22,30-36</sup> แบ่งความผิดปกติออกเป็น 2 กลุ่ม ตามระดับ TSH<sup>5,31-36</sup> ได้แก่ mild หรือ grade 1 subclinical hyperthyroidism (TSH ต่ำกว่าค่าปกติแต่สูงกว่าหรือเท่ากับ 0.1 mIU/L (ระดับ TSH 0.1-0.4 mIU/L)) และ severe หรือ grade 2 subclinical hyperthyroidism (TSH < 0.1 mIU/L)

### สาเหตุ

การวินิจฉัยควรแยกสาเหตุที่เกิดจากการได้รับฮอร์โมนไทรอยด์จากภายนอกมากเกินไป (exogenous thyroid hormone) เช่น การได้รับฮอร์โมนไทรอยด์เพื่อรักษาภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ หรือการรักษามะเร็งที่ต่อมไทรอยด์ด้วยฮอร์โมนไทรอยด์เพื่อไม่ให้ก้อนมีขนาดใหญ่ขึ้น และแยกสาเหตุที่ทำให้ค่า TSH ลดลงชั่วคราว (transient subclinical hyperthyroidism)<sup>1,31</sup> ออกไปก่อน ซึ่งภาวะที่พบได้บ่อยมีดังนี้

1. โรคของต่อมไทรอยด์บางสาเหตุที่เกิดขึ้นชั่วคราว เช่น โรคไทรอยด์อักเสบบางชนิด (subacute thyroiditis, painless thyroiditis, postpartum thyroiditis)
  2. ภายหลังการรักษา Graves' disease ด้วยการให้ยาต้านไทรอยด์ ไอโอดีนรังสีหรือการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ออกบางส่วน
  3. การได้รับยาบางชนิด เช่น dopamine, dobutamine, amphetamine, bexarotene, bromocriptine, somatostatin analogues และกลุ่มยา glucocorticoid ในขนาดสูง
  4. Non-thyroidal illness หรือ euthyroid sick syndrome
  5. หญิงตั้งครรภ์ในระยะไตรมาสแรก
  6. โรคความผิดปกติของต่อมใต้สมองหรือไฮโปธาลามัส ที่ทำให้เกิดการขาด TSH หรือ TRH (Thyrotropin-releasing hormone)
  7. โรคทางจิตเวช
  8. สาเหตุอื่น ๆ ที่พบได้ไม่บ่อย เช่น ผู้ที่สูบบุหรี่ หรือชนชาติผิวดำหรือในบางเชื้อชาติ<sup>1,22</sup>
- สำหรับสาเหตุที่เกิดขึ้นถาวร (persistent subclinical hyperthyroidism) ส่วนใหญ่เกิดจากความผิดปกติในร่างกายของผู้ป่วยเอง (endogenous subclinical hyperthyroidism) และมักเกิดจาก Graves' disease (GD), toxic adenoma (TA) และ toxic multinodular goiter (TMNG)<sup>1,22</sup>

พบว่า GD เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดของผู้ที่มีอายุน้อยกว่า 65 ปีและอาศัยในพื้นที่ที่ได้รับสารไอโอดีนเพียงพอ ขณะที่ TA และ TMNG เป็นสาเหตุสำคัญในผู้ที่มีอายุมากกว่า 65 ปี และอาศัยในพื้นที่ที่ได้รับสารไอโอดีนไม่เพียงพอ<sup>37</sup>

การวินิจฉัยแยกโรคต้องอาศัยการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม<sup>31</sup> ซึ่งช่วยหาสาเหตุและส่งผลต่อการเลือกวิธีการรักษา ได้แก่ radioactive iodine uptake (RAIU), thyroid scintigraphy หรือ thyroid scan, TSH-receptor antibody เพื่อแยก GD, TA และ TMNG

- GD จะพบ normal diffuse thyroid scan ร่วมกับ RAIU สูง
- TMNG จะพบลักษณะ warm หรือ hot nodule(s) จาก thyroid scan
- การตรวจ color flow Doppler thyroid ultrasonography และ fine-needle aspiration biopsy (FNA) จะช่วยในการวางแผนการรักษาที่เหมาะสมในผู้ป่วยที่พบ thyroid nodule
- การตรวจพบ TSH-receptor antibody บ่งชี้ว่าสาเหตุมาจาก GD

## ระบาดวิทยา

อุบัติการณ์ของภาวะ endogenous subclinical hyperthyroidism พบได้ร้อยละ 0.6-11<sup>8,37,38</sup> ขึ้นกับค่าจุดตัดของระดับ TSH ที่ใช้ในแต่ละการศึกษา เช่น พบภาวะนี้ได้ร้อยละ 0.7 ถ้าใช้ระดับ TSH น้อยกว่า 0.1 mIU/L และพบได้ร้อยละ 1.8 ถ้าใช้ระดับ TSH น้อยกว่า 0.4 mIU/L<sup>39</sup> เป็นต้น นอกจากนี้อุบัติการณ์ยังแตกต่างกันตามอายุ เพศ เชื้อชาติ และภาวะขาดสารไอโอดีน โดยพบว่าอุบัติการณ์ของภาวะนี้สูงขึ้นในผู้สูงอายุ เพศหญิง ชนผิวดำ และในพื้นที่ที่ขาดสารไอโอดีน<sup>39-41</sup> รวมทั้งมีการศึกษาที่รายงานว่าภาวะ subclinical hyperthyroidism พบได้ถึงร้อยละ 15 ในผู้ที่มีอายุมากกว่า 75 ปี<sup>42</sup>

## ความสำคัญ<sup>1,30,32,43</sup>

ภาวะ subclinical hyperthyroidism ส่งผลกระทบต่อร่างกายดังนี้

**1. ผลต่อการเปลี่ยนเป็นภาวะไทรอยด์เป็นพิษ (overt hyperthyroidism)** ผู้ป่วยที่มีภาวะนี้มีโอกาสเปลี่ยนแปลงเป็นภาวะไทรอยด์เป็นพิษได้ แต่ลักษณะการดำเนินโรคไม่สามารถระบุได้แน่ชัด เนื่องจากผลการเฝ้าติดตามในผู้ป่วยแต่ละรายแตกต่างกัน โดยบางรายยังคงอยู่ในภาวะ subclinical hyperthyroidism ในขณะที่บางรายผลเลือดกลับมาอยู่ในเกณฑ์ปกติ และอีกส่วนหนึ่งเปลี่ยนแปลงเป็นภาวะไทรอยด์เป็นพิษ ทั้งนี้ขึ้นกับระดับ TSH ในเลือดและระยะเวลาที่เฝ้าติดตาม เช่น grade 1 subclinical hyperthyroidism (ระดับ TSH 0.1-0.4 mIU/L) มีโอกาสเปลี่ยนเป็นภาวะไทรอยด์เป็นพิษได้ร้อยละ 0.5-0.7 เมื่อเฝ้าติดตามเป็นเวลา 7 ปี<sup>41</sup> ในทางตรงกันข้าม grade 2 subclinical hyperthyroidism (ระดับ TSH น้อยกว่า 0.1 mIU/L) ในแต่ละปีมีโอกาสเปลี่ยนเป็นภาวะไทรอยด์เป็นพิษร้อยละ 5-8<sup>44,45</sup>



**2. ผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด**<sup>1,22,30,35</sup> การศึกษาส่วนใหญ่แสดงให้เห็นว่าภาวะ subclinical hyperthyroidism ส่งผลให้เกิดความผิดปกติในระบบหัวใจและหลอดเลือด เช่น ซีพจรเต้นเร็ว ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ เช่น atrial fibrillation (AF), premature atrial beats และ premature ventricular beats ความดันโลหิตสูง กล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายหนาตัว และผลต่อ diastolic function แต่ไม่มีผลต่อ systolic function รวมถึงเพิ่มอัตราการตายจากโรคหัวใจ สำหรับอัตราการเกิด AF ใน subclinical hyperthyroidism และภาวะไทรอยด์เป็นพิษไม่มีความแตกต่างกัน แต่แตกต่างจากภาวะ euthyroidism กล่าวคือ อัตราการเกิด AF ใน subclinical hyperthyroidism คือ ร้อยละ 13 ในภาวะไทรอยด์เป็นพิษ คือ ร้อยละ 14 และในภาวะ euthyroidism คือ ร้อยละ 2 ข้อมูลในปัจจุบันพบว่า subclinical hyperthyroidism เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะแบบต่าง ๆ และเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด heart failure โดยเฉพาะในคนที่ เป็น grade 2 subclinical hyperthyroidism (ระดับ TSH น้อยกว่า 0.1 mIU/L) และมีอายุเกิน 65 ปีขึ้นไป<sup>46-48</sup> การศึกษาเกี่ยวกับประโยชน์ของการรักษา subclinical hyperthyroidism ต่อระบบหัวใจมีจำกัด ส่วนใหญ่เป็นการศึกษาขนาดเล็ก ซึ่งแสดงให้เห็นว่าการรักษาอาจช่วยเปลี่ยนการเต้นหัวใจผิดจังหวะแบบ AF กลับเป็นจังหวะปกติ (sinus rhythm) ลดอัตราการเต้นของหัวใจ ลด cardiac output ลด left ventricular mass ลดความถี่ในการเกิด pre-mature atrial และ ventricular beats

**3. ผลต่อระบบกระดูกและกล้ามเนื้อ** ภาวะ subclinical hyperthyroidism เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุนและกระดูกหัก เนื่องจากมีการเพิ่มการทำงานของเซลล์ osteoclast ทำให้มีการหมุนเวียนกระดูกเพิ่มขึ้น ส่งผลให้สูญเสียมวลกระดูกมากขึ้นหรือค่า bone mineral density (BMD) ลดลง แต่ผลกระทบบดังกล่าวพบเฉพาะในหญิงวัยหมดประจำเดือนเท่านั้น<sup>49-52</sup> การศึกษาในปี ค.ศ. 2001 พบว่าผู้หญิงที่มีอายุมากกว่า 60 ปีขึ้นไปที่มีระดับ TSH น้อยกว่า 0.1 mIU/L มีโอกาสเกิดกระดูกสันหลังหักเพิ่มขึ้น 4 เท่า และกระดูกสะโพกหักเพิ่มขึ้น 3 เท่า แต่ไม่พบความเสี่ยงของกระดูกหักเพิ่มขึ้นถ้าระดับ TSH อยู่ระหว่าง 0.1-0.5 mIU/L<sup>53</sup> สำหรับประโยชน์จากการรักษา บางการศึกษาแสดงให้เห็นว่าหลังการรักษาจะช่วยลดการสูญเสียมวลกระดูก<sup>54</sup> แต่ยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบอัตราการเกิดกระดูกหักในกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับการรักษา

**4. ผลต่อคุณภาพชีวิตและภาวะสมองเสื่อม**<sup>31,36</sup> ข้อมูลจากการศึกษาในผู้ใหญ่พบว่าภาวะ subclinical hyperthyroidism เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดอาการของภาวะไทรอยด์เป็นพิษ และการเปลี่ยนแปลงทางอารมณ์ ได้แก่ อาการใจสั่น ซึ้อร้อน หงุดหงิดง่าย วิตกกังวล รวมทั้งส่งผลต่อคุณภาพชีวิต แต่ไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อความจำเสื่อม, cognitive function และภาวะสมองเสื่อม

## การตรวจคัดกรอง<sup>1</sup>

ปัจจุบันไม่แนะนำให้เจาะเลือดเพื่อคัดกรองภาวะ subclinical hyperthyroidism ในผู้ที่มีสุขภาพแข็งแรงหรือไม่มีอาการผิดปกติ เนื่องจากไม่มีความคุ้มค่าและไม่ได้ประโยชน์ในการส่งตรวจ อย่างไรก็ตาม แนะนำให้ส่งตรวจในกรณีที่มีข้อบ่งชี้ เช่น การตรวจพบหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด tachyarrhythmia หรือ atrial fibrillation

## การวินิจฉัย<sup>1,30,31,33</sup>

การวินิจฉัยอาศัยผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่พบระดับ TSH ต่ำกว่าปกติ โดยที่ค่า T3 หรือ FT3 และ T4 หรือ FT4 อยู่ในเกณฑ์ปกติ และก่อนให้การวินิจฉัยควรตรวจซ้ำอีกครั้งภายใน 3-6 เดือน เนื่องจากผู้ป่วยส่วนหนึ่ง (ร้อยละ 50) อาจมีผลเลือดกลับเป็นปกติโดยที่ยังไม่ได้รับการรักษาใด ๆ หรือในบางภาวะอาจส่งผลให้เกิด subclinical hyperthyroidism เพียงชั่วคราว

เมื่อติดตามพบว่าผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่ม grade 1 subclinical hyperthyroidism (ระดับ TSH 0.1-0.4 mIU/L) ส่วนใหญ่พบว่าผลเลือดกลับมาอยู่ในเกณฑ์ปกติ ส่วน grade 2 subclinical hyperthyroidism (ระดับ TSH < 0.1 mIU/L) มีแนวโน้มที่จะเปลี่ยนเป็นโรคไทรอยด์เป็นพิษ นอกจากนี้การตรวจเพิ่มเติม ได้แก่ คลื่นไฟฟ้าหัวใจ (electrocardiography หรือ ECG) การวัดการเต้นหัวใจตลอด 24 ชั่วโมง (Holter ECG) และ Doppler echocardiography จะช่วยประเมินความเสี่ยงของภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะและการทำงานของหัวใจ

ภาวะ grade 2 subclinical hyperthyroidism (ระดับ TSH < 0.1 mIU/L) อาจพิจารณาตรวจ RAIU และ BMD โดยเฉพาะในผู้สูงอายุหรือหญิงวัยหมดประจำเดือน หรือในผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก

การส่งตรวจเพิ่มเติมจะมีประโยชน์ในการพิจารณาให้การรักษาอย่างเหมาะสม โดยมีคำแนะนำดังนี้

### 1. การตรวจ RAIU

- แนะนำตรวจกรณี grade 2 subclinical hyperthyroidism (ระดับ TSH < 0.1 mIU/L) (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐานระดับ 2)
- พิจารณาตรวจในกรณี grade 1 subclinical hyperthyroidism (ระดับ TSH 0.1-0.4 mIU/L) (น้ำหนักคำแนะนำ +/-, คุณภาพหลักฐานระดับ 2)

### 2. ตรวจ BMD

- แนะนำตรวจกรณี grade 2 subclinical hyperthyroidism (ระดับ TSH < 0.1 mIU/L) และอายุมากกว่า 65 ปี หรือในหญิงวัยหมดประจำเดือน (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐานระดับ 2)



## 116 + คำแนะนำสำหรับภาวะความผิดปกติของต่อมไทรอยด์ พ.ศ. ๒๕๖๘

- พิจารณาตรวจในกรณี grade 1 subclinical hyperthyroidism (ระดับ TSH 0.1-0.4 mIU/L) และอายุมากกว่า 65 ปี หรือในหญิงวัยหมดประจำเดือน (น้ำหนักคำแนะนำ +/-, คุณภาพหลักฐานระดับ 2)

- พิจารณาตรวจในกรณี grade 2 subclinical hyperthyroidism (ระดับ TSH < 0.1 mIU/L) และอายุน้อยกว่า 65 ปี (น้ำหนักคำแนะนำ +/-, คุณภาพหลักฐานระดับ 2)

กรณีไม่สามารถวินิจฉัยสาเหตุของ subclinical hyperthyroidism ได้จากประวัติและการตรวจร่างกาย หรือไม่สามารถแยกสาเหตุระหว่าง GD, TA หรือ TMNG การตรวจ thyroid scan จะมีประโยชน์ในการช่วยวินิจฉัยแยกโรค การตัดสินใจเลือกวิธีการรักษาที่เหมาะสม เช่น การรักษาด้วยไอโอดีนรังสีในกรณี TA หรือ TMNG จะส่งผลให้โรคหายขาดกว่าการรักษาด้วยยาต้านไทรอยด์

### คำแนะนำที่ 6: คำแนะนำการวินิจฉัย

- วินิจฉัย subclinical hyperthyroidism เมื่อผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบระดับ TSH ต่ำกว่าค่าปกติ ร่วมกับระดับ T3 หรือ FT3 และ T4 หรือ FT4 อยู่ในเกณฑ์ปกติ

### คำแนะนำที่ 7: การส่งตรวจ radioactive iodine uptake (RAIU)

- แนะนำตรวจกรณี grade 2 subclinical hyperthyroidism (ระดับ TSH < 0.1 mIU/L) (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐานระดับ 2)

- พิจารณาตรวจในกรณี grade 1 subclinical hyperthyroidism (ระดับ TSH 0.1-0.4 mIU/L) (น้ำหนักคำแนะนำ +/-, คุณภาพหลักฐานระดับ 2)

### คำแนะนำที่ 8: การส่งตรวจ BMD

- แนะนำตรวจกรณี grade 2 subclinical hyperthyroidism (ระดับ TSH < 0.1 mIU/L) และอายุมากกว่า 65 ปี หรือในหญิงวัยหมดประจำเดือน (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐานระดับ 2)

- พิจารณาตรวจในกรณี grade 1 subclinical hyperthyroidism (ระดับ TSH 0.1-0.4 mIU/L) และอายุมากกว่า 65 ปี หรือในหญิงวัยหมดประจำเดือน (น้ำหนักคำแนะนำ +/-, คุณภาพหลักฐานระดับ 2)

- พิจารณาตรวจในกรณี grade 2 subclinical hyperthyroidism (ระดับ TSH < 0.1 mIU/L) และอายุน้อยกว่า 65 ปี (น้ำหนักคำแนะนำ +/-, คุณภาพหลักฐานระดับ 2)

## การรักษาและติดตาม<sup>1,30-32,43</sup>

แนะนำให้รักษาด้วยการรับประทานยาต้านไทรอยด์ เช่น methimazole (MMI) ในขนาดต่ำ 5-10 มิลลิกรัมต่อวัน<sup>31</sup> อย่างไรก็ตามการให้ยาต้านไทรอยด์เพื่อรักษาภาวะ subclinical hyperthyroidism ถึงแม้จะปลอดภัยสูงแต่ก็ยังมีความเสี่ยงต่อผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์จากยา

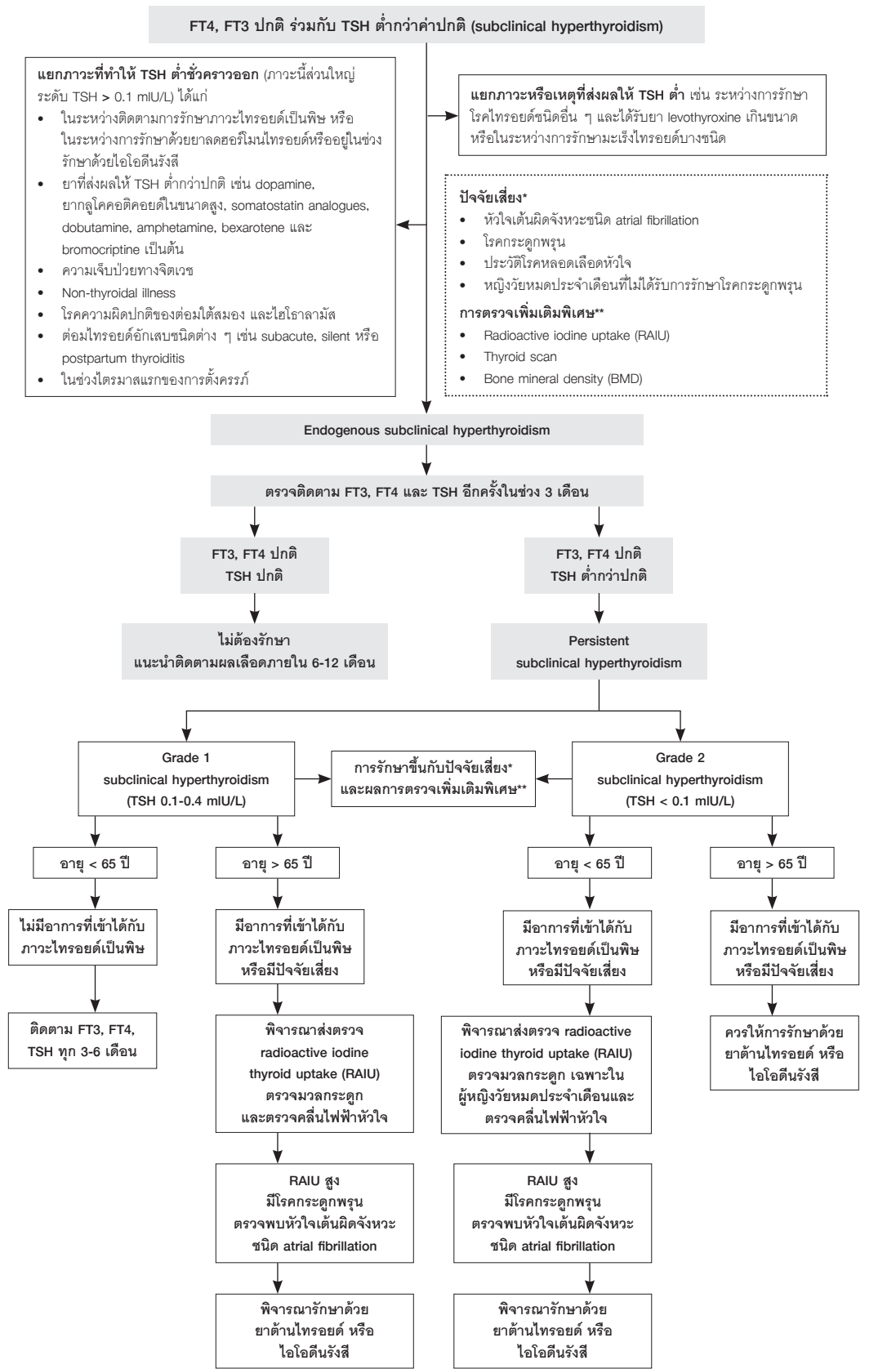
เช่น ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (agranulocytosis), การแพ้ยาชนิดรุนแรง และการเกิดตับอักเสบ ดังนั้นการรักษาจึงควรพิจารณาให้เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย โดยขึ้นกับสาเหตุของการเกิด subclinical hyperthyroidism, อาการของภาวะไทรอยด์เป็นพิษ, ผลกระทบที่อาจเกิดขึ้น หากไม่ได้รับการรักษา นอกจากนี้ยังมีปัจจัยอื่นที่สำคัญในการพิจารณาการรักษา ได้แก่ อายุ ระดับ TSH ประวัติโรคหลอดเลือดหัวใจ อาการและอาการแสดงของภาวะไทรอยด์เป็นพิษ ความเสี่ยงของการเกิดโรคกระดูกพรุน และความเสี่ยงของการเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะแบบ atrial fibrillation

แนวทางการวินิจฉัยและรักษาแสดงดังแผนภูมิที่ 2 โดยคำแนะนำให้รักษากรณี grade 2 subclinical hyperthyroidism (TSH < 0.1 mIU/L) และมีปัจจัยเสี่ยงต่อไปนี้อย่างน้อย 1 ข้อ (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 2) ได้แก่ ตรวจพบมี RAIU สูง อายุมากกว่า 65 ปี หญิงวัยหมดประจำเดือนที่ตรวจพบโรคกระดูกพรุน และผู้ที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะแบบ atrial fibrillation

กรณีที่ผลการตรวจเพิ่มเติมเพื่อแยกสาเหตุของ subclinical hyperthyroidism เข้าได้ กับ TA และ TMNG มีแนวโน้มพิจารณาการรักษาด้วยไอโอดีนรังสีหรือการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ ออกบางส่วนมากกว่าการใช้ยาต้านไทรอยด์ โดยเฉพาะในผู้ที่มีอายุมากกว่า 65 ปี<sup>31</sup>

#### คำแนะนำที่ 9: คำแนะนำการรักษา

- แนะนำรักษา กรณี TSH < 0.1 mIU/L และมีปัจจัยเสี่ยงต่อไปนี้อย่างน้อย 1 ข้อ (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 2) ได้แก่
  - ตรวจพบมี RAIU สูง
  - อายุมากกว่า 65 ปี
  - หญิงวัยหมดประจำเดือนที่ตรวจพบโรคกระดูกพรุน
  - ผู้ที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะแบบ atrial fibrillation



แผนภูมิที่ 2 แนวทางการตรวจหาสาเหตุและการรักษาภาวะ subclinical hyperthyroidism

**เอกสารอ้างอิง**

1. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet*. 2012; 379(9821):1142-54.
2. Wilson GR, Curry RW Jr. Subclinical Thyroid Disease. *Am Fam Physician*. 2005;72(8):1517-24.
3. Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2013;2(4):215-228.
4. Peeters RP. Subclinical Hypothyroidism. *N Engl J Med*. 2017;376(26):2556-65.
5. Hashimoto K. Update on subclinical thyroid dysfunction. *Endocr J*. 2022;69(7):725-738.
6. Fatourechi V. Subclinical hypothyroidism: An update for primary care physicians. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(1):65-71.
7. Cappola AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(6):2438-44.
8. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med*. 2000;160:526-34
9. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995; 43(1): 55-68.
10. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, et al. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1991;34(1):77-83.
11. Kabadi UM. 'Subclinical hypothyroidism'. Natural course of the syndrome during a prolonged follow-up study. *Arch Intern Med*. 1993;153(8):957-61.
12. Huber G, Staub JJ, Meier C, et al. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(7):3221-6.
13. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA*. 2004;291(2):228-38.
14. Owen PJ, Sabit R, Lazarus JH. Thyroid disease and vascular function. *Thyroid*. 2007;17(6):519-24.
15. Luboshitzky R, Aviv A, Herer P, Lavie L. Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid*. 2002;12(5):421-5.
16. Biondi B. Cardiovascular effects of mild hypothyroidism. *Thyroid*. 2007;17(7):625-30.
17. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA*. 2006;295(9):1033-41.
18. Rodondi N, Aujesky D, Vittinghoff E, Cornuz J, Bauer DC. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Am J Med*. 2006;119(7):541-51.
19. Ochs N, Auer R, Bauer D, et al. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med*. 2008;148(11):832-45.



20. Singh S, Duggal J, Molnar J, Maldonado F, Barsano CP, Arora R. Impact of subclinical thyroid disorders on coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2008;125(1):41-8.
21. Razvi S, Shakoor A, Vanderpump M, Weaver JU, Pearce SH. The influence of age on the relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(8):2998-3007.
22. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev.* 2008;29(1):76-131.
23. de Jongh RT, Lips P, van Schoor NM, et al. Endogenous subclinical thyroid disorders, physical and cognitive function, depression, and mortality in older individuals. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(4):545-54.
24. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid.* 2002;12(1):63-8.
25. Benhadi N, Wiersinga WM, Reitsma JB, Vrijkotte TG, Bonsel QJ. Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death. *Eur J Endocrinol.* 2009;160(6):985-91.
26. Khandelwal D, Tandon N. Overt and subclinical hypothyroidism; Who to Treat and How. *Drugs.* 2012;72(1):17-33.
27. Liwanpo L, Hershman JM. Conditions and drugs interfering with thyroxine absorption. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(6):781-92.
28. Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(12): 4575-4582.
29. Atzmon G, Barzilai N, Hollowell JG, et al. Extreme longevity is associated with increased serum thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(4):1251-4.
30. Cooper DS. Approach to the patient with subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(1):3-9.
31. Biondi B, Bartalena L, Cooper DS, Hegedüs L, Laurberg P, Kahaly GJ. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J.* 2015;4(3):149-63.
32. Mitchell AL, Pearce SH. How should we treat patients with low serum thyrotropin concentrations? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010; 72(3):292-6.
33. Tsai K, Leung AM. Subclinical Hyperthyroidism: A Review of the Clinical Literature. *Endocr Pract.* 2021; 27(3): 254-260.
34. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2016; 26(10): 1343-421.

35. Biondi B, Palmieri EA, Klain M, Schlumberger M, Filetti S, Lombardi G. Subclinical hyperthyroidism: clinical features and treatment options. *Eur J Endocrinol*. 2005;152(1):1-9.
36. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid*. 2011;21(6):593-646.
37. Bülow Pedersen I, Knudsen N, Jørgensen T, Perrild H, Ovesen L, Laurberg P. Large differences in incidences of overt hyper- and hypothyroidism associated with a small difference in iodine intake: a prospective comparative register-based population survey. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(10):4462-9.
38. Marqusee E, Haden ST, Utiger RD. Subclinical thyrotoxicosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1998;27(1):37-49.
39. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988-1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(2):489-99.
40. Vejbjerg P, Knudsen N, Perrild H, et al. Lower prevalence of mild hyperthyroidism related to a higher iodine intake in the population: prospective study of a mandatory iodization programme. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71(3):440-5.
41. Vadiveloo T, Donnan PT, Cochrane L, Leese GP. The Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS): the natural history of endogenous subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):1-8.
42. Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Martino E, et al. The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: the Pescopagano survey. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84(2):561-6.
43. Wartofsky L. Management of subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):59-61.
44. Schouten BJ, Brownlie BEW, Frampton CM, Turner JG. Subclinical thyrotoxicosis in an outpatient population - predictors of outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;74(2):257-61.
45. Rosario PW. The natural history of subclinical hyperthyroidism in patients below the age of 65 years. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;68(3):491-2.
46. Vadiveloo T, Donnan PT, Cochrane L, Leese GP. The Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS): morbidity in patients with endogenous subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(5):1344-51.
47. Gencer B, Collet TH, Virgini V, et al. Thyroid Studies Collaboration: Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts. *Circulation*. 2012;126(9):1040-9.
48. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, et al. Subclinical and overt thyroid dysfunction and risk of all-cause mortality and cardiovascular events: a large population study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(7):2372-82.
49. Faber J, Jensen IW, Petersen L, Nygaard B, Hegedus L, Siersbaek-Nielsen K. Normalization of



serum thyrotropin by mean of radioiodine treatment in subclinical hyperthyroidism: effect of bone loss in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998;48(3):285-90.

50. Kumeda Y, Inaba M, Tahara H, Kurioka Y, Ishikawa T, Morii H, Nishizawa Y. Persistent increase in bone turnover in Graves' patients with subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85(11):4157-61.
51. Grimnes G, Emaus N, Joakimsen RM, Figenschau Y, Jorde R. The relationship between serum TSH and bone mineral density in men and postmenopausal women: the Tromso study. *Thyroid*. 2008;18(11):1147-555.
52. Tauchmanova L, Nuzzo V, Del Puente A, et al. Reduced bone mass detected by bone quantitative ultrasonometry and DEXA in pre- and postmenopausal women with endogenous subclinical hyperthyroidism. *Maturitas*. 2004; 48(3):299-306.
53. Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, Stone KL. Risk for the study of osteoporotic fractures. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann Intern Med*. 2001; 134(7):561-8.
54. Mudde AH, Howben AJ, Nieuwenhuijzen Kruseman AC. Bone metabolism during anti-thyroid drug treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994;41(4):421-4.

ภาคผนวก

# มะเร็งที่ต่อมไทรอยด์

## บทนำ

อุบัติการณ์ของมะเร็งที่ต่อมไทรอยด์มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง<sup>1</sup> ซึ่งเป็นผลจากการใช้วิธีตรวจทางรังสีวินิจฉัยที่มีความแม่นยำสูงขึ้น<sup>2,3</sup> อย่างไรก็ตามแม้อุบัติการณ์จะเพิ่มขึ้นแต่อัตราการรอดชีวิตหลังการวินิจฉัยโดยเฉลี่ยยังสูงถึงร้อยละ 98.5<sup>1</sup>

## ชนิดของมะเร็งที่ต่อมไทรอยด์

แบ่งออกเป็น 2 ประเภทหลัก ได้แก่

### 1. มะเร็งที่เกิดมาจาก follicular cell ได้แก่

- Differentiated thyroid carcinoma ประกอบด้วย Papillary thyroid carcinoma (ร้อยละ 84), Follicular thyroid carcinoma (ร้อยละ 4) และ Oncocytic thyroid carcinoma (ร้อยละ 2)

- Poorly differentiated thyroid carcinoma (ร้อยละ 5) เป็นมะเร็งที่ต่อมไทรอยด์ที่มีการพยากรณ์โรคอยู่ระหว่าง Differentiated thyroid carcinoma และ Anaplastic thyroid carcinoma

- Anaplastic thyroid carcinoma (ร้อยละ 1) เป็นมะเร็งที่ต่อมไทรอยด์ที่มีความรุนแรงที่สุดเนื่องจากมีอัตราการเสียชีวิตสูง

### 2. มะเร็งที่เกิดจาก C-cell ได้แก่ Medullary thyroid carcinoma (ร้อยละ 4)<sup>4</sup>

## การรักษา Differentiated thyroid carcinoma

ประกอบด้วย การผ่าตัด การรักษาด้วยไอโอดีนรังสี (radioactive iodine) และ TSH suppression ด้วยการให้ฮอร์โมนไทรอกซิน (Levothyroxine หรือ L-T4)

### การผ่าตัด

ก่อนการผ่าตัด ผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งที่ต่อมไทรอยด์ควรได้รับการตรวจอัลตราซาวนด์ทั้งต่อมไทรอยด์และต่อมน้ำเหลืองที่คอเพื่อประเมินการกระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลือง ซึ่งจะช่วยในการตัดสินใจว่าควรผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองด้วยหรือไม่ หากต้องผ่าตัด ควรกำหนดขอบเขตการผ่าตัดที่เหมาะสม เพราะการผ่าตัดที่มากเกินไปอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนให้แก่ผู้ป่วย

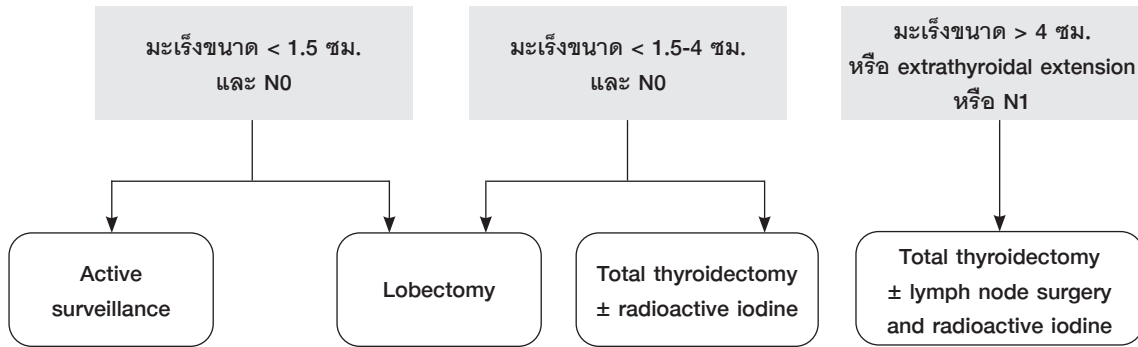
ชนิดของการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ แบ่งได้เป็น lobectomy หรือ total thyroidectomy เนื่องจากการผ่าตัดต่อมไทรอยด์มีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนได้โดยเฉพาะการผ่าตัด total thyroidectomy ดังนั้นในผู้ป่วยที่ขนาดของมะเร็งไม่เกิน 4 ซม. ไม่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง และไม่มี extrathyroidal extension การผ่าตัดเพียง lobectomy ถือเป็นทางเลือกที่เหมาะสมในผู้ป่วยบางรายได้

การผ่าตัดต่อมน้ำเหลือง แนะนำให้ผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองที่สงสัยว่ามีการกระจายของมะเร็ง ส่วนการผ่าตัดด้วยวิธี prophylactic central neck dissection แนะนำเฉพาะในกรณีที่มีขนาดเนื้องอกเกิน 4 ซม. หรือมีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองด้านข้าง (lateral neck nodes)

นอกจากการผ่าตัดแล้ว ปัจจุบันมีการเลือกใช้วิธี active surveillance ซึ่งเป็นการติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดโดยไม่ได้ให้การรักษาใด ๆ ในขณะนั้น และหากมีการดำเนินโรคที่เป็นมากขึ้น จึงค่อยให้การรักษาที่เหมาะสมทันที ซึ่งการใช้วิธีนี้ช่วยลดการผ่าตัดที่ไม่จำเป็น จากการศึกษาในประเทศญี่ปุ่นพบว่ามะเร็งที่ต่อมไทรอยด์ชนิด papillary thyroid microcarcinoma มีการพยากรณ์โรคที่ดี โดยเมื่อติดตามผู้ป่วยที่ไม่ได้รักษา มีเพียงร้อยละ 15.9 ที่ก้อนโตขึ้น ร้อยละ 3.4 กระจายไปต่อมน้ำเหลือง และไม่พบว่ามี distant metastasis เช่นเดียวกับผลการศึกษาจากประเทศสหรัฐอเมริกาที่พบว่ามะเร็งที่มีขนาดน้อยกว่า 1.5 ซม. มีผลการศึกษาคัล้ายคลึงกับผลการศึกษาในประเทศญี่ปุ่น การเลือกวิธี active surveillance ควรพิจารณาจาก 3 ปัจจัย ได้แก่ ลักษณะของมะเร็งจากอัลตราซาวนด์ ลักษณะของผู้ป่วย และความพร้อมของทีมแพทย์ ดังตารางที่ 1<sup>5</sup> และแผนภูมิที่ 1

ตารางที่ 1 ปัจจัยที่ใช้ในการพิจารณาเลือกวิธี active surveillance ในผู้ป่วยมะเร็งที่ต่อมไทรอยด์

ลักษณะของมะเร็งจากอัลตราซาวนด์	ลักษณะของผู้ป่วย	ความพร้อมของทีมแพทย์
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ก้อนเดี่ยว</li> <li>• ขอบเขตชัดเจน</li> <li>• มีไทรอยด์ปกติล้อมรอบอย่างน้อย 2 มม.</li> <li>• ไม่มี extrathyroidal extension</li> <li>• ไม่มีการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองหรืออวัยวะอื่น</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• อายุมากกว่า 60 ปี</li> <li>• ยอมรับว่าถ้าเป็นมากขึ้นต้องผ่าตัด</li> <li>• ติดตามการรักษาได้สม่ำเสมอ</li> <li>• มีโรคร่วมรุนแรงที่ไม่เหมาะสมที่จะเข้ารับการผ่าตัด</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• มีทีมที่มีความพร้อม</li> <li>• อัลตราซาวนด์คุณภาพสูง</li> <li>• การเก็บข้อมูลที่ดี</li> <li>• หากผู้ป่วยไม่มาตามนัด มีระบบติดตามผู้ป่วยที่ชัดเจน</li> </ul>



**แผนภูมิที่ 1** แสดงแนวทางการรักษามะเร็งที่ต่อมไทรอยด์โดยพิจารณาจากขนาดของมะเร็งและการกระจาย

### การประเมินความรุนแรงมะเร็งที่ต่อมไทรอยด์

#### 1. TNM staging (ตารางที่ 2) เพื่อประเมินอัตราการเสียชีวิต<sup>6</sup>

- ระยะที่ I จะมี 10-year disease specific survival ร้อยละ 98-100
- ระยะที่ II จะมี 10-year disease specific survival ร้อยละ 85-95
- ระยะที่ III จะมี 10-year disease specific survival ร้อยละ 60-70
- ระยะที่ IV จะมี 10-year disease specific survival น้อยกว่าร้อยละ 50

#### ตารางที่ 2 แสดง TNM staging ของมะเร็งต่อมไทรอยด์

##### *Differentiated thyroid cancer*

Age at diagnosis	T category	N category	M category	Stages
< 55 yrs	Any T	Any N	M0	I
	Any T	Any N	M1	II
≥ 55 yrs	T1	N0/NX	M0	I
	T1	N1	M0	II
	T2	N0/NX	M0	I
	T2	N1	M0	II
	T3a/T3b	ANY N	M0	II
	T4a	ANY N	M0	III
	T4b	ANY N	M0	IVA
	Any T	ANY N	M1	IVB

T Category	T Criteria
<b>TX</b>	Primary tumor cannot be assessed
<b>T0</b>	No evidence of primary tumor
<b>T1</b>	Tumor $\leq$ 2 cm in greatest dimension limited to the thyroid
<b>T1a</b>	Tumor $\leq$ 1 cm in greatest dimension limited to the thyroid
<b>T1b</b>	Tumor $>$ 1 cm but $\leq$ 2 cm in greatest dimension, limited to the thyroid
<b>T2</b>	Tumor $>$ 2 cm but $\leq$ 4 cm in greatest dimension limited to the thyroid
<b>T3*</b>	Tumor $>$ 4 cm limited to the thyroid, or gross extrathyroidal extension invading only strap muscles
<b>T3a</b>	Tumor $>$ 4 cm limited to the thyroid
<b>T3b</b>	Gross extrathyroidal extension invading only strap muscles (sternohyoid, sternothyroid, thyrohyoid, or omohyoid muscles) from a tumor of any size
<b>T4</b>	Includes gross extrathyroidal extension into major neck structures
<b>T4a</b>	Gross extrathyroidal extension invading subcutaneous soft tissues, larynx, trachea, esophagus, or recurrent laryngeal nerve from a tumor of any size
<b>T4b</b>	Gross extrathyroidal extension invading prevertebral fascia or encasing carotid artery or mediastinal vessels from a tumor of any size

**Note:** All categories may be subdivided: (s) solitary tumor and (m) multifocal tumor (the largest tumor determines the classification).

N Category	N Criteria
<b>NX</b>	Regional lymph nodes cannot be assessed
<b>N0</b>	No evidence of regional lymph nodes metastasis
<b>N0a</b>	One or more cytological or histologically confirmed benign lymph node
<b>N0b</b>	No radiologic or clinical evidence of locoregional lymph node metastasis
<b>N1</b>	Metastasis to regional nodes
<b>N1a</b>	Metastasis to level VI or VII (pretracheal, paratracheal, or prelaryngeal/Delphian or upper mediastinal) lymph nodes. This can be unilateral or bilateral disease
<b>N1b</b>	Metastasis to unilateral, bilateral, or contralateral lateral neck lymph nodes (Levels I, II, III, IV, or V) or retropharyngeal lymph nodes

M Category	M Criteria
<b>M0</b>	No distant metastasis
<b>M1</b>	Distant metastasis



**ATA risk stratification** เพื่อประเมินโอกาสการกลับเป็นซ้ำ ดังตารางที่ 3<sup>4</sup>

ตารางที่ 3 แสดง ATA risk stratification

ATA-risk	ลักษณะของมะเร็งและการกระจาย	ความเสี่ยงการกลับเป็นซ้ำ (ร้อยละ)
<b>Low</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• No metastases</li><li>• All macroscopic tumor resected</li><li>• No aggressive histology</li><li>• No vascular invasion</li><li>• No radioactive iodine uptake outside thyroid bed</li><li>• ≤ 5 pathologic lymph nodes</li></ul>	< 5
<b>Intermediate</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Microscopic invasion to perithyroidal tissue and/or strap muscles</li><li>• &gt; 5 pathologic lymph nodes</li><li>• Aggressive histology</li><li>• Vascular invasion</li><li>• Multifocal micropapillary thyroid cancer with <i>BRAF</i> gene variant</li></ul>	10-20
<b>High</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Macroscopic invasion of critical neck structures</li><li>• Incomplete resection with gross residual disease</li><li>• Distant metastases</li><li>• Pathologic lymph node &gt; 3 cm</li><li>• Follicular thyroid carcinoma with extensive vascular invasion</li></ul>	30-55

**การรักษาด้วยไอโอดีนรังสี (radioactive iodine)**

ไอโอดีนรังสีช่วยทำลายมะเร็งที่อาจหลงเหลือหลังการผ่าตัด เพื่อลดอัตราการเกิดโรคซ้ำ และเพิ่ม disease-specific survival ให้ดีขึ้น นอกจากนี้ยังช่วยกำจัดเนื้อไทรอยด์ปกติที่ยังเหลืออยู่หลังการผ่าตัด ทำให้ติดตามผลการรักษาแม่นยำยิ่งขึ้น หลังผ่าตัดควรติดตามระดับไทโรโกลบูลิน (Thyroglobulin หรือ Tg) เพราะไทโรโกลบูลินเป็นโปรตีนที่ผลิตจากต่อมไทรอยด์เท่านั้น (ทั้งไทรอยด์ปกติและมะเร็งที่ต่อมไทรอยด์ชนิด well-differentiated) ซึ่งเป็น tumor marker ที่สามารถบ่งบอกได้ว่ามีมะเร็งที่ต่อมไทรอยด์หลงเหลืออยู่ในร่างกายหรือไม่ หลังการผ่าตัด total thyroidectomy

ในการตรวจไทโรโกลบูลินในมะเร็งที่ต่อมไทรอยด์ชนิด well-differentiated ควรตรวจแอนติบอดีต่อไทโรโกลบูลิน (anti-thyroglobulin หรือ anti-Tg) ควบคู่ไปด้วย เนื่องจาก anti-Tg จะทำให้ระดับไทโรโกลบูลินต่ำกว่าความเป็นจริง โดยเฉพาะเมื่อใช้การตรวจด้วยวิธี immunometric

assays เช่น immunoradiometric assays หรือ immunochemiluminometric assays ซึ่งเป็นวิธีตรวจที่แพร่หลายรวมถึงในประเทศไทย โดยพบว่าผู้ป่วยมะเร็งที่ต่อมไทรอยด์ชนิด well-differentiated มี anti-Tg ร่วมด้วยร้อยละ 25-30<sup>7</sup>

การได้รับไอโอดีนรังสีในปริมาณที่เกินความจำเป็น อาจส่งผลกระทบต่อผู้ป่วย เช่น ภาวะมีบุตรยาก การอักเสบของต่อมน้ำลาย การอักเสบของต่อมน้ำตา และการกีดการทำงานของไขกระดูก<sup>8</sup> ในการรักษามะเร็งที่ต่อมไทรอยด์บางชนิด เช่น low-risk differentiated thyroid carcinoma การให้ไอโอดีนรังสีไม่ได้ประโยชน์เพิ่ม ดังนั้นจึงไม่ต้องให้การรักษาดังวิธีนี้ เช่นเดียวกับ medullary thyroid carcinoma และ anaplastic thyroid carcinoma ซึ่งไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยไอโอดีนรังสี

### TSH suppression ด้วยการให้ฮอร์โมนไทรอกซิน

การให้ฮอร์โมนไทรอกซิน (levothyroxine หรือ L-T4) ในการลดระดับ TSH (TSH suppression) ในผู้ป่วย differentiated thyroid cancer นอกจากให้เพื่อทดแทนฮอร์โมนไทรอยด์ที่ขาดไปหลังการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ การให้ฮอร์โมนไทรอกซินในขนาดสูงยังสามารถป้องกันไม่ให้มะเร็งที่ต่อมไทรอยด์เป็นมากขึ้น ซึ่งการกำหนดระดับ TSH ที่เหมาะสม แบ่งเป็น 2 ช่วงเวลาดังนี้

- **การกำหนดระดับ TSH ในระยะแรก** ในช่วง 1-2 ปีหลังเริ่มรักษา แนะนำให้กำหนดระดับ TSH ตามความเสี่ยงที่ประเมินได้จาก ATA risk stratification (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 ระดับ TSH ตามความเสี่ยงที่ประเมินได้จาก ATA risk stratification

ATA risk	ระดับไทโรโกลบูลิน	ระดับ TSH (mIU/L)
High risk		<0.1
Intermediate risk		0.1-0.5
Low risk and radioactive iodine	Undetectable	0.5-2
Low risk ± radioactive iodine	Low thyroglobulin level	0.1-0.5
Lobectomy		0.5-2 (อาจไม่ต้องให้ L-T4 ถ้า TSH ของผู้ป่วยอยู่ในระดับนี้ได้เอง)

- **การกำหนดระดับ TSH ในระยะต่อมา** ในระยะนี้ระดับ TSH จะถูกปรับตามความเสี่ยงที่ประเมินได้จาก dynamic risk stratification (ตารางที่ 5) ซึ่งเป็นวิธีประเมินการตอบสนองต่อการรักษาเพื่อปรับแผนการดูแลรักษาในอนาคต โดยหลีกเลี่ยงการใช้ฮอร์โมนไทรอกซินในขนาดที่สูงไปในผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาได้ดี โดยระดับ TSH ที่ได้จากการประเมิน dynamic risk stratification ดังตารางที่ 6



ตารางที่ 5 Dynamic risk stratification

	การรักษา		
	ผ่าตัดไทรอยด์ทั้งหมด และได้รับ radioactive iodine	ผ่าตัดไทรอยด์ทั้งหมด แต่ไม่ได้รับ radioactive iodine	Lobectomy
<b>Excellent response</b>	Suppressed Tg < 0.2 ng/mL หรือ stimulated Tg < 1 ng/mL และ undetected anti-Tg และ negative imaging	Non-stimulated Tg < 0.2 ng/mL หรือ stimulated Tg < 2 ng/mL และ undetected anti-Tg และ negative imaging	Non-stimulated Tg < 30 ng/mL และ undetected anti-Tg และ negative imaging
<b>Biochemical incomplete response</b>	Suppressed Tg > 1 ng/mL หรือ stimulated Tg > 10 ng/mL หรือ anti-Tg เพิ่มขึ้น และ negative imaging	Non-stimulated Tg > 5 ng/mL หรือ stimulated Tg > 10 ng/mL หรือ Tg เพิ่มขึ้นเมื่อเวลาผ่านไป ในขณะที่ TSH เท่าเดิม หรือ anti-Tg เพิ่มขึ้น และ negative imaging	Non-stimulated Tg > 30 ng/mL หรือ Tg เพิ่มขึ้นเมื่อเวลาผ่านไป ในขณะที่ TSH เท่าเดิม หรือ anti-Tg เพิ่มขึ้น และ negative imaging
<b>Structural incomplete response</b>	Imaging พบพยาธิสภาพ		
<b>Indeterminate response</b>	Nonspecific findings จาก imaging หรือ faint uptake ที่ thyroid bed หรือ non-stimulated Tg 0.2-1 ng/mL หรือ stimulated Tg 1-10 ng/mL หรือ anti-Tg คงที่หรือลดลง และ negative imaging	Nonspecific findings จาก imaging หรือ faint uptake ที่ thyroid bed หรือ non-stimulated Tg 0.2-5 ng/mL หรือ stimulated Tg 2-10 ng/mL หรือ anti-Tg คงที่หรือลดลง และ negative imaging	Nonspecific finding จาก imaging หรือ anti-Tg คงที่หรือลดลง และ negative imaging

ตารางที่ 6 ระดับ TSH ตามความเสี่ยงที่ได้จากการประเมิน dynamic risk stratification

ATA risk	Excellent response	Indeterminate response	Biochemical incomplete	Structural incomplete
High risk	0.1-0.5	0.1-0.5	0.1-0.5	< 0.1
Intermediate risk	0.5-2	0.5-2	0.1-0.5	< 0.1
Low risk	0.5-2	0.5-2	0.1-0.5	< 0.1

หน่วย TSH, mIU/L

สำหรับรายละเอียดการรักษาอื่น ๆ เช่น external beam radiation, kinase inhibitor จะไม่ได้กล่าวในที่นี้ เนื่องจากบทความนี้จะกล่าวถึงเฉพาะข้อมูลการรักษามะเร็งที่ต่อมไทรอยด์ โดยเบื้องต้นเท่านั้น

## การรักษา Medullary thyroid carcinoma

การประเมินก่อนผ่าตัดต่อมไทรอยด์ ประกอบด้วย

- **อัลตราซาวนด์บริเวณลำคอ** ควรทำในผู้ป่วยทุกรายที่เป็น Medullary thyroid carcinoma เพื่อประเมินการกระจายของมะเร็งว่าไปยังต่อมน้ำเหลือง

- **การวัดระดับแคลซิโตนิน (Calcitonin)** เพื่อประเมินการแพร่กระจายของโรคและวางแผนการตรวจทางรังสีวิทยาเพิ่มเติม ซึ่งแบ่งออกได้ดังนี้

- ระดับแคลซิโตนินน้อยกว่า 500 pg/mL ตรวจเพียงอัลตราซาวนด์บริเวณลำคอ เพียงอย่างเดียวถือว่าเพียงพอ

- ระดับแคลซิโตนินมากกว่า 500 pg/mL ควรตรวจทางรังสีวิทยาอื่นเพิ่มเติม ได้แก่ CT scan บริเวณคอและช่องอก MRI ตับ และ bone scan

- **ประเมินโรคร่วม multiple endocrine neoplasia (MEN) type 2** ผู้ป่วยบางรายอาจมีโรค MEN2 ร่วมด้วย ดังนั้นจึงต้องทำการประเมินโรคร่วมดังนี้

- การประเมินเนื้องอก pheochromocytoma หากพบว่ามี pheochromocytoma ต้องทำการผ่าตัด pheochromocytoma ก่อน

- การประเมิน primary hyperparathyroidism

- การตรวจ Germline *RET* mutation เนื่องจาก medullary thyroid carcinoma มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมถึงร้อยละ 25 ดังนั้นผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับการวินิจฉัย medullary thyroid carcinoma ควรได้รับการตรวจทางพันธุกรรม

## การผ่าตัด

- **ชนิดของการผ่าตัดต่อมไทรอยด์** สามารถผ่าตัดเพียง lobectomy ในกรณีที่ไม่ได้เป็น MEN2 หรือ familial medullary thyroid carcinoma และระดับแคลซิโตนินหลังผ่าตัดอยู่ในเกณฑ์ปกติ สำหรับกรณีอื่น ๆ ควรผ่าตัดเป็น total thyroidectomy

- **ชนิดของการผ่าตัดต่อมน้ำเหลือง** ขึ้นอยู่กับผลการตรวจอัลตราซาวนด์และระดับแคลซิโตนินก่อนการผ่าตัด ส่วนมากมักทำ central neck dissection ในผู้ป่วยทุกราย ในกรณีที่พบว่ามีกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลือง ให้ผ่าตัด central neck dissection และ lateral neck dissection

- **External beam radiotherapy (EBRT)** โดยทั่วไปไอโอดีนรังสีไม่มีบทบาทใน medullary thyroid carcinoma แต่สามารถให้การรักษาด้วย EBRT บริเวณคอและ mediastinum



### 132 + คำแนะนำสำหรับภาวะความผิดปกติของต่อมไทรอยด์ พ.ศ. ๒๕๖๘

ในกรณีที่มีความเสี่ยงที่จะเกิด local recurrence หลังการผ่าตัด ได้แก่ ผู้ที่มี residual tumor มี extrathyroidal extension หรือมี extensive lymph node metastasis หรือมีความเสี่ยงที่จะเกิด airway obstruction

- **การให้ฮอร์โมนไทรอกซิน** ใน medullary thyroid carcinoma มีวัตถุประสงค์เพื่อลดเซซอร์โมนที่ขาดไปหลังผ่าตัด โดยให้ระดับ TSH อยู่ในเกณฑ์ปกติ ไม่ควรให้ฮอร์โมนไทรอกซินมากเกินไปเนื่องจากไม่ได้ช่วยลดอัตราการเสียชีวิตหรือการกลับเป็นซ้ำ แต่อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะและกระดูกพรุน

- **การติดตาม** แนะนำให้ใช้ระดับแคลซิโตนินและ carcinoembryonic antigen (CEA) เป็น tumor marker เพื่อติดตามการดำเนินโรค และพิจารณาตรวจด้วย imaging ตามความเหมาะสม

**เอกสารอ้างอิง**

1. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023;73(1):17-48.
2. Sosa JA, Hanna JW, Robinson KA, Lanman RB. Increases in thyroid nodule fine-needle aspirations, operations, and diagnoses of thyroid cancer in the United States. *Surgery.* 2013;154(6):1420-6; discussion 1426-7.
3. Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, Wild CP, Plummer M, Dal Maso L. Worldwide Thyroid-Cancer Epidemic? The Increasing Impact of Overdiagnosis. *N Engl J Med.* 2016;375(7):614-7.
4. Boucai L, Zafereo M, Cabanillas ME. Thyroid Cancer: A Review. *JAMA.* 2024;331(5):425-435.
5. Griffin A, Brito JP, Bahl M, Hoang JK. Applying Criteria of Active Surveillance to Low-Risk Papillary Thyroid Cancer Over a Decade: How Many Surgeries and Complications Can Be Avoided? *Thyroid.* 2017;27(4):518-523.
6. Tuttle RM, Haugen B, Perrier ND. Updated American Joint Committee on Cancer/Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer (Eighth Edition): What Changed and Why? *Thyroid.* 2017;27(6):751-756.
7. Verburg FA, Luster M, Cupini C, et al. Implications of thyroglobulin antibody positivity in patients with differentiated thyroid cancer: a clinical position statement. *Thyroid.* 2013;23(10):1211-25.
8. Hyer SL, Newbold K, Harmer CL. Early and late toxicity of radioiodine therapy: detection and management. *Endocr Pract.* 2010;16(6):1064-70.

# การแปลผลการตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์

## บทนำ

โรคไทรอยด์เป็นโรคที่พบบ่อยและมีอาการที่หลากหลาย นอกจากนี้บางอาการไม่มีความจำเพาะกับโรคทำให้การตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์ (thyroid function test) เป็นการทดสอบทางห้องปฏิบัติการที่มีความสำคัญและถูกนำมาใช้บ่อยในการวินิจฉัยโรคไทรอยด์ บทความนี้จะกล่าวถึงแนวทางในการตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์ รวมถึงการแปลผลการตรวจดอย่างถูกต้องและเหมาะสม

## แนวทางการตรวจทำงานของต่อมไทรอยด์<sup>1,2</sup>

การตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์โดยทั่วไปประกอบด้วยการตรวจระดับ thyroid stimulating hormone (TSH) และฮอร์โมนไทรอยด์ ได้แก่ free triiodothyronine (FT3) (ในกรณีที่ไม่สามารถตรวจ FT3 ได้แนะนำให้ตรวจ total T3 แทน) และ free thyroxine (FT4)

## การตรวจคัดกรองโรคไทรอยด์

แนะนำให้ตรวจ TSH เพียงอย่างเดียว เนื่องจากในภาวะที่ hypothalamus-pituitary axis ปกติ ระดับ TSH และฮอร์โมนไทรอยด์จะแปรผกผันกัน การตรวจระดับ TSH จะพบความผิดปกติได้ไวกว่าการตรวจระดับฮอร์โมนไทรอยด์<sup>3</sup> อย่างไรก็ตามมีบางภาวะที่ไม่สามารถคัดกรองโรคไทรอยด์ด้วยระดับ TSH อย่างเดียว ได้แก่

- หลังรักษาภาวะไทรอยด์เป็นพิษช่วงแรก เนื่องจากระดับ TSH จะต่ำได้นานประมาณ 3-6 เดือน
- การตรวจในผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาล เนื่องจากอาจมีภาวะ non-thyroidal illness
- ผู้ป่วยที่มี TSH assay interference เช่น มี heterophile antibodies
- การคัดกรองภาวะ central hypothyroidism หรือ TSH-producing pituitary tumor

- ผู้ป่วยโรค resistance to thyroid hormone (RTH) หรือกลุ่มโรคที่มีความผิดปกติของ thyroid hormone transport และ metabolism
- หญิงตั้งครรภ์
- ผู้ป่วยที่รับประทานฮอร์โมนไทรอกซิน (levothyroxine หรือ L-T4) ไม่สม่ำเสมอ (poor compliance)
- ผู้ที่ได้รับยาที่มีผลต่อระดับ TSH (จะกล่าวถึงรายละเอียดภายหลัง)

## การตรวจเพื่อวินิจฉัยโรคไทรอยด์

### 1. ภาวะไทรอยด์เป็นพิษ (Hyperthyroidism)

แนะนำให้ตรวจ FT3, FT4 และ TSH โดยในกรณี primary hyperthyroidism ผู้ป่วยจะมีระดับ FT3 และ FT4 สูง พร้อมกับระดับ TSH ต่ำ อย่างไรก็ตามอาจพบภาวะ T3-toxicosis (FT3 สูง และ FT4 ปกติ) และ ภาวะ T4-toxicosis (FT4 สูง และ FT3 ปกติ) โดยภาวะ T3-toxicosis พบในช่วงแรกของ autonomous functioning thyroid nodule (toxic adenoma, toxic multinodular goiter)<sup>4</sup> และในพื้นที่ที่มีสารไอโอดีนในอาหารค่อนข้างต่ำ ส่วนภาวะ T4-toxicosis พบได้ในภาวะ iodine induced thyrotoxicosis เช่น การได้รับสารทึบรังสี (contrast media) ผู้ป่วยที่มีภาวะเจ็บป่วยร่วมกับภาวะไทรอยด์เป็นพิษ (non-thyroidal illness ทำให้ FT3 ต่ำ) หรือในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยาที่ลดการเปลี่ยนแปลง T4 เป็น T3 เช่น amiodarone, steroid, propylthiouracil เป็นต้น

### 2. ภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ (Hypothyroidism)

แนะนำให้ตรวจ FT4 และ TSH ไม่แนะนำให้ตรวจ FT3 เนื่องจากในระยะแรกของภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ร่างกายจะเพิ่ม peripheral conversion เพื่อเปลี่ยน FT4 เป็น FT3 ทำให้ระดับ FT3 ปกติ นอกจากนี้ยังพบระดับ FT3 ต่ำในช่วงเจ็บป่วยได้ (non-thyroidal illness)

### 3. ก้อนที่ต่อมไทรอยด์

พิจารณาตรวจ TSH เพื่อประเมินว่าก้อนที่ต่อมไทรอยด์เป็นชนิด functioning หรือ non-functioning nodule (รายละเอียดเพิ่มเติมในบทก้อนที่ต่อมไทรอยด์)

## การตรวจเพื่อติดตามการรักษาโรคไทรอยด์

1. ภาวะไทรอยด์เป็นพิษ ในช่วงแรกพิจารณาตรวจ FT3 และ FT4 โดยยังไม่ตรวจ TSH เนื่องจากระดับ TSH อาจต่ำได้นานหลังเริ่มรักษาในช่วง 3-6 เดือนแรก หลังจากนั้นติดตามด้วยระดับ FT3 และ/หรือ FT4 และ TSH

2. ภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์จากโรคต่อมไทรอยด์หรือผู้ป่วยมะเร็งที่ต่อมไทรอยด์ที่ได้รับฮอร์โมนไทรอกซิน พิจารณาตรวจ TSH เพื่อปรับการรักษา

3. ภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์จากโรคต่อมใต้สมองหรือไฮโปไทมาลัส พิจารณาตรวจ FT4 เพื่อปรับการรักษา



การแปลผลตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์<sup>1</sup> ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 การแปลผลตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์

TSH	FT4	FT3	การแปลผล
ปกติ	ปกติ	ปกติ	Euthyroidism
ต่ำ	สูง	สูง	Primary hyperthyroidism
ต่ำ	ปกติ	สูง	T3-toxicosis
ต่ำ	สูง	ปกติ	T4-toxicosis
สูง	ต่ำ	ต่ำ หรือ ปกติ	Primary hypothyroidism
Discordant thyroid function test			
ต่ำ	ปกติ	ปกติ	<ul style="list-style-type: none"> <li>Subclinical hyperthyroidism</li> <li>Recent treatment of hyperthyroidism</li> <li>ได้รับยาที่ทำให้ TSH ต่ำ</li> <li>Non-thyroidal illness</li> </ul>
สูง	ปกติ	ปกติ	<ul style="list-style-type: none"> <li>Subclinical hypothyroidism</li> <li>Poor compliance หรือ malabsorption ของฮอร์โมนไทรอกซิน</li> <li>ได้รับยา amiodarone ในช่วงแรก</li> <li>Non-thyroidal illness (recovery phase)</li> <li>Assay interference ต่อ TSH</li> <li>TSH resistance</li> </ul>
ปกติ	ปกติ	สูง	<ul style="list-style-type: none"> <li>T3 autoantibodies</li> </ul>
ปกติ	สูง	ปกติ	<ul style="list-style-type: none"> <li>Familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia</li> <li>T4 autoantibodies</li> </ul>
ปกติ หรือ สูง	สูง	สูง	<ul style="list-style-type: none"> <li>Resistance to thyroid hormone-beta</li> <li>TSH-producing pituitary tumor</li> <li>Acute psychosis</li> <li>Assay interference</li> </ul>
ปกติ หรือ สูงเล็กน้อย	ต่ำ	ต่ำ	<ul style="list-style-type: none"> <li>Central hypothyroidism</li> <li>Non-thyroidal illness</li> </ul>
ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	<ul style="list-style-type: none"> <li>Central hypothyroidism</li> <li>Non-thyroidal illness</li> <li>ผู้ป่วย Graves' disease ที่ได้รับยาด้านไทรอยด์เกินขนาดหรือเพิ่งได้รับการผ่าตัดต่อมไทรอยด์</li> </ul>
ปกติ หรือ สูง	สูง	ต่ำ	<ul style="list-style-type: none"> <li>Non-thyroidal illness</li> <li>ได้รับยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง peripheral conversion T4 ไปเป็น T3</li> <li>กลุ่มโรคที่ความผิดปกติของ thyroid hormone transport และ metabolism</li> </ul>

## ข้อควรระวังในการแปลผลตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์<sup>1,5</sup>

### การเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยา (Physiologic change)

**1. ผู้สูงอายุ** จะมีระดับ TSH สูงขึ้น โดยที่ระดับ FT4 ปกติและ FT3 ต่ำกว่าปกติเล็กน้อย<sup>6</sup> เชื่อว่าเกิดจากร่างกายมีการปรับ TSH set point หรือการลดลงของ TSH bioactivity<sup>7</sup> ดังนั้นจึงต้องระมัดระวังในการวินิจฉัยภาวะ subclinical hypothyroidism ในผู้สูงอายุ

**2. ทารกแรกเกิด** พบว่าระดับ TSH จะสูงในช่วง 24 ชั่วโมงแรกหลังคลอด และ FT4 จะสูงในช่วง 1 สัปดาห์แรก หลังจากนั้นค่าจะค่อย ๆ ลดลงมา เชื่อว่าเป็นการปรับตัวต่ออุณหภูมิภายนอกที่ลดลงอย่างรวดเร็ว ดังนั้นระดับฮอร์โมนในเด็กทารกจะมีค่าปกติหรือ reference range ที่แตกต่างจากผู้ใหญ่<sup>8</sup>

**3. หญิงตั้งครรภ์** มีการเปลี่ยนแปลง thyroid hormone metabolism หลายประการ (รูปที่ 1) ได้แก่<sup>9</sup>

- ระดับฮอร์โมน hCG สูงขึ้นในช่วงไตรมาสแรก จะกระตุ้น TSH receptor ที่ต่อมไทรอยด์ทำให้สร้างฮอร์โมนไทรอยด์เพิ่มขึ้น ส่งผลให้เกิด negative feedback ที่ต่อมใต้สมองทำให้ระดับ TSH ต่ำในช่วงไตรมาสแรก

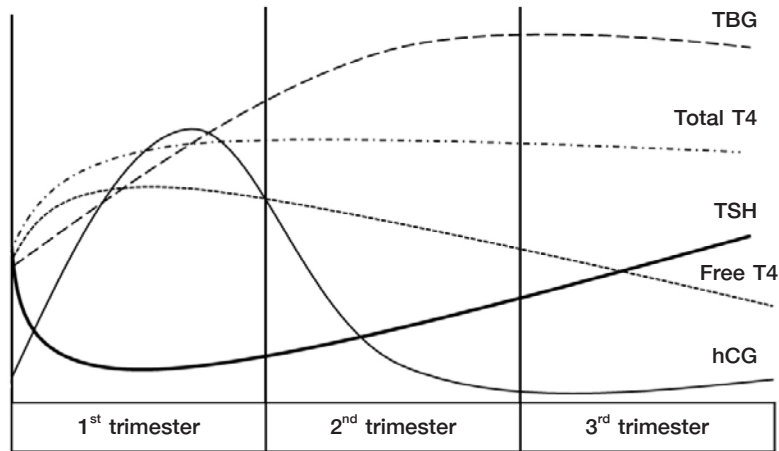
- ปริมาณ plasma volume ในร่างกายเพิ่มขึ้น ทำให้ปริมาตรการกระจายตัว (volume of distribution) ของ T4 และ T3 เพิ่มขึ้น

- รกผลิตเอนไซม์ deiodinase 3 ส่งผลให้เพิ่มการเปลี่ยน T4 และ T3 เป็น inactive thyroid hormone

- มีการเพิ่มขึ้นของระดับ thyroxine-binding globulin (TBG) ประมาณ 2.5 เท่าของค่าปกติ โดยเริ่มสูงตั้งแต่อายุครรภ์ 7 สัปดาห์ มีระดับสูงสุดที่อายุครรภ์ 16 สัปดาห์ และคงที่ไปตลอดการตั้งครรภ์ ทำให้การตรวจวัดระดับ total T4 (TT4) และ total T3 (TT3) สูงขึ้นประมาณ 1.5 เท่าของค่าปกติในคนที่ไม่ได้ตั้งครรภ์

- การเปลี่ยนแปลงของโปรตีนในเลือด เช่น ระดับ TBG เพิ่มขึ้น ระดับ albumin ลดลง และระดับ nonesterified fatty acid เพิ่มขึ้น ส่งผลให้การวัด FT4 และ FT3 ด้วยวิธี immunoassay มีความแปรปรวนทำให้ค่าที่วัดได้ต่ำกว่าค่าปกติในผู้ที่ไม่ได้ตั้งครรภ์ประมาณร้อยละ 10-30 โดยเฉพาะในช่วงไตรมาสสุดท้ายของการตั้งครรภ์ ดังนั้นในขณะที่ตั้งครรภ์จึงแนะนำให้ตรวจ TT4 มากกว่า FT4 โดยใช้ค่าปกติของ TT4 ขณะตั้งครรภ์ซึ่งมีค่าสูงขึ้น 1.5 เท่าของผู้ที่ไม่ได้ตั้งครรภ์

แนะนำให้แปลผลตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์ในหญิงตั้งครรภ์โดยใช้ค่าปกติตามช่วงอายุครรภ์ ลักษณะของประชากรและวิธีที่ใช้ในการตรวจ (trimester-specific and population-based method specific reference ranges)<sup>9</sup>



รูปที่ 1 แสดงการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนต่าง ๆ ระหว่างการตั้งครรภ์

### ผลของยาต่อการทำงานของต่อมไทรอยด์

ยาบางชนิดอาจทำให้เกิดความผิดปกติต่อผลตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์ผ่านกลไกต่าง ๆ<sup>10</sup> ดังสรุปในตารางที่ 2 โดยแบ่งตามกลไกดังนี้

1. ผลรบกวน endogenous thyroid function เช่น glucocorticoid มีผลยับยั้งการหลั่ง TSH และยับยั้ง peripheral conversion เป็นต้น
2. ผลรบกวนต่อการรับประทานฮอร์โมนไทรอกซิน
3. ผลรบกวนการวัดการทำงานของต่อมไทรอยด์ในผู้ที่มีการทำงานของต่อมไทรอยด์ปกติ (ตารางที่ 3)

### ตารางที่ 2 ยาที่มีผลต่อการทำงานของต่อมไทรอยด์<sup>10,11</sup>

กลไกของยา	ยา
ลดระดับ TSH (ชั่วคราว)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dopamine (<math>\geq 1</math> ไมโครกรัม/กิโลกรัม/นาที)</li> <li>• Glucocorticoids (hydrocortisone <math>\geq 100</math> มก./วัน)</li> <li>• Imatinib</li> <li>• Metformin (มีผลเฉพาะในผู้ที่มีโรคไทรอยด์)</li> <li>• Octreotide (<math>\geq 100</math> ไมโครกรัม/วัน)</li> <li>• Sertraline</li> </ul>
รบกวนต่อมไธสมองและไฮโปทาลามัส (ทำให้เกิด central hypothyroidism)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Immune checkpoint inhibitors</li> <li>• Mitotane</li> <li>• Synthetic retinoid bexarotene</li> </ul>

กลไกของยา	ยา
ลดการสร้างและหลั่งฮอร์โมนไทรอยด์	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aminoglutethimide, Tolbutamide, Sulfonamides</li> <li>• Amiodarone</li> <li>• Iodide (iodine-containing radiographic contrast agents)</li> <li>• Lithium</li> <li>• Methimazole (MMI), Propylthiouracil (PTU)</li> </ul>
เพิ่มการหลั่งฮอร์โมนไทรอยด์ในผู้ป่วย multinodular goiter	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amiodarone</li> <li>• Iodide (iodine-containing radiographic contrast agents)</li> </ul>
มีผลทำลายต่อมไทรอยด์โดยตรง (direct damage)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amiodarone (amiodarone induced thyrotoxicosis type 2)</li> <li>• Tyrosine kinase inhibitor</li> </ul>
มีผลเพิ่ม thyroid autoimmunity	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alemtuzumab</li> <li>• Immune check point inhibitors</li> <li>• Non-specific immunostimulatory cytokines (interleukin-2, interferon-alfa)</li> </ul>
มีผลเพิ่มระดับ thyroxine-binding globulin (TBG)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clofibrate</li> <li>• Estrogen-containing oral contraceptives</li> <li>• Heroin/methadone</li> <li>• Mitotane</li> <li>• Tamoxifen</li> <li>• 5-Fluorouracil</li> </ul>
มีผลลดระดับ thyroxine-binding globulin (TBG)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Androgens/anabolic steroids</li> <li>• Asparaginase</li> <li>• Glucocorticoids</li> <li>• Slow-release nicotinic acid</li> </ul>
แย่งจับกับ thyroid-binding protein (เพิ่ม free thyroid hormone)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Furosemide (&gt; 80 มก. ทางหลอดเลือดดำ)</li> <li>• Heparin</li> <li>• Hydantoins</li> <li>• Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: mefenamic acid</li> <li>• Phenylbutazone</li> <li>• Salicylates (&gt; 2 กรัม/วัน)</li> </ul>
เพิ่ม hepatic metabolism ของฮอร์โมนไทรอยด์	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antiepileptic drugs: carbamazepine, hydantoins, phenobarbital</li> <li>• Rifampin</li> </ul>



**140 +** คำแนะนำสำหรับภาวะความผิดปกติของต่อมไทรอยด์ พ.ศ. ๒๕๖๘

กลไกของยา	ยา
ยับยั้ง peripheral conversion ของฮอร์โมนไทรอยด์	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amiodarone</li> <li>• Cholecystography agents ipodate และ iopnoic acid</li> <li>• Glucocorticoids</li> <li>• Propranolol at high doses (<math>\geq 160</math> มก./วัน)</li> <li>• Propylthiouracil (<math>\geq 400</math> มก./วัน)</li> </ul>
มีผลต่อการขับออกของฮอร์โมนไทรอยด์	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bile acid sequestrants (cholestyramine, colestipol, colesevelam)</li> </ul>
ลดการดูดซึมยาฮอร์โมนไทรอกซิน	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antacids: aluminum and magnesium hydroxides</li> <li>• Bile acid sequestrants: cholestyramine, colestipol</li> <li>• Calcium carbonate</li> <li>• Cation exchange resins: sodium polystyrene sulfonate (kayexalate)</li> <li>• Ferrous sulfate</li> <li>• Orlistat</li> <li>• Proton pump inhibitor</li> <li>• Simethicone</li> <li>• Sucralfate</li> </ul>

**ตารางที่ 3** ยาที่มีผลทำให้การทำงานของต่อมไทรอยด์ผิดปกติโดยไม่เป็นโรคไทรอยด์<sup>10</sup>

ยา	ผลการทำงานของต่อมไทรอยด์			การแยกโรค
	TSH	Free T4	Free T3	
<b>Amiodarone</b>	ขอบบนของค่าปกติ	สูง	ขอบล่างของค่าปกติ	TSH-producing pituitary adenoma, resistance to thyroid hormone-beta
<b>Biotin</b>	ต่ำ	สูง	สูง	Primary hyperthyroidism
<b>Carbamazepine</b> <b>Phenytoin</b>	ปกติ	ต่ำ	ขอบล่างของค่าปกติ	Central hypothyroidism
<b>Enoxaparin</b> <b>Heparin</b>	ปกติ	สูง	สูง	TSH-producing pituitary adenoma, resistance to thyroid hormone-beta

## Assay interference

คือ สิ่งรบกวน (interference) การตรวจวัดการทำงานของต่อมไร้ท่อโดยวัดด้วยวิธี immunoassay แบ่งได้ดังนี้

### 1. Assay interference ของ TSH

#### 1) Heterophile antibodies<sup>12</sup>

แอนติบอดีชนิดนี้เกิดจากการกระตุ้นโดย external antigen ซึ่งแอนติเจนนั้นอาจเป็น self-antigen เช่น rheumatoid factor IgM, แอนติเจนที่เกิดจากการติดเชื้อหรือจากการรักษาด้วย monoclonal antibodies หรือการสัมผัสสัตว์ เช่น human anti-mouse antibodies (HAMA) เป็นต้น โดยแอนติบอดีเหล่านี้จะรบกวนการตรวจวัด TSH เป็นส่วนใหญ่ ทำให้ระดับ TSH มีค่าสูงกว่าความเป็นจริง ซึ่งพบว่าการทำ serial dilution ระดับ TSH ที่เปลี่ยนแปลงไม่เป็น linear relation อย่างไรก็ตามการแก้ไขภาวะนี้ทำได้โดยการตรวจระดับ TSH ซ้ำโดยใช้ blocking reagent หรือใช้วิธีการตรวจที่ใช้แอนติบอดีของสัตว์ชนิดอื่น และสามารถตรวจยืนยันภาวะนี้โดยการตรวจระดับ HAMA (ซึ่งไม่สามารถตรวจได้ในประเทศไทย)

#### 2) MacroTSH<sup>13</sup>

MacroTSH คือ TSH ที่จับกับ anti-TSH autoantibodies IgG ทำให้มีขนาดใหญ่ อย่างไรก็ตามพบว่า macroTSH ไม่มี bioactivity (เช่นเดียวกับ macroprolactin) หากทำการทดสอบโดยใช้ polyethylene glycol (PEG) precipitation แล้วทำให้ระดับ TSH ลดลงเป็นการสนับสนุนการวินิจฉัยภาวะนี้ สำหรับ gold standard ในการวินิจฉัยภาวะนี้ คือ การตรวจ gel filtration chromatography ซึ่งจะพบ TSH peak fraction ที่ 150 กิโลดาลตัน (TSH ปกติมี peak fraction อยู่ที่ 44 กิโลดาลตัน)<sup>13</sup>

### 2. Assay interference ของ thyroid hormone

#### 1) Thyroid hormone autoantibodies (THAAs)

พบอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 1.8 ในประชากรทั่วไป และพบอุบัติการณ์สูงถึงร้อยละ 40 ในผู้ที่มีโรค autoimmune thyroid disease<sup>14</sup> THAAs ทำให้การตรวจโดยวิธี competitive immunoassay มีระดับฮอร์โมนไทรอยด์สูงกว่าความเป็นจริง

การวินิจฉัยภาวะนี้ทำได้โดยการตรวจวัดระดับ THAAs โดยใช้ radioisotope หรือการตรวจยืนยันระดับฮอร์โมนไทรอยด์ด้วยวิธี ultrafiltration และ equilibrium dialysis ซึ่งการตรวจทั้งสองวิธีดังกล่าวไม่สามารถทำได้ในประเทศไทย อย่างไรก็ตามวิธีการตรวจอื่นที่ช่วยสนับสนุนการวินิจฉัยภาวะนี้โดยการเปลี่ยนวิธีการตรวจฮอร์โมนไทรอยด์ด้วยวิธี competitive immunoassay จาก 1-step (เครื่อง Immulite ของบริษัท Siemens และเครื่อง Cobas ของบริษัท Roche Diagnostics) เป็น 2-step immunoassay (เครื่อง DXi ของบริษัท Beckman Coulter และเครื่อง Architect ของบริษัท Abbott) ซึ่งจะพบว่าระดับฮอร์โมนไทรอยด์มีค่าปกติ หรือการทำ serial dilution แล้วพบลักษณะ non-linear response



## 2) ไบโอดีน (Biotin)<sup>15</sup>

การได้รับไบโอดีนหรือวิตามิน B7 ขนาดตั้งแต่ 5 มก. ขึ้นไป (ปริมาณไบโอดีนที่แนะนำต่อวันคือ 30-100 ไมโครกรัม) จะส่งผลกระทบต่อระดับฮอร์โมนไทรอยด์ที่มีค่าสูงกว่าปกติและระดับ TSH มีค่าต่ำกว่าปกติเมื่อตรวจด้วย platform ที่ใช้หลักการ streptavidin-biotin coupling<sup>14</sup> ดังนั้นจึงแนะนำให้ตรวจระดับฮอร์โมนไทรอยด์หลังหยุดไบโอดีนเป็นเวลาอย่างน้อย 2 วัน<sup>15</sup>

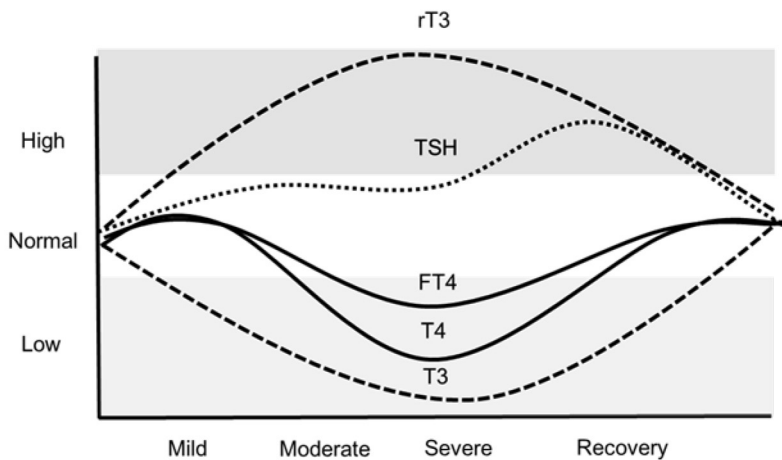
## Non-thyroidal illness syndrome<sup>16,17</sup>

เป็นภาวะที่ความเจ็บป่วยของร่างกายระบบอื่น ๆ ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการทำงานของต่อมไทรอยด์ (รูปที่ 2) ซึ่งมีรายละเอียดดังนี้

- ในช่วงแรกระดับ T3 ลดลงและ reverse T3 (rT3) เพิ่มขึ้น หรือที่เรียกว่า low T3 syndrome โดยที่ระดับ T4 อาจสูงขึ้นเล็กน้อยชั่วคราว ซึ่งเป็นผลจากการที่ร่างกายยับยั้งการทำงานของ deiodinase 1, 2 และเพิ่มการทำงานของ deiodinase 3 อย่างไรก็ตามในกรณีที่ความเจ็บป่วยเกิดจาก chronic renal disease หรือ HIV infection ระดับ rT3 อาจปกติได้

- เมื่อความเจ็บป่วยมีความรุนแรงมากขึ้น ระดับ T3, T4 และ FT4 จะลดลง และระดับ TSH มักปกติหรือต่ำลง ซึ่งเป็นผลจากการลดการหลั่ง TRH จากไฮโปทาลามัส ในระยะนี้ต้องแยกภาวะ non-thyroidal illness กับ central hypothyroidism

- ในช่วงฟื้นตัวจากความเจ็บป่วย (recovery phase) ระดับ TSH จะเพิ่มขึ้นก่อนตามด้วยระดับ T4 และ T3 ตามลำดับ โดยระดับ TSH อาจสูงกว่าปกติได้ แต่โดยทั่วไปมักไม่เกิน 20 mIU/L



รูปที่ 2 แสดงการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนไทรอยด์ในภาวะ non-thyroidal illness

การแปลผลการทำงานของต่อมไทรอยด์ระหว่างนอนโรงพยาบาลมักทำได้ยาก เนื่องจากอาจมีภาวะ nonthyroidal illness รวมถึงผลกระทบจากการใช้ยาต่าง ๆ อย่างไรก็ตามหากตรวจพบว่าระดับ TSH ต่ำกว่า 0.01 mIU/L หรือมากกว่า 20 mIU/L ผู้ป่วยมักมีความผิดปกติของการทำงานของต่อมไทรอยด์จริง<sup>18</sup> ในกรณีที่ไม่สามารถยืนยันการวินิจฉัยได้แน่ชัด แนะนำให้ตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์ซ้ำหลังจากผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นหรือออกจากโรงพยาบาลแล้ว

**ความผิดปกติของ thyroid-binding protein<sup>19</sup>**

ความผิดปกติของ thyroid-binding protein อาจทำให้ฮอร์โมนไทรอยด์มีค่าสูงกว่าปกติ ในขณะที่ระดับ TSH ปกติ โดยที่ผู้ป่วยไม่มีอาการผิดปกติ ซึ่งภาวะนี้เรียกว่า euthyroid hyperthyroxinemia

1. ภาวะที่มีระดับ TBG สูง ตามตารางที่ 4 ทำให้ระดับ TT4 และ TT3 สูง ในขณะที่ระดับ FT3 และ FT4 ปกติ

2. ภาวะที่มีการเปลี่ยนแปลงของ transthyretin หรือ thyroxine-binding prealbumin เกิดได้จากความผิดปกติทางพันธุกรรมของยีน TTR หรือโรค familial amyloidosis โดยพบว่าระดับ TT4 และ FT4 สูงกว่าปกติในขณะที่ระดับ TT3 และ FT3 ปกติ เนื่องจาก prealbumin มี high affinity ต่อ T4 มากกว่า T3

3. ภาวะที่มีการเปลี่ยนแปลงของ albumin เช่น โรค familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia (FDH)<sup>19</sup> ซึ่งเกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรมของยีน HSA ถ่ายทอดพันธุกรรมแบบ autosomal dominant ผู้ป่วยจะมีระดับ FT4 สูง และ FT3 ปกติ ต้องแยกภาวะนี้จากการมี THAAbs

**ตารางที่ 4 สาเหตุที่ทำให้ระดับ thyroxine-binding globulin (TBG) ผิดปกติ**

ภาวะที่ทำให้ระดับ TBG ต่ำกว่าปกติ	ภาวะที่ทำให้ระดับ TBG สูงกว่าปกติ
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nephrotic syndrome</li> <li>• Protein losing enteropathy</li> <li>• Cirrhotic liver disease</li> <li>• Active acromegaly</li> <li>• Cushing's syndrome</li> <li>• ภาวะเจ็บป่วยทาง systemic</li> <li>• โรคไตเรื้อรัง</li> <li>• ยา ได้แก่ androgen, salicylate, phenylbutazone, long-term glucocorticoid use</li> <li>• X-linked deficiency of TBG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ภาวะตั้งครรรภ์</li> <li>• Chronic active hepatitis</li> <li>• Acute intermittent porphyria</li> <li>• ผู้ป่วยเอดส์</li> <li>• มะเร็งปอดชนิด small cell</li> <li>• ยา ได้แก่ estrogen, methadone, heroin, perphenazine</li> </ul>



## โรคทางพันธุกรรมที่มีผลต่อการทำงานของต่อมไทรอยด์<sup>20-22</sup>

โรคทางพันธุกรรมที่เกิดจากความผิดปกติของ intracellular metabolism และ genomic action ของฮอร์โมนไทรอยด์ ประกอบด้วย thyroid hormone cell membrane transport defects, thyroid hormone metabolism defects และ thyroid hormone action defects ซึ่งโรคกลุ่มนี้จะเรียกรวมทั้งหมดว่า thyroid hormone hyposensitivity (ตารางที่ 6) ซึ่งประกอบด้วย

### 1. Monocarboxylate transporter 8 (MCT8) defects

เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรมที่ยีน *MCT8* หรือ *SLC16A2* ทำให้มีความผิดปกติของ MCT8 ซึ่งเป็น transporter ในการนำ FT3 เข้าสู่สมอง โรคนี้ถ่ายทอดทางพันธุกรรมผ่าน X chromosome ผู้ป่วยจะมีภาวะ brain hypothyroidism (สติปัญญาผิดปกติ พัฒนาการช้า กล้ามเนื้ออ่อนแรง) และมี peripheral thyrotoxicosis (น้ำหนักต่ำกว่าเกณฑ์ กล้ามเนื้อสั่น หัวใจเต้นเร็ว)<sup>23</sup> ผลการทำงานของต่อมไทรอยด์พบระดับ FT4 ต่ำ, FT3 สูง (FT3/FT4 ratio มากกว่า 0.75) และระดับ TSH ปกติหรือสูงเล็กน้อย<sup>24</sup>

### 2. SECIS binding protein 2 (SBP2) defects

เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรมที่ยีน *SBP2* ทำให้มีความผิดปกติการสร้าง selenocysteine ซึ่งเป็นส่วนประกอบสำคัญของ deiodinase enzyme และ antioxidant enzyme โรคนี้ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal recessive ผู้ป่วยอาจมีอาการเจริญเติบโตช้า กล้ามเนื้ออ่อนแรง มีความบกพร่องทางสติปัญญา ผลการทำงานของต่อมไทรอยด์พบระดับ FT4 สูง, FT3 ปกติหรือต่ำ และระดับ TSH ปกติหรือสูงเล็กน้อย ซึ่งเป็นผลจาก deiodinase 2 enzyme ทำงานลดลง<sup>25</sup>

### 3. Resistance to thyroid hormone-alpha (RTH- $\alpha$ )

เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรมที่ยีน *THRA* ที่ควบคุม TR $\alpha$  โรคนี้ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant ผู้ป่วยมีอาการภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ เช่น การเจริญเติบโตช้า มีความบกพร่องทางสติปัญญา ท้องผูกเรื้อรัง หัวใจเต้นช้า และอาจมี facial dysmorphism เช่น ศีรษะใหญ่ ระยะห่างระหว่างเบ้าตามากกว่าปกติ (hypertelorism) จมูกแบน ลิ้นใหญ่ และริมฝีปากหนา เป็นต้น<sup>26</sup> ผลตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์จะพบระดับ FT4 ต่ำ, ระดับ FT3 สูงเล็กน้อย (low FT4/FT3 ratio) และระดับ TSH ปกติ

### 4. Resistance to thyroid hormone-beta (RTH-beta)<sup>20</sup>

เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรมที่ยีน *THRB* ที่ควบคุม TR $\beta$  โรคนี้ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant ผู้ป่วยอาจมีอาการใจสั่น ซีฟจรเต้นเร็ว ตรวจพบต่อมไทรอยด์โต ผลการทำงานของต่อมไทรอยด์พบระดับ FT4/FT3 สูง และระดับ TSH ปกติหรือสูงเล็กน้อย<sup>27</sup> (inappropriate TSH response) อย่างไรก็ตามผลตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์ลักษณะดังกล่าวต้องแยกจากภาวะอื่น ๆ ได้แก่ assay interference ต่อ TSH และ thyroid hormone, hyperthyroxinemia จาก acute psychosis<sup>28</sup> และ TSH-producing pituitary tumor<sup>29,30</sup> เป็นต้น สำหรับแนวทางการแยกระหว่าง RTH-beta และ TSH-producing pituitary tumor ดังตารางที่ 5<sup>31</sup>

ตารางที่ 5 แนวทางการแยกระหว่าง RTH-beta และ TSH-producing pituitary tumor<sup>31</sup>

	Resistance to thyroid hormone-beta	TSH-producing pituitary tumor
ประวัติครอบครัว	มี (ร้อยละ 70)	ไม่มี
$\alpha$ subunit: TSH ratio <sup>a</sup>	ปกติ (< 1) <sup>b</sup>	สูง (> 1)
ระดับ sex hormone-binding globulin	ปกติ	สูง
Pituitary MRI	ไม่พบก้อนที่ต่อมใต้สมอง	พบก้อนที่ต่อมใต้สมอง
TRH stimulation test	ระดับ TSH เพิ่มขึ้น	ระดับ TSH ไม่เพิ่มขึ้น
T3 suppression test	ระดับ TSH ลดลง	ระดับ TSH ไม่ลดลง
Somatostatin suppression test	ระดับ TSH ไม่ลดลง	ระดับ TSH ลดลงมากกว่าร้อยละ 30 จากค่าเริ่มต้น
<i>THRB</i> gene analysis	พบ mutation (ประมาณร้อยละ 80)	ไม่พบ mutation

<sup>a</sup>  $\alpha$ -GSU/TSH molar ratio = [ $\alpha$ -GSU ( $\mu$ g/L)/TSH (mIU/L)]  $\times$  10

<sup>b</sup> ในหญิงวัยหมดประจำเดือนค่าปกติอาจสูงถึง 29.1

ตารางที่ 6 แสดงลักษณะโรคทางพันธุกรรมที่มีผลต่อการทำงานของต่อมไทรอยด์<sup>20-22</sup>

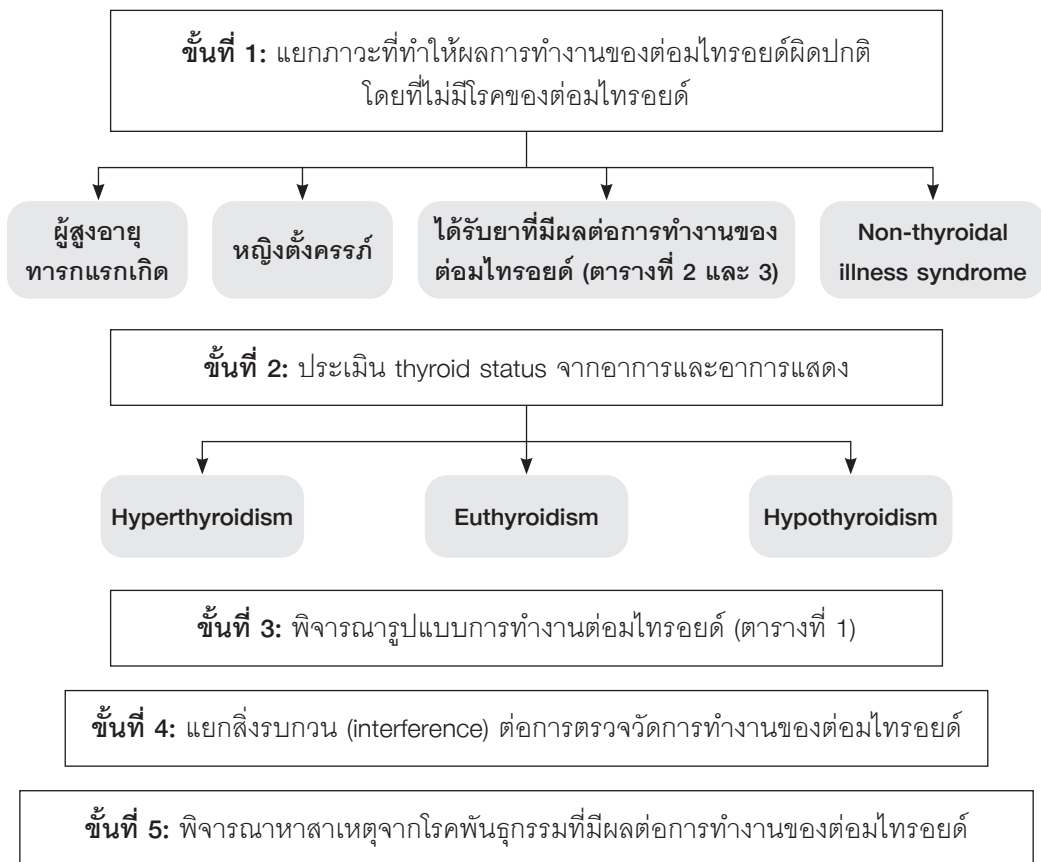
	Resistance to thyroid hormone-beta	Resistance to thyroid hormone-alpha	MCT8 defect	SBP2 defect
Synonyms	Thyroid hormone unresponsive Refetoff syndrome	Congenital nongoitrous hypothyroid	Allan-Herndon-Dudley syndrome	-
ยีน	<i>THRB</i>	<i>THRA</i>	<i>SLC16A2</i>	<i>SECISBP2</i> or <i>TRU-TCA 1-1</i>
การถ่ายทอด	Autosomal dominant	Autosomal dominant	X-linked transmission	Autosomal recessive
อาการและอาการแสดง	Goiter, tachycardia Attention deficit hyperactivity disorder	Constipation, anemia, growth retardation, delay development, facial dysmorphism	Severe mental retardation, hypotonia, failure to thrive, tachycardia, feeding problem	Delay development, growth retardation, photosensitivity, immune deficiency, azoospermia
TSH	Normal/high	Normal/mildly raised	Normal/mildly raised	Normal



	Resistance to thyroid hormone-beta	Resistance to thyroid hormone-alpha	MCT8 defect	SBP2 defect
Free T4	High	Low-normal/low	Low-normal/low	High
Free T3	High	High-normal/high	High/high-normal	Low/normal
Reverse T3	High	Normal/low	Low	High
การรักษา	Beta-Blocker TRIAC	LT4	LT4+PTU TRIAC, DITPA	LT3 Vitamin E

DITPA, diiodothyropropionic acid; LT3, liothyronine; LT4, levothyroxine; MCT8, monocarboxylate transporter 8; PTU, propylthiouracil; SBP2, selenocysteine insertion sequence-binding protein 2; TRIAC, triiodothyroacetic acid.

โดยสรุป แนวทางในการประเมินผลตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์ให้พิจารณาตามแผนภูมิที่ 1<sup>1</sup>



แผนภูมิที่ 1 แนวทางการแปลผลการทำงานของต่อมไทรอยด์<sup>1</sup>

## สรุป

การแปลผลการทำงานของต่อมไทรอยด์จำเป็นต้องอาศัยประวัติและการตรวจร่างกายที่ถูกต้อง พร้อมทั้งความเข้าใจพื้นฐานเกี่ยวกับเมแทบอลิซึมของฮอร์โมนไทรอยด์ รวมถึงปัจจัยอื่น ๆ เช่น ภาวะหรือยาที่ส่งผลกระทบต่อการทำงานของต่อมไทรอยด์ โดยทั่วไปการแปลผลการทำงานของต่อมไทรอยด์มักตรงไปตรงมา แต่ในบางกรณีผลการตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์อาจไม่เป็นไปในทิศทางเดียวกันหรือไม่สอดคล้องกับอาการและอาการแสดงของผู้ป่วย ซึ่งอาจเกิดจากหลายสาเหตุ ตั้งแต่ความผิดปกติที่พบได้บ่อยไปจนถึงโรคทางพันธุกรรมที่พบน้อยมาก ดังนั้นการแปลผลการทำงานของต่อมไทรอยด์อย่างถูกต้องจะช่วยนำไปสู่การวินิจฉัยและการดูแลรักษาผู้ป่วยได้อย่างเหมาะสม



### เอกสารอ้างอิง

1. Koulouri O, Moran C, Halsall D, Chatterjee K, Gurnell M. Pitfalls in the measurement and interpretation of thyroid function tests. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013;27(6):745-62.
2. Refetoff S, Weiss RE. Thyroid Function Testing In: Jameson JL, De Groot LJ, editors. *Endocrinology: Adult and Pediatric.* 7th ed. Philadelphia Elsevier Inc.; 2016. p. 1350-98.
3. Spencer CA, LoPresti JS, Patel A, et al. Applications of a new chemiluminometric thyrotropin assay to subnormal measurement. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70(2):453-60.
4. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2016; 26(10):1343-421.
5. Moran C, Schoenmakers N, Halsall D, et al. Approach to the Patient With Raised Thyroid Hormones and Nonsuppressed TSH. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;109(4):1094-108.
6. Chaker L, Cappola AR, Mooijaart SP, Peeters RP. Clinical aspects of thyroid function during ageing. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(9):733-42.
7. Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ, et al. Age-related changes in thyroid function: a longitudinal study of a community-based cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(5):1554-62.
8. Jayasuriya MS, Choy KW, Chin LK, et al. Reference intervals for neonatal thyroid function tests in the first 7 days of life. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2018;31(10):1113-6.
9. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid.* 2017;27(3):315-89.
10. Burch HB. Drug Effects on the Thyroid. *N Engl J Med.* 2019;381(8):749-61.
11. Soldin OP. Measuring Serum Thyroid-Stimulating Hormone, Thyroid Hormones, Thyroid-Directed Antibodies and Transport Proteins. In: Bravermann L CD, Werner S, Ingbar S, editor. *Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text.* 10th ed. Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p. 279-97.
12. Despres N, Grant AM. Antibody interference in thyroid assays: a potential for clinical misinformation. *Clinical Chem.* 1998;44(3):440-54.
13. Loh TP, Kao SL, Halsall DJ, et al. Macro-thyrotropin: a case report and review of literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(6):1823-8.
14. Favresse J, Burlacu MC, Maiter D, Gruson D. Interferences With Thyroid Function Immunoassays: Clinical Implications and Detection Algorithm. *Endocr Rev.* 2018;39(5):830-50.
15. Sobrinho LG, Limbert ES, Santos MA. Thyroxine toxicosis in patients with iodine induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1977;45(1):25-9.
16. Wiersinga WM, Van Den Berghe G. Nonthyroidal Illness Syndrome In: Bravermann L CD, Werner S, Ingbar S, editor. *Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text.* 10th ed. Philadelphia

Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p. 203-17.

17. Van den Berghe G. Non-thyroidal illness in the ICU: a syndrome with different faces. *Thyroid*. 2014;24(10):1456-65.
18. Stockigt JR. Guidelines for diagnosis and monitoring of thyroid disease: nonthyroidal illness. *Clin Chem*. 1996;42(1):188-92.
19. Pappa T, Ferrara AM, Refetoff S. Inherited defects of thyroxine-binding proteins. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29(5):735-47.
20. Gurnell M, Visser TJ, Beck-Peccoz P. Resistance to Thyroid Hormone. In: Jameson JL, De Groot LJ, editors. *Endocrinology: Adult and Pediatric*. 7th ed. Philadelphia Elsevier Inc.; 2016. p. 1350-98.
21. Refetoff S, Bassett JH, Beck-Peccoz P, et al. Classification and proposed nomenclature for inherited defects of thyroid hormone action, cell transport, and metabolism. *Thyroid*. 2014;24(3):407-9.
22. Persani L, Rodien P, Moran C, et al. 2024 European Thyroid Association Guidelines on diagnosis and management of genetic disorders of thyroid hormone transport, metabolism and action. *Eur Thyroid J*. 2024;13(4):e240125.
23. Ceballos A, Belinchon MM, Sanchez-Mendoza E, et al. Importance of monocarboxylate transporter 8 for the blood-brain barrier-dependent availability of 3,5,3'-triiodo-L-thyronine. *Endocrinology*. 2009;150(5):2491-6.
24. Di Cosmo C, Liao XH, Dumitrescu AM, Philp NJ, Weiss RE, Refetoff S. Mice deficient in MCT8 reveal a mechanism regulating thyroid hormone secretion. *J Clin Invest*. 2010;120(9):3377-88.
25. Schoenmakers E, Agostini M, Mitchell C, et al. Mutations in the selenocysteine insertion sequence-binding protein 2 gene lead to a multisystem selenoprotein deficiency disorder in humans. *J Clin Invest*. 2010;120(12):4220-35.
26. Moran C, Chatterjee K. Resistance to Thyroid Hormone alpha-Emerging Definition of a Disorder of Thyroid Hormone Action. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(7):2636-9.
27. Beck-Peccoz P, Chatterjee VK. The variable clinical phenotype in thyroid hormone resistance syndrome. *Thyroid*. 1994;4(2):225-32.
28. Dickerman AL, Barnhill JW. Abnormal thyroid function tests in psychiatric patients: a red herring? *Am J Psychiatry*. 2012;169(2):127-33.
29. Beck-Peccoz P, Lania A, Beckers A, Chatterjee K, Wemeau JL. 2013 European thyroid association guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Eur Thyroid J*. 2013;2(2):76-82.
30. Beck-Peccoz P, Persani L, Mannavola D, Campi I. Pituitary tumours: TSH-secreting adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23(5):597-606.
31. Gurnell M, Halsall DJ, Chatterjee VK. What should be done when thyroid function tests do not make sense? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74(6):673-8.

# โรคไทรอยด์ในหญิงตั้งครรภ์

## บทนำ

การตั้งครรภ์ส่งผลกระทบต่อการทำงานของต่อมไทรอยด์ ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาหลายประการ เช่น การผลิตฮอร์โมนไทรอยด์เพิ่มขึ้น การเปลี่ยนแปลงในอัตราการจัดสารไอโอดีนในร่างกาย รวมถึงการเปลี่ยนแปลงของระดับฮอร์โมนที่เกี่ยวข้องกับการตั้งครรภ์และปริมาณโปรตีนในเลือด ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อการทำงานของต่อมไทรอยด์ นอกจากนี้หญิงวัยเจริญพันธุ์ที่มีโรคต่อมไทรอยด์อยู่ตั้งแต่ก่อนการตั้งครรภ์อาจทำให้โรคกำเริบในระหว่างตั้งครรภ์และหลังคลอดได้ บทความนี้ได้รวบรวมแนวทางและความรู้สำหรับการวินิจฉัยและการดูแลโรคไทรอยด์ระหว่างการตั้งครรภ์และหลังคลอด โดยครอบคลุมภาวะต่าง ๆ เช่น ภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ ภาวะไทรอยด์เป็นพิษ ก้อนที่ต่อมไทรอยด์ และมะเร็งที่ต่อมไทรอยด์

## ผลทางสรีรวิทยาของการตั้งครรภ์ต่อการทำงานของต่อมไทรอยด์

การตั้งครรภ์ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาที่มีผลต่อการทำงานและการสร้างฮอร์โมนไทรอยด์หลายประการ ได้แก่ การเพิ่มการจับสารไอโอดีนทางไต การถ่ายโอนสารไอโอดีนจากมารดาไปยังทารก การเพิ่มโปรตีนที่จับกับฮอร์โมนไทรอยด์ การผลิตฮอร์โมนไทรอยด์เพิ่มขึ้น และการกระตุ้นต่อมไทรอยด์จากฮอร์โมน hCG อย่างไรก็ตามต่อมไทรอยด์ที่ปกติจะสามารถปรับตัวให้เข้ากับการเปลี่ยนแปลงเหล่านี้ได้ผ่านการเปลี่ยนแปลงเมแทบอลิซึมของฮอร์โมนไทรอยด์ การดูดซึมสารไอโอดีน และการควบคุมของ hypothalamic-pituitary-thyroid axis

เนื่องจากหญิงตั้งครรภ์ต้องการปริมาณไอโอดีนเพิ่มมากขึ้น องค์การอนามัยโลก (WHO) และเครือข่ายควบคุมการขาดสารไอโอดีน (ICCIDD) ได้แนะนำให้หญิงตั้งครรภ์บริโภคไอโอดีนในขนาด 250 ไมโครกรัมต่อวัน<sup>1</sup> สำหรับแหล่งไอโอดีนในอาหาร ได้แก่ เกลือเสริมไอโอดีน อาหารทะเล ผลิตภัณฑ์นม และไข่

นอกจากนี้การแปลผลการตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์ในหญิงตั้งครรภ์ที่มีสุขภาพดี อาจแตกต่างจากหญิงที่ไม่ตั้งครรภ์ โดยช่วงค่าอ้างอิงของ thyroid-stimulating hormone (TSH) และ free thyroxine (FT4) อาจมีความแตกต่างกันในแต่ละประชากร ซึ่งมีรายละเอียดดังนี้

**1. ระดับ TSH ลดลง** ในไตรมาสแรกฮอร์โมน hCG ของมารดาจะกระตุ้น TSH receptor โดยตรง ส่งผลให้เพิ่มการผลิตฮอร์โมนไทรอยด์และลดระดับของ TSH ในเลือด ทำให้หญิงตั้งครรภ์จึงมีระดับของ TSH ในเลือดต่ำกว่าก่อนการตั้งครรภ์ โดยพบในไตรมาสแรก ร้อยละ 15 ไตรมาสที่สองร้อยละ 10 และไตรมาสที่สามร้อยละ 5

**ช่วงค่าอ้างอิงของ TSH:** แนะนำให้ใช้ช่วงค่าอ้างอิงตามไตรมาสและกลุ่มประชากร ซึ่งเป็นวิธีที่ดีที่สุด อย่างไรก็ตามเนื่องจากยังไม่มีค่าอ้างอิงของคนไทย จึงแนะนำให้ปรับช่วงค่าอ้างอิงของ TSH ลดลงอีก 0.4 mIU/L ของค่าขอบล่างและลดลงอีก 0.5 mIU/L ของค่าขอบบนของคนทั่วไป กล่าวคือ **ระดับ TSH ควรไม่เกิน 4.0 mIU/L ตลอดการตั้งครรภ์<sup>2</sup>** ส่วนค่าขอบล่างนั้น ช่วงอายุครรภ์สัปดาห์ที่ 7-12 ระดับ TSH สามารถลดต่ำกว่า 0.1 mIU/L ได้โดยไม่ส่งผลกระทบต่อการตั้งครรภ์<sup>3</sup> และจะค่อย ๆ กลับสู่ค่าปกติในไตรมาสที่สองและสาม<sup>2</sup> และหากระดับ TSH น้อยกว่า 0.1 mIU/L แนะนำให้ปรึกษาแพทย์เฉพาะทาง

**2. ระดับ TT4 สูงขึ้น** ระดับ thyroxine-binding globulin (TBG) และ total T4 (TT4) ในเลือดจะเพิ่มขึ้นตั้งแต่สัปดาห์ที่ 7 ของการตั้งครรภ์ และสูงสุดประมาณสัปดาห์ที่ 16 ของการตั้งครรภ์ และยังคงสูงจนถึงคลอด

**3. ระดับ FT4 ลดลง** การวัดระดับของ FT4 ด้วยวิธี immunoassays พบว่ามีระดับลดลงโดยเฉพาะในไตรมาสที่สาม เนื่องจากระดับ TBG เพิ่มขึ้นและ albumin ลดลง วิธีการวัดอื่น ๆ เช่น equilibrium dialysis, ultrafiltration หรือ liquid chromatography/tandem mass spectrometry (LC/MS/MS) ได้รับผลกระทบน้อยกว่าจากการเปลี่ยนแปลงของโปรตีนในซีรัมที่เกิดขึ้นระหว่างตั้งครรภ์ แต่มีขั้นตอนซับซ้อน ค่าใช้จ่ายสูงและยังไม่มี การตรวจในประเทศไทย

**ช่วงค่าอ้างอิงของ TT4 และ FT4:** การใช้ช่วงค่าอ้างอิงตามไตรมาสและกลุ่มประชากรเป็นวิธีที่ดีที่สุด อย่างไรก็ตามเนื่องจากยังไม่มีค่าอ้างอิงของคนไทย จึงแนะนำให้**เพิ่มช่วงอ้างอิงของ TT4 ในหญิงตั้งครรภ์อีกร้อยละ 50 ของช่วงอ้างอิงในประชากรทั่วไป** เช่น จาก 5-12 µg/dL เป็น 7.5-18 µg/dL ในหญิงตั้งครรภ์<sup>2</sup> ส่วนการวัด FT4 นั้นไม่สามารถระบุได้แน่ชัดว่าระดับที่ลดลงเท่าใดจึงยังถือว่าเป็นค่าปกติ จึงแนะนำให้**ตรวจวัดระดับ TT4 เป็นหลักสำหรับหญิงตั้งครรภ์** หากไม่สามารถวัดระดับ TT4 ได้ ให้ติดตาม FT4 ร่วมกับ TSH เป็นระยะ และใช้ดุลยพินิจทางคลินิกโดยคำนึงถึงสุขภาพของมารดาและทารกในครรภ์เป็นสำคัญ

ไม่แนะนำให้ตรวจวัดระดับ T3 และ FT3 เป็นประจำในหญิงตั้งครรภ์ เนื่องจากมีความแปรปรวนสูง การตรวจ T3 ควรตรวจเฉพาะในกรณีสงสัย T3-toxicosis เช่น ระดับ T4 ปกติ แต่ TSH ต่ำและมีอาการสงสัยภาวะไทรอยด์เป็นพิษ โดยระดับของ TT3 ในหญิงตั้งครรภ์จะสูงกว่าคนปกติเช่นเดียวกับ TT4 ส่วนการประเมินภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ไม่ใช้การตรวจ T3 เช่นเดียวกับในประชากรทั่วไป



## การตรวจคัดกรองภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานผิดปกติก่อนหรือระหว่างการตั้งครรภ์

การตรวจคัดกรองภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานผิดปกติในหญิงตั้งครรภ์ทั่วไป ยังคงเป็นประเด็นที่มีความเห็นแตกต่างกัน ในประเทศไทยแนะนำให้ตรวจคัดกรองเฉพาะในผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยง เช่น ประวัติโรคต่อมไทรอยด์ โรคออโตอิมมูน เช่น ผู้เป็นเบาหวานชนิดที่ 1 ประวัติการตรวจ thyroid autoantibody ได้แก่ anti-TPO หรือมีอาการที่บ่งชี้ถึงภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานผิดปกติ

## ภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์และการตั้งครรภ์

ภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ระหว่างการตั้งครรภ์สามารถนำไปสู่ภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ทั้งในมารดาและทารก การวินิจฉัยและการรักษาภาวะนี้ได้อย่างเหมาะสมจึงมีความสำคัญอย่างยิ่งต่อมารดาและทารก หากไม่ได้รับการรักษาภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์อาจนำไปสู่ภาวะแทรกซ้อนในมารดา เช่น ภาวะครรภ์เป็นพิษ โลหิตจาง ภาวะตกเลือดหลังคลอด สำหรับทารก ภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้น ได้แก่ การคลอดก่อนกำหนด น้ำหนักทารกแรกคลอดต่ำ และทารกมีการพัฒนาการทางระบบประสาทบกพร่อง<sup>4</sup>

**การวินิจฉัย:** อาการของภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ ได้แก่ อ่อนเพลีย น้ำหนักเพิ่ม ท้องผูก ความทนต่อความเย็นลดลง และผิวแห้ง ซึ่งอาการเหล่านี้อาจคล้ายกับอาการจากการตั้งครรภ์ ทำให้การวินิจฉัยทางคลินิกอาจต้องตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม โดยพบระดับ TSH ที่สูงกว่าปกติและระดับ FT4 หรือ TT4 ต่ำกว่าปกติ

**การรักษา:** การรักษาด้วยฮอร์โมนไทรอกซิน (levothyroxine หรือ L-T4) เป็นการรักษาหลักสำหรับภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ในระหว่างตั้งครรภ์ หญิงตั้งครรภ์ที่ใช้ L-T4 อยู่แล้วมักต้องเพิ่มขนาดยาร้อยละ 25-30 เพื่อให้เพียงพอกับความต้องการฮอร์โมนไทรอยด์ที่เพิ่มขึ้น ควรตรวจระดับ TSH ทุก ๆ 4-6 สัปดาห์ในครั้งแรกของการตั้งครรภ์และอย่างน้อยหนึ่งครั้งในครั้งหลังของการตั้งครรภ์ โดยเป้าหมายการรักษาคือมีระดับ TSH ให้อยู่ในช่วงอ้างอิงตามไตรมาส และให้อยู่ในครึ่งล่างของช่วงค่าอ้างอิง หรือไม่เกิน 2.5 mIU/L<sup>2</sup>

หลังการคลอด ขนาดยา L-T4 อาจต้องปรับลดลงให้เท่ากับขนาดก่อนตั้งครรภ์ และควรตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์อีกครั้งประมาณ 6 สัปดาห์หลังคลอดเพื่อติดตามและปรับการรักษาให้เหมาะสม

## ภาวะ Subclinical hypothyroidism

การพิจารณารักษาภาวะ Subclinical hypothyroidism ในหญิงตั้งครรภ์ สามารถดำเนินการตามแนวทางของสมาคมต่อมไทรอยด์แห่งอเมริกา (American Thyroid Association หรือ ATA) ปี 2017 ซึ่งสรุปไว้ดังตารางที่ 1

## ตารางที่ 1 แนวทางการรักษาภาวะ subclinical hypothyroidism ในหญิงตั้งครรภ์

ระดับ TSH mIU/L)	Thyroid Peroxidase Antibodies (anti-TPO)	
	เป็นบวก	เป็นลบ
> 10.0	Levothyroxine	Levothyroxine
4.0 <sup>#</sup> -10.0	Levothyroxine	อาจให้หรือไม่ให้ Levothyroxine*
2.5-4.0 <sup>#</sup>	อาจให้ Levothyroxine*	ไม่แนะนำให้รักษาทุกราย แนะนำให้ติดตามการทำงานของต่อมไทรอยด์

# หรือค่าอ้างอิงขอบบนสำหรับการตั้งครรภ์เฉพาะไตรมาส

\* การให้ฮอร์โมนไทรอกซิน (levothyroxine หรือ L-T4) ใน subclinical hypothyroidism มีหลักฐานชัดเจนว่าช่วยลดภาวะแทรกซ้อน คือ การสูญเสียการตั้งครรภ์ (fetal loss) และ perinatal outcome ในผู้ที่มี anti-TPO เป็นบวก ในขณะที่ subclinical hypothyroidism ที่ anti-TPO เป็นลบ มีทั้งการศึกษาที่แสดงและไม่แสดงประโยชน์ของการรักษา อย่างไรก็ตาม เนื่องจากการให้ฮอร์โมนไทรอกซินในขนาดต่ำ (25-50 ไมโครกรัมต่อวัน) ไม่พบผลเสียหรือภาวะแทรกซ้อนเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่ได้รับการรักษา ดังนั้นการพิจารณาให้หรือไม่ให้ฮอร์โมนไทรอกซินในกรณีนี้ ขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของแพทย์<sup>6,7</sup>

ขนาดยาฮอร์โมนไทรอกซินเริ่มต้นคือ 1.20-1.42 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน และปรับขนาดยาตามระดับ TSH พร้อมทั้งตรวจติดตามผล ทุก 4-6 สัปดาห์

## ภาวะไทรอยด์เป็นพิษในหญิงตั้งครรภ์

เกิดจากหลายสาเหตุ โดยสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดคือ Graves' disease ซึ่งเป็นโรคอโตอิมมูนต่อต่อมไทรอยด์ ภาวะนี้สามารถส่งผลกระทบต่อทั้งมารดาและทารกในครรภ์ ดังนั้นแพทย์ควรให้คำแนะนำแก่หญิงวัยเจริญพันธุ์ที่มีภาวะไทรอยด์เป็นพิษทุกราย เพื่อควบคุมภาวะนี้ให้ได้คงที่ด้วยยาด้านไทรอยด์ขนาดต่ำหรือให้รักษาจนภาวะไทรอยด์เป็นพิษสงบก่อนการตั้งครรภ์<sup>8</sup>

**การวินิจฉัย:** การตรวจเลือดพบระดับ TSH ที่ต่ำและ FT4 หรือ TT4 และ/หรือ T3 สูงกว่าค่าอ้างอิง

การตรวจแอนติบอดีต่อ TSH receptor (TRAb) อาจช่วยในการวินิจฉัย Graves' disease อย่างไรก็ตามหากภาวะไทรอยด์เป็นพิษเกิดขึ้นในช่วงไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์โดยไม่เคยมีประวัติโรคของต่อมไทรอยด์มาก่อน จำเป็นต้องวินิจฉัยแยกโรคภาวะ Gestational transient thyrotoxicosis ซึ่งเกิดจากการตั้งครรภ์และไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยาด้านไทรอยด์ออกจาก Graves' disease หรือภาวะไทรอยด์เป็นพิษจากสาเหตุอื่น (ตารางที่ 2)

ภาวะ Hyperemesis gravidarum ภาวะนี้ผู้ป่วยจะมีอาการคลื่นไส้อาเจียนรุนแรงระหว่างตั้งครรภ์ซึ่งสัมพันธ์กับการมีระดับฮอร์โมน hCG ที่สูงมาก นอกจากนี้การตั้งครรภ์แฝด การตั้งครรภ์ไปปลาอุก (molar pregnancy) ซึ่งมีฮอร์โมน hCG สูงกว่าครรภ์ปกติ ซึ่งสามารถกระตุ้น



ให้เกิดการสร้างฮอร์โมนไทรอยด์และทำให้เกิดภาวะ Gestational transient thyrotoxicosis ได้ การรักษาคือ การให้สารน้ำและรักษาประคับประคองจนพ้นระยะอายุครรภ์ 20-24 สัปดาห์ ซึ่งในช่วงนี้ระดับ hCG จาภรกจะลดลงและทำให้ระดับฮอร์โมนไทรอยด์กลับเข้าสู่ระดับปกติ

อย่างไรก็ตาม Graves' disease จะเข้าสู่ระยะสงบในไตรมาสที่สองของการตั้งครรภ์ เช่นเดียวกัน กรณีที่ไม่สามารถแยกโรคได้ชัดเจน การติดตามการทำงานของต่อมไทรอยด์อย่างใกล้ชิดเป็นสิ่งสำคัญ การแยกโรคแสดงดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 การแยกโรคระหว่าง Gestational transient thyrotoxicosis และ Graves' disease

ลักษณะ	Gestational transient thyrotoxicosis	Graves' disease
สาเหตุ	เกิดจากระดับฮอร์โมน hCG สูง ในช่วงต้นของการตั้งครรภ์	โรคอโตอิมมูนต่อต่อมไทรอยด์
ประวัติไทรอยด์เป็นพิษ ก่อนการตั้งครรภ์	ไม่มี	พบได้บ่อย
ประวัติโรคไทรอยด์ในครอบครัว	ไม่มี	พบได้
ระยะเวลาเริ่มมีอาการ	ไตรมาสแรก	เกิดขึ้นได้ในทุกช่วงการตั้งครรภ์
อาการ	คลื่นไส้ อาเจียน น้ำหนักลด ใจสั่น	เหงื่อออก น้ำหนักลด ใจสั่น ประสาทตื่นตัว
ต่อมไทรอยด์โต	พบได้ แต่ขนาดโตไม่มาก	พบได้บ่อย
อาการแสดงทางตา Graves' orbitopathy	ไม่มี	พบได้
ระดับ TSH	ต่ำ	ต่ำ
ระดับ FT4 และ FT3	สูงเล็กน้อยถึงปานกลาง	สูงมาก
TSH Receptor Antibody (TRAb)	ไม่พบหรือระดับต่ำ	พบระดับสูง
ระยะที่ฮอร์โมนไทรอยด์กลับสู่ระดับปกติ	ไตรมาสที่ 2	ไตรมาสที่ 2
อัตราการหาย / โรคกลับเป็นซ้ำ	หายขาด	โรคกลับเป็นซ้ำหลังคลอด โดยเฉพาะในปีแรก
การรักษา	รักษาประคับประคอง	ยาด้านไทรอยด์
ผลกระทบต่อทารก	ไม่มีผลกระทบต่อทารก	อาจเกิดภาวะไทรอยด์เป็นพิษ หรือภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ ในทารก

## การตรวจวัดระดับ TRAb ในหญิงตั้งครรภ์ที่เป็น Graves' disease

ในหญิงตั้งครรภ์ที่เป็น Graves' disease ควรตรวจระดับ TRAb เมื่อทราบว่าตั้งครรภ์ ถ้ามีค่าสูงกว่าปกติ ให้ตรวจซ้ำที่อายุครรภ์ 18-22 สัปดาห์<sup>2,8</sup> โดยเฉพาะในกรณีที่โรคยังไม่สงบหรือภายหลังการรักษาด้วยการผ่าตัดหรือไอโอดีนรังสี น้อยกว่า 1 ปี เพื่อประเมินความเสี่ยงของการเกิดภาวะไทรอยด์เป็นพิษในทารก หาก TRAb มีระดับสูง สูตินรีแพทย์ควรตรวจอัลตราซาวนด์ทารกเป็นระยะเพื่อเฝ้าระวังอาการภาวะไทรอยด์เป็นพิษในทารก เช่น หัวใจเต้นเร็ว หัวใจโต ปริมาณน้ำคร่ำมาก การเจริญเติบโตช้ากว่าอายุครรภ์ หรือคอกอกในทารก เป็นต้น อย่างไรก็ตาม Graves' disease ส่วนใหญ่มักสงบและหยุดยาต้านไทรอยด์ได้ในช่วงครึ่งหลังของการตั้งครรภ์

## การรักษา Graves' disease และ Toxic nodular disease

หญิงตั้งครรภ์ที่มีภาวะไทรอยด์เป็นพิษมีความเสี่ยงสูงต่อการคลอดก่อนกำหนด และการเจริญเติบโตช้าของทารก จึงควรได้รับการดูแลจากทีมแพทย์ที่มีความเชี่ยวชาญในด้านต่อมไร้ท่อและการตั้งครรภ์

### 1. ยาด้านไทรอยด์

ยาด้านไทรอยด์เป็นการรักษาหลักสำหรับภาวะไทรอยด์เป็นพิษในหญิงตั้งครรภ์ โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อลดการผลิตฮอร์โมนไทรอยด์และควบคุมอาการของโรค

**1) Propylthiouracil (PTU):** แนะนำให้ใช้ PTU ตั้งแต่ก่อนหรือวางแผนตั้งครรภ์<sup>8</sup> และในไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์<sup>2</sup> เนื่องจากมีความเสี่ยงต่อการเกิดความผิดปกติของทารกในครรภ์น้อยกว่า Methimazole (MMI) ขนาดยาเริ่มต้นที่ 50-150 มก. ต่อวัน แบ่งให้ 2-3 ครั้ง

**2) Methimazole (MMI):** แนะนำให้พิจารณาเปลี่ยนมาใช้ MMI ในไตรมาสที่สองและสามของการตั้งครรภ์ เนื่องจากมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะตับอักเสบน้อยกว่า PTU โดยขนาดยา MMI เริ่มต้นที่ 5-30 มก. ต่อวัน อย่างไรก็ตามอาจคงใช้ PTU ต่อไปได้หากขนาดยาไม่สูงและสามารถควบคุมโรคได้ดี

การใช้ยาอื่น ๆ เช่น beta-blocker กลุ่ม propranolol เพื่อควบคุมอาการหัวใจเต้นเร็วและอาการสั่นสามารถพิจารณาใช้ในระยะเวลาสั้น ๆ และควรหยุดใช้เมื่ออาการอยู่ในเกณฑ์ควบคุมได้ หลีกเลี่ยงการใช้ยากลุ่มนี้ในไตรมาสที่ 3 เพื่อหลีกเลี่ยงภาวะรกเสื่อม (placental insufficiency) intrauterine growth retardation และ fetal/neonatal bradycardia

ควรตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์ทุก 4-6 สัปดาห์เพื่อติดตามผลการรักษาและปรับขนาดยาตามความเหมาะสม โดยมุ่งเน้นให้ระดับ FT4 อยู่ในช่วงครึ่งบนของค่าปกติ และควรใช้ยาด้านไทรอยด์ในขนาดต่ำสุดที่สามารถควบคุมอาการของโรคได้เพื่อลดความเสี่ยงต่อทารก รวมทั้งพิจารณาหยุดยาด้านไทรอยด์ในหญิงตั้งครรภ์โดยเฉพาะในไตรมาสที่สองและสามเมื่อระดับฮอร์โมนไทรอยด์ (T4 และ T3) เริ่มกลับเข้าสู่ปกติแม้ว่าระดับ TSH ยังคงต่ำอยู่ก็ตาม



## 2. การผ่าตัดต่อมไทรอยด์

การผ่าตัดอาจพิจารณาในกรณีที่ไม่สามารถควบคุมอาการด้วยยาต้านไทรอยด์ หรือมีข้อห้ามในการใช้ยาต้านไทรอยด์ ควรดำเนินการในไตรมาสที่สองเพื่อลดความเสี่ยงต่อมารดาและทารก

### การรักษาด้วยไอโอดีนรังสีเป็นข้อห้ามในหญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตร

## ภาวะ Subclinical hyperthyroidism

ภาวะนี้ส่วนหนึ่งเป็นผลมาจากการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาของการตั้งครรภ์ในไตรมาสแรกและภาวะ Gestational thyrotoxicosis ซึ่งไม่จำเป็นต้องรักษาตามที่กล่าวข้างต้น ส่วน Graves' disease และภาวะ Subclinical hyperthyroidism ที่เกิดจากสาเหตุอื่น สามารถตั้งครรภ์ได้โดยไม่ส่งผลกระทบต่อทารก<sup>3</sup> ควรพิจารณาขนาดยาต้านไทรอยด์โดยให้ขนาดต่ำที่สุดเท่าที่จำเป็น หรือพิจารณาหยุดยาต้านไทรอยด์เมื่อระดับ T4 เข้าสู่ระดับปกติ เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะ fetal hypothyroidism<sup>2,8</sup> อย่างไรก็ตามหาก TSH น้อยกว่า 0.1 mIU/L แนะนำให้ปรึกษาแพทย์เฉพาะทาง

## ก้อนที่ต่อมไทรอยด์และมะเร็งที่ต่อมไทรอยด์ในระหว่างตั้งครรภ์

### 1. ก้อนที่ต่อมไทรอยด์ในระหว่างตั้งครรภ์

ก้อนที่ต่อมไทรอยด์พบได้บ่อยในหญิงตั้งครรภ์ แต่ส่วนใหญ่ไม่ร้ายแรง แพทย์ควรประเมินก้อนด้วยการตรวจร่างกายและการตรวจอัลตราซาวนด์ การตรวจทางเซลล์วิทยาด้วยเข็มขนาดเล็ก (Fine-needle aspiration หรือ FNA) แนะนำให้ทำในกรณีที่ก้อนเนื้อมีขนาดมากกว่า 1 ซม. และมีลักษณะต้องสงสัยทางอัลตราซาวนด์ กรณีที่ผลการตรวจ FNA เป็น benign สามารถรอการประเมินเพิ่มเติมหลังคลอด หากผลการตรวจ FNA เป็น indeterminate หรือ suspicious ควรปรึกษาผู้เชี่ยวชาญและอาจพิจารณาทำการตรวจซ้ำหรือวางแผนการรักษาหลังคลอด หากผลการตรวจ FNA สงสัยมะเร็งที่ต่อมไทรอยด์ควรปรึกษาผู้เชี่ยวชาญทันทีเพื่อวางแผนการรักษาต่อไป

### 2. มะเร็งที่ต่อมไทรอยด์ในระหว่างตั้งครรภ์

พบได้น้อยในหญิงตั้งครรภ์ การวินิจฉัยไม่แตกต่างจากในหญิงที่ไม่ตั้งครรภ์ การรักษาขึ้นอยู่กับระยะของมะเร็งและไตรมาสของการตั้งครรภ์ ควรหลีกเลี่ยงการผ่าตัด ยกเว้นในกรณีที่มะเร็งมีการแพร่กระจายหรือก้อนโตเร็ว หากจำเป็นต้องผ่าตัดควรทำในไตรมาสที่สอง ในกรณีที่มะเร็งไม่แพร่กระจายและก้อนไม่โตอย่างรวดเร็ว การผ่าตัดสามารถเลื่อนออกไปหลังคลอดได้

การตรวจหรือรักษาด้วยไอโอดีนรังสี ควรเลื่อนออกไปจนกว่าหลังคลอดเนื่องจากอันตรายต่อทารกในครรภ์

การติดตามในหญิงที่เป็นมะเร็งที่ต่อมไทรอยด์มาก่อนการตั้งครรภ์ ให้ใช้ระดับไทโรโกลบูลิน (thyroglobulin) และการตรวจด้วยอัลตราซาวนด์เป็นวิธีหลัก และเป้าหมาย TSH suppression เหมือนในประชากรทั่วไป

## สรุป

การดูแลโรคต่อมไทรอยด์ในระหว่างตั้งครรภ์ต้องมีการประเมินและพิจารณาอย่างระมัดระวัง การวินิจฉัยและการรักษามีรายละเอียดที่แตกต่างจากการดูแลผู้ป่วยทั่วไป การติดตามผลและการดูแลอย่างใกล้ชิดเป็นสิ่งสำคัญเพื่อให้เกิดความปลอดภัยและมีสุขภาพที่ดีทั้งมารดาและทารกในครรภ์



### เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization/International Council for the Control of the Iodine Deficiency Disorders/ United Nations Children's Fund (WHO/ICCIDD/UNICEF); Assessment of the iodine deficiency disorders and monitoring their elimination.2007.
2. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017;27(3):315-89.
3. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham FG. Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol*. 2006;107(2 Pt 1):337-41.
4. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med*. 1999;341(8):549-55.
5. Bliddal S, Derakhshan A, Xiao Y, et al. Association of Thyroid Peroxidase Antibodies and Thyroglobulin Antibodies with Thyroid Function in Pregnancy: An Individual Participant Data Meta-Analysis. *Thyroid*. 2022;32(7):828-40.
6. Mannisto T, Vaarasmaki M, Pouta A, et al. Perinatal outcome of children born to mothers with thyroid dysfunction or antibodies: a prospective population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(3):772-9.
7. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(9):E44-8.
8. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedus L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2018;7(4): 167-86.



BE 2524



AD 1981