

ORIGINAL ARTICLE

การศึกษาประสิทธิภาพของการรับประทานยาไบโอตินต่อผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการไทรอยด์ ในประชากรที่สุขภาพแข็งแรงดี

An Experimental Study on the Effect of Biotin on Measurement of Thyroid Function Test in Healthy Adults

อาภาณรี เบกะสุต, พ.บ.¹, ภณทิรา โรจนวัณบุญย์, พ.บ.¹, ยศกร ยิงอินทร์, วท.บ.²

Apanaree Bhekasuta, M.D.¹, Phantira Rochvatanaboon, M.D.¹, Yodsakorn Ying-in, B.Sc.²

¹กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสมเด็จพระนางเจ้าสิริกิติ์,

²กลุ่มงานเทคนิคการแพทย์ โรงพยาบาลสมเด็จพระนางเจ้าสิริกิติ์

¹Internal Medicine Department, Somdech Phra Nangchao Sirikit Hospital,

²Medical Technology Department, Somdech Phra Nangchao Sirikit Hospital

Received: April 11, 2024 Revised: July 10, 2024 Accepted: July 24, 2024

บทคัดย่อ

ที่มาของปัญหา: ไบโอตินเป็นวิตามินที่สามารถซื้อได้ตามร้านขายยาทั่วไป ผลของการรับประทานไบโอติน สามารถรบกวนผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการไทรอยด์ที่มีการใช้ Streptavidin-based ได้ ซึ่งผลตรวจมักคลาดเคลื่อนทำให้ระดับ Free T3 และ Free T4 สูงขึ้น แต่ระดับ TSH ต่ำลง ทำให้ผู้ที่รับประทานไบโอตินถูกวินิจฉัยผิดว่าเป็นโรคไทรอยด์เป็นพิษได้

วัตถุประสงค์: ศึกษาเปรียบเทียบผลจากการรับประทานยาไบโอตินขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวัน ต่อระดับ FT3, FT4 และ TSH

วิธีการศึกษา: การวิจัยเชิงทดลองโดยศึกษาเปรียบเทียบผลของการรับประทานยาไบโอตินขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวัน ต่อระดับ FT3, FT4 และ TSH การศึกษานี้เกิดขึ้นระหว่างสิงหาคม พ.ศ. 2566 ถึงมกราคม พ.ศ. 2567 อาสาสมัครทุกรายรับประทานยาไบโอติน ขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นระยะเวลา 7 วัน โดยอาสาสมัครทุกรายจะได้รับการเจาะเลือดก่อนรับประทานไบโอติน หลังรับประทานยาไบโอติน และหลังหยุดรับประทานยาไบโอติน 7 วัน ตัวอย่างเลือดเดียวกันจะถูกนำไปตรวจระดับ FT3, FT4 และ TSH จากทั้งเครื่อง Beckman UniCel DxI800 และเครื่อง Roche Cobas Elecsys e801

ผลการศึกษา: การศึกษานี้ได้รวบรวมอาสาสมัครที่แข็งแรงดีทั้งสิ้น 25 ราย ผลการตรวจจากเครื่อง Beckman Coulter DXI800 พบว่าหลังรับประทานยาไบโอตินนาน 7 วัน ระดับค่าเฉลี่ย FT3 และ FT4 เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (1.43 [95%CI 0.11, 2.75], $p=0.04$, 0.55 [95%CI 0.16, 0.95], $p=0.008$) หลังหยุดยาเป็นระยะเวลา 7 วัน พบว่า ระดับค่าเฉลี่ย FT3 และ FT4 ไม่แตกต่างกับระดับก่อนเริ่มยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบว่า ระดับค่าเฉลี่ย TSH ไม่แตกต่างกับระดับก่อนเริ่มยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ พบว่า ร้อยละ 24 พบความผิดปกติของผลเลือดไทรอยด์ในลักษณะ Discordant ในขณะที่ผลการตรวจจากเครื่อง Cobas Elecsys e801 พบว่าหลังรับประทานยาไบโอตินนาน 7 วัน พบระดับค่าเฉลี่ย FT3, FT4, TSH ไม่แตกต่างกับระดับก่อนเริ่มยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุป: ไบโอตินมีผลรบกวนต่อการตรวจทางห้องปฏิบัติการไทรอยด์จริง ในกรณีที่รับประทานไบโอติน ยังมีความจำเป็นที่ต้องหยุดการรับประทานก่อนอย่างน้อย 7 วัน

คำสำคัญ: ไบโอติน, ต่อมไทรอยด์, ไทรอยด์เป็นพิษ, การตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์

ABSTRACT

BACKGROUND: The inaccuracy of Streptavidin-based diagnostic tests in a laboratory may be associated with the ingestion of over-the-counter biotin. In the case of competitive immunoassays, which are usually used for low molecular weight targets (such as T4, T3, and cortisol), biotin interference causes an erroneously high result. In immunometric (sandwich) assays such as TSH, it gives a misleadingly low result.

OBJECTIVES: The aim of this study was to assess the effect of consuming 10 mg per day of biotin on thyroid function test interference.

METHODS: This experimental research study was done at Somdech Phranangchao Sirikit Hospital from August 2023 to January 2024. The study enrolled healthy volunteers aged 18 years or older, who were instructed to take 10 mg/d of biotin. Thyroid function tests were measured at baseline, during biotin supplementation, and 7 days after withdrawal. The primary outcome was percent change in mean FT3, FT4 and TSH. Laboratory results were compared with baseline (day 0) measures on the 7th day of biotin treatment and 7 days after stopping biotin. The proportion of patients with biotin interference (Beckman UniCel DxI 800 vs Roche Cobas Elecsys e801) was assessed as a key secondary outcome.

RESULTS: A total of 25 participants were enrolled. After biotin supplementation, there was a significant increase in FT3 and FT4 in the Beckman group (1.43 [95% CI 0.11, 2.75]; $p=0.04$), (0.55 [95% CI 0.16, 0.95]; $p=0.008$) compared with baseline, which returned to baseline 7 days after biotin washout. No difference in the Roche Hyperthyroid pattern from biotin interference occurred in 6 of 25 patients (24%) in the Beckman assays.

CONCLUSIONS: Biotin can interfere with thyroid laboratory tests. It is also necessary to stop taking biotin for at least 7 days before testing.

KEYWORDS: biotin, thyroid gland, hyperthyroid, thyroid function test

บทนำ

โรคที่เกิดจากการทำงานของต่อมไทรอยด์ผิดปกติ พบได้บ่อยสามารถเกิดได้กับทุกเพศและทุกกลุ่มอายุ ภาวะไทรอยด์เป็นพิษเกิดได้บ่อยในผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย ที่อัตราส่วน 5 ต่อ 1¹ มีการศึกษาในประชากรประเทศสหรัฐอเมริกาพบความชุกของภาวะไทรอยด์เป็นพิษและภาวะพร่องไทรอยด์ร้อยละ 0.5 และ 3.7 ตามลำดับ²

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อประเมินการทำงานของต่อมไทรอยด์ สามารถช่วยวินิจฉัยและแยกภาวะไทรอยด์ผิดปกติได้ โดยทั่วไปการประเมินการทำงานของต่อมไทรอยด์ที่แผนกผู้ป่วยนอกอาศัยการตรวจระดับ Thyroid Stimulating Hormone (TSH) อย่างเดียว ในการแยกภาวะไทรอยด์เป็นพิษและภาวะพร่องไทรอยด์ออกจากกัน ในกรณีที่ตรวจพบความผิดปกติของ TSH ลำดับถัดไปที่ควรตรวจคือการตรวจระดับ Free Triiodothyronine (FT3) และ Free Thyroxine (FT4) การตรวจพบ FT4, FT3 สูง ขณะที่ TSH ต่ำ บ่งบอกถึงภาวะไทรอยด์เป็นพิษ (hyperthyroid) การตรวจพบ FT4 ต่ำ ขณะที่ TSH สูง บ่งบอกถึงภาวะพร่องไทรอยด์ (hypothyroid) การตรวจระดับ FT4 และ FT3 มีความจำเป็นในการวินิจฉัยภาวะไทรอยด์เป็นพิษ ในกรณีที่ตรวจพบระดับ TSH ต่ำ ส่วนใหญ่จะตรวจทั้งระดับ FT4 และ FT3 เพราะมีบางภาวะไทรอยด์เป็นพิษที่มีค่า FT4 หรือ FT3 สูงเพียงค่าเดียวได้ คือ Isolated T4 หรือ T3 Thyrotoxicosis³ ตามลำดับ ในทางกลับกัน ภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ใช้เพียงระดับ FT4 ร่วมกับระดับ TSH ในการวินิจฉัย เนื่องจาก FT3 อาจจะไม่ต่ำ โดยมีค่าที่ปกติหรือสูงเล็กน้อยจากการกระตุ้นจาก TSH ในระยะยาวได้

จากข้อมูลข้างต้น จะเห็นได้ว่าการวินิจฉัยการทำงานของต่อมไทรอยด์ผิดปกติ ต้องอาศัยอาการทางคลินิก ร่วมกับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเสมอ ทำให้ในปัจจุบันพบว่า มีการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ TSH, FT4, FT3 เป็นจำนวนมาก อย่างไรก็ตาม การแปลผลการตรวจอาจเกิดข้อผิดพลาดในการวินิจฉัย และนำไปสู่การรักษาที่ไม่เหมาะสมได้

มีปัจจัยหลายอย่างที่สามารถรบกวนการตรวจทางห้องปฏิบัติการไทรอยด์ ยกตัวอย่างเช่น ภาวะตั้งครรภ์

ยา ผลกระทบจากไอโอดีน การสูบบุหรี่ เป็นต้น^{4,5} มีการศึกษาวิจัยพบว่าการรับประทาน Biotin ที่มีจำหน่ายทั่วไปตามร้านขายยาอาจรบกวนผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ด้วยวิธีการทดสอบทางภูมิคุ้มกัน (immunoassay) โดยทำให้เกิด Streptavidin-biotin interaction ซึ่งพบได้ทั้ง Falsely increased และ Falsely decreased ขึ้นอยู่กับชนิดของชุดทดสอบ จากข้อมูลดังกล่าวอาจนำมาสู่การวินิจฉัยและแปลผลที่ผิดพลาด ซึ่งเป็นอันตรายแก่ผู้ป่วยได้

ไบโอติน (biotin) หรือ วิตามินบี 7 (vitamin B7) เป็นวิตามินในกลุ่มวิตามินบีซึ่งสามารถละลายน้ำได้ ปัจจุบัน Biotin ถูกนำมาใช้ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติเกี่ยวกับเส้นและเส้นผม ปริมาณยาที่ใช้ในการรักษามีความแตกต่างกันในแต่ละงานวิจัยตั้งแต่ 1,000 ไมโครกรัมต่อวัน ถึง 30,000 ไมโครกรัมต่อวัน ระยะเวลาการรักษาตั้งแต่ 1 เดือน ถึง 8 เดือน มีการใช้ไบโอตินขนาดสูง 100 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 3 ครั้งในผู้ป่วย Progressive multiple sclerosis นอกจากนี้อาหารเสริมและวิตามินรวมต่างๆ พบว่ามีไบโอตินเป็นส่วนประกอบ และใช้อย่างแพร่หลายในประเทศไทย

ผู้ป่วยที่เป็นโรคไทรอยด์พบว่าการรับประทานไบโอตินไม่ได้มีผลต่อการรักษา และต่อตัวโรค แต่จะทำให้การแปลผลทางห้องปฏิบัติการผิดปกติ ซึ่งทำให้เกิด Falsely increased ใน Free T3, Free T4 และทำให้เกิด Falsely decreased ใน TSH อาจนำไปสู่การวินิจฉัยและการรักษาที่ผิดเป็น Primary hyperthyroidism หรือ Thyroid discordant เช่น ภาวะ TSHoma หรือ Resistant to thyroid hormone ได้ หากไม่ได้แปลผลด้วยความระมัดระวังได้

เครื่อง UniCel DxI 800 Access Immunoassay System บริษัท Beckman Coulter เป็นเครื่องที่รองรับงานได้จำนวนมากถึง 400 เทส/ชั่วโมง/เครื่อง โดยใช้หลักการ Chemiluminescence (CLIA) เครื่องจะใช้ Sampling probe ดูดตัวอย่างใช้ vessel และใช้ probe ในตัวเครื่องกระจายตัวอย่างตามจำนวนเทส โดยมี Buffer wash ในการล้าง Probe จึงไม่จำเป็นต้องใช้ Assay tip และใช้ Reagent probe ซึ่งมี 4 Probes ดูดน้ำยามาทำปฏิกิริยาใน Incubator ring ส่งผลให้การ Sampling ตัวอย่างใช้

เวลาได้อย่างรวดเร็ว ตัวเครื่องสามารถใส่น้ำยาตรวจวัดได้ตลอดเวลามากถึง 50 Cartridges

เครื่อง Cobas e801 ของบริษัท Roche เป็นเครื่องที่รองรับงานได้จำนวนมาก ใช้ในการทดสอบ Immunoassay ต่างๆ ที่หลากหลายโดยใช้นวัตกรรมขั้นสูงและการจดสิทธิบัตรหลักการเป็น Electrochemiluminescence (ECLIA) technology for heterogeneous immunoassays สามารถรับภาระงานได้ 300 เทส/ชั่วโมง/module มีการใช้ Tip&assay cup เพื่อป้องกัน Carryover ทั้งยังมีระบบตรวจจับลิ่มเลือดและปริมาณเลือดในหลอดเลือดรวมถึงระบบตรวจจับฟองของน้ำยาตรวจวัดอีกด้วย ตัวเครื่องสามารถใส่น้ำยาตรวจวัดได้ตลอดเวลามากถึง 48 Cassettes

ทางโรงพยาบาลสมเด็จพระนางเจ้าสิริกิติ์ใช้เครื่อง Unicel DxI800 บริษัท Beckman Coulter ในการตรวจ Thyroid เป็นหลัก โดยน้ำยาตรวจมี Streptavidin ที่ยังไม่มีการพัฒนาเพื่อลดสิ่งรบกวนโดยเฉพาะ Biotin ทำให้สามารถรบกวนได้ตั้งแต่ความเข้มข้น 10 ng/mL ขึ้นไป ตามเอกสารข้อมูลน้ำยา แต่ยังไม่มีการทำวิจัยเทียบผลทางคลินิกของเครื่อง Unicel DxI800 บริษัท Beckman Coulter จึงนำมาสู่งานวิจัยในครั้งนี้

การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลกระทบของ Biotin ต่อชุดทดสอบการทำงานของไทรอยด์ โดยเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของระดับ FT3, FT4, TSH ก่อนและหลังรับประทานยา Biotin ว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหรือไม่ โดยหวังว่าผลการศึกษาจะสามารถนำมาประกอบการพิจารณาแนวทางปฏิบัติเพื่อส่งตรวจการทำงานของไทรอยด์อย่างเหมาะสม ตลอดจนการแปลผลอย่างมั่นใจและลดความผิดพลาดในการวินิจฉัยให้น้อยที่สุดต่อไป

วิธีการศึกษา

การวิจัยนี้เป็น Experimental research study โครงการวิจัยฯ ได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย กรมแพทยทหารเรือแล้ว และเห็นควรให้การรับรองโครงการวิจัยฯ นี้ ตามเอกสาร COA-NMD-REC024/66 วันที่ 21 สิงหาคม พ.ศ. 2566

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

อาสาสมัครสุขภาพดีที่ยินดีเข้าร่วมวิจัยจำนวน 25 ราย

เกณฑ์ในการคัดเข้าศึกษา (inclusion criteria) คือ อาสาสมัครสุขภาพดี ไม่มีโรคประจำตัว อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี และไม่เกิน 45 ปี ยินยอมเข้าร่วมการวิจัย ตามหนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย โดยเกณฑ์การคัดออกอาสาสมัคร (exclusion criteria) คือ แพ้ยาไปโอติน ตั้งครรภ์ ให้นมบุตร มีประวัติความผิดปกติของไทรอยด์ หรือเคยได้รับการรักษาเกี่ยวกับโรคไทรอยด์มาก่อน รับประทานยาลดน้ำหนัก หรือ ยาที่มีส่วนผสมของฮอร์โมนไทรอยด์/ไปโอติน หรือผู้ที่ได้รับยาที่มีผลต่อระดับของ FT3, FT4, TSH ได้แก่ Amiodarone, Carbamazepine/phenytoin, Enoxaparin/heparin ภายในช่วง 1 เดือน ก่อนเข้าร่วมวิจัย รับประทานยาบำรุงหรือวิตามิน ในช่วง 1 เดือน ก่อนเข้าร่วมการวิจัย สูบบุหรี่ และมีประวัติเจ็บป่วยรุนแรงจนต้องหยุดงาน หรือรับไว้รักษาในโรงพยาบาลในช่วง 2 เดือน

การคำนวณขนาดตัวอย่าง จากการศึกษาของ Danni L และคณะ⁶ พบว่าค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงระดับ TSH ก่อนและหลังรับประทานยา Biotin คือ 0.72 mIU/L จึงใช้ค่าสถิติของกลุ่มตัวอย่างวิจัยจำนวน 6 คน คำนวณกลุ่มตัวอย่างโดยสูตรการเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่ม ด้วยค่าเฉลี่ย ต้องใช้จำนวนตัวอย่าง ทั้งหมด 22 ราย เป็นอย่างน้อย โดยกำหนดจำนวนตัวอย่างทั้งหมด 25 ราย ดำเนินการวิจัยดังนี้ ผู้วิจัยจะทำการนัดอาสาสมัคร มาตรวจทั้งหมด 3 ครั้ง โดยพยาบาลอายุรกรรม ท่านเดิมจะเป็นคนตรวจเลือดให้ทุกครั้ง โดยตรวจที่ห้องหัตถการ ภายในห้องตรวจอายุรกรรม ก่อนการตรวจเลือดแต่ละครั้ง ไม่ต้องงดน้ำหรืออาหาร

ครั้งที่ 1 (วันที่ 0) อาสาสมัครทุกคนจะได้รับการสัมภาษณ์ วัดชีพจร วัดความดันโลหิต ตรวจร่างกาย กรอกแบบสอบถาม และเจาะเลือดจำนวน 10 มิลลิลิตร เพื่อตรวจค่า FT3, FT4, TSH ด้วยเครื่อง Beckman Coulter DXI800 และเครื่อง Cobas Elecsys e801 โดยข้อมูลทั้งหมดจะถูกบันทึกลงในแบบเก็บข้อมูล โดยเอกสารจะถูกเก็บในตู้เก็บเอกสารใช้กุญแจไขได้เฉพาะผู้วิจัย อาสาสมัครจะได้รับคำอธิบายในการรับยาไปโอติน

ขนาด 10 มิลลิกรัมต่อเม็ด รับประทานครั้งละ 1 เม็ด หลังอาหารเช้า เป็นเวลา 7 วัน โดยจะใช้เวลาทั้งหมดประมาณ 20 นาทีต่อหนึ่งคน โดยจะให้อาสาสมัครทดลองรับประทานยา Dose แรกที่โรงพยาบาล และสังเกตอาการแพ้ 30 นาที หากไม่มีอาการแพ้จึงจ่ายยาให้อาสาสมัครกลับไปรับประทานไปโอตินต่อที่บ้าน เพื่อให้แน่ใจว่าอาสาสมัครรับประทานยาครบ ผู้วิจัยจะส่งข้อความ SMS หรือโปรแกรม Line เพื่อแจ้งเตือน อาสาสมัครมีอิสระในการตัดสินใจที่จะรับหรือไม่รับการแจ้งเตือนก็ได้ กรณีลืมนับรับประทานมากกว่า 1 เม็ด หรือลืมนับรับประทานไปโอตินครั้งสุดท้ายก่อนเจาะเลือด หรือระยะเวลาระหว่างยาเม็ดสุดท้ายกับการเจาะเลือดห่างกันมากกว่า 24 ชั่วโมง ถือเป็นเกณฑ์ถอนออกจากการวิจัย (withdrawal criteria)

ครั้งที่ 2 (ในวันที่ 7) หลังรับประทานยาไปโอตินครบ 7 วัน ผู้ป่วยจะได้รับการเจาะเลือด 10 มิลลิลิตร เพื่อตรวจ FT3, FT4, TSH ด้วยเครื่อง Beckman Coulter DXI800 และเครื่อง Cobas Elecsys e801 โดยการเจาะเลือดครั้งนี้ต้องห่างจากการรับประทานยาไปโอตินเม็ดสุดท้ายไม่เกิน 24 ชั่วโมง หลังตรวจเลือดครั้งที่ 2 อาสาสมัครจะได้รับคำแนะนำให้หยุดยาไปโอติน กรณีอาสาสมัครมาเจาะเลือดครั้งที่ 2 ห่างจากยาเม็ดสุดท้ายเกินกว่า 24 ชั่วโมง ถือเป็นเกณฑ์คัดออก (withdrawal criteria)

ครั้งที่ 3 (วันที่ 14) หลังหยุดยาไปโอตินครบ 7 วัน อาสาสมัครจะได้รับการเจาะเลือด 10 มิลลิลิตร เพื่อตรวจ FT3, FT4 และ TSH หากผลตรวจหลังหยุดรับประทานไปโอติน 7 วัน พบความผิดปกติ อาสาสมัครจะได้รับการเจาะเลือด ตรวจ FT3, FT4, TSH ในอีก 7 วันถัดไป (ครบ 14 วันหลังหยุดรับประทานไปโอติน) ร่วมกับพบแพทย์เฉพาะทางอายุรกรรมต่อมไทรอยด์และเมแทบอลิซึม

การวิเคราะห์ข้อมูล

อธิบายลักษณะข้อมูลที่ได้จากการสุ่มตัวอย่างด้วยการวัดค่าแนวโน้มเข้าสู่ส่วนกลางและค่าการกระจาย โดยใช้สถิติพรรณนา (descriptive) แสดงค่าความถี่ (frequency, N) และร้อยละ (%) สำหรับข้อมูลเชิงกลุ่ม และแสดงค่ากลางด้วยค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (S.D.) สำหรับข้อมูลเชิงปริมาณ

ในลำดับของการวิเคราะห์หอนุมานทางสถิติโดยค่าสถิติทั้งหมดจะกำหนดค่าระดับความมีนัยสำคัญทางสถิติ

ที่ $p < 0.05$ ใช้สถิติวิเคราะห์ในแต่ละวัตถุประสงค์ของการศึกษาดังต่อไปนี้

วิเคราะห์เปรียบเทียบผล เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของระดับ FT3, FT4, TSH ก่อนและหลังรับประทานยา Biotin ว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหรือไม่ ด้วยสถิติ Paired t-test และ Repeated ANOVA

วิเคราะห์เปรียบเทียบผลการศึกษาสำหรับข้อมูลเชิงกลุ่ม ระหว่างกลุ่มที่ไม่อิสระต่อกันเปรียบเทียบร้อยละของผลตรวจเลือด FT3, FT4, TSH ที่ถูกรบกวนด้วยยา biotin ระหว่างเครื่อง Beckman Coulter DXI800 และเครื่อง Cobas Elecsys e801 ด้วยสถิติ McNemar's test

วิเคราะห์หาค่าความสอดคล้องระหว่างเครื่อง Beckman Coulter DXI800 และเครื่อง Cobas Elecsys e801 ของค่าผลตรวจเลือด FT3, FT4, TSH ด้วยสถิติ Intraclass Correlation Coefficient

ผลการศึกษา

ข้อมูลพื้นฐานประชากร การวิจัยแบบ Experimental Research Study โดยศึกษาเปรียบเทียบผลของการรับประทานยาไปโอตินขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวัน ต่อระดับ FT3, FT4 และ TSH การศึกษานี้เกิดขึ้นระหว่างสิงหาคม พ.ศ. 2566 ถึงมกราคม พ.ศ. 2567 โดยรวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับ เพศ อายุ และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ การศึกษานี้ได้รวบรวมอาสาสมัครที่แข็งแรงดีทั้งสิ้นจำนวน 35 ราย มีอาสาสมัครจำนวน 10 ราย ถูกคัดออกจากการวิจัยเนื่องจากตรวจพบผลไทรอยด์ผิดปกติ ตั้งแต่อ่อนเริ่มรับประทานยาไปโอตินเหลืออาสาสมัครที่ดำเนินการวิจัยจนสำเร็จทุกขั้นตอนจำนวน 25 ราย ซึ่งเป็นเพศหญิงจำนวน 14 ราย (ร้อยละ 56) และเป็นเพศชายจำนวน 11 ราย (ร้อยละ 44) อายุเฉลี่ย 25 ปี (ช่วงอายุ 23-36 ปี) ค่าดัชนีมวลกายเฉลี่ยเท่ากับ 22.9 ระยะเวลาในการเจาะเลือดหลังรับประทานไปโอตินครั้งสุดท้ายเฉลี่ย 1 ชั่วโมง 38 นาที

ข้อมูลเปรียบเทียบผลกระทบทหลังรับประทานยาไปโอตินต่อระดับฮอร์โมนไทรอยด์

ผลการตรวจจากเครื่อง Beckman Coulter DXI800 พบว่าหลังรับประทานยาไปโอตินนาน 7 วัน ระดับค่าเฉลี่ย FT3 เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

(1.43 [95%CI 0.11, 2.75], $p=0.04$) หลังหยุดยาเป็นระยะเวลา 7 วัน พบว่าระดับค่าเฉลี่ย FT3 ไม่แตกต่างกับระดับก่อนเริ่มยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ พบว่าระดับค่าเฉลี่ย FT4 เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (0.55 [95%CI 0.16, 0.95], $p=0.008$) หลังหยุดยาเป็นระยะเวลา 7 วัน พบว่าระดับค่าเฉลี่ย FT4 ไม่แตกต่างกับระดับก่อนเริ่มยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบว่าระดับค่าเฉลี่ย TSH

ไม่แตกต่างกับระดับก่อนเริ่มยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 1)

ผลการตรวจจากเครื่อง Cobas Elecsys e801 พบว่าหลังรับประทานยาไปไอดินนาน 7 วัน พบระดับค่าเฉลี่ย FT3, FT4, TSH ไม่แตกต่างกับระดับก่อนเริ่มยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 1 ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงระดับฮอร์โมนไทรอยด์ ก่อนรับประทานยา หลังรับประทานยา และหลังหยุดยาไปไอดิน 7 วัน ด้วยเครื่อง Beckman Coulter DXI800

	Mean Baseline	Mean After biotin	Mean change (95%CI)	p-value	Mean After washout	Mean change (95%CI)	p-value
FT3	3.51±0.44	4.94±3.15	1.43 (0.11, 2.75)	0.04	3.61±0.37	0.1 (-0.1, 0.3)	0.33
FT4	0.88±0.09	1.44±0.98	0.55 (0.16, 0.95)	0.008	0.9±0.11	0.01 (-0.02, 0.05)	0.45
TSH	1.32±0.56	1.47±0.78	0.15 (-0.07, 0.37)	0.16	1.59±0.89	0.27 (-0.05, 0.6)	0.10

ตารางที่ 2 ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงระดับฮอร์โมนไทรอยด์ ก่อนรับประทานยา หลังรับประทานยา และหลังหยุดยาไปไอดิน 7 วัน ด้วยเครื่อง Cobas Elecsys e801

	Mean Baseline	Mean After biotin	Mean change (95%CI)	p-value	Mean After washout	Mean change (95%CI)	p-value
FT3	2.92±0.33	2.94±0.35	0.02 (-0.09, 0.13)	0.704	2.96±0.4	0.04 (-0.08, 0.16)	0.48
FT4	1.36±0.14	1.36±0.16	0 (-0.05, 0.04)	0.867	1.34±0.16	-0.03 (-0.07, 0.02)	0.21
TSH	1.39±0.57	1.53±0.79	0.14 (-0.09, 0.37)	0.214	1.58±0.78	0.19 (-0.1, 0.48)	0.18

ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของระดับ FT3, FT4, TSH ก่อนและหลังรับประทานไปไอดิน เปรียบเทียบระหว่าง เครื่อง Beckman Coulter DXI800 กับเครื่อง Cobas Elecsys e801 มีค่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของ ระดับ FT3, FT4 หลังรับประทานยาและหลังหยุดยา 7 วัน เปรียบเทียบระหว่างเครื่อง Beckman Coulter DXI800 กับเครื่อง Cobas Elecsys e801 มีค่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 3)

นิยามของไทรอยด์เป็นพิษจากการรบกวนด้วย

ไปไอดินในงานวิจัยนี้ คือ ผลเลือดหลังรับประทานยาไปไอดิน มีระดับ FT3, FT4 สูงขึ้นกว่าค่าปกติ TSH ต่ำลงกว่าค่าปกติ และผลเลือดทั้งหมดกลับคืนสู่ระดับปกติหลังหยุดยา 7 วัน ผลการศึกษาพบว่าไม่มีอาสาสมัครคนใดที่ผลเลือดเข้าได้กับไทรอยด์เป็นพิษจากการรบกวนด้วยไปไอดิน พบว่าอาสาสมัครที่ผลเลือดเข้าได้กับไทรอยด์เป็นพิษจากการรบกวนด้วยไปไอดิน มีอาสาสมัคร 6 ราย คิดเป็นร้อยละ 24 พบความผิดปกติอย่างใดอย่างหนึ่งของค่า FT3, FT4 หรือ TSH ณ ช่วงเวลาใดเวลาหนึ่ง ทั้ง 6 ราย ไม่มีอาการหรืออาการแสดงของโรคไทรอยด์ (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 2 ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงระดับฮอร์โมนไทรอยด์ ก่อนรับประทานยา หลังรับประทานยา และหลังหยุดยาไปไอดิน 7 วัน ด้วยเครื่อง Cobas Elecsys e801

	After Biotin			After Washout		
	Coulter DXI800	Cobas Elecsys e801	p-value	Coulter DXI800	Cobas Elecsys e801	p-value
	Mean change (95%CI)	Mean change (95%CI)		Mean change (95%CI)	Mean change (95%CI)	
FT3	1.43 (0.11, 2.75)	0.02 (-0.09, 0.13)	0.004	0.1 (-0.1, 0.3)	0.04 (-0.08, 0.16)	<0.001
FT4	0.55 (0.16, 0.95)	0 (-0.05, 0.04)	0.67	0.01 (-0.02, 0.05)	-0.03 (-0.07, 0.02)	<0.001
TSH	0.15 (-0.07, 0.37)	0.14 (-0.09, 0.37)	0.08	0.27 (-0.05, 0.6)	0.19 (-0.1, 0.48)	0.74

ตารางที่ 4 แสดงรูปแบบความผิดปกติของระดับฮอร์โมนไทรอยด์ที่ตรวจพบในงานวิจัย

รูปแบบ	รูปแบบความผิดปกติของระดับฮอร์โมนไทรอยด์									Interfere by Coulter	Interfere by Cobas
	ก่อนรับประทานยา			หลังรับประทานยา			หลังหยุดยา				
	FT3	FT4	TSH	FT3	FT4	TSH	FT3	FT4	TSH		
1	N	N	N	↑	↑	↓	N	N	N	0/25	0/25
2	N	N	N	↑	↑	N	N	N	N	5/25	0/25
3	N	N	N	N	↑	N	N	N	N	1/25	0/25

หมายเหตุ: รูปแบบที่ 1: Primary hyperthyroidism, รูปแบบที่ 2: Thyroid discordant: Euthyroid Hyperthyroxinemia, รูปแบบที่ 3: Euthyroid T4 Hyperthyroxinemia

อภิปรายผล

การศึกษานี้ เป็นการศึกษาวิจัยที่สร้างขึ้นเพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของระดับ FT3, FT4, TSH ก่อนและหลังรับประทานยา Biotin จากเครื่อง Beckman Coulter DXI800 และเครื่อง Cobas Elecsys e801 ว่าเครื่องทั้ง 2 รุ่น มีผลกระทบเหมือนกันหรือแตกต่างกันอย่างไร ผลการตรวจจากเครื่อง Beckman Coulter DXI800 พบว่า หลังรับประทานยาไปไอดินนาน 7 วัน ระดับค่าเฉลี่ย FT3 และ FT4 เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคไทรอยด์เป็นพิษ ผลการเปลี่ยนแปลงระดับ FT3 และ FT4 ในลักษณะดังกล่าว สอดคล้องกับการศึกษาในอดีต⁷⁻¹³ โดยพบว่าร้อยละ 24 พบความผิดปกติของผลเลือดไทรอยด์ในลักษณะ Discordant ซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นภาวะ Resistance to Thyroid หรือกลุ่ม TSHoma ได้ ในขณะที่ผลการตรวจจากเครื่อง Cobas Elecsys e801 พบว่าหลังรับประทานยาไปไอดินนาน 7 วัน ระดับค่าเฉลี่ย FT3, FT4 และ TSH ไม่แตกต่างกับระดับก่อนเริ่มยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลตรวจจากเครื่อง Cobas Elecsys e801 ไม่พบไทรอยด์เป็นพิษจากการรบกวนด้วยไปไอดินตามนิยามของงานวิจัย เนื่องจากเอกสารคู่มือของ Roche Cobas Elecsys e801¹⁴ ได้แนะนำว่าไม่ควรตรวจวัดในตัวอย่างที่มีไปไอดินมากกว่า 1,200 ng/ml ขึ้นไปในการตรวจ TSH, FT4, FT3 โดยมีการวิจัยระดับไปไอดิน ในกระแสเลือด จะมีปริมาณมากที่สุดหลังจากรับประทาน Biotin 20 mg ที่ 1 ชั่วโมง สามารถมีปริมาณความเข้มข้นในกระแสเลือดตามเภสัชจลนศาสตร์ได้ถึง 355 ng/ml โดยมี Half-life ที่ 2 ชั่วโมง และ 1,160 ng/ml ในอาสาสมัครที่ได้รับ Single dose 300 mg (ตามระบุในเอกสารกำกับน้ำยา

Elecsys หัวข้อ Limitations) ในขณะที่ผลตรวจจากเครื่อง Beckman Coulter DxI800 พบไทรอยด์เป็นพิษจากการรบกวนด้วยไปไอดินตามนิยามของงานวิจัย เนื่องจากเอกสารคู่มือของ Beckman Coulter DxI800 ได้แนะนำว่าการตรวจวัดในตัวอย่างที่มีไปไอดินมากกว่า 10 ng/ml ขึ้นไป อาจก่อให้เกิด Significant (มากกว่าร้อยละ 10) Positive bias in FT3, FT4 (โดย TSH ไม่มีแสดงข้อมูลในเอกสารน้ำยา) มีการทดสอบไปไอดินในความเข้มข้นที่แตกต่างกันและทำให้มีร้อยละความคลาดเคลื่อนดังตาราง (อ้างอิงตามระบุในเอกสารกำกับน้ำยา Access FT3/FT4 หัวข้อ Limitations) สอดคล้องกับวิจัยอื่นๆ¹⁵

จุดแข็งของงานวิจัยนี้คือ อาสาสมัครเกือบทั้งหมดสามารถดำเนินการวิจัยจนสำเร็จทุกขั้นตอนคิดเป็นร้อยละ 90 แต่ในงานวิจัยนี้ข้อจำกัดเรื่อง การตรวจวิเคราะห์ใช้ผลตรวจเลือดเพียงค่าเดียว หากใช้ค่าเฉลี่ยจากผลตรวจวิเคราะห์ 2 ครั้ง จะช่วยเพิ่มความน่าเชื่อถือของข้อมูลให้มากขึ้น ข้อจำกัดอีกประการคือไม่มีการตรวจระดับไปไอดินในเลือด ข้อเสนอแนะควรทำการศึกษาในรูปแบบที่มียาหลอก Placebo เพื่อยืนยันว่าผลรบกวนนั้นเกิดเฉพาะในกลุ่มที่ได้รับยาไปไอดินเท่านั้น และเพื่อให้เห็นผลกระทบจากไปไอดินที่ชัดเจน

จากผลวิจัยทั้งหมดนี้ แสดงให้เห็นว่าไปไอดินมีผลรบกวนต่อการตรวจทางห้องปฏิบัติการไทรอยด์จริง ผลการรบกวนเกิดได้หลายรูปแบบ และผลการรบกวนนี้พบได้ในเครื่อง Beckman Coulter DXI800 ในขณะที่ไม่พบความผิดปกติใน Cobas Elecsys e801 หากตรวจไทรอยด์โดยใช้เครื่อง Beckman Coulter DXI800 ในกรณีที่ได้รับประทานไปไอดิน ยังมีความจำเป็นที่ต้องหยุดการรับประทานก่อนอย่างน้อย 7 วัน

ผลประโยชน์ทับซ้อน: ไม่มี

แหล่งเงินทุนสนับสนุน: ไม่มี

เอกสารอ้างอิง

1. 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;87:489-99.
2. 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;17:1211-23.
3. Konrády A. T3-thyrotoxicosis: incidence, significance and correlation with iodine intake. *Orv Hetil* 2000;141:337-40.
4. Soldin OP, Goughenour BE, Gilbert SZ, Landy HJ, Soldin SJ. Thyroid hormone levels associated with active and passive cigarette smoking. *Thyroid* 2009;19:817-23.
5. Soldin OP. Thyroid function testing in pregnancy and thyroid disease: trimester-specific reference intervals. *Ther Drug Monit* 2006;28:8-11.
6. Li D, Radulescu A, Shrestha RT, Root M, Karger AB, Killeen AA, et al. Association of biotin ingestion with performance of hormone and nonhormone assays in healthy adults. *JAMA* 2017;318:1150-60.
7. McBride M, Dasgupta A. Significant interference of biotin in thyroid function tests using Beckman analyzer: how to identify such interferences?. *Ann Clin Lab Sci* 2023;53:130-3.
8. Paketçi A, Köse E, GürsoyÇalan Ö, Acar S, Teke P, Demirci F, et al. Serum level of biotin rather than the daily dosage is the main determinant of interference on thyroid function assays. *Horm Res Paediatr* 2019;92:92-8.
9. Ylli D, Soldin SJ, Stolze B, Wei B, Nigussie G, Nguyen H, et al. Biotin interference in assays for thyroid hormones, thyrotropin and thyroglobulin. *Thyroid* 2021;31:1160-70.
10. James A, Stalan J, Kuzhively J. Biotin induced biochemical hyperthyroidism: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep* [Internet]. 2023 [cited 2024 May 21];17(1):266. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10304644/pdf/13256_2023_Article_4002.pdf
11. Alvarez-Payares JC, Bello-Simanca JD, De La Peña-Arrieta EJ, Agamez-Gomez JE, Garcia-Rueda JE, Rodriguez-Arrieta A, et al. Common pitfalls in the interpretation of endocrine tests. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2021[cited 2024 May 21];12:727628. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8453144/pdf/fendo-12-727628.pdf>
12. Kabiri P, Weiskirchen R, van Helden J. The biotin interference within interference suppressed immunoassays. *J Clin Lab Anal* [Internet]. 2021 [cited 2024 May 21];35(9):e23940. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8418509/pdf/JCLA-35-e23940.pdf>
13. Lim SK, Pilon A, Guéchet J. Biotin interferes with free thyroid hormone and thyroglobulin, but not TSH measurements using Beckman-access immunoassays. *Ann Endocrinol (Paris)* 2017;78:186-7.
14. Roche Diagnostics. Elecsys® T4 [Internet]. 2024 [cited 2024 May 21]. Available from: <https://diagnostics.roche.com/global/en/products/lab/elecsys-t4-cps-000517.html#productSpecs>
15. McBride M, Dasgupta A. Significant interference of biotin in thyroid function tests using Beckman analyzer: how to identify such interferences?. *Ann Clin Lab Sci* 2023;53:130-3.