

## ความชุกและปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับ Thyroid Stimulating Hormone Receptor Antibodies ในโรคคอพอกตาโปน โรงพยาบาลดำเนินสะดวก Prevalence and Factors Associated with Positive Thyrotropin Receptor Antibody in Graves' Disease Patients at Damnoen Saduak Hospital : A Prospective Study

พิศาล ชุ่มชื่น พ.บ.,  
วว. อายุรศาสตร์  
กลุ่มงานอายุรกรรม  
วลีรัตน์ วงษ์เกษม ภ.ม.,  
กลุ่มงานเภสัชกรรม  
ฉัตรภรณ์ ชุ่มจิต ภ.ด.,  
กลุ่มงานเภสัชกรรม  
โรงพยาบาลดำเนินสะดวก  
จังหวัดราชบุรี

Phisan Chumchuen M.D.,  
Dip., Thai Board of Internal Medicine  
Division of Medicine  
Valeerat Vongkasem M.Pharm.,  
Division of Pharmacy  
Chattraporn Chumchit Ph.D.,  
Division of Pharmacy  
Damnoen Saduak Hospital  
Ratchaburi

### บทคัดย่อ

**วัตถุประสงค์:** เพื่อศึกษาความชุกของการตรวจพบ thyroid stimulating hormone receptor antibodies (TRAb) ก่อนการรักษาด้วยยาต้านไทรอยด์ และหาความสัมพันธ์ระหว่าง TRAb และปัจจัยต่างๆ ของผู้ป่วยโรคคอพอกตาโปน

**วิธีการศึกษา:** เป็นการวิจัยเชิงวิเคราะห์ในผู้ป่วยโรคคอพอกตาโปนจำนวนทั้งหมดที่มารับการรักษาในโรงพยาบาลดำเนินสะดวก ในช่วงเวลาตั้งแต่ กรกฎาคม พ.ศ. 2557 ถึง กรกฎาคม พ.ศ. 2563 จำนวน 162 ราย โดยผู้ป่วยที่รักษาด้วยยาต้านไทรอยด์ ตรวจเลือด TRAb ก่อนเริ่มรักษาด้วยยาต้านไทรอยด์ หาความชุกด้วยร้อยละ เปรียบเทียบปัจจัยทางคลินิกที่มีผลต่อการตรวจพบ TRAb ด้วย chi-square และ t-test independent

**ผลการศึกษา:** ความชุกของการตรวจพบ TRAb ที่ให้ผลเป็นบวก เท่ากับร้อยละ 45.7 เมื่อรักษาครบ 2 ปี พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ TRAb เป็นลบ มีผู้ป่วยที่หายจากโรคมะเร็งมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ TRAb เป็นบวก อย่างมีนัยสำคัญ ( $p=.005$ ) และ พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ TRAb เป็นลบ มีผู้ป่วยที่กลับเป็นซ้ำน้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ TRAb เป็นบวก อย่างมีนัยสำคัญ ( $p=.019$ ) นอกจากนี้การตรวจพบ TRAb มีความสัมพันธ์กับระดับ tri-iodothyronine หรือ FT3 ( $p=.016$ ) แต่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างเพศ อายุของผู้ป่วย ระยะเวลาที่มีอาการ อัตราการเต้นของหัวใจ ระดับ thyroxine (FT4), anti-thyroid peroxidase และ anti-thyroglobulin กับการตรวจพบ TRAb

**สรุป:** การตรวจ TRAb ก่อนการรักษาในผู้ป่วยโรคคอพอกตาโปนมีประโยชน์ในการพยากรณ์โรคได้แก่ การหายของโรค และการเกิดการกำเริบซ้ำ

**คำสำคัญ :** thyroid stimulating hormone receptor antibodies (TRAb) โรคคอพอกตาโปน ยาต้านไทรอยด์ฮอร์โมน

วารสารแพทย์เขต 4-5 2563 ; 39(4) : 592-603.

## Abstract

**Objective:** The aim was to investigate the prevalence of thyrotropin receptor antibody (TRAb) positivity and clinically relevant in the patients with Graves' disease (GD).

**Methods:** This study was conducted between July 2014 and July 2020. All 162 patients with GD treated with anti-thyroid drugs were included in the study. The median observation period was 48 months. The TRAb positive comparison between each modality was made by chi-square and t-test independent.

**Results:** Patients with GD were seropositive for TRAb at 45.7 %. The TRAb positive, had statistically significant relations to remission and recurrence ( $p=.005$  and  $p=.019$  respectively); furthermore, it was affected by FT3 ( $p=.016$ ). However, the TRAb positive was not affected by sex, age, duration of symptoms, heart rate, thyroxine (FT4), anti-thyroid peroxidase, and anti-thyroglobulin levels.

**Conclusions:** Patients with GD show positive TRAb before medical treatment, which points to a relationship with the remission and recurrence. Our results suggest that it is beneficial to determine TRAb in GD.

**Keyword :** thyrotropin receptor antibody (TRAb), Graves' disease, anti-thyroid hormone

Received : July 10, 2020 Revised : July 25, 2020 Accepted. : August 18, 2020

Reg 4-5 Med J 2020 ; 39(4) : 592-603.

## บทนำ

โรคคอพอกตาโปน (Graves' disease) เป็นสาเหตุที่พบได้บ่อยที่สุดของภาวะต่อไทรอยด์ทำงานเกิน โดยพบได้ประมาณ 20-30 ราย ต่อแสนประชากร พบมากในช่วงอายุ 30-60 ปีโดยเป็นโรคที่มีความผิดปกติทางระบบภูมิคุ้มกัน สาเหตุของโรคคือ thyroid stimulating hormone receptor antibody (TRAb)<sup>1</sup>

ไปกระตุ้นการทำงานของต่อมไทรอยด์ โดยมีลักษณะของโรค ได้แก่ คอโต ภาวะไทรอยด์มากกว่าปกติหรือเป็นพิษ และอาจพบความผิดปกติของตา ทำให้ตาโปนได้<sup>2</sup>

การวินิจฉัยโรคคอพอกตาโปนใช้การตรวจพบระดับไทรอยด์ฮอร์โมนสูง และระดับ thyroid stimulating hormone (TSH) ที่ต่ำ ร่วมกับการ

และอาการแสดงของผู้ป่วย โดยเฉพาะอย่างยิ่งอาการทางตาที่สามารถให้การวินิจฉัยโรคนี้ได้แล้ว ถ้าสามารถตรวจ anti-thyroid peroxidase (anti-TPO) ในเลือดได้ก็จะช่วยสนับสนุนว่าเกิดภาวะภูมิคุ้มกันของตัวเอง (autoimmunity) ในปัจจุบันเริ่มมีการตรวจ TRAb ในบางกรณี ได้แก่ ในผู้ป่วยที่อาการไม่ชัดเจน เช่น ตาเริ่มโตเพียงข้างเดียว อาการไม่จำเพาะ (subclinical) เช่น คลื่นไส้อาเจียนมาก หรือกรณีผู้ป่วยไทรอยด์อักเสบหลังคลอดและตั้งครรภ์ การตรวจ TRAb ไม่ได้ใช้อย่างแพร่หลาย รวมทั้งยังไม่มีข้อมูลเปรียบเทียบความชุกและประโยชน์ในการตรวจ TRAb ที่เพียงพอ<sup>3</sup>

การใช้ประโยชน์ TRAb ในการทำนายผลลัพธ์ทางคลินิกยังไม่ชัดเจน<sup>4</sup> เริ่มมีข้อมูลว่าการตรวจพบ TRAb จะมีอัตราการหายของโรค (remission) น้อยกว่า<sup>3</sup> และพบว่าระดับ TRAb ที่มาก ตั้งแต่วินิจฉัยพบอัตราการกำเริบมากตามไปด้วย<sup>3,5</sup> ในขณะที่ข้อมูลความชุกและการใช้ประโยชน์ทางคลินิกของ TRAb ในประเทศไทยยังมีน้อย ผู้วิจัยสนใจศึกษาความชุกของการตรวจพบ TRAb และประโยชน์ทางคลินิกในโรคคอพอกตาโปน

### วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาความชุกของการเกิด TRAb ในผู้ป่วยโรคคอพอกตาโปนที่มารับการรักษาด้วยยาต้านไทรอยด์ในโรงพยาบาลดำเนินสะดวก
2. เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการตรวจพบ TRAb ในผู้ป่วยโรคคอพอกตาโปนที่มารับการรักษาด้วยยาต้านไทรอยด์ในโรงพยาบาลดำเนินสะดวก

### วิธีการศึกษา

เป็นการวิจัยเชิงวิเคราะห์ (prospective cohort analytic study) เป็นระยะเวลา 6 ปี โดยเก็บข้อมูลจากแบบสอบถาม สัมภาษณ์ และเวชระเบียนของผู้ป่วยโรคคอพอกตาโปนที่มารับการรักษาด้วยยาต้าน

ไทรอยด์ ซึ่งประกอบด้วยข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย อาการ และการตรวจทางห้องปฏิบัติการ มีการเก็บข้อมูลเมื่อเริ่มต้นการศึกษา และเมื่อสิ้นสุดการศึกษา 2 ปี

### นิยามศัพท์เฉพาะ

1. การหายของโรค คือ ไม่พบอาการของภาวะไทรอยด์ทำงานเกินร่วมกับผล FT3 และ TSH ปกติ หลังจากหยุดยาด้านไทรอยด์นานเกิน 6 เดือน
2. การกลับเป็นซ้ำ คือ ภาวะที่ผู้ป่วยมีอาการของภาวะไทรอยด์ทำงานเกินร่วมกับผล FT3 สูง และ TSH ต่ำ หลังจากหยุดยาด้านไทรอยด์ โดยติดตามเป็นเวลา 2 ปีหลังหยุดยา
3. TRAb เป็น antibody ต่อ thyrotropin receptor ใน thyroid follicles ซึ่ง TRAb สามารถจับกับ TSH-receptor แล้วมีผลทำให้ผู้ป่วยเกิด hyperthyroidism โดยให้ผลเป็นบวก หรือ positive เมื่อมากกว่า 1.75 IU/liter<sup>6</sup>

### ประชากร

ศึกษาในผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคคอพอกตาโปนที่รักษาด้วยยาต้านไทรอยด์ ซึ่งมารับการรักษาที่แผนกอายุรกรรมโรงพยาบาลดำเนินสะดวก ตั้งแต่ กรกฎาคม พ.ศ. 2557 - กรกฎาคม พ.ศ. 2563 จำนวนทั้งสิ้น 258 ราย

### เกณฑ์การคัดเลือกเข้าร่วมโครงการ (inclusion criteria) ดังนี้

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคคอพอกตาโปน โดยมีอาการและอาการแสดงของโรคและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ พบว่ามีระดับ FT3 หรือ FT4 สูงกว่าปกติ รวมทั้งระดับ TSH ต่ำกว่าปกติ

1. อายุมากกว่า 15 ปีขึ้นไป
2. ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาต้านไทรอยด์อย่างน้อย 2 ปี
3. ผู้ป่วยที่ยินยอมเข้าร่วมการศึกษาวิจัย
4. ผู้ป่วยเป็นคนไทย และเข้าใจภาษาไทย

## เกณฑ์การคัดออกจากโครงการ (exclusion criteria) ดังนี้

1. ขาดการรักษาต่อเนื่องเกิน 3 เดือน
2. โรคประจำตัว ได้แก่ โรคเอดส์  
โรค systemic lupus erythematosus (SLE)  
โรคมะเร็ง โรคหลอดเลือดสมอง โรคหัวใจ โรคปอด โรคตับ  
โรคไตที่อัตราการกรองของไต (GFR น้อยกว่า 30 mL/  
min/1.73m<sup>2</sup>)
3. เสียชีวิตระหว่างการรักษา
4. ตั้งครรภ์
5. รับประทาน hydralazine หรือ  
prednisolone
6. ไม่ได้เจาะเลือด TRAb ตั้งแต่ครั้งแรก  
ที่วินิจฉัย

### การตรวจสอบคุณภาพของเครื่องมือ

ตรวจสอบความถูกต้องและครบถ้วนของ  
เนื้อหาว่ามีความครอบคลุมวัตถุประสงค์ของงานวิจัย  
ความชัดเจนของภาษา โดยผู้ทรงคุณวุฒิจำนวน 3 ท่าน  
มีดัชนีความสอดคล้อง (Index of congruence; IOC)  
ได้ค่าเท่ากับ 0.93 ผ่านการขอรับรองจริยธรรมการวิจัย  
จากโรงพยาบาลดำเนินสะดวก รหัสโครงการวิจัย  
เลขที่ 5/2558

### การพิทักษ์สิทธิกลุ่มตัวอย่าง

ประชากรไม่ต้องเจาะเลือดเพิ่มเติมจากการ  
มารักษาตามปกติ เพราะผู้วิจัยใช้เลือดเดิมที่ทาง  
ห้องปฏิบัติการเก็บไว้ 15 วัน เพื่อใช้ในการตรวจทาง  
ห้องปฏิบัติการต่อไป

### การวิเคราะห์ข้อมูล

ใช้โปรแกรมวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติสำเร็จรูป  
สถิติพรรณนาใช้ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบน  
มาตรฐาน เพื่อบรรยายลักษณะของประชากร และ  
ความชุก สถิติเชิงอนุมานด้วย chi-square และ t-test  
independent เพื่อหาความสัมพันธ์ของปัจจัยที่มีผล  
ต่อการตรวจพบ TRAb ในผู้ป่วยโรคคอพอกตาโปน

ที่มาได้รับการรักษาด้วยยาต้านไทรอยด์ ในโรงพยาบาล  
ดำเนินสะดวก

## ผลการวิจัย

### ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคคอพอกตาโปน  
ที่มาได้รับการรักษาในโรงพยาบาลดำเนินสะดวกช่วง  
เวลาที่ทำการศึกษา 6 ปี ตั้งแต่ กรกฎาคม พ.ศ. 2557  
- กรกฎาคม พ.ศ. 2563 จำนวน 258 ราย ผู้ป่วยที่ได้  
รับการคัดเลือกเข้าร่วมการศึกษามีจำนวน 162 ราย  
โดยมีผู้ป่วยถูกคัดออกจากการศึกษา 96 ราย เนื่องจาก  
ไม่มาตามนัด 52 ราย ข้อมูลไม่ครบ 32 ราย โรคเอดส์  
3 ราย โรค SLE 3 ราย โรคมะเร็ง 2 ราย โรคหลอดเลือด  
สมอง 1 ราย โรคหัวใจโรคปอด 1 ราย และเสียชีวิตระหว่าง  
การรักษาด้วยสาเหตุอื่น 2 ราย

ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศหญิงจำนวน 120 ราย  
คิดเป็นร้อยละ 74.1 มีอายุเฉลี่ย 44.40 ปี (อายุระหว่าง  
16-86 ปี) ส่วนใหญ่ขณะวินิจฉัยมีอายุอยู่ระหว่าง 41-50 ปี  
และอายุอยู่ระหว่าง 31-40 ปี จำนวนกลุ่มละ 39 ราย  
เท่ากัน คิดเป็นร้อยละ 24.1 ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มี  
โรคประจำตัว จำนวน 102 ราย คิดเป็นร้อยละ 63.0  
มีโรคประจำตัว จำนวน 60 ราย คิดเป็นร้อยละ 37.0  
โรคประจำตัวที่พบบ่อยที่สุด ได้แก่ ความดันโลหิตสูง  
จำนวน 35 ราย คิดเป็นร้อยละ 21.6 รองลงมาคือ  
ไขมันในเลือดสูงจำนวน 27 ราย เบาหวานจำนวน  
12 ราย และโรคหัวใจจำนวน 6 ราย คิดเป็นร้อยละ  
16.7, 7.4 และ 3.7 ตามลำดับ ดังตารางที่ 1

## ตารางที่ 1 ข้อมูลลักษณะพื้นฐานของประชากร

|             | ข้อมูลทั่วไป (N=162)                                 | จำนวน (ราย) | ร้อยละ |
|-------------|------------------------------------------------------|-------------|--------|
| เพศ         | - ชาย                                                | 42          | 25.9   |
|             | - หญิง                                               | 120         | 74.1   |
| อายุ        | - น้อยกว่า 20 ปี                                     | 6           | 3.7    |
|             | - 21-30 ปี                                           | 22          | 13.6   |
|             | - 31-40 ปี                                           | 39          | 24.1   |
|             | - 41-50 ปี                                           | 39          | 24.1   |
|             | - 51-60 ปี                                           | 36          | 22.2   |
|             | - มากกว่า 60 ปี                                      | 20          | 12.4   |
|             | - $\bar{X} = 44.40 \pm 14.94$ ปี<br>(range 16-86 ปี) |             |        |
| โรคประจำตัว | - ไม่มี                                              | 102         | 63.0   |
|             | - มี                                                 | 60          | 37.0   |
|             | - ความดันโลหิตสูง                                    | 35          | 21.6   |
|             | - เบาหวาน                                            | 12          | 7.4    |
|             | - ไขมันในเลือดสูง                                    | 27          | 16.7   |
|             | - หัวใจ                                              | 6           | 3.7    |

### ข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วย

อาการที่พบบ่อยที่สุดได้แก่ อาการเหนื่อย  
จำนวน 154 ราย คิดเป็นร้อยละ 95.1 รองลงมาคือ  
อาการน้ำหนักลดจำนวน 138 ราย คิดเป็นร้อยละ 85.2  
อาการใจสั่นจำนวน 97 ราย คิดเป็นร้อยละ 59.9 อาการ  
ที่พบได้ร้อยละ 5-10 ได้แก่ อาการเครียด หงุดหงิด  
จำนวน 10 ราย คิดเป็นร้อยละ 6.2 อาการอ่อนแรง

และอาการบวม จำนวนกลุ่มละ 9 ราย คิดเป็นร้อยละ  
5.6 ส่วนอาการที่พบน้อยกว่าร้อยละ 5 ได้แก่ อาการ  
จุกแน่นติดคอจำนวน 8 ราย คิดเป็นร้อยละ 4.9 อาการ  
มีนหัวและอาการตัวสั่นจำนวนกลุ่มละ 6 ราย คิดเป็น  
ร้อยละ 3.7 อาการนอนไม่หลับและอาการถ่ายเหลว  
จำนวนกลุ่มละ 5 ราย คิดเป็นร้อยละ 3.1 ดังตารางที่ 2

## ตารางที่ 2 อาการในผู้ป่วยโรคคอพอกตาโปน

| อาการ     | จำนวน (ราย) | ร้อยละ |
|-----------|-------------|--------|
| เหนื่อย   | 154         | 95.1   |
| น้ำหนักลด | 138         | 85.2   |
| ใจสั่น    | 97          | 59.9   |
| คอโต      | 74          | 45.7   |

ตารางที่ 2 อาการในผู้ป่วยโรคคอพอกตาโปน (ต่อ)

| อาการ                 | จำนวน (ราย) | ร้อยละ |
|-----------------------|-------------|--------|
| หิวบ่อย               | 72          | 44.4   |
| มือสั่น               | 44          | 27.2   |
| เหงื่อออกเยอะ/จี้ร้อน | 33          | 20.4   |
| ตาโปน                 | 18          | 11.1   |
| เครียด หงุดหงิด       | 10          | 6.2    |
| อ่อนแรง               | 9           | 5.6    |
| บวม                   | 9           | 5.6    |
| จุกแน่น ตืดคอ         | 8           | 4.9    |
| มีนหัว                | 6           | 3.7    |
| ตัวสั่น               | 6           | 3.7    |
| นอนไม่หลับ            | 5           | 3.1    |
| ถ่ายเหลว              | 5           | 3.1    |

อาการแสดงที่พบบ่อยที่สุดได้แก่ หัวใจเต้นเร็ว (tachycardia) จำนวน 101 ราย คิดเป็นร้อยละ 62.4 รองลงมาได้แก่ สั่น (tremor) จำนวน 85 ราย คิดเป็น

ร้อยละ 52.5 มือเท้าชื้น (warm moist palms) จำนวน 70 ราย คิดเป็นร้อยละ 43.2 ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 อาการแสดงของผู้ป่วยโรคคอพอกตาโปน

| อาการแสดง (Physical findings)                          | จำนวน (ราย) | ร้อยละ |
|--------------------------------------------------------|-------------|--------|
| Tachycardia ( $106.13 \pm 22.69$ ครั้ง/นาที)           | 101         | 62.4   |
| Tremor                                                 | 85          | 52.5   |
| Warm moist palms                                       | 70          | 43.2   |
| Diffuse palpable goiter                                | 63          | 38.9   |
| Periorbital edema and proptosis                        | 18          | 11.1   |
| AF                                                     | 13          | 8.0    |
| Muscle weakness                                        | 3           | 1.9    |
| Pretibial myxedema                                     | 2           | 1.2    |
| อัตราการเต้นของหัวใจ (พบตั้งแต่ 44 - 200 ครั้งต่อนาที) |             |        |

ผู้ป่วยมีระยะเวลาเฉลี่ยตั้งแต่ได้รับการวินิจฉัยว่าป่วยเป็นโรคคอพอกตาโปนเท่ากับ 3.5 เดือน (พบตั้งแต่ 1 - 36 เดือน) ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการครั้งแรกที่วินิจฉัยพบว่า ค่าเฉลี่ยระดับ FT3 เท่ากับ

$13.51 \pm 6.17$  pg/mL ค่าเฉลี่ยระดับ FT4 เท่ากับ  $4.53 \pm 4.32$  ng/dL ค่าเฉลี่ยระดับ TSH เท่ากับ  $0.02 \pm 0.07$   $\mu$ IU/mL, anti-TPO เท่ากับ  $163.98 \pm 200.56$  IU/liter, anti-thyroglobulin antibodies (anti-TG) เท่ากับ

331.74 ± 746.51 IU/liter และ TRAb เท่ากับ 5.52 ± 9.32 IU/liter โดยมีค่าตั้งแต่ 0.28 ถึง 41.00 IU/liter ผู้ป่วยหายจากโรค 83 ราย จากผู้ป่วยทั้งหมด 162 ราย

คิดเป็นร้อยละ 51.2 พบการกลับเป็นซ้ำจำนวน 29 ราย จากผู้ป่วยที่หายทั้งหมด 83 ราย คิดเป็นร้อยละ 34.9 ดังตารางที่ 4

**ตารางที่ 4** แสดงจำนวนค่าต่ำสุด ค่าสูงสุด ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วย โรคคอพอกตาโปน (N=162)

| ปัจจัยทางคลินิก                             | ค่าต่ำสุด | ค่าสูงสุด | ค่าเฉลี่ย     | ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน |
|---------------------------------------------|-----------|-----------|---------------|----------------------|
| อายุ (ปี)                                   | 16.00     | 86.00     | 44.40         | 14.94                |
| ระยะเวลาที่มีอาการ (เดือน)                  | 1.00      | 36.00     | 3.50          | 3.89                 |
| อัตราการเต้นของหัวใจ(ครั้ง/นาที)            | 44.00     | 200.00    | 106.13        | 22.69                |
| FT3 level (pg/mL)                           | 3.50      | 32.60     | 13.51         | 6.17                 |
| FT4 (ng/dl)                                 | 2.34      | 42.00     | 4.53          | 4.32                 |
| TSH level (µIU/mL)                          | 0.00      | 0.54      | 0.02          | 0.07                 |
| anti-TPO (IU/liter)                         | 30.00     | 604.00    | 163.98        | 200.56               |
| anti-TG (IU/liter)                          | 5.00      | 4001.00   | 331.74        | 746.51               |
| TRAb (IU/liter )                            | 0.28      | 41.00     | 5.52          | 9.32                 |
| การหายของโรค: ราย/ทั้งหมด (ร้อยละ)          |           |           | 83/162 (51.2) |                      |
| การกลับเป็นซ้ำของโรค : ราย/ทั้งหมด (ร้อยละ) |           |           | 29/83 (34.9)  |                      |

พบผู้ป่วยโรคคอพอกตาโปนที่ TRAb ให้ผลบวก (positive) จำนวน 74 ราย จากผู้ป่วยทั้งหมด 162 ราย

อัตราความชุกของการตรวจพบ TRAb ให้ผลบวก (positive) เท่ากับร้อยละ 45.7 ดังตารางที่ 5

**ตารางที่ 5** อัตราความชุกของการตรวจพบ TRAb ให้ผลบวก (positive)

| ความชุก | ผู้ป่วยทั้งหมด | ผลบวก (positive)  | ผลลบ (negative)   |
|---------|----------------|-------------------|-------------------|
|         | จำนวนราย       | จำนวนราย (ร้อยละ) | จำนวนราย (ร้อยละ) |
| TRAb    | 162            | 74 (45.7)         | 88 (54.3)         |

จากตารางที่ 6 พบว่า TRAb ที่มีผลเป็นบวก (TRAb ≥ 1.75 IU/liter) มีจำนวน 74 ราย คิดเป็นร้อยละ 45.7 และ TRAb ที่มีผลเป็นลบ (TRAb < 1.75 IU/liter) มีจำนวน 88 ราย คิดเป็นร้อยละ 54.3 พบว่า เพศ และชนิดของยาต้านไทรอยด์ ไม่มีความสัมพันธ์กับ TRAb (p-value=.083 และ .062 ตามลำดับ)

เมื่อพิจารณาลักษณะทางคลินิกในด้านต่างๆ ของกลุ่มที่ TRAb ที่มีผลเป็นลบ และ TRAb ที่มีผลเป็นบวก พบว่าไม่ต่างกัน ยกเว้นระดับ FT3 โดยมีรายละเอียดดังนี้

พบว่าเพศและอายุเฉลี่ยของกลุ่มที่ TRAb ที่มีผลเป็นบวก และ TRAb ที่มีผลเป็นลบ ไม่ต่างกัน โดย

พบว่าอายุเฉลี่ยของกลุ่มที่ TRAb ที่มีผลเป็นลบ เท่ากับ  $44.23 \pm 15.53$  ปี และอายุเฉลี่ยของกลุ่มที่ TRAb ที่มีผลเป็นบวก  $44.61 \pm 14.31$  ปี ( $p=.872$ )

ระยะเวลาที่มีอาการของกลุ่มที่ TRAb ที่มีผลเป็นบวก และ TRAb ที่มีผลเป็นลบ ไม่ต่างกัน โดยพบว่าระยะเวลาที่มีอาการของกลุ่มที่ TRAb ที่มีผลเป็นลบ เท่ากับ  $3.68 \pm 4.31$  เดือน และระยะเวลาที่มีอาการของกลุ่มที่ TRAb ที่มีผลเป็นบวก  $3.28 \pm 3.33$  เดือน ( $p=.518$ )

อัตราการเต้นของหัวใจของกลุ่มที่ TRAb ที่มีผลเป็นบวก และ TRAb ที่มีผลเป็นลบ ไม่ต่างกัน โดยพบว่าอัตราการเต้นของหัวใจของกลุ่มที่ TRAb ที่มีผลเป็นลบ เท่ากับ  $105.64 \pm 23.79$  ครั้ง/นาที และอัตราการเต้นของหัวใจของกลุ่มที่ TRAb ที่มีผลเป็นบวก  $106.62 \pm 21.45$  ครั้ง/นาที ( $p=.764$ )

ระดับ FT3 ของกลุ่มที่ TRAb ที่มีผลเป็นบวก สูงกว่ากลุ่มที่ TRAb ที่มีผลเป็นลบอย่างมีนัยสำคัญ โดยพบว่าระดับ FT3 ของกลุ่มที่ TRAb ที่มีผลเป็นลบ เท่ากับ  $12.45 \pm 6.17$  pg/mL และระดับ FT3 ของกลุ่มที่ TRAb ที่มีผลเป็นบวก  $14.78 \pm 5.96$  pg/mL ( $p=.016$ )

ระดับ FT4 ของกลุ่มที่ TRAb ที่มีผลเป็นบวก และ TRAb ที่มีผลเป็นลบ ไม่ต่างกัน โดยพบว่าระดับ FT4 ของกลุ่มที่ TRAb ที่มีผลเป็นลบ เท่ากับ  $4.81 \pm 5.66$  ng/dl และระดับ FT4 ของกลุ่มที่ TRAb ที่มีผลเป็นบวก  $4.22 \pm 1.94$  ng/dl ( $p=.501$ )

ระดับ TSH ของกลุ่มที่ TRAb ที่มีผลเป็นบวก และ TRAb ที่มีผลเป็นลบ ไม่ต่างกัน โดยพบว่าระดับ TSH ของกลุ่มที่ TRAb ที่มีผลเป็นลบ เท่ากับ  $0.03 \pm$

$0.08$   $\mu$ IU/mL และระดับ TSH ของกลุ่มที่ TRAb ที่มีผลเป็นบวก  $0.01 \pm 0.04$   $\mu$ IU/mL ( $p=.261$ )

ระดับ anti-TPO ของกลุ่มที่ TRAb ที่มีผลเป็นบวก และ TRAb ที่มีผลเป็นลบ ไม่ต่างกัน โดยพบว่าระดับ anti-TPO ของกลุ่มที่ TRAb ที่มีผลเป็นลบ เท่ากับ  $153.72 \pm 191.31$  IU/liter และระดับ anti-TPO ของกลุ่มที่ TRAb ที่มีผลเป็นบวก  $176.18 \pm 211.69$  IU/liter ( $p=.479$ )

ระดับ anti-TG ของกลุ่มที่ TRAb ที่มีผลเป็นบวก และ TRAb ที่มีผลเป็นลบ ไม่ต่างกัน โดยพบว่าระดับ anti-TG ของกลุ่มที่ TRAb ที่มีผลเป็นลบ เท่ากับ  $322.84 \pm 750.60$  IU/liter และระดับ anti-TG ของกลุ่มที่ TRAb ที่มีผลเป็นบวก  $342.31 \pm 746.58$  IU/liter ( $p=.869$ )

จากตารางที่ 6 พบว่าเมื่อรักษาครบ 2 ปี พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ TRAb เป็นลบ มีผู้ป่วยที่หายจากโรคมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ TRAb เป็นบวก อย่างมีนัยสำคัญ ( $p=.005$ ) โดยกลุ่มผู้ป่วยที่ TRAb เป็นลบ มีผู้ป่วยที่หายจากโรคจำนวน 54 ราย จากผู้ป่วย 88 ราย คิดเป็นร้อยละ 61.4 ส่วนในกลุ่มผู้ป่วยที่ TRAb เป็นบวก มีผู้ป่วยที่หายจากโรคเพียง 29 ราย จากผู้ป่วย 74 ราย คิดเป็นร้อยละ 39.2

พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ TRAb เป็นลบ มีผู้ป่วยที่กลับเป็นซ้ำน้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ TRAb เป็นบวก อย่างมีนัยสำคัญ ( $p=.019$ ) โดยกลุ่มผู้ป่วยที่ TRAb เป็นลบ มีผู้ป่วยที่กลับเป็นซ้ำจำนวน 14 ราย จากผู้ป่วย 54 ราย คิดเป็นร้อยละ 25.9 ส่วนในกลุ่มผู้ป่วยที่ TRAb เป็นบวก มีผู้ป่วยที่กลับเป็นซ้ำจำนวน 15 ราย จากผู้ป่วย 29 ราย คิดเป็นร้อยละ 51.7

ตารางที่ 6 การวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับ TRAb ของผู้ป่วยโรคคอพอกตาโปน

| ปัจจัย | ผู้ป่วยทั้งหมด<br>จำนวน (ร้อยละ) | TRAb                       |                            | P-value           |
|--------|----------------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------|
|        |                                  | Negative<br>จำนวน (ร้อยละ) | Positive<br>จำนวน (ร้อยละ) |                   |
| เพศ    |                                  |                            |                            | .083 <sup>a</sup> |
| ชาย    | 42(25.9)                         | 18(20.4)                   | 24(32.4)                   |                   |
| หญิง   | 120(74.1)                        | 70(79.6)                   | 50(67.6)                   |                   |

ตารางที่ 6 การวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับ TRAb ของผู้ป่วยโรคคอพอกตาโปน (ต่อ)

| ปัจจัย                            | ผู้ป่วยทั้งหมด<br>จำนวน (ร้อยละ) | TRAb                       |                            | P-value           |
|-----------------------------------|----------------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------|
|                                   |                                  | Negative<br>จำนวน (ร้อยละ) | Positive<br>จำนวน (ร้อยละ) |                   |
| PTU                               | 22(13.6)                         | 16(18.2)                   | 6(8.1)                     |                   |
| MMI                               | 140(86.4)                        | 72(81.8)                   | 68(91.9)                   |                   |
| อายุ (ปี)                         |                                  |                            |                            | .872 <sup>b</sup> |
| Mean ± SD                         | 44.40 ± 14.94                    | 44.23 ± 15.53              | 44.61 ± 14.31              |                   |
| Range                             | 16-86                            |                            |                            |                   |
| ระยะเวลาที่มีอาการ (เดือน)        |                                  |                            |                            | .518 <sup>b</sup> |
| Mean ± SD                         | 3.50 ± 3.89                      | 3.68 ± 4.31                | 3.28 ± 3.33                |                   |
| Range                             | 1 - 36                           |                            |                            |                   |
| อัตราการเต้นของหัวใจ (ครั้ง/นาที) |                                  |                            |                            | .764 <sup>b</sup> |
| Mean ± SD                         | 106.13 ± 22.69                   | 105.64 ± 23.79             | 106.62 ± 21.45             |                   |
| Range                             | 44-200                           |                            |                            |                   |
| FT3 level (pg/mL)                 |                                  |                            |                            | .016 <sup>b</sup> |
| Mean ± SD                         | 13.51 ± 6.17                     | 12.45 ± 6.17               | 14.78 ± 5.96               |                   |
| Range                             | 3.5 - 32.6                       |                            |                            |                   |
| FT4 (ng/dL)                       |                                  |                            |                            | .501 <sup>b</sup> |
| Mean ± SD                         | 4.53 ± 4.32                      | 4.81 ± 5.66                | 4.22 ± 1.94                |                   |
| Range                             | 2.34 -42.00                      |                            |                            |                   |
| TSH level (μIU/mL)                |                                  |                            |                            | .261 <sup>b</sup> |
| Mean ± SD                         | 0.02 ± 0.07                      | 0.03 ± 0.08                | 0.01 ± 0.04                |                   |
| Range                             | 0.008 - 0.54                     |                            |                            |                   |
| anti-TPO (IU/liter)               |                                  |                            |                            | .479 <sup>b</sup> |
| Mean ± SD                         | 163.98 ± 200.56                  | 153.72 ± 191.31            | 176.18 ± 211.69            |                   |
| Range                             | 30-604                           |                            |                            |                   |
| anti-TG (IU/liter)                |                                  |                            |                            | .869 <sup>b</sup> |
| Mean ± SD                         | 331.74 ± 746.51                  | 322.84 ± 750.60            | 342.31 ± 746.58            |                   |
| Range                             | 5 - 4001                         |                            |                            |                   |
| การหายของโรค                      |                                  |                            |                            | .005 <sup>a</sup> |
| ไม่หาย                            | 79(48.8)                         | 34(38.6)                   | 45(60.8)                   |                   |
| หาย                               | 83(51.2)                         | 54(61.4)                   | 29(39.2)                   |                   |

ตารางที่ 6 การวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับ TRAb ของผู้ป่วยโรคคอพอกตาโปน (ต่อ)

| ปัจจัย         | ผู้ป่วยทั้งหมด<br>จำนวน (ร้อยละ) | TRAb                       |                            | P-value           |
|----------------|----------------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------|
|                |                                  | Negative<br>จำนวน (ร้อยละ) | Positive<br>จำนวน (ร้อยละ) |                   |
| การกลับเป็นซ้ำ |                                  |                            |                            | .019 <sup>a</sup> |
| ไม่เป็นซ้ำ     | 54(65.1)                         | 40(74.1)                   | 14(48.3)                   |                   |
| เป็นซ้ำ        | 29(34.9)                         | 14(25.9)                   | 15(51.7)                   |                   |

<sup>a</sup>Chi-square test, <sup>b</sup> t-test independent

### วิจารณ์

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกในไทยที่ตรวจ TRAb ก่อนการรักษาแล้วติดตามอาการและอาการแสดงพบว่า TRAb ตรวจพบมีค่าเฉลี่ย  $5.52 \pm 9.32$  IU/liter ซึ่งน้อยกว่าการศึกษาของ Meena และคณะ<sup>7</sup> ที่พบว่า ค่าเฉลี่ยของ TRAb ใน GD เท่ากับ  $10.38 \pm 8.910$  IU/liter พบความชุกในการตรวจพบ TRAb ที่มีผลเป็นบวก ( $\text{TRAb} \geq 1.75$  IU/liter) ร้อยละ 45.68 ซึ่งน้อยกว่าข้อมูลในต่างประเทศของ Bell และคณะ<sup>8</sup> พบความชุกร้อยละ 72 ซึ่งการตรวจไม่พบ หรือพบน้อยกว่าอาจเป็นผลจากเชื้อชาติ หรือมีระดับ TRAb ที่เป็นบวกอย่างอ่อนซึ่งบ่งบอกว่าโรคที่ไม่รุนแรงในขณะนั้น และบางรายอาจมีการกลายพันธุ์ (mutations) ของ TSH receptor<sup>9</sup>

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการตรวจพบ TRAb ในผู้ป่วยโรคคอพอกตาโปนที่มารับการรักษาด้วยยาต้านไทรอยด์ในโรงพยาบาลดำเนินสะดวก พบว่าเพศ อายุของผู้ป่วย ระยะเวลาที่มีอาการ และอัตราการเต้นของหัวใจของกลุ่มที่ TRAb ที่มีผลเป็นลบ และ TRAb ที่มีผลเป็นบวก ไม่แตกต่างกัน ( $p\text{-value} = .872, .518$  และ  $.764$  ตามลำดับ) ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ซึ่งได้แก่ระดับ FT4 ระดับ TSH level ระดับ anti-TPO และระดับ anti-TG ไม่สัมพันธ์กับการตรวจพบ TRAb ( $p\text{-value} = .501, .261, .479$  และ  $.869$  ตามลำดับ) ซึ่งต่างจากการศึกษาของ Meena และคณะ<sup>7</sup> ที่พบว่า TRAb สัมพันธ์กับเพศ และระดับ FT4, TSH และ anti-TPO<sup>9</sup> และการศึกษาของ Laurberg และคณะ<sup>10</sup> ที่พบว่า TRAb สัมพันธ์กับ anti-TPO

ระดับ FT3 ของกลุ่มที่ TRAb ที่มีผลเป็นบวกสูงกว่า กลุ่มที่ TRAb ที่มีผลเป็นลบอย่างมีนัยสำคัญ ( $p\text{-value} = .012$ ) คล้ายกับการศึกษาของ Laurberg และคณะ<sup>10</sup>

เมื่อรักษาครบ 2 ปี พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ TRAb เป็นลบ มีผู้ป่วยที่หายจากโรคมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ TRAb เป็นบวก อย่างมีนัยสำคัญ ( $p = .005$ ) กลุ่มผู้ป่วยที่ TRAb เป็นลบ มีการกลับเป็นซ้ำน้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ TRAb เป็นบวกอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 25.9 เทียบกับร้อยละ 51.7 ตามลำดับ  $p = .019$ ) ไกล่เคียงกับการศึกษาของ Feldt-Rasmussen และคณะ<sup>4</sup> ที่พบกลับเป็นซ้ำร้อยละ 39 เทียบกับร้อยละ 53 กลุ่มผู้ป่วยที่ TRAb เป็นลบ เทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ TRAb เป็นบวกตามลำดับ ในการศึกษาของ Shyamasunder และคณะ<sup>11</sup> พบว่า ระดับ TRAb ที่มากกว่า 12 IU/l มีความสัมพันธ์กับกลับเป็นซ้ำของโรคที่ 2 และ ที่ 4 ปี ร้อยละ 60 และ 84 ตามลำดับ และพบว่า TRAb สามารถทำนายการกลับเป็นซ้ำของโรคคอพอกตาโปนจากการรักษาด้วยยาต้านไทรอยด์ได้<sup>12-14</sup>

### สรุป

ความชุกของการตรวจพบ TRAb ในผู้ป่วยโรคคอพอกตาโปน เท่ากับร้อยละ 45.7 พบว่าการตรวจพบ TRAb มีความสัมพันธ์กับการตรวจพบ FT3, การหายของโรค และการกลับเป็นซ้ำ อย่างมีนัยสำคัญ ( $p = .016, p = .005$  และ  $p = .019$  ตามลำดับ) แต่ไม่พบ

ความสัมพันธ์ระหว่างเพศ อายุ ชนิดของยาต้านไทรอยด์  
ระดับ FT4, TSH, anti-TPO, anti-TG และ TRAb กับ  
การตรวจพบ TRAb

แนะนำให้ตรวจ TRAb ในผู้ป่วยที่ได้รับการ  
รักษาด้วยยาต้านไทรอยด์เพื่อพยากรณ์โรค ซึ่งได้แก่  
การหายของโรค และการกลับเป็นซ้ำ แต่ควรมีการศึกษา  
ความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ต่อไป

### กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณอาจารย์ ดร.พัชรินทร์  
สมบูรณ์ และ รศ.นพ.วิชชัย ตูลวรรณะ ที่ให้คำแนะนำ  
ในการทำวิจัย เจ้าหน้าที่ห้องบัตร เจ้าหน้าที่งานผู้ป่วย  
นอก เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการ โรงพยาบาลดำเนินสะดวก  
ที่ให้ความร่วมมือในการวิจัยครั้งนี้ และขอบคุณ  
คุณดารณี ทิมแก้ว คุณรักชนก จันทร์เพ็ญ คุณวริศรา  
อิทธิพรพันธ์ คุณลลิตา ดวงสีใส และคุณจันทรา  
สุวรรณอยู่ศิริ ในการประสานงานโครงการวิจัย

### เอกสารอ้างอิง

1. Bahn RS. Autoimmunity and graves disease. Clin Pharmacol Ther. 2012; 91(4): 577–9. doi: 10.1038/clpt.2012.10.
2. Bartalena L. Diagnosis and management of Graves disease: a global overview. Nat Rev Endocrinol. 2013; 9(12): 724–34. doi: 10.1038/nrendo.2013.193.
3. Roti E, Braverman LE, DeGroot LJ. TSH Receptor Antibody Measurement in the Diagnosis and Management of Graves' Disease Is Rarely Necessary. J Clin Endocrinol Metab. 1998; 83(11): 3781–4.
4. Feldt-Rasmussen U, Schleusener H, Carayon P. Meta-analysis evaluation of the impact of thyrotropin receptor antibodies on long term remission after medical therapy of Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab. 1994; 78(1): 98–102. doi: 10.1210/jcem.78.1.8288723.
5. Vitti P, Rago T, Chiovato L, et al. Clinical features of patients with graves' disease undergoing remission after antithyroid drug treatment. Thyroid. 1997;7(3):369–75. doi: 10.1089/thy.1997.7.369
6. Bluszcz GA, Bednarczuk T, Bartoszewicz Z, et al. Clinical utility of TSH receptor antibody levels in Graves' orbitopathy: A comparison of two TSH receptor antibody immunoassays. Cent Eur J Immunol. 2018; 43(4): 405–12. doi: 10.5114/ceji.2018.80224
7. Meena MQ. Diagnosing Graves' Disease and Non-Graves Hyperthyroidism Using TSH Receptor Antibody Test versus Non-TSH Receptor Antibody Test Methods of Diagnosis. Open J Endocr Metab Dis. 2020; 10(02): 7–17. doi: 10.4236/ojemd.2020.102002
8. Bell L, Hunter AL, Kyriacou A, et al. Clinical diagnosis of Graves' or non-Graves' hyperthyroidism compared to TSH receptor antibody test. Endocr Connect. 2018; 7(4): 504–10. doi: 10.1530/EC-18-0082.
9. American Thyroid Association. Some patients with apparent Graves' disease do not have an autoimmune thyroid disorder. Clinical Thyroidology for the Public. 2014; 7(2): 4-5.

10. Laurberg P, Nygaard B, Andersen S, et al. Association between TSH-receptor autoimmunity, hyperthyroidism, goitre, and orbitopathy in 208 patients included in the remission induction and sustenance in graves' disease study. *J Thyroid Res.* 2014; 2014: 165487. doi: 10.1155/2014/165487
11. Shyamasunder AH, Abraham P. Measuring TSH receptor antibody to influence treatment choices in Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017; 86(5): 652-7. doi: 10.1111/cen.13327.
12. Barbesino G, Tomer Y. Clinical utility of TSH receptor antibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(6): 2247-55.
13. Thyroid antibody levels may not predict thyroid hormone levels and risk of recurrence in older patients with Graves' disease. *Clinical Thyroidology for the Public.* 2019; 12(7): 12-3.
14. Bano A, Gan E, Addison C, et al. Age May Influence the Impact of TRABs on Thyroid Function and Relapse-Risk in Patients With Graves Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019; 104(5): 1378-85. doi: 10.1210/jc.2018-01738.