

อัตราการกลับเป็นซ้ำและปัจจัยที่สัมพันธ์กับการกลับเป็นซ้ำ ของโรคไทรอยด์เป็นพิษชนิดเกรฟส์ (Graves' disease) หลังหยุดยาต้านไทรอยด์

บทคัดย่อ

อรุณรัตน์ อุตตรธิดา*

ความเป็นมา: โรคไทรอยด์เป็นพิษชนิดเกรฟส์ (Graves' disease) เป็นโรคไทรอยด์เป็นพิษที่พบได้บ่อยที่สุด แนวทางการรักษาในปัจจุบัน แนะนำให้ใช้ยาต้านไทรอยด์เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 12-18 เดือน และให้ตรวจระดับ TRAb ก่อนหยุดยา พบการกลับเป็นซ้ำของโรคหลังหยุดยาต้านไทรอยด์แล้วได้บ่อย ร้อยละ 20-50

วัตถุประสงค์: ศึกษาอัตราการกลับเป็นซ้ำและปัจจัยที่สัมพันธ์กับการกลับเป็นซ้ำของโรค Graves' disease หลังหยุดยาต้านไทรอยด์

วิธีการศึกษา: การศึกษาย้อนหลัง (retrospective cohort study) ด้วยการค้นหาฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ ICD-10 E05.0 เก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วย Graves' disease อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาล เชียงรายประชานุเคราะห์ ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2558 - ธันวาคม พ.ศ. 2567

ผลการศึกษา: ผู้ป่วย Graves' disease จำนวน 284 ราย เป็นเพศหญิงร้อยละ 80 อายุเฉลี่ย 40 ปี พบการกลับเป็นซ้ำของโรคหลังหยุดยาต้านไทรอยด์ 121 ราย (ร้อยละ 42.6) ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการกลับเป็นซ้ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ อาการแสดงทางตา (adjusted odds ratio (aOR) 2.55; 95% CI: 1.34-4.88; p=0.005) ขนาดต่อมไทรอยด์โต (aOR 2.74; 95% CI: 1.39-5.39; p=0.003) ระดับ FT4 ขณะวินิจฉัย ≥ 2 เท่าของค่าปกติ (aOR 2.07; 95% CI: 1.08-3.97; p=0.028) รับประทาน methimazole (MMI) มากกว่า 2.5 มิลลิกรัมต่อวันก่อนหยุดยา (aOR 1.79; 95% CI: 1.04-3.13; p=0.037) และระยะเวลาช่วงปรับยามากกว่า 6 เดือน (aOR 2.26; 95% CI: 1.21-4.23; p=0.011)

สรุปและข้อเสนอแนะ: ผู้ป่วย Graves' disease ที่มีอาการแสดงทางตา ขนาดต่อมไทรอยด์โต ระดับ FT4 ขณะวินิจฉัยสูง รับประทาน MMI มากกว่า 2.5 มิลลิกรัมต่อวันก่อนหยุดยา และระยะเวลาช่วงปรับยานาน เป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับการกลับเป็นซ้ำ ผู้ป่วยเหล่านี้ควรพิจารณาส่งตรวจระดับ TRAb ก่อนหยุดยา นัดติดตามอาการและค่าฮอร์โมนไทรอยด์โดยเฉพาะในช่วง 2 ปีแรกหลังหยุดยา หรือเลือกให้การรักษาด้วยยาต้านไทรอยด์ขนาดต่ำในระยะยาว เพื่อเพิ่มโอกาสในการหายขาดจากตัวโรค

คำสำคัญ: โรคไทรอยด์เป็นพิษชนิดเกรฟส์ Graves' disease ปัจจัยเสี่ยง การกลับเป็นซ้ำ ยาต้านไทรอยด์

*กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์

Relapse rate and factors associated with recurrence of Graves' disease after antithyroid drug withdrawal

Arunrat Auttara-atthakorn*

ABSTRACT

BACKGROUND: Graves' disease is the most common cause of hyperthyroidism. Current treatment guidelines recommend the use of antithyroid drugs for at least 12-18 months and measurement of TSH receptor antibody (TRAb) level before withdrawal of antithyroid drugs. Relapse of Graves' disease after discontinuation of antithyroid drugs occurs with a frequency of 20-50%.

OBJECTIVE: To study the recurrence rate and factors associated with recurrence of Graves' disease after withdrawal of antithyroid drugs.

METHODS: A retrospective cohort study was conducted using an electronic database search for ICD-10 code E05.0. Data were collected from medical records of patients with Graves' disease aged 18 years and older who were treated at Chiangrai Prachanukroh Hospital between January 2015 and December 2024.

RESULTS: A total of 284 patients with Graves' disease were included; 80% were female, with a mean age of 40 years. Recurrence after withdrawal of antithyroid drugs occurred in 121 patients (42.6%). Factors significantly associated with recurrence included thyroid-associated ophthalmopathy (adjusted odds ratio [aOR] 2.55; 95% CI: 1.34-4.88; $p=0.005$), enlarged thyroid gland (aOR 2.74; 95% CI: 1.39-5.39; $p=0.003$), FT4 level at diagnosis ≥ 2 times the upper limit of normal (aOR 2.07; 95% CI: 1.08-3.97; $p=0.028$), receiving methimazole (MMI) >2.5 mg/day before drug withdrawal (aOR 1.79; 95% CI: 1.04-3.13; $p=0.037$), and a titration interval longer than 6 months (aOR 2.26; 95%CI 1.21-4.23; $p=0.011$).

CONCLUSIONS AND RECOMMENDATIONS: Patients with Graves' disease who have thyroid-associated ophthalmopathy, an enlarged thyroid gland, a high FT4 level at diagnosis, require an MMI dose before >2.5 mg/day before drug withdrawal, and have a longer titration interval are at increased risk of disease recurrence. In these patients, measurement of TRAb levels before antithyroid drug withdrawal should be considered. Schedule follow-up for symptoms and thyroid function tests is recommended, especially during the first 2 years after drug withdrawal. Alternatively, long-term low-dose antithyroid drug therapy may be considered to increase the chance of disease remission.

KEYWORDS: Graves' disease, hyperthyroidism, risk factors, recurrence, antithyroid medications

*Department of Internal Medicine, Chiangrai Prachanukroh Hospital

Corresponding Author: Arunrat Auttara-atthakorn E-mail: arunrat.aut@cpird.in.th

Received: 5 January 2026 Revised: 27 February 2026 Accepted: 30 April 2026

ความเป็นมา

โรคไทรอยด์เป็นพิษชนิดเกรฟส์ (Graves' disease) เป็นสาเหตุของภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานเกินที่พบได้บ่อยที่สุด โดยพบอุบัติการณ์ประมาณ 20 รายต่อแสนประชากร พบบ่อยในช่วงอายุ 30-60 ปี และพบในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย 5-10 เท่า¹ Graves' disease เป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติของภูมิคุ้มกันของร่างกาย (autoimmune disease) สร้าง TSH receptor antibody (TRAb) ไปจับและกระตุ้น thyroid-stimulating hormone (TSH) receptor ที่ต่อมไทรอยด์ ส่งผลให้ต่อมไทรอยด์สร้างฮอร์โมนมากเกินไป ทำให้เกิดอาการเหนื่อยง่าย ใจสั่น มือสั่น น้ำหนักลด ถ่ายบ่อย ชี้อ่อน เหงื่อออกมาก หงุดหงิดง่าย คอโต ตาโปน เป็นต้น²

แนวทางการรักษาโรคไทรอยด์เป็นพิษ Graves' disease ประกอบด้วย ยาต้านไทรอยด์ (anti-thyroid drugs) การกลืนแร่ไอโอดีน I-131 (radioactive iodine) และการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ (thyroidectomy) แนะนำการเลือกวิธีการรักษาด้วยการประเมินจากลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย ควบคู่ไปกับการอภิปรายถึงข้อดีและข้อเสียของการรักษาแต่ละวิธี³ โดยนิยมรักษาด้วยยาต้านไทรอยด์ Methimazole (MMI) หรือ Propylthiouracil (PTU) เป็นการรักษาระดับแรก เนื่องจากเป็นวิธีที่สะดวก สามารถลดระดับฮอร์โมนได้อย่างรวดเร็ว โอกาสเกิดภาวะไทรอยด์ต่ำน้อย ผู้ป่วยไม่ต้องรับความเสี่ยงจากการกลืนแร่ไอโอดีน I-131 หรือผ่าตัด ซึ่งแนวทางการรักษาในปัจจุบัน แนะนำใช้ยาต้านไทรอยด์เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 12-18 เดือน และให้เจาะระดับ TRAb ก่อนหยุดยา^{4,5} ผู้ป่วยบางส่วนมีโอกาสเกิดการกลับเป็นซ้ำของ Graves' disease หลังหยุดการรักษา ทำให้ต้องรักษาด้วยยาต้านไทรอยด์รอบใหม่ หรือเปลี่ยนการรักษาเป็นการกลืนแร่ไอโอดีน I-131 หรือการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ เพื่อให้หายขาดจากโรค โดยอัตราการกลับเป็นซ้ำของ Graves' disease หลังจากหยุดยาต้านไทรอยด์แตกต่างกันไปในแต่ละภูมิศาสตร์ ระยะเวลาที่ใช้ยาต้านไทรอยด์ และภาวะการขาดไอโอดีน การศึกษาในอดีต เช่น ในประเทศสวีเดนพบการกลับเป็นซ้ำ ร้อยละ 50.1⁶ การศึกษา meta-analysis ของ He Shi และคณะ⁷

พบการกลับเป็นซ้ำ ร้อยละ 51.9 ส่วนการศึกษาในประเทศไทย Thinwong S.⁸ รายงานว่า พบการกลับเป็นซ้ำ ร้อยละ 34.9 ใน 2 ปีแรก จากการศึกษาในโรงพยาบาลดำเนินสะดวก การศึกษาของ Kiatpanabhikul P.⁹ ในโรงพยาบาลเจริญกรุง พบการกลับเป็นซ้ำ ร้อยละ 35 ใน 1 ปีแรก และการศึกษาของ Thewjitcharoen Y. และคณะ¹⁰ ในโรงพยาบาลเทพธารินทร์ พบการกลับเป็นซ้ำ ร้อยละ 27.8 ใน 1 ปีแรก ซึ่งปัจจัยที่มีผลต่อการกลับเป็นซ้ำของโรค ได้แก่ เพศชาย อายุน้อยกว่า 40 ปี การสูบบุหรี่ ขนาดต่อมไทรอยด์โต ภาวะหลังคลอดบุตร การมีอาการแสดงทางตาที่รุนแรง ระดับฮอร์โมนไทรอยด์ free T3 (free triiodothyronine; FT3), free T4 (free thyroxine; FT4) และ TRAb ขณะวินิจฉัยสูง ระดับ TRAb หลังสิ้นสุดการรักษาสูง ผลการตรวจ Doppler ultrasound พบมี high thyroid blood flow เป็นต้น¹¹⁻¹³ นอกจากนี้ มีการศึกษาในประเทศเนเธอร์แลนด์ ซึ่งศึกษาแบบจำลองเชิงทำนายการกลับเป็นซ้ำ โดยพิจารณาจากลักษณะทางคลินิก Graves' Recurrence Events After Therapy (GREAT) score¹² ประเมินจาก 4 ตัวแปร ได้แก่ อายุ ขนาดต่อมไทรอยด์ ระดับ FT4 และ thyrotropin binding inhibitory immunoglobulin หากมีคะแนนรวมมากจะสัมพันธ์กับการกลับเป็นซ้ำของโรคที่มากขึ้น ในปัจจุบันมีการศึกษามากขึ้นเกี่ยวกับการใช้ยาต้านไทรอยด์ในระยะยาวเพื่อลดความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำของ Graves' disease ตัวอย่างเช่น การศึกษาในประเทศเกาหลีใต้ พบการกลับเป็นซ้ำหลังหยุดยา ร้อยละ 42.1, 33.8, 31.7, 30.2 และ 27.8 ในกลุ่มที่ใช้ระยะเวลารักษารวม 1, 2, 3, 4, 5, และ 6 ปี ตามลำดับ¹⁴ และการศึกษาในประเทศอิหร่าน พบการกลับเป็นซ้ำลดลงจากร้อยละ 56 ในกลุ่มที่ใช้ยานาน 18 เดือน เทียบกับร้อยละ 17 ในกลุ่มที่ใช้ยานาน 60-120 เดือน เมื่อติดตามไปเป็นระยะเวลา 7 ปี¹⁵

ในทางปฏิบัติของโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ มีข้อจำกัดในการตรวจระดับ TRAb และไม่สามารถให้การรักษาด้วยการกลืนแร่ไอโอดีน I-131 ได้ ดังนั้นการศึกษ้อัตราการกลับเป็นซ้ำและปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการกลับเป็นซ้ำของโรค Graves' disease หลังหยุดยาต้านไทรอยด์

จึงมีความสำคัญเพื่อนำข้อมูลที่ได้ไปพัฒนาแนวทางการรักษาโรค Graves' disease ให้เหมาะสมกับบริบทของโรงพยาบาล อีกทั้งยังไม่เคยมีการศึกษาประเด็นดังกล่าวในโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์มาก่อน จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคไทรอยด์เป็นพิษชนิดเกรฟส์ (Graves' disease) หลังหยุดยาต้านไทรอยด์ ในโรงพยาบาล
2. เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการกลับเป็นซ้ำของโรคไทรอยด์เป็นพิษชนิดเกรฟส์ (Graves' disease) หลังหยุดยาต้านไทรอยด์ ในโรงพยาบาล

วิธีการศึกษา

การศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective cohort study) ด้วยการค้นหาฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ โดยใช้รหัส ICD-10 E05.0 เก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยโรคไทรอยด์เป็นพิษชนิดเกรฟส์ (Graves' disease) ที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2558 ถึงธันวาคม พ.ศ. 2567 ได้แก่ ข้อมูลพื้นฐาน ประวัติการใช้สุราและบุหรี่ อาการแสดงทางตา (thyroid-associated ophthalmopathy; TAO) ขนาดต่อมไทรอยด์ แบ่งระดับตาม WHO ได้แก่ grade 0 คือ ไม่สามารถคลำต่อมไทรอยด์ได้ grade 1 คือ สามารถคลำต่อมไทรอยด์ได้ และ grade 2 คือ สามารถมองเห็นคอพอกได้ชัด ระดับฮอร์โมนไทรอยด์ (FT3, FT4 และ TSH) ขณะวินิจฉัยและก่อนหยุดยา การรักษาด้วยยาต้านไทรอยด์ ชนิด ขนาดยาและระยะเวลาช่วงปรับยา (titration treatment) ขนาดยาและระยะเวลาที่ได้รับขนาดต่ำสุดที่สามารถคุมโรคได้ (maintenance treatment) และระยะเวลาการรักษาทั้งหมด (total duration)

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากร คือ ผู้ป่วยโรคไทรอยด์เป็นพิษชนิดเกรฟส์ (Graves' disease) ที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2558 ถึงธันวาคม พ.ศ. 2567 การคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่าง อ้างอิงจากข้อมูลการศึกษาของ Thinwong S.⁸ ที่พบว่า ระยะเวลาเฉลี่ยที่ได้รับขนาดต่ำสุดที่สามารถควบคุมตัวโรคได้ก่อนหยุดยาเท่ากับ 10.38 ± 6.42 เดือน ในกลุ่มที่กลับเป็นซ้ำ และ 13.16 ± 10.34 เดือน ในกลุ่มที่ไม่หายขาด คำนวณขนาดตัวอย่างโดยใช้สูตรสำหรับการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระหว่างสองกลุ่ม¹⁶ กำหนดค่า two-sided alpha เท่ากับ 0.05 power เท่ากับ 0.8 และ allocation ratio เท่ากับ 1:1.5 ได้จำนวนประชากรในการศึกษาอย่างน้อย 288 ราย

เกณฑ์คัดเลือกเข้า (Inclusion Criteria)

1. ผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป
2. ได้รับการวินิจฉัยโรคไทรอยด์เป็นพิษชนิดเกรฟส์ (Graves' disease) โดยใช้รหัส ICD-10 E05.0 ซึ่งมีอาการและอาการแสดงของโรค และการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่า มีระดับ FT3 หรือ FT4 สูงกว่าค่าปกติ ร่วมกับระดับ TSH ต่ำกว่าค่าปกติ

เกณฑ์คัดออก (Exclusion Criteria)

1. ผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วยการกลืนแร่ไอโอดีน I-131 หรือผ่าตัดไทรอยด์
2. ผู้ป่วยที่มีภาวะไทรอยด์เป็นพิษรุนแรง (thyroid storm)
3. ผู้ป่วยที่มีข้อห้ามของการใช้ยาต้านไทรอยด์ เช่น ตับอักเสบรุนแรง เม็ดเลือดขาวต่ำ เป็นต้น
4. ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาต้านไทรอยด์
5. ผู้ป่วยที่ขาดการติดตามการรักษาต่อเนื่องเกิน 3 เดือน
6. หญิงตั้งครรภ์
7. เวชระเบียนของผู้ป่วยมีข้อมูลไม่สมบูรณ์

นิยามศัพท์

Remission หมายถึง รักษาหาย โดยมีระดับฮอร์โมนไทรอยด์อยู่ในเกณฑ์ปกติหลังจากหยุดยาด้านไทรอยด์ในช่วงระยะติดตามการรักษา

Relapse/recurrent หมายถึง การกลับเป็นซ้ำของโรคไทรอยด์เป็นพิษ โดยมีระดับฮอร์โมนไทรอยด์ผิดปกติ ดังนี้ TSH ต่ำ ร่วมกับ FT3 และ FT4 สูงหรือปกติ หลังจากหยุดยาด้านไทรอยด์ในช่วงระยะติดตามการรักษา

Duration of titration หมายถึง ระยะเวลาช่วงปรับยา นับตั้งแต่เริ่มรักษา ปรับยา จนวันที่ลดยา MMI เป็น 5 มิลลิกรัมต่อวัน

Duration of maintenance treatment หมายถึง ระยะเวลาที่ได้รับยาขนาดต่ำสุดที่สามารถคุมโรคได้ โดยกำหนดเป็นขนาดยา MMI 2.5-5 มิลลิกรัมต่อวัน

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การตรวจระดับฮอร์โมนไทรอยด์ของผู้ป่วยในโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ ระหว่างปี พ.ศ. 2558-2566 ตรวจด้วยวิธี Chemiluminescent Microparticle Immunoassay (CMIA) โดยใช้เครื่องตรวจของบริษัท Abbott Laboratories รุ่น Alinity โดยมีค่าปกติดังนี้ FT3 1.71-3.71 pg/mL, FT4 0.7-1.48 ng/dL และ TSH 0.35-4.94 mIU/L¹⁷ ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2567 เป็นต้นมา การตรวจระดับฮอร์โมนไทรอยด์ ใช้เครื่องตรวจเดิม แต่มีการเปลี่ยนชนิดน้ำยาและมาตรฐานการสอบเทียบ (standardization) โดยมีค่าปกติดังนี้ FT3 2.3-4.9 pg/mL, FT4 0.59-1.54 ng/dL และ TSH 0.38-5.33 mIU/L¹⁸

การเก็บรวบรวมข้อมูล

ค้นหาฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ โดยใช้รหัส ICD-10 E05.0 เก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยโรคไทรอยด์เป็นพิษชนิดเกรฟส์ (Graves' disease) ที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลเชียงรายฯ ระหว่างมกราคม พ.ศ. 2558 ถึง ธันวาคม พ.ศ. 2567 ได้แก่ ข้อมูลพื้นฐาน ประวัติการใช้สุราและบุหรี่ อาการแสดงทางตา ขนาดต่อมไทรอยด์ ระดับฮอร์โมนไทรอยด์ขณะวินิจฉัยและก่อนหยุดยา การรักษาด้วยยาด้านไทรอยด์ ชนิด ขนาดยาและระยะเวลาช่วงปรับยา ขนาดยาและระยะเวลาที่ได้รับยาขนาดต่ำสุดที่สามารถคุมโรคได้ และระยะเวลาการรักษาทั้งหมด ข้อมูลที่ได้จะถูกรวบรวมขึ้นในรูปแบบเก็บรวบรวมข้อมูล (electronic case record form)

การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้

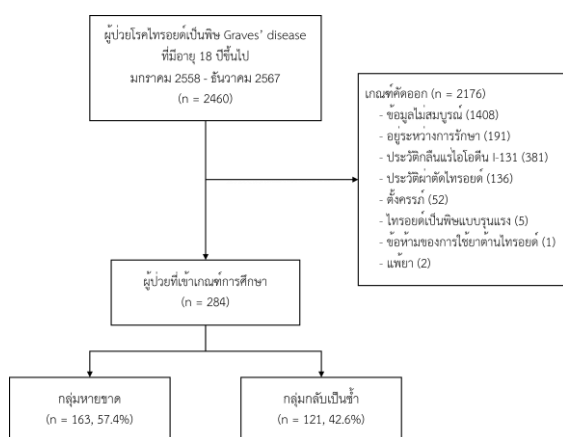
วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) โดยตัวแปรกลุ่ม (categorical variables) นำเสนอเป็นจำนวนและร้อยละ ส่วนตัวแปรต่อเนื่อง (continuous variables) รายงานเป็นค่าเฉลี่ย (mean) และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation; SD) ในกรณีที่ข้อมูลมีการกระจายแบบปกติ และรายงานเป็นค่ามัธยฐาน (median) และช่วงพิสัยควอไทล์ (interquartile range; IQR) ในกรณีที่ข้อมูลมีการกระจายแบบเบ้ การเปรียบเทียบความแตกต่างของตัวแปรเชิงกลุ่มใช้ Fisher's exact test และการเปรียบเทียบความแตกต่างของตัวแปรต่อเนื่องใช้ Mann-Whitney U test การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยเสี่ยงกับการกลับเป็นซ้ำของโรคใช้ univariate logistic regression และ multivariable logistic regression โดยรายงานเป็นค่า odds ratio (OR) และค่า adjusted odds ratio (aOR) ตามลำดับ รวมถึงช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (95% confidence interval; 95% CI) กำหนดระดับความนัยสำคัญทางสถิติที่ค่า $p < 0.05$ การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติทั้งหมดใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์สำเร็จรูป STATA version 12

การศึกษาก่อนจรรยาบรรณการวิจัย ในมนุษย์

การศึกษานี้ได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ ตามหนังสือรับรองเลขที่ ชร 0033.102/ วิจัย/EC.68- 827 เมื่อวันที่ 10 ตุลาคม พ.ศ. 2568 รหัสโครงการ EC CRH 058/68

ผลการศึกษา

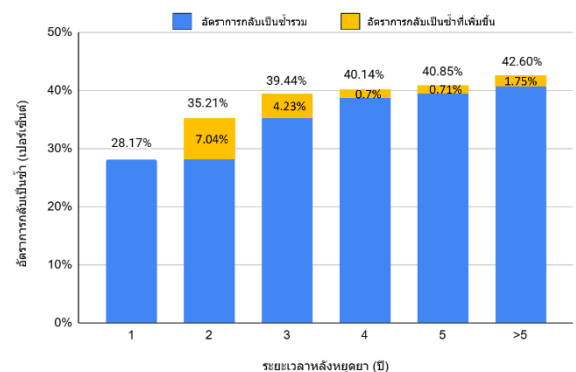
จากการรวบรวมข้อมูลในช่วงระยะเวลา 10 ปี ระหว่างมกราคม พ.ศ. 2558 ถึง ธันวาคม พ.ศ. 2567 พบผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคไทรอยด์เป็นพิษชนิด Graves' disease ซึ่งได้รับการรักษาในโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์จำนวนทั้งหมด 2,460 ราย โดยมีผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ในการศึกษา จำนวน 284 ราย (รูปที่ 1) ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง ร้อยละ 80 อายุเฉลี่ยเท่ากับ 40 ปี แบ่งเป็นกลุ่มที่รักษาหาย (remission) จำนวน 163 ราย (ร้อยละ 57.4) และ กลุ่มที่กลับเป็นซ้ำ (relapse) จำนวน 121 ราย (ร้อยละ 42.6) โดยพบว่า การกลับเป็นซ้ำของโรคเกิดขึ้นได้ตั้งแต่ 1-97 เดือนหลังหยุดยา ระยะเวลากลับเป็นซ้ำเฉลี่ย 14.3 ± 17.1 เดือน มีอัตราการกลับเป็นซ้ำที่ระยะเวลา 1, 2, 3, 4, 5, และมากกว่า 5 ปีหลังหยุดยา เท่ากับร้อยละ 28.2, 35.2, 39.4, 40.1, 40.9 และ 42.6 ตามลำดับ



รูปที่ 1 ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย

คัดผู้ป่วยเข้าการศึกษา

(รูปที่ 2) เมื่อเปรียบเทียบลักษณะพื้นฐานระหว่างทั้งสองกลุ่มพบว่า ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทางด้านเพศ อายุ ประวัติการสูบบุหรี่ ประวัติการดื่มสุรา ดัชนีมวลกาย โรคประจำตัว ระดับฮอร์โมนไทรอยด์ FT3 และ TSH ขณะวินิจฉัย ระดับ FT3, FT4 และ TSH ก่อนหยุดยา ขนาดยาที่ได้รับขณะเริ่มรักษา ระยะเวลาที่ได้รับยาขนาดต่ำสุดที่สามารถคุมโรคได้ และระยะเวลาการรักษาทั้งหมด อย่างไรก็ตาม พบว่ากลุ่ม relapse มีอาการแสดงทางตามากกว่าและมีขนาดต่อมไทรอยด์โตกว่ากลุ่ม remission อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$ และ $p < 0.001$ ตามลำดับ) นอกจากนี้ กลุ่ม relapse ยังมีระดับฮอร์โมนไทรอยด์ FT4 ขณะวินิจฉัยเฉลี่ย 3.5 ± 1.6 ng/dL สูงกว่ากลุ่ม remission ซึ่งมีค่าเฉลี่ย 2.9 ± 1.4 ng/dL อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.002$) ขนาดยา MMI ครึ่งสุดท้ายก่อนหยุดยาในกลุ่ม relapse เท่ากับ 3.8 ± 1.3 มิลลิกรัมต่อวัน สูงกว่ากลุ่ม remission ซึ่งมีค่าเฉลี่ย 3.3 ± 1.2 มิลลิกรัมต่อวัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) อีกทั้งระยะเวลาการรักษาช่วงปรับยาในกลุ่ม relapse นานกว่ากลุ่ม remission อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (11.7 ± 7.7 เดือน เทียบกับ 8.9 ± 5.9 เดือน ตามลำดับ; $p < 0.001$) (ตารางที่ 1)



รูปที่ 2 อัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคไทรอยด์เป็นพิษชนิด Graves' disease ตามระยะเวลาหลังการหยุดยาด้านไทรอยด์

อัตราการกลับเป็นซ้ำและปัจจัยที่สัมพันธ์กับการกลับเป็นซ้ำของโรคไทรอยด์เป็นพิษชนิดเกรฟส์ (Graves' disease) หลังหยุดยาต้านไทรอยด์

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย (n=284)

Baseline characteristics	Remission group (n=163)	Relapse group (n=121)	p-value
Demographic data			
Age at diagnosis (years), mean $\pm$ SD	43.3 $\pm$ 13.5	40.2 $\pm$ 14	0.062
Sex, n (%)			
Male	25 (15.3)	24 (19.8)	0.202
Smoking status, n (%)			
Smoker	9 (5.5)	13 (10.7)	0.081
Alcohol consumption, n (%)			
Drinker	15 (9.2)	17 (14.1)	0.139
Body mass index (kg/m ²), mean $\pm$ SD	21.8 $\pm$ 3.5	21.9 $\pm$ 3.3	0.838
Comorbid disease, n (%)			
None	98 (60.1)	72 (59.5)	0.506
Hypertension	35 (21.5)	28 (23.1)	0.423
Diabetes mellitus	9 (5.5)	6 (4.9)	0.528
Dyslipidemia	32 (19.6)	20 (16.5)	0.305
Cardiovascular disease	11 (6.8)	9 (7.4)	0.500
Cerebrovascular disease	1 (0.6)	1 (0.8)	0.671
Chronic kidney disease	2 (1.2)	1 (0.8)	0.610
Liver cirrhosis	2 (1.2)	3 (2.5)	0.654
Clinical characteristics			
Thyroid-associated ophthalmopathy, n (%)			
Absent	130 (79.8)	59 (48.8)	<0.001
Lid lag or lid retraction	31 (19)	56 (46.3)	
Exophthalmos	2 (1.2)	6 (4.9)	
Goiter size, n (%)			
WHO grade 0	88 (54)	31 (25.6)	<0.001
WHO grade 1	51 (31.3)	41 (33.9)	
WHO grade 2	24 (14.7)	49 (40.5)	
Laboratory results			
Thyroid function at diagnosis			
FT3 (pg/mL), mean $\pm$ SD	15.1 $\pm$ 8.6	16.6 $\pm$ 8.8	0.170
FT4 (ng/dL), mean $\pm$ SD	2.9 $\pm$ 1.4	3.5 $\pm$ 1.6	0.002
TSH (mIU/L), median (IQR)	0.0025 (0.0025, 0.0081)	0.0025 (0.0025, 0.003)	0.435
Thyroid function at ATD withdrawal			
FT3 (pg/mL), mean $\pm$ SD	2.8 $\pm$ 0.6	2.7 $\pm$ 0.5	0.679
FT4 (ng/dL), mean $\pm$ SD	0.9 $\pm$ 0.2	0.9 $\pm$ 0.2	0.801
TSH (mIU/L), median (IQR)	1.54 (0.87, 2.48)	1.54 (0.85, 2.57)	0.872

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย (n=284) (ต่อ)

Baseline characteristics	Remission group (n=163)	Relapse group (n=121)	p-value
Treatment history			
Dose of MMI at diagnosis (mg/day), mean $\pm$ SD	17.1 $\pm$ 5.4	18 $\pm$ 5.2	0.138
Dose of MMI before withdrawal (mg/day), mean $\pm$ SD	3.3 $\pm$ 1.2	3.8 $\pm$ 1.3	<0.001
Duration of titration (months), mean $\pm$ SD	8.9 $\pm$ 5.9	11.7 $\pm$ 7.7	<0.001
Duration of maintenance treatment (months), mean $\pm$ SD	20.3 $\pm$ 12.4	17.9 $\pm$ 10.4	0.092
Duration of total treatment (months), mean $\pm$ SD	29.2 $\pm$ 12.8	29.6 $\pm$ 11.9	0.796

Abbreviations: ATD, antithyroid drug; FT3, free triiodothyronine; FT4, free thyroxine; MMI, methimazole; SD, standard deviation; IQR, interquartile range; TSH, thyroid-stimulating hormone; WHO, World Health Organization

การวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการกลับเป็นซ้ำของโรค Graves' disease จากการวิเคราะห์ข้อมูลแบบตัวแปรเดียว (univariable analysis) พบว่า ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการกลับเป็นซ้ำของโรคที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ มีอาการแสดงทางตา (OR 4.14; 95% CI: 2.38–7.23; $p < 0.001$) ขนาดต่อมไทรอยด์โต WHO grade 1 และ 2 (OR 3.41; 95% CI: 1.99–5.89; $p < 0.001$) ระดับ FT4 ขณะวินิจฉัย ≥ 2 เท่าของค่าปกติ (OR 2.0; 95% CI: 1.2–3.32; $p = 0.004$) ขนาดยา MMI ต่ำสุดที่สามารถคุมโรคได้ก่อนหยุดยา > 2.5 มิลลิกรัมต่อวัน (OR 2.16; 95% CI: 1.3–3.59; $p = 0.002$) ระยะเวลาช่วงปรับยา มากกว่า 6 เดือน (OR 2.39; 95% CI: 1.38–4.17; $p < 0.001$) และระยะเวลาที่ได้รับยาขนาดต่ำสุดที่สามารถคุมโรคได้ ≤ 6 เดือน (OR 2.99; 95% CI: 1.21–7.84; $p = 0.008$) ในขณะที่ปัจจัยด้านเพศชาย

อายุ ≤ 40 ปี ประวัติการสูบบุหรี่ ระดับ FT3 ขณะวินิจฉัย ระดับ TSH ก่อนหยุดยา และระยะเวลาการรักษา รวม ≤ 18 เดือน ไม่พบความสัมพันธ์กับการกลับเป็นซ้ำของโรคอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 2) จากการวิเคราะห์ข้อมูลแบบพหุตัวแปร (multivariable analysis) พบว่า ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการกลับเป็นซ้ำของโรค Graves' disease อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ มีอาการแสดงทางตา (aOR 2.55; 95% CI: 1.34–4.88; $p = 0.005$) ขนาดต่อมไทรอยด์โต WHO 1 และ 2 (aOR 2.74; 95% CI: 1.39–5.39; $p = 0.003$) ระดับ FT4 ขณะวินิจฉัย ≥ 2 เท่าของค่าปกติ (aOR 2.07; 95% CI: 1.08–3.97; $p = 0.028$) ขนาดยา MMI ต่ำสุดที่สามารถคุมโรคได้ก่อนหยุดยา > 2.5 มิลลิกรัมต่อวัน (aOR 1.79; 95% CI: 1.04–3.13; $p = 0.037$) และระยะเวลาช่วงปรับยา > 6 เดือน (aOR 2.26; 95% CI: 1.21–4.23; $p = 0.011$) (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 การวิเคราะห์ข้อมูลแบบตัวแปรเดียวและพหุตัวแปร (univariable and multivariable analysis) ของปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการกลับเป็นซ้ำของโรคไทรอยด์เป็นพิษชนิด Graves' disease

Risk factors	univariable analysis		multivariable analysis	
	OR (95% CI)	p-value	aOR (95% CI)	p-value
Male	0.73 (0.37–1.43)	0.321	0.8 (0.35–1.84)	0.607
Age ≤ 40 years	1.34 (0.81–2.21)	0.225	0.74 (0.40–1.34)	0.315
Smoking	2.06 (0.78–5.65)	0.104	1.9 (0.56–6.45)	0.298
Presence of thyroid-associated ophthalmopathy	4.14 (2.38–7.23)	<0.001	2.55 (1.34–4.88)	0.005
Goiter size (WHO 1 and 2)	3.41 (1.99–5.89)	<0.001	2.74 (1.39–5.39)	0.003
FT3 at diagnosis ≥ 3 times of ULN	1.31 (0.78–2.20)	0.273	0.59 (0.29–1.19)	0.142

อัตราการกลับเป็นซ้ำและปัจจัยที่สัมพันธ์กับการกลับเป็นซ้ำของโรคไทรอยด์เป็นพิษชนิดเกรฟส์ (Graves' disease) หลังหยุดยาต้านไทรอยด์

ตารางที่ 2 การวิเคราะห์ข้อมูลแบบตัวแปรเดียวและพหุตัวแปร (univariable and multivariable analysis) ของปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการกลับเป็นซ้ำของโรคไทรอยด์เป็นพิษชนิด Graves' disease (ต่อ)

Risk factors	univariable analysis		multivariable analysis	
	OR (95% CI)	p-value	aOR (95% CI)	p-value
FT4 at diagnosis ≥ 2 times of ULN	2 (1.20-3.32)	0.004	2.07 (1.08-3.97)	0.028
TSH at ATD withdrawal ≤ 1 mIU/L	1.09 (0.65-1.84)	0.726	0.91 (0.52-1.59)	0.729
MMI dose before withdrawal > 2.5 mg/day	2.16 (1.30-3.59)	0.002	1.79 (1.04-3.13)	0.037
Titration duration > 6 months	2.39 (1.38-4.17)	< 0.001	2.26 (1.21-4.23)	0.011
Maintenance duration ≤ 6 months	2.99 (1.21-7.84)	0.008	1.96 (0.72-5.35)	0.189
Total treatment duration ≤ 18 months	1.06 (0.42-2.63)	0.883	1.29 (0.44-3.76)	0.644

Abbreviations: ATD, antithyroid drug; CI, confidence interval; FT3, free triiodothyronine; FT4, free thyroxine; MMI, methimazole; OR, odds ratio; aOR, adjusted odds ratio; TSH, thyroid-stimulating hormone; ULN, upper limit of normal

สรุปและอภิปรายผล

การศึกษานี้เป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลังของผู้ป่วย Graves' disease จำนวน 284 ราย พบอัตราการกลับเป็นซ้ำ ร้อยละ 42.6 เปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้รวมถึง meta-analysis ที่พบอัตราการกลับเป็นซ้ำ ร้อยละ 27.8-51.9^{6-10,14} โดยมีอัตราการกลับเป็นซ้ำที่ระยะเวลา 1, 2, 3, 4, 5, และมากกว่า 5 ปีหลังหยุดยา เท่ากับ ร้อยละ 28.2, 35.2, 39.4, 40.1, 40.9 และ 42.6 ตามลำดับใกล้เคียงกับการศึกษาในประเทศไทยที่พบการกลับเป็นซ้ำ ร้อยละ 34.9 ใน 2 ปีแรก⁸ ร้อยละ 35 ใน 1 ปีแรก⁹ และ ร้อยละ 27.8 ใน 1 ปีแรก¹⁰ ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการกลับเป็นซ้ำของโรคจากการศึกษาก่อนหน้านี้ ได้แก่ เพศชาย อายุต่ำกว่า 40 ปี ประวัติการสูบบุหรี่ ขนาดต่อมไทรอยด์โต ภาวะหลังคลอดบุตร มีอาการแสดงทางตาที่รุนแรง ระดับฮอร์โมนไทรอยด์ FT3, FT4 และ TRAb ขณะวินิจฉัยสูง ระดับ TRAb หลังสิ้นสุดการรักษาสูง ผลการตรวจ Doppler ultrasound พบมี high thyroid blood flow เป็นต้น¹¹⁻¹³ เพศชายเป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับการกลับเป็นซ้ำ เนื่องจากเพศชายมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคที่มากกว่า มักจะมีอาการแสดงทางตาที่รุนแรงกว่า ขนาดต่อมไทรอยด์โตกว่า มีประวัติครอบครัวที่เป็นโรคไทรอยด์มากกว่า และมีประวัติสูบบุหรี่มากกว่าเพศหญิง^{11,19-20} อย่างไรก็ตาม ในการศึกษาไม่พบว่า เพศชายเป็นปัจจัยที่

สัมพันธ์กับการเกิดซ้ำของโรค สอดคล้องกับการศึกษาของ Thinwong S.⁸ และการศึกษา meta-analysis ของ He Shi และคณะ⁷ ในการศึกษาพบว่า กลุ่ม relapse มีอายุเฉลี่ยน้อยกว่ากลุ่ม remission แต่ไม่พบความสัมพันธ์กับการกลับเป็นซ้ำของโรคอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ รวมถึงในกลุ่มอายุ ≤ 40 ปี ซึ่งผลการศึกษานี้ไปในทางเดียวกับการศึกษาของ Kiatpanabhikul P. และคณะ⁹ และ Thewjitcharoen Y. และคณะ¹⁰

การศึกษานี้พบว่า การสูบบุหรี่ไม่ใช่ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการกลับเป็นซ้ำของโรค Grave's disease ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในอดีต^{7,10} อย่างไรก็ตาม มีผู้ป่วยที่มีประวัติการสูบบุหรี่เพียง ร้อยละ 11.2 ของประชากรในศึกษา ซึ่งอาจต่ำกว่าความเป็นจริง และไม่ได้แบ่งพฤติกรรมการสูบบุหรี่ว่าเป็นกลุ่มที่เคยสูบบุหรี่หรือยังสูบบุหรี่ในปัจจุบัน เนื่องจากเป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลังจากประวัติที่ถูกบันทึกไว้ในเวชระเบียนเท่านั้น ส่วนปัจจัยด้านอาการแสดงทางตาและขนาดต่อมไทรอยด์โตที่สามารถคลำได้หรือมองเห็นคอพอกได้ชัด (thyroid enlargement WHO 1 และ 2) เป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับการกลับเป็นซ้ำ ผลไปในทางเดียวกับการศึกษาก่อนหน้านี้^{5-6,11} เนื่องด้วยอาการแสดงทางตาและต่อมไทรอยด์โตเกิดจากการกระตุ้นของ TRAb และความรุนแรงของอาการที่มากสัมพันธ์กับระดับ FT3, FT4 และ TRAb ที่สูง ส่งผลให้โอกาสกลับ

เป็นซ้ำของโรคที่สูงตามไปด้วย เช่นเดียวกับระดับ FT4 ภาวะวินิจฉัย ≥ 2 เท่าของค่าปกติ บ่งบอกถึงความรุนแรงของโรคสูง และมีการศึกษาที่แสดงถึงความสัมพันธ์ของระดับ FT4 ที่สูงขึ้นสัมพันธ์กับระดับ TRAb ที่สูงขึ้นด้วย²¹ บ่งชี้ถึงโอกาสการกลับเป็นซ้ำของโรค ซึ่งผลการศึกษาสอดคล้องกับการศึกษาของ Kiatpanabhikul P. และคณะ⁹

ปัจจัยเกี่ยวกับการรักษาที่มีผลต่อการกลับเป็นซ้ำ ได้แก่ ขนาดยาและระยะเวลาในการรักษา มีข้อมูลจากการศึกษาที่ใช้ยาต้านไทรอยด์ขนาดต่ำในระยะยาว และระยะเวลาที่ได้รับยาขนาดต่ำสุดที่สามารถคุมโรคได้มากกว่า 6 เดือน พบอัตราการกลับเป็นซ้ำลดลง^{14,22} ส่วนผลของการศึกษานี้พบว่า การได้รับขนาดยา MMI ต่ำสุดที่สามารถคุมโรคได้ก่อนหยุดยามากกว่า 2.5 มิลลิกรัมต่อวัน การรักษาที่มีระยะเวลาช่วงปรับยามากกว่า 6 เดือน และระยะเวลาที่ได้รับยาขนาดต่ำสุดที่สามารถคุมโรคได้น้อยกว่า 6 เดือน เป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับการกลับเป็นซ้ำ ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาก่อนหน้า⁹⁻¹⁰ อย่างไรก็ตาม ระยะเวลาที่ได้รับยาขนาดต่ำสุดที่สามารถคุมโรคได้น้อยกว่า 6 เดือน ไม่พบว่าเป็นปัจจัยที่สัมพันธ์เมื่อวิเคราะห์แบบพหุตัวแปร

แนวทางการรักษาในปัจจุบันของสมาคมต่อมไทรอยด์แห่งประเทศไทย³ สมาคมต่อมไทรอยด์แห่งสหรัฐอเมริกา (American Thyroid Association)⁴ และสมาคมต่อมไทรอยด์แห่งยุโรป (European Thyroid Association)⁵ แนะนำใช้ยาต้านไทรอยด์เป็นระยะเวลารวมอย่างน้อย 12-18 เดือน และหยุดยาเมื่อระดับ TSH และ TRAb อยู่ในเกณฑ์ปกติ แต่ในทางปฏิบัติมีข้อจำกัดในการตรวจระดับ TRAb ไม่สามารถส่งตรวจได้ภายในโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ และเป็นการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่มีราคาสูง จึงไม่สามารถส่งตรวจได้ในผู้ป่วยทุกราย ดังนั้นผู้ป่วยที่มีปัจจัยที่สัมพันธ์กับการกลับเป็นซ้ำ ได้แก่ การมีอาการแสดงทางตา ขนาดต่อมไทรอยด์โต ระดับ FT4 ภาวะวินิจฉัยสูง การได้รับขนาดยา MMI

ต่ำสุดที่สามารถคุมโรคได้ก่อนหยุดยา มากกว่า 2.5 มิลลิกรัมต่อวัน และระยะเวลาการรักษาช่วงปรับยามากกว่า 6 เดือน ควรได้รับการพิจารณาส่งตรวจระดับ TRAb ก่อนหยุดยา และควรนัดติดตามอาการและค่าฮอร์โมนไทรอยด์หลังหยุดยา เนื่องจากมีโอกาสกลับเป็นซ้ำได้ โดยเฉพาะในช่วง 2 ปีแรกหลังหยุดยาด้านไทรอยด์ หรือเลือกให้การรักษาด้วยยาด้านไทรอยด์ขนาดต่ำในระยะยาว (long-term low-dosed MMI therapy) เพื่อเพิ่มโอกาสในการหายขาดจากตัวโรค

ข้อจำกัด

เนื่องจากการเก็บข้อมูลย้อนหลังจากข้อมูลที่ถูkBันทึกไว้ในเวชระเบียนเท่านั้น ข้อมูลบางอย่างไม่มีการบันทึกหรือบันทึกไม่สมบูรณ์ อาจมีความคลาดเคลื่อนของข้อมูล เช่น การตรวจร่างกาย อาการแสดงทางตา หรือขนาดต่อมไทรอยด์ ผู้ป่วยส่วนหนึ่งวินิจฉัยโรคและได้รับการรักษามาแล้วจากโรงพยาบาลชุมชนก่อนส่งตัวมารักษาต่อ จึงมีข้อมูลไม่สมบูรณ์ ทำให้มีจำนวนผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การศึกษาน้อยกว่าขนาดกลุ่มประชากรที่คำนวณได้ ส่งผลให้ power ลดลง ช่วงเวลาเก็บข้อมูลมีการเปลี่ยนชนิดของการตรวจระดับฮอร์โมนไทรอยด์ ทำให้มีข้อจำกัดในการแปลผล การศึกษานี้ไม่ได้เก็บข้อมูลในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 18 ปี และการรักษาในปัจจุบันเน้นการใช้ยาต้านไทรอยด์ Methimazole (MMI) มากกว่า Propylthiouracil (PTU) เนื่องจากมีประสิทธิภาพดีกว่า มีผู้ป่วยจำนวนน้อยมากที่ได้รับ PTU จึงไม่มีข้อมูลของการใช้ยา PTU ในการศึกษา

ข้อเสนอแนะ

การศึกษาเพิ่มเติมแบบเก็บข้อมูลไปข้างหน้า (prospective study) เพิ่มการเก็บข้อมูลในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 18 ปี และการส่งตรวจระดับ TRAb เพื่อให้ได้ข้อมูลที่ถูกต้องและครบถ้วนมากยิ่งขึ้น

REFERENCES

1. Antonelli A, Ferrari SM, Ragusa F, Elia G, Paparo SR, Ruffilli I, et al. Graves' disease: Epidemiology, genetic and environmental risk factors and viruses. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020;34(1):101387.
2. Terry F, Davies PL, Bahn RS. Hyperthyroid disorders. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editors. *William textbook of endocrinology.* Philadelphia, PA: Elsevier; p. 369–415.
3. Endocrine Society of Thailand. Clinical practice guideline for thyroid disorders 2025. Bangkok: Endocrine Society of Thailand; 2025.
4. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, 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. 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):167-86.
6. Struja T, Kaeslin M, Boesiger F, Jutzi R, Imahorn N, Kutz A, et al. External validation of the GREAT score to predict relapse risk in Graves' disease: results from a multicenter, retrospective study with 741 patients. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(4):413-19.
7. Shi H, Sheng R, Hu Y, Liu X, Jiang L, Wang Z, et al. Risk factors for the relapse of Graves' disease treated with antithyroid drugs: a systematic review and Meta-analysis. *Clin Ther.* 2020;42(4):662-75.e4.
8. Thinwong S. Risk factor of recurrence Graves' disease after treated with anti-thyroid drug in Damnoen Saduak hospital. *Journal of Research for Health Improvement and Quality of Life.* 2024;4(3):88–98.
9. Kiatpanabhikul P. Relapse rate and clinical risk factors affecting the treatment of Graves' disease. *Siriraj Medical Journal.* 2021;73(7):451–61.
10. Thewjitcharoen Y, Karndumri K, Chatchomchuan W, Porramatikul S, Krittiyawong S, Wanothayaroj E, et al. Serum T3 level and duration of minimum maintenance dose therapy predict relapse in Methimazole-treated Graves disease. *J Endocr Soc.* 2021;5(4):bvab015.
11. 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.
12. Vos XG, Endert E, Zwinderman AH, Tijssen JG, Wiersinga WM. Predicting the risk of recurrence before the start of antithyroid drug therapy in patients With Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(4):1381-9.
13. Piantanida E, Lai A, Sassi L, Gallo D, Spreafico E, Tanda ML, et al. Outcome prediction of treatment of Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs. *Horm Metab Res.* 2015;47(10):767-72.
14. Park SY, Kim BH, Kim M, Hong AR, Park J, Park H, et al. The longer the antithyroid drug is used, the lower the relapse rate in Graves' disease: a retrospective multicenter cohort study in Korea. *Endocrine.* 2021;74(1):120-27.

อัตราการกลับเป็นซ้ำและปัจจัยที่สัมพันธ์กับการกลับเป็นซ้ำของโรคไทรอยด์เป็นพิษชนิดเกรฟส์ (Graves' disease) หลังหยุดยาต้านไทรอยด์

15. Azizi F, Amouzegar A, Khalili D, Abdi H, Tohidi M, Hedayati M, et al. Risk of recurrence at the time of withdrawal of short- or long-term methimazole therapy in patients with Graves' hyperthyroidism: a randomized trial and a risk-scoring model. *Endocrine*. 2024;84(2):577-88.
16. Rosner B. *Fundamentals of biostatistics*. 7th ed. Boston (MA): Brooks/Cole, Cengage Learning; 2011.
17. Abbott Laboratories. Alinity i TSH [Package Insert]. Abbott Park, IL: Abbott Laboratories; 2019.
18. Abbott Laboratories. Alinity i TSH reagent instructions for use (Ref 7K62). Abbott Park, IL: Abbott Laboratories; 2021.
19. Manji N, Carr-Smith JD, Boelaert K, Allahabadia A, Armitage M, Chatterjee VK, et al. Influences of age, gender, smoking, and family history on autoimmune thyroid disease phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(12):4873-80.
20. Zuhur SS, Yildiz I, Altuntas Y, Bayraktaroglu T, Erol S, Sahin S, et al. The effect of gender on response to antithyroid drugs and risk of relapse after discontinuation of the antithyroid drugs in patients with Graves' hyperthyroidism: a multicentre study. *Endokrynol Pol*. 2020;71(3):207-12.
21. Bano A, Gan E, Addison C, Narayanan K, Weaver JU, Tsatlidis V 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.
22. Park S, Song E, Oh HS, Kim M, Jeon MJ, Kim WG, et al. When should antithyroid drug therapy to reduce the relapse rate of hyperthyroidism in Graves' disease be discontinued? *Endocrine*. 2019;65(2):348-56.