

นิพนธ์ต้นฉบับ

ผลของการให้วิตามินดีในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีภาวะพร่องหรือขาดวิตามินดี : การศึกษาแบบเปิด

วันรับ : 26 ตุลาคม 2564

วันแก้ไข : 10 ธันวาคม 2564

วันตอบรับ : 13 ธันวาคม 2564

ไพฑูรย์ สมุทรสินธุ์, พ.บ., อรรรรณ ศิลปกิจ, พร.ด.,

รสสุคนธ์ ชมชื่น, ศศ.ม.

โรงพยาบาลศรีธัญญา กรมสุขภาพจิต

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาผลการให้วิตามินดีในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่อาการหลงเหลืออยู่ ที่มีภาวะพร่องหรือขาดวิตามินดีร่วมด้วย

วิธีการ : ศึกษาในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า อายุ 18 - 60 ปี ระหว่างเดือน มิถุนายน - กันยายน 2564 ตรวจ 25-hydroxyvitamin D (total D) ก่อนและหลังรักษาด้วยวิตามินดี 2 ขนาด 20,000 ถึง 60,000 IU ต่อสัปดาห์ โดยไม่ปรับการรักษาด้วยยาอื่น ประเมินอาการซึมเศร้าก่อนและหลังการรักษา 8 สัปดาห์ด้วยแบบประเมิน Hamilton rating scale for depression (HAM-D17) และ patient health questionnaire (PHQ-9) ติดตามอาการไม่พึงประสงค์และระดับแคลเซียมหลังการรักษา วิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติเชิงพรรณนาและวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับระดับวิตามินดีหลังการรักษาด้วยสมการถดถอยเชิงเส้นพหุคูณ

ผล : ผู้ร่วมการวิจัย 49 คน เป็นหญิง 34 คน ป่วยครั้งแรกและป่วยซ้ำร้อยละ 65.3 และ 34.7 ตามลำดับ ระยะเวลาป่วยเฉลี่ย 2.94 ปี มีภาวะขาด พร่อง และวิตามินดีปกติ ร้อยละ 67.3, 24.5 และ 8.2 ตามลำดับ คะแนน PHQ-9 เฉลี่ย 7.29 HAM-D17 เฉลี่ย 10.41 หลังการรักษา 8 สัปดาห์ ผู้ป่วยคงอยู่ในการศึกษา 40 คน (ร้อยละ 81.6) มี 21 คน (ร้อยละ 52.5) อาการสงบ (HAM-D17 <7) พบคะแนนซึมเศร้ามลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (PHQ-9 เฉลี่ย 1.88 และ HAM-D17 เฉลี่ย 7.85) พบภาวะขาด พร่อง และวิตามินดีปกติ ร้อยละ 32.5, 30.0 และ 37.5 ตามลำดับ ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ ระดับแคลเซียมปกติ และการวิเคราะห์ถดถอยเชิงเส้นพหุคูณไม่พบความสัมพันธ์ที่มีนัยสำคัญ

สรุป : ร้อยละ 91.8 ของผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่อาการหลงเหลือมีภาวะวิตามินดีต่ำกว่าปกติ หลังการรักษา 8 สัปดาห์พบว่า ร้อยละ 52.5 มีอาการซึมเศร้าสงบ ร้อยละ 37.5 มีภาวะวิตามินดีเป็นปกติ

คำสำคัญ : โรคซึมเศร้า วิตามินดี อาการหลงเหลือ

ติดต่อผู้พิมพ์ : อรรรรณ ศิลปกิจ; e-mail: osilpakit@hotmail.com

Original article

Efficacy of vitamin D supplementation in patients diagnosed with major depressive disorder and vitamin D insufficiency or deficiency: an open-label study

Received : 26 October 2021

Revised : 10 December 2021

Accepted : 13 December 2021

Paitoon Samuthrsindh, M.D., Orawan Silpakit, Ph.D.,

Rossukon Chomchuen, M.A.

Srithanya Hospital, Department of Mental Health

Abstract

Objective: To study the efficacy of vitamin D supplementation in patients with major depressive disorder (MDD) who had residual symptoms and vitamin D insufficiency or deficiency.

Methods: Patients with MDD aged 18 - 60 years were recruited from June to September 2021. Serum total 25-hydroxyvitamin D (total vitamin D) was assessed before and after 8 weeks of vitamin D2 supplementation without other medication adjustment. The dose of vitamin D2 ranged from 20,000 to 60,000 IU per week. The Hamilton rating scale for depression (HAM-D17) and the patient health questionnaire (PHQ-9) were assessed at baseline and 8 weeks after treatment. The adverse effects of vitamin D and calcium level were recorded. Data were analyzed by using descriptive statistics. The multiple linear regression was used to investigate factors associated with post-treatment total vitamin D.

Results: Of 49 participants, 34 were female, 32 (65.3%) had single episode and 17 (34.7%) had recurrent episode. The average mean duration of illness was 2.94 years. At baseline, Vitamin D deficiency, insufficiency and sufficiency were found among 67.3%, 24.5% and 8.2% of participants, respectively. The mean scores of PHQ-9 and HAM-D17 were 7.29 and 10.41, respectively. Of 40 participants (81.6%) who completed the study, 21 (52.5%) achieved remission (HAM-D17 < 7). The mean depression severity scores decreased significantly, with post-treatment PHQ-9 and HAM-D17 scores of 1.88 and 7.85, respectively. Post-treatment vitamin D deficiency, insufficiency and sufficiency were found in 32.5%, 30.0% and 37.5% of participants, respectively. There was no adverse effect of vitamin D2 treatment and average calcium level was in normal range. The MLR model did not reveal significant relationship.

Conclusion: Nearly all (91.8%) patients with residual depressive symptoms had lower vitamin D level. After 8 weeks of vitamin D2 supplementation, 52.5% of participants achieved remission and 37.5% had normal vitamin D level.

Keywords: major depressive disorder, residual symptoms, vitamin D

Corresponding author: Orawan Silpakit; e-mail: osilpakit@hotmail.com

ความรู้เดิม : อาการซึมเศร้าที่หลงเหลือมีผลต่อการกำเริบซ้ำและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคซึมเศร้า และภาวะซึมเศร้าหรืออารมณ์เศร้าเกี่ยวข้องกับภาวะขาดหรือพร่องวิตามินดี

ความรู้ใหม่ : วิตามินดีมีประสิทธิผลในการลดอาการที่หลงเหลืออยู่ของผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีภาวะวิตามินดีต่ำกว่าปกติร่วมด้วย

ประโยชน์ที่จะนำไปใช้ : ควรค้นหาภาวะวิตามินดีต่ำกว่าปกติในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีอาการหลงเหลืออยู่ และให้วิตามินดีทดแทนเพื่อให้โรคเข้าสู่ระยะสงบ ลดการกำเริบซ้ำและเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย

บทนำ

โรคซึมเศร้าเป็นโรคที่เกิดจากหลายสาเหตุร่วมกัน ตั้งแต่พันธุกรรม ปัจจัยด้านชีวภาพ และปัจจัยด้านจิตสังคม โรคกลุ่มนี้จึงมีวิธีการรักษาที่หลากหลาย ได้แก่ การรักษาด้วยยารักษาโรคซึมเศร้า การทำจิตบำบัดด้านจิตใจและสังคม และผู้ป่วยบางรายอาจจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยไฟฟ้า¹ โรคซึมเศร้าจัดเป็นโรคที่เรื้อรัง ข้อมูลกรมสุขภาพจิตพบว่า พ.ศ. 2560 - 2562 มีผู้ป่วยโรคซึมเศร้าสะสม คิดเป็น 1,495.3, 1,686.8 และ 1,768.2 ต่อประชากรแสนคน² โดยที่อาจมีอาการกำเริบเป็นช่วง ๆ และอาการทุเลาหรือสงบเมื่อได้รับการรักษาที่เหมาะสม อย่างไรก็ตามพบว่าประมาณร้อยละ 20 ของผู้ป่วยยังคงมีอาการหลงเหลืออยู่แม้มีการปรับเปลี่ยนยาหรือวิธีการรักษาแล้ว อาการดังกล่าวส่งผลต่อคุณภาพชีวิตและการใช้ชีวิตของผู้ป่วยอย่างต่อเนื่อง และพบว่าอัตราการกำเริบซ้ำเพิ่มมากขึ้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้^{3,4} แนวทางการลดอาการที่หลงเหลือ ได้แก่ การเพิ่มยารักษาโรคซึมเศร้ากลุ่มใหม่ การรักษาด้วยจิตบำบัด หรือรักษารูปแบบอื่น เช่น การรักษาด้วยไฟฟ้า⁵ นอกเหนือไปจากการค้นหาโรคร่วมทางกายที่อาจเป็นสาเหตุทำให้มีอาการทางกายหรือความผิดปกติทางอารมณ์คงอยู่

ปัจจุบันมีการศึกษาเกี่ยวกับบทบาทของการขาดวิตามินดีกับการเกิดภาวะซึมเศร้า พบว่าระดับของวิตามินดีสัมพันธ์แบบผกผันกับอาการซึมเศร้า ซึ่งอาจเป็นผลของวิตามินดีต่อสมดุลของร่างกาย หรือการปรับภูมิคุ้มกัน และมีหลักฐานจากการให้วิตามินดีเพื่อเสริมฤทธิ์การรักษาผู้ป่วยซึมเศร้าที่ขาดวิตามินดี⁶⁻⁹ ความชุกของภาวะขาดหรือพร่องวิตามินดีในผู้ป่วยโรคซึมเศร้ามีรายงานร้อยละ 63 ถึง 85^{6,10} การสำรวจสุขภาพประชากรไทย พ.ศ. 2551 พบคนไทยมีระดับวิตามินดีเฉลี่ย 31.8 ± 8.5 ng/mL โดยคนกรุงเทพฯ มีระดับวิตามินดีต่ำที่สุด (26.0 ± 8.1 ng/mL)¹¹ อย่างไรก็ตาม สำหรับผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีอาการหลงเหลือ ยังไม่มีข้อมูลความชุกของภาวะขาดหรือพร่องวิตามินดี รวมทั้งการศึกษาถึงประสิทธิผลของการให้วิตามินดีทดแทนในผู้ป่วยกลุ่มนี้ การวิจัยครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิผลของการให้วิตามินดีในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีอาการหลงเหลือและมีภาวะพร่องหรือขาดวิตามินดีร่วมด้วย เพื่อเป็นแนวทางในการรักษาให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอาการดีขึ้นจนอาการของโรคสงบได้ ทำให้ลดการกำเริบซ้ำ ลดภาระโรค และคุณภาพชีวิตเพิ่มขึ้น^{12,13}

วิธีการ

เป็นการทดลองแบบเปิดกลุ่มเดียวในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีอาการหลงเหลือและมีภาวะพร่องหรือขาดวิตามินดีร่วมด้วย ที่แผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลศรีธัญญา ระหว่างเดือนมิถุนายน - กันยายน พ.ศ. 2564 การศึกษานี้ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคนโรงพยาบาลศรีธัญญา เลขที่ STY.CO.A017/2564

ขนาดตัวอย่างคำนวณด้วย sample size calculator for comparing paired differences¹⁴ จากการศึกษาของ Vellekkatt และคณะ¹⁵ กำหนด effect size เท่ากับ 0.58 ค่าความคลาดเคลื่อนร้อยละ 15 ได้ขนาดกลุ่มตัวอย่างอย่างน้อย 30 คน โดยกำหนดกลุ่มขาดวิตามินดีไม่น้อยกว่า 12 คน คณะผู้วิจัยคาดว่าจะพบผู้ป่วยมีภาวะพร่องวิตามินดีมากกว่าภาวะขาด

กลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่ได้รับการวินิจฉัยโดยจิตแพทย์ โดยมีรหัสการวินิจฉัยตาม international

classification of diseases and related health problem 10th revision (ICD-10) กลุ่ม F32 - F33 และมีนิตติตามการรักษาแบบผู้ป่วยนอก ช่วงเดือนมิถุนายน - กรกฎาคม 2564 เกณฑ์คัดเข้า ได้แก่ 1) ได้รับการรักษาด้วยยารักษาโรคซึมเศร้า และไม่มีการปรับหรือเปลี่ยนยาอย่างน้อย 3 เดือน 2) ประเมินด้วย PHQ-9 โดยพยาบาลได้ 5 - 9 คะแนน 3) ประเมินด้วย HAM-D17 โดยจิตแพทย์ได้ค่าคะแนนรวม 8 - 13 คะแนน โดยการวิจัยนี้อ้างอิงเกณฑ์ตาม Paykel¹⁶ ค่าคะแนน HAM-D17 ตั้งแต่ 8 คะแนนขึ้นไป หมายถึง มีอาการหลงเหลืออยู่ 4) อายุ 18 - 60 ปี 5) สื่อสารด้วยภาษาไทยรู้เรื่อง 6) ไม่อยู่ระหว่างตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร 7) พักอาศัยในจังหวัดนนทบุรี กรุงเทพฯ ปทุมธานี เพื่อสะดวกในการติดตาม และ 8) มีญาติหรือผู้ดูแลเพื่อตรวจสอบข้อมูลได้ และเกณฑ์คัดออก ได้แก่ 1) มีประวัติโรคไต โรคตับอักเสบ หรือโรคต่อมไร้ท่ออื่น ๆ เช่น ไทรอยด์ พาราไทรอยด์ 2) มีประวัติแพ้วิตามินดี หรือมีประวัติแพ้ยีสต์ 3) รับประทานด่างต่อไปนี้ ลิเทียม วิตามินดี วิตามินรวมที่มีวิตามินดี ยาแก้นชัก หรือยาลดไขมัน กลุ่ม statin 4) อาการของโรคซึมเศร้ายังไม่คงที่ 5) มีความเสี่ยงต่อการฆ่าตัวตายในระดับปานกลางจากความเห็นของแพทย์หรือจากการประเมินด้วย PHQ-9 6) มีโรคแทรกซ้อนทางกายที่อยู่ในระยะไม่คงที่ และ 7) ติดสารเสพติดหรือมีปัญหาจากการดื่มแอลกอฮอล์

เครื่องมือการวิจัย

1. แบบประเมินอาการซึมเศร้า *patient health questionnaire (PHQ-9)* ฉบับภาษาไทย¹⁷ พัฒนาโดย Spitzer และคณะ¹⁸ และแปลโดย มาโนช หล่อตระกูล และคณะ¹⁷ มีจำนวน 9 ข้อ เป็นแบบประเมินค่าระหว่าง 0 - 3 คะแนน รวมระหว่าง 0 - 27 คะแนน ที่จุดตัดคะแนนที่ ≥ 9 มีความไวและความจำเพาะร้อยละ 84 และ 77 ตามลำดับ¹⁷ เป็นแบบประเมินด้วยตนเอง ในการศึกษาครั้งนี้ประเมินด้วยพยาบาล (ผู้วิจัย) 3) กำหนดคะแนนรวมในการคัดเข้าคือ 5 - 9 คะแนน

2. แบบประเมินอาการซึมเศร้า *Hamilton rating scale for depression (HAM-D17)* ฉบับภาษาไทย¹⁹ พัฒนาโดย Hamilton²⁰ และแปลโดย มาโนช หล่อตระกูล และคณะ¹⁹

มีจำนวน 17 ข้อ เป็นแบบประเมินค่าระหว่าง 0 - 2 หรือ 0 - 4 คะแนนรวมระหว่าง 0 - 52 คะแนน มีค่าความสอดคล้องภายใน (Cronbach's alpha) เท่ากับ 0.74¹⁷ ประเมินโดยจิตแพทย์ กำหนดคะแนนในการคัดเข้าคือ 8 - 13 คะแนน

3. ตรวจระดับวิตามินดี (serum total 25-hydroxy vitamin D; total vitamin D) ด้วยวิธี chemiluminescent immunoassay โดยเครื่อง Advia Centau rXPT ทดสอบความแม่นยำโดย Randox international quality assessment scheme (RIQAS) ค่าความคลาดเคลื่อน (coefficient of variation) เท่ากับร้อยละ 18.7 ซึ่งสามารถยอมรับได้²¹ การแปลผลระดับวิตามินดี ดังนี้ < 20 ng/mL มีภาวะขาด 20 - < 30 ng/mL มีภาวะพร่อง และ 30 - 100 ng/mL มีระดับวิตามินดีปกติ²² เมื่อเจาะเลือดแล้วบรรจุในหลอดที่มีถุงป้องกันแสงส่งตรวจทันทีที่กลุ่มงานเทคนิคบริการ โรงพยาบาลศรีธัญญา โดยตรวจระดับวิตามินดีเมื่อครบ 8 สัปดาห์ หลังจากผู้ป่วยรับประทานมื่อสุดท้ายไม่เกิน 7 วัน

กลุ่มตัวอย่างรับประทานวิตามินดีสัปดาห์ละครั้ง รวม 8 สัปดาห์ โดยเริ่มต้นให้ปริมาณ 40,000 - 60,000 IU ในสัปดาห์แรก สัปดาห์ถัดไปให้ปริมาณ 20,000 - 60,000 IU โดยปรับปริมาณวิตามินดีตามดัชนีมวลกาย ดังนี้ ดัชนีมวลกาย < 23 kg/m² สัปดาห์แรกให้ 40,000 IU และสัปดาห์ถัดไป 20,000 IU ดัชนีมวลกาย 23 - 30 kg/m² สัปดาห์แรกและสัปดาห์ถัดไปให้ 40,000 IU และดัชนีมวลกาย > 30 kg/m² ทั้งสัปดาห์แรกและสัปดาห์ถัดไปให้ 60,000 IU อ้างอิงปริมาณวิตามินดีที่ให้จากการศึกษาของ Unnanutan และคณะ²³ ร่วมกับความเห็นของผู้เชี่ยวชาญ วิตามินดีที่ให้เป็นวิตามินดี 2 ที่ขึ้นทะเบียนเป็นยาคือ Calciferol® (Ergocalciferol 20,000 IU ต่อแคปซูล) เลขทะเบียนยา 1A750/28

บันทึกข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง ได้แก่ เพศ อายุ สถานภาพสมรส ระดับการศึกษา อาชีพ ที่อยู่ การวินิจฉัยระยะเวลาการป่วย และยาที่รับประทานจากแพทย์เวชระเบียน ติดตามภาวะไม่พึงประสงค์เนื่องจากภาวะแคลเซียมสูงจากการได้รับวิตามินดีด้วยการสอบถามอาการ เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ปัสสาวะบ่อย ร่วมกับตรวจระดับแคลเซียมและอัลบูมินในเลือด

การประเมินประสิทธิผลการรักษาของวิตามินดีต่ออาการซึมเศร้าครั้งนี้ *อาการสงบ* หมายถึง มีค่าคะแนน PHQ-9 ≤ 4 คะแนน¹⁸ และ HAM-D17 ≤ 7 คะแนน²⁰ มีการตอบสนอง หมายถึง มีค่าคะแนน HAM-D17 ลดลงร้อยละ 10 ขึ้นไป โดยอ้างอิงเกณฑ์จากการศึกษาของ Lin และคณะ²⁴ ที่ศึกษา ร้อยละของอาการซึมเศร้าที่ลดลงในช่วงแรกของการรักษาโรคซึมเศร้า พบว่าสัปดาห์ที่ 4 ไปแล้วอาการซึมเศร้าที่ลดลงจะต่ำกว่าร้อยละ 10 ทั้งนี้ก่อนประเมิน HAM-D17 ครั้งที่ 1 จิตแพทย์ไม่ทราบผลคะแนน PHQ-9 และระดับวิตามินดี และก่อนประเมิน HAM-D17 ครั้งที่ 2 จิตแพทย์ไม่ทราบผลคะแนน HAM-D17 ครั้งที่ 1 คะแนน PHQ-9 และระดับวิตามินดี

วิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปด้วยค่าร้อยละ วิเคราะห์ข้อมูลระดับวิตามินดี ดัชนีมวลกาย ปริมาณวิตามินดีที่ให้ คะแนน PHQ-9 และคะแนน HAM-D17 ด้วยค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน วิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อระดับวิตามินดีหลังการรักษา ได้แก่ ระดับวิตามินดีก่อนการรักษา ดัชนีมวลกาย อายุ ยา sertraline, fluoxetine และ nortriptyline ปริมาณวิตามินดีที่เริ่มต้น และปริมาณที่คงขนาดวิตามินดีด้วยการถดถอยพหุคูณเส้นตรง วิเคราะห์ความสอดคล้องและสหสัมพันธ์ระหว่างการประเมินอาการซึมเศร้าด้วยแบบประเมิน HAM-D17 โดยจิตแพทย์กับแบบประเมิน PHQ-9 โดยพยาบาลด้วย intraclass correlation (ICC) และ Pearson's correlation ตามลำดับ และวิเคราะห์ความแตกต่างของคะแนนกลุ่มอาการย่อยของแบบประเมิน HAM-D17 ก่อนและหลังการศึกษาด้วย Wilcoxon signed-ranks test

ผล

กลุ่มตัวอย่าง 49 คนได้รับการวินิจฉัยโรคซึมเศร้าตามรหัส ICD-10 กลุ่ม F32 (major depressive disorder, single episode) จำนวน 32 คน และกลุ่ม F33 (major depressive disorder, recurrent episode) จำนวน 17 คน เพศหญิง 34 คน (ร้อยละ 69.4) อายุเฉลี่ย 37.5 ปี (SD = 9.8) การศึกษาปริญญาตรี 27 คน (ร้อยละ 55.1) สถานภาพโสด 30 คน (ร้อยละ 61.2) ระยะเวลาเฉลี่ยที่ป่วย 2.94 ปี (SD = 1.62) ดัชนีมวลกายเฉลี่ย 24.90 kg/m² (SD = 5.30) ได้รับวารสารสุขภาพจิตแห่งประเทศไทย 2565;30(1):1-12.

ยารักษาโรคซึมเศร้ากลุ่ม selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) เช่น fluoxetine, sertraline และ escitalopram จำนวน 29 คน (ร้อยละ 59.2) ได้รับยา กลุ่ม tricyclic จำนวน 5 คน (ร้อยละ 10.2) ได้รับยา กลุ่ม SSRIs ร่วมกับยา กลุ่ม tricyclic จำนวน 9 คน (ร้อยละ 18.4) และได้รับยารักษาโรคซึมเศร้ากลุ่มอื่น ๆ จำนวน 6 คน (ร้อยละ 12.2) มีภาวะขาดวิตามินดี 33 คน (ร้อยละ 67.3) ภาวะพร่องวิตามินดี 12 คน (ร้อยละ 24.5) และวิตามินดีปกติ 4 คน (ร้อยละ 8.2) มีผู้ป่วยได้รับวิตามินดีทดแทน 45 คน (ผู้ป่วยที่ระดับวิตามินดีปกติไม่ได้เข้าร่วมวิจัย เป็นชาย 2 คน หญิง 2 คน วินิจฉัย F33) หลังได้รับวิตามินดี 8 สัปดาห์ กลุ่มตัวอย่างมาตามนัด 40 คน มีระดับวิตามินดีในเลือดเพิ่มเป็นปกติ 15 คน (ร้อยละ 37.5) ภาวะพร่องวิตามินดี 12 คน (ร้อยละ 30.0) และภาวะขาดวิตามินดี 13 คน (ร้อยละ 32.5) ดังตารางที่ 1 โดยกลุ่มตัวอย่างมีระดับวิตามินดีลดลง 9 คน ไม่เปลี่ยนแปลง 1 คน

ก่อนการศึกษาผู้ป่วย 45 คน มีคะแนน PHQ-9 เฉลี่ย 7.29 (SD = 1.17) และคะแนน HAM-D17 เฉลี่ย 10.41 (SD = 1.79) ซึ่งจัดอยู่ในระดับอาการเล็กน้อย หลังการศึกษา 8 สัปดาห์ กลุ่มตัวอย่างมาตามนัด 40 คน มีคะแนน PHQ-9 เฉลี่ย 1.88 (SD = 1.42) และคะแนน HAM-D17 เฉลี่ย 7.85 (SD = 2.23) ดังตารางที่ 2

วิเคราะห์ถดถอยพหุคูณเส้นตรงระหว่างระดับวิตามินดีหลังการรักษากับระดับวิตามินดีก่อนการรักษา ดัชนีมวลกาย อายุ ชนิดยารักษาโรคซึมเศร้า (sertraline, fluoxetine และ nortriptyline) ปริมาณวิตามินดีที่ให้เริ่มต้น และปริมาณที่คงขนาดวิตามินดี ด้วยวิธี enter พบว่า ไม่มีปัจจัยใดที่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญ ($r = .19$ $p = .52$)

เมื่อเปรียบเทียบอาการก่อนและหลังได้รับวิตามินดี 8 สัปดาห์ ของกลุ่มตัวอย่างที่มาตามนัด 40 คน ประเมินด้วย PHQ-9 และ HAM-D17 พบว่า คะแนนอาการซึมเศร้าลดลงอย่างมีนัยสำคัญ โดยที่ 8 สัปดาห์กลุ่มตัวอย่างมีคะแนน PHQ-9 เฉลี่ย 1.88 ($p < .001$) และ HAM-D17 เฉลี่ย 7.85 ($p < .001$) โดยที่คะแนน PHQ-9 ลดลงทุกคน ส่วนคะแนน HAM-D17 ลดลง 35 คน ไม่เปลี่ยนแปลง 4 คน และเพิ่มขึ้น

ตารางที่ 1 จำนวน ร้อยละข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

ข้อมูลทั่วไป	ก่อน (n = 49)		หลัง (n = 40)	
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ
เพศ				
ชาย	15	30.6	13	32.5
หญิง	34	69.4	27	67.5
อายุ (mean $\pm$ SD) ปี	37.53 $\pm$ 9.76		36.88 $\pm$ 9.36	
สถานภาพสมรส				
โสด	30	61.2	25	62.5
คู่	17	34.7	13	32.5
หม้าย/หย่า/ร้าง	2	4.0	2	5.0
ระดับการศึกษา				
ไม่ได้เรียนหนังสือ	2	4.1	2	5.0
มัธยมศึกษาหรือ ปวช.	8	16.3	4	10.0
อนุปริญญา หรือ ปวส.	3	6.1	2	5.0
ปริญญาตรี	27	55.1	24	60.0
สูงกว่าปริญญาตรี	9	18.4	8	20.0
อาชีพ				
ไม่ได้ประกอบอาชีพ	1	2.0	1	2.5
ข้าราชการ, รัฐวิสาหกิจ	13	26.5	12	30.0
ธุรกิจส่วนตัว, ค้าขาย	9	18.4	8	20.0
รับจ้าง/พนักงานบริษัทเอกชน	26	53.0	19	47.5
ระยะเวลาการเจ็บป่วย				
1 - 5 ปี	46	93.9	38	95.0
6 - 10 ปี	3	6.1	2	5.0
(mean $\pm$ SD) ปี	2.94 $\pm$ 1.62		2.83 $\pm$ 1.34	
การวินิจฉัย				
F32 (single episode)	32	65.4	31	77.5
F33 (recurrent episode)	17	34.6	9	22.5
กลุ่มยารักษาโรคซึมเศร้า				
SSRIs	29	59.2	22	55.0
Tricyclic	5	10.2	5	12.5
SSRIs + Tricyclic	9	18.4	7	17.5
กลุ่มอื่น ๆ (SNRI, NDRI, NaSSA)	6	12.2	6	15.0
ภาวะวิตามินดี				
ภาวะขาดวิตามินดี	33	67.3	13	32.5
ภาวะพร่องวิตามินดี	12	24.5	12	30.0
ระดับวิตามินดีปกติ	4	8.2	15	37.5
ดัชนีมวลกาย (kg/m²)				
< 23	20	40.8	14	35.0
23 - 30	22	44.9	21	52.5
> 30	7	14.3	5	12.5

ตารางที่ 2 ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของอายุ ระดับวิตามินดี ดัชนีมวลกาย ปริมาณวิตามินดีที่ให้ คะแนน PHQ-9 คะแนน HAM-D17 และจำนวนของกลุ่มยารักษาโรคซึมเศร้ามก่อนและหลังการให้วิตามินดี

	ก่อน (n = 45)	หลัง (n = 40)
	mean $\pm$ SD	mean $\pm$ SD
อายุเฉลี่ย (ปี)	37.29 $\pm$ 9.57	36.87 $\pm$ 9.99
ระดับวิตามินดี (ng/mL)	16.58 $\pm$ 5.97	30.72 $\pm$ 18.60
ดัชนีมวลกาย (kg/m ²) เฉลี่ย	24.90 $\pm$ 5.30	
< 23	23	20
23 - 30	15	15
> 30	7	5
ปริมาณวิตามินดีที่ให้ (IU)	สัปดาห์ที่ 1	สัปดาห์ที่ 2 - 8
ดัชนีมวลกาย (kg/m ²)		
< 23	40,000	20,000
23 - 30	40,000	40,000
> 30	60,000	60,000
ปริมาณวิตามินดีสัปดาห์ที่ 1 (IU)	42,500 $\pm$ 6,698.64 (median = 40,000)	
ปริมาณวิตามินดีสัปดาห์ที่ 2 - 8 (IU)	32,000 $\pm$ 14,178.35 (median = 20,000)	
ยารักษาโรคซึมเศร้าที่ได้รับ (คน)		
sertraline	16	12
fluoxetine	7	7
nortriptyline	5	5
sertraline + nortriptyline	4	4
fluoxetine + nortriptyline	3	3
PHQ-9	7.29 $\pm$ 1.17	1.88 $\pm$ 1.42*
HAM-D17	10.41 $\pm$ 1.79	7.85 $\pm$ 2.23*
ระดับแคลเซียม (mg/dL)		9.3750 $\pm$ 0.3372
ระดับแอลบูมิน (g/dL)		4.5900 $\pm$ 0.2687

IU: international unit, *p < .001

1 คน (เพิ่มจาก 11 เป็น 12 คะแนน) การประเมินอาการซึมเศร้าด้วย PHQ-9 และ HAM-D17 ทั้งก่อนและหลังการศึกษา พบมีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญ (r ก่อน = 0.38, p = .007, r หลัง = 0.47, p = .002, ICC ก่อน = 0.52, 95% CI = 0.14 - 0.73, ICC หลัง = 0.60, 95% CI = 0.245 - 0.79)

การประเมินประสิทธิผลของการรักษาด้วยวิตามินดีต่ออาการซึมเศร้าหลังจากที่ได้รับวิตามินดี 8 สัปดาห์ด้วย PHQ-9 พบว่า มีกลุ่มตัวอย่าง 39 คนจาก 40 คนที่คะแนนไม่เกิน 4

และมี 1 คนที่คะแนนมากกว่า 4 (ลดลงจาก 9 เป็น 5 คะแนน) โดย 39 คนนี้ พบระดับวิตามินดีอยู่ในภาวะขาด 13 คน พร่อง 11 คน และวิตามินดีปกติ 15 คน

การประเมินอาการซึมเศร้าหลังได้รับวิตามินดี 8 สัปดาห์ด้วย HAM-D17 พบว่า มีกลุ่มตัวอย่าง 33 คน ที่คะแนนลดลงร้อยละ 10 ขึ้นไป และใน 33 คนนี้ มี 21 คน มีคะแนน HAM-D17 $\leq$ 7 ดังตารางที่ 3 โดย 21 คน ดังกล่าว มีภาวะขาด 4 คน ภาวะพร่อง 8 คน และวิตามินดีปกติ 9 คน

เมื่อวิเคราะห์รายละเอียดคะแนน HAM-D17 จำแนกเป็นกลุ่มอาการย่อย 4 กลุ่ม ได้แก่ อาการทางอารมณ์ (ข้อ 1, 2, 3, 9, 10, 11, 13, 14 และ 17) อาการนอนหลับ (ข้อ 4, 5 และ 6) อาการทางกาย (ข้อ 7, 12 และ 14) และอาการทางความคิด (ข้อ 8 และ 15)²⁵ พบว่ากลุ่มอาการที่คะแนนลดลงอย่างมีนัยสำคัญ คือ กลุ่มอาการทางอารมณ์และอาการทางกาย ดังตารางที่ 4

เปรียบเทียบระดับวิตามินดีของกลุ่มตัวอย่าง จำแนกตามยารักษาโรคซึมเศร้าที่รับประทาน กลุ่ม SSRIs เช่น sertraline และ fluoxetine และกลุ่ม tricyclic เช่น nortriptyline หลังได้รับวิตามินดี 8 สัปดาห์ ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ การติดตามอาการไม่พึงประสงค์ด้วยการซักถามผู้ป่วยหลังจากได้รับวิตามินดีทดแทน 8 สัปดาห์ ไม่พบอาการคลื่นไส้ อาเจียน ปัสสาวะบ่อย และระดับแคลเซียมและอัลบูมินในเลือดอยู่ในระดับปกติ ดังตารางที่ 2

วิจารณ์

กลุ่มตัวอย่าง 49 คน ตรวจระดับวิตามินดีพบภาวะขาด 33 คน พร่อง 12 คน และวิตามินดีปกติ 4 คน กล่าวคือ มีระดับ

วิตามินดีต่ำกว่าปกติ 45 คน (ร้อยละ 91.8) ซึ่งเป็นอัตราส่วนสูงกว่าการศึกษาของ Okasha และคณะ⁶ และของ Cuomo และคณะ¹⁰ สูงกว่าประชากรไทยทั่วไปที่มีความชุกของภาวะพร่องหรือขาดวิตามินดีที่ร้อยละ 50.9¹¹ แต่ใกล้เคียงกับผลการศึกษาของณัฐฐา รัชตะนาวิณ และคณะ ที่พบว่าแพทย์เฉพาะทางด้านผิวหนังที่ปฏิบัติงานในกรุงเทพมหานคร จำนวน 94 คน ทุกคนมีระดับวิตามินดีต่ำกว่าปกติ โดยที่มีภาวะขาดวิตามินดีร้อยละ 61.2²⁶ สะท้อนให้เห็นว่าผู้ป่วยโรคซึมเศร้ามีความเสี่ยงของปัญหาวิตามินดีขาดหรือพร่องมากกว่าประชาชนทั่วไป โดยอาจเป็นผลจากอาการที่ยังหลงเหลือของโรคซึมเศร้าที่ทำให้ผู้ป่วยไม่อยากเข้าสังคมหรือออกไปทำกิจกรรมต่าง ๆ นอกบ้าน หรือจากสถานการณ์การแพร่ระบาดของโรคโควิด 19 ที่มีนโยบายให้ประชาชนอยู่บ้านและจำกัดกิจกรรมภายนอกบ้านในช่วงที่ศึกษา ทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสสัมผัสแสงแดดซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญในการสังเคราะห์วิตามินดีลดลง

จากการจำแนกกลุ่มอาการย่อยของแบบประเมิน HAM-D17 พบว่า กลุ่มอาการที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่

ตารางที่ 3 คะแนนที่เปลี่ยนแปลงของ HAM-D17 หลังได้รับวิตามินดี 8 สัปดาห์

การเปลี่ยนแปลงของคะแนน HAM-D17 (ร้อยละ)	คะแนน HAM-D17 หลังการศึกษา		รวม
	≤ 7	> 7	
< 10	0	7	7
10 - 20	1	9	10
21 - 26	6	1	7
> 27	14	2	16
รวม	21	19	40

ตารางที่ 4 เปรียบเทียบคะแนนเฉลี่ย HAM-D17 จำแนกเป็นกลุ่มอาการ 4 กลุ่มย่อยก่อนและหลังการศึกษา

	ก่อน		หลัง		ค่าสถิติ ^a	
	mean	SD	mean	SD	Z	p
อาการทางอารมณ์	7.10	1.27	5.85	1.69	3.84	< .001
อาการนอนหลับ	0.60	0.74	0.40	0.67	1.45	.15
อาการทางกาย	2.40	1.23	1.38	1.29	3.72	< .001
อาการทางความคิด	0.67	0.85	0.52	0.78	0.95	.34

a = Wilcoxon signed ranks test

อาการทางอารมณ์และอาการทางกาย อาจเป็นผลของวิตามินดีโดยตรงเนื่องจากในการศึกษานี้ไม่ได้มีการปรับการรักษาอื่น ๆ ร่วมด้วย การศึกษาเกี่ยวกับบทบาทของวิตามินดีในระบบประสาทส่วนกลางพบว่า วิตามินดีสามารถผ่าน blood brain barrier ได้ โดยพบว่ามี vitamin D receptor (VDR) ในหลายบริเวณของสมอง โดยเฉพาะที่ hypothalamus และ dopaminergic neuron และพบว่ามี VDR ที่ prefrontal และ cingulate cortex ซึ่งเป็นสมองที่มีบทบาทเกี่ยวข้องกับการควบคุมอารมณ์ วิตามินดียังมีบทบาทสำคัญในการสังเคราะห์สารสื่อประสาท (neurotransmitter) และการรักษาสมดุลแคลเซียม โดยที่โรคซึมเศร้าจัดเป็น nerve immunity disorder ที่มักมีความเครียดเป็นตัวกระตุ้น รวมทั้งการกระตุ้นของระบบภูมิคุ้มกันและการปลดปล่อย cytokine รวมถึงความผิดปกติของเมแทบอลิซึมของสารสื่อประสาท พบว่าวิตามินดีควบคุมระบบภูมิคุ้มกันผ่านทาง VDR และมีการปรับปฏิกิริยาการอักเสบ (inflammatory reaction) ผ่านทางกลไกการปรับภูมิคุ้มกัน (immune modulatory) และวิตามินดียังมีคุณสมบัติปกป้องระบบประสาท (neuroprotection) จากฤทธิ์ด้านการอักเสบ (anti-inflammation) อีกด้วย^{6,9,12,13} นอกจากนี้ ในการรักษาด้วยยารักษาโรคซึมเศร้าและการคุมอารมณ์ให้ปกติต้องอาศัยการฟื้นตัวของเส้นประสาท (nerve regeneration) ซึ่งวิตามินดีมีบทบาทส่งเสริมการเปลี่ยนสภาพ (neuronal differentiation) และการเจริญเติบโตเต็มที่ของเซลล์ประสาท (neuronal maturation) ดังนั้นการให้วิตามินดีอาจเป็นการรักษาเสริมในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า เพื่อลดอาการซึมเศร้าที่หลงเหลืออยู่ ทำให้ลดความเสี่ยงในการกำเริบซ้ำ และช่วยให้อาการชีวิตผู้ป่วยดีขึ้นได้ ส่วนอาการนอนหลับและอาการทางความคิดมีคะแนนลดลงแต่ไม่มีนัยสำคัญ อาจเพราะเมื่อเริ่มการศึกษาคะแนนของอาการย่อย 2 กลุ่มนี้น้อยอยู่แล้ว

หลังได้รับวิตามินดี 8 สัปดาห์ ผู้ป่วยมีระดับวิตามินดีเฉลี่ยสูงขึ้นจาก 16.58 ± 5.97 ng/mL เป็น 30.72 ± 18.60 ng/mL สอดคล้องกับการศึกษาของ Unnanutana และคณะ²³ อย่างไรก็ตาม พบว่ากลุ่มตัวอย่าง 25 คน (ร้อยละ 62.5)

มีระดับวิตามินดีต่ำกว่าปกติ อาจเพราะวิตามินดีจะไปสะสมอยู่ที่เนื้อเยื่อไขมันก่อนแล้วจึงเพิ่มปริมาณขึ้นในกระแสเลือด ในภายหลัง²¹ สอดคล้องกับผลการศึกษาที่พบว่า ผู้ป่วยมีอาการซึมเศร้าทุเลาลงโดยที่ระดับวิตามินดีในเลือดยังคงต่ำอยู่ และจากการตรวจหาค่าวิตามินดีด้วยวิธี chemiluminescent immunoassay นั้นสามารถมีความคลาดเคลื่อน (coefficient of variation) ได้ถึงร้อยละ 18.7²¹ และยังอาจมีปัจจัยเรื่องวิตามินดีที่ถูกดูดซึมได้ดีขึ้นเมื่อรับประทานหลังอาหารมื้อหนัก สาเหตุที่เลือกให้วิตามินดี 2 เพราะได้รับการขึ้นทะเบียนเป็นยาและเป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติชนิดเดียวที่ผู้ป่วยสามารถเข้าถึงได้ทุกสิทธิ ร่วมกับปัจจุบันมีแนวทางการให้วิตามินดี 2 เพื่อแก้ไขปัญหาวิตามินดีต่ำกว่าปกติอยู่แล้ว²³ ส่วนวิตามินดีชนิดอะนาล็อก หรือรูปแบบที่ออกฤทธิ์โดยตรงมีข้อจำกัดเฉพาะในการสั่งใช้โดยอายุรแพทย์ระบบต่อมไร้ท่อและโรคไตเท่านั้น

การวิเคราะห์ด้วยการถดถอยพหุคูณเส้นตรงระหว่างระดับวิตามินดีก่อนการรักษา ดัชนีมวลกาย อายุ ปริมาณวิตามินดีเริ่มต้น ปริมาณวิตามินดีขณะรักษา และยารักษาโรคซึมเศร้า (sertraline, fluoxetine และ nortriptyline) พบว่าไม่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับระดับวิตามินดีหลังรักษา อาจเนื่องจากการศึกษานี้ไม่ได้มีการปรับปริมาณวิตามินดีที่ให้ผู้ป่วยตามดัชนีมวลกายแล้ว ส่วนปริมาณวิตามินดีที่เริ่มต้นและคงการรักษาและชนิดยารักษาโรคซึมเศร้า อาจเนื่องจากการศึกษานี้มีผู้ป่วยจำนวนน้อยในแต่ละกลุ่มยาและขนาดที่ต่างกัน จึงควรศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

การประเมินอาการซึมเศร้าด้วยคะแนน PHQ-9 โดยพยาบาล และคะแนน HAM-D17 โดยจิตแพทย์ พบมีความสอดคล้องกันในระดับปานกลาง (ICC, $r > .4$ แต่ต่ำกว่า .7)²⁷ ใกล้เคียงกับรายงานการศึกษาของ Yue และคณะในโรงพยาบาลจิตเวช (ICC, $r = .594$)²⁸ ในขณะที่จำนวนผู้ป่วยที่อาการสงบตามเกณฑ์ของแบบประเมินทั้งสองฉบับมีความแตกต่างกันค่อนข้างสูง (PHQ-9 = 39 คน, HAM-D17 = 21 คน) อาจเนื่องมาจากโครงสร้างและลักษณะข้อคำถามที่ต่างกัน อย่างไรก็ตาม เมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์

เพิ่มเติมระหว่างคะแนน HAM-D17 กลุ่มย่อยอาการทางอารมณ์ กับ PHQ-9 พบว่า สหสัมพันธ์ระหว่างแบบประเมินทั้งสองฉบับมีค่าสูงขึ้น ($r = .50, p < .01$) ในกรณีการเลือกเกณฑ์ตอบสนองต่อการรักษาด้วยวิตามินดีด้วยคะแนน HAM-D17 ที่ลดลงร้อยละ 10 ขึ้นไปพบว่า มีกลุ่มผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ 33 คน (ร้อยละ 82) อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยที่ตอบสนองตามเกณฑ์นี้มีถึง 12 คนที่โรครังยังไม่ได้อยู่ในระยะสงบ (HAM-D17 > 7) ในขณะที่หากปรับเกณฑ์การตอบสนองเป็นคะแนน HAM-D17 ที่ลดลงร้อยละ 20 ขึ้นไป พบว่าจำนวนผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การตอบสนองจะใกล้เคียงกับจำนวนผู้ป่วยที่อยู่ในระยะสงบ ดังนั้นการเลือกแบบประเมินและเกณฑ์จึงขึ้นกับระดับของเป้าหมายการรักษาและสถานที่เก็บข้อมูล ในกรณีโรงพยาบาลจิตเวชที่มีผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่อาการหลงเหลืออยู่ ควรเลือก HAM-D17 เพื่อวินิจฉัยอาการสงบ และศึกษาความสอดคล้องระหว่าง PHQ-9 กับ HAM-D17 ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าในระยะอื่น ๆ เพิ่มเติมต่อไป

ข้อจำกัดในการศึกษานี้ ได้แก่ 1) ไม่ได้ประเมินอาการซึมเศร้าระหว่างสัปดาห์ที่ 1 ถึงก่อนสัปดาห์ที่ 8 จึงไม่สามารถทราบได้ว่าอาการเริ่มลดน้อยลงตั้งแต่สัปดาห์ที่เท่าไร 2) ข้อมูลเกี่ยวกับประวัติโรคประจำตัวไม่ได้มีการตรวจร่างกายหรือตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม 3) กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยารักษาซึมเศร้าแต่ละชนิดมีจำนวนน้อยจึงอาจไม่เพียงพอในการวิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างกลุ่ม และ 4) การตรวจหาวิตามินดีด้วยวิธี chemiluminescent immunoassay นั้นอาจทำให้มีความคลาดเคลื่อนได้ ซึ่งข้อจำกัดดังกล่าวไม่มีผลต่อความน่าเชื่อถือของข้อมูลเนื่องจากการตรวจระดับวิตามินดีเป็นวิธีการมาตรฐานในเวชปฏิบัติ

ข้อเสนอแนะ 1) ควรเพิ่มความตระหนักเรื่องภาวะวิตามินดีต่ำกว่าปกติที่พบสูงมากในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า รวมถึงความรู้เรื่องผลของวิตามินดีต่ออาการซึมเศร้าของผู้ป่วย 2) ควรพิจารณาตรวจระดับวิตามินดีในเลือดของผู้ป่วยโรคซึมเศร้าทุกคน โดยเฉพาะในรายที่ยังมีอาการหลงเหลืออยู่ 3) ควรมีการศึกษาเพื่อติดตามผลการให้วิตามินดีในระยะยาวต่ออาการของโรคซึมเศร้า รวมถึงการกำเริบซ้ำและคุณภาพชีวิต

ของผู้ป่วยด้วย และ 4) ควรมีศึกษาเพิ่มเติมถึงแนวทางการปรับปริมาณวิตามินดีและระยะเวลาที่ให้สำหรับผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีภาวะวิตามินดีต่ำกว่าปกติ เพื่อให้ระดับวิตามินดีเพิ่มขึ้นมาเป็นปกติในระยะเวลา 8 สัปดาห์

สรุป

ผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีอาการหลงเหลือมีภาวะขาดหรือพร่องวิตามินดีสูงถึงร้อยละ 91.8 การให้วิตามินดีในปริมาณที่แนะนำนาน 8 สัปดาห์มีประสิทธิภาพทำให้อาการซึมเศร้าสงบลงร้อยละ 52.5

เอกสารอ้างอิง

1. Depressive disorders. In: Sadock BJ, Sadock VA, editor. Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry tenth edition. New York: Williams and Wilkins; 2007. p. 527-58.
2. กรมสุขภาพจิต. รายงานสถิติประจำปี 2562 [Statistical report for the year 2019]. นนทบุรี: กรม; 2562.
3. สุวรรณ อรุณพงศ์ไพศาล. An update of treatment guidelines of major depressive disorder. ใน: ธวัชชัย ลิขิตานาจ, บรรณาธิการ. Mood disorder current trends in 2011. กรุงเทพฯ: ชมรมความผิดปกติทางอารมณ์แห่งประเทศไทย; 2554. น. 94-114.
4. Hiranyatheb t, Nakawira D, Wongpakaran T, Wongpakaran N, Bookkamana P, Pinyopornpanit M, et al. The impact of residual symptoms on relapse and quality of life among Thai depressive patients. Neuropsychiatr Dis Treat. 2016;12:3175-81. doi:10.2147/NDT.S124277.
5. Israel JA. The impact of residual symptoms in major depression. Pharmaceuticals (Basel). 2010;3(8):2426-40. doi:10.3390/ph3082426.
6. Okasha TA, Sabry WA, Hashim MA, Abdeen MS, Abdelhamid AM. Vitamin D serum level in major depressive disorder and schizophrenia. Middle East Current Psychiatry. 2020;27:34. doi:10.1186/s43045-020-00043-y.
7. พัทธินันท์ ชนะพาห์. ความสัมพันธ์ของการขาดวิตามินดีกับโรคซึมเศร้า [Association of vitamin D deficiency and depression]. ศรีนครินทร์เวชสาร. 2563;35(1):107-15.

8. Scaccia A. Is a vitamin D deficiency causing your depression? [internet]. 2020 [cited 2020 Dec 18]. Available from: <http://www.healthline.com/health/drpression-and-vitamin-d#risk-factors>
9. Lally J, Gaughran F. Vitamin D in schizophrenia and depression: a clinical review. *BJPsych advances*. 2019;25:240-8. doi:10.1192/bja.2019.10.
10. Cuomo A, Maina G, Bolognesi S, Rosso G, Beccarini Crescenzi B, Zanobini F, et al. Prevalence and correlates of vitamin deficiency in a sample of 290 inpatients with mental illness. *Front Psychiatry*. 2019;10:167. doi:10.3389/fpsyt.2019.00167.
11. Simamogsatham O, Ongphipharthanakul B, Tangpricha V. Vitamin D deficiency in Thailand. *J Clin Transl Endocrinol*. 2014;2(1):48-9. doi:10.1016/j.jcte.2014.10.004.
12. Shi H, Wang B, Xu X. Antidepressant effect of vitamin D: literature review. *Neuropsychiatry (London)*. 2017;7(4):337-41. doi:10.4172/Neuropsychiatry.1000219.
13. Menon V, Kar SK, Suthar N, Nebhinani N. Vitamin D and depression: a clinical appraisal of the evidence and future directions. *Indian J Psychol Med*. 2020;42(1):11-21. doi:10.4103/IJPSYM.IJPSYM_160_19.
14. Sample size calculator for comparing paired differences. Sydney: Statulator 2014 [cited 2020 Dec 23]. Available from: <https://statulator.com/SampleSize/ss2PM.html>
15. Vellekkatt F, Menon V. Efficacy of vitamin D supplementation in major depression: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Postgrad Med*. 2019;65(2):74-80. doi:10.4103/jpgm.JPGM_571_17.
16. Paykel ES. Partial remission, residual symptoms, and relapse in depression. *Clin Neurosci*. 2008;10(4):431-7. doi:10.31884/DCNS.2008.10.4/espaykel.
17. Lotrakul M, Sumrithe S, Saipanish R. Reliability and validity of the Thai version of the PHQ-9. *BMC Psychiatry*. 2008;8:46. doi:10.1186/1471-244X-8-46.
18. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9 Validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med*. 2001;16(9):606-13. doi:10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x.
19. มาโนช หล่อตระกูล, ปราโมทย์ สุคนิษฐ์, จักรกฤษณ์ สุขยิ่ง. การพัฒนาแบบวัด Hamilton Rating Scale for Depression ฉบับภาษาไทย [The reliability and validity of Thai version of Hamilton rating scale for depression]. *วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย*. 2539;41(1):235-46.
20. Hamilton rating scale for depression [internet]. Wikipedia; 2020 [cited 2020 Dec 18]. Available from: https://en.m.wikipedia.org/wiki/Hamilton_Rating_Scale_for_Depression
21. สรุปผลการเปรียบเทียบค่า Vit-D กับกลุ่มเครื่อง Advia Centaur XPT โรงพยาบาลศรีธัญญา โดยองค์กร RIQAS [Summary of results comparing Vit-D values with Advia Centaur XPT group at Srithanya Hospital by RIQAS organization]. กรุงเทพฯ: บริษัท เมดิทอป จำกัด; 2564.
22. Ngugen HCT, Balderia PG, Chemoff A. Vitamin D3 25-hydroxyvitamin D. New York: Medscape; 2019 [cited 2020 Dec 15]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/2088694-overview#a1.2019>
23. Unnanuntana A, Chotiyarnwong P. The use of stratified vitamin D supplementation regiment for restoring and maintaining sufficient vitamin D level. *J Med Assoc Thai*. 2017;100(10):1095-103.
24. Lin C H, Chen CC, Wang FC, Lane HY. Percentage reduction of depression severity versus absolute severity after initial weeks of treatment to predict final response or remission. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2013;67(4):265-72. doi:10.1111/pcn.12046.
25. อัจฉราพร สีหิรัญวงศ์, รณชัย คงสกนธ์. แบบวัด Hamilton Rating Scale for Depression : การวิเคราะห์การรวมกลุ่ม [Thai version of Hamilton rating scale for depression: cluster analysis]. *วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย*. 2544;46(4):311-21.

26. Rajatanavin N, Kanokrangsee S, Aekplakorn W. Vitamin D status in Thai dermatologists and working-age Thai population. *J Dermatol*. 2019; 46(3):206-12. doi:10.1111/1346-8138.14742.
27. Chen Q, Wang W, Liu Z. Calculation and evaluation of the ICC. *Chinese Journal of Health Statistics*. 2008;25:314-5.
28. Sun Y, Fu Z, Bo Q, Mao Z, Ma X, Wang C. The reliability and validity of PHQ-9 in patients with major depressive disorder in psychiatric hospital. *BMC Psychiatry*. 2020;20(1):474. doi:10.1186/s12888-020-02885-6.