ภาวะฮอร์โมนไทรอยด์ต่ำในผู้ป่วยที่ได้รับยาลิเทียม : การวิเคราะห์ระยะปลอดเหตุการณ์

อรภรณ์ สวนชัง, วท.ด.*, ปภาวี จันทร์เพ็ง, พ.บ.**

**สถาบันจิตเวชศาสตร์สมเด็จเจ้าพระยา*

***โรงพยาบาลพหลพลพยุหเสนา*

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับระยะเวลาในการเกิดภาวะฮอร์โมนไทรอยด์ต่ำในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยลิเทียม โดยใช้การวิเคราะห์ระยะปลอดเหตุการณ์

วัสดุและวิธีการ : การศึกษาแบบ retrospective cohort ในผู้ป่วยจิตเวช 228 รายที่เริ่มใช้ลิเทียมเป็นครั้งแรก ณ สถาบันจิตเวชศาสตร์สมเด็จเจ้าพระยา ระหว่างปี พ.ศ. 2561 - 2567 เก็บข้อมูลลักษณะประชากร การรักษา และผลตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์ วิเคราะห์เวลาในการเกิดภาวะฮอร์โมนไทรอยด์ต่ำ ด้วย Kaplan–Meier survival analysis เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มด้วย log-rank test และประเมินปัจจัยเสี่ยงด้วย Cox proportional hazards model โดยปรับตัวแปร เพศ อายุขณะเริ่มลิเทียม การใช้วาลโปรเอท และขนาดยาลิเทียมต่อวัน ทำ sensitivity analysis โดยเพิ่มตัวแปรโรคร่วมทางกายเพื่อประเมินความคงทนของแบบจำลอง

ผล : พบผู้ป่วยเกิดภาวะฮอร์โมนไทรอยด์ต่ำ 47 ราย (ร้อยละ 20.6) ระยะเวลาติดตามเฉลี่ย 36.4 ± 27.3 เดือน เส้น Kaplan-Meier survival curve ไม่ลดต่ำกว่าร้อยละ 50 ตลอดช่วงการติดตาม ทำให้ไม่สามารถประมาณค่า median survival time ได้ อย่างไรก็ตาม เหตุการณ์ส่วนใหญ่เกิดขึ้นภายใน 1 - 3 ปีแรกหลังเริ่มลิเทียม เพศหญิงมีระยะเวลาในการเกิดภาวะฮอร์โมนไทรอยด์ต่ำ เร็วกว่าเพศชายอย่างมีนัยสำคัญ (log-rank $p = 0.023$) และไม่พบความแตกต่างของ survival curves ตามขนาดยาลิเทียม ในการวิเคราะห์ Cox multivariable พบว่าอายุขณะเริ่มลิเทียมเป็นปัจจัยเดียวที่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับการเกิดภาวะฮอร์โมนไทรอยด์ต่ำ เร็วขึ้น (adjusted HR 1.029 ต่อ 1 ปี, $p = 0.039$) การเพิ่มตัวแปรโรคร่วมทางกายไม่ทำให้ค่าอัตราส่วนความเสี่ยงโดยประมาณเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ (< 10%)

สรุป : อายุที่มากขึ้นขณะเริ่มใช้ลิเทียมสัมพันธ์กับการเกิดภาวะฮอร์โมนไทรอยด์ต่ำที่เร็วขึ้น ผลการศึกษานี้สนับสนุนการติดตามการทำงานของต่อมไทรอยด์อย่างเป็นระบบ โดยเฉพาะในผู้ป่วยสูงอายุและช่วงแรกของการรักษา

คำสำคัญ : ลิเทียม, ภาวะฮอร์โมนไทรอยด์ต่ำ, การวิเคราะห์ระยะปลอดเหตุการณ์

ผู้นิพนธ์ประสานงาน : อรภรณ์ สวนชัง, e-mail: orabhorn@gmail.com

วันรับบทความ : 31 ตุลาคม 2568; วันแก้ไขบทความ : 17 ธันวาคม 2568; วันตอบรับบทความ : 23 ธันวาคม 2568

HYPOTHYROIDISM IN PATIENTS TREATED WITH LITHIUM THERAPY: A SURVIVAL ANALYSIS

Orabhorn Suanchang, Ph.D.*, Papawee Junpeng, M.D.**

Somdet Chaopraya Institute of Psychiatry

**Phaholpolpayuhasena Hospital*

Abstract

Objectives: To evaluate factors associated with time to onset of hypothyroidism among patients treated with lithium using survival analysis.

Material and Methods: This retrospective cohort study included 228 psychiatric patients who initiated lithium therapy for the first time at Somdet Chaopraya Institute of Psychiatry between 2018 and 2024. Demographic characteristics, treatment variables, and thyroid function test results were collected. Time to hypothyroidism was analyzed using Kaplan–Meier survival analysis, with group comparisons by log-rank test. Cox proportional hazards regression was used to evaluate the effects of sex, age at lithium initiation, valproate (VPA) use, and daily lithium dose. Sensitivity analysis was performed by additionally including physical illness to assess model robustness.

Results: Over a mean follow-up of 36.4 ± 27.3 months, 47 patients (20.6%) developed hypothyroidism. The Kaplan-Meier survival curve did not decline below 50% during follow-up; therefore, median survival time was not reached. Nonetheless, most events occurred within the first 1 - 3 years after lithium initiation. Female patients experienced significantly earlier onset than males (log-rank $p = 0.023$). Survival curves did not differ significantly across lithium dose categories. In multivariable Cox analysis, increasing age at lithium initiation was the only independent predictor of earlier hypothyroidism (adjusted HR 1.029 per year, $p = 0.039$). Inclusion of physical illness did not materially alter hazard ratio estimates (< 10%) and did not improve model explanatory value.

Conclusion: Older age at lithium initiation is independently associated with earlier onset of lithium-induced hypothyroidism. These findings support systematic, age-informed thyroid monitoring in psychiatric patients receiving lithium, particularly during the early phase of treatment.

Key words: lithium, hypothyroidism, survival analysis

Corresponding author: Orabhorn Suanchang, e-mail: orabhorn@gmail.com

Received: October 31, 2025; Revised: December 17, 2025; Accepted: December 23, 2025

บทนำ

ลิเทียมเป็นยามาตรฐานที่ได้รับการยอมรับอย่างกว้างขวางในการรักษาโรคอารมณ์สองขั้ว (bipolar disorder) รวมถึงใช้ป้องกันการกำเริบของอารมณ์ผิดปกติในระยะยาว งานวิจัยจำนวนมากสนับสนุนประสิทธิผลของลิเทียมในการลดความเสี่ยงการฆ่าตัวตาย การเข้าโรงพยาบาลซ้ำ และเพิ่มเสถียรภาพทางอารมณ์ในผู้ป่วยเรื้อรัง อย่างไรก็ดี ลิเทียมมีผลข้างเคียงต่อระบบต่อมไร้ท่อ โดยเฉพาะต่อการทำงานของต่อมไทรอยด์ ซึ่งเป็นอวัยวะสำคัญในระบบการควบคุมอัตราการเผาผลาญและสมดุลพลังงานของร่างกาย

ภาวะฮอร์โมนไทรอยด์ต่ำจากลิเทียม (lithium-induced hypothyroidism) เป็นหนึ่งในภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อย โดยมีรายงานอุบัติการณ์ตั้งแต่ 6% ถึงมากกว่า 20% ขึ้นกับประชากรที่ศึกษา ระยะเวลาติดตาม และความไวของการตรวจคัดกรอง กลไกของลิเทียมที่มีผลต่อการทำงานของต่อมไทรอยด์ ได้แก่ การยับยั้งการสร้างและการหลั่งฮอร์โมนไทรอยด์ การรบกวนการจับไอโอดีน การยับยั้งเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการแปลงฮอร์โมน T4 ไปเป็น T3 และการเพิ่มการทำงานของ autoimmune process ในกรณีผู้ป่วยที่มีความเสี่ยง [1]

ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับความเสี่ยงของการเกิด hypothyroidism จากลิเทียม ได้แก่ เพศหญิง อายุมาก ระยะเวลาการใช้ยา ระดับลิเทียมในเลือดสูง ความไวของต่อมไทรอยด์ และการใช้ยาอื่นร่วม เช่น valproate อย่างไรก็ตาม งานวิจัยในบริบทของประเทศไทยยังมีจำนวนจำกัด โดยเฉพาะการศึกษาที่ใช้การวิเคราะห์เชิงเวลา (time-to-event analysis) เช่น Kaplan-Meier และ Cox regression ซึ่งมีความแม่นยำมากกว่าวิธี cross-sectional ในการประเมินปัจจัยเสี่ยง

แม้จะมีงานวิจัยจำนวนมากทำการศึกษาเกี่ยวกับผลของลิเทียมที่กระทบต่อการทำงานของต่อมไทรอยด์ แต่การศึกษาโดยวิธีวิเคราะห์ระยะปลอดเหตุการณ์ (survival analysis) เพื่ออธิบายความสัมพันธ์เชิงเวลา (time-to-event) ระหว่างการได้รับยาลิเทียมกับการเกิดความผิดปกติของต่อมไทรอยด์ เพิ่งเริ่มมีในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา วิธีการดังกล่าวช่วยให้เข้าใจพลวัตของการเกิดภาวะ hypothyroidism ได้ดีกว่าการวิเคราะห์เชิงอุบัติการณ์แบบดั้งเดิม ดังการศึกษาของ Li และคณะ รายงานว่าการใช้ lithium มีความสัมพันธ์กับการเกิด thyroid dysfunction ที่เร็วขึ้น โดยใช้ Cox proportional hazards model ซึ่งการศึกษาครั้งนั้นเป็นหลักฐานสำคัญที่สนับสนุนการใช้ survival analysis ในบริบทดังกล่าว ในทำนองเดียวกัน Bocchetta และคณะ ทำการศึกษาโดยใช้ competing-risk survival analysis เพื่อแสดงให้เห็นว่า cumulative incidence ของ hypothyroidism ในผู้ป่วยที่ได้รับ lithium สูงกว่ายากลุ่มอื่นอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ Tondo และคณะ ทำการศึกษา median time to thyroid disorder หลังเริ่ม lithium ด้วยการทำ historical cohort ขณะที่ Close และคณะ ใช้ Kaplan-Meier survival curves แสดงระยะเวลาการเกิดความผิดปกติของ TSH งานวิจัยเหล่านี้สะท้อนว่าการใช้ survival analysis มีความเหมาะสมอย่าง

ยิ่งในการศึกษาผลข้างเคียงระยะยาวของลิเทียม อย่างไรก็ตามการศึกษาโดยวิธี survival analysis ยังมีจำกัด และ ผลการศึกษาเหล่านี้มุ่งที่การยืนยันว่าลิเทียมเกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะ hypothyroidism[1-4] โดยยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยอื่นเมื่อผู้ป่วยได้ร่วมกับยาลิเทียมว่าเกี่ยวข้องกับความเร็วในการเกิด hypothyroidism อย่างไร รวมทั้งยังไม่มีงานวิจัยที่ใช้ survival analysis เพื่อวิเคราะห์ "เวลาที่เกิด hypothyroidism" อย่างเป็นระบบ การศึกษานี้จึงเป็นการเติมเต็มช่องว่างความรู้ดังกล่าว (knowledge gap) ให้เกิดองค์ความรู้ที่กว้างและลึกยิ่งขึ้น และสามารถนำมาประยุกต์ใช้ได้ในบริบทของประเทศไทย ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับระยะเวลาในการเกิดภาวะฮอร์โมนไทรอยด์ต่ำในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยลิเทียม โดยใช้การวิเคราะห์ระยะปลอดเหตุการณ์ (survival analysis) เพื่อให้ได้ข้อมูลที่สามารถนำไปใช้วางแผนการติดตามผู้ป่วยอย่างเหมาะสมสำหรับบริบททางคลินิกในประเทศไทย

วัสดุและวิธีการ

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบ retrospective cohort study ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมวิจัยในคน สถาบันจิตเวชศาสตร์สมเด็จเจ้าพระยา เลขที่รับรอง SD.IRB.ARRROVAL 030/2568 ลงวันที่ 1 ธันวาคม พ.ศ. 2568 ทำการเก็บและวิเคราะห์ข้อมูลในเดือนธันวาคม พ.ศ. 2568 โดยรวบรวมข้อมูลย้อนหลังของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาลิเทียม ณ สถาบันจิตเวชศาสตร์สมเด็จเจ้าพระยา ซึ่งรวบรวมจากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ (electronic medical records) เพื่อวิเคราะห์เวลาในการเกิดภาวะ hypothyroidism และปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับความเร็วในการเกิดภาวะดังกล่าว โดยใช้วิธีการวิเคราะห์เชิงสถิติคือ Survival analysis รวมถึง Kaplan–Meier method, Log-rank test และ Cox proportional hazards model

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยจิตเวชที่ได้รับยาลิเทียมเป็นเวลาอย่างน้อย 1 เดือน ที่มารับการรักษา ณ สถาบันจิตเวชศาสตร์สมเด็จเจ้าพระยา ทั้งแบบผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยใน ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2561 ถึง 31 ธันวาคม 2567 ที่ผ่านเกณฑ์การคัดเข้า (inclusion criteria) คือ 1) อายุ $\geq$ 18 ปี 2) ได้รับยาลิเทียมต่อเนื่องอย่างน้อย 1 เดือน 3) มีข้อมูล thyroid function test (TSH, Free T4) ก่อนเริ่มยาลิเทียม 4) มีข้อมูลการติดตามระยะเวลา (follow-up duration) เพียงพอสำหรับการวิเคราะห์ระยะปลอดเหตุการณ์ (survival analysis) ส่วนเกณฑ์การคัดออก (exclusion criteria) คือ 1) มีประวัติ hypothyroidism มาก่อนเริ่มยาลิเทียม 2) มีโรคของต่อมไทรอยด์ที่มีผลต่อการทำงานของต่อมไทรอยด์ เช่น thyroidectomy, radioactive iodine therapy 3) ขาดข้อมูลจำเป็นสำหรับการวิเคราะห์ระยะปลอดเหตุการณ์ (survival analysis)

คำนวนขนาดตัวอย่างตามหลักของการวิจัยแบบ survival analysis[5] อ้างอิงค่า HR จากการศึกษาของ McKnight RF และคณะ[6] เท่ากับ 5.78 สัดส่วนของกลุ่มตัวอย่าง (ค่า p) เท่ากับ 0.5 โดย event proportion คือ สัดส่วนของกลุ่มตัวอย่างที่

เกิดภาวะ hypothyroidism จากยาลิเทียมในผู้ป่วยคนไทยอยู่ในช่วง 0.0822 - 0.20[7-9] โดยการศึกษาครั้งนี้เลือกค่าที่น้อยสุดที่พบในคนไทย คือ 0.0822 มาใช้ในการคำนวน ได้ขนาดกลุ่มตัวอย่างที่คำนวนได้จำนวน 124 ราย อย่างไรก็ตามผู้วิจัยคัดเลือกผู้ป่วยทุกรายที่ผ่านเกณฑ์การคัดเข้า และเกณฑ์การคัดออกเข้าร่วมโครงการ แต่ต้องไม่น้อยกว่าขนาดกลุ่มตัวอย่างที่คำนวนได้

ตัวแปรที่ใช้ในการศึกษา (variables)

1. ตัวแปรตาม (outcome variable) คือ เวลาในการเกิด hypothyroidism (time-to-event) นับจากวันที่เริ่มได้รับยาลิเทียมจนถึงวันที่เกิดภาวะ hypothyroidism หากไม่เกิดเหตุการณ์ถือเป็น censored และใช้ระยะเวลาติดตาม (time-to-event) เป็นเวลาในการวิเคราะห์ โดยการเกิด event กำหนดจากการวินิจฉัยภาวะ hypothyroid โดยแพทย์ หรือการมีฮอร์โมน TSH สูงกว่าค่าปกติ โดยต้องตรวจยืนยันซ้ำ (repeat test) ภายใน 3 เดือนหลังการตรวจครั้งแรก

2. ตัวแปรอิสระ (independent variables) ได้แก่ เพศ อายุที่เริ่มได้ยาลิเทียม การได้รับยา VPA และขนาดยาลิเทียมต่อวัน

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

ระบบฐานข้อมูลโรงพยาบาล (hospital database) ได้แก่ electronic medical record (EMR) เวชระเบียนผู้ป่วย ระบบสั่งยา ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ และแบบบันทึกข้อมูลที่ผู้วิจัยพัฒนาขึ้น

การเก็บรวบรวมข้อมูล

เก็บรวบรวมจากฐานข้อมูลโรงพยาบาล ได้แก่ เวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ (Electronic medical record) ระบบการสั่งยา ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ข้อมูลที่เกี่ยวข้องจะถูกบันทึกลงในแบบฟอร์มที่ผู้วิจัยพัฒนาขึ้น ข้อมูลทั้งหมดจะถูกตรวจสอบความถูกต้อง ครบถ้วน และใช้รหัสแทนชื่อเพื่อปกปิดตัวตนของผู้ป่วย การเก็บข้อมูลจะดำเนินการตามขั้นตอนที่ได้รับอนุญาตและเป็นไปตามหลักจริยธรรมวิจัยในคนของสถาบันจิตเวชศาสตร์สมเด็จเจ้าพระยา

การวิเคราะห์ข้อมูล

งานวิจัยครั้งนี้วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป SPSS for Window version 31 โดยมีรายละเอียดการวิเคราะห์ข้อมูล ดังนี้

1. การวิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐาน ใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) เพื่อสรุปลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง เช่น ระยะเวลาการติดตาม อายุ เพศ โรคร่วม ขนาดยาลิเทียม นำเสนอเป็นจำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

2. การวิเคราะห์ Kaplan-Meier survival analysis โดยสร้าง Kaplan-Meier curve สำหรับตัวแปรเพศ การใช้ยา VPA และขนาดยาลิเทียมต่อวัน ทดสอบความแตกต่างของ survival curves ด้วย Log-rank test และนำเสนอด้วย KM summary table

3. การวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับความเร็วในการเกิดเหตุการณ์ โดย Cox proportional hazards model แสดงผลเป็น Hazard Ratio (HR), 95% CI, *p*-value

4. การตรวจสอบ proportional hazards assumption ด้วยกราฟ log-minus-log survival plots ต้องไม่พบการตัดกันของกราฟอย่างมีนัยสำคัญ เพื่อสรุปว่าโมเดล Cox มีความเหมาะสมในการใช้งาน

ผล

ลักษณะทางประชากร

ผู้ป่วยทั้งหมด 228 ราย เกิดภาวะ hypothyroidism จำนวน 47 ราย (ร้อยละ 20.6) อายุเฉลี่ยขณะเริ่มได้รับยาลิเทียมของกลุ่มตัวอย่างคือ 36.53 ± 11.70 ปี กลุ่มที่เกิดเหตุการณ์ดังกล่าว (event group) มีอายุเฉลี่ยสูงกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดภาวะเหตุการณ์ (censored) อย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.020$) ระยะเวลาติดตามเฉลี่ยของกลุ่มที่เกิดเหตุการณ์สั้นกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดเหตุการณ์อย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.001$) เพศหญิงมีสัดส่วนมากกว่าครึ่งหนึ่งของกลุ่มตัวอย่าง และมีสัดส่วนการเกิดภาวะ hypothyroidism สูงกว่าเพศชาย ผู้ป่วยที่ได้รับยาวาลโปรเอท (VPA) ร่วมด้วย มีแนวโน้มเกิดภาวะ hypothyroidism ต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา VPA แม้ความแตกต่างยังไม่ถึงระดับนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.086$) นอกจากนี้ พบว่าผู้ป่วยที่มีโรคร่วมทางกายมีสัดส่วนสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่เกิดเหตุการณ์ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่เกิดเหตุการณ์ ($p < 0.001$) โดยโรคร่วมที่พบบ่อย ได้แก่ ความดันโลหิตสูง และไขมันในเลือดสูง (ตารางที่ 1)

การวิเคราะห์ Kaplan-Meier

การวิเคราะห์ Kaplan-Meier (KM) ถูกนำมาใช้เพื่อประเมินเวลาในการเกิดภาวะ hypothyroidism ในผู้ป่วยที่ได้รับยาลิเทียม โดยกำหนดให้ time-to-event คือ ระยะเวลาติดตามเป็นเดือน และ event คือ การเกิดภาวะ hypothyroidism

จากการวิเคราะห์ Kaplan-Meier survival analysis พบว่า survival probability ของการปลอดภาวะ lithium-induced hypothyroidism ในประชากรทั้งหมดไม่ลดลงต่ำกว่า 50% ตลอดช่วงเวลาการติดตาม ดังนั้น median survival time ไม่สามารถประมาณค่าได้ (median survival time not reached) ในระยะเวลาการศึกษานี้ อย่างไรก็ตาม รูปแบบของ survival curves แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยส่วนหนึ่งเริ่มเกิด hypothyroidism ภายในช่วง 1 - 3 ปีแรกหลังเริ่มการรักษาด้วยลิเทียม (ภาพที่ 1)

ตารางที่ 1 ลักษณะทางประชากรและข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ตัวแปร	จำนวน (ร้อยละ)			*p*-value
	ทั้งหมด (n = 228)	Event (n = 47)	Censored (n = 181)	
อายุขณะเริ่มลิเทียม (ปี), mean ± SD	36.53 ± 11.70	40.59 ± 13.26	35.47 ± 11.00	0.020*
ระยะเวลาติดตาม (เดือน), mean ± SD	36.37 ± 27.31	24.19 ± 25.08	39.57 ± 27.13	0.001*

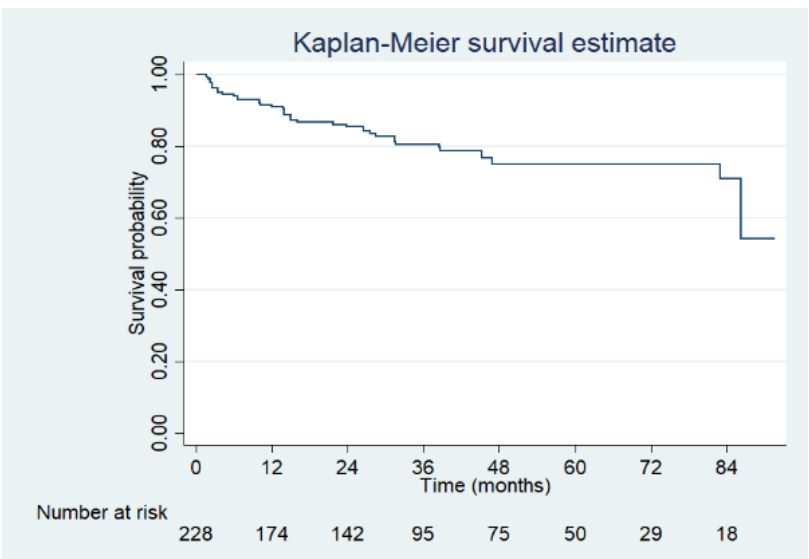
ตารางที่ 1 ลักษณะทางประชากรและข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย (ต่อ)

ตัวแปร	จำนวน (ร้อยละ)			*p*-value
	ทั้งหมด (n = 228)	Event (n = 47)	Censored (n = 181)	
เพศ				0.175
ชาย	88 (38.6)	13 (27.7)	75 (41.4)	
หญิง	140 (61.4)	34 (72.3)	106 (58.6)	
การวินิจฉัยโรค				0.320
Bipolar disorder	133 (58.3)	24 (51.1)	109 (60.2)	
Schizoaffective disorder	25 (11.0)	5 (10.6)	20 (11.0)	
Depression	37 (16.2)	13 (27.7)	24 (13.3)	
Substance use disorder	5 (2.2)	0 (0.0)	2 (2.8)	
Anxiety	3 (1.3)	0 (0.0)	3 (1.7)	
Schizophrenia	13 (5.7)	2 (4.3)	11 (6.1)	
Organic mood disorder	3 (1.3)	1 (2.1)	2 (1.1)	
Mental retardation	6 (2.6)	2 (4.3)	4 (2.2)	
อื่น ๆ	3 (1.3)	0 (0.0)	3 (1.7)	
โรคร่วมทางกาย	49 (21.5)	19 (40.4)	30 (16.6)	< 0.001*
ความดันโลหิตสูง	27 (11.8)	12 (25.5)	15 (8.3)	
HIV	2 (0.9)	2 (4.3)	0 (0.0)	
ไขมันในเลือดสูง	20 (8.8)	6 (12.8)	14 (7.8)	
เบาหวาน	5 (2.2)	1 (2.1)	4 (2.2)	
ลมชัก	1 (0.4)	1 (2.1)	0 (0.0)	
Transient ischemic attack	1 (0.4)	1 (2.1)	0 (0.0)	
Valproate (VPA) use				0.086
No VPA	207 (90.8)	46 (97.9)	161 (89.0)	
VPA	21 (9.2)	1 (2.1)	20 (11.0)	

ตารางที่ 1 ลักษณะทางประชากรและข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย (ต่อ)

ตัวแปร	จำนวน (ร้อยละ)			*p*-value
	ทั้งหมด (n = 228)	Event (n = 47)	Censored (n = 181)	
Lithium daily dose				0.236
300 mg	46 (20.2)	5 (10.6)	41 (22.7)	
600 mg	87 (38.6)	22 (46.8)	65 (35.9)	
900 mg	76 (33.3)	17 (36.2)	59 (32.6)	
≥ 1,200 mg	19 (8.3)	3 (6.4)	(8.8)	

Notes: Continuous variables are presented as mean ± standard deviation (SD) and were compared using the independent sample t-test. Categorical variables are presented as number (percentage) and were compared using the Chi-square test. Statistical significance was defined as $p < 0.05$.



ภาพที่ 1 Kaplan-Meier survival curve ของระยะเวลาปลอดภาวะ lithium-induced hypothyroidism ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยลิเทียม

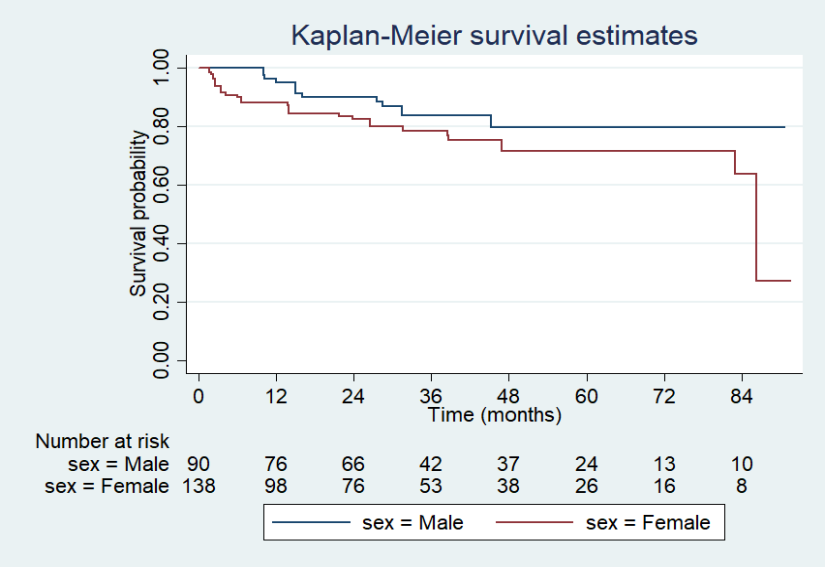
การวิเคราะห์ถูกแบ่งตามกลุ่มตัวแปรสำคัญ ได้แก่ เพศ การได้รับยาวาลโปรเอท (VPA) และขนาดยาลิเทียมต่อวัน ผลลัพธ์ของ Kaplan-Meier curves และ log-rank test ถูกใช้เพื่อเปรียบเทียบความแตกต่างของโครงสร้างเวลาการเกิดเหตุการณ์ระหว่างกลุ่มของตัวแปรดังกล่าว

ลักษณะการแจกแจงของเวลาเกิดเหตุการณ์

จากการวิเคราะห์ Kaplan–Meier พบว่าเส้นโค้งของแต่ละปัจจัยมีลักษณะดังนี้

1) เพศ (sex)

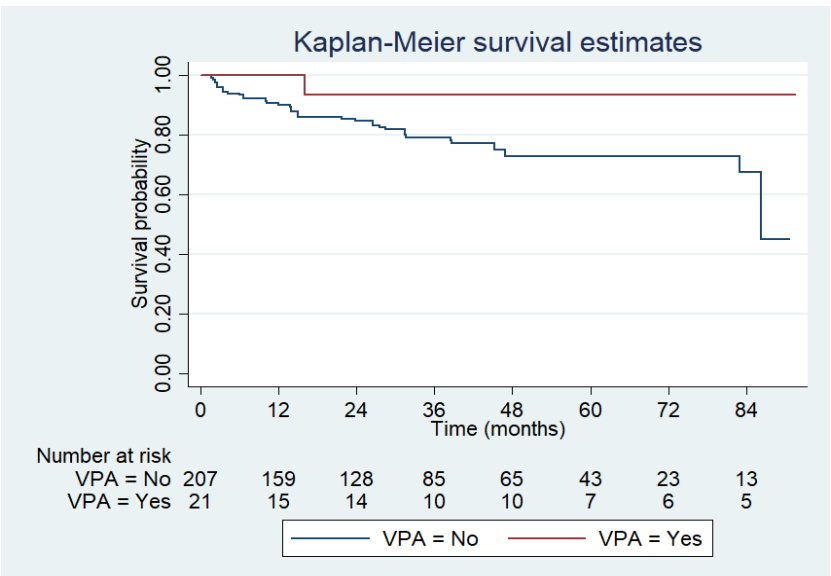
จากการวิเคราะห์เวลาเกิดภาวะ hypothyroidism จำแนกตามเพศ พบว่าเส้นโค้ง Kaplan-Meier ของเพศหญิงลดลงเร็วกว่าของเพศชายอย่างชัดเจน แสดงถึงผู้หญิงเกิดเหตุการณ์เร็วกว่าเพศชาย ผลของ Log-rank test แสดงความแตกต่างของ survival distribution อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างสองกลุ่ม ($\chi^2 = 5.179$, df = 1, $p = 0.023$) โดยจะเห็นว่าช่วงแรก (0 – 20 เดือน) เพศหญิงมีการตกลงของ survival curve เร็วกว่า และในช่วงหลัง (40 – 80 เดือน) เส้นกราฟยังคงตกลงต่ำกว่าเพศชายอย่างต่อเนื่องและเกิดจำนวน event ที่มากกว่า (ภาพที่ 2)



ภาพที่ 2 Kaplan-Meier survival curve ของระยะเวลาปลอดภาวะ lithium-induced hypothyroidism เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยเพศชายและเพศหญิง

2) การใช้ยา valproate (VPA use)

ในการเปรียบเทียบระยะเวลาเกิด hypothyroidism ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา valproate (VPA) กับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา VPA พบว่าเส้นกราฟ survival ของกลุ่มที่ได้รับ VPA อยู่สูงกว่าอย่างชัดเจนตลอดช่วงการติดตาม แสดงถึงความน่าจะเป็นในการยังคงไม่เกิดภาวะ hypothyroidism ที่มากกว่า ผลการทดสอบ Log-rank test พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่าง 2 กลุ่ม ($\chi^2 = 4.802$, df = 1, $p = 0.028$) แสดงว่าผู้ป่วยที่ได้รับ VPA เกิด hypothyroidism ช้ากว่า อย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่ได้ใช้ VPA นอกจากนี้จากกราฟจะเห็นว่ากลุ่มที่ไม่ใช้ VPA เริ่มมีการลดลงของ survival อย่างต่อเนื่องตั้งแต่ช่วงต้นและลดลงอย่างสม่ำเสมอในช่วงเวลาต่าง ๆ ส่วนกลุ่มที่ใช้ VPA มีเส้น survival ค่อนข้างคงที่ และแทบไม่เกิด event จนเกือบตลอดช่วงเวลาที่ติดตาม (ภาพที่ 3)

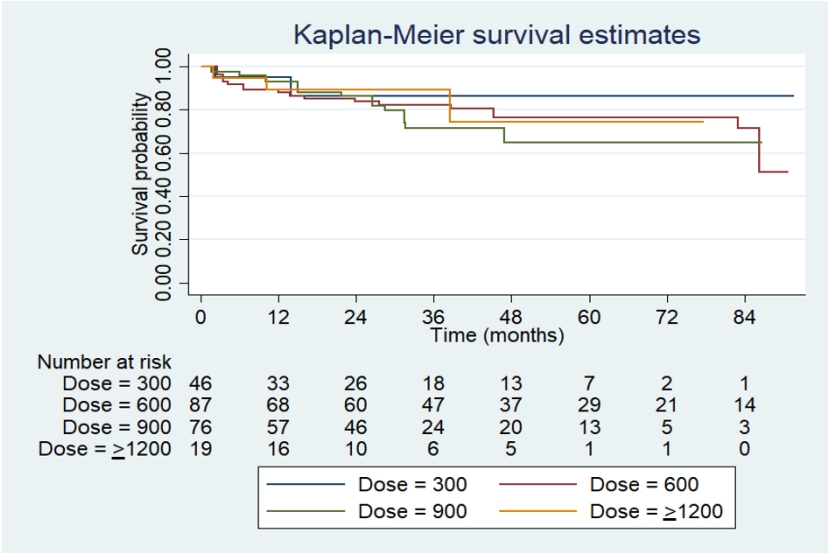


ภาพที่ 3 Kaplan-Meier survival curve ของระยะเวลาปลอดภาวะ lithium-induced hypothyroidism เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับและไม่ได้รับยา valproate (VPA) ร่วมด้วย

3) ขนาดยาลิเทียมต่อวัน (Lithium daily dose)

เส้นโค้ง Kaplan-Meier ของขนาดยา 300, 600, 900 และ ≥ 1200 มก./วัน พบว่าเส้นกราฟ survival ของทุกขนาดยาเกือบทับซ้อนกันตลอดช่วงการติดตาม และไม่พบลักษณะแยกกลุ่มที่ชัดเจน ผล Log-rank test ไม่พบความแตกต่างของเวลาในการเกิด hypothyroidism อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($\chi^2 = 1.880$, df = 3, $p = 0.598$) บ่งชี้ว่าขนาดยาลิเทียมต่อวันไม่ได้มีความสัมพันธ์ต่อความเร็วในการเกิด hypothyroidism ในการวิเคราะห์แบบ crude model (ภาพที่ 4)

ตารางที่ 2 แสดงจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด เหตุการณ์ที่เกิดขึ้น (event) จำนวนผู้ที่ยังไม่เกิดเหตุการณ์ (censored) และผลการทดสอบ Log-rank test ตามปัจจัยที่สนใจ ได้แก่ เพศ การได้รับยา valproate และขนาดยาลิเทียมต่อวัน พบว่าเพศหญิงและการไม่ได้รับยา VPA เกิดภาวะ hypothyroidism เร็วกว่าอย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่ไม่พบความแตกต่างของความเร็วในการเกิดภาวะ hypothyroidism ที่ขนาดยาลิเทียมที่ต่างกัน



ภาพที่ 4 Kaplan–Meier survival curve ของระยะเวลาปลอดภาวะ lithium-induced hypothyroidism เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับลิเทียมขนาดต่าง ๆ

ตารางที่ 2 Kaplan-Meier Survival Analysis Summary for Time to lithium-induced hypothyroidism

Predictor	Groups / Categories	n	Events (n)	Censored (n)	Log-rank χ^2 (df)	*p*-value	Summary Interpretation
Sex	Male	90	14	76	5.179 (1)	0.023*	เพศหญิงเกิด hypothyroidism เร็วกว่าอย่างชัดเจน
	Female	138	33	105			
VPA use	No VPA	207	46	161	4.802 (1)	0.028*	VPA users showed delayed onset and fewer hypothyroid events (protective effect)
	VPA use	21	1	20			
Lithium dose	300	48	5	43	1.880 (3)	0.598	No survival difference across dose categories.
	600	87	22	65			
	900	78	17	61			
	$\geq$ 1200	20	3	17			

Notes: Kaplan-Meier survival curves were compared using the log-rank test. Statistical significance was defined as $p < 0.05$

Cox Proportional Hazards Analysis (crude model)

จากการวิเคราะห์ Cox proportional hazards model โดยพิจารณาแต่ละปัจจัยแบบรายตัวแปร (crude model) พบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับ “ความเร็วในการเกิด hypothyroidism” ได้แก่ เพศ อายุ และการได้รับ VPA ขณะที่ไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างขนาดยาลิเทียมต่อวัน ดังตารางที่ 3

ในการวิเคราะห์แบบ Cox proportional hazards model โดยพิจารณาแต่ละปัจจัยแบบรายตัวแปรในการวิจัยครั้งนี้ เพศชายถูกใช้เป็นกลุ่มอ้างอิงสำหรับตัวแปรเพศ ผู้ที่ไม่ได้รับ valproate ถูกใช้เป็นกลุ่มอ้างอิงสำหรับการใช้ยา VPA และขนาดยาลิเทียม 300 mg/day ถูกใช้เป็นกลุ่มอ้างอิงสำหรับตัวแปรขนาดยา

จากตารางที่ 3 พบว่าเพศหญิงมีความเสี่ยงเกิด hypothyroidism เร็วกว่าเพศชายประมาณ 2 เท่า (HR = 2.03, 95% CI = 1.08 - 3.80, $p = 0.027$) เมื่อใช้เพศชายเป็นกลุ่มอ้างอิง ผลลัพธ์นี้สอดคล้องกับ Kaplan - Meier plot ซึ่งแสดง survival probability ที่ลดลงเร็วกว่าของกลุ่มเพศหญิง กล่าวโดยสรุปเพศหญิงเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่สัมพันธ์กับความเร็วในการเกิด lithium-induced hypothyroidism นอกจากนี้การใช้ valproate แสดงแนวโน้มลดความเสี่ยงในการเกิด hypothyroidism (likely

protective effect) แต่ยังไม่ถึงระดับนัยสำคัญสำหรับขนาดยาลิเทียมในระดับสูงขึ้น แม้ค่า HR จะเพิ่มขึ้นตามลำดับ แต่ยังไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลเบื้องต้นจาก crude model นี้ใช้พิจารณาว่าปัจจัยใดควรนำไปสู่การวิเคราะห์แบบ multivariable ต่อใน Cox adjusted model

ตารางที่ 3 Crude Hazard Ratios for Factors Associated with Lithium-Induced Hypothyroidism

Variable	Category	HR (95%CI)	*p*-value
Sex	Female vs Male	2.03 (1.08 - 3.83)	0.027*
Age at index (per 1-year increase)	Continuous	1.036 (1.010 - 1.063)	0.007*
Valproate use	Yes vs No	0.15 (0.02 - 1.10)	0.062
Lithium dose	300 mg (ref)	–	–
	600 mg	1.631 (0.611 - 4.358)	0.329
	900 mg	1.962 (0.724 - 5.320)	0.185
	≥ 1200 mg	1.454 (0.347 - 6.088)	0.609

Notes: Hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) were estimated using univariable Cox proportional hazards regression models. Reference categories were Male (sex), No valproate (VPA) use, and lithium dose 300 mg/day. Statistical significance was defined as $p < 0.05$.

Cox Proportional Hazards analysis: Adjusted Model (Multivariable Cox)

การวิเคราะห์แบบ Cox proportional hazards model โดยพิจารณาร่วมกันหลายตัวแปร (adjusted model) เมื่อนำตัวแปรเพศ อายุขณะเริ่มลิเทียม การใช้ยา VPA และขนาดยาลิเทียมเข้าสู่แบบจำลอง Cox proportional hazards model ผลการวิเคราะห์พบว่า “อายุขณะเริ่มยาลิเทียม” เป็นปัจจัยเดียวที่มีความ สัมพันธ์กับ ความเร็วในการเกิด hypothyroidism อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังตารางที่ 4

หลังปรับตัวแปรร่วมกันแล้ว อายุเมื่อเริ่มลิเทียม เป็นปัจจัยเดียวที่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับเวลาเกิด hypothyroidism (HR 1.029, 95% CI 1.001 - 1.057, $p = 0.039$) หมายความว่าอายุของผู้ป่วยขณะเริ่มลิเทียมที่เพิ่มขึ้นทุก 1 ปี ความเร็วในการเกิด hypothyroidism จะสูงขึ้นประมาณ 2 - 3% นอกจากนั้นพบว่าเพศหญิงมีแนวโน้มเกิด hypothyroidism เร็วกว่าเพศชาย (HR 1.71, 95% CI 0.89 - 3.30, $p = 0.109$) แต่ยังไม่ถึงระดับนัยสำคัญ ส่วนผู้ที่ใช้ยา VPA มีแนวโน้มเกิด hypothyroidism ช้ากว่า (HR 0.26, 95% CI 0.03 -

1.94, $p = 0.187$) แต่ช่วง CI กว้าง และไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ไม่พบความแตกต่างชัดเจนของความเร็วในการเกิด hypothyroidism ระหว่างกลุ่มที่ได้ขนาดยาลิเทียม 600, 900 และ ≥ 1200 mg/day เมื่อเทียบกับ 300 mg/day

ตารางที่ 4 Adjusted hazard ratios (multivariable Cox proportional hazards model) for time to lithium-induced hypothyroidism

ตัวแปร (Predictor)	เปรียบเทียบกับกลุ่มอ้างอิง	Adjusted HR	95% CI	*p*-value
เพศ	หญิง vs ชาย	1.710	0.887 - 3.297	0.109
อายุเมื่อเริ่มลิเทียม (ปี)	เพิ่มขึ้น 1 ปี	1.029	1.001 - 1.057	0.039
การใช้ VPA	ใช้ vs ไม่ใช้	0.256	0.034 - 1.937	0.187
ขนาดยาลิเทียมต่อวัน				
600 mg	600 vs 300 mg	1.745	0.647 - 4.708	0.271
900 mg	900 vs 300 mg	1.888	0.690 - 5.171	0.216
≥ 1200 mg	≥ 1200 vs 300 mg	1.257	0.297 - 5.327	0.756

Notes: Adjusted hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) were estimated using a multivariable Cox proportional hazards regression model including sex, age at lithium initiation, valproate (VPA) use, and daily lithium dose. HR > 1 indicates earlier onset of hypothyroidism compared with the reference group, whereas HR < 1 indicates delayed onset. Statistical significance was defined as $p < 0.05$.

การทดสอบความคงทนของผลลัพธ์เมื่อปรับแบบจำลอง (Sensitivity analysis)

เพื่อประเมินความคงทนของผลลัพธ์จากแบบจำลอง Cox proportional hazards หลัก การศึกษานี้ได้ดำเนินการทำ sensitivity analysis โดยเพิ่มตัวแปรโรคร่วมทางกาย (physical illness) เข้าไปในแบบจำลอง และเปรียบเทียบค่าประมาณ hazard ratio ของตัวแปรหลักก่อนและหลังการเพิ่มตัวแปรดังกล่าว (ตารางที่ 5)

จากการวิเคราะห์ Cox proportional hazards model แบบ crude ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการมีโรคร่วมทางกายกับระยะเวลาในการเกิด lithium-induced hypothyroidism อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (hazard ratio ใกล้เคียง 1, $p > 0.05$) โดยเมื่อเพิ่มตัวแปร physical illness เข้าไปในแบบจำลอง multivariable พบว่าค่า hazard ratio ของตัวแปรหลัก ได้แก่ อายุ เพศ การใช้ valproate และขนาดยาลิเทียม ไม่เปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับโมเดลที่ไม่รวมตัวแปรดังกล่าว (การเปลี่ยนแปลง <10%) และตัวแปร physical illness ไม่แสดงความสัมพันธ์กับการเกิด hypothyroidism อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 5) ดังนั้น physical illness จึงไม่ถูกนำเข้าสู่ final multivariable Cox model

ตารางที่ 5 การทดสอบความคงทนของผลลัพธ์เมื่อปรับแบบจำลอง Cox proportional hazards โดยเปรียบเทียบระหว่างโมเดลที่รวมและไม่รวมตัวแปรโรคร่วมทางกาย (Physical illness)

ตัวแปร	Model A: Adjusted HR* (95% CI)	*p*-value	Model B: Adjusted HR† (95% CI)	*p*-value
เพศ (หญิง vs ชาย)	1.71 (0.89 - 3.30)	0.109	1.58 (0.82 - 3.06)	0.175
อายุ (ต่อ 1 ปี)	1.029 (1.001 - 1.057)	0.039	1.026 (0.998 - 1.055)	0.066
VPA use	0.26 (0.03 - 1.94)	0.187	0.24 (0.03 - 1.81)	0.164
Lithium dose (รวม)	NS	0.610	NS	0.743
Physical illness	-	-	1.59 (0.85 - 2.98)	0.151

Notes: Model A represents the primary multivariable Cox proportional hazards model adjusted for sex, age at lithium initiation, valproate (VPA) use, and daily lithium dose. Model B additionally included physical illness as a covariate. Changes in hazard ratio estimates of <10% after inclusion of physical illness was considered not clinically meaningful and not indicative of confounding. Statistical significance was defined as $p < 0.05$.

อภิปราย

การศึกษานี้เป็นการวิเคราะห์ระยะปลอดเหตุการณ์ (survival analysis) เพื่ออธิบายความสัมพันธ์เชิงเวลาระหว่างการใช้ยาลิเทียมกับการเกิดภาวะฮอร์โมนไทรอยด์ต่ำ (hypothyroidism) มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับระยะเวลาในการเกิดภาวะฮอร์โมนไทรอยด์ต่ำในผู้ป่วยที่เริ่มการรักษาด้วยยาลิเทียม โดยใช้การวิเคราะห์ระยะปลอดเหตุการณ์ (survival analysis) ซึ่งเหมาะสมกับลักษณะข้อมูลที่มีทั้งผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์และผู้ที่ยังไม่เกิดเหตุการณ์ในช่วงเวลาติดตาม ผลการศึกษานี้ให้ข้อมูลเชิงลึกเกี่ยวกับอุบัติการณ์ ปัจจัยเสี่ยง และรูปแบบการเกิด hypothyroidism ในบริบทของผู้ป่วยไทย

การศึกษานี้พบอุบัติการณ์ของภาวะ hypothyroidism ร้อยละ 20.6 ในผู้ป่วยที่เริ่มใช้ยาลิเทียม ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยก่อนหน้านี้ ที่รายงานอุบัติการณ์อยู่ระหว่างร้อยละ 15 - 30 ขึ้นกับประชากรที่ศึกษา การตรวจคัดกรอง ระยะเวลาติดตาม และเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะไทรอยด์ต่ำ[6, 10, 11] ผลการศึกษานี้สนับสนุนว่าภาวะ hypothyroidism เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยและเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้ต้องปรับหรือหยุดยาในระยะยาวในผู้ป่วยที่ใช้ยาลิเทียม[1]

นอกจากนี้ การวิเคราะห์ Kaplan–Meier แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยจำนวนมากเกิด hypothyroidism ภายในช่วง 1 - 3 ปีแรกหลังเริ่มลิเทียม ซึ่งสอดคล้องกับข้อมูลจาก population-based cohort ที่รายงานว่าความผิดปกติของต่อมไทรอยด์จากลิเทียมมักเกิดขึ้นในระยะต้นของการรักษา แต่ยังสามารถเกิดได้ตลอดช่วงการรักษาแม้ใช้ยามานานหลายปี[2, 6, 11] ข้อค้นพบนี้สนับสนุนแนวคิดปัจจุบันที่ว่า lithium-induced hypothyroidism เป็นภาวะที่มีลักษณะ time-dependent risk[3] ดังนั้นการติดตามการทำงาน

ของต่อมไทรอยด์ควรดำเนินอย่างต่อเนื่อง ไม่จำกัดเฉพาะช่วงเริ่มต้นของการรักษาเท่านั้น

การแปลความหมายของ hazard ratio ในบริบทของ survival analysis โดยเฉพาะการวิเคราะห์ด้วย Cox proportional hazards model เป็นการประเมินอัตราการเกิดเหตุการณ์ ณ ช่วงเวลาใดเวลาหนึ่ง (hazard) ซึ่งแตกต่างจากความเสี่ยงสะสม (cumulative risk) ค่า hazard ratio (HR) ที่มากกว่า 1 หมายถึงกลุ่มดังกล่าวมีแนวโน้มเกิดเหตุการณ์เร็วกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มอ้างอิง ขณะที่ค่า HR น้อยกว่า 1 หมายถึงการเกิดเหตุการณ์ช้ากว่า ภายใต้สมมติฐานว่าอัตรา hazard ระหว่างกลุ่มมีสัดส่วนคงที่ตลอดช่วงเวลาการติดตาม[12-15]

ผลการศึกษาความสัมพันธ์ของการเกิดภาวะ lithium-induced hypothyroidism กับปัจจัยต่าง ๆ พบว่า อายุเป็นปัจจัยเดียวที่ยังคงมีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังการปรับตัวแปรร่วม โดยพบว่า hazard ratio เพิ่มขึ้นตามอายุขณะเริ่มใช้ลิเทียม (Adjusted HR 1.032, $p = 0.022$) สะท้อนว่าอายุที่มากขึ้นสัมพันธ์กับการเกิด hypothyroidism ที่เร็วขึ้น กล่าวคือ ทุกการเพิ่มขึ้นของอายุ 1 ปีสัมพันธ์กับอัตราการเกิด hypothyroidism ที่เพิ่มขึ้นประมาณร้อยละ 3.2 ความสัมพันธ์ดังกล่าวสอดคล้องกับการศึกษาขนาดใหญ่ในระดับประชากรที่รายงานว่าอายุเป็นปัจจัยทำนายความผิดปกติของต่อมไทรอยด์ในผู้ใช้ลิเทียมอย่างมีนัยสำคัญ โดยความเสี่ยงจะเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องตามอายุ โดยเฉพาะในกลุ่มอายุ 40 ปีขึ้นไป[1, 11] นอกจากนี้ งานวิจัยของ Shine และคณะยังชี้ให้เห็นแนวคิดเรื่อง age-related thyroidal vulnerability ซึ่งอธิบายว่าการเสื่อมถอยของการทำงานของต่อมไทรอยด์ตามอายุอาจทำให้ผู้สูงอายุไวต่อผลข้างเคียงของลิเทียมมากขึ้น[11] โดยในเชิงกลไกอาจอธิบายได้จากการลดลงของการทำงานของเซลล์ follicular ในต่อมไทรอยด์ รวมถึงการเปลี่ยนแปลงของการตอบสนองในแกน pituitary-thyroid axis ตามอายุ ส่งผลให้ความสามารถในการสังเคราะห์และชดเชยฮอร์โมนไทรอยด์ลดลง[16] นอกจากนี้ยังพบว่าความชุกของ subclinical hypothyroidism เพิ่มขึ้นตามอายุ โดยพบได้บ่อยในเพศหญิง ซึ่งสอดคล้องกับข้อมูลทางระบาดวิทยาของโรคต่อมไทรอยด์[17] ผลลัพธ์จากการศึกษาครั้งนี้จึงมีความสำคัญทางคลินิกในการช่วยระบุประชากรกลุ่มเสี่ยงที่ควรได้รับการติดตามการทำงานของต่อมไทรอยด์อย่างใกล้ชิดตั้งแต่ระยะเริ่มต้นของการรักษาด้วยลิเทียม โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 40 ปีขึ้นไป

ผลการวิเคราะห์ Kaplan-Meier แสดงให้เห็นว่าเพศหญิงมี survival function ลดลงเร็วกว่ากลุ่มเพศชายอย่างมีนัยสำคัญ สอดคล้องกับข้อมูลใน cohort ขนาดใหญ่ที่รายงานว่าการรักษาด้วยลิเทียมมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะ thyroid dysfunction และมีบทบาทของอายุและเพศใน risk profile ของผู้ป่วย bipolar disorder[1] งาน retrospective hospital-based study ระบุว่า median time จนเกิด hypothyroidism อยู่ที่ประมาณ 14.4 เดือน โดยการลดลงของเส้น survival อยู่ในช่วงปีแรกถึง 3 ปีแรก

ของการรักษา ซึ่งสนับสนุนว่า hypothyroidism จากลิเทียมมักเกิดในระยะต้นของการใช้ยา[18]

กลไกที่อาจอธิบายความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ลิเทียมกับการเกิดภาวะ hypothyroidism ได้แก่ ฤทธิ์ของลิเทียมต่อการยับยั้งการสังเคราะห์และการหลั่งฮอร์โมนไทรอยด์ รวมถึงการเพิ่มความไวต่อ thyroid autoimmunity ซึ่งมีความแตกต่างกันระหว่างเพศ ความแตกต่างทางชีววิทยาและภูมิคุ้มกันอาจมีบทบาทสำคัญ โดยเพศหญิงมีความชุกของ autoimmune thyroid disease และความไวของระบบ hypothalamic-pituitary-thyroid axis สูงกว่าเพศชาย[10]

ภายใต้บริบทดังกล่าว การได้รับลิเทียมอาจเร่งให้เกิดภาวะ hypothyroidism ในเพศหญิงได้เร็วกว่า ซึ่งสอดคล้องกับรายงานก่อนหน้าที่พบว่าเพศหญิงมีโอกาสต้องได้รับการรักษาด้วย thyroid hormone replacement หลังการใช้ลิเทียมมากกว่าเพศชาย อย่างไรก็ตาม ในการศึกษานี้ความสัมพันธ์ของเพศลดลงหลังการปรับอายุและตัวแปรร่วมอื่น สะท้อนว่าผลของเพศอาจถูกครอบงำด้วยปัจจัยด้านอายุและโครงสร้างประชากรของกลุ่มศึกษา

ผลการวิเคราะห์เบื้องต้น (crude analysis) พบว่าเพศหญิงมีความเร็วในการเกิดภาวะ hypothyroidism แตกต่างจากเพศชาย อย่างไรก็ตาม ผลการวิเคราะห์แบบ multivariable ในการศึกษานี้ชี้ว่าความสัมพันธ์ระหว่างเพศและการเกิด hypothyroidism ลดลงเมื่อปรับตัวแปรร่วม เช่น อายุ และ covariates อื่น ๆ (Adjusted HR 0.583, $p = 0.108$) ซึ่งอาจสะท้อนโครงสร้างตัวอย่างและปัจจัยร่วมที่มีอิทธิพลต่อผลลัพธ์ในบริบทของประชากรไทย สะท้อนว่าความสัมพันธ์ระหว่างเพศ และความเร็วในการเกิดภาวะ hypothyroidism อาจถูกครอบงำด้วยอายุและปัจจัยร่วมอื่นๆ ในประชากรกลุ่มนี้ โดย Hazard Ratio ที่ลดลงหลังการปรับอายุอาจอธิบายได้จากองค์ประกอบประชากรหญิงในงานวิจัยนี้มีอายุเฉลี่ยสูงกว่าเพศชายเล็กน้อย และขนาดตัวอย่างอาจไม่ใหญ่พอที่จะตรวจจับความสัมพันธ์หลังปรับปัจจัยร่วม อีกทั้งสัดส่วนของเหตุการณ์อาจไม่เพียงพอสำหรับการตรวจจับความสัมพันธ์ที่แท้จริง นอกจากนี้บริบทประชากรไทยอาจมีลักษณะพื้นฐานด้านพันธุกรรมและรูปแบบการเข้ารับบริการที่ต่างจากประชากรในต่างประเทศ ดังนั้นความสัมพันธ์ระหว่างเพศหญิงและความเสี่ยง hypothyroidism อาจยังไม่สามารถสรุปอย่างชัดเจนในประชากรกลุ่มนี้ และควรทำการศึกษาในประชากรที่มีขนาดตัวอย่างใหญ่ขึ้น เพื่อให้อนุมานความสัมพันธ์ระหว่างเพศและความเสี่ยงของการเกิดภาวะ hypothyroidism ได้แม่นยำยิ่งขึ้น

การศึกษาครั้งนี้ไม่พบผู้ป่วยที่เกิดภาวะ hypothyroidism ในกลุ่มที่ได้รับยา valproate (VPA) ร่วมกับลิเทียมตลอดระยะเวลาการติดตาม ส่งผลให้การประมาณค่า hazard ratio ด้วย Cox proportional hazards model เกิดปัญหา complete separation ซึ่งเป็นข้อจำกัดทางสถิติที่พบได้ในกรณีที่จำนวนเหตุการณ์น้อยหรือไม่เกิดเหตุการณ์เลยในกลุ่มใดกลุ่มหนึ่ง ทำให้ไม่สามารถประเมินค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ได้อย่างเสถียร ดังนั้นผลลัพธ์

ดังกล่าวควรตีความในเชิงพรรณนา และไม่สามารถสรุปเชิงสาเหตุหรือเชิงป้องกันได้โดยตรง [19,20] เมื่อพิจารณาร่วมกับวรรณกรรมก่อนหน้า พบว่าผลของ VPA ต่อการทำงานของต่อมไทรอยด์ยังมีความไม่สอดคล้องกัน โดยมีรายงานทั้งการเกิด hypothyroidism และการเปลี่ยนแปลงของ thyroid hormone ในบางประชากร ขณะที่การศึกษาบางฉบับไม่พบผลดังกล่าวอย่างชัดเจน ความแตกต่างนี้อาจเกี่ยวข้องกับอายุ กลุ่มประชากร และระยะเวลาการใช้ยา[21-23] ดังนั้น แม้ผลลัพธ์จากการศึกษานี้จะไม่ถึงระดับนัยสำคัญทางสถิติ แต่สามารถพิจารณาเป็น “signal” ที่ควรได้รับการศึกษาต่อในกลุ่มตัวอย่างที่มีขนาดใหญ่ขึ้น และใช้วิธีการวิเคราะห์ที่เหมาะสมกับ rare events เพื่อยืนยันบทบาทของ VPA ต่อความเสี่ยงการเกิด lithium-induced hypothyroidism ในอนาคต

ไม่พบความแตกต่างของ Kaplan-Meier survival curves ระหว่างกลุ่มได้รับขนาดยาลิเทียมที่ต่างกัน และไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาลิเทียมต่อวันกับความเร็วในการเกิดภาวะ hypothyroidism อย่างมีนัยสำคัญในการวิเคราะห์ Cox model แบบ crude ทั้งนี้ ข้อค้นพบดังกล่าวสอดคล้องกับหลักฐานเชิงสังเกตขนาดใหญ่ที่ชี้ว่าความเสี่ยงต่อ thyroid dysfunction ในผู้ใช้ลิเทียมมีความแปรปรวนระหว่างบุคคลสูง (inter-individual variability) และการใช้ตัวชี้วัด “ขนาดยาต่อวัน” เพียงอย่างเดียวอาจไม่สะท้อน exposure ที่แท้จริงได้ครบถ้วน[1,6,11]

ในระดับกลไกและการประเมินทางคลินิก หลักฐานปัจจุบันสนับสนุนว่า serum lithium level อาจเป็นตัวแทน exposure ที่เหมาะสมกว่า “daily dose” เนื่องจากได้รับอิทธิพลจากการทำงานของไต การใช้ยาร่วม และ adherence โดยเฉพาะ cohort ล่าสุดที่รายงานความสัมพันธ์ระหว่าง ระดับลิเทียมในเลือดที่สูงขึ้น กับความเสี่ยง hypothyroidism ที่เพิ่มขึ้น รวมถึงการเสนอ threshold ของระดับยาในเลือดที่สัมพันธ์กับความเสี่ยง[1,11]

นอกจากนี้ การวิเคราะห์ Kaplan–Meier ในงานวิจัยนี้พบความแตกต่างของเส้นโค้งตามเพศและการได้รับยา VPA ซึ่งสะท้อน “รูปแบบความเสี่ยงเชิงเวลา” ที่ survival curves สามารถแสดงได้ แม้ผลการปรับตัวแปรร่วมใน Cox model จะทำให้ความสัมพันธ์บางปัจจัยอ่อนลง ทั้งนี้การใช้ time-to-event analysis ถือเป็นจุดแข็งเชิงระเบียบวิธี เพราะรองรับ censoring และให้ข้อมูลด้านจังหวะเวลาการเกิดเหตุการณ์ที่ละเอียดกว่าการวิเคราะห์แบบ cross-sectional[13]

ผลจากการทดสอบความคงทนของผลลัพธ์ (sensitivity analysis) แสดงให้เห็นว่าการมีโรคร่วมทางกายไม่ได้ส่งผลต่อความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยหลักและความเสี่ยงของการเกิด lithium-induced hypothyroidism อย่างมีนัยสำคัญทั้งในระดับ crude และ multivariable analysis ในการศึกษานี้

นอกจากนี้ การเพิ่มตัวแปร physical illness เข้าไปในแบบจำลองยังไม่ทำให้ค่าประมาณ hazard ratio ของตัวแปรหลักเปลี่ยนแปลงอย่างมี

นัยสำคัญ (<10%) ซึ่งไม่เข้าเกณฑ์การเป็นตัวแปรก่อกวน (confounder) ตามหลักระบาดวิทยา ผลลัพธ์ดังกล่าวบ่งชี้ว่าโรคร่วมทางกายในประชากรที่ศึกษานี้ไม่เพิ่ม explanatory value ต่อแบบจำลอง Cox proportional hazards หลัก และการรวมตัวแปรดังกล่าวอาจเพิ่มความซับซ้อนของแบบจำลองโดยไม่ก่อให้เกิดประโยชน์เชิงอธิบายหรือเชิงคลินิกเพิ่มเติม

ดังนั้น การตัดตัวแปร physical illness ออกจาก final multivariable Cox model จึงเป็นการเลือกแบบจำลองที่เหมาะสมตามหลัก parsimony ซึ่งช่วยลดความซับซ้อนของแบบจำลองโดยไม่กระทบต่อความสามารถในการอธิบายผลลัพธ์ และเพิ่มความเสถียรของการประมาณค่า hazard ratio ทั้งยังสอดคล้องกับแนวทางการสร้างแบบจำลองเชิงสถิติในงาน survival analysis

ผลลัพธ์นี้สอดคล้องกับแนวคิดที่ว่าผลของลิเทียมต่อการทำงานของต่อมไทรอยด์เป็นกลไกเฉพาะทางเภสัชวิทยา มากกว่าจะเป็นผลทางอ้อมจากภาวะเจ็บป่วยทางกายร่วม ทั้งนี้การไม่พบความสัมพันธ์อาจสะท้อนลักษณะของประชากรศึกษา ซึ่งโรคทางกายส่วนใหญ่เป็นภาวะคงที่และได้รับการควบคุมแล้ว อย่างไรก็ตาม การศึกษาขนาดใหญ่ในอนาคตควรแยกประเภทของ physical illness เป็นกลุ่มย่อย และประเมินภาระโรค (disease burden) เชิงปริมาณ เพื่อประเมินบทบาทของโรคร่วมทางกายได้ละเอียดมากขึ้น

แม้ว่าการมีโรคร่วมทางกายอาจสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของ thyroid function ในทางทฤษฎี แต่ผลการศึกษานี้ไม่พบว่า physical illness มีบทบาทเป็นปัจจัยก่อกวนหรือปัจจัยเสริมต่อความสัมพันธ์ระหว่างลิเทียมและการเกิด hypothyroidism การที่ค่า hazard ratio ของตัวแปรหลักไม่เปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญหลังการเพิ่ม physical illness สนับสนุนว่าความเสี่ยงของ lithium-induced hypothyroidism ในประชากรกลุ่มนี้มีความสัมพันธ์โดยตรงกับปัจจัยด้านอายุและลักษณะเฉพาะของผู้ป่วย มากกว่าการมีโรคร่วมทางกาย

จุดแข็งของการศึกษา

การศึกษาครั้งนี้ใช้การวิเคราะห์แบบ survival analysis ซึ่งเหมาะสมต่อการประเมินความสัมพันธ์เชิงเวลา (time-to-event relationship) และสามารถจัดการกับข้อมูลที่มีการ censoring ได้อย่างเหมาะสม ทำให้การตีความผลลัพธ์สะท้อนพลวัตของความเสี่ยงได้ถูกต้องมากกว่าการวิเคราะห์แบบ cross-sectional หรือ retrospective ทั่วไป [13]

นอกจากนี้ การศึกษานี้ใช้ข้อมูลผู้ป่วยจริงจากสภาพการรักษาในโรงพยาบาล (real-world clinical data) ส่งผลให้ผลลัพธ์มีความสอดคล้องกับการปฏิบัติจริงทางคลินิก และเพิ่มความสามารถในการประยุกต์ใช้ผลการศึกษาในบริบทของประชากรทั่วไป (external validity) และความสามารถในการอ้างอิงผลไปยังประชากรอื่น (generalizability) ได้ดี [24]

อีกประการหนึ่งที่เป็นจุดแข็งสำคัญ คือ การติดตามผลการตรวจ thyroid function อย่าง

ต่อเนื่อง โดยกำหนดนิยามการเกิดเหตุการณ์ hypothyroidism จากผลการตรวจที่ผิดปกติซ้ำอย่างน้อย 2 ครั้ง ซึ่งช่วยลดความคลาดเคลื่อนจากการเปลี่ยนแปลงชั่วคราวของค่าทางห้องปฏิบัติการ และเพิ่มความแม่นยำในการจำแนกเหตุการณ์ (event ascertainment) นอกจากนี้ การนิยามผลลัพธ์ของการศึกษาตามเกณฑ์สากลที่เป็นที่ยอมรับ ทำให้ผลการศึกษามีความชัดเจน โปร่งใส และสามารถทำซ้ำได้ (reproducibility) ในการศึกษาครั้งอื่น ๆ ซึ่งเป็นคุณสมบัติสำคัญของงานวิจัยเชิงระบาดวิทยาทางคลินิกที่มีคุณภาพ [25]

ข้อจำกัดของการศึกษา

การศึกษาครั้งนี้เป็นการวิจัยเชิงสังเกตแบบ retrospective cohort study ที่ใช้ข้อมูลจากฐานข้อมูลโรงพยาบาล จึงมีข้อจำกัดโดยธรรมชาติของการศึกษาประเภทนี้ ได้แก่ ความเสี่ยงต่อความไม่สมบูรณ์ของข้อมูล (missing data) และ detection bias อันเนื่องมาจากความแตกต่างของความถี่และความสม่ำเสมอในการตรวจทางห้องปฏิบัติการระหว่างผู้ป่วยแต่ละราย ส่งผลให้ช่วงเวลาที่ตรวจพบภาวะ hypothyroidism อาจแตกต่างกันได้ [25] นอกจากนี้ จำนวนเหตุการณ์ของการเกิดภาวะ hypothyroidism เมื่อจำแนกตามกลุ่มย่อยมีจำนวนค่อนข้างจำกัดโดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา VPA ซึ่งพบเหตุการณ์เพียง 1 รายตลอดระยะเวลาการติดตาม ส่งผลให้การประมาณค่า hazard ratio จากการวิเคราะห์ด้วย Cox proportional hazards model มีความไม่เสถียรและช่วงความเชื่อมั่นกว้าง ผลลัพธ์ที่เกี่ยวข้องกับตัวแปรดังกล่าวจึงควรได้รับการตีความด้วยความระมัดระวัง [19]

แม้ว่าการวิเคราะห์ Kaplan-Meier จะพบแนวโน้มว่าการใช้ VPA อาจสัมพันธ์กับการเกิด hypothyroidism ที่ช้ากว่า แต่ข้อจำกัดด้านจำนวนเหตุการณ์ทำให้ไม่สามารถสรุปเชิงเหตุและผลได้อย่างชัดเจน นอกจากนี้การศึกษานี้ไม่สามารถควบคุมปัจจัยกวนบางประการที่อาจมีผลต่อการทำงานของต่อมไทรอยด์ได้อย่างครบถ้วน เช่น ความแปรปรวนของระดับลิเทียมในเลือดตลอดการติดตาม ประวัติ autoimmune thyroid disease ที่ไม่ได้บันทึกอย่างเป็นระบบ ซึ่งตัวบ่งชี้ทางภูมิคุ้มกัน เช่น thyroid autoantibodies เป็นหนึ่งในปัจจัยสำคัญที่เกี่ยวข้องกับการเกิด hypothyroidism และอาจช่วยแยกสาเหตุของภาวะ hypothyroidism จากลิเทียมออกจาก autoimmune thyroid disease ได้ ตามที่มีรายงานไว้ในงานวิจัยก่อนหน้านี้ [26]

สุดท้าย ระยะเวลาการติดตามของผู้ป่วยบางรายค่อนข้างสั้น ส่งผลให้มีการ censoring สูงในบางช่วงเวลา ซึ่งอาจลดกำลังทางสถิติในการตรวจจับความสัมพันธ์ที่แท้จริงระหว่างปัจจัยเสี่ยงและการเกิด hypothyroidism อย่างไรก็ตาม การใช้ survival analysis ช่วยให้สามารถจัดการกับข้อมูลที่มี censoring ได้อย่างเหมาะสมมากกว่าวิธีการวิเคราะห์แบบอื่น

ข้อเสนอแนะเชิงคลินิก

แนวทางสากล เช่น NICE guideline และแนวทางปฏิบัติของ Royal Australian and New

Zealand College of Psychiatrists (RANZCP) แนะนำให้ตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์ก่อนเริ่มการรักษาด้วยลิเทียม และติดตามอย่างสม่ำเสมอระหว่างการรักษา[27] ผลการศึกษาครั้งนี้สนับสนุนแนวคิดของการติดตามแบบ risk-stratified monitoring โดยควรให้ความสำคัญเป็นพิเศษในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง ได้แก่ เพศหญิงและผู้สูงอายุ โดยเฉพาะผู้ป่วยอายุ 40 ปีขึ้นไป ซึ่งอาจพิจารณาติดตามค่า TSH และ free T4 ทุก 3 - 6 เดือนในช่วงปีแรกของการรักษา เพื่อเพิ่มโอกาสในการตรวจพบความผิดปกติของต่อมไทรอยด์ตั้งแต่ระยะเริ่มต้น

สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับลิเทียมร่วมกับ valproate (VPA) แม้ว่าหลักฐานเกี่ยวกับผลของ VPA ต่อการทำงานของต่อมไทรอยด์ยังไม่ชัดเจน แต่ผลการศึกษาครั้งนี้ชี้ว่าควรติดตาม thyroid function อย่างสม่ำเสมอในผู้ป่วยกลุ่มนี้ โดยอาจยึดตามคำแนะนำด้านการติดตามการใช้ลิเทียมของแนวทางเชิงปฏิบัติที่ได้รับการยอมรับ ซึ่งเสนอให้ตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์อย่างน้อยทุก 6 - 12 เดือน ตลอดระยะเวลาการรักษา และพิจารณาตรวจบ่อยขึ้นในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงด้านคลินิก เช่น อายุสูงขึ้น หรือมีประวัติ hypothyroidism หรือ autoimmune disease โดยแนวทางเหล่านี้เน้นการตรวจ TSH และ free T4 เป็นองค์ประกอบสำคัญ เพื่อให้สามารถตรวจพบการเปลี่ยนแปลงก่อนที่จะเกิดภาวะแสดงอาการชัดเจน และเพื่อการปรับแผนการรักษาที่เหมาะสมต่อไป

สรุป

การศึกษานี้พบว่า อายุขณะเริ่มใช้ยาลิเทียมเป็นปัจจัยสำคัญที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะ lithium-induced hypothyroidism ในเชิงเวลา โดยผู้ป่วยที่มีอายุมากมีแนวโน้มเกิดภาวะดังกล่าวเร็วขึ้น ขณะที่ไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของตัวแปร เพศ ขนาดยาลิเทียมต่อวัน และการใช้ยา VPA ภายหลังการปรับตัวแปรร่วมในแบบจำลอง Cox proportional hazards model ผลลัพธ์ของการศึกษานี้สนับสนุนความสำคัญของ การติดตามการทำงานของต่อมไทรอยด์อย่างสม่ำเสมอในผู้ป่วยที่ได้รับลิเทียม โดยเฉพาะในกลุ่มผู้สูงอายุ ซึ่งเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ hypothyroidism ได้เร็วกว่า ซึ่งการตรวจพบความผิดปกติของต่อมไทรอยด์ตั้งแต่ระยะเริ่มต้นจะช่วยให้สามารถวางแผนการรักษาและการติดตามที่เหมาะสม ลดผลกระทบต่อคุณภาพชีวิต และเพิ่มความปลอดภัยในการใช้ยาลิเทียมในระยะยาว นอกจากนี้ ผลการศึกษาครั้งนี้สามารถนำไปใช้เป็น ข้อมูลเชิงประจักษ์ในการพัฒนาแนวทางการติดตามการทำงานของต่อมไทรอยด์ในผู้ป่วยที่ใช้ลิเทียมให้เหมาะสมกับบริบทของประเทศไทย และเป็นพื้นฐานสำคัญสำหรับการศึกษาวิจัยต่อไปในอนาคต โดยเฉพาะการวิจัยแบบ prospective cohort ที่สามารถควบคุมปัจจัยร่วมและติดตามการเปลี่ยนแปลงเชิงเวลาได้อย่างแม่นยำยิ่งขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Chan JKN, Solmi M, Correll CU, Man Wong CS, Lo HKY, Lai FTT, et al. Lithium for Bipolar Disorder and Risk of Thyroid Dysfunction and Chronic Kidney Disease. JAMA Netw Open 2025; 8(2): e2458608.
2. Duce HL, Duff CJ, Zaidi S, Parfitt C, Heald AH, Fryer AA. Evaluation of thyroid function monitoring in people treated with lithium: Advice based on real-world data. Bipolar Disord 2023; 25(5): 402-9.
3. Joseph B, Nunez NA, Pazdernik V, Kumar R, Pahwa M, Ercis M, et al. Long-Term Lithium Therapy and Thyroid Disorders in Bipolar Disorder: A Historical Cohort Study. Brain Sci 2023; 13(1): 95
4. Lambert CG, Mazurie AJ, Lauve NR, Hurwitz NG, Young SS, Obenchain RL, et al. Hypothyroidism risk compared among nine common bipolar disorder therapies in a large US cohort. Bipolar Disord 2016; 18(3): 247-60.
5. Schoenfeld DA. Sample-size formula for the proportional-hazards regression model. Biometrics 1983; 39(2): 499-503.
6. McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2012; 379(9817): 721-8.
7. Suanchang O. Development and evaluation of a pharmaceutical care process in patients with bipolar disorder at outpatient lithium clinic of Somdet Chaopraya hospital. Bangkok: Mahidol University; 2002.
8. Losatiankij P, Suanchang O. Effectiveness of Lithium Clinic in Somdet Chaopraya Institute. Journal of Somdet Chaopraya Institute of Psychiatry 2011; 5(1): 1-13.
9. Somrak K, Boonlue T, Tiamtat C, Sunaree T. Prevalence and management of lithium-induced hypothyroidism in psychiatric hospital. Journal of Somdet Chaopraya Institute of Psychiatry 2025; 19(1): 19-30.
10. Kibirige D, Luzinda K, Ssekitoleko R. Spectrum of lithium induced thyroid abnormalities: a current perspective. Thyroid Res 2013; 6(1): 3.
11. Shine B, McKnight RF, Leaver L, Geddes JR. Long-term effects of lithium on renal, thyroid, and parathyroid function: a retrospective analysis of laboratory data. Lancet 2015; 386(9992): 461-8.
12. Cox DR. Regression Models and Life-Tables. J R Stat Soc Series B Stat Methodol 1972; 34(2): 187-202.
13. Kleinbaum DG, Klein M. Survival Analysis: A Self-Learning Text. 3rd ed. New York: Springer; 2012.
14. Bradburn MJ, Clark TG, Love SB, Altman DG. Survival Analysis Part II: Multivariate data analysis an introduction to concepts and methods. Br J Cancer 2003; 89(3): 431-6.
15. Hernán MA. The Hazards of Hazard Ratios. Epidemiology 2010; 21(1): 13-5.
16. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. Endocr Rev 2008; 29(1): 76-131.
17. Vanderpump MPJ. The epidemiology of thyroid disease. Br Med Bull 2011; 99(1): 39-51.
18. Anantapong K, Jittpratoom C, Pitanupong J. Incidence and risk factors of hypothyroidism in psychiatric outpatients with long-term lithium treatment: a 10-year retrospective hospital-based study. Ann Gen Psychiatry 2025; 24(1): 39.
19. Heinze G, Schemper M. A Solution to the Problem of Monotone Likelihood in Cox Regression. Biometrics 2001; 57(1): 114-9.
20. Nagashima K, Sato Y. Information criteria for Firth's penalized partial likelihood approach in Cox regression models. Stat Med 2017; 36(21): 3422-36.
21. Zhang Y-X, Shen C-H, Lai Q-L, Fang G-L, Ming W-J, Lu R-Y, et al. Effects of antiepileptic drug on thyroid hormones in patients with epilepsy: A meta-analysis. Seizure 2016; 35: 72-9.
22. Vainionpää LK, Mikkonen K, Rättyä J, Knip M, Pakarinen AJ, Myllylä VV, et al. Thyroid function in girls with epilepsy with carbamazepine, oxcarbazepine, or valproate monotherapy and after withdrawal of medication. Epilepsia

2004; 45(3): 197-203.

23. Adhimoolam M, Arulmozhi R. Effect of antiepileptic drug therapy on thyroid hormones among adult epileptic patients: An analytical cross-sectional study. J Res Pharm Pract 2016; 5(3): 171-4.
24. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, Gray GW, Gross T, Hunter NL, et al. Real-World Evidence - What Is It and What Can It Tell Us?. N Engl J Med 2016; 375(23): 2293-7.
25. Benchimol EI, Smeeth L, Guttmann A, Harron K, Moher D, Petersen I, et al. The REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) statement. PLoS Med 2015; 12(10): e1001885.
26. Carlé A, Laurberg P, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Rasmussen LB, et al. Thyroid peroxidase and thyroglobulin auto-antibodies in patients with newly diagnosed overt hypothyroidism. Autoimmunity 2006; 39(6): 497-503.
27. Malhi GS, Bell E, Boyce P, Bassett D, Berk M, Bryant R, et al. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: Bipolar disorder summary. Bipolar Disord 2020; 22(8): 805-21.