



Effect of iodine supplementation in mildly iodine-deficient Thai pregnant women on their child's somatic growth

Sueppong Gowachirapant^{1,2*}, Natnaree Sangket¹, Rungnapha Sarasak³,
Kanuengnit Emrat⁴, Pattanee Winichagoon¹

¹*Institute of Nutrition, Mahidol University*

²*Division of Human Nutrition, Wageningen University, The Netherlands*

³*Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University*

⁴*Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University*

ABSTRACT

Thyroid hormones are essential for human growth. Iodine deficiency during pregnancy may reduce thyroid hormones level and causes growth retardation in children. The objective of this study is to determine the effects of daily 200 µg iodine supplementation in mildly iodine-deficient Thai pregnant women (median urinary iodine concentration <150 µg/L) on their child's somatic growth. Five hundred and fourteen pregnant women were randomized to participate in a randomized double-blind placebo-controlled trial (RCT) at Ramathibodi hospital. Pregnant women received daily 200 µg iodine or placebo until term. Gestational age at delivery and birth outcomes were collected from hospital record. Anthropometric measurements of the children (weight, height and head circumference) were performed at 1, 2 and 5-6 years of age (between November 2008 and July 2016). The same median gestational age at delivery in both groups was reported (39 weeks) ($p>0.05$). There were no significant differences in mean birth weight, length and head circumference between the two groups ($p>0.05$). At 1, 2 and 5-6 years of age, all anthropometric data in children did not differ significantly between groups ($p>0.05$). The percentage of preterm delivery and low birth weight were higher in the placebo group (4.8% and 4.0%, respectively) than in the iodine group (3.2% and 3.2%, respectively), but had no significant difference. Daily supplementation of 200 µg iodine in mildly iodine-deficient Thai pregnant women did not significantly improve their child's somatic growth. However, a trend toward a beneficial effect on prevalence of preterm delivery and low birth weight was observed.

Keywords: Iodine supplementation, Pregnant women, Somatic growth

*Corresponding author's email: sueppong.gow@mahidol.ac.th



ผลของการเสริมยาเม็ดไอโอดีนในหญิงตั้งครรภ์ไทยที่ขาดไอโอดีนระดับไม่รุนแรง ต่อการเจริญเติบโตทางกายของบุตร

สีบพงษ์ กอวชิรพันธ์^{1,2*}, ณัฐนรี แสงเขตต์¹, รุ่งนภา สารศักดิ์³, คณินนิตย์ เอ็มรัตน์⁴, พัทธนี วินิจจะกุล¹

¹สถาบันโภชนาการ มหาวิทยาลัยมหิดล

²Division of Human Nutrition, Wageningen University, The Netherlands

³คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

⁴คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

ไทรอยด์ฮอร์โมนมีส่วนเกี่ยวข้องสำคัญในการเจริญเติบโตทางด้านร่างกาย ภาวะการขาดไอโอดีนระหว่างตั้งครรภ์อาจส่งผลถึงระดับไทรอยด์ฮอร์โมนและการเจริญเติบโตของบุตร การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของการได้รับยาเม็ดไอโอดีนปริมาณ 200 ไมโครกรัมต่อวัน ในหญิงตั้งครรภ์ไทยที่ขาดไอโอดีนระดับไม่รุนแรง (ค่ามัธยฐานปริมาณไอโอดีนในปัสสาวะ <150 ไมโครกรัมต่อลิตร) ต่อผลของการเจริญเติบโตทางกายของบุตร หญิงตั้งครรภ์จำนวน 514 คน ได้รับการสุ่มเข้าร่วมการวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม ณ โรงพยาบาลรามาธิบดี เพื่อรับประทานยาเม็ดไอโอดีนปริมาณ 200 ไมโครกรัมต่อวันหรือยาเม็ดหลอก ตั้งแต่ตั้งครรภ์จนกระทั่งคลอด เก็บข้อมูลอายุครรภ์มารดาขณะคลอดและข้อมูลทารกจากแบบบันทึกข้อมูลของโรงพยาบาล ซึ่งน้ำหนัก วัดส่วนสูงและวัดเส้นรอบศีรษะเมื่อบุตรอายุ 1, 2 และ 5-6 ปี ระหว่างเดือนพฤศจิกายน 2551 ถึงเดือนกรกฎาคม 2559 พบว่าค่ามัธยฐานอายุครรภ์ขณะคลอดเท่ากันทั้งสองกลุ่มคือ 39 สัปดาห์ ($p>0.05$) ค่าเฉลี่ยน้ำหนักแรกเกิด ความยาวตัว และเส้นรอบศีรษะ ของทารกทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$) เมื่อบุตรอายุ 1, 2 และ 5-6 ปี ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของข้อมูลสัดส่วนร่างกายระหว่างกลุ่ม ($p>0.05$) ความชุกของปัญหาการคลอดก่อนกำหนด (preterm delivery) และภาวะน้ำหนักแรกคลอด <2,500 กรัม (low birth weight, LBW) ในกลุ่มควบคุม (ร้อยละ 4.8 และ 4.0 ตามลำดับ) มีแนวโน้มสูงกว่ากลุ่มไอโอดีน (ร้อยละ 3.2 และ 3.2 ตามลำดับ) โดยสรุป การเสริมยาเม็ดไอโอดีนปริมาณ 200 ไมโครกรัมต่อวันในหญิงตั้งครรภ์ไทยที่ขาดไอโอดีนในระดับไม่รุนแรง ไม่มีผลต่อการเจริญเติบโตทางด้านร่างกายของบุตรอย่างไรก็ตาม พบเพียงแนวโน้มในการช่วยลดปัญหาทารกคลอดก่อนกำหนดและภาวะทารกน้ำหนักแรกคลอด <2,500 กรัม

คำสำคัญ: การเสริมยาเม็ดไอโอดีน หญิงตั้งครรภ์ การเจริญเติบโตทางกาย

*Corresponding author's email: sueppong.gow@mahidol.ac.th



บทนำ

ภาวะการคลอดของมารดาและสัดส่วนร่างกายของบุตรที่ผิดปกติอาจเป็นผลมาจากการขาดไอโอดีนในระหว่างตั้งครรภ์¹⁻²ซึ่งยังอาจส่งผลกระทบต่อ การเจริญเติบโตทางกายของบุตรในอนาคตอีกด้วย รายงานจากหลายการศึกษาชี้ชัดว่าการขาดไอโอดีน และภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนผิดปกติ (hypothyroidism) ในระหว่างตั้งครรภ์ ไม่เพียงเป็นสาเหตุสำคัญของ ปัญหาพัฒนาการของบุตรช้ากว่าปกติ แต่ยังเพิ่มความ เสี่ยงของปัญหาต่างๆ ได้แก่ การคลอดก่อนกำหนด (preterm delivery) ทารกแรกคลอดน้ำหนักตัวน้อย (LBW) ภาวะทารกน้ำหนักตัวน้อยเมื่อเทียบตาม เกณฑ์อายุครรภ์ (small for gestational age, SGA) รวมถึงเพิ่มความเสี่ยงการเสียชีวิตของทารกด้วย (infant mortality)³⁻⁷ เพื่อป้องกันปัญหาสุขภาพต่างๆ ที่อาจเกิดขึ้นทั้งต่อมารดาและบุตรอันเนื่องมาจากการ ขาดไอโอดีนในระหว่างตั้งครรภ์ จึงมีคำแนะนำโดย WHO/UNICEF/ICCIDD ให้หญิงตั้งครรภ์ควรได้รับ ไอโอดีนปริมาณ 250 ไมโครกรัมต่อวัน และกำหนด มาตรการเสริมในการให้รับประทานยาเม็ดไอโอดีน (iodine supplementation) สำหรับหญิงตั้งครรภ์ใน ประชากรที่มีการขาดไอโอดีนระดับรุนแรง อย่างไรก็ตาม ในทางปฏิบัติคำแนะนำนี้ยังได้นำไปปรับใช้ใน พื้นที่ที่พบปัญหาการขาดไอโอดีนในระดับไม่รุนแรง (มัธยฐานไอโอดีนในปัสสาวะ = 100-150 ไมโครกรัม ต่อลิตร) เช่น ประเทศไทย ซึ่งยังพบปัญหาการขาด ไอโอดีน (มัธยฐานไอโอดีนในปัสสาวะ <150 ไมโครกรัม ต่อลิตร) อยู่มากกว่าร้อยละ 50 ในหญิงตั้งครรภ์ไทย⁸

ในปัจจุบัน รายงานการศึกษาวิจัยผลของการ ให้รับประทานยาเม็ดไอโอดีนในหญิงตั้งครรภ์ทั้งที่ อาศัยอยู่ในพื้นที่ที่มีการขาดไอโอดีนระดับรุนแรงหรือ มีปัญหาคอกพอ และในหญิงตั้งครรภ์ที่ขาดไอโอดีน ระดับไม่รุนแรงต่อผลของการคลอดและการ เจริญเติบโตทางด้านร่างกายของบุตรยังขาดความ

ชัดเจน อีกทั้งยังไม่มี การติดตามผลของการรับประทาน ยาเม็ดไอโอดีนดังกล่าวในระยะยาวด้วย^{6,10-12} นอกจากนี้จากการประมวลผลการศึกษาโดย Farebrother และคณะซึ่งให้คำแนะนำเพิ่มเติมว่าการ ศึกษาวิจัยเกี่ยวกับการให้เสริมไอโอดีนในรูปแบบ ต่างๆ สำหรับกลุ่มประชากรกลุ่มเสี่ยงโดยเฉพาะใน หญิงตั้งครรภ์ต่อการเจริญเติบโตทางกายของบุตร ที่มี ความชัดเจนและทันสมัยยังมีความจำเป็น¹³

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของ การให้ยาเม็ดไอโอดีนปริมาณ 200 ไมโครกรัมต่อวัน ในหญิงตั้งครรภ์ที่ขาดไอโอดีนระดับไม่รุนแรง ต่อผล ของการคลอดและการเจริญเติบโตทางด้านร่างกาย ของบุตรตั้งแต่แรกเกิดจนถึงอายุ 5-6 ปี โดย ทำการศึกษาในรูปแบบ multi-center study ได้แก่ ที่ St Martha's hospital ในประเทศอินเดียและคณะ แพทย์ศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดีในประเทศไทย¹⁴ ทั้งนี้ บทความนี้จะนำเสนอข้อมูลผลการศึกษาเฉพาะ ประเทศไทยเท่านั้น

วิธีการวิจัย

กลุ่มตัวอย่าง

หญิงตั้งครรภ์เดี่ยว สุขภาพดี อายุระหว่าง 18-40 ปี และมีภาวะขาดไอโอดีนระดับไม่รุนแรงที่มา ฝากครรภ์ที่โรงพยาบาลรามาธิบดี จะได้รับการเชิญชวนให้เข้าร่วมการวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่ม ควบคุม (randomized double-blind placebo-controlled trial, RCT) โดยแบ่งเป็นสองกลุ่มคือกลุ่มที่ได้รับยา เม็ดไอโอดีนในรูปของยาเม็ดโพแทสเซียมไอโอไดด์ 200 ไมโครกรัมต่อวัน (Merck, Darmstadt, Germany) และกลุ่มที่ได้รับยาเม็ดหลอก (Merck) ตั้งแต่อายุครรภ์ <14 สัปดาห์ จนกระทั่งคลอด ทั้งนี้ในระหว่างดำเนินการ วิจัย ทั้งผู้วิจัย ทีมวิจัย หญิงตั้งครรภ์และญาติ รวมถึงผู้วิเคราะห์ข้อมูล ไม่ทราบรายละเอียดกลุ่มวิจัย จนกว่าจะดำเนินการวิเคราะห์ข้อมูลแล้วเสร็จ เพื่อลดอคติ (bias) ที่อาจเกิดขึ้น



วิธีการเก็บข้อมูล

เก็บข้อมูลอายุครรภ์มารดาขณะคลอด ข้อมูลทารก ได้แก่ เพศ น้ำหนักตัวแรกคลอด ความยาวตัว และเส้นรอบศีรษะ จากแบบบันทึกข้อมูลการคลอดของโรงพยาบาลรามาริบัติ (medical record) เมื่อบุตรอายุ 1, 2 และ 5-6 ปี ทำการชั่งน้ำหนักโดยใช้เครื่องชั่งน้ำหนักบุคคลระบบดิจิตอล (Tanita, Japan) วัดส่วนสูงโดยใช้เครื่องมือวัดส่วนสูง (stadiometer) และวัดเส้นรอบศีรษะโดยใช้แถบสายวัด (measuring tape)

กำหนดนิยามทารกคลอดก่อนกำหนดโดยพิจารณาจากอายุครรภ์มารดาขณะคลอดน้อยกว่า 37 สัปดาห์¹⁵ น้ำหนักแรกคลอดน้อย (LBW) พิจารณาจากน้ำหนักตัวทารกแรกคลอด <2,500 กรัม¹⁶ น้ำหนักน้อยตามเกณฑ์อายุครรภ์ (small for gestational age, SGA) พิจารณาจากน้ำหนักตัวทารกแรกคลอดน้อยกว่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 10 เมื่อเทียบกับอายุครรภ์และเพศเดียวกันโดยใช้เกณฑ์ของ Alexander¹⁷ คำนวณค่า z-score ของน้ำหนักตามเกณฑ์อายุ (weight for age z-score, WAZ) และความยาวตัว/ส่วนสูงตามเกณฑ์อายุ (length/height for age z-score, HAZ) พิจารณาปัญหาน้ำหนักน้อยกว่าเกณฑ์อายุและความยาวตัว/ส่วนสูงน้อยกว่าเกณฑ์อายุเมื่อค่า z-score น้อยกว่า -2SD โดยอ้างอิงเกณฑ์ WHO Child Growth Standards¹⁸

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

แสดงผลการศึกษาในรูปแบบของ ค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานสำหรับข้อมูลกระจายแบบปกติ และ ค่ามัธยฐาน (เปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 25, 75) สำหรับ

ข้อมูลกระจายแบบไม่ปกติ วิเคราะห์ความแตกต่างค่าเฉลี่ยระหว่างกลุ่มสำหรับข้อมูลบุตรด้วยสถิติ Independent samples t-test หรือ Mann-Whitney Utest วิเคราะห์ค่า Risk ratio ด้วยสถิติ Crosstabs ใช้โปรแกรมสำเร็จรูป SPSS 19.0 (IBM) พิจารณานัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$

การศึกษานี้ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาริบัติ และ Wageningen University และลงทะเบียนในฐานข้อมูล www.ClinicalTrials.gov หมายเลข NCT00791466

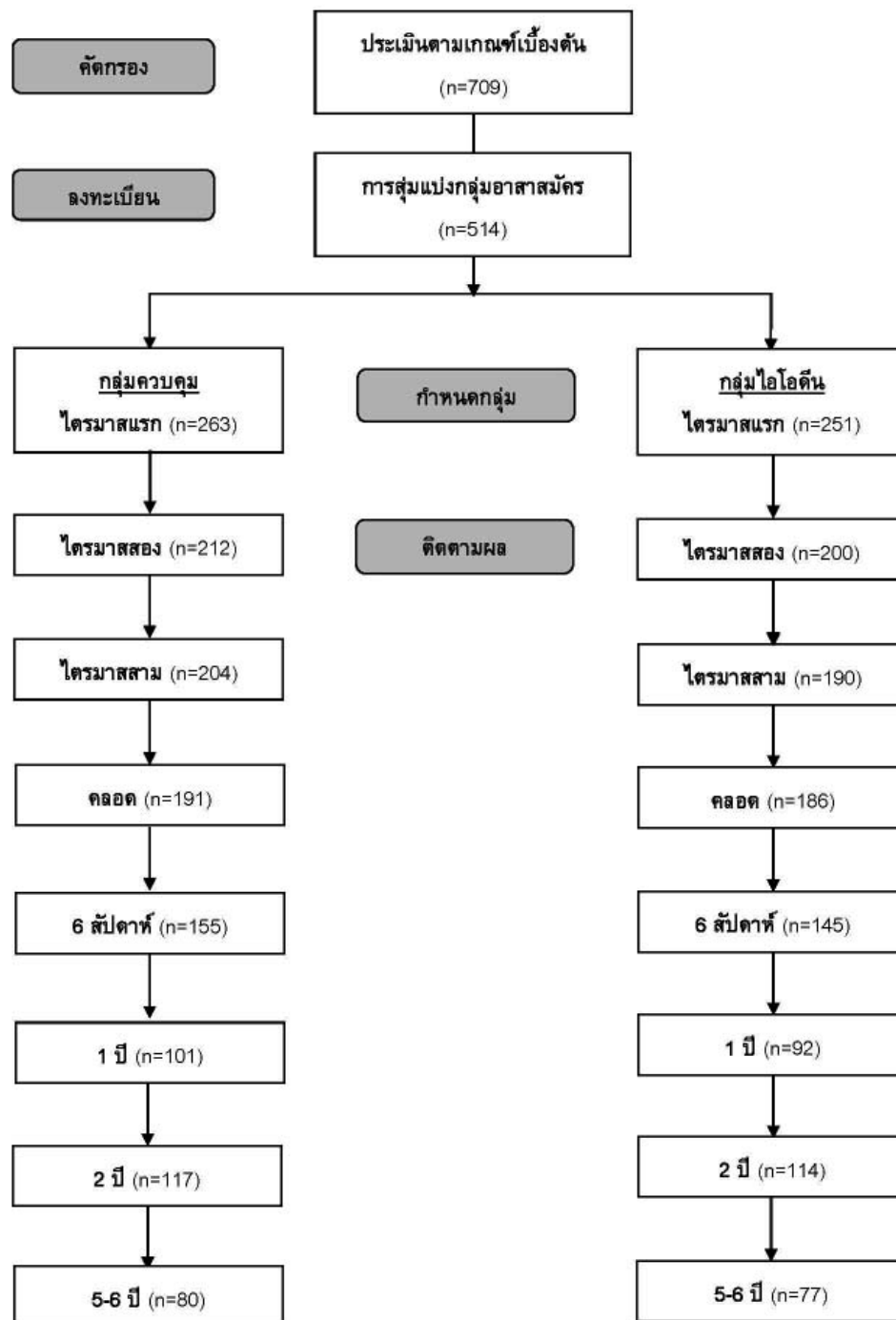
ผลการศึกษา

หญิงตั้งครรภ์จำนวน 514 คน อายุเฉลี่ย 30 ± 5 ปี อายุครรภ์เฉลี่ย 11 สัปดาห์เข้าร่วมการศึกษานี้ (ระยะเวลาทำการศึกษาดังแต่เดือนพฤศจิกายน 2551 ถึงเดือนกรกฎาคม 2559) หญิงตั้งครรภ์มากกว่าครึ่งมีดัชนีมวลกายปกติ (ร้อยละ 57.4 ทั้งสองกลุ่ม) ส่วนใหญ่จบการศึกษาประกาศนียบัตรวิชาชีพชั้นสูงหรือปริญญาตรี (ร้อยละ 51.7 สำหรับกลุ่มควบคุมและร้อยละ 56.2 สำหรับกลุ่มไอโอดีน) ประกอบอาชีพพนักงานบริษัทหรือรับจ้างทั่วไป (ร้อยละ 40.7 สำหรับกลุ่มควบคุมและร้อยละ 43.0 สำหรับกลุ่มไอโอดีน) รายได้ต่อเดือนอยู่ในช่วง 5,000-15,000 บาท (ร้อยละ 65.8 สำหรับกลุ่มควบคุมและร้อยละ 60.2 สำหรับกลุ่มไอโอดีน) ทั้งนี้ข้อมูลทั่วไปของหญิงตั้งครรภ์ไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่ม ($p > 0.05$) (ตารางที่ 1) การสูญเสียอาสาสมัครระหว่างการศึกษา (loss to follow-up) มีจำนวนสะสมสูงหลังคลอดคือร้อยละ 41 (รูปที่ 1)

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของหญิงตั้งครรภ์ (N=514)^a

หญิงตั้งครรภ์	กลุ่มควบคุม (N=263)	กลุ่มไอโอดีน (N=251)
อายุ (ปี) ^b	30 ± 5	30 ± 5
น้ำหนักก่อนตั้งครรภ์ (กิโลกรัม) ^c	52.0 (47.5, 58.0)	52.0 (47.0, 57.0)
ส่วนสูง (เซนติเมตร) ^c	158.0 (155.0, 161.0)	157.0 (155.0, 161.0)
ดัชนีมวลกายก่อนตั้งครรภ์ (กิโลกรัมต่อตารางเมตร) ^c	21.0 (19.1, 23.1)	20.8 (19.3, 23.0)
น้ำหนักต่ำกว่าเกณฑ์ (BMI < 18.5 กก/ม ²)	43 (16.3)	44 (17.5)
น้ำหนักปกติ (BMI = 18.5 – 22.9 กก/ม ²)	151 (57.4)	144 (57.4)
น้ำหนักเกิน (BMI = 23.0 – 24.9 กก/ม ²)	24 (9.1)	28 (11.2)
อ้วน (BMI ≥ 25.0 กก/ม ²)	45 (17.1)	34 (13.5)
อายุครรภ์ที่ประเมินไอโอดีนในปัสสาวะ (สัปดาห์) ^c		
ไตรมาสแรก	11.0 (9.0, 13.0)	11.0 (9.0, 12.0)
ไตรมาสที่สอง	21.0 (20.0, 23.0)	21.0 (20.0, 24.0)
ไตรมาสที่สาม	32.0 (31.0, 34.0)	32.0 (31.0, 34.0)
ระดับการศึกษา		
ไม่ได้รับการศึกษา	4 (1.5)	2 (0.8)
ประถมศึกษา	23 (8.7)	17 (6.8)
มัธยมศึกษา / ประกาศนียบัตรวิชาชีพ	91 (34.6)	82 (32.7)
ปริญญาตรี / ประกาศนียบัตรวิชาชีพชั้นสูง	136 (51.7)	141 (56.2)
ปริญญาโท	8 (3.0)	8 (3.2)
อาชีพ		
แม่บ้าน / ไม่ได้ทำงาน	43 (16.3)	52 (20.7)
ข้าราชการ / พนักงานของรัฐ	69 (26.2)	51 (20.3)
พนักงานบริษัทเอกชน / รับจ้างทั่วไป	107 (40.7)	108 (43.0)
ธุรกิจส่วนตัว	40 (15.2)	38 (15.1)
รายได้ต่อเดือน (บาท)		
< 5,000	38 (14.5)	46 (18.4)
5,000-15,000	173 (65.8)	151 (60.2)
15,001-30,000	41 (15.6)	50 (19.9)
> 30,000	10 (3.8)	3 (1.2)

^aจำนวน (ร้อยละ), ^bค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน, ^cมัธยฐาน (เปอร์เซ็นต์ไทล์ 25, 75)



รูปที่ 1 Flow diagram ของการศึกษา



ตารางที่ 2 แสดงข้อมูลเพศ อายุ และสัดส่วนร่างกายของบุตร ได้แก่ น้ำหนัก ความยาวตัว/ส่วนสูง และเส้นรอบศีรษะ ตั้งแต่แรกเกิดจนถึงอายุ 5-6 ปี พบว่าที่แรกเกิด ทารกที่เกิดจากมารดาที่เป็นกลุ่มควบคุมเป็นทารกเพศหญิง 99 คน และเพศชาย 92 คน ใกล้เคียงกับจำนวนทารกในกลุ่มที่มารดาได้รับไอโอดีน (เพศชาย 97 คน, เพศหญิง 89 คน) ค่ามัธยฐานอายุครรภ์ขณะคลอดเท่ากันทั้งสองกลุ่มคือ 39 สัปดาห์ ($p>0.05$) ค่าเฉลี่ยน้ำหนักแรกเกิด ความยาวตัว และเส้นรอบศีรษะของทารกทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทาง

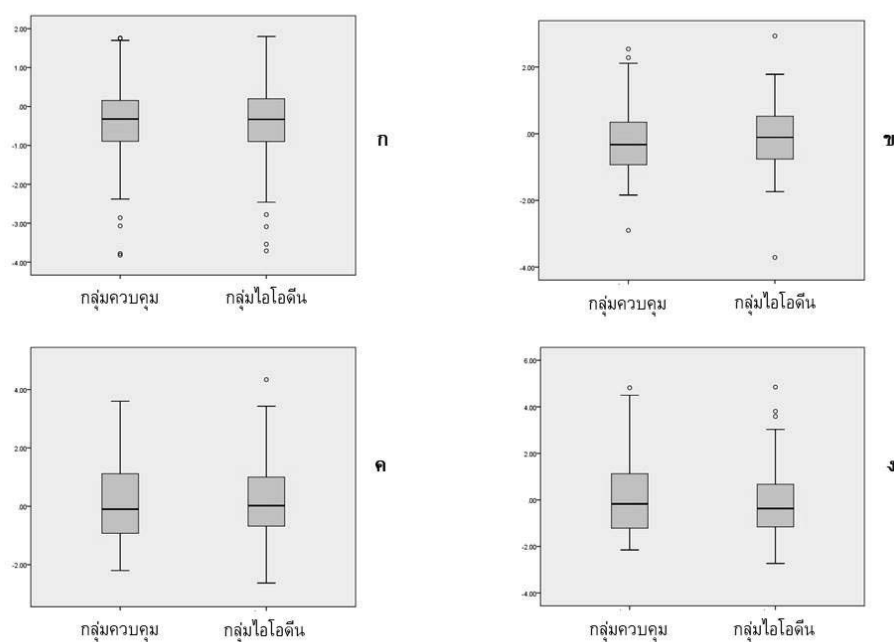
สถิติ ($p>0.05$) เมื่อบุตรอายุ 1, 2 และ 5-6 ปี ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของข้อมูลสัดส่วนร่างกายระหว่างกลุ่ม ($p>0.05$)

ค่าเฉลี่ย z-score น้ำหนักตามเกณฑ์อายุ (WAZ) และค่าเฉลี่ย z-score ความยาวตัว/ส่วนสูงตามเกณฑ์อายุ (HAZ) ของบุตรทั้งสองกลุ่ม ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$) ในทุกช่วงอายุที่ทำการศึกษา (ไม่ได้แสดงข้อมูล) ทั้งนี้ทำการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยดังกล่าวในรูปกราฟ bloxpot ดังแสดงในรูปที่ 2 และ 3

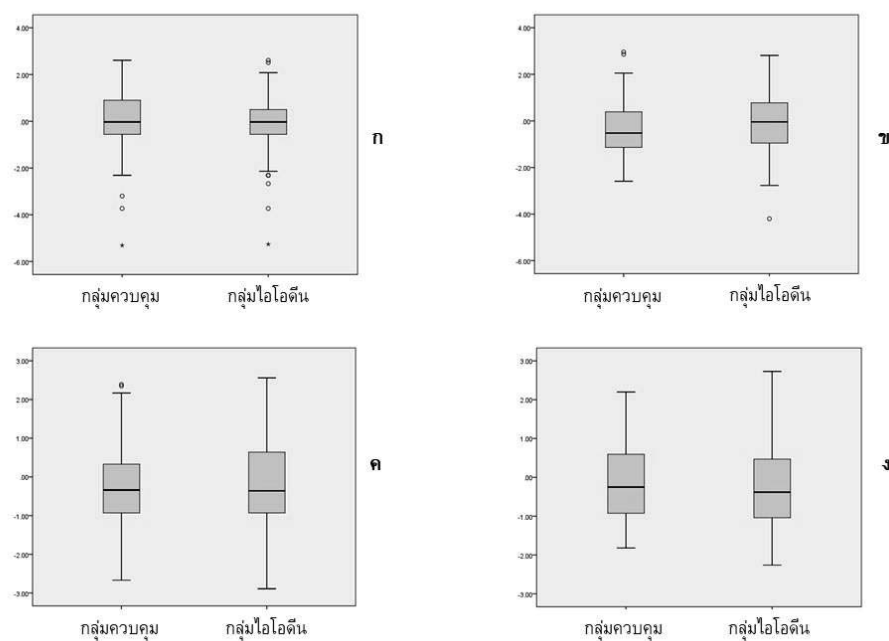
ตารางที่ 2 เพศ, อายุและสัดส่วนร่างกายของบุตร^a

	กลุ่มควบคุม	กลุ่มไอโอดีน	p-value ^d
แรกเกิด	(N=191)	(N=186)	
เพศ (หญิง:ชาย) ^b	99:92	97:89	-
อายุครรภ์มารดา (สัปดาห์) ^c	39 (38, 40)	39 (38, 39)	0.584
น้ำหนัก (กรัม)	3,100 ± 442	3,104 ± 416	0.943
ความยาวตัว (เซนติเมตร)	49.7 ± 2.0	49.7 ± 2.0	0.865
เส้นรอบศีรษะ (เซนติเมตร)	34.0 ± 1.4	34.0 ± 1.4	0.895
อายุ 1 ปี	(N=100)	(N=91)	
เพศ (หญิง:ชาย) ^b	53:47	53:38	-
อายุ (เดือน)	12.6 ± 0.7	12.4 ± 0.6	0.225
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	9.3 ± 1.2	9.3 ± 1.2	0.953
ส่วนสูง (เซนติเมตร)	74.6 ± 3.0	75.0 ± 3.5	0.421
เส้นรอบศีรษะ (เซนติเมตร)	45.2 ± 1.5	45.4 ± 1.5	0.560
อายุ 2 ปี	(N=116)	(N=113)	
เพศ (หญิง:ชาย) ^b	62:54	65:48	-
อายุ (เดือน)	24.9 ± 1.8	24.9 ± 1.9	0.929
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	12.3 ± 2.0	12.3 ± 2.0	0.974
ส่วนสูง (เซนติเมตร)	86.9 ± 4.0	87.0 ± 3.6	0.872
เส้นรอบศีรษะ (เซนติเมตร)	47.6 ± 1.6	47.7 ± 1.5	0.724
อายุ 5-6 ปี	(N=80)	(N=77)	
เพศ (หญิง:ชาย) ^b	45:35	45:32	-
อายุ (ปี)	5.7 ± 0.6	5.6 ± 0.6	0.473
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	21.0 ± 6.2	19.7 ± 4.6	0.158
ส่วนสูง (เซนติเมตร)	113.2 ± 6.4	112.1 ± 6.0	0.245

^aค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน, ^bจำนวน, ^cมัธยฐาน (เปอร์เซ็นไทล์ 25,75), ^dIndependentsamples t-test หรือ Mann-Whitney U test



รูปที่ 2 ค่า z-score น้ำหนักตามเกณฑ์อายุของบุตร (weight for age z-score)
(ก) แรกเกิด (ข) อายุ 1 ปี (ค) อายุ 2 ปี (ง) อายุ 5-6 ปี



รูปที่ 3 ค่า z-score ความยาวตัว/ส่วนสูงตามเกณฑ์อายุของบุตร (length/height for age z-score)
(ก) แรกเกิด (ข) อายุ 1 ปี (ค) อายุ 2 ปี (ง) อายุ 5-6 ปี



ความชุกของปัญหาการคลอดก่อนกำหนด (preterm delivery) และภาวะน้ำหนักแรกคลอด <2,500 กรัม (LBW) ในทารกที่เกิดจากมารดากลุ่มควบคุม (ร้อยละ 4.8 และ 4.0 ตามลำดับ) มีแนวโน้มสูงกว่าในทารกที่มารดาได้รับไอโอดีน (ร้อยละ 3.2 และ 3.2 ตามลำดับ) (ตารางที่ 3) ในทางตรงกันข้าม ความชุกของภาวะน้ำหนักน้อยตามเกณฑ์อายุครรภ์ (SGA) ในทารกที่เกิดจากมารดากลุ่มควบคุม (ร้อยละ 7.7) มีแนวโน้มต่ำกว่าในทารกที่มารดาได้รับไอโอดีน (ร้อยละ 8.8) (ตารางที่ 3) เมื่อบุตรอายุ 1, 2 และ 5-6 ปี มีความชุกของปัญหาน้ำหนักน้อยกว่าเกณฑ์ (WAZ < -2 SD) และส่วนสูงน้อยกว่าเกณฑ์ (HAZ

< -2 SD) ในทารกทั้งสองกลุ่ม คือ อยู่ระหว่างร้อยละ 0.4–3.8 และร้อยละ 0.0–3.1 ตามลำดับ (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 4 แสดงค่า Risk ratio ของการได้รับไอโอดีนเสริมในระหว่างตั้งครรภ์ของมารดาต่อผลของการคลอดและน้ำหนักตัวของบุตร พบว่า การได้รับยาเม็ดไอโอดีนในระหว่างตั้งครรภ์มีแนวโน้มในการช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดปัญหาทารกคลอดก่อนกำหนด (RR=0.97, 95%CI=0.91-1.03) และปัญหาทารกน้ำหนักแรกคลอด <2,500 กรัม (RR=0.98, 95%CI=0.93-1.04) ในขณะที่มีแนวโน้มในการเพิ่มความเสี่ยงของปัญหาทารกน้ำหนักน้อยตามเกณฑ์อายุครรภ์ (RR=1.03, 95%CI=0.94-1.13)

ตารางที่ 3 ความชุกของอัตราการคลอดก่อนกำหนด, น้ำหนักแรกคลอด <2,500 กรัม, น้ำหนักน้อยตามเกณฑ์อายุครรภ์ (SGA), น้ำหนักน้อยกว่าเกณฑ์และความยาวตัว/ส่วนสูงน้อยกว่าเกณฑ์¹

	กลุ่มควบคุม	กลุ่มไอโอดีน
แรกเกิด	(N=191)	(N=186)
คลอดก่อนกำหนด	18 (4.8)	12 (3.2)
น้ำหนักแรกคลอด <2,500 กรัม	15 (4.0)	12 (3.2)
น้ำหนักน้อยตามเกณฑ์อายุครรภ์ (SGA)	29 (7.7)	33 (8.8)
ความยาวตัวน้อยกว่าเกณฑ์	6 (1.6)	7 (1.9)
อายุ 1 ปี	(N=100)	(N=91)
น้ำหนักน้อยกว่าเกณฑ์	1 (0.5)	1 (0.5)
ส่วนสูงน้อยกว่าเกณฑ์ (เตี้ย)	4 (2.1)	5 (2.6)
อายุ 2 ปี	(N=116)	(N=113)
น้ำหนักน้อยกว่าเกณฑ์	1 (0.4)	3 (1.3)
ส่วนสูงน้อยกว่าเกณฑ์ (เตี้ย)	7 (3.1)	6 (2.6)
อายุ 5-6 ปี	(N=80)	(N=77)
น้ำหนักน้อยกว่าเกณฑ์	3 (1.9)	6 (3.8)
ส่วนสูงน้อยกว่าเกณฑ์ (เตี้ย)	0 (0.0)	2 (1.3)

¹จำนวน (ร้อยละ)



ตารางที่ 4 ค่า Risk ratio ของการได้รับไอโอดีนระหว่างตั้งครรภ์ของมารดาต่อผลของการคลอดและน้ำหนักตัวของบุตร (N=377)

	Risk ratio (RR)	95% CI
คลอดก่อนกำหนด	0.97	0.91 - 1.03
น้ำหนักแรกคลอด <2,500 กรัม	0.98	0.93 - 1.04
น้ำหนักน้อยตามเกณฑ์อายุครรภ์(SGA)	1.03	0.94 - 1.13

การอภิปรายผล

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมที่มีขนาดใหญ่เป็นการวิจัยแรกในประเทศไทยที่ติดตามผลของการรับประทานยาเม็ดไอโอดีนเสริมในหญิงตั้งครรภ์ที่ขาดไอโอดีนระดับไม่รุนแรง ต่อผลของการคลอดและการเจริญเติบโตทางด้านร่างกายของบุตรตั้งแต่แรกเกิดจนถึงอายุ 5-6 ปี พบว่า การได้รับยาเม็ดไอโอดีนปริมาณ 200 ไมโครกรัมต่อวัน ในหญิงตั้งครรภ์ไทยที่ขาดไอโอดีนระดับไม่รุนแรง ไม่มีผลต่อการเจริญเติบโตทางด้านร่างกายของบุตรในทุกช่วงอายุที่ทำการศึกษา อย่างไรก็ตามพบแนวโน้มของการช่วยลดความเสี่ยงของปัญหาทารกคลอดก่อนกำหนดและทารกน้ำหนักแรกคลอดน้อยในกลุ่มทารกที่เกิดจากมารดาที่ได้รับไอโอดีนในระหว่างตั้งครรภ์

ผลจากการศึกษานี้พบความชุกของปัญหาทารกคลอดก่อนกำหนดของหญิงตั้งครรภ์ไทยโดยรวมคือร้อยละ 8 ซึ่งต่ำกว่าผลการศึกษาของ Luangkwan และคณะที่พบปัญหานี้ร้อยละ 9.1¹⁹ และรายงานปัญหาทารกคลอดก่อนกำหนดจากทั่วโลกขององค์การอนามัยโลกที่ร้อยละ 9-12 เพียงเล็กน้อยความชุกของปัญหาน้ำหนักแรกคลอด <2,500 กรัมจากการศึกษานี้เป็นร้อยละ 7.2 ซึ่งสอดคล้องกับรายงานการศึกษาของ Winichagoon ที่รายงานว่าประเทศไทยยังประสบปัญหานี้ที่ร้อยละ 8-10⁹ การศึกษานี้ยังพบปัญหาทาร์กน้ำหนักน้อยตามเกณฑ์อายุครรภ์ (SGA) ร้อยละ 16.5 ซึ่งเป็นอัตราที่สูงกว่าเมื่อเทียบกับผลการศึกษาของ

Luangkwan และคณะที่พบปัญหานี้ร้อยละ 12.7¹⁹ และรายงานขององค์การอนามัยโลกที่ร้อยละ 13

การศึกษาการได้รับไอโอดีนต่อการเจริญเติบโตทางด้านร่างกายของบุตรยังมีอยู่อย่างจำกัดและไม่มีผลสรุปที่ชัดเจน การศึกษาในพื้นที่ที่พบปัญหาคอพอกในประเทศแอลจีเรียของ Chaouki และคณะที่ให้หญิงตั้งครรภ์รับประทานน้ำมันเสริมไอโอดีน (lipiodol 0.5 มิลลิลิตร) ก่อนตั้งครรภ์หรือไตรมาสแรกพบว่าช่วยเพิ่มน้ำหนักตัวทารกแรกเกิดได้เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม¹⁰ นอกจากนี้การศึกษาของ Alvarez-Pedrerol และคณะ ชี้ให้เห็นว่ามารดาที่มีค่ามัธยฐานไอโอดีนในปัสสาวะระหว่าง 100-149 ไมโครกรัมต่อลิตร ซึ่งบ่งชี้ภาวะขาดไอโอดีนระดับไม่รุนแรง ช่วยลดความเสี่ยงของปัญหาทาร์กน้ำหนักน้อยตามเกณฑ์อายุครรภ์ (SGA) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR=0.15, 95%CI=0.03-0.76) เมื่อเทียบกับทารกที่เกิดจากมารดาที่มีค่ามัธยฐานไอโอดีนในปัสสาวะ <50 ไมโครกรัมต่อลิตร¹¹ ในทางตรงกันข้ามจากรายงานการศึกษาที่รวบรวมโดย Mason และคณะ ซึ่งรายงานผลการศึกษาในประเทศศรีลังกาและฟิลิปปินส์พบว่าการได้รับน้ำมันเสริมไอโอดีน (iodated oil capsule) กลับส่งผลทำให้ทารกมีน้ำหนักตัวที่ต่ำกว่าเมื่อมีการใช้ร่วมกับเกลือเสริมไอโอดีนที่มีปริมาณไอโอดีนค่อนข้างสูง (75 ส่วนในล้านส่วน)¹² ในขณะที่การศึกษาของ Pretell และคณะ ในพื้นที่ชนบทของประเทศเปรู ไม่พบความแตกต่างของน้ำหนักตัวทารกแรกคลอดเมื่อเปรียบเทียบกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับ



น้ำมันเสริมไอโอดีน (iodized oil) และกลุ่มควบคุม ทั้งนี้พบเพียงแนวโน้มของทารกในกลุ่มไอโอดีนที่มี น้ำหนักตัวแรกคลอดสูงกว่าทารกในกลุ่มควบคุม เล็กน้อย²⁰

ผลการศึกษาวิจัยนี้ให้ผลที่สอดคล้องกันกับการศึกษาของ Pretell และคณะ นั่นคือ ไม่พบความแตกต่างทั้งผลของการคลอดและการเจริญเติบโตทางกายของบุตรทุกช่วงอายุระหว่างกลุ่มไอโอดีนและกลุ่มควบคุม ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากการได้รับยาเม็ดไอโอดีนในหญิงตั้งครรภ์ที่ขาดไอโอดีนไม่รุนแรง ถึงแม้สามารถช่วยเพิ่มปริมาณไอโอดีนในร่างกาย (iodine intake) ได้จริงเมื่อพิจารณาจากค่ามัธยฐานไอโอดีนในปัสสาวะของกลุ่มไอโอดีนที่มีค่าเพิ่มสูงขึ้นอย่างชัดเจนที่ไตรมาสสาม แต่กลับพบว่าปริมาณไทรอยด์ฮอร์โมน (thyroid hormone) ทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันทั้งนี้ไทรอยด์ฮอร์โมนและโกรทฮอร์โมน (growth hormone) ล้วนมีความจำเป็นและเกี่ยวข้องกับการเจริญเติบโตทางด้านร่างกาย²¹⁻²² จากรายงานการศึกษาทั้งในหลอดทดลองและสัตว์ทดลองพบว่า ไทรอยด์ฮอร์โมนมีหน้าที่สำคัญในการช่วยเพิ่มการหลั่งและควบคุมการทำงานของโกรทฮอร์โมนในร่างกาย ซึ่งส่งผลถึงการเจริญเติบโตทางกายโดยตรง²³⁻²⁷ นอกจากนี้ยังมีสารสำคัญอีก 2 ชนิดที่มีส่วนเกี่ยวข้อง ได้แก่ ตัวกระตุ้นการเจริญเติบโตที่มีโครงสร้างคล้ายอินซูลิน (insulin-like growth factor, IGF-1) และโปรตีนตัวจับ IGF-1 ที่เรียกว่า insulin-like growth factor binding protein (IGFBP-3) ด้วยเหตุนี้ การศึกษาในอนาคตหากมีการตรวจวัดปริมาณฮอร์โมนทั้งไทรอยด์ฮอร์โมนและโกรทฮอร์โมน และสารสำคัญต่างๆ เหล่านี้ร่วมด้วย น่าจะสามารถช่วยอธิบายผลการเจริญเติบโตของบุตรภายหลังการได้รับไอโอดีนเสริมในระหว่างตั้งครรภ์ของมารดาได้ชัดเจนมากยิ่งขึ้น

การสูญเสียอาสาสมัครระหว่างการศึกษา (loss to follow-up) จำนวนมากหลังคลอด เนื่องจากหญิงตั้งครรภ์กลับภูมิลำเนาหรือย้ายสถานพยาบาล จนทำให้มีอาสาสมัครที่อายุ 5-6 ปี จำนวนน้อย ซึ่งอาจเป็นข้อจำกัดของการศึกษานี้ อย่างไรก็ตาม จำนวนการสูญเสียดังกล่าวไม่มีความแตกต่างกันระหว่างสองกลุ่มวิจัย และเมื่อทำการรวบรวมผลในภาพรวมทั้งสองพื้นที่การศึกษาแล้วพบว่า มีจำนวนอาสาสมัครเพียงพอสำหรับการวิเคราะห์และแปลผลการศึกษา⁵

สรุปผลการวิจัย

การได้รับยาเม็ดไอโอดีนปริมาณ 200 ไมโครกรัมต่อวันในหญิงตั้งครรภ์ไทยที่ขาดไอโอดีนระดับไม่รุนแรง ตั้งแต่อายุครรภ์ <14 สัปดาห์จนถึงคลอด ไม่มีผลต่อการเจริญเติบโตทางด้านร่างกายของบุตร ผลจากการศึกษานี้พบเพียงแนวโน้มของการช่วยลดความเสี่ยงของปัญหาทารกคลอดก่อนกำหนดและทารกน้ำหนักแรกคลอดน้อยในกลุ่มทารกที่เกิดจากมารดาที่ได้รับไอโอดีน อย่างไรก็ตาม เพื่อลดความเสี่ยงของปัญหาต่างๆ ที่อาจเกิดขึ้นจากการขาดไอโอดีนในระหว่างตั้งครรภ์ มาตรการเสริมนี้จึงยังคงมีความจำเป็นสำหรับหญิงตั้งครรภ์ไทย เนื่องจากมาตรการหลักเรื่องเกลือเสริมไอโอดีนถ้วนหน้าในประเทศไทยยังอยู่ระหว่างการปรับปรุงอย่างต่อเนื่อง

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณหญิงตั้งครรภ์และบุตรทุกคน แพทย์ พยาบาล เจ้าหน้าที่โรงพยาบาลรามาริบัติทีมวิจัยสถาบันโภชนาการ Swiss National Science Foundation และ ETH ผู้ให้การทุนการวิจัย MERCK ผู้สนับสนุนยาเม็ดไอโอดีน



เอกสารอ้างอิง

1. Zimmermann MB. The role of iodine in human growth and development. *Semin Cell Deve Biol.* 2011;22:645-52.
2. Zimmermann MB, Jooste PL, Pandav CS. Iodine-deficiency disorders. *The Lancet.* 2008;372:1251-62.
3. Leung AS, Millar LK, Koonings PP, Montoro M, Mestman JH. Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstet Gynecol.* 1993;81:349-53.
4. Casey BM, Dashe JS, Wells E, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol.* 2005;105:239-45.
5. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid.* 2002;12:63-7.
6. Das SC, Mohammed AZ, Al-Hassan S, Otokwula AA, Isichei UP. Effect of environmental iodine deficiency (EID) on fetal growth in Nigeria. *Indian J Med Res.* 2006;124:535-44.
7. Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, Williams JR, Michell ML, Hermos RJ, et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications for population screening. *J Med Screen.* 2000;7:127-30.
8. WHO/UNICEF/ICCIDD. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. 3rd ed. Geneva: WHO; 2007.
9. Winichagoon P. Thailand nutrition in transition: situation and challenges of maternal and child nutrition. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2013;22:6-15.
10. Chaouki ML, Benmiloud M. Prevention of iodine deficiency disorders by oral administration of lipiodol during pregnancy. *Eur J Endocrinol.* 1994;130:547-51.
11. Alvarez-Pedrerol M, Guxens M, Mendez M, Canet Y, Martorell R, Espada M, et al. Iodine levels and thyroid hormones in healthy pregnant women and birth weight of their offspring. *Eur J Endocrinol.* 2009;160:423-9.
12. Mason JB, Deitchler M, Gilman A, Gillenwater K, Shuaib M, Hotchkiss D, et al. Iodine fortification is related to increased weight-for-age and birthweight in children in Asia. *Food Nutr Bull.* 2002;23:292-308.
13. Farebrother J, Naude CE, Nicol L, Andersson M, Zimmermann MB. Iodised salt and iodine supplements for prenatal and postnatal growth: a rapid scoping of existing systematic reviews. *Nutr J.* 2015;14:89.
14. Gowachirapant S, Jaiswal N, Melse Boonstra A, Galetti V, Stinca S, Mackenzie I, et al. Effect of iodine supplementation in pregnant women on child neuro-development: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:853-63.



15. World Health Organization. Preterm birth overview [Internet]. 2017 [updated 2017 November; cited 2018 March 1]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/>.
16. World Health Organization. Global nutrition targets 2025: low birth weight policy brief [Internet]. 2018 [cited 2018 March 1]. Available from: http://www.who.int/nutrition/publications/globaltargets2025_policybrief_lbwn/en/.
17. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol.* 1996;87:163-8.
18. World Health Organization. The WHO child growth standards [Internet]. 2018 [cited 2018 March 1]. Available from: <http://www.who.int/childgrowth/standards/en/>.
19. Luangkwan S, Vetchapanpasat S, Panditpanitcha P, Yimsabai R, Subhaluksuksakorn P, Loyd RA, et al. Risk factors of small for gestational age and large for gestational age at Buriram hospital. *J Med Assoc Thai.* 2015;98(Suppl.4):S71-8.
20. Pretell EA, Torres T, Zenteno V, Cornejo M. Prophylaxis of endemic goiter with iodized oil in rural Peru: preliminary report of the effect on the development of newborn children. In: Stanbury JB, Kroc RL, eds. *Human development and the thyroid gland*. New York, NY: Plenum Publishing Corporation, 1972:246-65.
21. Laron Z. Interactions between the thyroid hormones and the hormones of the growth hormone axis. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2003;2:244-9.
22. Robson H, Siebler T, Shalet SM, Williams GR. Interactions between GH, IGF-I, glucocorticoids, and thyroid hormones during skeletal growth. *Pediatr Res.* 2002;52:137-47.
23. Ceda GP, Fielder PJ, Donovan SM, Rosenfeld RG, Hoffman AR. Regulation of insulin-like growth factor-binding protein expression by thyroid-hormone in rat Gh3 pituitary-tumor cells. *Endocrinol.* 1992;130:1483-9.
24. Ezzat S, Laks D, Oster J, Melmed S. Growth-hormone regulation in primary fetal and neonatal rat pituitary cell-cultures—the role of thyroid-hormone. *Endocrinol.* 1991;128:937-43.
25. Samuels MH, Wierman ME, Wang C, Ridgway EC. The effect of altered thyroid status on pituitary-hormone messenger ribonucleic-acid concentrations in the rat. *Endocrinol.* 1989;124:2277-82.
26. Crew MD, Spindler SR. Thyroid hormone regulation of the transfected rat growth hormone promoter. *J Biol Chem.* 1986;261:5018-22.
27. Hochberg Z, Bick T, Harel Z. Alterations of human growth-hormone binding by rat-liver membranes during hypothyroidism and hyperthyroidism. *Endocrinol.* 1990;126:325-9.