



## Iodine supplementation in mildly iodine-deficient Thai pregnant women had no beneficial effect on offspring development

Sueppong Gowachirapant<sup>1,2\*</sup>, Suwimol Ruencharoen<sup>3</sup>, Benyachalee Techasaensiri<sup>3</sup>,

Purisa Wecharak<sup>3</sup>, Pattanee Winichagoon<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute of Nutrition, Mahidol University

<sup>2</sup>Division of Human Nutrition, Wageningen University, The Netherlands

<sup>3</sup>Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University

### ABSTRACT

Iodine deficiency during pregnancy causes detrimental effects on the offspring's cognitive function. Supplementation of iodine in pregnant women is recommended worldwide but its long-term consequence is questioned. The objective of this study is to determine the effects of daily 200 µg iodine supplementation in Thai pregnant women on maternal iodine status and neurological development of children. Mildly iodine-deficient (median urinary iodine concentration, mUIC<150 µg/L) pregnant women were randomized to receive daily 200 µg iodine or placebo until term. Maternal UIC and thyroid function were measured throughout the study. For child development test; Neonatal Behavioral Assessment Scale (NBAS) was performed at 6-week; Bayley Scales of Infant Development (BSID)-III was applied at 1 and 2 years; Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPPSI)-III was tested for 5-6 years children intelligence quotient (IQ). Audiogram of 5-6 years old children was obtained using Audiometer (GSI 61). Five hundred and fourteen pregnant women participated in the study (263 in control group and 251 in iodine group) at mean gestational age of 11 weeks. At 3<sup>rd</sup> trimester, two-fold significant increase of maternal mUIC in iodine group was reported ( $p<0.001$ ) while mUIC in placebo group remained unchanged ( $p>0.05$ ). Maternal thyroid function in both groups was stable and within normal range during the study. There were no significant differences in prevalence of maternal thyroid dysfunction between the two groups ( $p>0.05$ ). Median UIC of children was higher than the recommendation (100 µg/L) and no significant differences were seen between the groups at every timepoints ( $p>0.05$ ). All cognitive function scores in children did not differ significantly between groups ( $p>0.05$ ). There were no significant differences in audiogram scores between the two groups ( $p>0.05$ ). Supplementation of 200 µg iodine per day in mildly iodine-deficient Thai pregnant women improved maternal iodine intake but had no effect on long-term child neurodevelopment. However, iodine supplements for pregnant women should continue to be recommended until the impact of universal salt iodization (USI) program on Thai women is clarified.

**Keywords:** Iodine supplementation, Pregnant women, Child development

\*Corresponding author's email: [sueppong.gow@mahidol.ac.th](mailto:sueppong.gow@mahidol.ac.th)

## การเสริมไอโอดีนในหญิงตั้งครรภ์ไทยที่ขาดไอโอดีน ระดับไม่รุนแรงไม่มีผลต่อพัฒนาการของบุตร

สีบพงษ์ กอวชิรพันธ์<sup>1,2\*</sup>, สุวิมล รื่นเจริญ<sup>3</sup>, เบญญาชลี เตชะแสนศิริ<sup>3</sup>, ภูริศา เวชรักษ์<sup>3</sup>, พัชรณี วินิจจะกุล<sup>1</sup>

<sup>1</sup>สถาบันโภชนาการ มหาวิทยาลัยมหิดล

<sup>2</sup>Division of Human Nutrition, Wageningen University, The Netherlands

<sup>3</sup>คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

### บทคัดย่อ

การขาดไอโอดีนระหว่างตั้งครรภ์ส่งผลกระทบต่อสติปัญญาเด็ก มีคำแนะนำอย่างแพร่หลายในการให้ยาเม็ดไอโอดีนเสริมสำหรับหญิงตั้งครรภ์แต่ผลในระยะยาวของการได้รับยาเม็ดไอโอดีนยังไม่ชัดเจน การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของการได้รับยาเม็ดไอโอดีนเสริมปริมาณ 200 ไมโครกรัมต่อวันในหญิงตั้งครรภ์ไทยที่ขาดไอโอดีนระดับไม่รุนแรง ต่อผลของภาวะไอโอดีนในมารดาและพัฒนาการทางสติปัญญาของบุตรหญิงตั้งครรภ์ที่มีภาวะการขาดไอโอดีนไม่รุนแรง (ค่ามัธยฐานปริมาณไอโอดีนในปัสสาวะ <150 ไมโครกรัมต่อลิตร) ได้รับการสุ่มเพื่อรับประทานยาเม็ดไอโอดีนปริมาณ 200 ไมโครกรัมต่อวันหรือยาเม็ดหลอก ตั้งแต่ตั้งครรภ์จนกระทั่งคลอด ตรวจวัดปริมาณไอโอดีนในปัสสาวะและไทรอยด์ฮอร์โมนตลอดการศึกษา ทดสอบพัฒนาการเด็กโดยใช้แบบทดสอบ Neonatal Behavioral Assessment Scale (NBAS) เมื่ออายุ 6 สัปดาห์ ใช้แบบทดสอบ Bayley Scales of Infant Development (BSID)-III เมื่ออายุ 1 และ 2 ปี ใช้แบบทดสอบ Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPPSI)-III เมื่ออายุ 5-6 ปี ตรวจวัดระดับการได้ยินเด็กอายุ 5-6 ปี ด้วยเครื่อง Audiometer รุ่น GSI 61 ผลการศึกษาพบว่า หญิงตั้งครรภ์อายุครรภ์เฉลี่ย 11 สัปดาห์ จำนวน 514 รายเข้าร่วมการศึกษา (กลุ่มควบคุม 263 ราย และกลุ่มไอโอดีน 251 ราย) ที่ไตรมาสสามค่ามัธยฐานปริมาณไอโอดีนในปัสสาวะของหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับไอโอดีนมีค่าเพิ่มขึ้น 2 เท่า ( $p < 0.001$ ) ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาหลอกไม่มีการเปลี่ยนแปลง ( $p > 0.05$ ) ปริมาณไทรอยด์ฮอร์โมนของทั้งสองกลุ่มไม่มีการเปลี่ยนแปลงและอยู่ในช่วงค่าปกติ ความชุกของปัญหาไทรอยด์ผิดปกติในมารดาทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ ) ค่ามัธยฐานปริมาณไอโอดีนในปัสสาวะของเด็กทั้งสองกลุ่มมีค่าสูงกว่าคำแนะนำ (100 ไมโครกรัมต่อลิตร) และไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ ) ในทุกช่วงของการศึกษาคะแนนทดสอบพัฒนาการของเด็กทั้งสองกลุ่มในทุกการทดสอบไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ ) ผลการทดสอบระดับการได้ยินของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ ) โดยสรุปการเสริมยาเม็ดไอโอดีนปริมาณ 200 ไมโครกรัมต่อวันในหญิงตั้งครรภ์ไทยที่ขาดไอโอดีนในระดับไม่รุนแรง ไม่มีผลต่อพัฒนาการทางด้านสติปัญญาของเด็กในระยะยาว อย่างไรก็ตามยังแนะนำให้ดำเนินการมาตรการเสริมนี้ต่อไป จนกว่ามาตรการหลักเรื่องเกลือเสริมไอโอดีนถ้วนหน้าในประเทศไทยจะประสบผลสำเร็จ

คำสำคัญ: การเสริมยาเม็ดไอโอดีน หญิงตั้งครรภ์ พัฒนาการเด็ก

\*Corresponding author's email: [sueppong.gow@mahidol.ac.th](mailto:sueppong.gow@mahidol.ac.th)

## บทนำ

ผู้ป่วยการขาดไอโอดีน (iodine deficiency, ID) ส่งผลกระทบต่อสุขภาพในทุกระดับ โดยเฉพาะในหญิงตั้งครรภ์ รายงานการศึกษาจำนวนมากบ่งชี้ว่าการขาดไอโอดีนในระหว่างตั้งครรภ์ทำให้พัฒนาการทางด้านสติปัญญาของบุตรช้ากว่าปกติ ถึงแม้จะเป็นการขาดไอโอดีนระดับไม่รุนแรง (mild ID) ก็ตาม<sup>1</sup> ทั้งนี้เพื่อเป็นการป้องกันปัญหาสุขภาพต่างๆ ที่เกิดจากการขาดไอโอดีนในระหว่างตั้งครรภ์ที่อาจเกิดขึ้นกับทั้งมารดาและบุตร WHO/UNICEF/ICCIDD จึงแนะนำให้หญิงตั้งครรภ์ได้รับไอโอดีนที่เพียงพอปริมาณ 250 ไมโครกรัมต่อวัน และเฝ้าระวังภาวะไอโอดีนของหญิงตั้งครรภ์โดยการตรวจปริมาณไอโอดีนในปัสสาวะ (urinary iodine concentration, UIC) โดยกำหนดค่ามัธยฐานปริมาณไอโอดีนในปัสสาวะ (median UIC) ในประชากรหญิงตั้งครรภ์มากกว่าหรือเท่ากับ 150 ไมโครกรัมต่อลิตร และกำหนดมาตรการเสริมในรูปของการให้ยาเม็ดไอโอดีนเสริม (iodine supplementation) สำหรับหญิงตั้งครรภ์ในประชากรที่มีภาวะการขาดไอโอดีนระดับรุนแรง<sup>2</sup> สำหรับประเทศไทย จากข้อมูลสถิติการเฝ้าระวังการขาดไอโอดีนของหญิงตั้งครรภ์ไทยโดยกระทรวงสาธารณสุข ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2543-2552 พบว่าหญิงตั้งครรภ์ไทยยังเผชิญปัญหาการขาดไอโอดีนในระดับไม่รุนแรง (mUIC=100-150 µg/L) และมีความชุกของปัญหา (mUIC<150 µg/L) อยู่มากกว่าร้อยละ 50<sup>3</sup>

มีความพยายามในการศึกษาวิจัยผลของการให้ยาเม็ดไอโอดีนเสริมในหญิงตั้งครรภ์ที่ขาดไอโอดีนระดับไม่รุนแรงในหลายประเทศแถบทวีปยุโรป แต่เป็นการศึกษาที่มีขนาดตัวอย่างค่อนข้างเล็ก<sup>4</sup> ผลการศึกษาพบว่า การได้รับยาเม็ดไอโอดีนเสริมในหญิงตั้งครรภ์สามารถช่วยเพิ่มระดับไอโอดีนในปัสสาวะ ลดขนาดของต่อมไทรอยด์ และลดปริมาณไทโรโกลบูลิน (thyroglobulin, Tg) ของมารดาได้อย่างเห็นได้ชัด

อย่างไรก็ตาม ไม่เห็นผลที่ชัดเจนของปริมาณไทรอยด์ฮอร์โมนของทั้งมารดาและบุตร รวมไปถึงผลของพัฒนาการบุตรในระยะยาวและความปลอดภัยจากการได้รับยาเม็ดไอโอดีนเสริมในระหว่างตั้งครรภ์ยังขาดความชัดเจน

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของการให้ยาเม็ดไอโอดีนเสริมปริมาณ 200 ไมโครกรัมต่อวันในหญิงตั้งครรภ์ที่ขาดไอโอดีนระดับไม่รุนแรงต่อผลของภาวะไอโอดีนและไทรอยด์ฮอร์โมนในมารดาและบุตร และผลระยะยาวต่อพัฒนาการทางสติปัญญาของบุตรทั้งนี้ ทำการศึกษาในรูปแบบ multi-center study ได้แก่ ที่ St Martha's hospital ในประเทศอินเดียและคณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดีในประเทศไทย อย่างไรก็ตาม บทความนี้จะนำเสนอข้อมูลผลการศึกษาเฉพาะประเทศไทยเท่านั้น

## วิธีการวิจัย

### กลุ่มตัวอย่าง

หญิงตั้งครรภ์เดี่ยว สุขภาพดี อายุระหว่าง 18-40 ปี และมีภาวะขาดไอโอดีนระดับไม่รุนแรงที่มาฝากครรภ์ที่โรงพยาบาลรามาธิบดี จะได้รับการเชิญชวนให้เข้าร่วมการวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized double-blind placebo-controlled trial, RCT) โดยแบ่งเป็นสองกลุ่มคือกลุ่มที่ได้รับยาเม็ดไอโอดีนเสริมในรูปของยาเม็ดโพแทสเซียมไอโอไดด์ 200 ไมโครกรัมต่อวัน (Merck, Darmstadt, Germany) และกลุ่มที่ได้รับยาเม็ดหลอก (Merck) ตั้งแต่อายุครรภ์ <14 สัปดาห์ จนกระทั่งคลอด ทั้งนี้ในระหว่างดำเนินการวิจัย ทั้งผู้วิจัย ทีมวิจัย หญิงตั้งครรภ์และญาติ รวมถึงผู้วิเคราะห์ข้อมูล ไม่ทราบรายละเอียดกลุ่มวิจัยจนกว่าจะดำเนินการวิเคราะห์ข้อมูลแล้วเสร็จ เพื่อลดอคติ (bias) ที่อาจเกิดขึ้น



## วิธีการเก็บข้อมูล

ตรวจวัดปริมาณไอโอดีนในปัสสาวะโดยวิธี Pino modification of the Sandell-Kolthoff reaction<sup>6</sup> และไทรอยด์ฮอร์โมนโดยวิธี enzyme-labeled chemiluminescent competitive immunoassay (IMMULITE 2000, Siemens, Germany) ตลอดจนการศึกษาทดสอบพัฒนาการบุตรโดยใช้แบบทดสอบ Neonatal Behavioral Assessment Scale (NBAS)<sup>7</sup> เมื่ออายุ 6 สัปดาห์หลังคลอด ใช้แบบทดสอบ Bayley Scales of Infant Development (BSID)-III<sup>8</sup> เมื่ออายุ 1 และ 2 ปี ใช้แบบทดสอบ Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPPSI)-III<sup>9</sup> เมื่ออายุ 5-6 ปี ตรวจวัดระดับการได้ยิน ด้วยเครื่อง Audiometer รุ่น GSI 61 (Grason-Stadler, Eden Prairie, USA)

## การวิเคราะห์ข้อมูล

แสดงผลการศึกษาในรูปของ ค่าเฉลี่ย  $\pm$  ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานสำหรับข้อมูลกระจายแบบปกติ และค่ามัธยฐาน (เปอร์เซ็นไทล์ที่ 25, 75) สำหรับข้อมูลกระจายแบบไม่ปกติ วิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างกลุ่มมารดาตลอดการศึกษาด้วยสถิติ Linear Mixed Models (LMM) หรือ Generalized Linear Mixed Models (GLMM) วิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างกลุ่มสำหรับข้อมูลบุตรด้วยสถิติ Mann-Whitney Utest ใช้โปรแกรมสำเร็จรูป SPSS 19.0 (IBM) พิจารณานัยสำคัญทางสถิติที่  $p < 0.05$

## ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของหญิงตั้งครรภ์ (n=514)<sup>a</sup>

หญิงตั้งครรภ์	กลุ่มควบคุม (N=263)	กลุ่มไอโอดีน (N=251)
อายุ (ปี) <sup>b</sup>	30 $\pm$ 5	30 $\pm$ 5
น้ำหนักก่อนตั้งครรภ์ (กิโลกรัม) <sup>c</sup>	52.0 (47.5, 58.0)	52.0 (47.0, 57.0)
ส่วนสูง (เซนติเมตร) <sup>c</sup>	158.0 (155.0, 161.0)	157.0 (155.0, 161.0)

การศึกษานี้ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี และ Wageningen University และลงทะเบียนในฐานข้อมูล [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov) หมายเลข NCT00791466

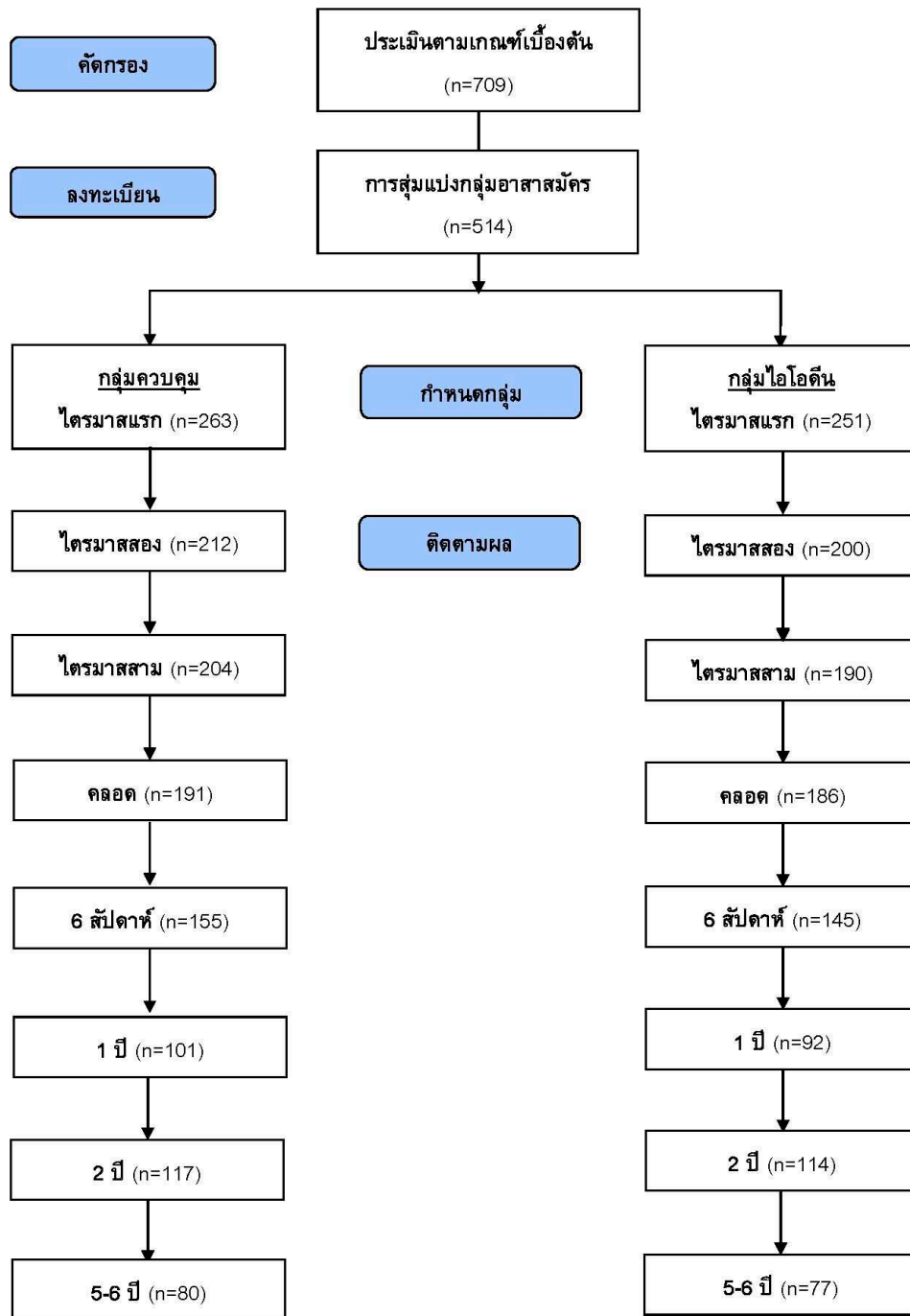
## ผลการศึกษาและอภิปรายผล

หญิงตั้งครรภ์จำนวน 514 คน (กลุ่มควบคุม 263 ราย และกลุ่มไอโอดีน 251 ราย) อายุเฉลี่ย  $30 \pm 5$  ปี อายุครรภ์เฉลี่ย 11 สัปดาห์เข้าร่วมการศึกษานี้ (ตารางที่ 1) หญิงตั้งครรภ์มากกว่าครึ่งมีดัชนีมวลกายปกติ (ร้อยละ 57.4 ทั้งสองกลุ่ม) ค่ามัธยฐานอายุครรภ์ที่ประเมินไอโอดีนในปัสสาวะในไตรมาสแรก ไตรมาสที่สอง และสามของทั้งสองกลุ่ม เท่ากับ 11, 21 และ 32 สัปดาห์ ตามลำดับ 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 ( $p > 0.05$ ) การสูญเสียอาสาสมัครระหว่างการศึกษ (loss to follow-up) มีจำนวนสะสมสูงหลังคลอดคือร้อยละ 41 (รูปที่ 1)

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของหญิงตั้งครรภ์ (n=514)<sup>a</sup> (ต่อ)

หญิงตั้งครรภ์	กลุ่มควบคุม (N=263)	กลุ่มไอโอดีน (N=251)
ดัชนีมวลกายก่อนตั้งครรภ์ (กิโลกรัมต่อตารางเมตร) <sup>c</sup>	21.0 (19.1, 23.1)	20.8 (19.3, 23.0)
น้ำหนักต่ำกว่าเกณฑ์ (BMI < 18.5 กก/ม <sup>2</sup> )	43 (16.3)	44 (17.5)
น้ำหนักปกติ (BMI = 18.5 – 22.9 กก/ม <sup>2</sup> )	151 (57.4)	144 (57.4)
น้ำหนักเกิน (BMI = 23.0 – 24.9 กก/ม <sup>2</sup> )	24 (9.1)	28 (11.2)
อ้วน (BMI ≥ 25.0 กก/ม <sup>2</sup> )	45 (17.1)	34 (13.5)
อายุครรภ์ที่ประเมินไอโอดีนในปัสสาวะ (สัปดาห์) <sup>c</sup>		
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)

<sup>a</sup>จำนวน (ร้อยละ), <sup>b</sup>ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน, <sup>c</sup>มัธยฐาน (เปอร์เซ็นต์ไทล์ 25, 75)



รูปที่ 1 Flow diagram ของการศึกษา

ค่ามัธยฐานปริมาณไอโอดีนในปัสสาวะในไตรมาสแรกทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p>0.05$ ) ที่ไตรมาสสามค่ามัธยฐานปริมาณไอโอดีนในปัสสาวะของทั้งสองกลุ่มมีปริมาณเพิ่มขึ้น โดยเพิ่มจาก 110.1 เป็น 154.6 ไมโครกรัมต่อลิตรสำหรับกลุ่มควบคุม และเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p<0.001$ ) จาก 112.0 เป็น 233.3 ไมโครกรัม

ต่อลิตรสำหรับกลุ่มไอโอดีน (ตารางที่ 2) ความชุกของปัญหาการขาดไอโอดีน ( $mUIC<150 \mu g/L$ ) ในกลุ่มควบคุมและไอโอดีนที่ไตรมาสสาม เป็นร้อยละ 47.6 และ 31.6 ตามลำดับและความชุกของปัญหาการได้รับไอโอดีนเกิน ( $mUIC>500 \mu g/L$ ) ในกลุ่มควบคุมและไอโอดีน เป็นร้อยละ 2 และ 7 ตามลำดับ (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ปริมาณไอโอดีนในปัสสาวะของหญิงตั้งครรภ์ (ไมโครกรัมต่อลิตร)<sup>1</sup>

	ไตรมาสแรก		ไตรมาสสอง		ไตรมาสสาม	
	กลุ่มควบคุม	กลุ่มไอโอดีน	กลุ่มควบคุม	กลุ่มไอโอดีน	กลุ่มควบคุม	กลุ่มไอโอดีน
ค่ามัธยฐาน <sup>2</sup>	110.1	112.0	143.8	223.9	154.6	233.3
(P25, P75)	(69.2, 172.2)	(75.2, 165.0)	(86.3, 237.3)	(132.3, 345.7)	(107.9, 212.4)	(140.0, 314.8)
> 500	2 (0.8)	2 (0.8)	0 (0.0)	13 (7.8)	3 (1.6)	12 (7.0)
150- 500	92 (35.0)	80 (32.3)	70 (46.1)	106 (63.5)	94 (50.8)	105 (61.4)
100- 149	51 (19.6)	64 (25.8)	34 (22.4)	24 (14.4)	47 (25.4)	35 (20.5)
50 -99	87 (33.5)	77 (31.0)	39 (25.7)	20 (12.0)	34 (18.4)	15 (8.8)
< 50	28 (10.8)	25 (10.1)	9 (5.9)	4 (2.4)	7 (3.8)	4 (2.3)

<sup>1</sup>จำนวน (ร้อยละ), <sup>2</sup>linear mixed models ( $p=0.000$ )

ปริมาณไทรอยด์ฮอร์โมนของหญิงตั้งครรภ์ทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p>0.05$ ) ตลอดการศึกษา (ตารางที่ 3) ยกเว้นที่ 6 สัปดาห์ (ไม่ได้แสดงข้อมูล) ปริมาณไทโรโกลบูลินในกลุ่มควบคุม (9.51 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร) มีปริมาณสูงกว่ากลุ่มไอโอดีน (7.94 นาโนกรัมต่อ

มิลลิลิตร) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p<0.05$ ) ความชุกของปัญหาความผิดปกติของไทรอยด์ฮอร์โมน (thyroid dysfunction) ในมารดาทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p>0.05$ ) ตลอดการศึกษา (ตารางที่ 4)



ตารางที่ 3 ปริมาณไทรอยด์ฮอร์โมนของหญิงตั้งครรภ์<sup>1</sup>

	ไตรมาสแรก		ไตรมาสสอง		ไตรมาสสาม		p-value <sup>3</sup>
	กลุ่มควบคุม	กลุ่มไฮไอโอดีน	กลุ่มควบคุม	กลุ่มไฮไอโอดีน	กลุ่มควบคุม	กลุ่มไฮไอโอดีน	
TSH (mIU/L)	1.11 (0.67, 1.72)	1.00 (0.56, 1.75)	1.24 (0.78, 1.71)	1.22 (0.78, 1.79)	1.30 (0.84, 1.80)	1.13 (0.71, 1.72)	0.952
Elevated <sup>2</sup>	26 (10.1)	24 (9.8)	7 (4.2)	13 (7.5)	4 (2.3)	7 (4.5)	0.375
Low <sup>2</sup>	13 (9.9)	13 (5.2)	4 (1.5)	5 (2.0)	4 (1.5)	7 (2.8)	0.416
FT4 (ng/dL)	1.07 (0.95, 1.18)	1.08 (0.98, 1.20)	0.81 (0.74, 0.88)	0.78 (0.72, 0.88)	0.79 (0.71, 0.87)	0.77 (0.68, 0.84)	0.490
< 0.89	35 (13.6)	24 (10.0)	128 (79.0)	137 (78.3)	147 (79.5)	138 (85.7)	0.376
> 1.76	2 (0.8)	7 (2.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
TT4 (nmol/L)	117.0 (102.0, 135.0)	118.0 (101.0, 138.0)	116.0 (102.0, 131.0)	114.0 (102.0, 129.0)	116.5 (101.0, 131.0)	113.0 (99.7, 129.0)	0.564
< 87	19 (7.3)	19 (7.7)	11 (6.6)	21 (12.0)	15 (8.2)	15 (9.3)	0.305
> 241.5	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
FT3 (pg/mL)	3.21 (2.77, 3.69)	3.13 (2.70, 3.58)	3.22 (2.87, 3.74)	3.35 (2.82, 3.99)	3.38 (2.90, 3.85)	3.32 (2.96, 3.85)	0.519
< 1.8	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.7)	2 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.7)	-
> 4.2	27 (10.3)	21 (8.4)	18 (6.8)	20 (8.0)	28 (10.6)	17 (6.8)	0.323
TT3 (nmol/L)	1.85 (1.54, 2.19)	1.85 (1.56, 2.16)	2.34 (2.00, 2.68)	2.38 (2.03, 2.77)	2.42 (2.13, 2.86)	2.44 (2.12, 2.74)	0.923
< 1.3	22 (8.4)	23 (9.3)	2 (1.2)	2 (1.1)	1 (0.5)	1 (0.6)	-
> 2.6	20 (7.6)	25 (10.0)	52 (19.8)	59 (23.5)	75 (28.5)	62 (24.7)	0.877
Tg (ng/mL)	9.57 (6.35, 17.00)	9.38 (4.63, 16.58)	10.40 (5.58, 15.90)	8.60 (4.63, 15.50)	11.90 (6.35, 22.30)	9.78 (5.46, 18.10)	0.269
> 38.5	11 (4.6)	11 (4.7)	10 (6.6)	7 (4.2)	18 (10.3)	9 (6.0)	0.184

<sup>1</sup>ค่ามีพื้นฐาน (เปอร์เซ็นต์ไทล์ 25, 75) หรือ จำนวน(ร้อยละ), <sup>2</sup>trimester-specific reference ranges, <sup>3</sup>linear mixed models หรือ generalized linear mixed models



#### ตารางที่ 4 ความชุกของภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนผิดปกติ<sup>1</sup>

ไทรอยด์ฮอร์โมนผิดปกติ <sup>2</sup>	ไตรมาสแรก		ไตรมาสสอง		ไตรมาสสาม		p-value <sup>3</sup>
	กลุ่มควบคุม	กลุ่มไอโอดีน	กลุ่มควบคุม	กลุ่มไอโอดีน	กลุ่มควบคุม	กลุ่มไอโอดีน	
Hyperthyroidism	12 (4.6)	13 (5.2)	4 (2.4)	4 (2.1)	4 (2.1)	7 (4.0)	0.715
Overt hyperthyroidism	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
Subclinical hyperthyroidism	12 (4.6)	12 (4.8)	4 (2.4)	4 (2.1)	4 (2.1)	7 (4.0)	-
Hypothyroidism	26 (9.9)	24 (9.6)	6 (3.6)	13 (7.2)	4 (2.1)	7 (4.0)	0.708
Overt hypothyroidism	4 (1.5)	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	-
Subclinical hypothyroidism	22 (8.4)	22 (8.8)	6 (3.6)	11 (6.1)	4 (2.1)	6 (3.4)	-
Isolated hypothyroxinemia	15 (5.7)	17 (6.8)	11 (6.4)	19 (10.4)	14 (7.3)	13 (7.4)	0.609

<sup>1</sup>จำนวน (ร้อยละ), <sup>2</sup>overt hyperthyroidism: low TSH + high TT4; subclinical hyperthyroidism: low TSH + normal TT4; overt hypothyroidism: high TSH + low TT4; subclinical hypothyroidism: high TSH + normal TT4; isolated hypothyroxinemia: normal TSH + low TT4, <sup>3</sup>generalized linear mixed models

ค่ามัธยฐานปริมาณไอโอดีนในปัสสาวะของเด็กทั้งสองกลุ่มมีค่าสูงกว่าค่าแนะนำ (100 ไมโครกรัมต่อลิตร) และไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p>0.05$ ) ในทุกช่วงอายุที่ศึกษาปริมาณไทรอยด์ฮอร์โมนทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p>0.05$ ) ยกเว้นที่ 6 สัปดาห์หลังคลอดพบว่าปริมาณ total T4 (TT4) ในบุตรที่แม่ได้รับไอโอดีน (83.2 นาโนโมลต่อลิตร) มีค่าสูงกว่าในบุตรที่แม่เป็นกลุ่มควบคุม (78.1 นาโนโมลต่อลิตร) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p<0.05$ ) ในขณะที่เมื่อบุตรอายุ 2 ปี พบว่าปริมาณ thyroid-stimulating hormone

(TSH) ในบุตรที่แม่ได้รับไอโอดีน (0.8 mIU/L) มีค่าต่ำกว่าในบุตรที่แม่เป็นกลุ่มควบคุม (0.9 mIU/L) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p<0.05$ ) (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 6 แสดงคะแนนผลการทดสอบพัฒนาการด้วยแบบทดสอบประเภทต่างๆ ตามวัยของบุตร พบว่า คะแนนการทดสอบพัฒนาการของบุตรทุกประเภททั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p>0.05$ ) ผลการทดสอบระดับการได้ยินของบุตรทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p>0.05$ ) (ไม่ได้แสดงข้อมูล)

ตารางที่ 5 ปริมาณไอโอดีนในปัสสาวะและไทรอยด์ฮอร์โมนของบุตร<sup>1</sup>

	n	6 สัปดาห์	n	1 ปี	n	2 ปี	n	5-6 ปี
<b>UIC, µg/L</b>								
กลุ่มควบคุม	84	187.5 (134.6, 303.5)	64	272.6 (183.4, 439.6)	86	222.7 (157.7, 325.8)	78	260.1 (178.3, 311.0)
กลุ่มไอโอดีน	97	184.8 (113.1, 308.0)	58	239.3 (135.8, 389.3)	82	230.6 (148.2, 297.9)	77	243.0 (153.6, 354.1)
<b>TT4, nmol/L</b>								
กลุ่มควบคุม	120	78.1 (54.1, 95.2)	86	60.8 (45.0, 88.7)	107	62.6 (47.3, 80.0)	77	83.3 (68.9, 100.3)
กลุ่มไอโอดีน	114	83.2 (64.8, 101.3)*	75	58.5 (41.1, 81.8)	103	64.0 (49.0, 84.0)	76	80.0 (69.6, 92.7)
<b>TSH, mIU/L</b>								
กลุ่มควบคุม	119	1.4 (0.8, 2.2)	86	0.8 (0.6, 1.0)	107	0.9 (0.6, 1.1)	77	0.9 (0.7, 1.2)
กลุ่มไอโอดีน	115	1.4 (0.8, 2.4)	75	0.7 (0.6, 1.0)	103	0.8 (0.6, 1.0)*	76	0.9 (0.7, 1.1)

<sup>1</sup>ค่ามัธยฐาน (เปอร์เซ็นต์ไทล์ 25, 75)ตารางที่ 6 คะแนนผลการทดสอบพัฒนาการของบุตร<sup>1</sup>

	<b>NBAS<sup>2</sup></b>		<b>BSID-III<sup>3</sup></b>			<b>WPPSI-III<sup>4</sup></b>		
	n	6 สัปดาห์	n	1 ปี	n	2 ปี	n	5-6 ปี
	<b>Habituation</b>		<b>Cognitive</b>			<b>Verbal IQ</b>		
กลุ่มควบคุม	19	7.8 (6.8, 8.5)	92	42.0 (39.2, 43.0)	110	62.0 (59.0, 65.0)	79	90.0 (85.0, 98.0)
กลุ่มไอโอดีน	25	7.0 (5.8, 8.3)	85	42.0 (40.0, 45.5)	108	62.0 (59.0, 64.0)	77	91.0 (85.0, 98.0)
	<b>Social-interactive</b>		<b>Language, receptive</b>			<b>Performance IQ</b>		
กลุ่มควบคุม	72	6.9 (6.0, 8.1)	90	12.0 (11.0, 12.0)	108	25.0 (23.0, 28.0)	79	103.0 (93.0, 114.0)
กลุ่มไอโอดีน	79	7.4 (6.4, 8.0)	85	12.0 (11.0, 13.0)	107	26.0 (24.0, 29.00)	77	101.0 (94.5, 110.0)

ตารางที่ 6 คะแนนผลการทดสอบพัฒนาการของบุตร<sup>1</sup> (ต่อ)

	Motor system		Language, expressive				Processing speed	
กลุ่มควบคุม	77	5.8 (5.2, 6.4)	90	13.0 (12.0, 15.0)	104	29.0 (26.0, 31.0)	79	116.0 (104.0, 125.0)
กลุ่มไอโอดีน	88	6.0 (5.4, 6.6)	85	13.0 (11.0, 14.0)	104	29.0 (26.0, 31.0)	77	116.0 (104.0, 125.0)
	State organization		Language, combined				Full scale IQ	
กลุ่มควบคุม	56	3.8 (3.0, 4.2)	90	25.0 (23.0, 27.0)	104	54.0 (49.0, 58.0)	79	98.0 (91.0, 103.0)
กลุ่มไอโอดีน	59	3.8 (2.8, 4.0)	85	25.0 (23.0, 28.0)	104	55.0 (50.0, 60.0)	77	96.0 (91.0, 104.0)
	State regulation		Fine motor					
กลุ่มควบคุม	44	4.0 (2.8, 4.7)	90	29.0 (27.0, 30.0)	108	38.0 (36.0, 39.0)		
กลุ่มไอโอดีน	46	3.8 (3.3, 4.3)	85	29.0 (28.0, 30.0)	106	37.0 (36.0, 39.0)		
	Autonomic system		Gross motor					
กลุ่มควบคุม	76	6.7 (5.3, 7.3)	90	41.0 (38.0, 44.0)	107	54.0 (52.0, 56.0)		
กลุ่มไอโอดีน	74	6.5 (5.7, 7.3)	84	41.0 (38.0, 44.0)	104	54.0 (52.0, 55.0)		
	Reflexes		Motor, combined					
กลุ่มควบคุม	80	3.0 (2.0, 4.0)	90	70.0 (67.0, 73.0)	107	92.0 (90.0, 94.0)		
กลุ่มไอโอดีน	80	3.0 (2.0, 4.0)	84	70.0 (66.0, 73.0)	103	91.0 (89.0, 93.0)		

<sup>1</sup>ค่ามัธยฐาน (เปอร์เซ็นไทล์ 25, 75), <sup>2</sup>Average scores, <sup>3</sup>Raw scores, <sup>4</sup>Scaled scores

### การอภิปรายผล

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมที่มีขนาดใหญ่เป็นการวิจัยแรกที่ติดตาม

ผลของการได้รับยาเม็ดไอโอดีนเสริมในหญิงตั้งครรภ์ที่ขาดไอโอดีนระดับไม่รุนแรง ต่อผลของพัฒนาการบุตรในระยะยาวจนถึงอายุ 5-6 ปี พบว่า การได้รับยา



เม็ดไอโอดีนเสริมปริมาณ 200 ไมโครกรัมต่อวันในหญิงตั้งครรภ์ไทยที่ขาดไอโอดีนระดับไม่รุนแรง มีความปลอดภัย และช่วยเพิ่มปริมาณไอโอดีนในปัสสาวะของมารดาได้ แต่ไม่ทำให้ระบบการทำงานของต่อมไทรอยด์และคะแนนการทดสอบพัฒนาการของบุตรดีขึ้นแม้ว่าการสูญเสียอาสาสมัครระหว่างการศึกษามีจำนวนมากหลังคลอด อันเนื่องมาจากหญิงตั้งครรภ์เดินทางกลับภูมิลำเนาหรือย้ายโรงพยาบาลจนทำให้มีจำนวนอาสาสมัครน้อยในช่วงการติดตามผลที่อายุ 5-6 ปี อย่างไรก็ตามจำนวนการสูญเสียดังกล่าวไม่มีความแตกต่างกันระหว่างสองกลุ่มวิจัย และเมื่อทำการรวบรวมผลในภาพรวมทั้งสองพื้นที่การศึกษาแล้วพบว่ามีความปลอดภัยเพียงพอสำหรับการวิเคราะห์และแปลผลการศึกษา<sup>5</sup>

การศึกษานี้บ่งชี้ว่าหญิงตั้งครรภ์ไทยยังประสบปัญหาการขาดไอโอดีนระดับไม่รุนแรง ( $mUIC < 150 \mu g/L$ ) อย่างชัดเจน โดยพิจารณาจากปริมาณไอโอดีนในปัสสาวะเฉลี่ยที่ไตรมาสแรกเท่ากับ 111 ไมโครกรัมต่อลิตร สอดคล้องกับผลการศึกษา ก่อนหน้าของ Gowachirapant และคณะ<sup>10</sup> ที่รายงานปริมาณไอโอดีนในปัสสาวะของหญิงตั้งครรภ์ไทยที่อาศัยอยู่ในกรุงเทพมหานครและปริมณฑลจำนวน 302 ราย เท่ากับ 108 ไมโครกรัมต่อลิตร ภายหลังจากได้รับยาเม็ดไอโอดีนเสริมในหญิงตั้งครรภ์ส่งผลให้ปริมาณไอโอดีนในปัสสาวะเพิ่มสูงขึ้นประมาณ 2 เท่าที่ไตรมาสสามสอดคล้องกับการศึกษาของ Romano, Pedersen และ Liesenkotter และคณะ ที่พบว่า การได้รับยาเม็ดไอโอดีนในหญิงตั้งครรภ์สามารถช่วยเพิ่มปริมาณไอโอดีนได้ 2-3 เท่า<sup>11-13</sup> สำหรับในกลุ่มควบคุมที่พบว่าปริมาณไอโอดีนในปัสสาวะเพิ่มสูงขึ้นเล็กน้อยด้วยเช่นกัน ทั้งนี้อาจเนื่องจากหญิงตั้งครรภ์มีความใส่ใจในเรื่องสุขภาพและเลือกรับประทานที่มีคุณภาพมากขึ้น เมื่อพิจารณาปัญหาของการได้รับไอโอดีนเกิน (iodine excess,  $mUIC > 500 \mu g/L$ ) พบว่าหญิงตั้งครรภ์ในการศึกษานี้มี

เพียงจำนวนน้อยที่พบปัญหาไอโอดีนเกินดังกล่าว ผลการศึกษาปริมาณไอโอดีนในปัสสาวะนี้บ่งชี้ว่าการได้รับยาเม็ดไอโอดีนเสริม 200 ไมโครกรัมต่อวันในหญิงตั้งครรภ์ที่มีภาวะขาดไอโอดีนไม่รุนแรงสามารถช่วยเพิ่มปริมาณไอโอดีนได้และมีความปลอดภัยอีกทั้งยังช่วยยืนยันเรื่องความร่วมมือในการเข้าร่วมการศึกษา (compliance) ของอาสาสมัครได้เป็นอย่างดี

การได้รับไอโอดีนเสริมตลอดระยะเวลาการตั้งครรภ์ของหญิงตั้งครรภ์กลุ่มนี้ไม่พบความแตกต่างของปริมาณไทรอยด์ฮอร์โมนของหญิงตั้งครรภ์ทั้งสองกลุ่ม นอกจากนี้ ยังพบว่าความชุกของปัญหาความผิดปกติของไทรอยด์ฮอร์โมน (thyroid dysfunction) ในมารดาทั้งสองกลุ่มก็ไม่แตกต่างกัน สอดคล้องกับรายงานการศึกษาซึ่งประมวลโดย Zimmermann และคณะ คือไม่พบการเปลี่ยนแปลงของปริมาณไทรอยด์ฮอร์โมน ภายหลังจากให้ยาเม็ดไอโอดีนเสริมในหญิงตั้งครรภ์ชาวยุโรปที่ขาดไอโอดีนระดับไม่รุนแรง<sup>4</sup>

ค่ามัธยฐานปริมาณไอโอดีนในปัสสาวะของเด็กทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันในทุกช่วงของการศึกษา และยังมีค่าสูงกว่าคำแนะนำขององค์การอนามัยโลก (100 ไมโครกรัมต่อลิตร) ซึ่งบ่งชี้ว่าเด็กทั้งสองกลุ่มมีภาวะไอโอดีนเพียงพอ สำหรับปริมาณไทรอยด์ฮอร์โมนพบว่าโดยส่วนใหญ่ปริมาณไทรอยด์ฮอร์โมนทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน นอกจากนี้จากผลการทดสอบพัฒนาการบุตรตามวัยด้วยแบบทดสอบประเภทต่างๆ ได้แก่ NBAS, BSID-III และ WPPSI-III ในการศึกษานี้ไม่พบความแตกต่างของผลคะแนนการทดสอบพัฒนาการทุกประเภทระหว่างเด็กทั้งสองกลุ่ม ทั้งนี้อาจเนื่องจากการได้รับไอโอดีนเสริมในระหว่างการตั้งครรภ์ของหญิงตั้งครรภ์กลุ่มนี้ไม่ปรากฏผลที่ชัดเจนในการปรับปรุงภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนทั้งต่อตัวมารดาและบุตร

### สรุปผลการวิจัย

การได้รับยาเม็ดไอโอดีน 200 ไมโครกรัม ต่อวันในหญิงตั้งครรภ์ไทยที่ขาดไอโอดีนไม่รุนแรง มีความปลอดภัยและช่วยเพิ่มปริมาณไอโอดีนใน บัสสาวะของมารดาได้ แต่ไม่ทำให้ระบบการทำงานของต่อมไทรอยด์และคะแนนการทดสอบพัฒนาการ ของบุตรแตกต่างจากกลุ่มควบคุม ทั้งนี้ ผลการศึกษา นี้บ่งชี้ว่ามารดามีการปรับตัวในระหว่างตั้งครรภ์และนำ ไอโอดีนที่สะสมในร่างกายมาใช้สำหรับการรักษา สมดุลปริมาณไทรอยด์ฮอร์โมน แม้ว่าผลการศึกษา นี้ไม่พบความแตกต่างของการได้รับยาเม็ดไอโอดีน เสริมในหญิงตั้งครรภ์ต่อพัฒนาการของบุตรมาตรฐาน เสริมนี้ยังมีความจำเป็นสำหรับหญิงตั้งครรภ์ไทย เนื่องจากมาตรการหลักเรื่องเกลือเสริมไอโอดีนถั่ว น้าในประเทศไทยยังต้องมีการปรับปรุงอย่าง ต่อเนื่อง<sup>14</sup> เพื่อให้หญิงวัยเจริญพันธุ์ที่เข้าสู่การ ตั้งครรภ์มีภาวะไอโอดีนในเกณฑ์ปกติ และป้องกัน ความเสี่ยงของการขาดไอโอดีนที่รุนแรงในระยะ ตั้งครรภ์

### กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณหญิงตั้งครรภ์และบุตรทุกคนแพทย์ พยาบาล เจ้าหน้าที่โรงพยาบาลรามาริบัติที่มวิจัย สถาบันโภชนาการ Swiss National Science Foundation และ ETH ผู้ให้การวิจัย MERCK ผู้สนับสนุนยาเม็ด ไอโอดีน

### เอกสารอ้างอิง

1. Hetzel BS, Potter BJ, Dulberg EM. The iodine deficiency disorders: nature, pathogenesis and epidemiology. *World Rev Nutr Diet.* 1990; 62:59-119.
2. WHO/UNICEF/ICCIDD. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. 3rd ed. Geneva: WHO; 2007.
3. Winichagoon P. Thailand nutrition in transition: situation and challenges of maternal and child nutrition. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2013;22(1): 6-15.
4. Zimmermann MB, Delange F. Iodine supplementation in pregnant women in Europe: a review and recommendations. *Eur J Clin Nutr.* 2004;58:979-84.
5. Gowachirapant S, Jaiswal N, Melse-Boonstra A, Galetti V, Stinca S, Mackenzie I, et al. Effect of iodine supplementation in pregnant women on child neurodevelopment: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:853-63.
6. Pino S, Fang SL, Braverman LE. Ammonium persulfate: a safe alternative oxidizing reagent for measuring urinary iodine. *Clin Chem.* 1996;42:239-43.
7. Brazelton T, Nugent K. Neonatal Behavioral Assessment Scale. London, UK: Mac Keith Press; 1995.
8. Bayley N. Bayley Scales of Infant and Toddler Development. 3rd ed. San Antonio, TX: Pearson Education; 2006.



9. Ottem E. Confirmatory factor analysis of the WPPSI, WPPSI-R, and the WISC-R: Evaluation of a model based on knowledge-dependent and processing-dependent subtests. *J Psychoeduc Assess.* 2003;21:3-15.
10. Gowachirapant S, Winichagoon P, Wyss L, Tong B, Baumgartner J, Melse-Boonstra A, et al. Urinary iodine concentrations indicate iodine deficiency in pregnant Thai women but iodine sufficiency in their school-aged children. *J Nutr.* 2009;139:1169-72.
11. Romano R, Jannini EA, Pepe M, Grimaldi A, Olivieri M, Spennati P, et al. The effects of iodoprophylaxis on thyroid size during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1991; 164:482-5.
12. Pedersen KM, Laurberg P, Iversen E, Knudsen PR, Gregersen HE, Rasmussen OS, et al. Amelioration of some pregnancy-associated variations in thyroid function by iodine supplementation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77:1078-83.
13. Liesenkotter KP, Gopel W, Bogner U, Stach B, Gruters A. Earliest prevention of endemic goiter by iodine supplementation during pregnancy. *Eur J Endocrinol.* 1996;134:443-8.
14. สุจิตต์ สาลีพันธ์, พูนศรี เลิศลักษณ์วงศ์, ณรงค์ สายวงศ์, สุทธาศินี จันทร์ไพบเล็ก. คุณภาพเกลือเสริมไอโอดีนในครัวเรือน ปี 2550. วารสารโภชนาการ. 2552;44:12-21.