

ความเสี่ยงต่อการเกิดทารกน้ำหนักน้อย ในมารดาที่มีฮีโมโกลบินสูง*

พงษ์ศักดิ์ น้อยพยัคฆ์ พ.บ., ว.ว. กุมารเวชศาสตร์, MSc Epidemiology, DLSHTM**

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาความเสี่ยงต่อการเกิดทารกน้ำหนักน้อย ของมารดาที่มีฮีโมโกลบินสูง

รูปแบบการวิจัย : Case-control study

กลุ่มตัวอย่าง : ทารกที่รับไว้ในความดูแลโดย ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล ระหว่างมกราคม ถึง ธันวาคม 2541 จำนวนทั้งสิ้น 275 ราย

วิธีดำเนินการวิจัย : สุ่มตัวอย่างทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อย (น้ำหนัก 1,500-2,500 กรัม) โดยวิธี simple random sampling จำนวน 55 ราย และเลือกทารกกลุ่มน้ำหนักปกติ (น้ำหนัก 2,501-4,000 กรัม) ซึ่งมีเพศเดียวกัน อายุครรภ์เมื่อมาฝากครรภ์ครั้งแรกต่างกันไม่เกิน 1 สัปดาห์ และ คลอดในช่วงเดือนเดียวกับกลุ่มน้ำหนักน้อย จำนวน 220 ราย ศึกษาความเสี่ยงของการเกิดทารกน้ำหนักแรกเกิดน้อยในมารดาที่มีฮีโมโกลบินสูงเมื่อมาฝากครรภ์ครั้งแรก นำมาเปรียบเทียบกับมารดาซึ่งมีฮีโมโกลบินต่ำกว่าหรือเท่ากับ 10.5 g/dl ด้วยวิธี Mantel-Haenzel test และ logistic regression

ตัววัดที่สำคัญ : ความเสี่ยงสัมพัทธ์ (odds ratios) ของการเกิดทารกน้ำหนักน้อย

ผลการวิจัย : จากทารกทั้งสิ้น 275 ราย เป็นกลุ่มน้ำหนักน้อย 55 ราย และ กลุ่มน้ำหนักปกติ 220 ราย พบความแตกต่างของฮีโมโกลบินของมารดาทั้ง 2 กลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p \leq 0.05$) โดยมีค่าเฉลี่ยของฮีโมโกลบินเท่ากับ 12.1 ± 0.2 g/dl ในกลุ่มน้ำหนักน้อย และ 11.6 ± 0.1 g/dl ในกลุ่มน้ำหนักปกติ มารดาซึ่งมีฮีโมโกลบินเมื่อมาฝากครรภ์ครั้งแรกสูงกว่า 12.5 g/dl มีความเสี่ยงสูงสุดในการเกิดทารกน้ำหนักน้อย ($p < 0.05$) โดยมีความเสี่ยง 2.75 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับมารดาซึ่งมีระดับฮีโมโกลบินต่ำกว่าหรือเท่ากับ 10.5 g/dl ส่วนมารดาซึ่งมีฮีโมโกลบิน 10.6 -11.5 g/dl สามารถลดความเสี่ยงในการเกิดทารกน้ำหนักน้อยได้ 62% ($p < 0.05$) และมารดาซึ่งมีฮีโมโกลบิน 11.6-12.5 g/dl สามารถลดความเสี่ยงของการเกิดทารกน้ำหนักน้อยได้ 79% ($p < 0.05$) และเมื่อทำการวิเคราะห์โดย multiple logistic regression พบว่า ฮีโมโกลบินของมารดาเมื่อมาฝากครรภ์ครั้งแรก ยังคงมีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงของการเกิดทารกน้ำหนักน้อยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

สรุป : มารดาซึ่งมีค่าฮีโมโกลบินเมื่อมาฝากครรภ์ครั้งแรกสูงกว่า 12.5 g/dl มีความเสี่ยงสูงสุดต่อการเกิดทารกน้ำหนักน้อย ส่วนมารดาซึ่งมีฮีโมโกลบินเมื่อมาฝากครรภ์ครั้งแรก 10.6-12.5 g/dl สามารถลดความเสี่ยงต่อการเกิดทารกน้ำหนักน้อยได้ โดยมารดาที่มีฮีโมโกลบิน 11.6-12.5 g/dl ลดความเสี่ยงได้มากที่สุด

* ได้รับทุนวิจัยจากกองทุนวิจัยทางแพทยศาสตร์ วชิรพยาบาล มูลนิธิวชิรพยาบาล พ.ศ. 2544

** ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล

*Abstract***Risk of Low Birth Weight Infants Born to High Haemoglobin Mothers*****Pongsak Noipayak MD****

* This work was supported by The Vajira Research Fund (annual research fund 2001)

** Department of Pediatrics, BMA Medical College and Vajira Hospital

Objective : To study risks of low birth weight infants (LBW) born to high haemoglobin mothers.**Study design :** Case-control study.**Subjects :** Two hundred and seventy five newborn infants admitted to The Department of Pediatrics, BMA Medical College and Vajira Hospital from January to December 1998.**Methods :** Simple random sampling was conducted to recruit 55 low birth weight infants. Normal birth weight infants, 220 cases for controls, were matched by sex, gestational age at first visit and month of delivering. Risks of infants born to high haemoglobin at first visit were determined by Mantel-Haenzel test and logistic regression.**Main outcome of measures :** Odds ratios of low birth weight infants born to high haemoglobin mothers.**Results :** Out of 275 subjects, 55 were LBW and 220 controls. There was a difference of maternal haemoglobin at first visit between two groups statistically significant ($p < 0.05$). Means of haemoglobin were 12.1 ± 0.2 g/dl and 11.6 ± 0.1 g/dl in groups of LBW and control, respectively. A group of mother whose haemoglobin at first visit > 12.5 g/dl was the highest risk of giving low birth weight infants with an odds ratio of 2.75 ($p < 0.05$). A group of mother with haemoglobin at first visit 10.6-11.5 g/dl, however, reduced a risk of giving low birth weight infants statistically significant 62% ($p < 0.05$). In addition, a group of mother with haemoglobin at first visit 11.6-12.5 g/dl reduced a risk 79% ($P < 0.05$) compared with a group of maternal haemoglobin at first visit ≤ 10.5 g/dl. Using multiple logistic regression controlling for other factors, maternal haemoglobin at first visit remained the risk factor of low birth weight infants statistically significant ($p < 0.05$).**Conclusion :** Maternal haemoglobin at first visit > 12.5 g/dl was the highest risk of low birth weight infants. Maternal haemoglobin at first visit 10.6-12.5 g/dl, however, reduced risk of low birth weight, and maternal haemoglobin 11.6-12.5 g/dl was the lowest risk.**Key words :** risk, low birth weight, high haemoglobin mothers**บทนำ**

ในช่วงทศวรรษที่ผ่านมาได้มีผู้ศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างภาวะน้ำหนักแรกเกิดน้อย (low birth weight) กับการเกิดโรคเรื้อรังในวัยผู้ใหญ่ โดยอ้างอิง Barker's hypothesis ที่กล่าวถึง biological programming ที่ถูกกำหนดขึ้นตั้งแต่ใน

ครรภ์สำหรับทารกที่มีการเจริญเติบโตช้าในครรภ์ (IUGR) และมีน้ำหนักแรกเกิดน้อย¹ ผลจากการศึกษาดังกล่าวพบว่า ภาวะน้ำหนักตัวแรกเกิดน้อยมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคเรื้อรังเมื่อเด็กเจริญเติบโตเป็นผู้ใหญ่ขึ้นได้แก่ ความดันโลหิตสูง เบาหวาน และโรคระบบหัวใจและหลอดเลือด²⁻⁴ สาเหตุของการเกิดทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อยมีหลายประการ เช่น ความผิดปกติทาง

ด้านโครโมโซม ภาวะติดเชื้อของมารดาในระหว่างการตั้งครรภ์ ภาวะพิษแห่งครรภ์ หรือ ภาวะทุพโภชนาการของมารดา เป็นต้น^๖ ปัจจัยหนึ่งซึ่งได้รับความสนใจในปัจจุบันคือ การเปลี่ยนแปลงทางโลหิตวิทยาของมารดาระหว่างการตั้งครรภ์ เช่น ฮีมาโตคริต (haematocrit) ค่าเฟอร์ริติน (serum ferritin) และ ฮีโมโกลบิน (haemoglobin)

ในระหว่างการตั้งครรภ์ตามปกติ จะมีการเพิ่มขึ้นของปริมาณน้ำเหลือง (plasma volume) ในร่างกายของมารดาผ่านกระบวนการหลังอัลโดสเตอโรน (aldosterone) จากต่อมหมวกไต (adrenal gland) ส่งผลให้ความหนืดของเลือดลดลง เพื่อเพิ่มการไหลเวียนของโลหิตไปสู่รก และทารกได้ดีขึ้น กระบวนการดังกล่าวทำให้มีการลดลงของฮีโมโกลบินมารดาในระหว่างการตั้งครรภ์ หากความหนืดของเลือดมารดาลดลงไม่เหมาะสม จะส่งผลต่อการไหลเวียนของโลหิตไปสู่รก และทารก ทำให้ทารกมีการเจริญเติบโตช้าในครรภ์ และมีน้ำหนักแรกเกิดน้อย^{๖-7}

จากการศึกษาร่วมหลายสถาบัน (multicentre) พบว่าการที่มารดาได้รับเหล็กโดยไม่จำเป็นทำให้มีการเพิ่มขึ้นของค่าเฟอร์ริติน (serum ferritin) และฮีโมโกลบินของมารดา ส่งผลให้ทารกเจริญเติบโตได้ไม่ดีเท่าที่ควร (poor fetal growth) จากความหนืดของเลือดที่เพิ่มขึ้น^๘ จากความรู้ดังกล่าวนำมาซึ่งการศึกษาในครั้งนี้ เพื่อศึกษาถึงความเสี่ยงของการเกิดทารกน้ำหนักแรกเกิดน้อยในทารกไทยในกลุ่มมารดาที่มีฮีโมโกลบินสูงเมื่อมาฝากครรภ์ครั้งแรก ซึ่งยังไม่มีรายงานผลการศึกษาดังกล่าวในประเทศไทย อันจะนำมาซึ่งการป้องกันการเกิดทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อย และการเกิดโรคเรื้อรังในวัยผู้ใหญ่

ประชากรตัวอย่างและวิธีดำเนินการวิจัย

ประชากรกลุ่มตัวอย่าง

ทารกแรกเกิดที่ได้รับไว้ในความดูแลของภาควิชากุมารเวชศาสตร์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานคร และวชิรพยาบาล ในช่วงระยะเวลา 1 ปี ระหว่างมกราคม ถึงธันวาคม 2541 โดยการสุ่มตัวอย่างแบบ simple random sampling เพื่อให้ได้ขนาดตัวอย่างตามที่คำนวณได้จากโปรแกรม Epi-Info version 6.04 b ที่ระดับความเชื่อมั่น 95 % และ power 90 % โดยมีความเสี่ยงสัมพัทธ์ (odds ratio) เท่ากับ 5 และ ใช้ค่าความชุกของกลุ่มทารกน้ำหนักน้อย (case) ที่มีระดับฮีโมโกลบินมากกว่า 12.5 g/dl จากการศึกษาสำรองจำนวน 44% ทำให้ได้ขนาดตัวอย่างทั้งสิ้น 275 ราย

เกณฑ์การคัดเข้าสำหรับกลุ่มน้ำหนักน้อย (inclusion criteria of case)

1. ทารกน้ำหนักแรกคลอดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 2,500 กรัม
2. ผลการตรวจโดยคลื่นเสียงความถี่สูง (ultrasound) หรือ นัбыอายุครรภ์จากวันแรกของประจำเดือนครั้งสุดท้าย (LMP) มีอายุครรภ์มากกว่าหรือเท่ากับ 37 สัปดาห์
3. มาฝากครรภ์ครั้งแรกก่อนสิ้นสุดไตรมาสที่สอง (second trimester)
4. มีผลการตรวจเลือดเมื่อมาฝากครรภ์ครั้งแรก

เกณฑ์การคัดเข้าสำหรับกลุ่มน้ำหนักปกติ (inclusion criteria of control)

1. ทารกน้ำหนักแรกคลอดมากกว่า 2,500 กรัม แต่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 4,000 กรัม
2. ผลการตรวจโดยคลื่นเสียงความถี่สูง (ultrasound) หรือ นัбыอายุครรภ์จากวันแรกของประจำเดือนครั้งสุดท้าย (LMP) มีอายุครรภ์มากกว่าหรือเท่ากับ 37 สัปดาห์
3. มาฝากครรภ์ครั้งแรกก่อนสิ้นสุดไตรมาสที่สอง (second trimester)
4. มีผลการตรวจเลือดเมื่อมาฝากครรภ์ครั้งแรก
5. คลอดในช่วงเดือนเดียวกับ cases
6. เพศเดียวกับ cases
7. อายุครรภ์เมื่อมาฝากครรภ์ครั้งแรก แตกต่างจาก cases ไม่เกิน 1 สัปดาห์

เกณฑ์การคัดออก (exclusion criteria)

1. มารดามีโรคประจำตัวต่อไปนี้ระหว่างการตั้งครรภ์ เบาหวาน, ความดันโลหิตสูง, โรคเลือดธาลัสซีเมีย, ภาวะพิษแห่งครรภ์, HIV positive, โรคไต, ภาวะทุพโภชนาการ และมีความผิดปกติของมดลูก
2. ทารกมีความผิดปกติหรือโรคดังต่อไปนี้ ความผิดปกติทางพันธุกรรม (chromosomal disorder), การติดเชื้อตั้งแต่ในครรภ์ (congenital infection), ความพิการแต่กำเนิด, ทารกแฝด, ทารกบวมน้ำ (hydrops fetalis), erythroblastosis fetalis
3. ทารกน้ำหนักแรกคลอดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 1,500 กรัม (very low birth weight)
4. MCV ของมารดาเมื่อมาฝากครรภ์ครั้งแรกน้อยกว่า 80 fl

นิยามตัวแปร

1. ทารกน้ำหนักน้อยได้แก่ ทารกที่มีน้ำหนักมากกว่า 1,500 กรัม แต่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 2,500 กรัม
2. ทารกน้ำหนักปกติได้แก่ ทารกที่มีน้ำหนักมากกว่า 2,500 กรัม แต่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 4,000 กรัม

วิธีดำเนินการวิจัย

ทำการศึกษาแบบ case-control study โดยรวบรวมข้อมูลของทารกน้ำหนักน้อยที่รับไว้ในความดูแลของภาควิชากุมารเวชศาสตร์จำนวน 55 ราย จากการสุ่มตัวอย่างทารกน้ำหนักน้อยที่เข้าเกณฑ์การคัดเข้าสำหรับกลุ่มน้ำหนักน้อย ขณะเดียวกันทำการคัดเลือกทารกที่มีน้ำหนักปกติตามเกณฑ์การคัดเข้าสำหรับกลุ่มน้ำหนักปกติเพื่อทำการรวบรวมข้อมูลในลักษณะเดียวกัน ทารกที่มีลักษณะตามเกณฑ์การคัดออกถูกคัดออกจากการศึกษา กำหนดให้อัตราส่วนของกลุ่มน้ำหนักน้อย (case) ต่อ กลุ่มน้ำหนักปกติ (control) เป็น 1 ต่อ 4 ดังนั้น การศึกษานี้ประกอบด้วย ทารกน้ำหนักปกติ 220 ราย การบันทึกข้อมูลลงในคอมพิวเตอร์ใช้โปรแกรม Epi-info version 6.04 b หลังจากนั้นได้มีการเปลี่ยนรูปแบบของข้อมูลโดยโปรแกรม Stat transfer เพื่อใช้โปรแกรม Stata 6 ในการวิเคราะห์ทางสถิติ

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

ข้อมูลทั้งหมดถูกรวบรวมลงในแบบบันทึกข้อมูล และถูกบันทึกลงในโปรแกรม Epi-Info version 6.04 b ด้วยการลงบันทึก 2 ครั้ง (double data entry) เพื่อตรวจสอบความถูกต้อง (data validation) ก่อนการวิเคราะห์ การวิเคราะห์ทางสถิติใช้โปรแกรม Stata 6 โดยเลือกวิธีทางสถิติเพื่อทดสอบความสัมพันธ์ตามลักษณะของตัวแปรดังนี้ ใช้ Chi-square สำหรับตัวแปรเชิงคุณภาพ (categorical variables) และ t-test สำหรับตัวแปรเชิงปริมาณ (continuous variables) ซึ่งมีการกระจายตัวแบบปกติ ความสัมพันธ์ที่สนใจในการศึกษานี้คือ ความสัมพันธ์ระหว่างค่าฮีโมโกลบินของมารดาเมื่อมาฝากครรภ์ครั้งแรก กับ น้ำหนักตัวแรกคลอด ตัวแปรอื่นนอกจากค่าฮีโมโกลบินของมารดาเมื่อมาฝากครรภ์ครั้งแรก ซึ่งมีความสัมพันธ์กับน้ำหนักแรกเกิด ($p < 0.05$) จะพิจารณาเป็นตัวแปรกวน (confounders) และนำมาพิจารณาผลที่อาจเกิดร่วมกับค่าฮีโมโกลบินเมื่อมาฝากครรภ์ครั้งแรก ต่อการเกิดทารกน้ำหนักแรกเกิดน้อย (controlling for confounders) และผลซึ่งทวีขึ้นเมื่อรวมกัน (effect of modification) ความเสี่ยง

ของการเกิดทารกน้ำหนักแรกเกิดน้อยจากผลของฮีโมโกลบินที่สูงขึ้นของมารดา เปรียบเทียบกับ มารดาที่มีค่าฮีโมโกลบินเมื่อมาฝากครรภ์ครั้งแรกน้อยกว่าหรือเท่ากับ 10.5 g/dl และความเสี่ยงที่เกิดจากตัวแปรกวน จะถูกทดสอบโดยวิธี Mantel-Haenzel test และ logistic regression ทั้ง simple logistic regression และ multiple logistic regression เพื่อควบคุมตัวแปรกวน (confounders) และทดสอบผลทวีร่วมกัน (effect of modification) สำหรับประชากรในการศึกษาซึ่งมีข้อมูลสำหรับตัวแปรใดไม่สมบูรณ์ จะถูกตัดออกจากการวิเคราะห์ทางสถิติในขั้นตอนของการวิเคราะห์ที่เกี่ยวข้องกับตัวแปรนั้น โดยถือนัยสำคัญทางสถิติเมื่อ $p \text{ value} \leq 0.05$

ผลการวิจัย

จากประชากรในการศึกษาทั้งสิ้น 275 ราย เมื่อเปรียบเทียบลักษณะพื้นฐานของกลุ่มน้ำหนักน้อย และกลุ่มน้ำหนักปกติ ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของปัจจัยทางด้านสังคม ได้แก่ อายุ อาชีพ และการศึกษาของมารดา ตลอดจนอายุครรภ์ที่มาฝากครรภ์ครั้งแรก หนูโลหิต และอัตราการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัวต่อสัปดาห์ของมารดา ($p > 0.05$) ดังแสดงในตารางที่ 1

จากปัจจัยในการศึกษาทั้งหมดพบความแตกต่างของค่าฮีโมโกลบิน ฮีมาโตคริต และ ความสูง ระหว่างกลุ่มน้ำหนักปกติ และกลุ่มน้ำหนักน้อย อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) โดยมีค่าเฉลี่ยของฮีโมโกลบินในกลุ่มน้ำหนักปกติเท่ากับ 11.6 ± 0.1 g/dl และในกลุ่มน้ำหนักน้อยเท่ากับ 12.1 ± 0.2 g/dl ฮีมาโตคริตในกลุ่มน้ำหนักปกติเท่ากับ 34.7 ± 0.2 % และกลุ่มน้ำหนักน้อยเท่ากับ 36.2 ± 0.4 % และความสูงของมารดาในกลุ่มน้ำหนักปกติ และกลุ่มน้ำหนักน้อยเท่ากับ 155.2 ± 5.7 ซม. และ 153.6 ± 5.4 ซม. ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 2

จากการวิเคราะห์โดยใช้ simple logistic regression analysis เพื่อหาความเสี่ยงของการเกิดทารกที่มีน้ำหนักตัวแรกเกิดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 2,500 กรัม ที่ระดับต่างๆ ของฮีโมโกลบินเมื่อมารดาฝากครรภ์ครั้งแรก เปรียบเทียบกับระดับฮีโมโกลบินของมารดาเมื่อมาฝากครรภ์ครั้งแรกน้อยกว่าหรือเท่ากับ 10.5 g/dl พบว่า ความเสี่ยงของการเกิดทารกน้ำหนักน้อยลดลง 62 % ในมารดาซึ่งมีระดับฮีโมโกลบิน 10.6-11.5 g/dl (odds ratio 0.38, 95% CI; 0.13 to 0.97, $p = 0.05$) และในกลุ่มมารดาที่มีระดับฮีโมโกลบินเมื่อมาฝากครรภ์ครั้งแรก 11.6-12.5 g/dl ลดความเสี่ยงต่อการเกิดทารกที่มีน้ำหนักตัว

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของกลุ่มน้ำหนักร้อย และ กลุ่มน้ำหนักปกติ

Variable	Total(%)	Number of cases(%)	Number of controls(%)	p-value
Maternal age	275	55	220	0.99**
mean (SD)	26.2 (6.3)	26.2 (5.8)	26.2 (6.3)	
Occupation	272 (100)	54 (100)	218 (100)	0.55*
Unemployed	140 (51.5)	31 (57.4)	109 (50.0)	
Non Manual work	22 (8.1)	3 (5.6)	19 (8.7)	
Manual work	110 (40.4)	20 (37.0)	90 (41.3)	
Education	264 (100)	54 (100)	210 (100)	0.48*
Primary school	120 (45.5)	25 (46.3)	95 (45.2)	
secondary school	75 (28.4)	18 (33.3)	57 (27.1)	
Higher than Secondary school	69 (26.1)	11 (20.4)	58 (27.6)	
Gestational age at first visit	275 (100)	55 (100)	220 (100)	0.98*
≤ 10 week	70 (25.5)	14 (25.5)	56 (25.5)	
11-15 week	79 (28.7)	15 (27.3)	64 (29.1)	
16-20 week	55 (20.0)	12 (21.8)	43 (19.6)	
> 20 week	71 (25.8)	14 (25.5)	57 (25.9)	
Blood group	275 (100)	55 (100)	220 (100)	0.50*
O	94 (34.2)	23 (41.8)	71 (32.3)	
A	70 (25.5)	13 (23.6)	57 (25.9)	
B	94 (34.2)	15 (27.3)	79 (35.9)	
AB	17 (6.2)	4 (7.3)	13 (5.9)	
Weight gain (kg/week)	275	55	220	0.33**
mean (SD)	0.45 (0.19)	0.18 (0.10)	0.20 (0.10)	

*Chi-square, **t-test

ตารางที่ 2 ลักษณะของกลุ่มน้ำหนักร้อย และกลุ่มน้ำหนักปกติ แยกตามระดับฮีโมโกลบินฮีมาโตคริต และส่วนสูงของมารดา

Variable	Total(%)	Number of cases(%)	Number of controls(%)	p-value
Hb at first visit (g/dl)	275 (100)	55 (100)	220 (100)	<0.01*
≤ 10.5	39 (14.2)	9 (16.4)	30 (13.6)	
10.6-11.5	79 (28.7)	8 (14.6)	71 (32.3)	
11.6-12.5	84 (30.6)	5 (9.1)	79 (35.9)	
>12.5	73 (26.6)	33 (60.0)	40 (18.2)	
Hct at first visit (%)	275 (100)	55 (100)	220 (100)	<0.01*
≤ 33.0	76 (27.6)	6 (10.9)	70 (31.8)	
33.1-35.0	55 (20.0)	6 (10.9)	49 (22.3)	
35.1-37.0	75 (27.3)	15 (27.3)	60 (27.3)	
> 37.0	69 (25.1)	28 (50.9)	41 (18.6)	
Maternal height	275	55	220	
mean (SD) (cm)	154.9 (5.7)	153.6 (5.4)	155.2 (5.7)	0.05**

*Chi-square test, ** t-test

แรกเกิดน้อยได้ 79% (odds ratio 0.21, 95% CI; 0.07 to 0.68, $p=0.01$) แต่ ความเสี่ยงต่อการเกิดทารกน้ำหนักแรกเกิดน้อยมีมากขึ้นเมื่อมารดามีระดับของฮีโมโกลบินเมื่อมาฝากครรภ์ครั้งแรกมากกว่า 12.5 g/dl โดยมีความเสี่ยงสูงถึง 275 % หรือ 2.75 เท่า เมื่อเทียบกับมารดาซึ่งมีระดับฮีโมโกลบินเมื่อมาฝากครรภ์ครั้งแรกน้อยกว่าหรือเท่ากับ 10.5 g/dl (odds ratio 2.75, 95% CI; 1.15 to 6.60, $p=0.02$) นอกจากนี้ยังพบว่าหากมารดาที่มีความสูง 155.0-158.0 ซม. สามารถลดความเสี่ยงของการเกิดทารกน้ำหนักน้อยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติได้ถึง 65% (odds ratio 0.35, 95% CI 0.12 to 1.00, $p=0.05$) และ ความเสี่ยงต่อการเกิดทารกน้ำหนักน้อยลดลง 33 % ในมารดาที่มีความสูงมากกว่า 158.0 เซนติเมตร (odds ratio 0.77, 95% CI; 0.31 to 1.90, $p=0.57$) ดังแสดงในตารางที่ 3

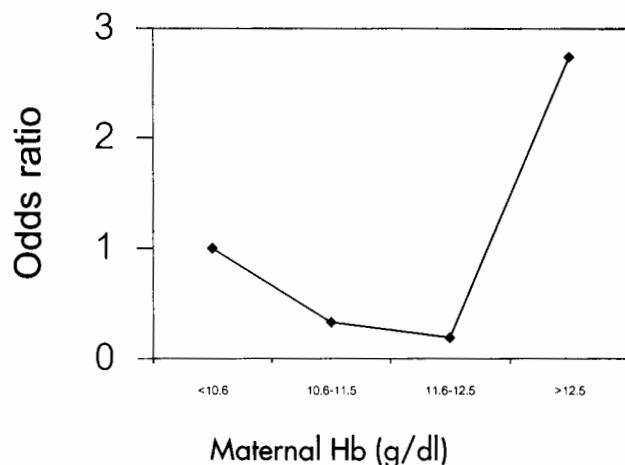
ตารางที่ 3 ความเสี่ยงสัมพัทธ์ (odds ratios) ของการเกิดทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อยแยกตามระดับฮีโมโกลบิน และส่วนสูงของมารดาโดย simple logistic regression

Variable	Odds ratio	95% CI	p-value
Hb at first visit			
≤ 10.5	1	-	-
10.6-11.5	0.38	0.13 to 0.98	0.05
11.6-12.5	0.21	0.07 to 0.68	0.01
>12.5	2.75	1.15 to 6.60	0.02
Maternal height			
≤ 150.0	1	-	-
150.1-155.0	1.17	0.53 to 2.59	0.06
155.1-158.0	0.35	0.12 to 1.01	0.05
>158.0	0.77	0.31 to 1.90	0.5

เมื่อทำการวิเคราะห์โดย multiple logistic regression เพื่อพิจารณาปัจจัยที่อาจมีผลร่วมกันคือ ค่าฮีโมโกลบินเมื่อมาฝากครรภ์ครั้งแรก และความสูงของมารดา ต่อความเสี่ยงในการเกิดทารกน้ำหนักน้อยพบว่า ค่าฮีโมโกลบินของมารดาเมื่อมาฝากครรภ์ครั้งแรกยังคงมีความสัมพันธ์กับการเกิดทารกน้ำหนักน้อย โดยพบว่า ความเสี่ยงต่อการเกิดทารกน้ำหนักน้อยลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ 67% ในมารดาที่มีค่าฮีโมโกลบินเมื่อมาฝากครรภ์ครั้งแรก 10.6-11.5 g/dl (odds ratio 0.33, 95% CI; 0.11 to 0.96, $p=0.04$) และมารดาที่มีค่าฮีโมโกลบิน 11.6-12.5 g/dl สามารถลดความเสี่ยงต่อการเกิด

ทารกน้ำหนักน้อยได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ 81% (odds ratio 0.19, 95% CI; 0.06 to 0.64, $p=0.01$) ส่วนมารดาซึ่งมีค่าฮีโมโกลบินเมื่อมาฝากครรภ์ครั้งแรกมากกว่า 12.5 g/dl มีความเสี่ยงต่อการเกิดทารกน้ำหนักน้อยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ 2.74 เท่า (odds ratio 2.74, 95% CI ; 1.10 to 6.80, $p=0.03$) ดังแสดงในรูปที่ 1 และ ตารางที่ 4

Relative risks (odds ratios) of LBW stratified by maternal haemoglobin



รูปที่ 1 ความสัมพันธ์ระหว่างฮีโมโกลบินของมารดา และความเสี่ยงสัมพัทธ์ (odds ratios) ของการเกิดทารกน้ำหนักน้อยโดย multiple logistic regression

ตารางที่ 4 ความเสี่ยงสัมพัทธ์ (adjusted odds ratios) ของการเกิดทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อยแยกตามระดับฮีโมโกลบิน และส่วนสูงของมารดา โดย multiple logistic regression

Variable	Adjusted odds ratio*	95% CI	p-value
Maternal haemoglobin			
at first visit			
≤ 10.5	1	-	-
10.6-11.5	0.33	0.11 to 0.96	0.04
11.6-12.5	0.19	0.06 to 0.64	0.01
>12.5	2.74	1.10 to 6.80	0.03
Maternal height			
≤ 150.0	1	-	-
150.1-155.0	1.75	0.72 to 4.24	0.22
155.1-158.0	0.44	0.14 to 1.38	0.16
>158.0	0.79	0.29 to 2.21	0.64

*พิจารณาผลของ ฮีโมโกลบิน และส่วนสูงของมารดาด้วยกัน

เมื่อทำการวิเคราะห์ในกลุ่มซึ่งมีค่าฮีโมโกลบินเมื่อมาฝากครรภ์ครั้งแรกน้อยกว่าหรือเท่ากับ 10.5 g/dl พบว่า จากมารดาซึ่งมีค่าฮีโมโกลบินน้อยกว่าหรือเท่ากับ 10.5 g/dl จำนวนทั้งสิ้น 39 ราย พบจำนวนถึง 25 ราย (64.1%) ที่มาฝากครรภ์ครั้งแรกเมื่ออายุครรภ์มากกว่า 20 สัปดาห์ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$) ส่วนความสูงของมารดาไม่มีผลต่อความสัมพันธ์ระหว่างฮีโมโกลบินเมื่อมาฝากครรภ์ครั้งแรกกับการเกิดทารกน้ำหนักน้อย โดยความสูงของมารดาทุกระดับไม่มีความสัมพันธ์กับความสูงของการเกิดทารกน้ำหนักแรกเกิดน้อยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) ดังแสดงในตารางที่ 4 และไม่พบผลเสริมกันเมื่อมีการเพิ่มขึ้นหรือลดลง ของความสูงมารดากับระดับฮีโมโกลบินในแต่ละระดับ (effect of modification; $p = 0.91$)

วิจารณ์

จากผลการศึกษาดังกล่าวพบว่ามารดาซึ่งมีค่าฮีโมโกลบินมากกว่า 12.5 g/dl เมื่อมาฝากครรภ์ครั้งแรกก่อนสิ้นสุดไตรมาสที่ 2 มีความเสี่ยงสูงสุดต่อการเกิดทารกน้ำหนักแรกเกิดน้อย แต่เนื่องจากมารดาที่มาฝากครรภ์ที่ วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล ทุกรายได้รับเหล็กเสริมเมื่อมาฝากครรภ์ ซึ่งจะมีส่วนทำให้ระดับฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นประมาณ 30% ของมารดาที่ไม่ได้รับเหล็กเสริม⁹ ดังนั้นผลการศึกษาดังกล่าวนอกจากจะเกิดจากความหนืดของเลือดที่สูงเนื่องจากระดับฮีโมโกลบินที่สูงแล้ว อาจเป็นผลเสริมจากความหนืดของเลือดมารดาที่เพิ่มขึ้นเมื่อได้รับเหล็ก ในขณะที่มารดาซึ่งมีค่าฮีโมโกลบิน 10.6-12.5 g/dl เมื่อมาฝากครรภ์ครั้งแรกสามารถลดความเสี่ยงต่อการเกิดทารกน้ำหนักแรกเกิดน้อยได้นั้น อาจเนื่องจากประโยชน์ของการให้เหล็กเสริมสำหรับมารดาในกลุ่มดังกล่าว ดังนั้นการพิจารณาให้เหล็กเสริมในมารดาซึ่งมีฮีโมโกลบินในครั้งแรกที่มาฝากครรภ์มากกว่า 12.5 g/dl ควรพิจารณาอย่างรอบคอบเพื่อป้องกันการเพิ่มความหนืดของเลือด อีกทั้งจะเป็นการลดความเสี่ยงต่อการเกิดทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อย อันเนื่องมาจากการได้รับเหล็กเสริมโดยไม่จำเป็น¹⁰ ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับผลการศึกษาในประเทศอังกฤษ ซึ่งพบว่าในกลุ่มมารดาที่มีฮีโมโกลบินมากกว่า 12.0 g/dl ก่อนสิ้นสุดไตรมาสที่ 2 มีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อยเมื่อเทียบกับมารดาซึ่งมีฮีโมโกลบิน 10.6-11.9 g/dl ถึง 3 เท่า¹¹ และจากการศึกษาในประเทศจาไมกาพบว่ามารดาซึ่งมีฮีโมโกลบินในช่วงไตรมาสแรกน้อยกว่า 9.5 g/dl ให้กำเนิดทารกที่มีน้ำหนักเฉลี่ย

ต่ำสุด และน้ำหนักของทารกแรกเกิดเพิ่มขึ้นสัมพันธ์โดยตรงกับการเพิ่มขึ้นของฮีโมโกลบินมารดาในช่วงไตรมาสที่ 1 จนกระทั่งฮีโมโกลบินเท่ากับ 12.5 g/dl หลังจากนั้น ความสัมพันธ์ระหว่างน้ำหนักแรกเกิดของทารก และ ค่าฮีโมโกลบินของมารดาในช่วงไตรมาสที่ 1 ในมารดาซึ่งมีฮีโมโกลบินมากกว่า 12.5 g/dl มีความสัมพันธ์แบบผกผัน¹² นอกจากนี้ยังมีรายงานผลการศึกษาที่สอดคล้องกันจากประเทศนอร์เวย์ พบความสัมพันธ์ลักษณะ J-shape ของความเสี่ยงในการเกิดทารกน้ำหนักน้อย ที่ระดับฮีโมโกลบินต่างๆ ของมารดาในช่วงไตรมาสที่ 1 โดยมารดาซึ่งมีระดับ ฮีโมโกลบิน 11.0-14.0 g/dl ในไตรมาสที่ 1 มีน้ำหนักเฉลี่ยแรกเกิดสูงที่สุด ส่วนมารดาซึ่งมีฮีโมโกลบินน้อยกว่า 11.0 g/dl มีน้ำหนักเฉลี่ยแรกเกิดลดลงไป และมารดาซึ่งมีฮีโมโกลบินมากกว่า 14.0 g/dl มีน้ำหนักแรกเกิดเฉลี่ยต่ำที่สุด¹³ ซึ่งจากการศึกษาในครั้งนี้พบว่าความสัมพันธ์มีลักษณะ J-shape เช่นเดียวกัน

จากการศึกษาในครั้งนี้ มารดาที่มีฮีโมโกลบินน้อยกว่าหรือเท่ากับ 10.5 g/dl เมื่อมาฝากครรภ์ครั้งแรก ซึ่งควรจะได้รับการประโยชน์จากการได้รับเหล็กเสริม แต่กลับมีความเสี่ยงต่อการเกิดทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อยสูงกว่ามารดาที่มีฮีโมโกลบิน 10.6-12.5 mg/dl นั้นอาจมีสาเหตุจาก

1. มารดาในกลุ่มนี้มาฝากครรภ์เมื่ออายุครรภ์มากกว่า 20 สัปดาห์ ทำให้มีภาวะทุพโภชนาการอยู่เป็นเวลานาน อันส่งผลถึงทารกในครรภ์
2. ภาวะซีดของมารดาในกลุ่มนี้ไม่ได้เกิดจากการขาดธาตุเหล็ก (iron deficiency anaemia)
3. มารดาในกลุ่มดังกล่าวอาจมีความใส่ใจในเรื่องของสุขภาพน้อยอันนำมาซึ่งภาวะทางโภชนาการที่ไม่ดี^{14,15} อย่างไรก็ตามความเสี่ยงต่อการเกิดทารกน้ำหนักน้อยในมารดาซึ่งมีฮีโมโกลบินน้อยกว่าหรือเท่ากับ 10.5 g/dl ต่ำกว่ามารดาซึ่งมีฮีโมโกลบินมากกว่า 12.5 g/dl

ผลจากการศึกษาในครั้งนี้ทำให้ทราบความเสี่ยงต่อการเกิดทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อยของมารดาที่มีระดับฮีโมโกลบินสูงเมื่อมาฝากครรภ์ครั้งแรกก่อนสิ้นสุดไตรมาสที่ 2 ในกลุ่มของมารดาซึ่งได้รับเหล็กเสริมหลังการฝากครรภ์ครั้งแรก อันจะนำมาซึ่งการศึกษาในรูปแบบอื่นที่จะช่วยสนับสนุนผลการศึกษา ดังกล่าว รวมถึงการศึกษาผลของการให้เหล็กเสริมในมารดาต่อการเกิดทารกน้ำหนักน้อย เพื่อนำไปสู่การประยุกต์ใช้ ในการตัดสินใจให้เหล็กเสริมสำหรับมารดาที่มาฝากครรภ์ อันจะเป็นการป้องกันการเกิดทารกน้ำหนักน้อย และการเกิดโรคเรื้อรังซึ่งเป็นปัญหาของครอบครัว และสังคมต่อไปในอนาคต

อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีข้อจำกัดบางประการ เช่นไม่สามารถตอบคำถามสำหรับมารดากลุ่มซึ่งไม่ได้รับเหล็กเสริม, ไม่สามารถบอกถึงความสัมพันธ์ของค่าฮีโมโกลบินช่วงต่างๆ ในระหว่างการตั้งครรภ์ กับการเกิดทารกน้ำหนักแรกเกิดน้อย และไม่สามารถบอกได้ถึงปัจจัยอื่นนอกเหนือจากที่สามารถรวบรวมได้ ซึ่งอาจเป็นตัวแทนการกวนสำหรับการศึกษานี้ ปัจจัยดังกล่าวอาจเป็นปัจจัยทางด้านสังคม หรือ ปัจจัยทางการแพทย์ เช่น ประวัติการเจ็บป่วยในครอบครัว ซึ่งอาจมีผลต่อการศึกษานี้

สรุป

มารดาซึ่งมีค่าฮีโมโกลบินมากกว่า 12.5 g/dl เมื่อมาฝากครรภ์ครั้งแรกก่อนสิ้นสุดไตรมาสที่ 2 และได้รับเหล็กเสริมหลังการฝากครรภ์ครั้งแรก มีความเสี่ยงสูงสุดในการเกิดทารกน้ำหนักน้อย ขณะที่มารดาที่มีค่าฮีโมโกลบิน 10.6-12.5 g/dl สามารถลดความเสี่ยงต่อการเกิดทารกน้ำหนักน้อยได้ โดยมารดาซึ่งมีฮีโมโกลบิน 11.6-12.5 g/dl ลดความเสี่ยงได้มากที่สุด การให้เหล็กเสริมในมารดาที่มาฝากครรภ์ควรพิจารณาระดับฮีโมโกลบิน และสาเหตุของภาวะซีดในมารดา อันจะนำมาซึ่งการป้องกันการเกิดทารกน้ำหนักน้อย และการเกิดโรคเรื้อรังเมื่อทารกเติบโตเป็นผู้ใหญ่ในอนาคต

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณมูลนิธิวชิรพยาบาลที่ให้ทุนสนับสนุน ขอขอบคุณแพทย์หญิงรณกร สิงคาลวนิช หัวหน้าภาควิชากุมารเวชศาสตร์ ที่อนุญาตให้ทำการวิจัย ขอขอบคุณศาสตราจารย์ Pat Doyle แห่ง London School of Hygiene and Tropical Medicine, University of London และนายแพทย์เพชร อดอรีย์ ที่ให้คำแนะนำสำหรับการศึกษานี้

เอกสารอ้างอิง

1. Barker DJP. The foetal origin of hypertension. *J Hyperten* 1996;14:117-20.
2. Barker DJP, Bull A, Osmond C, Simmonds S. Fetal and placental size and the risk of hypertension in adult life. *BMJ* 1990;301:259-62.
3. Curhan G. Birth weight and adult Hypertension, diabetes mellitus, and obesity in US men. *Circulation* 1996;94:3246-50.
4. Lenore J, Albert H, Diederick E. Relation between birth weight and blood pressure: longitudinal study of infants and children. *BMJ* 1993;307:1451-4.
5. Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, Nelson WE. *Nelson textbook of pediatrics*. Pennsylvania: WB Saunders Company, 2000:678-9.
6. Chapman A, Zamudio S, Woodmansee W. Systemic and renal hemodynamic changes in the luteal phase of the menstrual cycle mimic early pregnancy. *Am J Physiol* 1997;273:777-82.
7. Whittaker P, Macphail S, Lind T. Serial hematologic changes and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 1996;88:33-9.
8. Theresa OS, Thomas R. Symposium: improving adolescent iron status before childbearing. *J Nutr* 2000(Suppl):443S-7S.
9. Milman N, Byg KE, Agger AO. Hemoglobin and erythrocyte indices during normal pregnancy and postpartum in 206 women with and without iron supplementation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:89-98.
10. Lindsay HA. Anemia and iron deficiency: effects on pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 2000;71 (Suppl):1280S-4S.
11. Steer P. Maternal hemoglobin concentration and birth weight. *Am J Clin Nutr* 2000;71(5 Suppl):1285S-7S.
12. Thame M, Wilks R, McFarlane-Anderson N, Bennett F, Forrester T. Relationship between maternal nutritional status and infant's weight and body proportions at birth. *Eur J Clin Nutr* 1997;51:134-8.
13. Rasmussen S, Oian P. First- and second-trimester hemoglobin levels relation to birth weight and gestational age. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993;72:246-51.
14. Singla P, Tyagi M, Shankar R, Dash D, Kumar A. Fetal iron status in maternal anemia. *Acta Pediatr* 1996;85:1327-30.
15. Lawoyin T. The relationship between maternal weight gain in pregnancy, hemoglobin level, stature, antenatal attendance and low birth weight. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1997;28:873-6.