

ผลของการคัดกรองภาวะดาวน์ซินโดรมโดยใช้ Quadruple Test โรงพยาบาลปราสาท

ธิดารัตน์ พรหมบุตร^a

บทคัดย่อ

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของการคัดกรองภาวะดาวน์ซินโดรมโดยใช้การวิจัยเชิงพรรณนาและวิธี Quadruple test ของโรงพยาบาลปราสาท จังหวัดสุรินทร์ กลุ่มตัวอย่างคือสตรีตั้งครรภ์ที่มาฝากครรภ์ที่โรงพยาบาลปราสาทและได้รับการตรวจคัดกรองภาวะดาวน์ซินโดรมด้วยวิธี Quadruple test ทั้งหมด 1,037 ราย โดยเก็บรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ระหว่างวันที่ 19 พฤษภาคม 2565 ถึง 28 กันยายน 2566 ผลการศึกษาพบว่า จากจำนวนกลุ่มตัวอย่าง 1,037 ราย มีจำนวน 111 ราย มีภาวะความเสี่ยงสูงของภาวะดาวน์ซินโดรม และ 926 รายมีภาวะความเสี่ยงต่ำของภาวะดาวน์ซินโดรม นอกจากนี้ผลการศึกษาพบว่า ความชุก (Prevalence) ร้อยละ 0.29 (95%CI 0.06-0.84) ความไว (Sensitivity) ร้อยละ 100 (95%CI 39.76-100) ความจำเพาะ (Specificity) ร้อยละ 89.56 (95%CI 87.53-91.35) ความน่าจะเป็นที่จะมีบุตรเป็นดาวน์ซินโดรมของสตรีตั้งครรภ์ที่มีผลการตรวจคัดกรองทารกดาวน์ด้วยวิธี Quadruple test เป็นบวก (Positive predictive value) ร้อยละ 2.7 (95%CI 2.27-3.21) ความน่าจะเป็นที่จะมีบุตรปกติของสตรีตั้งครรภ์ที่มีผลการตรวจคัดกรองทารกดาวน์ด้วยวิธี Quadruple test เป็นลบ (Negative predictive value) ร้อยละ 100 (95%CI 99.60-100) ความแม่นยำ (Accuracy) ร้อยละ 89.59 (95%CI 87.56-91.38) ผลบวกหลง (False positive tare) ร้อยละ 10.44 และจำนวนรายของการเจาะน้ำคร่ำที่จะพบทารกดาวน์ 1 ราย (Odds of being affected given a positive result) เท่ากับ 37 แสดงให้เห็นว่าการตรวจคัดกรองภาวะดาวน์ซินโดรมด้วยวิธี Quadruple test มีประสิทธิภาพที่สูง ราคาต่ำตรวจที่ไม่สูงมากและยังคงเป็นทางเลือกที่เหมาะสมในการใช้คัดกรองภาวะดาวน์ซินโดรมในสภาวะปัจจุบัน

คำสำคัญ: สตรีตั้งครรภ์; ดาวน์ซินโดรม; การตรวจ Quadruple test

* นายแพทย์ชำนาญการ กลุ่มงานสูติรีเวชกรรม โรงพยาบาลปราสาท จังหวัดสุรินทร์

^a Corresponding author: ธิดารัตน์ พรหมบุตร E-mail: Kate_thida_kate@hotmail.com

รับบทความ: 30 เม.ย. 68; รับบทความแก้ไข: 16 พ.ค. 68; ตอปรับตีพิมพ์: 17 พ.ค. 68; ตีพิมพ์ออนไลน์: 17 พ.ค. 68

Outcomes of Down Syndrome Screening with Quadruple Test at Prasat Hospital

Thidarat Phromboot^{*a}

Abstract

This study aimed to screen Down's syndrome among pregnant women in Prasat hospital, Surin province using descriptive research and quadruple test. The study conducted the data from pregnant women with Down's syndrome screening test performed via medical records between May 19, 2022 and September 28, 2023. A total of 1,037 pregnant women were included in the final analysis. The results of quadruple test showed that 111 cases were at high risk of Down's syndrome and 926 cases were at low risk of Down's syndrome. Furthermore, the effectiveness of the quadruple test in pregnant women of all age groups had a prevalence was 0.29% (95%CI 0.06-0.84), sensitivity was 100% (95%CI 39.76-100), specificity was 89.56 percent (95%CI 87.53-91.35), positive predictive value was 2.7 percent (95%CI 2.27-3.21), negative predictive value was 100 percent (95%CI 99.60-100), accuracy of 89.59 percent (95%CI 87.56-91.38), false positive rate of 10.44 percent. Odds of being affected given a positive results was 37. The results can support that the screening Down's syndrome using quadruple test method is highly effective and the price of the test is not high, and it is still a suitable choice for Down's syndrome screening in the current conditions.

Keywords: Pregnant women; Down's syndrome; Quadruple test

* Medical Physician, Professional Level, Department of Obstetrics and Gynecology, Prasat Hospital, Surin Province

^a Corresponding author: Thidarat Phromboot E-mail: Kate_thida_kate@hotmail.com

Received: Apr. 30, 25; Revised: May 16, 25; Accepted: May 17, 25; Published Online: May 17, 25

บทนำ

กลุ่มอาการดาวน์ หรือดาวน์ซินโดรม (Down's syndrome) ถือได้ว่าเป็นความผิดปกติทางพันธุกรรมที่พบได้บ่อยที่สุดในกรณีที่มีภาวะโครโมโซมผิดปกติและมีสาเหตุของความพิการทางสติปัญญาที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมที่เกิดจากการมีโครโมโซม 21 เกินมาทั้งอันหรือบางส่วน ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มอาการดาวน์ หรือ ดาวน์ซินโดรมจะมีพัฒนาการล่าช้า มีใบหน้าเป็นลักษณะเฉพาะ หัวใจพิการ ฮอร์โมนไทรอยด์ต่ำ รูปร่างจะมีระยะห่างระหว่างหัวนมใกล้กว่าเด็กทั่วไป และศีรษะเล็กกะโหลกศีรษะด้านหลังแบน⁽¹⁻²⁾ เป็นต้น ดังนั้นสตรีตั้งครรภ์ส่วนใหญ่ที่มีสุขภาพแข็งแรง ไม่มีโรคประจำตัว จัดเป็นการตั้งครรภ์ความเสี่ยงต่ำ (Low-risk pregnancy) อย่างไรก็ตามความผิดปกติทั้งต่อมารดาและทารกมีโอกาสเกิดขึ้นในสตรีกลุ่มนี้ การตรวจคัดกรองทางสูติศาสตร์จะช่วยในการค้นหาผู้ที่มีความผิดปกติและให้การวินิจฉัยที่รวดเร็ว ดูแลรักษาในเวลาที่เหมาะสม และป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงได้ จากสถิติพบว่าทารกดาวน์เป็นความผิดปกติชนิดหนึ่งของทารกเป็นสาเหตุสำคัญของภาวะปัญญาอ่อน โดยพบได้ 1 คนในทารกเกิดใหม่ประมาณ 800 คนในประเทศไทยพบทารกดาวน์เกิดใหม่ประมาณ 1000 คนต่อปี หรือประมาณ 3 คนต่อวัน⁽³⁾ ทารกดาวน์เกือบทั้งหมดเกิดในครอบครัวที่ไม่เคยพบผู้ที่มีปัญญาอ่อนในครอบครัวมาก่อน

การตรวจพบทารกดาวน์ตั้งแต่ในช่วงอายุครรภ์ที่เหมาะสมจะเป็นการให้ทางเลือกกับคู่สมรสในการยุติการตั้งครรภ์ ในปัจจุบันการตรวจวินิจฉัยทารกดาวน์ในครรภ์ที่แน่นอน (Definite diagnosis) จะทำได้โดยการตรวจโครโมโซมของทารกในครรภ์ ซึ่งอาจทำได้โดยวิธีการต่าง ๆ ได้แก่ การตัดชิ้นเนื้อรก การเจาะน้ำคร่ำ หรือการเจาะเลือดทารกในครรภ์ ซึ่งวิธีการดังกล่าวล้วนแต่มีความเสี่ยงต่อการแท้งจากการตรวจทั้งสิ้น วิธีการที่ถือว่ามีความเสี่ยงต่อการแท้งน้อยที่สุด คือ การเจาะน้ำคร่ำ ก็ยังมีอัตราเสี่ยงต่อการแท้งประมาณร้อยละ 0.3-0.5 นั่นคือการแท้ง 1 รายจากการเจาะน้ำคร่ำ 200-300 ราย⁽⁴⁾ อายุของมารดาเป็นปัจจัยที่สำคัญ โดยพบว่ามารดาที่อายุมากขึ้นจะมีโอกาสเกิดทารกดาวน์มากขึ้นซึ่งสามารถอธิบายโดยการเกิด Meiotic nondisjunction ของโครโมโซมคู่ที่ 21 เนื่องจากทารกดาวน์ส่วนหนึ่งเสียชีวิตตั้งแต่อยู่ในครรภ์ ทำให้ความเสี่ยงของการเกิดทารกดาวน์ไม่เท่ากันในช่วงอายุครรภ์ต่างกัน โดยจะมีความเสี่ยงสูงในไตรมาสแรก ลดลงในช่วงไตรมาสที่ 2 และต่ำสุดในเด็กเกิดมีชีวิต ถึงแม้มารดาอายุมากกว่า 35 ปี ถือเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเกิดทารกดาวน์⁽⁵⁾ มารดาส่วนใหญ่ (ร้อยละ 90) มีอายุน้อยกว่า 35 ปีทำให้ทารกดาวน์เกือบทั้งหมดพบในมารดาในกลุ่มนี้โดยพบทารกดาวน์ในกลุ่มมารดาอายุ 35 ปีขึ้นไปเพียงร้อยละ 20-30 ของทารกดาวน์ทั้งหมด การใช้เกณฑ์อายุมารดาเพียงอย่างเดียวเป็นข้อบ่งชี้ในการตรวจโครโมโซมจึงมีอัตราตรวจพบ (Detection rate) ที่ต่ำ โดยสามารถตรวจพบได้เพียงไม่เกินร้อยละ 20-30 ของทารกดาวน์ทั้งหมด การตรวจคัดกรองดาวน์ด้วยวิธีการต่าง ๆ มีวัตถุประสงค์ให้ตรวจให้ตรวจพบทารกดาวน์ให้มากที่สุด โดยเกิด Fetal loss จากการตรวจชนิด Invasive น้อยที่สุด โดยต้องคำนึงถึงค่าใช้จ่ายของการตรวจคัดกรองความยุ่งยากซับซ้อนของวิธีการตรวจ และการยอมรับของมารดา การตรวจคัดกรองทารกดาวน์ด้วยวิธีการต่าง ๆ ได้แก่การตรวจสารชีวเคมีในเลือดมารดา และการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง จะเพิ่มการตรวจพบทารกดาวน์ได้เป็นร้อยละ 60-90⁽¹⁾

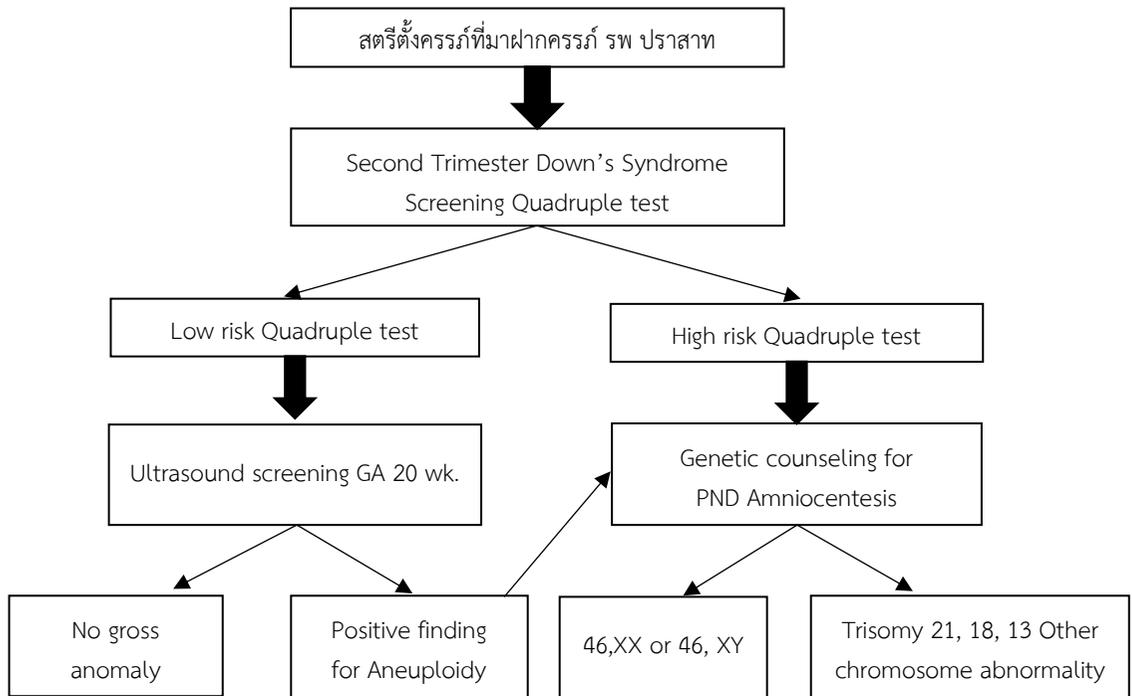
การตรวจคัดกรองทารกดาวน์ในโรงพยาบาลปราสาทใช้วิธีการตรวจ Quadruple test ในสตรีตั้งครรภ์ทุกรายที่มาฝากครรภ์โดยที่อายุครรภ์อยู่ในช่วง 15-18 สัปดาห์ ซึ่งการตรวจสารชีวเคมี ในเลือด 4 ชนิด ได้แก่ Alpha fetoprotein (AFP), Unconjugated estriol (uE3), Beta-human chorionic gonadotropin (free β -hCG) และ Dimeric Inhibin-A ผู้วิจัยได้จัดทำงานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษา ถึงผลลัพธ์ของการตรวจคัดกรองทารกดาวน์ซินโดรมด้วยวิธี Quadruple test เพื่อเป็นประโยชน์ ต่อการให้คำปรึกษาและวางแผนการดูแลแก่สตรีตั้งครรภ์ที่มาฝากครรภ์ที่โรงพยาบาลปราสาทต่อไป

วัตถุประสงค์การวิจัย

เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของ Quadruple test ค่าความชุก ความไว ความจำเพาะ ความแม่นยำ ความน่าจะเป็นที่จะมีบุตรเป็นดาวน์ซินโดรมของสตรีที่มีผลคัดกรองเป็นบวก ความน่าจะเป็นที่จะมีบุตรปกติ ของสตรีที่มีผลคัดกรองเป็นลบ ความแม่นยำ ผลบวกปลอม และค่าเฉลี่ยจำนวนรายของการเจาะน้ำคร่ำ ที่จะพบทารกดาวน์ 1 ราย ของการคัดกรองดาวน์ซินโดรมด้วยวิธี Quadruple test ในโรงพยาบาลปราสาท จังหวัดสุรินทร์

กรอบแนวคิดการวิจัย

การวิจัยนี้ใช้กรอบแนวคิดการตรวจ Quadruple test และผลการเจาะน้ำคร่ำเพื่อวัดประสิทธิภาพ ของ Quadruple test โรงพยาบาลปราสาท จังหวัดสุรินทร์



ภาพที่ 1 กรอบแนวคิดการวิจัย

วิธีดำเนินการวิจัย

การศึกษาวิจัยย้อนหลังเชิงพรรณนาภาคตัดขวาง (Cross-sectional descriptive retrospective study) จากบันทึกเวชระเบียนเพื่อศึกษาผลของการตรวจคัดกรองทารกดาวน์ด้วยวิธี Quadruple test ในสตรีตั้งครรภ์ที่มาฝากครรภ์ที่โรงพยาบาลปราสาท ระหว่างวันที่ 19 พฤษภาคม 2565 ถึง 28 กันยายน 2566

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

การพิจารณากลุ่มตัวอย่างในการศึกษาวิจัยครั้งนี้โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่าง (Inclusion criteria) โดยจะต้องเป็น สตรีตั้งครรภ์เดี่ยวและได้รับการตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์ในช่วงไตรมาสที่ 2 ของการตั้งครรภ์โดยวิธี Quadruple test ส่งตรวจ ณ กลุ่มงานเวชศาสตร์ชั้นสูง ศูนย์อนามัยที่ 9 นครราชสีมา นอกจากนี้เกณฑ์การคัดกลุ่มตัวอย่างออกจากการวิจัย (Exclusion criteria) คือ สตรีตั้งครรภ์ที่มาฝากครรภ์ที่โรงพยาบาลปราสาทที่มีข้อมูลในเวชระเบียนไม่ครบถ้วน แท้งบุตรระหว่างขั้นตอนการตรวจหรือก่อน 24 สัปดาห์ กรณีไม่ทราบผล chromosome ทารกเสียชีวิตในครรภ์ กรณีที่ไม่ทราบผล Chromosome ก่อนคลอด และสตรีตั้งครรภ์ไปคลอดที่สถานพยาบาลอื่น

เครื่องมือที่ใช้ในงานวิจัย

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัยประกอบด้วย 1) แบบบันทึกข้อมูลงานวิจัย 2) เวชระเบียน จากระบบเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ และ 3) โปรแกรมบันทึกข้อมูลทางสถิติ

การเก็บรวบรวมข้อมูล

การเก็บรวบรวมข้อมูลจากสตรีตั้งครรภ์ที่มาฝากครรภ์ที่โรงพยาบาลปราสาท จ.สุรินทร์ จะคัดกรองสตรีตั้งครรภ์ตาม Inclusion criteria สืบค้นประวัติการรักษา จากระบบเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ และนำผลที่ได้แปลข้อมูลทางสถิติ ได้แก่

1. ข้อมูลทั่วไปของสตรีตั้งครรภ์ ได้แก่ อายุ จำนวนการตั้งครรภ์ จำนวนครั้งของการคลอด ประวัติการแท้งบุตร อายุครรภ์ ณวันที่เจาะเลือดคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์ ประวัติบุตรคนก่อนเป็นกลุ่มอาการดาวน์
2. ข้อมูลการตรวจเลือดคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์ด้วยวิธี Quadruple test โดยทำการเจาะเลือดดำของสตรีตั้งครรภ์เดี่ยวช่วงอายุครรภ์ 15-18 สัปดาห์ ปริมาณ 5-10 มิลลิลิตร ใส่หลอดเก็บเลือดที่ไม่มีสารกันเลือดแข็งตัว ปั่นแยกซีรัมใส่ในกล่องที่มีน้ำแข็ง ส่งตรวจไปยังกลุ่มงานเวชศาสตร์ชั้นสูง ศูนย์อนามัยที่ 9 นครราชสีมา

3. ข้อมูลการเจาะน้ำคร่ำในสตรีตั้งครรภ์ที่มีผลคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์เสี่ยงสูง หรือหญิงตั้งครรภ์ที่มีผลอัลตราซาวด์สงสัยมีภาวะ Aneuploidy ซึ่งสูติแพทย์จะทำการเจาะน้ำคร่ำที่อายุครรภ์ 18-22 สัปดาห์

4. ข้อมูลการฝากครรภ์ การคลอดและข้อมูลการยุติการตั้งครรภ์ ในสตรีตั้งครรภ์ที่เข้าร่วมการวิจัย

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

ข้อมูลที่ได้จะได้รับการตรวจสอบความถูกต้องและบันทึกในรูปแบบแฟ้มข้อมูล วิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติด้วยโปรแกรม SPSS นำเสนอข้อมูลทั่วไปโดยสถิติเชิงพรรณนา ข้อมูลที่เป็นตัวแปรต่อเนื่องนำเสนอข้อมูลโดยใช้ค่าเฉลี่ย (Mean) หรือค่ามัธยฐาน (Median) ข้อมูลกลุ่มนำเสนอโดยใช้ความถี่และร้อยละ นำเสนอค่าความแม่นยำของ Quadruple test โดยใช้ค่าความไว (Sensitivity) ความจำเพาะ (Specificity)

ผลบวกปลอม (False positive rate) ความน่าจะเป็นที่จะมีบุตรเป็นดาวน์ซินโดรมของสตรีตั้งครรภ์ที่มีผลการตรวจคัดกรองทารกดาวน์ด้วยวิธี Quadruple test เป็นบวก (Positive predictive value) ความน่าจะเป็นที่จะมีบุตรปกติของสตรีตั้งครรภ์ที่มีผลการตรวจคัดกรองทารกดาวน์ด้วยวิธี Quadruple test เป็นลบ (Negative predictive value) ความแม่นยำ (Accuracy) ความชุก (Prevalence) ของการตรวจคัดกรองทารกดาวน์ด้วยวิธี Quadruple test

การพิทักษ์สิทธิกลุ่มตัวอย่าง

วิจัยนี้เป็นส่วนหนึ่งของงานวิจัยเรื่องผลของการคัดกรองภาวะดาวน์ซินโดรมโดยใช้ Quadruple test โรงพยาบาลปราสาท ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลปราสาทและได้รับการรับรองจากคณะกรรมการพิจารณาการวิจัยในมนุษย์ลำดับที่ COA No. 027-2567 เลขที่โครงการวิจัย PSH REC No. 027/2567 ลงวันที่ 30 ธันวาคม 2567 และเป็นการรับรองโครงการวิจัยแบบเร็วเนื่องจากเป็นการเก็บข้อมูลการศึกษานี้เริ่มดำเนินการเก็บข้อมูลย้อนหลังจากระบบเวชระเบียนและทำการวิเคราะห์ผลย้อนหลัง

ผลการวิจัย

1. ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

ข้อมูลพื้นฐานของสตรีตั้งครรภ์ที่ได้รับการตรวจคัดกรองดาวน์ซินโดรม ด้วยวิธี Quadruple test จำนวน 1037 ราย อายุเฉลี่ย 27.35±5.96 ปี อายุครรภ์เฉลี่ย 15.55±0.79 สัปดาห์ ค่ามัธยฐานของการตั้งครรภ์ 2 ครั้ง ค่ามัธยฐานของการคลอด 2 ครั้ง พบความเสี่ยงต่ำ 926 ราย ความเสี่ยงสูง 111 ราย ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของสตรีตั้งครรภ์

ข้อมูลพื้นฐาน	รวม (n=1,037)	Low risk (n=926)	High risk (n=111)	p-value
อายุเฉลี่ย (ปี)	27.35±5.96	26.90±5.67	31.10±6.98	<0.01
น้อยกว่า 20	91 (8.8%)	85 (93.4%)	6 (6.6%)	
20-34	818 (78.9%)	751 (91.8%)	67 (8.2%)	
35 ขึ้นไป	128 (12.3%)	90 (70.3%)	38 (29.7%)	
อายุครรภ์เฉลี่ย (สัปดาห์)	15.55±0.79	15.56±0.80	15.49±0.73	>0.01
≤ 15	582 (56.1%)	520 (89.3%)	62 (10.7%)	
16-17	424 (40.9%)	377 (88.9%)	47 (11.1%)	
≥18	31 (3%)	29 (93.5%)	2(6.5%)	

ตารางที่ 1 (ต่อ) ข้อมูลพื้นฐานของสตรีตั้งครรภ์

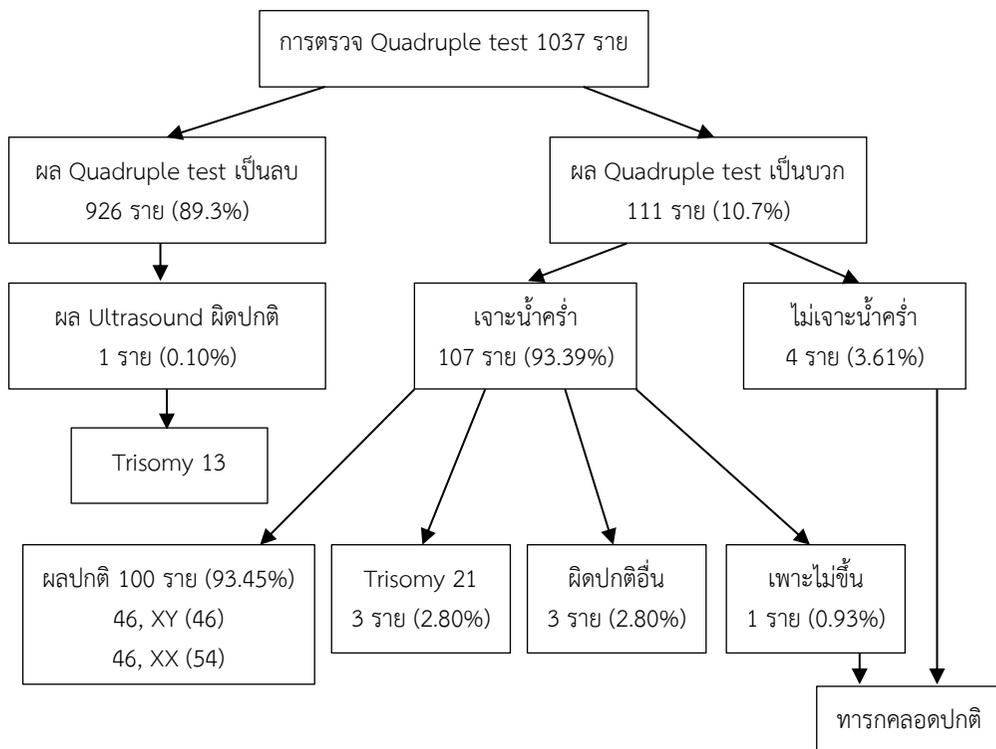
ข้อมูลพื้นฐาน	รวม (n=1,037)	Low risk (n=926)	High risk (n=111)	p-value
จำนวนการตั้งครรภ์เฉลี่ย (ครั้ง)	2 (1-7)	2	2	>0.01
1	332 (32%)	308 (92.8%)	24 (7.2%)	
2	373 (36%)	328 (87.9%)	45 (12.1%)	
3	207 (20%)	187 (90.3%)	20 (9.7%)	
≥4	125 (12%)	103 (82.4%)	22 (17.6%)	
จำนวนการคลอด (ครั้ง)	1 (0-5)	1	1	>0.01
ไม่เคยคลอดบุตร	376 (36.3%)	347 (92.3%)	29 (7.7%)	
1	434 (41.9%)	383 (88.2%)	51 (11.8%)	
2	169 (16.3%)	149 (88.2%)	20 (11.8%)	
3	50 (4.8%)	40 (80.0%)	10 (20.0%)	
≥4	8 (0.8%)	7(87.5%)	1 (12.5%)	
การแท้ง (ครั้ง)	0 (0-3)	0	0	>0.01
ไม่เคยแท้ง	833 (80.3%)	748 (89.8%)	85 (10.2%)	
1	166 (16%)	148 (89.2%)	18 (10.8%)	
2	27 (2.6%)	22 (81.5%)	5 (18.5%)	
≥3	11 (1.1%)	8 (72.7%)	3(27.3%)	

เปรียบเทียบค่าความแตกต่างของการชีวเคมี (Biomarker) พบว่า ค่า AFP และ uE3 ในกลุ่มเสี่ยงสูง มีค่าต่ำกว่ากลุ่มเสี่ยงต่ำ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนค่า Inhibin-A และ ค่า Free hCG ในกลุ่มเสี่ยงสูงมีค่าสูงกว่ากลุ่มเสี่ยงต่ำ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 การเปรียบเทียบความแตกต่างของ Biomarker ในกลุ่มเสี่ยงสูงและกลุ่มเสี่ยงต่ำ

Serum biomarker (MoM)	รวม	Low risk	High risk	p-value
AFP	1.13 (0.36-7.52)	1.14±0.46	1.00±0.42	<0.01
uE3	1.40 (0.05-14.99)	1.50±1.39	0.50±0.27	<0.001
Inhibin-A	1.16 (0.03-8.34)	1.07±0.53	1.95±1.17	<0.001
Free B hCG	1.45 (0.06-9.54)	1.29±0.93	2.71±1.68	<0.001

การตรวจคัดกรอง Down's Syndrome ด้วยวิธี Quadruple Test



ภาพที่ 2 การตรวจคัดกรองภาวะดาวน์ซินโดรมด้วยวิธี Quadruple test

จากภาพที่ 2 แสดงผลการตรวจคัดกรองภาวะดาวน์ซินโดรมด้วยวิธี Quadruple test พบสตรีตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยงสูงจำนวน 111 ราย ปฏิเสธการเจาะน้ำคร่ำ 4 ราย สตรีตั้งครรภ์ได้รับการเจาะน้ำคร่ำ 107 ราย มี 1 รายเพาะไม่ขึ้นภายหลังทารกคลอดปกติ ผลการเจาะน้ำคร่ำก่อนคลอด 106 ราย พบภาวะ trisomy 21 ร้อยละ 2.8 ผลผิดปกติอื่นร้อยละ 2.8 ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ผลการตรวจโครโมโซมจากการเจาะน้ำคร่ำในสตรีตั้งครรภ์ที่มีผลการตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์ด้วยวิธี Quadruple test เสี่ยงสูง จำนวน 107 ราย

ผลการตรวจโครโมโซม	รวม	ร้อยละ	อายุ < 35 ปี		อายุ ≥ 35 ปี	
			จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ
เพาะไม่ขึ้น	1	0.93	-	-	1	0.93
ผลปกติ	100	93.45	73	73.00	27	27.00
46, XY	46	46.00	37	80.43	9	19.57
46, XX	54	54.00	36	66.67	18	33.33

ตารางที่ 3 (ต่อ) ผลการตรวจโครโมโซมจากการเจาะน้ำคร่ำในสตรีตั้งครรภ์ที่มีผลการตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์ด้วยวิธี Quadruple test เสี่ยงสูง จำนวน 107 ราย

ผลการตรวจโครโมโซม	รวม	ร้อยละ	อายุ < 35 ปี		อายุ ≥ 35 ปี	
			จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ
ผลผิดปกติ	6	5.60	4	66.67	2	33.33
Trisomy 21	3	2.80	2	66.67	1	33.33
46, XX dup(9Xp12p11)	1	0.93	1	100.00	-	-
Mosaic 47, XY+20	1	0.93	-	-	1	100.00
47, XXX	1	0.93	1	100.00	-	-

ตารางที่ 4 การวินิจฉัยกลุ่มอาการดาวน์จากการคัดกรองด้วยวิธี Quadruple test

Quadruple test	ภาวะดาวน์ซินโดรม		รวม (%)
	มี (%)	ไม่มี (%)	
High risk	3 (2.70)	108 (97.30)	111 (100)
Low risk	-	926 (100)	926 (100)
รวม	3 (0.29)	1034 (99.71)	1037 (100)

ผลการตรวจคัดกรองภาวะดาวน์ซินโดรมในสตรีตั้งครรภ์เสี่ยงสูงที่อายุน้อยกว่า 35 ปี จำนวน 73 ราย พบภาวะดาวน์ซินโดรม 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 2.74 ดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 การวินิจฉัยกลุ่มอาการดาวน์จากการคัดกรองด้วยวิธี Quadruple test อายุ < 35 ปี

Quadruple test	ภาวะดาวน์ซินโดรม		รวม (%)
	มี (%)	ไม่มี (%)	
High risk	2 (2.74)	71 (97.26)	73 (100.00)
Low risk	0	836 (100)	836 (100.00)
รวม	2 (0.22)	907 (99.78)	909 (100.00)

ผลการตรวจคัดกรองภาวะดาวน์ซินโดรมในสตรีตั้งครรภ์เสี่ยงสูงที่อายุ 35 ปีขึ้นไป จำนวน 38 ราย พบภาวะดาวน์ซินโดรม 1 รายคิดเป็นร้อยละ 2.63 ดังแสดงในตารางที่ 6

ตารางที่ 6 การวินิจฉัยกลุ่มอาการดาวน์จากการคัดกรองด้วยวิธี Quadruple test อายุ ≥ 35 ปีขึ้นไป

Quadruple test	ภาวะดาวน์ซินโดรม		รวม (%)
	มี (%)	ไม่มี (%)	
High risk	1 (2.63)	37 (97.37)	38 (100.00)
Low risk	0	90 (100.00)	90 (100.00)
รวม	1 (0.78)	127 (99.22)	128 (100.00)

ผลการวิเคราะห์การตรวจคัดกรองภาวะดาวน์ซินโดรมด้วยวิธี Quadruple test ของโรงพยาบาลปราสาทจากการศึกษานี้พบว่า Sensitivity ร้อยละ 100 Specificity ร้อยละ 89.56 Positive predictive value ร้อยละ 2.7 Negative predictive value ร้อยละ 100 Accuracy ร้อยละ 89.59 ความชุกร้อยละ 0.29 และ False positive rate ร้อยละ 10.44 โดยมีสตรีตั้งครรภ์ที่ต้องเจมน้ำคร่ำถึง 37 รายจึงพบทารกดาวน์ซินโดรม 1 ราย ดังแสดงในตารางที่ 7

ตารางที่ 7 ความสามารถในการทำนายการเกิดภาวะดาวน์ซินโดรมจากการคัดกรองด้วยวิธี Quadruple test

Performance measure	% (95%CI)
Sensitivity	100 (39.76-100)
Specificity	89.56 (87.53-91.35)
Positive predictive value	2.7 (2.27-3.21)
Negative predictive value	100 (99.60-100)
Prevalence	0.29 (0.06-0.84)
Accuracy	89.59 (87.56-91.38)
Odds of being affected given a positive result	37
False-positive rate	10.44

เมื่อจำแนกตามอายุสตรีตั้งครรภ์พบว่า Specificity และ Accuracy ในกลุ่มสตรีตั้งครรภ์ที่มีอายุน้อยกว่า 35 ปี สูงกว่ากลุ่มสตรีตั้งครรภ์ที่มีอายุมากกว่า 35 ปี คือ ร้อยละ 92.17 เทียบกับ ร้อยละ 70.87 และ ร้อยละ 92.19 เทียบกับ 71.09 ตามลำดับ ส่วนค่า False positive rate ในสตรีตั้งครรภ์ที่มีอายุ 35 ปีขึ้นไป สูงกว่าสตรีตั้งครรภ์ที่มีอายุน้อยกว่า 35 ปี คือ ร้อยละ 29.13 เทียบกับร้อยละ 7.82 ดังแสดงในตารางที่ 8

ตารางที่ 8 ความสามารถในการทำนายการเกิดภาวะดาวน์ซินโดรมจากการคัดกรองด้วยวิธี Quadruple test จำแนกตามอายุสตรีตั้งครรภ์

Performance measure	Maternal age at delivery (year)	
	<35	≥ 35
	% (95%CI)	% (95%CI)
Sensitivity	100 (15.81-100)	100 (2.50-100)
Specificity	92.17 (90.23-93.84)	70.87 (62.15-78.59)
Positive predictive value	2.74 (2.20-3.40)	2.63 (2.02-3.42)
Negative predictive value	100 (99.56-100)	100 (95.98-100)
Accuracy	92.19 (90.25-93.85)	71.09 (62.42-78.76)
Prevalence	0.22 (0.03-0.79)	0.78 (0.02-4.28)
Odds of being affected given a positive result)	36.5	38
False-positive rate	7.82	29.13

สรุปผลการวิจัย

จากจำนวนกลุ่มตัวอย่าง 1,037 ราย มีจำนวน 111 รายมีภาวะความเสี่ยงสูงของภาวะดาวน์ซินโดรม และ 926 รายมีภาวะความเสี่ยงต่ำของภาวะดาวน์ซินโดรม ความชุก (Prevalence) ร้อยละ 0.29 (95%CI 0.06-0.84) ความไว (Sensitivity) ร้อยละ 100 (95%CI 39.76-100) ความจำเพาะ (Specificity) ร้อยละ 89.56 (95%CI 87.53-91.35) ความน่าจะเป็นที่จะมีบุตรเป็นดาวน์ซินโดรมของสตรีตั้งครรภ์ที่มีผลการตรวจคัดกรองทารกดาวน์ด้วยวิธี Quadruple test เป็นบวก (Positive predictive value) ร้อยละ 2.7 (95%CI 2.27-3.21) ความน่าจะเป็นที่จะมีบุตรปกติของสตรีตั้งครรภ์ที่มีผลการตรวจคัดกรองทารกดาวน์ด้วยวิธี Quadruple test เป็นลบ (Negative predictive value) ร้อยละ 100 (95%CI 99.60-100) ความแม่นยำ (Accuracy) ร้อยละ 89.59 (95%CI 87.56-91.38) ผลบวกหลง (False positive tare) ร้อยละ 10.44 และจำนวนรายของการเจาะน้ำคร่ำที่จะพบทารกดาวน์ 1 ราย (Odds of being affected given a positive result) เท่ากับ 37

การอภิปรายผล

การตรวจคัดกรองดาวน์ซินโดรมด้วยวิธี Quadruple test สามารถตรวจได้ในสตรีตั้งครรภ์ทุกกลุ่มอายุซึ่งเป็นการตรวจหาสารชีวเคมีในเลือดสตรีตั้งครรภ์ ได้แก่ Alpha fetoprotein (AFP), Unconjugated estriol (uE3), Beta-human chorionic gonadotropin (β -hCG) และ Dimeric inhibin-A มีหน่วยเป็น MoM การสร้างสารชีวเคมีดังกล่าวมีค่าที่แตกต่างกันระหว่างสตรีตั้งครรภ์ที่มีทารกในครรภ์ปกติกับสตรีตั้งครรภ์ที่มีทารกในครรภ์เป็นดาวน์ซินโดรม จึงเป็นที่มาของการนำค่าสารชีวเคมีที่ตรวจได้มาคำนวณความเสี่ยงที่ทารกในครรภ์จะมีภาวะดาวน์ซินโดรม โดยค่า Cut-off ที่ 1 : 250 ขึ้นไป และพบว่า สตรีตั้งครรภ์ที่มีทารกในครรภ์เป็นดาวน์ซินโดรมจะมีค่า Beta-human chorionic gonadotropin (β -hCG) และ Dimeric inhibin-A สูงเป็น 2 เท่าเมื่อเทียบกับสตรีตั้งครรภ์ที่มีทารกในครรภ์ปกติ^(6,7)

โรงพยาบาลปราสาท ได้ทำการตรวจคัดกรองภาวะดาวน์ซินโดรมด้วยวิธี Quadruple test ตั้งแต่ พ.ศ. 2562 โดยก่อนหน้านี้ได้ส่งที่ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ 3 จังหวัดนครสวรรค์ แต่ต่อมาได้เปลี่ยนมาส่งตรวจที่งานเวชศาสตร์ชั้นสูง ศูนย์อนามัยที่ 9 นครราชสีมา เพียงแห่งเดียว เมื่อเดือนพฤษภาคม 2565 การวิจัยเชิงพรรณนารั้งนี้ มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษา เพื่อศึกษาความชุก (Prevalence) ความไว (Sensitivity) ความจำเพาะ (Specificity) ความน่าจะเป็นที่จะมีบุตรเป็นดาวน์ซินโดรมของสตรีตั้งครรภ์ที่มีผลการตรวจคัดกรองทารกดาวน์ด้วยวิธี Quadruple test เป็นบวก (Positive predictive value) ความน่าจะเป็นที่จะมีบุตรปกติของสตรีตั้งครรภ์ที่มีผลการตรวจคัดกรองทารกดาวน์ด้วยวิธี Quadruple test เป็นลบ (Negative predictive value) ความแม่นยำ (Accuracy) ของการตรวจคัดกรองทารกดาวน์ด้วยวิธี Quadruple test และศึกษาค่าเฉลี่ยจำนวนรายของการเจาะน้ำคร่ำที่จะพบทารกดาวน์ 1 ราย (Odds of being affected given a positive result)

กลุ่มตัวอย่างคือสตรีตั้งครรภ์ที่มาฝากครรภ์ที่โรงพยาบาลปราสาทและได้รับการตรวจคัดกรองภาวะดาวน์ซินโดรมด้วยวิธี Quadruple test ทั้งหมด 1,037 ราย โดยเก็บข้อมูล ตั้งแต่เริ่มส่งที่

งานเวชศาสตร์ชั้นสูง ศูนย์อนามัยที่ 9 นครราชสีมา ซึ่งสตรีตั้งครรภ์ทั้งหมดคลอดบุตรแล้วทำให้ทราบถึงผลของการตั้งครรภ์และการคลอดทั้งหมดรวมถึงกลุ่มสตรีตั้งครรภ์ที่มีผลการคัดกรองให้ผลบวกแต่ไม่สนใจเจาะน้ำคร่ำ โดยเก็บรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ระหว่างวันที่ 19 พฤษภาคม 2565 ถึง 28 กันยายน 2566 วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติพรรณนา ได้แก่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และสถิติอนุมานได้แก่ Independent t-test ซึ่งผลการศึกษาพบว่ามีผลการตรวจคัดกรองให้ผลลบจำนวน 926 ราย คิดเป็นร้อยละ 89.30 และผลการตรวจคัดกรองให้ผลบวก จำนวน 111 ราย คิดเป็นร้อยละ 10.70 โดยได้สนใจเจาะน้ำคร่ำจำนวน 107 รายคิดเป็นร้อยละ 96.40 ปฏิเสธการเจาะน้ำคร่ำ 4 ราย โดยใน 107 รายมีผลปกติ ร้อยละ 93.45 และมี 1 รายที่แท้งบุตรจากการเจาะน้ำคร่ำ เพาะเซลล์ไม่ขึ้น 1 ราย ผล Chromosome ผิดปกติชนิดอื่น 3 ราย (47,XXX, mosaic 47, XY+20 และ 46, XX dup (9Xp12p11) และ ผลเป็นดาวน์ซินโดรม 3 ราย ซึ่งทั้ง 3 รายมีผล Chromosome เป็น 47, XY + 21 และยินยอมยุติการตั้งครรภ์ และจากการเก็บรวบรวมข้อมูลเพิ่มเติม ยังพบว่ามี High risk trisomy 18 จำนวน 4 ราย High risk NTD 1 ราย ซึ่งทั้ง 5 รายได้รับการเจาะน้ำคร่ำ ผลเป็น 46, XY จำนวน 3 ราย Trisomy 13 จำนวน 1 ราย และ 46, XY +15PS+ 1 ราย เมื่อนำข้อมูลที่ได้มาศึกษา พบว่า ความชุก (Prevalence) ของภาวะดาวน์ซินโดรมเท่ากับ ร้อยละ 0.29 ความไว (Sensitivity) ร้อยละ 100 ค่าความจำเพาะ (Specificity) ร้อยละ 89.56 ซึ่งจากการศึกษาที่ผ่านมา พบค่า Sensitivity มากกว่าร้อยละ 80 และ Specificity มากกว่าร้อยละ 90 ได้แก่ Chaipong-pan et al.⁽⁸⁾ พบค่า Sensitivity ร้อยละ 87.8 ค่า Specificity ร้อยละ 93.2 และการศึกษาของ อรสิริ สิริวิพันธ์⁽⁹⁾ พบค่า Sensitivity ร้อยละ 87.50 ค่า Specificity ร้อยละ 91.02

นอกจากนี้ ค่า Negative predictive value ของการศึกษานี้ ร้อยละ 100 ใกล้เคียงกับการศึกษาของ ัญจรดา เดชอัมพร⁽¹⁰⁾ ซึ่งพบร้อยละ 99.9 ค่า Accuracy ร้อยละ 89.59 ใกล้เคียงกับการศึกษาของ สนทอง ไชยบุญเรือง และคณะ⁽¹¹⁾ คือร้อยละ 91.6 และจากการศึกษา ผลของการตรวจคัดกรองภาวะดาวน์ซินโดรมด้วย วิธี Quadruple test ในครั้งนี้ พบค่า False positive rate ค่อนข้างสูงคือ ร้อยละ 10.4 ซึ่งเมื่อแยกตามกลุ่มอายุ พบว่าในกลุ่มสตรีตั้งครรภ์ที่อายุน้อยกว่า 35 ปีจะต่ำกว่ากลุ่มสตรีตั้งครรภ์ที่อายุ 35 ปีขึ้นไปคือ ร้อยละ 7.82 เทียบกับ 29.13 ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ ัญจรดา เดชอัมพร⁽¹⁰⁾ ซึ่งพบ False positive rate สูงในกลุ่มสตรีตั้งครรภ์ที่อายุ 35 ปีขึ้นไปที่ ร้อยละ 40.6 ทำให้สตรีตั้งครรภ์ได้รับการเจาะน้ำคร่ำโดยไม่จำเป็น และจากการศึกษานี้จะพบว่ามีสตรีตั้งครรภ์ที่ต้องเจาะน้ำคร่ำถึง 37 คน จึงจะพบทารกดาวน์ซินโดรม 1 คน ซึ่งการเจาะน้ำคร่ำเป็นหัตถการที่มีความเสี่ยงในการแท้งบุตรร้อยละ 0.5-1 โดยจากการศึกษานี้พบว่าสตรีตั้งครรภ์ทั้งหมดที่ได้รับการเจาะน้ำคร่ำ มีภาวะแท้ง 1 รายโดยที่ผล Chromosome ปกติ และมี 1 รายที่เพาะเซลล์ไม่ขึ้น ในการศึกษาครั้งนี้ มี 1 รายที่ผล Quadruple test ให้ผลลบแต่ High NTD และ อัลตราซาวด์แล้วพบทารกมี Severe anomaly จึงได้ทำ Amniocentesis ผลเป็น Trisomy 13 และได้ยุติการตั้งครรภ์

สรุปผลการศึกษา

ปัจจุบันสตรีตั้งครรภ์ทุกรายควรได้รับการให้คำปรึกษาเรื่องการตรวจคัดกรองภาวะดาวน์ซินโดรมทุกรายซึ่งมีหลากหลายวิธีโดยในแต่ละวิธีมีข้อดี ข้อเสีย อัตราการตรวจพบ ผลบวกปลอมแตกต่างกัน และการตรวจคัดกรองภาวะดาวน์ซินโดรมด้วยวิธี Quadruple test ยังคงเป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพเนื่องจากมีความไวที่ดี คือร้อยละ 100 และความจำเพาะที่ค่อนข้างสูงที่ ร้อยละ 89.56 และเมื่อเทียบในกลุ่มสตรีตั้งครรภ์ที่อายุน้อยกว่า 35 ปี จะสูงกว่ากลุ่มสตรีตั้งครรภ์ที่อายุ 35 ปีขึ้นไป ฉะนั้นการใช้ Quadruple test คัดกรองในกลุ่มสตรีที่อายุน้อยกว่า 35 ปีก็ยังสามารถได้ผลดี แม้ยังมีค่า False positive rate ที่ยังสูง ส่วนกลุ่มสตรีตั้งครรภ์ที่อายุ 35 ปีขึ้นไปหรือกลุ่มสตรีตั้งครรภ์ที่มีผลคัดกรองให้ผลบวกอาจใช้การตรวจเพิ่มเติม เช่น NIPT⁽¹²⁾ ซึ่งเป็น Noninvasive test เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการตรวจคัดกรองภาวะดาวน์ซินโดรมให้ดีขึ้น ลดการเกิดผลบวกสูงและลดการเจาะน้ำคร่ำโดยไม่จำเป็น

ข้อเสนอแนะในการนำผลการวิจัยไปใช้

1. ฝึกอบรมบุคลากรทั้งการให้คำปรึกษาก่อนการตรวจวินิจฉัย รวมถึงการให้คำแนะนำในกรณีผลบวก หรือผลลบปลอม การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่มีการควบคุมคุณภาพมากขึ้นการให้ข้อมูลต่าง ๆ จะต้องมีความถูกต้องเพื่อให้ได้ผลตรวจที่ถูกต้อง และการอัลตราซาวด์ยังมีความสำคัญในการให้การวินิจฉัยก่อนคลอดในกรณีที่ผล Quadruple test ให้ผลลบ ดังนั้นจึงควรฝึกอบรมการตรวจ Anomaly scan ให้แก่แพทย์ผู้มีหน้าที่ที่ต้องดูแลการฝากครรภ์ โดยเฉพาะในโรงพยาบาลที่ไม่มีสูติแพทย์ หากต้องใช้ Quadruple test ในการคัดกรองภาวะดาวน์ซินโดรม

2. เนื่องจากการตรวจคัดกรองภาวะดาวน์ซินโดรมด้วยวิธี Quadruple test ยังพบผลบวกปลอมค่อนข้างมาก การใช้ NIPT ซึ่งเป็น Noninvasive test มาช่วยคัดกรองในสตรีตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยงสูงจากการตรวจ Quadruple test อาจทำให้ช่วยลดจำนวนสตรีตั้งครรภ์ที่ต้องเจาะน้ำคร่ำลงได้ ทำให้ลดความเสี่ยงของการแท้งบุตรจากการเจาะน้ำคร่ำ

3. การประชาสัมพันธ์เรื่องการฝากครรภ์ก่อน 12 สัปดาห์ยังมีความสำคัญเนื่องจากทำให้ทราบอายุครรภ์ที่แน่นอน ทำให้การตรวจคัดกรองภาวะดาวน์ซินโดรม โดยใช้ Quadruple test มีความแม่นยำ เพราะค่าระดับสารเคมีที่ใช้ในการคำนวณขึ้นอยู่กับอายุครรภ์ที่ตรวจด้วยและหากผลผิดปกติ ยังสามารถตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด และทราบผลก่อนที่อายุครรภ์จะพ้นระยะที่สามารถยุติการตั้งครรภ์ได้

4. Quadruple test ยังมีข้อจำกัดในสตรีที่ตั้งครรภ์แฝด อาจเลือกการเจาะน้ำคร่ำเพื่อตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดหรือเลือกใช้วิธีการตรวจ NIPT ในการตรวจคัดกรองซึ่งอาจยังมีค่าใช้จ่ายที่ค่อนข้างสูง

ข้อเสนอแนะสำหรับการทำวิจัยครั้งต่อไป

1. ควรมีการศึกษาโดยมีจำนวนประชากรขนาดใหญ่ขึ้นเพื่อทำให้ได้ผลการวิจัยที่แม่นยำมากขึ้น เนื่องจากการวิจัยครั้งนี้เป็นการเก็บรวบรวมข้อมูลเป็นการดูประวัติ จากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์รายบุคคล ทำให้ต้องใช้ระยะเวลาในการจัดเก็บข้อมูลค่อนข้างนาน ในอนาคตควรมีโปรแกรมบันทึกข้อมูลสำเร็จรูปเพื่อให้ได้ข้อมูลที่ถูกต้องและรวดเร็วในการดึงข้อมูลส่วนต่าง ๆ มาใช้ในงานวิจัยได้ทันที

2. ควรมีการศึกษาประสิทธิภาพและความคุ้มค่าเปรียบเทียบระหว่างการตรวจ Quadruple test อย่างเดียวเทียบกับการตรวจ Quadruple test กรณีผลเสี่ยงสูงร่วมกับ NIPT เพื่อลด False positive rate และลดจำนวนการเจาะน้ำคร่ำลง

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณผู้อำนวยการโรงพยาบาลปราสาท ที่ให้ความอนุเคราะห์ในการดำเนินงานวิจัย หัวหน้ากลุ่มงานการพยาบาลผู้คลอด หัวหน้างานการพยาบาลผู้ช่วยนอกสูตินรีเวชกรรม เจ้าหน้าที่กลุ่มงานการพยาบาลผู้ช่วยนอกสูตินรีเวชกรรม กลุ่มงานเทคนิคการแพทย์และพยาธิวิทยาคลินิก กลุ่มงานเวชระเบียน โรงพยาบาลปราสาทที่ให้ความร่วมมือในการอนุเคราะห์ข้อมูลในงานวิจัยเป็นอย่างดี

เอกสารอ้างอิง

1. Sherman SL, Allen EG, Bean LH, Freeman SB. Epidemiology of Down syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2007;13(3):221-7. doi: 10.1002/mrdd.20157.
2. Salomon LJ, Sotiriadis A, Wulff CB, Odibo A, Akolekar R. Risk of miscarriage following amniocentesis or chorionic villus sampling: systematic review of literature and updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019 Oct;54(4):442-451. doi: 10.1002/uog.20353.
3. ศักนัน มะโนทัย. การตรวจกรองทางสูติศาสตร์ (Screening in Obstetrics). ใน: เยื่อน ตันนรินทร์, วรพงศ์ ภู่งศ์, บรรณาธิการ. *เวชศาสตร์มารดาและทารกในครรภ์. พิมพ์ครั้งที่ 2.* กรุงเทพฯ: บริษัทพิมพ์ดีจำกัด; 2551. น. 333-55.
4. Bull MJ. Down Syndrome. *N Engl J Med.* 2020 Jun 11;382(24):2344-2352. doi: 10.1056/NEJMra1706537.
5. Hook EB. Rates of chromosome abnormalities at different maternal ages. *Obstet Gynecol.* 1981 Sep;58(3):282-5.
6. Bogart MH, Pandian MR, Jones OW. Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities. *Prenat Diagn.* 1987 Nov;7(9):623-30. doi: 10.1002/pd.1970070904.
7. Wald NJ, Densem JW, George L, Muttukrishna S, Knight PG. Prenatal screening for Down's syndrome using inhibin-A as a serum marker. *Prenat Diagn.* 1996 Feb;16(2):143-53. doi: 10.1002/(SICI)1097-0223(199602)16:2<143::AID-PD825>3.0.CO;2-F. Erratum in: *Prenat Diagn.* 1997 Mar;17(3):285-90. doi: 10.1002/(sici)1097-0223(199703)17:3<285::aid-pd71>3.0.co;2-a. PMID: 8650125.

8. Chaipongpun N, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, Tongprasert F, Srisupundit K, Luewan S, Traisisilp K, Jatavan P, Sirilert S, Tongsong T. Performance of Serum Quad Test in Screening for Fetal Down Syndrome in a Large-Scale Unselected Population in a Developing Country. *Int J Public Health*. 2023 Apr 5;68:1605441. doi: 10.3389/ijph.2023.1605441.
9. อรสิริ สิริวิพัทธ์. ผลลัพธ์การตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์ด้วย Quadruple test ในโรงพยาบาลพัทลุง. *วารสารวิชาการแพทย์เขต 11*. 2566;37(2):34-46.
10. ฉัญรดา เดชอัมพร. ผลการตรวจคัดกรองดาวน์ซินโดรมด้วยวิธี Quadruple test ในหญิงตั้งครรภ์โรงพยาบาลพิบูลมังสาหาร. *วารสารการแพทย์และสาธารณสุข มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี* 2567; 7(2):108-16.
11. สนทอง ไชยบุญเรือง, มัทนี ชิวเสถียรชัย, พัชราภรณ์ ผานิช, สุธาสินี พลยั้ง, อธิปก กงวงษ์. ประสิทธิภาพของวิธี Quadruple test ในการตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์ ของศูนย์อนามัยที่ 7 ขอนแก่น. *วารสารศูนย์อนามัยที่ 7 ขอนแก่น*. 2567; 16(3):221-35.
12. Gil MM, Accurti V, Santacruz B, Plana MN, Nicolaidis KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Sep;50(3):302-314. doi: 10.1002/uog.17484. Epub 2017 Jul 27. Update in: *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019 Jun;53(6):734-742. doi: 10.1002/uog.20284.