

## ผลลัพธ์การตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์ด้วย Quadruple Test ในโรงพยาบาลพัทลุง

อรสิริ สิริวิวัฒน์ พบ.

กลุ่มงานสูตินรีเวชกรรม โรงพยาบาลพัทลุง

### บทคัดย่อ

**วัตถุประสงค์:** ศึกษาถึงความชุกของสตรีตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการตั้งครรภ์กลุ่มอาการดาวน์จากการตรวจคัดกรองด้วยวิธีการตรวจสอบสารชีวเคมี 4 ชนิด (Quadruple test) รวมถึงศึกษาถึงประสิทธิภาพของ Quadruple test ในโรงพยาบาลพัทลุงในแง่ของค่าความไว (Sensitivity) และผลบวกลวง (False positive rate)

**วิธีการศึกษา:** ศึกษาวิจัยย้อนหลังเชิงพรรณนาภาคตัดขวาง (Cross-sectional retrospective study) โดยทำการเก็บข้อมูลในสตรีตั้งครรภ์เดี่ยวที่ได้รับการเจาะเลือดเพื่อตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์ด้วยวิธี Quadruple test ช่วงไตรมาสที่ 2 ของการตั้งครรภ์ ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2563 -31 ธันวาคม พ.ศ. 2564 ในโรงพยาบาลพัทลุงทุกราย วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา นำเสนอค่าความแม่นยำของ Quadruple test โดยใช้ค่าความไวและผลบวกลวง

**ผลการศึกษา:** จากสตรีตั้งครรภ์เดี่ยวที่ได้รับการเจาะเลือดเพื่อตรวจคัดกรองทารกกลุ่มอาการดาวน์ด้วยวิธี Quadruple test จำนวน 1,021 ราย พบผู้มีผลการตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์ด้วยวิธี Quadruple test เสี่ยงสูงต่อการตั้งครรภ์กลุ่มอาการดาวน์ 98 ราย คิดเป็นร้อยละ 9.6 และหลังจากรับการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดโดยการเจาะน้ำคร่ำส่งตรวจโครโมโซม พบทารกในครรภ์เป็นกลุ่มอาการดาวน์ 7 ราย (47,XX+21 4 ราย และ 47,XY+21 3 ราย) โดยสตรีตั้งครรภ์ทั้ง 7 รายได้ยินยอมยุติการตั้งครรภ์ การตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์ด้วยวิธี Quadruple test ในโรงพยาบาลพัทลุงมีค่าความไวร้อยละ 87.5 และค่าผลบวกลวงร้อยละ 8.98

**สรุป:** การตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์ในสตรีตั้งครรภ์ด้วยวิธี Quadruple test ในโรงพยาบาลพัทลุง ถือเป็นวิธีการตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์ในไตรมาสที่ 2 ที่มีประสิทธิภาพ โดยพบความชุกของผู้มีความเสี่ยงสูงต่อการตั้งครรภ์กลุ่มอาการดาวน์ร้อยละ 9.6 มีค่าความไวร้อยละ 87.5 และผลบวกลวงร้อยละ 8.98

**คำสำคัญ:** การตรวจสอบสารชีวเคมี 4 ชนิด, การตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์, ค่าความไว, ผลบวกลวง

รับบทความ: 29 ตุลาคม 2565

ปรับแก้บทความ: 30 พฤษภาคม 2566

ตอบรับการตีพิมพ์: 28 มิถุนายน 2566

## Outcome of Down Syndrome Screening Using Quadruple Test at Phatthalung Hospital

Aurasiri Siriwipat MD.

Department of Obstetrics and Gynecology,  
Phatthalung Hospital

### Abstract

**Objective:** To determine the prevalence of pregnant women with high-risk for fetal Down syndrome using Quadruple test and evaluate the sensitivity and false positive rate of Quadruple test at Phatthalung hospital.

**Materials and Methods:** Medical records of 1,021 pregnant women who accepted the second trimester Quadruple test for fetal Down syndrome during October 1<sup>st</sup> 2021- December 31<sup>st</sup> 2022 at Phatthalung hospital were retrospectively reviewed. Amniocentesis was offered to women who were classified as high risk for fetal Down syndrome from Quadruple Test. Down syndrome screening outcomes, sensitivity and false positive rate were evaluated.

**Results:** From 1,021 cases of pregnant women who had enrolled the Quadruple test for fetal Down syndrome screening in the second trimester, 98 cases (9.6%) had been found to have high risk for fetal Down syndrome. Chromosome studies from amniocentesis in high-risk cases showed 7 cases of fetal Down syndrome (4 cases of 47, XX+21 and 3 cases of 47, XY+21). All the pregnant women with prenatal diagnosis of fetal Down syndrome decided to terminate their pregnancy. The sensitivity of Quadruple test for Down syndrome was 87.5% with an 8.98% false positive rate.

**Conclusion:** The Quadruple test is effective for the second trimester Down syndrome screening. Pregnant women with high-risk for fetal Down syndrome were prevalent at 9.6% with 87.5% of sensitivity and 8.98% of false positive rate.

**Keywords:** Quadruple Test, Down syndrome screening, Sensitivity, False positive rate

## บทนำ

กลุ่มอาการดาวน์ (Down syndrome) เป็นความผิดปกติทางพันธุกรรม โดยสาเหตุหลักร้อยละ 95 เกิดจากการมีโครโมโซมคู่ที่ 21 เกินมา 1 แห่ง (Trisomy 21)<sup>1</sup> ทำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีลักษณะใบหน้าและรูปร่างที่จำเพาะ ได้แก่ รูปหน้ากลม ศีรษะค่อนข้างเล็ก ท้ายทอยแบน ตาเฉียงขึ้นบน ดั้งจมูกแบน ลิ้นโตคับปาก ใบหูเล็ก นิ้วมือและเท้าสั้น ลายมือตัดขวาง มีช่องว่างระหว่างนิ้วเท้านิ้วที่ 1 และ 2 กว้าง มีการเจริญเติบโตช้า มีพัฒนาการและสติปัญญาต่ำกว่าคนปกติ มักพบร่วมกับความผิดปกติของการทำงานของอวัยวะภายในของร่างกายได้บ่อย เช่น มีปัญหาการมองเห็นและได้ยินร้อยละ 60-75 มีโอกาสเกิดโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดร้อยละ 40-50 ต่อมไธรอยด์ทำงานผิดปกติร้อยละ 18<sup>2</sup> ลำไส้อุดตันร้อยละ 12 มะเร็งเม็ดเลือดขาวร้อยละ 11 เป็นต้น<sup>3</sup>

จากสถิติทั่วโลกพบอุบัติการณ์ของกลุ่มอาการดาวน์ 1:800 ถึง 1:1,000 ของทารกแรกเกิดมีชีพ จัดเป็นความผิดปกติของจำนวนโครโมโซมที่พบได้บ่อยที่สุดในทารกแรกเกิดมีชีพ ในประเทศไทยมีทารกกลุ่มอาการดาวน์เกิดใหม่เพิ่มขึ้นปีละ 800-1,000 ราย<sup>4</sup> การดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้นอกจากต้องอาศัยความร่วมมือทั้งจากครอบครัวและบุคลากรทางการแพทย์หลายสาขาแล้ว ยังมีค่าใช้จ่ายในการดูแลที่มากกว่าเด็กปกติ<sup>5</sup> ก่อให้เกิดผลกระทบที่ตามมาทั้งทางด้านสาธารณสุข เศรษฐกิจและสังคม สตรีตั้งครรภ์ทุกคนมีโอกาสตั้งครรภ์ทารกกลุ่มอาการดาวน์ ซึ่งความเสี่ยงจะเพิ่มขึ้นตามอายุ โดยเฉพาะอย่างยิ่งสตรีตั้งครรภ์ที่มีอายุ 35 ปีขึ้นไปมีความเสี่ยงต่อการตั้งครรภ์ทารกกลุ่มอาการดาวน์ 1:294 หากตั้งครรภ์ตอนอายุ 40 ปี ความเสี่ยงจะเพิ่มขึ้นเป็น 1:86<sup>6</sup> ในปัจจุบันสามารถทำการตรวจคัดกรองและวินิจฉัยกลุ่มอาการดาวน์ในทารกได้ตั้งแต่อยู่ในครรภ์ ทำให้สตรีตั้งครรภ์และครอบครัวมีทางเลือกในการยุติการตั้งครรภ์ หรือเพื่อ

เตรียมความพร้อมในการดูแลทารกกลุ่มอาการดาวน์กรณีเลือกไม่ยุติการตั้งครรภ์ โดย American college of obstetricians and gynecologists (ACOG) แนะนำให้สตรีตั้งครรภ์ทุกรายมีสิทธิ์ที่จะเข้ารับการตรวจคัดกรอง (Prenatal screening) ตรวจวินิจฉัย (Prenatal diagnosis) หรือไม่ขอรับการตรวจคัดกรองหรือตรวจวินิจฉัยตามความสมัครใจ โดยไม่คำนึงถึงอายุของสตรีตั้งครรภ์ แม้ในอดีตจะทำเฉพาะสตรีตั้งครรภ์มีอายุมากกว่าเท่ากับ 35 ปีขึ้นไป เนื่องจากทารกกลุ่มอาการดาวน์ร้อยละ 70-80 เกิดจากสตรีตั้งครรภ์ที่อายุต่ำกว่า 35 ปี<sup>7</sup> การตรวจคัดกรองและวินิจฉัยกลุ่มอาการดาวน์มีหลายวิธี วิธีที่เป็นที่นิยม ได้แก่ การตรวจสารชีวเคมีใน 4 ชนิด (Quadruple test) และการตรวจสารพันธุกรรมอิสระ (Cell-free DNA) สำหรับ Quadruple test เป็นการตรวจเลือดของสตรีตั้งครรภ์เพื่อตรวจสารชีวเคมี 4 ชนิดในช่วงอายุครรภ์ 15-20 สัปดาห์ โดยวัดระดับของ Beta-HCG, Unconjugated estriol, Alpha fetoprotein (AFP) และ Inhibin A นำมาคำนวณร่วมกับตัวแปรที่มีผลต่อระดับสารชีวเคมีได้แก่ อายุ น้ำหนัก เชื้อชาติ ประวัติการสูบบุหรี่และภาวะเบาหวานของสตรีตั้งครรภ์ เพื่อหาความเสี่ยงของการตั้งครรภ์กลุ่มอาการดาวน์ ข้อดีคือเป็นการตรวจที่ไม่เสี่ยงต่อการแท้งบุตร สามารถส่งตรวจได้ในโรงพยาบาลทั่วไป มีความไว (Sensitivity) ในการตรวจพบกลุ่มอาการดาวน์ ร้อยละ 80-82 มีผลบวกปลอม (False positive rate) ร้อยละ 5-8.5<sup>7-11</sup> ดังนั้นกรณีผลตรวจคัดกรองออกมาว่าเสี่ยงสูง สตรีตั้งครรภ์จะต้องได้รับการตรวจวินิจฉัยยืนยันก่อนเสมอ เนื่องจากผลการตรวจคัดกรองที่ได้อาจเป็นผลบวกปลอม ส่วนการตรวจ Cell-free DNA เป็นการตรวจสารพันธุกรรมอิสระของทารกและเนื้องอกที่ปล่อยลอยอยู่ในเลือดของสตรีตั้งครรภ์ ข้อดีของการตรวจวิธีนี้คือมีความไวที่สูงถึงร้อยละ 99 ให้ผลบวกปลอมต่ำเพียงร้อยละ 0.1 และ

สามารถตรวจได้ตั้งแต่อายุครรภ์ 10 สัปดาห์<sup>7,11,12</sup> แต่มีข้อจำกัดคือราคาแพง ไม่สามารถส่งตรวจได้ในทุกโรงพยาบาล จึงยังไม่ได้ถูกกำหนดให้เป็นการตรวจตามมาตรฐานของประเทศไทย กรณีผลตรวจ Cell-free DNA เป็นบวกจะต้องเข้ารับการตรวจวินิจฉัยเพื่อยืนยันผลต่อไป และอาจเกิดกรณีไม่สามารถรายงานผลได้ ซึ่งมีโอกาสพบได้ร้อยละ 1-5<sup>7,11,12</sup> นอกจากนี้ยังมีการตรวจคัดกรองด้วยวิธีอื่นๆ เช่น การนำผลตรวจสารชีวเคมีมาคำนวณรวมกับการตรวจคลื่นความถี่สูง<sup>13</sup> อาจไม่ได้ทำได้ในทุกโรงพยาบาลเนื่องจากต้องใช้สูตินรีแพทย์ในการตรวจ ส่วนการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดเป็นการตรวจความผิดปกติของโครโมโซมทารกในครรภ์ที่ได้ผลลัพธ์แม่นยำกว่าการตรวจคัดกรอง เพราะเป็นการเก็บตัวอย่างจากเซลล์ เนื้อเยื่อ หรือเลือดของทารกโดยตรง แต่มีข้อเสียคือเป็นหัตถการที่ลูกกล้าเสี่ยงต่อการแท้งบุตรได้ร้อยละ 0.5-1.4 มีหลายวิธีได้แก่ การเจาะน้ำคร่ำ การตัดชิ้นเนื้อรก และการเจาะเลือดสายสะดือทารก ซึ่งการเจาะน้ำคร่ำเป็นวิธีที่ได้รับความนิยมแพร่หลายในปัจจุบัน<sup>14</sup>

สำหรับประเทศไทย กระทรวงสาธารณสุขได้มีนโยบายให้บริการป้องกันและควบคุมกลุ่มอาการดาวน์ แก่สตรีตั้งครรภ์ทุกรายโดยไม่มีค่าใช้จ่ายครอบคลุมตั้งแต่การให้คำปรึกษาทางพันธุศาสตร์ การตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์ด้วยวิธี Quadruple test ถ้าผลการตรวจคัดกรองพบว่ามีความเสี่ยงสูง สตรีตั้งครรภ์จะได้รับคำแนะนำให้เข้ารับการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดต่อเพื่อส่งตรวจดูความผิดปกติของจำนวนและรูปร่างโครโมโซมของทารกในครรภ์ หากผลตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดพบว่าทารกในครรภ์เป็นกลุ่มอาการดาวน์จริง สตรีตั้งครรภ์และครอบครัวสามารถเลือกยุติการตั้งครรภ์ได้ก่อนอายุครรภ์ 24 สัปดาห์<sup>4</sup> เนื่องจากนโยบายในการให้บริการป้องกันและควบคุมกลุ่มอาการดาวน์แก่สตรีตั้งครรภ์ทุกราย

เพิ่งเริ่มมีเมื่อไม่กี่ปีที่ผ่านมา การศึกษาในประเทศไทยถึงผลลัพธ์การตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์ในโรงพยาบาลระดับจังหวัดจึงยังมีจำกัด การศึกษาของ Somsri S ในปีพ.ศ.2564 ทำการศึกษาผลลัพธ์การตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์ในสตรีตั้งครรภ์อายุ 35 ปีขึ้นไปในโรงพยาบาลร้อยเอ็ด พบว่าร้อยละ 90.64 มีผลคัดกรองเสี่ยงสูง และหลังเข้ารับการเจาะน้ำคร่ำพบทารกกลุ่มอาการดาวน์ร้อยละ 1.91<sup>15</sup>

โรงพยาบาลพัทลุงได้ให้บริการตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์ด้วยวิธี Quadruplet test ในสตรีตั้งครรภ์ทุกรายตั้งแต่ปีงบประมาณ 2564 เป็นต้นมา แต่ยังไม่มีการศึกษาวิจัยถึงผลการดำเนินงาน ดังนั้นผู้วิจัยจึงจัดทำงานวิจัยขั้นนี้ขึ้นโดยมีวัตถุประสงค์ที่จะศึกษาถึงผลลัพธ์การดำเนินงานการตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์ในโรงพยาบาลพัทลุง เพื่อนำข้อมูลที่ได้ไปใช้ในการให้คำปรึกษาและวางแผนดูแลรักษาสตรีตั้งครรภ์ที่มารับการตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์อย่างเหมาะสมในอนาคต

## วัตถุประสงค์

### วัตถุประสงค์หลัก

ศึกษาความชุกของสตรีตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการตั้งครรภ์กลุ่มอาการดาวน์จากการตรวจคัดกรองด้วยวิธี Quadruple test โรงพยาบาลพัทลุง

### วัตถุประสงค์รอง

- ศึกษาถึงประสิทธิภาพของการตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์ด้วยวิธี Quadruple test ในแง่ของค่าความไวและผลบวกลวง
- ติดตามผลการเจาะน้ำคร่ำและผลการคลอดในสตรีตั้งครรภ์ที่เข้ารับการตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์ด้วยวิธี Quadruple test

**วัสดุและวิธีการ****วิธีการศึกษา**

การศึกษาวิจัยย้อนหลังเชิงพรรณนาภาคตัดขวาง (Cross-sectional retrospective study)

**ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง**

ทำการศึกษาในสตรีตั้งครรภ์ที่ได้รับการตรวจคัดกรองทารกกลุ่มอาการดาวน์ด้วยวิธี Quadruple test ทุกราย ณ กลุ่มงานสูติรีเวชกรรม โรงพยาบาลพัทลุง ระหว่างวันที่ วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2563 –31 ธันวาคม พ.ศ. 2564 โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกประชากร ดังนี้

**เกณฑ์การคัดเลือกประชากรเข้า****โครงการวิจัย (Inclusion criteria)**

1. เป็นสตรีตั้งครรภ์เดี่ยว
2. ได้รับการตรวจเลือดคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์ในช่วงไตรมาสที่สองของการตั้งครรภ์ด้วยวิธี Quadruple test

**เกณฑ์การคัดเลือกประชากรออกจาก****โครงการวิจัย (Exclusion criteria)**

1. มีข้อมูลในเวชระเบียนไม่ครบถ้วน
2. มีภาวะแท้งบุตรระหว่างขั้นตอนตรวจคัดกรองและวินิจฉัยกลุ่มอาการดาวน์
3. สตรีตั้งครรภ์ที่ปฏิเสธการเจาะน้ำคร่ำ
4. ผลการตรวจคัดกรองทารกกลุ่มอาการดาวน์ด้วยวิธี Quadruple test ให้ผลเสี่ยงสูงสำหรับกลุ่มอาการ Trisomy 13, 18 และ Neural tube defect

**นิยามตัวแปร**

**1. การตรวจสารชีวเคมี 4 ชนิด (Quadruple test)** หมายถึง การตรวจเลือดสตรีตั้งครรภ์ช่วงอายุครรภ์ 15-20 เพื่อหาความเสี่ยงของการตั้งครรภ์กลุ่มอาการดาวน์ โดยการรายงานผลจะมีค่า Cut-Off ที่ 1:250 รายงานได้สองลักษณะ คือ

**1.1 ความเสี่ยงสูง (High risk) คือ**

ความเสี่ยงมากกว่าหรือเท่ากับ 1:250 ขึ้นไป แปลว่า มีโอกาสสูงที่ทารกในครรภ์จะเป็นกลุ่มอาการดาวน์ ดังนั้นสตรีตั้งครรภ์จะได้รับคำแนะนำให้ตรวจตรวจการวินิจฉัยก่อนคลอดต่อไป

**1.2 ความเสี่ยงต่ำ (Low risk) คือ**

ความเสี่ยงน้อยกว่า 1: 250 แปลว่า มีโอกาสน้อยที่ทารกในครรภ์จะเป็นกลุ่มอาการดาวน์ มีความจำเป็นน้อยมากที่จะต้องตรวจยืนยันต่อการวินิจฉัยก่อนคลอด แต่ไม่ได้หมายความว่าทารกในครรภ์จะปกติทั้งหมด ยังสามารถพบกลุ่มอาการดาวน์ได้ในสตรีตั้งครรภ์บางราย

**2. ค่าความไว (Sensitivity) หมายถึง**

ความสามารถในการตรวจพบโรค ในบางงานวิจัยอาจใช้คำว่าอัตราการตรวจพบ (Detection rate) ซึ่งการตรวจคัดกรองที่ดีควรมีค่าความไวที่สูง เพื่อให้ตรวจพบความผิดปกติได้มาก คำนวณจาก  $Sensitivity = \frac{True\ positive}{True\ positive + False\ negative}$  โดย True positive คือ จำนวนสตรีตั้งครรภ์ที่มีผลการตรวจคัดกรองเสี่ยงสูงและเจาะน้ำคร่ำพบว่าทารกในครรภ์เป็นกลุ่มอาการดาวน์ และ False negative คือ จำนวนสตรีตั้งครรภ์ที่มีผลการตรวจคัดกรองเสี่ยงต่ำแต่คลอดทารกเป็นกลุ่มอาการดาวน์<sup>16</sup>

**3. ผลบวกหลง (False positive rate)**

หมายถึง อัตราการตรวจคัดกรองพบความเสี่ยงสูงในสตรีตั้งครรภ์ที่ทารกในครรภ์ปกติ ทำให้สตรีตั้งครรภ์กลุ่มนี้ต้องเข้ารับการตรวจวินิจฉัยที่ลูก้าทั้งที่ตั้งครรภ์ทารกที่ไม่ได้เป็นกลุ่มอาการดาวน์ คำนวณจาก  $False\ positive\ rate = \frac{False\ positive}{False\ positive + True\ negative}$  โดย False positive คือจำนวนตรีตั้งครรภ์ที่มีผลการตรวจคัดกรองเสี่ยงสูงและเจาะน้ำคร่ำพบว่าทารกในครรภ์ไม่ได้เป็นกลุ่มอาการดาวน์ และ True negative คือจำนวนสตรีตั้งครรภ์ที่มีผล

การตรวจคัดกรองเสียงต่ำและคลอดทาร์กที่ไม่เป็นกลุ่มอาการดาวน์

### เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

1. แบบบันทึกข้อมูลที่จัดทำขึ้นสำหรับงานวิจัยนี้
2. เวชระเบียนผู้ป่วย จากระบบเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ โรงพยาบาลพัทลุง
3. โปรแกรมวิเคราะห์ทางสถิติสำเร็จรูป R version 4.0.3

### การเก็บรวบรวมข้อมูล

เก็บรวบรวมข้อมูลทุติยภูมิรายชื่อสตรีตั้งครรภ์จากแผนกฝากครรภ์ กลุ่มงานสูติรีเวชกรรม โรงพยาบาลพัทลุง สืบค้นประวัติการรักษาพยาบาลจากระบบเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ และนำผลที่ได้ไปวิเคราะห์ทางสถิติ ข้อมูลที่สืบค้น ได้แก่

1. ข้อมูลทั่วไปของสตรีตั้งครรภ์ ได้แก่ อายุ จำนวนครั้งการตั้งครรภ์ จำนวนครั้งการคลอดบุตร ประวัติการแท้งบุตร อายุครรภ์ ณ วันที่มาเจาะเลือดคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์ โดยอายุครรภ์จะได้รับการตรวจยืนยันด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงตั้งแต่การฝากครรภ์ครั้งแรก ประวัติบุตรคนก่อนเป็นกลุ่มอาการดาวน์

2. ข้อมูลผลการตรวจเลือดคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์ด้วยวิธี Quadruple test โดยทำการเจาะเลือดจากหลอดเลือดดำของสตรีตั้งครรภ์เดี่ยวช่วงอายุครรภ์ 15-20 สัปดาห์ ปริมาณ 5 -10 มิลลิลิตร ใส่หลอดเก็บเลือดที่ไม่มีสารกันเลือดแข็งตัว ปั่นแยกซีรัมใส่ในกล่องที่มีน้ำแข็ง และส่งตรวจไปยังศูนย์บริการเทคนิคการแพทย์ คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

3. ข้อมูลการเจาะน้ำคร่ำในสตรีตั้งครรภ์ที่มีผลการตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์เสียงสูงที่ทำให้ความยินยอมในการเจาะน้ำคร่ำ ซึ่งสูติรีแพทย์จะ

การเจาะน้ำคร่ำช่วงอายุครรภ์ 16-20 สัปดาห์ โดยใช้ Sterile disposable syringe ดูดน้ำคร่ำทิ้ง 1 มิลลิลิตร แล้วดูดต่ออีก 20 มิลลิลิตรใส่ในหลอดปราศจากเชื้อ เก็บที่อุณหภูมิห้อง ส่งตรวจ Conventional karyotype ณ หน่วยมนุษยพันธุศาสตร์ (Human genetics unit) สาขาวิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

4. ข้อมูลการฝากครรภ์ คลอดบุตร และข้อมูลการยุติการตั้งครรภ์ ในสตรีตั้งครรภ์ที่เข้าร่วมการวิจัย

### การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

ข้อมูลที่ได้จะได้รับการตรวจสอบความถูกต้องและบันทึกในรูปแบบของแฟ้มข้อมูล วิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติด้วยโปรแกรม R version 4.0.3 นำเสนอข้อมูลทั่วไปโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา (Descriptive statistic) ข้อมูลที่เป็นตัวแปรต่อเนื่องนำเสนอโดยใช้ค่าเฉลี่ย (Mean) หรือค่ามัธยฐาน (Median) ข้อมูลกลุ่มนำเสนอโดยใช้ความถี่และร้อยละ นำเสนอค่าความแม่นยำของ Quadruple test โดยใช้ค่าความไว ผลบวกถ่วง และ 95%CI (Confidence interval)

### การพิทักษ์สิทธิกลุ่มตัวอย่าง

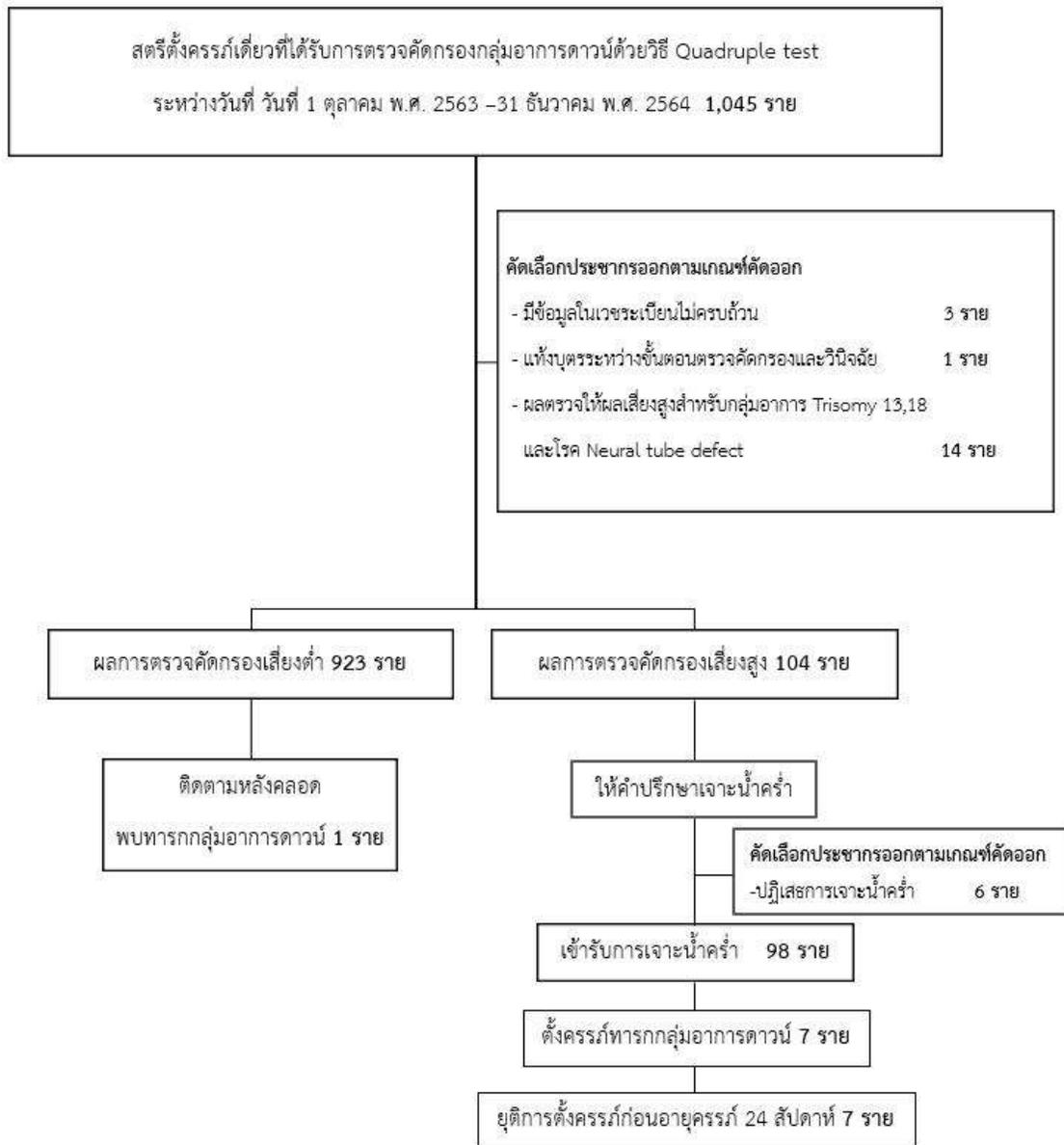
การศึกษานี้เริ่มดำเนินการเก็บข้อมูลย้อนหลังจากระบบเวชระเบียนและทำการวิเคราะห์ผลหลังได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลพัทลุง เอกสารเลขที่ 15/2565 โดยข้อมูลที่ได้จะถูกเก็บเป็นความลับและไม่สามารถระบุตัวตนย้อนกลับไปยังผู้ป่วยได้

### ผลการศึกษา

สตรีตั้งครรภ์เดี่ยวได้รับการตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์ด้วยวิธี Quadruple test ณ แผนกฝากครรภ์ กลุ่มงานสูติรีเวชกรรม โรงพยาบาลพัทลุง ระหว่างวันที่ วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2563 – 31

ธันวาคม พ.ศ. 2564 ทั้งหมด 1,045 ราย คัดกลุ่มตัวอย่างตามเกณฑ์คัดออก 24 ราย มีผู้เข้าร่วมการวิจัย 1,021 ราย ผลการตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์ด้วยวิธี Quadruple test พบความชุกของสตรีตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยงสูงที่จะตั้งครรภ์ทารกกลุ่มอาการดาวน์ 98 ราย คิดเป็นร้อยละ 9.6 ของผู้เข้าร่วมการตรวจทั้งหมด โดยร้อยละ 52.04 ของผู้มีผลการตรวจ

คัดกรองเสี่ยงสูง มีอายุมากกว่า 35 ปีขึ้นไป หลังจากเข้ารับการให้คำปรึกษาเพื่อตรวจวินิจฉัยทารกกลุ่มอาการดาวน์ด้วยการเจาะน้ำคร่ำส่งตรวจโครโมโซม มีสตรีตั้งครรภ์ที่มีผลการตรวจคัดกรองเสี่ยงสูงยินยอมเข้ารับการเจาะน้ำคร่ำ 98 ราย ดังแสดงในแผนภาพที่ 1



แผนภาพที่ 1 แสดงกลุ่มประชากรของการวิจัย

ลักษณะพื้นฐานทั่วไปของผู้เข้าร่วมงานวิจัย พบว่าสตรีตั้งครรภ์มีอายุเฉลี่ย 29.3±5.9 ปี สตรีตั้งครรภ์โดยส่วนใหญ่ร้อยละ 80.4 มีอายุต่ำกว่า 35 ปี อายุครรภ์เฉลี่ย ณ วันที่มาตรวจคัดกรองกลุ่มอาการ

ดาวน์ 15.7±1 สัปดาห์ ประชากรส่วนใหญ่คิดเป็นร้อยละ 37.9 ตั้งครรภ์เป็นครั้งที่ 2 ประชากรร้อยละ 99.8 ไม่เคยมีประวัติตั้งครรภ์ทารกกลุ่มอาการดาวน์มาก่อน ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงลักษณะพื้นฐานทั่วไปของผู้เข้าร่วมการวิจัย (n=1,021)

ลักษณะพื้นฐานทั่วไป	จำนวน (ร้อยละ)
<b>อายุ (ปี)</b>	
<35	821 (80.4)
≥35	200 (19.6)
Mean ± S.D.	29.3±5.9
Median (IQR)	29 (25,33)
<b>อายุครรภ์ ณ วันที่ตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์ (สัปดาห์)</b>	
Mean ± S.D.	15.7±1
<b>จำนวนครั้งของการตั้งครรภ์ (ครั้ง)</b>	
1	307 (30.1)
2	387 (37.9)
3	214 (21)
4	82 (8)
≥5	31 (3.1)
<b>จำนวนครั้งของการคลอด (ครั้ง)</b>	
0	381 (37.3)
1	427 (41.8)
2	173 (16.9)
≥3	40 (3.9)
<b>จำนวนครั้งของการแท้ง (ครั้ง)</b>	
0	782 (76.6)
1	193 (18.9)
2	35 (3.4)
≥3	11 (1.1)
<b>ประวัติเคยตั้งครรภ์ทารกกลุ่มอาการดาวน์</b>	
ไม่เคย	1019 (99.8)
เคย	2 (0.2)

ตัวย่อ S.D., Standard deviation; IQR, Interquartile Range

จากสตรีตั้งครรภ์ที่มีผลการตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์ด้วยวิธี Quadruple test เสี่ยงสูงที่ยินยอมเข้ารับการเจาะน้ำคร่ำเพื่อส่งตรวจโครโมโซมทั้งหมด 98 ราย ผลการเจาะน้ำคร่ำพบทารกกลุ่มอาการดาวน์ 7 ราย คิดเป็นร้อยละ 7.14 ของจำนวนสตรีตั้งครรภ์ที่มีผลการตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์เสี่ยงสูงทั้งหมด สตรีตั้งครรภ์กลุ่มนี้รวมถึงครอบครัวได้เข้ารับการให้คำปรึกษาและทางเลือกในการยุติการตั้งครรภ์ โดยทั้งหมดยินยอมยุติการตั้งครรภ์ก่อนอายุครรภ์ 24 สัปดาห์ พบทารกในครรภ์มีผลตรวจโครโมโซมปกติ 83 ราย คิดเป็นร้อยละ 84.6 ของ

จำนวนสตรีตั้งครรภ์ที่มีผลการตรวจคัดกรองเสี่ยงสูง สตรีตั้งครรภ์ในกลุ่มนี้ได้รับการฝากครรภ์ต่อตามปกติ พบสตรีตั้งครรภ์ 8 รายที่มีผลตรวจโครโมโซมที่ไม่ปกติและไม่ใช่กลุ่มอาการดาวน์ คิดเป็นร้อยละ 8.1 ดังแสดงในตารางที่ 2 ซึ่งส่วนใหญ่เป็นความผิดปกติของโครโมโซมที่สามารถพบได้ในคนปกติ (Normal variant) จากการติดตามพบว่าสตรีตั้งครรภ์ทั้ง 8 รายนี้คลอดบุตรที่ปกติ สำหรับการติดตามสตรีตั้งครรภ์ที่มีผลการตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์ด้วยวิธี Quadruple test เสี่ยงต่ำจำนวน 923 ราย พบว่ามี 1 รายที่คลอดบุตรเป็นทารกกลุ่มอาการดาวน์

**ตารางที่ 2** แสดงผลการตรวจโครโมโซมจากการเจาะน้ำคร่ำในสตรีตั้งครรภ์ที่มีผลการตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์ด้วยวิธี Quadruple test เสี่ยงสูง (n=98)

ผลการตรวจโครโมโซมทารกในครรภ์จากการเจาะน้ำคร่ำ	จำนวน (ร้อยละ)
ปกติ	83 (84.6)
46,XX	53 (54.1)
46,XY	30 (30.6)
กลุ่มอาการดาวน์	7 (7.1)
47,XX+21	4 (4.1)
47,XY+21	3 (3.1)
อื่นๆ	8 (8.1)
46,XX,inv(9)(p12q13)	2 (2.1)
46,XX,6qh+	1 (1)
46,XX,11qh+	1 (1)
46,XY,inv(15)(p15q24)	1 (1)
46,XX,t(1;16)(p34.1;p12)mat	1 (1)
46,XY,t(16;18)(q12;q11.2)	1 (1)
mos47,XX,+i(X)(q10)[15]/46,XX[6]	1 (1)

จากการศึกษาผลการตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์ด้วยวิธี Quadruple test ในโรงพยาบาลพัทลุง พบว่ามีค่าความไวร้อยละ 87.5 และมีผลบวกลวงอยู่ที่ร้อยละ 8.98 หากจำแนกตามอายุพบว่าใน

สตรีตั้งครรภ์ที่อายุครรภ์น้อยกว่า 35 ปี การตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์ด้วยวิธี Quadruple test มีค่าความไวร้อยละ 100 ความจำเพาะร้อยละ 94.5 และในสตรีตั้งครรภ์ที่อายุตั้งแต่ 35 ปีขึ้นไปมีค่าความไว

ร้อยละ 83.33 ความจำเพาะร้อยละ 76.28 โดยมีผลบวกลวงอยู่ที่ร้อยละ 5.49 สำหรับสตรีตั้งครรภ์ที่อายุน้อยกว่า 35 ปี และร้อยละ 23.71 ในสตรี

ตั้งครรภ์ที่อายุ 35 ปีขึ้นไปตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 3

**ตารางที่ 3** แสดงค่าความไว ความจำเพาะและผลบวกลวงของการตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์ด้วยวิธี Quadruple test ในโรงพยาบาลพัทลุง จำแนกตามอายุของสตรีตั้งครรภ์

อายุ (ปี)	Sensitivity	95%CI	Specificity	95%CI	False positive rate	95%CI
15-29	100	2.50-100	95.57	93.48-97.14	4.42	2.86-6.52
30-34	100	2.50-100	92.42	88.64-95.24	7.58	4.75-11.36
35-39	100	2.50-100	78.43	71.06-84.66	21.57	15.34-28.93
40-44	75	19.41-99.37	69.44	51.89-83.65	30.55	16.35-48.10
45-49	100	2.50-100	60	14.66-94.72	40	5.27-85.34
<35	100	1.58-100	94.50	92.71-95.96	5.49	4.04-7.28
≥35	83.33	35.90-99.60	76.28	69.66-82.08	23.71	17.90-30.30
ทุกกลุ่มอายุ	87.50	47.35-100	91.02	89.08-92.70	8.98	7.29-10.91

ตัวย่อ CI, Confidence interval

### วิจารณ์

การตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์ในช่วงไตรมาสที่ 2 ของการตั้งครรภ์ด้วยวิธี Quadruple test ถือเป็น การตรวจคัดกรองที่ได้รับความนิยมอย่างแพร่หลายทั่วโลก เนื่องจากการตรวจคัดกรองที่มีความปลอดภัย มีความเสี่ยงต่ำที่จะเกิดอันตรายทั้งต่อสตรีตั้งครรภ์และทารกในครรภ์ ในประเทศไทยสามารถทำได้ในสตรีตั้งครรภ์ทุกกลุ่มอายุโดยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายในการตรวจ จากการศึกษาครั้งนี้พบความชุกของสตรีตั้งครรภ์ที่มีผลการตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์ด้วยวิธี Quadruple test เสี่ยงสูงร้อยละ

9.6 ของจำนวนผู้เข้ารับการตรวจคัดกรองทั้งหมด ซึ่งเมื่อเข้ารับการเจาะน้ำคร่ำพบว่ามีการทาบในครรภ์เป็นกลุ่มอาการดาวน์ร้อยละ 7.14 ของสตรีตั้งครรภ์ที่มีผลการตรวจคัดกรองเสี่ยงสูง ซึ่งแตกต่างการศึกษาของ Somsri S ที่พบความชุกของสตรีตั้งครรภ์ที่มีผลการตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์ด้วยวิธี Quadruple test เสี่ยงสูงถึงร้อยละ 90.64 และเมื่อติดตามผลการเจาะน้ำคร่ำพบทารกกลุ่มอาการดาวน์เพียงร้อยละ 1.91 ของสตรีตั้งครรภ์ที่มีผลการตรวจคัดกรองเสี่ยงสูง<sup>15</sup> ซึ่งความแตกต่างของผลการศึกษานี้อาจมาจากศึกษาของ Somsri S ทำในสตรีตั้งครรภ์ที่มีอายุมากกว่า 35 ปีขึ้นไป

ไป ในขณะที่งานวิจัยชิ้นนี้ทำในทุกกลุ่มอายุ โดยมีอายุเฉลี่ยผู้เข้าร่วมงานวิจัย 29 ปี ซึ่งจากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าทารกกลุ่มอาการดาวน์ร้อยละ 70-80 มาจากสตรีตั้งครรภ์ที่อายุน้อยกว่า 35 ปี<sup>7</sup>

จากการศึกษาพบค่าความไวของการตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์ด้วยวิธี Quadruple test ร้อยละ 87.5 ค่าความไวที่ได้มีความใกล้เคียงกับหลายการศึกษาที่ผ่านมา เช่น การศึกษาของ Malone FD และคณะ พบค่าความไว ร้อยละ 85<sup>8</sup> การศึกษาของ Canick J พบค่าความไว ร้อยละ 83<sup>9</sup> เป็นต้น ซึ่งถือว่าการตรวจ Quadruple test ในโรงพยาบาลพัทลุงให้ค่าความไวที่สูง เหมาะสำหรันำมาเป็นเครื่องมือในการตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์

การตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์ด้วยวิธี Quadruple test ในโรงพยาบาลพัทลุงให้ผลบวกสูงร้อยละ 8.98 ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาของ Malone FD และ Canick ซึ่งพบผลบวกสูงอยู่ที่ร้อยละ 5-8.5<sup>8,9</sup> หากพิจารณาในสตรีตั้งครรภ์ที่อายุมากกว่าเท่ากับ 35 ปีขึ้นไป พบว่าการตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์ด้วยวิธี Quadruple test ในโรงพยาบาลพัทลุง มีผลบวกสูงร้อยละ 23.71 ซึ่งถือว่าสูงกว่างานวิจัยอื่นๆ อย่างไรก็ตามงานวิจัยส่วนใหญ่ทำในประชากรทั่วไป ประชากรส่วนใหญ่ของงานวิจัยมีอายุน้อยกว่า 35 ปี ซึ่งการที่ Quadruple test ให้ผลบวกสูงทำให้มีสตรีที่ตั้งครรภ์ทารกปกติแต่มีผลคัดกรองเสี่ยงสูง ต้องเข้ารับตรวจวินิจฉัยต่อโดยการเจาะน้ำคร่ำเป็นจำนวนมาก ซึ่งเพิ่มความเสี่ยงต่อการแท้งบุตรและสิ้นเปลืองทรัพยากรในการให้บริการ

สำหรับการติดตามสตรีตั้งครรภ์ที่ผลการตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์ด้วยวิธี Quadruple test มีความเสี่ยงต่ำ 923 ราย พบว่ามี 1 รายที่คลอดทารกกลุ่มดาวน์ คิดเป็นร้อยละ 0.1 ซึ่งเป็นข้อจำกัดของ Quadruple test ที่ไม่สามารถค้นหาทารกกลุ่มอาการดาวน์ได้ทั้งหมด มีความไวหรืออัตราการตรวจพบ

ทารกกลุ่มอาการดาวน์อยู่ที่ร้อยละ 87.5 ดังนั้นแพทย์จึงควรให้คำปรึกษาถึงข้อจำกัดของตรวจ Quadruple test อย่างละเอียด โดยผลเสี่ยงต่ำไม่ได้หมายความว่าทารกในครรภ์จะปกติทั้งหมด ยังสามารถพบกลุ่มอาการดาวน์ได้ในสตรีตั้งครรภ์บางราย

ข้อดีของการศึกษานี้คือทำให้ทราบถึงผลการดำเนินงานการตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์ในสตรีตั้งครรภ์ด้วยวิธี Quadruple test ในโรงพยาบาลพัทลุง หลังจากเริ่มมีนโยบายให้บริการป้องกันและควบคุมกลุ่มอาการดาวน์แก่สตรีตั้งครรภ์ทุกราย มีการศึกษาถึงค่าความไว และค่าผลบวกลวงของ Quadruple test แยกตามช่วงอายุ ซึ่งการงานวิจัยก่อนหน้านี้มักศึกษาเฉพาะในสตรีตั้งครรภ์ที่อายุมากกว่า 35 ปี ผลที่ได้สามารถนำไปใช้ในการให้คำปรึกษาและวางแผนการรักษาแก่สตรีตั้งครรภ์ที่มาใช้บริการตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์ในเวชปฏิบัติได้อย่างครอบคลุม

## ข้อเสนอแนะ

### ข้อเสนอแนะในการนำผลการวิจัยไปใช้

1. การศึกษาครั้งนี้พบว่า การตรวจ Quadruple test ในโรงพยาบาลพัทลุง ถือเป็นวิธีการตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์ในไตรมาสที่ 2 ที่มีประสิทธิภาพ โดยมีค่าความไวร้อยละ 87.5 และผลบวกสูงร้อยละ 8.98
2. ในสตรีตั้งครรภ์ที่อายุมากกว่าเท่ากับ 35 ปีขึ้นไป พบว่าการตรวจ Quadruple test ให้ผลบวกสูงถึงร้อยละ 23.71 ทำให้สตรีตั้งครรภ์ที่มีการตรวจคัดกรองเสี่ยงสูง ต้องเข้ารับการตรวจวินิจฉัยที่ลูกกล้า ซึ่งเสี่ยงต่อการแท้งบุตร และสิ้นเปลืองทรัพยากรในการให้บริการ ดังนั้นจึงควรมีการศึกษาถึงความคุ้มค่าในการนำการตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์ด้วยวิธีที่มีผลบวกสูงต่ำกว่า Quadruple test เช่น การใช้ Cell-free

DNA ซึ่งมีผลบวกกลวงร้อยละ 0.1 มาใช้สตรี ตั้งครรภ์ที่มีอายุ 35 ปีต่อไป

### ข้อเสนอแนะในการทำวิจัยครั้งต่อไป

1. ในอนาคตควรมีการศึกษาเปรียบเทียบถึง ประสิทธิภาพ ความคุ้มค่า และความเหมาะสมที่จะนำการตรวจคัดกรองวิธีอื่นมาใช้ในบริบทของแต่ละโรงพยาบาล เช่น การใช้ Cell-free DNA หรือการนำคลื่นเสียงความถี่สูงมาช่วยตรวจร่วมกับสารชีวเคมีในเลือด<sup>7,14</sup> เป็นต้น
2. มีงานวิจัยที่ค้นพบว่าสตรีตั้งครรภ์ที่มีผลการคัดกรองทารกกลุ่มอาการดาวน์เสียงสูง อาจมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะแทรกซ้อนระหว่างตั้งครรภ์ได้ เช่น เพิ่มโอกาสเกิดการกดขี่ในครรภ์ ครรภ์เป็นพิษ เป็นต้น<sup>17</sup> ดังนั้นในอนาคตจึงควรมีการเก็บข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับภาวะแทรกซ้อนระหว่างตั้งครรภ์ เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่มีผลการตรวจคัดกรองเสียงสูงและเสียงต่ำต่อไป

### สรุปผลการศึกษา

การตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์ในสตรี ตั้งครรภ์ด้วยวิธี Quadruple test ในโรงพยาบาล พัทลุง ถือเป็นวิธีการตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์ในไตรมาสที่ 2 ที่มีประสิทธิภาพ โดยพบความชุกของผู้มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดทารกกลุ่มอาการดาวน์ร้อยละ 9.6 มีค่าความไวร้อยละ 87.5 และผลบวกกลวงร้อยละ 8.98 ก่อนการเข้ารับการตรวจคัดกรองสตรีตั้งครรภ์ และครอบครัวควรได้รับทราบข้อมูลทั้งข้อดีและข้อจำกัดของการตรวจอย่างละเอียด

### 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. Whooten R, Schmitt J, Schwartz A. Endocrine manifestations of Down syndrome: Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity. 2018;25(1):61–6.
3. Bull MJ. Down Syndrome. N Engl J Med. 2020;382(24):2344–52.
4. คณะกรรมการจัดทำคู่มือการตรวจทางห้องปฏิบัติการกลุ่มอาการดาวน์ในหญิงตั้งครรภ์. คู่มือการตรวจทางห้องปฏิบัติการกลุ่มอาการดาวน์ในหญิงตั้งครรภ์. นนทบุรี:พรีเมียร์; 2562.
5. Geelhoed EA, Bebbington A, Bower C, Deshpande A, Leonard H. Direct Health Care Costs of Children and Adolescents with Down Syndrome. The Journal of Pediatrics. 2011;159:541–5.
6. Hook EB. Rates of chromosome abnormalities at different maternal ages. Obstet Gynecol. 1981; 58(3):282-5.
7. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics, Committee on Genetics, Society for Maternal-Fetal Medicine. Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities: ACOG Practice Bulletin, Number 226. Obstet Gynecol. 2020;136(4):e48–69.

8. Malone FD, Comstock CH, Dugoff L, Wolfe HM, Hackshaw AK, Lambert-Messerlian G. First-Trimester or Second-Trimester Screening, or Both, for Down's Syndrome. *N Engl J Med.* 2005;2001-11.
9. Canick J. Prenatal screening for trisomy 21: recent advances and guidelines. *Clin Chem Lab Med.* 2012;50. doi:10.1515/cclm.2011.671.
10. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Rudnicka A. SURUSS in Perspective. *Semin Perinatol.* 2005;29:225-35.
11. Shaw SWS, Chen C-P, Cheng P-J. From Down syndrome screening to noninvasive prenatal testing: 20 years' experience in Taiwan. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2013;52: 470-4.
12. Gil MM, Accurti V, Santacruz B, Plana MN, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50:302-14.
13. Cunningham FG, Leveno KJ, Dashe JS, Hoffman BL, Spong CY, Casey BM. *Williams Obstetrics.* 26<sup>th</sup> ed. New York:McGraw Hill; 2022.
14. 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; 54:442-51.
15. Somsri S. Down syndrome screening outcomes in advanced maternal pregnant women at Roied hospital. *Srinagarind Med J.* 2021;35:513-21.
16. ธารารัตน์ หาญประเสริฐพงษ์. เวชปฏิบัติผู้ป่วยนอกทางสูติศาสตร์. กรุงเทพมหานคร: สหมิตรการพิมพ์; 2560.
17. Yazdani S, Rouholahnejad R, Asnafi N, Sharbatdaran M, Zakershob M, Bouzari Z. Correlation of pregnancy outcome with quadruple screening test at second trimester. *Med J Islam Repub Iran.* 2015;29:281-6.