

Factors of maternal pregnancy that associated with the accuracy of prenatal Down's syndrome diagnosis by quadruple marker test: a retrospective study

Siwanut Nakagul, M.D.

Obstetrics and gynecology department, Phetchabun hospital, Phetchabun province, Thailand

Article Info: Received: 30 October 2023 Revised: 26 December 2023 Accepted: 26 December 2023

Abstract

Down syndrome screening in pregnant women is necessary for prenatal screening to detect fetal abnormalities during pregnancy. Currently, the blood biochemical level measurement or quadruple marker test stands out as a safe method for the Down's syndrome screening technique. This research aimed to investigate factors of maternal pregnancy that associated with the accuracy of prenatal Down's syndrome diagnosis by quadruple marker test. The research design was a retrospective study based on the medical records of 533 pregnant women who were measured prenatal blood biochemical substances at the Obstetrics and Gynecology department, Phetchabun hospital during the period 1 January - 31 December 2021. The research tool was a data recording form consisting of 3 parts of information including 1) general data, 2) pregnancy information, and 3) quadruple marker test results. Statistics used in the data analysis included frequency, percentage, mean, standard deviation, chi-square test, Fisher's exact test, and binary logistic regression. The statistical significance level was set at 0.05.

The results showed that the accuracy of the prenatal diagnosis of Down's syndrome was achieved by 92.5 percent using the blood biochemical level measurement method. Factors related to the accuracy of prenatal diagnosis of Down's syndrome by measuring the blood level of biochemical substances that were statistically significant including 3 factors: maternal age greater than or equal to 35 years (adj. OR=0.23, 95%CI=0.11-0.47, $p<0.001$), 14-16 weeks of gestational age at which blood biochemical levels were measured (adj. OR=8.22, 95%CI=1.36-49.80, $p=0.022$), and male infants (adj. OR=2.56, 95%CI=1.27-5.19, $p=0.009$). In conclusion, the gathered information from this study can be used as information for planning Down's syndrome screening in pregnant women that is accurate and safe including quality planning for further medical interventions.

Keywords: Quadruple marker test, accuracy, prenatal Down's syndrome diagnosis

ปัจจัยการตั้งครรภ์ของมารดาที่มีความเกี่ยวข้องกับความแม่นยำในการวินิจฉัยดาวน์ซินโดรมก่อนคลอดด้วยวิธีการตรวจวัดระดับสารชีวเคมีในเลือด (quadruple marker test): การศึกษาย้อนหลัง

ศิวณัฐ นาคะกุล, พ.บ.

กลุ่มงานสูติ-นรีเวชกรรม โรงพยาบาลเพชรบูรณ์ จังหวัดเพชรบูรณ์

การรับบทความ: วันที่รับ: 30 ตุลาคม 2566 วันที่แก้ไข: 26 ธันวาคม 2566 วันที่ตอบรับ: 27 ธันวาคม 2566

บทคัดย่อ

การตรวจคัดกรองดาวน์ซินโดรมในหญิงตั้งครรภ์มีความจำเป็นต้องทำการตรวจคัดกรองก่อนคลอด เพื่อค้นหาความผิดปกติของทารกในครรภ์ ในปัจจุบันมีการตรวจคัดกรองดาวน์ซินโดรมของทารกในครรภ์ด้วยวิธีการที่ปลอดภัย คือ การตรวจวัดระดับสารชีวเคมีในเลือด หรือ quadruple marker test การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาปัจจัยการตั้งครรภ์ของมารดาที่มีความเกี่ยวข้องกับความแม่นยำในการวินิจฉัยภาวะดาวน์ซินโดรมก่อนคลอดด้วยวิธีการตรวจวัดระดับสารชีวเคมีในเลือด รูปแบบการวิจัยเป็นการศึกษาย้อนหลังจากเวชระเบียนของหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับการตรวจวัดระดับสารชีวเคมีในเลือดก่อนคลอดที่มารับบริการที่กลุ่มงานสูติ-นรีเวชกรรม โรงพยาบาลเพชรบูรณ์ ในช่วงระหว่างวันที่ 1 มกราคม-31 ธันวาคม 2564 จำนวน 533 คน เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัยเป็นแบบบันทึกข้อมูลประกอบด้วย 3 ส่วน คือ 1) ข้อมูลทั่วไป 2) ข้อมูลการตั้งครรภ์ และ 3) ข้อมูลผลการตรวจ quadruple marker test สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล ได้แก่ ความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน chi-square test, Fisher's exact test และ binary logistic regression กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05

ผลการวิจัย พบว่าความแม่นยำในการวินิจฉัยภาวะดาวน์ซินโดรมก่อนคลอดด้วยวิธีการตรวจวัดระดับสารชีวเคมีในเลือดยังมีนัยสำคัญทางสถิติประกอบด้วย 3 ปัจจัย ได้แก่ อายุครรภ์ที่ต่ำกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี (adj. OR=0.23, 95%CI=0.11-0.47, $p<0.001$) อายุครรภ์ที่ได้รับการตรวจวัดระดับสารชีวเคมีในเลือด 14-16 สัปดาห์ (adj. OR=8.22, 95%CI=1.36-49.80, $p=0.022$) และทารกเพศชาย (adj. OR=2.56, 95%CI=1.27-5.19, $p=0.009$) โดยสรุปจากผลการศึกษานี้สามารถนำไปใช้เป็นข้อมูลในการวางแผนการตรวจคัดกรองดาวน์ซินโดรมในหญิงตั้งครรภ์ที่มีความแม่นยำและปลอดภัย รวมถึงการวางแผนที่มีคุณภาพในการรักษาทางการแพทย์ต่อไป

คำสำคัญ: การตรวจวัดระดับสารชีวเคมีในเลือด, ความแม่นยำ, การวินิจฉัยภาวะดาวน์ซินโดรมก่อนคลอด

บทนำ

ดาวน์ซินโดรม (Down's syndrome) เป็นโรคทางพันธุกรรมชนิดหนึ่งที่มีสาเหตุจากความผิดปกติของจำนวนโครโมโซม (chromosome) ซึ่งเกิดขึ้นได้ในคนทุกเชื้อชาติ วัฒนธรรม เศรษฐฐานะ และภูมิประเทศ โดยทั่วไปพบประมาณ 1 ต่อ 600 - 1,000 ของเด็กเกิดใหม่ [1] จากการศึกษาความชุกของดาวน์ซินโดรมในประเทศไทยที่ผ่านมา ในปี พ.ศ. 2559 พบความชุกของดาวน์ซินโดรม 1.21 ต่อการเกิด 1,000 ราย มารดาที่พบส่วนมากมีอายุมากกว่า 35 ปี ร้อยละ 60.6 มีอายุเฉลี่ย 36.5 ปี โดยความชุกของการเกิดดาวน์ซินโดรมต่อการคลอด 1,000 ครั้ง มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสตรีสูงอายุโดยสตรีที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี มีความเสี่ยงต่อการคลอดเด็กที่มีกลุ่มอาการดาวน์ 4.74 เท่า (95%CI: 3.95-5.53) เมื่อเปรียบเทียบกับสตรีตั้งครรภ์ที่อายุน้อยกว่า 35 ปี [2] นอกจากนี้ยังพบว่าดาวน์ซินโดรมมักเกิดจากการดัดแปรที่มีอายุน้อยเนื่องจากอยู่ในวัยเจริญพันธุ์ ซึ่งมีโอกาสตั้งครรภ์สูงกว่าวัยอื่น ๆ ในขณะที่เดียวกันมารดาที่ตั้งครรภ์เมื่อมีอายุมากจะมีอัตราเสี่ยงที่จะมีบุตรเป็นดาวน์ซินโดรมชนิด Trisomy 21 สูงขึ้น มารดาที่ตั้งครรภ์อายุมากเท่าไรก็จะมีโอกาสเสี่ยงที่จะให้กำเนิดบุตรดาวน์ซินโดรมมากขึ้น [3] ปัญหาของดาวน์ซินโดรมเป็นปัญหาสำคัญปัญหาหนึ่งที่ควรตระหนักและให้ความสำคัญเนื่องจากเด็กกลุ่มนี้จะมีพัฒนาการช้ากว่าเด็กทั่วไป และมักพบความผิดปกติของการทำงานของระบบต่าง ๆ ในร่างกายร่วมด้วย หากเด็กกลุ่มนี้ไม่ได้รับการดูแลช่วยเหลือโดยเร็วและเหมาะสม เด็กจะมีปัญหาสุขภาพที่รุนแรงและซับซ้อน รวมทั้งมีพัฒนาการล่าช้า ซึ่งส่งผลกระทบต่อการศึกษา เป็นภาระทั้งด้านสุขภาพกาย สุขภาพจิต และเศรษฐกิจ แก่ครอบครัว สังคม และประเทศชาติ [4]

การตรวจคัดกรองดาวน์ซินโดรมในหญิงตั้งครรภ์มีความจำเป็นต้องตรวจคัดกรองก่อนคลอด เพื่อค้นหาความผิดปกติของทารกระหว่างตั้งครรภ์ก่อนที่จะมีการตรวจเพื่อยืนยันการวินิจฉัยทารกดาวน์ซินโดรม ซึ่งการตรวจยืนยันมีหลากหลายวิธีการ เช่น การเจาะน้ำคร่ำ (amniocentesis) การตรวจชิ้นเนื้อรก (chorionic villus sampling) และการเจาะเลือดจากสายสะดือทารก (cordocentesis) โดยในปัจจุบันมีการตรวจคัดกรองดาวน์ซินโดรมของทารกใน

ครรภ์ด้วยวิธีการที่ปลอดภัย คือ การตรวจ quadruple marker test ซึ่งเป็นการตรวจสอบสารชีวเคมีในกระแสเลือดของมารดาขณะตั้งครรภ์ในไตรมาสที่ 2 เพื่อคัดกรองว่าหญิงตั้งครรภ์รายใดมีความเสี่ยงสูงที่จะให้กำเนิดทารกดาวน์ซินโดรม [5] เพื่อตรวจหาระดับ Alpha-fetoprotein (AFP), Human Chorionic Gonadotropin (hCG), Unconjugated estriol (uE3) และ Inhibin A [5, 6] ซึ่งข้อดีของการตรวจด้วยวิธี Quadruple marker test คือราคาถูกและนโยบายของประเทศไทยในปัจจุบันให้หญิงตั้งครรภ์สามารถตรวจได้โดยไม่เสียค่าใช้จ่ายทุกสิทธิ์การรักษา การตรวจแบบเป็นขั้นตอนจะรวมการตรวจในไตรมาสแรกและไตรมาสที่ 2 โดยตรวจตามกำหนดเวลาเพื่อคัดกรองความผิดปกติของทารกในครรภ์ [7]

ความแม่นยำในการวินิจฉัยดาวน์ซินโดรมก่อนคลอดด้วยวิธีการตรวจวัดระดับสารชีวเคมีในเลือด เป็นสิ่งที่มีความสำคัญเนื่องจากจะสามารถวินิจฉัยดาวน์ซินโดรมได้อย่างรวดเร็วและมีประสิทธิภาพ จากการศึกษาของ Pranpanus, et al (2021) [8] ศึกษาการประเมินประสิทธิภาพของการตรวจ quadruple test พบว่าหญิงตั้งครรภ์จำนวน 5,515 คน ให้กำเนิดทารกเป็นดาวน์ซินโดรมจำนวน 12 คน และเป็น aneuploidies จำนวน 8 คน (detection rate เท่ากับ 75%, false positive rate เท่ากับ 9.1% และ specificity เท่ากับ 90.9%) เมื่อคำนวณตาม Western European descent factor โดยเมื่อ fit สมการถดถอยของ AFP, free β -hCG, uE3 และ inhibin A โดยควบคุมตัวแปรอายุครรภ์ (หน่วยวัน) น้ำหนักมารดา และช่วงอ้างอิงเฉพาะของประชากรไทย พบว่า detection rate เท่ากับ 83.3%, false positive rate เท่ากับ 9.6% และ specificity เท่ากับ 90.4% และจากการศึกษาของ Quresh & Dharavath (2022) [9] ศึกษา biochemical serum markers ที่ส่งผลกระทบต่ออายุครรภ์สำหรับการตรวจคัดกรองดาวน์ซินโดรมด้วยวิธี quadruple พบว่า อายุครรภ์ที่มากขึ้นส่งผลให้เกิดดาวน์ซินโดรมที่มากขึ้น ในการวิจัยนี้เสนอให้ใช้การคัดกรอง quadruple ในทุกกลุ่มอายุก่อนที่จะใช้หัตถการแบบรุกล้ำ (invasive procedure) โดยโรงพยาบาลเพชรบูรณ์เป็นโรงพยาบาลทั่วไปขนาด 509 เตียง และมีหญิงตั้งครรภ์มารับบริการที่กลุ่มงานสูติ-นรีเวชกรรมจำนวนมากในแต่ละปี และกลุ่มงานได้ดำเนินการตามนโยบายของกระทรวงสาธารณสุขใน

ตรวจคัดกรองดาวน์ซินโดรมในสตรีตั้งครรภ์ และที่ผ่านมายังไม่มีการศึกษาถึงปัจจัยการตั้งครรภ์ของมารดาที่มีความเกี่ยวข้องกับความเสี่ยงในการวินิจฉัยดาวน์ซินโดรมก่อนคลอดด้วยวิธีการตรวจวัดระดับสารชีวเคมีในเลือดที่โรงพยาบาลเพชรบูรณ์มาก่อน ผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะศึกษาถึงประเด็นดังกล่าวเพื่อนำผลการศึกษาไปใช้ประโยชน์ในการให้คำแนะนำแก่หญิงตั้งครรภ์ และวางแผนการดูแลรักษาของแพทย์ให้เหมาะสมต่อไป

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาความเสี่ยงในการวินิจฉัยดาวน์ซินโดรมก่อนคลอดด้วยวิธีการตรวจวัดระดับสารชีวเคมีในเลือดในหญิงตั้งครรภ์
2. เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงในการวินิจฉัยดาวน์ซินโดรมก่อนคลอดด้วยวิธีการตรวจวัดระดับสารชีวเคมีในเลือดในหญิงตั้งครรภ์
3. เพื่อศึกษาปัจจัยการตั้งครรภ์ของมารดาที่มีความเกี่ยวข้องกับความเสี่ยงในการวินิจฉัยดาวน์ซินโดรมก่อนคลอดด้วยวิธีการตรวจวัดระดับสารชีวเคมีในเลือดในหญิงตั้งครรภ์

ขอบเขตการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาย้อนหลัง (retrospective study) โดยดำเนินการเก็บรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนของหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับการตรวจวัดระดับสารชีวเคมีในเลือด (quadruple marker test) เพื่อคัดกรองดาวน์ซินโดรมก่อนคลอดที่มารับบริการที่กลุ่มงานสูติ-นรีเวชกรรม โรงพยาบาลเพชรบูรณ์ ในช่วงระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2564 - 31 ธันวาคม 2564

นิยามศัพท์

ดาวน์ซินโดรม หมายถึง กลุ่มอาการที่เกิดจากการมีสารพันธุกรรมของโครโมโซมคู่ที่ 21 หรือจำนวนโครโมโซมคู่ที่ 21 เกินในทารกขณะอยู่ในครรภ์ของหญิงตั้งครรภ์

วิธีการตรวจวัดระดับสารชีวเคมีในเลือด (quadruple marker test) หมายถึง การตรวจสารชีวเคมีในเลือดจำนวน 4

ชนิด ได้แก่ AFP, free beta hCG, UE3 และ Inhibin-A ในกระแสเลือดของหญิงตั้งครรภ์ขณะตั้งครรภ์ในไตรมาสที่ 2

ความเสี่ยงในการวินิจฉัยดาวน์ซินโดรม หมายถึง การวินิจฉัยดาวน์ซินโดรมด้วยวิธีการตรวจวัดระดับสารชีวเคมีในเลือดเมื่อเทียบกับการเจาะน้ำคร่ำว่ามีผลการตรวจที่ตรงกัน

ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับความเสี่ยงในการวินิจฉัยดาวน์ซินโดรม หมายถึง ตัวแปรหรือปัจจัยที่มีความเกี่ยวข้องกับผลตรวจด้วยวิธีการตรวจวัดระดับสารชีวเคมีในเลือดที่ถูกต้องตรงกันกับผลการเจาะน้ำคร่ำ ซึ่งในการศึกษานี้ศึกษาปัจจัยของอายุมารดา โรคประจำตัว อายุครรภ์ที่ได้รับการตรวจวัดระดับสารชีวเคมีในเลือด และเพศของทารก

วิธีดำเนินการวิจัย

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากร คือ เวชระเบียนของหญิงตั้งครรภ์ที่มารับบริการที่งานบริการฝากครรภ์ แผนกผู้ป่วยนอก กลุ่มงานสูติ-นรีเวชกรรม โรงพยาบาลเพชรบูรณ์

กลุ่มตัวอย่าง คือ เวชระเบียนของหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับการตรวจวัดระดับสารชีวเคมีในเลือด (quadruple marker test) เพื่อคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์ซินโดรมก่อนคลอดที่มารับบริการที่งานบริการฝากครรภ์ กลุ่มงานสูติ-นรีเวชกรรม โรงพยาบาลเพชรบูรณ์ ในช่วงระหว่างวันที่ 1 มกราคม - 31 ธันวาคม 2564 ผู้วิจัยได้ศึกษาทั้งหมดตามเกณฑ์การคัดเลือกจำนวน 533 คน

เกณฑ์การคัดเลือก (Inclusion criteria)

1. เวชระเบียนของหญิงตั้งครรภ์ทุกช่วงอายุที่ได้รับการตรวจวัดระดับสารชีวเคมีในเลือด (quadruple marker test)

เกณฑ์การคัดออก (Exclusion criteria)

1. เวชระเบียนที่บันทึกข้อมูลไม่สมบูรณ์
2. เวชระเบียนของหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับการตรวจ quadruple marker test แต่ไม่ได้คลอดที่โรงพยาบาลเพชรบูรณ์

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

แบบเก็บข้อมูลที่ผู้วิจัยสร้างขึ้น ประกอบด้วย 3 ส่วน คือ

1. ข้อมูลทั่วไป ประกอบด้วย อายุมารดา ระดับการศึกษา โรคประจำตัว การประกอบอาชีพ และประวัติดาวน์ซินโดรมในครอบครัว

2. ข้อมูลการตั้งครรภ์ ประกอบด้วย จำนวนครั้งของการตั้งครรภ์ จำนวนครั้งของการคลอด จำนวนครั้งของการแท้ง จำนวนบุตรที่มีชีวิต อายุครรภ์ที่ได้รับการตรวจวัดระดับสารชีวเคมีในเลือด วิธีการคลอด และเพศของทารก

3. ข้อมูลผลการตรวจ quadruple marker test และผลการตรวจน้ำคร่ำ

การเก็บรวบรวมข้อมูล

1. เสนอโครงการวิจัยเพื่อขอรับการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยจากคณะกรรมการการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์โรงพยาบาลเพชรบูรณ์

2. ภายหลังได้รับการอนุมัติ ผู้วิจัยทำหนังสืออนุมัติต่อผู้อำนวยการโรงพยาบาลเพชรบูรณ์เพื่อขออนุญาตศึกษาข้อมูลจากเวชระเบียนและเก็บรวบรวมข้อมูลการวิจัย

3. ดำเนินการเก็บรวบรวมข้อมูลวิจัยจากเวชระเบียนในแบบบันทึกข้อมูลที่ผู้วิจัยสร้างขึ้นตามวัตถุประสงค์ของการวิจัย โดยผู้วิจัย 1 คน และผู้ช่วยวิจัย 1 คน

4. ผู้วิจัยตรวจสอบการบันทึกข้อมูลในแบบบันทึกข้อมูล โดยการสุ่มตรวจสอบแบบบันทึกข้อมูลร้อยละ 10 จากแบบบันทึกข้อมูลทั้งหมด เพื่อตรวจสอบความตรงของข้อมูลที่ตรงกันกับข้อมูลที่บันทึกไว้ในเวชระเบียน

การวิเคราะห์ข้อมูล

ผู้วิจัยตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลและนำข้อมูลมาวิเคราะห์ด้วยโปรแกรมสำเร็จรูป SPSS ดังนี้

1. ข้อมูลทั่วไปและประวัติการตั้งครรภ์ของกลุ่มตัวอย่างวิเคราะห์ด้วยสถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ ความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

2. วิเคราะห์ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับความแม่นยำในการวินิจฉัยดาวน์ซินโดรมก่อนคลอดด้วยวิธีการตรวจวัดระดับสารชีวเคมีในเลือด (quadruple marker test) ด้วย

สถิติเชิงอนุมาน ได้แก่ chi-square test หรือ Fisher's exact test กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05

3. วิเคราะห์ปัจจัยร่วมที่เกี่ยวข้องกับความแม่นยำในการวินิจฉัยดาวน์ซินโดรมก่อนคลอดด้วยวิธีการตรวจวัดระดับสารชีวเคมีในเลือด โดยการนำปัจจัยเดียวที่มีนัยสำคัญทางสถิติ $p < 0.05$ ประกอบด้วย อายุมารดา โรคประจำตัว อายุครรภ์ที่ได้รับการตรวจวัดระดับสารชีวเคมีในเลือด และเพศของทารก นำมาวิเคราะห์ด้วยสถิติ binary logistic regression นำเสนอด้วยค่า crude OR (95%CI) และ adjusted OR (95%CI) กำหนดนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05

จริยธรรมการวิจัยในมนุษย์

การวิจัยนี้ได้ผ่านการพิจารณาและให้การรับรองจากคณะกรรมการการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ของโรงพยาบาลเพชรบูรณ์ รหัสโครงการวิจัยเลขที่ 02-2566 และเอกสารการรับรองโครงการวิจัยเลขที่ IEC-03-2566 เมื่อวันที่ 16 มกราคม 2566 โดยข้อมูลทั้งหมดจะถูกรายงานออกมาเป็นภาพรวม ไม่สามารถระบุตัวตนรายบุคคลได้

ผลการวิจัย

1. ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

หญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับการตรวจวินิจฉัยดาวน์ซินโดรมก่อนคลอดด้วยวิธี quadruple marker test จำนวน 533 คน ส่วนใหญ่อายุน้อยกว่า 35 ปี ร้อยละ 87.6 และ ร้อยละ 12.4 ที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี อายุเฉลี่ย 27.4 ± 5.67 ปี ส่วนใหญ่จบการศึกษาระดับปริญญาตรีขึ้นไป ร้อยละ 39.8 ไม่มีโรคประจำตัว ร้อยละ 80.3 และทุกคนไม่มีประวัติบุคคลในครอบครัวเป็นโรคดาวน์ซินโดรม (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับการตรวจวินิจฉัยดาวน์ซินโดรมก่อนคลอดด้วยวิธี quadruple marker test (n=533)

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน	ร้อยละ
อายุหญิงตั้งครรภ์		
น้อยกว่า 35 ปี	467	87.6
มากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี	66	12.4
อายุเฉลี่ย 27.4 ± 5.67 ปี		

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับการตรวจวินิจฉัยดาวน์ซินโดรมก่อนคลอดด้วยวิธี quadruple marker test (n=533)

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน	ร้อยละ
ระดับการศึกษา		
ประถมศึกษา	29	5.4
มัธยมศึกษาตอนต้น	112	21.0
มัธยมศึกษาตอนปลาย/ปวช	136	25.5
อนุปริญญา/ปวส	44	8.3
ปริญญาตรีขึ้นไป	212	39.8
โรคประจำตัว		
ไม่มีโรคประจำตัว	428	80.3
มีโรคประจำตัว	105	19.7
โรคเบาหวาน	38	36.2
โรคหัวใจ	32	30.5
โรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์	14	13.3
โรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี	10	9.5
โรคหืด	4	3.8
โรคเอดส์	4	3.8
โรคไทรอยด์	3	2.9
โรคภูมิแพ้	3	2.9
การประกอบอาชีพ		
ว่างงาน	39	7.3
รับราชการ	37	6.9
ค้าขาย	22	4.1
นักธุรกิจ	6	1.1
เกษตรกร	11	2.1
พนักงานบริษัท	35	6.6
อื่น ๆ	383	71.9
ประวัติบุคคลในครอบครัวเป็นโรคดาวน์ซินโดรม		
ไม่มี	533	100.0
มี	0	0.0

2. ประวัติการตั้งครรภ์ของกลุ่มตัวอย่าง หญิงตั้งครรภ์ส่วนใหญ่ตั้งครรภ์ครั้งแรก และครรภ์ที่ 2 ร้อยละ 40.3 และ 37.2 ตามลำดับ ไม่เคยผ่านการคลอดมาก่อนร้อยละ 45.8 และไม่มีประวัติการแท้งบุตร ร้อยละ 83.5 ส่วนใหญ่ไม่มีบุตรร้อยละ 46.2 ส่วนอายุครรภ์ที่

ได้รับการตรวจวัดระดับสารชีวเคมีในเลือดมากที่สุดคืออายุครรภ์ 14 - 16 สัปดาห์ ร้อยละ 95.3 วิธีการคลอดส่วนใหญ่ผ่าตัดคลอดทางหน้าท้อง ร้อยละ 59.5 และเพศของทารกหลังคลอดส่วนใหญ่เป็นเพศชาย ร้อยละ 53.7 (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ประวัติการตั้งครรภ์ของหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับการตรวจวินิจฉัยดาวน์ซินโดรมก่อนคลอดด้วยวิธี quadruple marker test (n=533)

ประวัติการตั้งครรภ์	จำนวน	ร้อยละ
จำนวนครั้งของการตั้งครรภ์		
1 ครั้ง	215	40.3
2 ครั้ง	198	37.2
3 ครั้ง	88	16.5
4 ครั้ง	29	5.4
5 ครั้ง	3	0.6
จำนวนครั้งของการคลอด		
ไม่เคยผ่านการคลอด	244	45.8
1 ครั้ง	216	40.5
2 ครั้ง	63	11.8
3 ครั้ง	9	1.7
4 ครั้ง	1	0.2
จำนวนครั้งของการแท้ง		
ไม่มีประวัติการแท้ง	445	83.5
1 ครั้ง	78	14.6
2 ครั้ง	10	1.9
จำนวนบุตรที่มีชีวิต		
ไม่มีบุตร	246	46.2
1 คน	214	40.2
2 คน	63	11.8
3 คน	10	1.9
อายุครรภ์ที่ได้รับการตรวจวัดระดับสารชีวเคมีในเลือด		
น้อยกว่า 14 สัปดาห์	6	1.1
14 - 16 สัปดาห์	508	95.3
มากกว่า 16 สัปดาห์	19	3.6
วิธีการคลอด		
คลอดปกติ	192	36.0
การช่วยคลอดด้วยเครื่องสุญญากาศ	2	0.4
การช่วยคลอดด้วยคีม	22	4.1
การผ่าคลอดทางหน้าท้อง	317	59.5
เพศของทารกหลังคลอด		
หญิง	247	46.3
ชาย	286	53.7

3. ความแม่นยำในการตรวจวินิจฉัยตาวินโดรมก่อนคลอดด้วยวิธีการตรวจวัดระดับสารชีวเคมีในเลือด (quadruple marker test) ในหญิงตั้งครรภ์ พบว่าวิธีการตรวจ

quadruple marker test มีความแม่นยำในการวินิจฉัยตาวินโดรมก่อนคลอดร้อยละ 92.5 และร้อยละ 7.5 ที่ผลตรวจไม่ตรงกับการตรวจน้ำคร่ำ (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 ความแม่นยำในการวินิจฉัยตาวินโดรมก่อนคลอดด้วยวิธีการตรวจวัดระดับสารชีวเคมีในเลือด (quadruple marker test) ในหญิงตั้งครรภ์ (n=533)

ความแม่นยำ	จำนวน	ร้อยละ
ไม่แม่นยำ	40	7.5
แม่นยำ	493	92.5

4. ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับความแม่นยำในการวินิจฉัยตาวินโดรมก่อนคลอดด้วยวิธีการตรวจวัดระดับสารชีวเคมีในเลือด (quadruple marker test) เมื่อวิเคราะห์ปัจจัยเดียว พบว่า ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับความแม่นยำของผลตรวจ คือ อายุของหญิงตั้งครรภ์ที่น้อยกว่า 35 ปี (89.5%, 65.0%, $p<0.001$) การไม่มีโรคประจำตัว (81.3%, 67.5%, $p=0.034$) อายุครรภ์ที่ได้รับการตรวจวัดระดับสาร

ชีวเคมีในเลือด 14-16 สัปดาห์ (95.3%, 95.0%, $p=0.049$) และทารกเพศชาย (55.4%, 5=32.5%, $p=0.005$) ส่วนปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับความแม่นยำ ($p>0.05$) ได้แก่ ระดับการศึกษา การประกอบอาชีพ จำนวนครั้งของการตั้งครรภ์ จำนวนครั้งของการคลอด จำนวนครั้งของการแท้ง จำนวนบุตรที่มีชีวิต และวิธีการคลอด (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับความแม่นยำในการวินิจฉัยตาวินโดรมก่อนคลอดด้วยวิธีการตรวจวัดระดับสารชีวเคมีในเลือด (quadruple marker test) ในหญิงตั้งครรภ์ (n=533)

ปัจจัย	ความแม่นยำของผลตรวจ		p-value
	จำนวน (ร้อยละ)		
	แม่นยำ (n = 493)	ไม่แม่นยำ (n = 40)	
อายุของหญิงตั้งครรภ์			
น้อยกว่า 35 ปี	441 (89.5)	26 (65.0)	$<0.001^b$
มากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี	52 (10.5)	14 (35.0)	
ระดับการศึกษา			
ประถมศึกษา	28 (5.7)	1 (2.5)	0.174 ^b
มัธยมศึกษาตอนต้น	101 (20.5)	11 (27.5)	
มัธยมศึกษาตอนปลาย/ปวช	127 (25.8)	9 (22.5)	
อนุปริญญา/ปวส	44 (8.9)	0 (0.0)	
ปริญญาตรีขึ้นไป	193 (39.1)	19 (47.5)	
โรคประจำตัว			
ไม่มี	401 (81.3)	27 (67.5)	0.034 ^{a*}
มีโรคประจำตัว	92 (18.7)	13 (32.5)	
การประกอบอาชีพ			
ว่างงาน	39 (7.9)	0 (0.0)	0.104 ^b
ประกอบอาชีพ	454 (92.1)	40 (100.0)	

ตารางที่ 4 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับความแม่นยำในการวินิจฉัยตาวนซ์ซินโดรมก่อนคลอดด้วยวิธีการตรวจวัดระดับสารชีวเคมีในเลือด (quadruple marker test) ในหญิงตั้งครรภ์ (n=533) (ต่อ)

ปัจจัย	ความแม่นยำของผลตรวจ		p-value
	จำนวน (ร้อยละ)		
	แม่นยำ (n = 493)	ไม่แม่นยำ (n = 40)	
จำนวนครั้งของการตั้งครรภ์			
1 ครั้ง	203 (41.2)	12 (30.0)	0.230 ^a
2 ครั้ง	182 (36.9)	16 (40.0)	
3 ครั้ง	81 (16.4)	7 (17.5)	
4 ครั้งขึ้นไป	27 (5.5)	5 (12.5)	
จำนวนครั้งของการคลอด			
ไม่เคยผ่านการคลอด	229 (46.5)	15 (37.5)	0.185 ^b
1 ครั้ง	200 (40.5)	16 (40.0)	
2 ครั้ง	56 (11.4)	7 (17.5)	
3 ครั้งขึ้นไป	8 (1.6)	2 (5.0)	
จำนวนครั้งของการแท้ง			
ไม่มีประวัติการแท้ง	413 (83.8)	32 (80.0)	0.314 ^a
1 ครั้ง	72 (14.6)	6 (15.0)	
2 ครั้ง	8 (1.6)	2 (5.0)	
จำนวนบุตรที่มีชีวิต			
ไม่มีบุตร	231 (46.8)	15 (37.5)	0.179 ^b
1 คน	198 (40.2)	16 (40.0)	
2 คน	56 (11.4)	7 (17.5)	
3 คน	8 (1.6)	2 (5.0)	
อายุครรภ์ที่ตรวจวัดระดับสารชีวเคมีในเลือด			
น้อยกว่า 14 สัปดาห์	4 (0.8)	2 (5.0)	0.049 ^{b*}
14 - 16 สัปดาห์	470 (95.3)	38 (95.0)	
มากกว่า 16 สัปดาห์ขึ้นไป	19 (3.9)	0 (0.0)	
วิธีการคลอด			
คลอดปกติ	172 (34.9)	20 (50.0)	0.298 ^b
การช่วยคลอดด้วยเครื่องสุญญากาศ	2 (0.4)	0 (0.0)	
การช่วยคลอดด้วยคีม	21 (4.3)	1 (2.5)	
การผ่าตัดคลอดทางหน้าท้อง	298 (60.4)	19 (47.5)	
เพศของทารกหลังคลอด			
หญิง	220 (44.6)	27 (67.5)	0.005 ^{a*}
ชาย	273 (55.4)	13 (32.5)	

*p< 0.05, ^a chi-square test, ^b Fisher's exact test

5. การวิเคราะห์ปัจจัยพหุที่มีความเกี่ยวข้องกับความเสี่ยงในการตรวจวินิจฉัยดาวน์ซินโดรมก่อนคลอดด้วยวิธีการตรวจวัดระดับสารชีวเคมีในเลือด (quadruple marker test) ในหญิงตั้งครรภ์ เมื่อนำปัจจัยเดียวที่มีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ $p < 0.25$ มาวิเคราะห์ปัจจัยพหุด้วยสถิติ binary multiple logistic regression พบว่าปัจจัยที่มีความเกี่ยวข้องกับความเสี่ยงในการวินิจฉัยดาวน์ซินโดรมก่อนคลอดด้วย

วิธีการตรวจวัดระดับสารชีวเคมีในเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจำนวน 3 ปัจจัย ได้แก่ อายุหญิงตั้งครรภ์มากกว่าเท่ากับ 35 ปี (adj. OR=0.23, 95% CI=0.11-0.47, $p < 0.01$) อายุครรภ์ที่ได้รับการตรวจวัดระดับสารชีวเคมีในเลือด 14-16 สัปดาห์ (adj. OR=8.22, 95% CI=1.36-49.80, $p = 0.22$) และเพศของทารกหลังคลอดเป็นเพศชาย (adj. OR=2.56, 95% CI=1.27-5.19, $p = 0.009$) ดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 การวิเคราะห์ปัจจัยพหุที่มีความเกี่ยวข้องกับความเสี่ยงในการตรวจวินิจฉัยดาวน์ซินโดรมก่อนคลอดด้วยวิธีการตรวจวัดระดับสารชีวเคมีในเลือด (quadruple marker test) ในหญิงตั้งครรภ์ (n=533)

ปัจจัย	crude OR (95% CI)	p-value	adjusted OR ^a (95% CI)	p-value
อายุของหญิงตั้งครรภ์				
น้อยกว่า 35 ปี	1.00		1.00	
มากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี	0.22 (0.11-0.45)	<0.001	0.23 (0.11-0.47)	<0.001
โรคประจำตัว				
ไม่มี	1.00		1.00	
มี	0.48 (0.24-0.96)	0.038*	0.58 (0.28-1.22)	0.150
อายุครรภ์ที่ตรวจวัดระดับสารชีวเคมีในเลือด				
น้อยกว่า 14 สัปดาห์	1.00		1.00	
14 - 16 สัปดาห์	6.18 (1.10-34.86)	0.039*	8.22 (1.36-49.80)	0.022*
เพศของทารกหลังคลอด				
หญิง	1.00		1.00	
ชาย	2.58 (1.30-5.11)	0.007**	2.56 (1.27-5.19)	0.009**

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, ^a วิเคราะห์ด้วยสถิติ binary multiple logistic regression

การอภิปรายผล

ผลการศึกษานี้ พบว่าวิธีการตรวจวัดระดับสารชีวเคมีในเลือดมีความแม่นยำในการวินิจฉัยดาวน์ซินโดรมก่อนคลอดร้อยละ 92.5 ซึ่งมีความใกล้เคียงกับผลการศึกษาของ Kaewsuksai & Jitsurong (2017) [10] และการศึกษาของ Shaw et al. (2017) [11] ที่รายงานความแม่นยำร้อยละ 75.0 และร้อยละ 81.8 ตามลำดับ ส่วนปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับความเสี่ยงในการวินิจฉัยดาวน์ซินโดรมก่อนคลอดด้วยวิธีการตรวจวัดระดับสารชีวเคมีในเลือด จำนวน 3 ปัจจัย คือ อายุมารดา มากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี (adj. OR=0.23, 95%CI=0.11-0.47) อายุครรภ์ที่ได้รับการตรวจวัดระดับสารชีวเคมีในเลือด 14-16 สัปดาห์ (adj. OR=8.22, 95% CI=1.36-49.80) และทารกเพศชาย (adj. OR=2.56, 95%

CI=1.27- 5.19) ทั้งนี้อภิปรายได้ว่าอายุของหญิงตั้งครรภ์ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี ส่งผลให้ความแม่นยำในการวินิจฉัยดาวน์ซินโดรมด้วยการตรวจ quadruple marker test ลดน้อยลงทั้ง ๆ ที่การเกิดดาวน์ซินโดรมต่อการคลอด 1,000 ครั้ง มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสตรีอายุมาก โดยสตรีที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี มีความเสี่ยงต่อการคลอดเด็กที่มีกลุ่มอาการดาวน์ 4.74 เท่า (95%CI=3.95 - 5.53) เมื่อเปรียบเทียบกับหญิงตั้งครรภ์ที่อายุน้อยกว่า 35 ปี [12] ซึ่งจะต้องตรวจวินิจฉัยภาวะดาวน์ซินโดรมจากการเจาะน้ำคร่ำแทนการตรวจด้วย quadruple marker test เพื่อความแม่นยำที่สูงกว่า [13] แม้ว่าวิธีการตรวจ quadruple marker test นี้เป็นการตรวจคัดกรองการตั้งครรภ์ทารกกลุ่มอาการดาวน์ที่ดีที่สุดในช่วงไตรมาสที่สองของการตั้งครรภ์ โดยจะตรวจในช่วงอายุครรภ์ 15-20

สัปดาห์ ซึ่งช่วงอายุครรภ์ที่ 16-18 สัปดาห์ นับเป็นช่วงที่ดีที่สุด เนื่องจากเป็นช่วงอายุครรภ์ที่สารชีวเคมีทั้ง 4 ชนิด มีการเปลี่ยนแปลงตามอายุครรภ์ และมีระดับที่แตกต่างกัน ระหว่างการตั้งครรภ์ปกติและการตั้งครรภ์ทารกดาวน์ซินโดรม ค่อนข้างชัดกว่าช่วงอายุครรภ์อื่น [6] สอดคล้องกับการศึกษาของ Wald et al. (2003) [14] ที่ศึกษาการตรวจคัดกรอง ดาวน์ซินโดรมด้วยวิธี quadruple test จำนวน 46,193 คน จาก 14 โรงพยาบาล ระยะเวลา 5 ปี พบว่า หญิงตั้งครรภ์ ทุกรายที่ผลเป็นบวกจะได้รับคำแนะนำให้ตรวจน้ำคร่ำ โดยหญิงตั้งครรภ์ที่ผลเป็นบวก 88 ราย พบว่าเป็นกลุ่ม อาการดาวน์ 71 ราย (ร้อยละ 81) และหญิงตั้งครรภ์ที่มี ผลเป็นลบ 46,105 ราย พบว่าเป็นกลุ่มอาการดาวน์ 3,200 ราย (ร้อยละ 7) ผลลัพธ์นี้แสดงให้เห็นว่าการตรวจคัดกรอง ดาวน์ซินโดรมด้วยวิธี quadruple test ใช้ได้ดีกว่าการใช้ อายุครรภ์มารดาเพียงอย่างเดียว และมีประสิทธิภาพมากกว่า ในการตรวจคัดกรองในไตรมาสที่ 2 ด้วยวิธีตรวจอื่น ๆ และ จากการศึกษากาของ Kaewsuksai & Jitsurong (2017) [10] กล่าวว่า การประเมินความเป็นไปได้และประสิทธิผลของการ ตรวจคัดกรองดาวน์ซินโดรมด้วยวิธี quadruple test ใน ไตรมาสที่ 2 ของการตั้งครรภ์ในสถานพยาบาลในประเทศไทย จำนวน 2,375 ราย พบว่า มีผลบวกของ quadruple test จำนวน 206 ราย คิดเป็นอัตรา detection ร้อยละ 8.7 ซึ่งตรงกับอายุครรภ์ของการศึกษานี้ และผลการศึกษาที่พบว่าปัจจัย บุตรที่เป็นเพศชายจะส่งผลให้มีความแม่นยำในการวินิจฉัย ภาวะดาวน์ซินโดรมก่อนคลอดด้วยวิธีการตรวจ quadruple marker test โดยบุตรที่เป็นเพศชายเป็นปัจจัยที่เกิดขึ้น หลังจากตรวจวินิจฉัย ไม่ได้เกิดในช่วงระยะเวลาเดียวกับการ ตั้งครรภ์ ซึ่งจะต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป แน่นนอนว่าจาก ผลการศึกษานี้สามารถนำข้อมูลที่ได้มาใช้เป็นคำแนะนำให้กับ หญิงตั้งครรภ์ การวางแผนการตรวจคัดกรองดาวน์ซินโดรม ให้กับหญิงตั้งครรภ์ให้มีความแม่นยำ ปลอดภัยและเหมาะสม รวมถึงการวางแผนในการรักษาทางการแพทย์ต่อไป

สรุปผล

วิธีการตรวจวัดระดับสารชีวเคมีในเลือดมีความแม่นยำ ในการวินิจฉัยดาวน์ซินโดรมก่อนคลอด ร้อยละ 92.5 และปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับความแม่นยำในการวินิจฉัยภาวะ

ดาวน์ซินโดรมก่อนคลอดด้วยวิธีการตรวจวัดระดับสารชีวเคมี ในเลือด คือ อายุมารดามากกว่าเท่ากับ 35 ปี (adj. OR=0.23, 95%CI=0.11-0.47) อายุครรภ์ที่ได้รับการตรวจวัดระดับ สารชีวเคมีในเลือด 14-16 สัปดาห์ (adj. OR=8.22, 95% CI=1.36-49.80) และทารกเพศชาย (adj. OR=2.56, 95% CI=1.27-5.19)

ข้อเสนอแนะ

ข้อเสนอแนะในการนำผลการวิจัยไปใช้ในปฏิบัติการรักษา

สามารถนำผลการศึกษาเป็นข้อมูลในการให้คำแนะนำ กับหญิงตั้งครรภ์ การวางแผนการตรวจคัดกรองดาวน์ซินโดรม ให้กับหญิงตั้งครรภ์ที่มีความแม่นยำ ปลอดภัยและเหมาะสม รวมถึงการวางแผนในการรักษาทางการแพทย์ต่อไป

ข้อเสนอแนะในการทำวิจัยในครั้งต่อไป

เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลัง ปัจจัย ที่ได้จากเวชระเบียนอาจจะยังไม่ครบถ้วน เสนอแนะให้ เป็นการศึกษารูปแบบไปข้างหน้า (prospective study) เพื่อให้ได้ปัจจัยที่ครบถ้วนมากยิ่งขึ้น

เอกสารอ้างอิง

- [1] นพวรรณ ศรีวงศ์พานิช. เด็กกลุ่มอาการดาวน์. พิมพ์ ครั้งที่ 3. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตร แห่งประเทศไทย จำกัด; 2552.
- [2] Jaruratanasirikul S, Kor-Anantakul O, Chowwichian M, Limpitkul W, Dissaneevate P, Intharasangkanawin N, et al. A Population-Based Study of Prevalence of Down Syndrome in Southern Thailand. World J Pediatr WJP. 2017; 13(1): 63–69.
- [3] National Down Syndrome Society. What is Down Syndrome [Internet]. [cited 2022 Oct 1] Available from: <http://www.ndss.org/Down-Syndrome/What-Is-Down-Syndrome/>.
- [4] นัยนันต์ จิตประพันธ์. การป้องกันและการดูแลเด็กกลุ่ม อาการดาวน์. วารสารเครือข่ายวิทยาลัยพยาบาลและการสาธารณสุขภาคใต้. 2557; 1(3): 73-87.

- [5] Jitrapun N. Prevention and Care of Children with Down Syndrome. The Southern College Network Journal of Nursing and Public Health. 2014; 1(3): 73-87.
- [6] พิระยุทธ สานุกุล. การตรวจคัดกรองทารกกลุ่มอาการดาวน์โดยวิธี Quadruple Marker Test. วารสารศูนย์อนามัยที่ 7 ขอนแก่น. 2560; 10(1): 1-11.
- [7] Somsri S. Down Syndrome Screening Outcomes in Advanced Maternal Age Pregnant Women at Roi Et Hospital. Srinagarind Med J. 2021; 36(5): 513-21.
- [8] Pranpanus S, Kor-Anantakul O, Suntharasaj T, Suwanrath C, Hanprasertpong T, Pruksanusak N, et al. Ethnic-Specific Reference Range Affects the Efficacy of Quadruple Test as a Universal Screening for Down Syndrome in a Developing Country. PLoS One. 2021; 16(5): e0251381.
- [9] Quresh Z, Dharavath C. Biochemical Serum Markers Influencing Maternal Age Risk for Down's Syndrome in Quadruple Marker. Cureus. 2022; 14(3): e23555.
- [10] Kaewsuksai P, Jitsurong S. Prospective Study of The Feasibility and Effectiveness of a Second-Trimester Quadruple Test for Down Syndrome in Thailand. Int J Gynaecol Obstet. 2017; 139(2): 217-21.
- [11] Shaw SWS, Lin SY, Lin CH, Su YN, Cheng PJ, Lee CN, Chen CP. Second-trimester Maternal Serum Quadruple Test for Down Syndrome Screening: a Taiwanese Population-Based Study. Taiwan J Obstet Gynecol. 2010; 49(1): 30-4.
- [12] Jaruratanasirikul S, Kor-Anantakul O, Chowwichian M, Limpitikul W, Dissaneevate P, Intharasangkanawin N, et al. A population-based study of prevalence of Down syndrome in Southern Thailand. World J Pediatr WJP. 2017; 13(1): 63-9.
- [13] ปรีศนา พานิชกุล. การตรวจคัดกรองและการตรวจวินิจฉัยทางพันธุกรรมของทารกก่อนคลอด. เวชสารแพทยทหารบก. 2557; 67(2): 69-77.
- [14] Wald NJ, Huttly WJ, Hackshaw AK. Antenatal Screening for Down's Syndrome with the Quadruple Test. Lancet Lond Engl. 2003; 361(9360): 835-6.