ประสิทธิภาพของวิธี Quadruple test ในการตรวจคัดกรองทารกกลุ่มอาการดาวน์ ของศูนย์อนามัยที่ 7 ขอนแก่น

สนทอง ไชยบุญเรือง[1], มัทนี ชีวเสถียรชัย[2], พัชราภรณ์ ผานิช[1], สุธาสินี พลยิ่ง[3], ธิปก กงวงษ์[4]

(วันที่รับบทความ: 26 กันยายน 2567, วันที่แก้ไข: 22 ตุลาคม 2567, วันที่ตอบรับ 10 พฤศจิกายน 2567)

บทคัดย่อ

กลุ่มอาการดาวน์เป็นโรคทางพันธุกรรมที่เกิดจากความผิดปกติของโครโมโซมคู่ที่ 21 เกินมา ทำให้เกิดภาวะความผิดปกติหลายระบบ ที่ผ่านมาใช้การเจาะน้ำคร่ำเพื่อตรวจหาความผิดปกติทำให้เกิดความเสี่ยงต่อการแท้งหรือภาวะแทรกซ้อนได้ กระทรวงสาธารณสุขจึงมีการกำหนดมาตรการตรวจคัดกรองทารกกลุ่มอาการดาวน์ในหญิงตั้งครรภ์ด้วยวิธี Quadruple test ขึ้น การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาอุบัติการณ์และประสิทธิภาพของการตรวจคัดกรองทารกกลุ่มอาการดาวน์ด้วยวิธี Quadruple test กับวิธีการตรวจโครโมโซมจากน้ำคร่ำในหญิงตั้งครรภ์ จำนวน 18,695 ราย ผลเป็นบวกจำนวน 1,908 ราย คิดเป็นร้อยละ 10.21 ในกลุ่มที่ให้ผลบวกนี้มีผลการตรวจโครโมโซมจากน้ำคร่ำจำนวน 1,570 ราย คิดเป็นร้อยละ 82.29 กลุ่มอาการดาวน์ (Trisomy 21) จำนวน 36 ราย คิดเป็นร้อยละ 2.29 Trisomy 18 จำนวน 1 ราย คิดเป็นร้อยละ 0.06 และความผิดปกติอื่นอีกจำนวน 35 ราย คิดเป็นร้อยละ 2.23 และไม่พบผลการเจาะน้ำคร่ำจำนวน 338 ราย คิดเป็นร้อยละ 17.71 การตรวจ Quadruple test มีค่าความไวร้อยละ 94.7 (95% CI: 94.41 - 95.06) ค่าความจำเพาะ (specificity) ร้อยละ 91.6 (95%CI: 91.23-92.03) และคุณค่าของการวินิจฉัยในกลุ่มหญิงตั้งครรภ์ที่ได้ผลการคัดกรองเป็นลบ อยู่ในระดับที่ดี Negative Likelihood Ratio ที่ 0.06 (95%CI: 0.01-0.02) และ ในกลุ่มหญิงตั้งครรภ์ที่ได้ผลการคัดกรองเป็นบวก อยู่ในระดับที่ดี Positive Likelihood Ratio ที่ 11.27 (95%CI: 10.83-11.84) จากค่าดังกล่าวแสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพที่ดีของวิธี Quadruple test ที่ยังคงเหมาะสมในการใช้คัดกรองการเกิดทารกกลุ่มอาการดาวน์ในหญิงตั้งครรภ์ทุกกลุ่มอายุ

คำสำคัญ: การตรวจสารชีวเคมี 4 ชนิด (Quadruple test), การคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์, โครโมโซม

---

[1]นักเทคนิคการแพทย์ชำนาญการ, [2]นักเทคนิคการแพทย์ชำนาญการพิเศษ, [3]เจ้าพนักงานวิทยาศาสตร์การแพทย์ชำนาญงาน, [4]นักเทคนิคการแพทย์

[1-4]งานเวชศาสตร์ชันสูตร ศูนย์อนามัยที่ 7 ขอนแก่น

Corresponding author, e-mail: sontong.ctt@gmail.com

Effectiveness of Quadruple test for Down syndrome screening pregnant women at Regional Health Promotion Center 7, Khon Kaen

Sontong Chaibunruang[1], Mattanee Chewasateanchai[2], Patcharaporn Phanich[1], Suthasinee Polying[3], Tipok Kongwong[4]

(Received 26th September 2024; Revised : 22nd October 2024; Accepted 12th November 2024)

Abstract

Down syndrome is a genetic disorder caused by an extra copy of chromosome 21, leading to multisystem abnormalities. Traditionally, amniocentesis has been used to detect these abnormalities, but it carries risks of miscarriage or complications. Therefore, the Ministry of Public Health has implemented preventive measures to reduce the incidence of Down syndrome in pregnant women by using the Quadruple test. This study aims to evaluate the incidence and effectiveness of the Quadruple test for screening Down syndrome in comparison to chromosomal testing from amniotic fluid in 18,695 pregnant women. Among these, 1,908 women (10.21%) received positive results. Of the positive cases, 1,570 (82.29%) underwent amniocentesis for chromosomal testing, with 36 cases (2.29%) diagnosed with Down syndrome (Trisomy 21), 1 case (0.06%) with Trisomy 18, and 35 cases (2.23%) with other abnormalities. There were 338 cases (17.71%) where amniocentesis was not performed. The Quadruple test demonstrated a sensitivity of 94.7% (95% CI: 94.41 - 95.06) and a specificity of 91.6% (95% CI: 91.23-92.03). The diagnostic value for those who received negative screening results was high, with a negative likelihood ratio of 0.06 (95%CI: 0.01-0.22), while the positive likelihood ratio for those with positive screening results was high at 11.27 (95%CI: 10.83-11.84). These results indicate that the Quadruple test remains an effective and suitable screening method for detecting Down syndrome in pregnant women across all age groups.

Keywords: Quadruple test, Down syndrome screening, Chromosome

[1]Medical Technologist (Professional Level), [2]Medical Technologist (Senior Professional Level), [3]Medical Science Technician (Experienced Level), [4]Medical Technologist

[1-4]Medical Laboratory Section at Health Promotion Center 7 Khon Kaen

Corresponding author, e-mail: sontong.ctt@gmail.com

บทนำ

กลุ่มอาการดาวน์ (Down syndrome) เป็นโรคทางพันธุกรรมที่เกิดจากความผิดปกติของโครโมโซมคู่ที่ 21 เกินมา (Trisomy 21) ทำให้เกิดภาวะความผิดปกติหลายระบบ และมีอายุขัยเฉลี่ยสั้นกว่าคนปกติ อุบัติการณ์การเกิดทารกกลุ่มอาการดาวน์พบได้ประมาณ 1 ใน 800 ถึง 1 ใน 1,000 ของทารกแรกเกิดมีชีพ[1] ทั้งนี้การเกิดความผิดปกติของโครโมโซมจะมีความเสี่ยงเพิ่มมากขึ้นตามอายุของสตรีตั้งครรภ์ แต่การเก็บสถิติของเด็กกลุ่มอาการดาวน์กลับพบว่าร้อยละ 75-80 ของทารกที่พบมารดามีอายุน้อยกว่า 35 ปี และไม่ได้รับการตรวจคัดกรองเนื่องจากมีความเข้าใจว่ามีความเสี่ยงต่ำ[2] การตรวจวินิจฉัยทารกกลุ่มอาการดาวน์ก่อนคลอด ที่ผ่านมาใช้การเจาะตรวจน้ำคร่ำ (Amniocentesis) โดยใช้อายุมารดาเป็นตัวคัดกรอง โดยถือเอาอายุมารดาที่มากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปีขึ้นไปนับถึงวันกำหนดคลอด (เนื่องจากพบว่ามารดาที่มีอายุ 35 ปีนับถึงวันกำหนดคลอดจะมีความเสี่ยงในการตั้งครรภ์ทารกกลุ่มอาการดาวน์เท่ากับความเสี่ยงต่อการแท้งบุตรจากการเจาะดูดน้ำคร่ำในช่วงไตรมาสที่สองของการตั้งครรภ์) ซึ่งการเจาะน้ำคร่ำ ทำให้เกิดการแท้งและภาวะแทรกซ้อนได้ และวิธีการตรวจวิเคราะห์โครโมโซมใช้ระยะเวลาการตรวจนานประมาณ 2-3 สัปดาห์[3]

ดังนั้น นับแต่ปี พ.ศ. 2558 กระทรวงสาธารณสุขจึงได้มีมาตรการป้องกันการเกิดทารกกลุ่มอาการดาวน์ในหญิงตั้งครรภ์ เพิ่มการตรวจคัดกรองด้วยวิธี Quadruple test โดยแรกเริ่มเป็นโครงการนำร่องโดยในเขตสุขภาพที่ 7 จะตรวจหญิงตั้งครรภ์ทุกคนในจังหวัดขอนแก่น ต่อมาปีงบประมาณ 2562 ตรวจในหญิงตั้งครรภ์ที่อายุมากกว่า 35 ปี ในจังหวัดมหาสารคาม ร้อยเอ็ด และกาฬสินธุ์ ในปี 2563 พบหญิงตั้งครรภ์ที่เข้ารับการตรวจ Quadruple test ของเขตสุขภาพที่ 7 อยู่ที่ 6,970 ราย คิดเป็นร้อยละ 20.53 และในปีงบประมาณ 2564 เปิดให้มีการบริการการตรวจคัดกรองทารกกลุ่มอาการดาวน์ในหญิงตั้งครรภ์ทุกอายุ ทุกสิทธิ์ ทุกราย ตามประกาศคณะกรรมการหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ โดยดำเนินการครอบคลุมทั่วประเทศ วิธี Quadruple test เป็นการตรวจหาความเสี่ยงจากความสัมพันธ์ระดับของสารชีวเคมีในเลือดแม่จำนวน 4 ชนิด ได้แก่ alpha fetoprotein (AFP), free beta human chorionic gonadotropin (FβhCG), unconjugated estriol (uE3) และ dimeric inhibin A ร่วมกับข้อมูลอื่นๆ ของหญิงตั้งครรภ์ในไตรมาสที่ 2 อายุครรภ์ 14-18 สัปดาห์ โดยการตรวจนี้มีค่าความไว (Sensitivity) ในการตรวจพบกลุ่มอาการดาวน์ ร้อยละ 80-82 มีผลบวกลวง (False positive rate) ร้อยละ 5-8.5 ใช้ค่าการตัดสินใจอยู่ที่ 1:250 ถ้าผลเป็นบวกมีความเสี่ยงสูง สามารถใช้ประกอบการเจาะน้ำคร่ำต่อเพื่อการตรวจวินิจฉัยต่อไป[4] มีการศึกษาในมารดาที่มีอายุ 35 ปีขึ้นไปจะพบว่ามีผลความเสี่ยงสูงในการตรวจคัดกรองทารกกลุ่มอาการดาวน์ด้วยวิธี Quadruple test สูงถึงร้อยละ 90.64[5]

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาอุบัติการณ์ความเสี่ยงทารกกลุ่มอาการดาวน์ของหญิงตั้งครรภ์ได้รับการตรวจคัดกรองด้วยวิธี Quadruple test

2. เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของการตรวจคัดกรองทารกกลุ่มอาการดาวน์ด้วยวิธี Quadruple test

ระเบียบวิธีดำเนินการวิจัย

รูปแบบการศึกษา

เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (Retrospective diagnostic study) เพื่อวิเคราะห์ความแม่นยำในการวินิจฉัยโรค โดยเก็บรวบรวมข้อมูลจากใบส่งตรวจ (request form) และข้อมูลความเสี่ยงของหญิงตั้งครรภ์ที่ตรวจโดยศูนย์อนามัยที่ 7 ขอนแก่น

ประชากร

ข้อมูลผลการตรวจคัดกรองความผิดปกติทารกกลุ่มอาการดาวน์ของหญิงตั้งครรภ์ด้วยวิธี Quadruple test ทุกรายที่ได้รับการตรวจที่ศูนย์อนามัยที่ 7 ขอนแก่น และที่ส่งตรวจจากโรงพยาบาลในจังหวัดมหาสารคาม และโรงพยาบาลในจังหวัดร้อยเอ็ด ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2564 ถึง กันยายน พ.ศ. 2566

เกณฑ์การคัดเข้า

หญิงตั้งครรภ์ที่มีอายุครรภ์ในไตรมาสที่ 2 (GA 14- 18 สัปดาห์) ที่มีผลการตรวจ Quadruple test ผลการประเมินเป็นบวก มีความเสี่ยงสูงต่อ Trisomy 21 คือมีค่าการตัดสินใจอยู่ที่ต่ำกว่า 1:250 และมีผลเจาะน้ำคร่ำ

ระยะเวลาและสถานที่ในการดำเนินการศึกษา

ระหว่างเดือน มกราคม พ.ศ. 2564 ถึง กันยายน พ.ศ. 2566 จากตัวอย่างที่รับการตรวจจากศูนย์อนามัยที่ 7 ขอนแก่น จำนวน 18,695 ราย

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัยและการเก็บรวบรวมข้อมูล

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

1. ใบส่งตรวจและโปรแกรม iReport+

2. แบบบันทึกข้อมูลหญิงตั้งครรภ์สำหรับการทำวิจัยนี้ซึ่งไม่มีการระบุข้อมูลส่วนตัวรายบุคคล

การเก็บรวบรวมข้อมูล

เก็บรวบข้อมูลย้อนหลัง จากใบส่งตรวจและโปรแกรม iReport+ ประกอบด้วย

1. ข้อมูลทั่วไปของหญิงตั้งครรภ์ ประกอบด้วย อายุหญิงตั้งครรภ์ อายุครรภ์ ค่าการวัดความยาวของทารก (Crown-Rump Length; CRL) หรือการวัดความกว้างของศีรษะทารก (Biparietal Diameter; BPD) ที่ได้จากการทำอัลตราซาวน์ ประวัติความเสี่ยงต่างๆของหญิงตั้งครรภ์ เช่น ประวัติตั้งครรภ์ทารกกลุ่มอาการดาวน์หรือ ผิดปกติทางโครโมโซม (Trisomy 18, Trisomy 13) หรือหลอดประสาทไม่ปิด (Neural tube defect) ครรภ์ปัจจุบันเกิดจากการผสมเทียมหรือไม่ ประวัติครรภ์เป็นพิษ ในครรภ์ปัจจุบันมีการรักษาโรคเบาหวานด้วย insulin หรือไม่ ประวัติการสูบบุหรี่

2. ข้อมูลผลการตรวจ Quadruple test

3. ข้อมูลผลการตรวจน้ำคร่ำจากระบบบันทึกของสปสช.

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

การวิเคราะห์ข้อมูล ใช้สถิติเชิงพรรณนา (Descriptive statistic) ข้อมูลที่เป็นตัวแปรต่อเนื่องนำเสนอโดยใช้ค่าเฉลี่ย (Mean) หรือค่ามัธยฐาน (Median) ข้อมูลกลุ่มนำเสนอโดยใช้ความถี่และร้อยละ และทำการทดสอบค่าความแม่นยำของ Quadruple test ด้วยสถิติ Likelihood Ratio โดยใช้การคำนวณจากตาราง 2x2 ได้แก่ Sensitivity, Specificity, Accuracy, Positive Predictive value, Negative Predictive value, Likelihood Ratios for positive test, Likelihood Ratios for negative test, Prevalence or Pre-test probability, Pre-test odds, Post-test odds, Post-test probability, และ Diagnostic odds ratio ร่วมกับการแสดงช่วงความเชื่อมั่น (95%Confidence interval)

การพิทักษ์สิทธิ์กลุ่มตัวอย่าง

การศึกษานี้เป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลังโดยข้อมูลที่ได้จะถูกเก็บเป็นความลับและไม่สามารถระบุตัวตนย้อนกลับไปยังผู้ป่วยได้ และผ่านการรับรองจริยธรรมการวิจัยจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ ศูนย์อนามัยที่ 7 ขอนแก่น รหัสโครงการวิจัย 108 รับรองวันที่ 22 สิงหาคม 2567

ผลการศึกษา

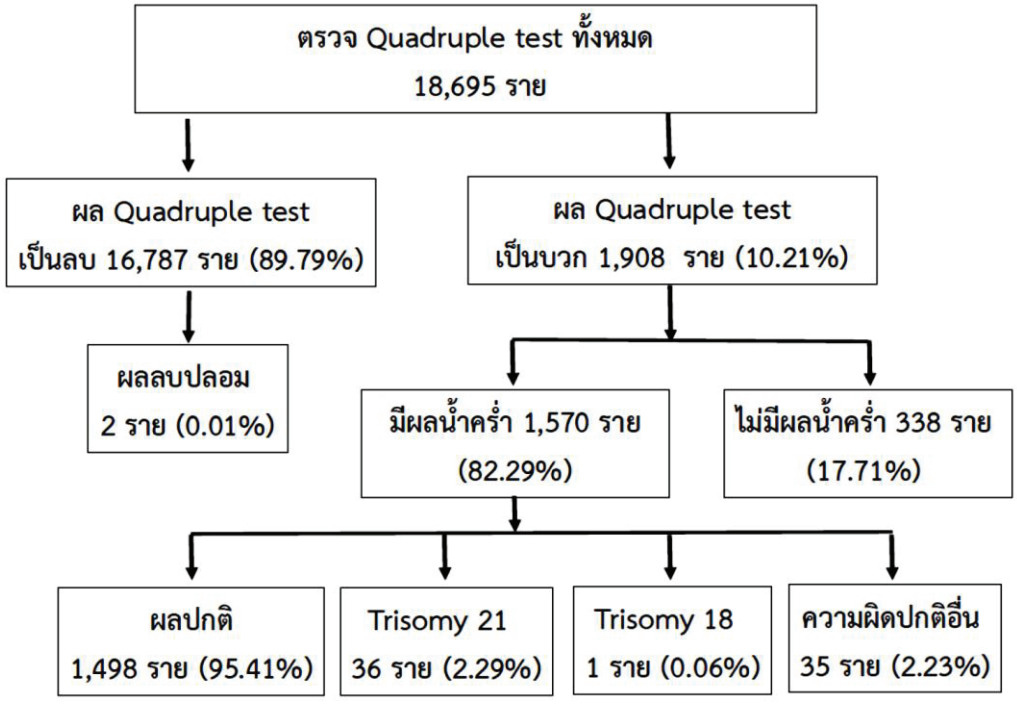
ตัวอย่างจากหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับการตรวจคัดกรองทารกกลุ่มอาการดาวน์ด้วยวิธี Quadruple test ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2564 ถึง กันยายน พ.ศ. 2566 รวมจำนวนทั้งหมด 18,695 ราย อายุเฉลี่ย 27.8 ปี ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน 6.0 ปี จำแนกเป็น อายุต่ำกว่า 35 ปี จำนวน 15,984 ราย คิดเป็นร้อยละ 85.50 อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี จำนวน 2,711 ราย คิดเป็นร้อยละ 14.50 ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับการตรวจ Quadruple test จำนวนรวม 18,357 ราย

ข้อมูลพื้นฐาน	จำนวน (ร้อยละ)
อายุ (ปี)	
<35 ปี	15,984 (85.50)
≥35 ปี	2,711 (14.50)
Mean (S.D.)	27.8 (6.0)

จากจำนวนที่ตรวจทั้งหมด 18,695 ราย ผล Quadruple test เป็นลบจำนวน 16,787 ราย คิดเป็นร้อยละ 89.79 ผล Quadruple test เป็นบวกจำนวน 1,908 ราย คิดเป็นร้อยละ 10.21 ในรายที่ผลเป็นบวก ถือว่ามีความเสี่ยงสูงจะต้องตรวจยืนยันด้วยการเจาะน้ำคร่ำ

เพื่อตรวจหาโครโมโซมที่ผิดปกติต่อไป พบหญิงตั้งครรภ์ที่มีผลน้ำคร่ำจำนวน 1,570 ราย คิดเป็นร้อยละ 82.29 แยกเป็นผลปกติจำนวน 1,498 ราย คิดเป็นร้อยละ 95.41 ผลพบกลุ่มอาการดาวน์ (Trisomy 21) จำนวน 36 ราย คิดเป็นร้อยละ 2.29 พบ Trisomy 18 จำนวน 1 ราย คิดเป็นร้อยละ 0.06 และพบความผิดปกติอื่นอีกจำนวน 35 ราย คิดเป็นร้อยละ 2.23 โดยพบว่าไม่มีผลการเจาะน้ำคร่ำจำนวน 338 ราย คิดเป็นร้อยละ 17.71 ซึ่งอาจจะเกิดจากปฏิเสธการเจาะน้ำคร่ำ เลือกไปตรวจด้วยวิธีอื่น เช่น Non-Invasive Prenatal Test (NIPT) หรือไปฝากครรภ์ต่อที่อื่นขาดความต่อเนื่องในการฝากครรภ์ และบางส่วนยอมรับที่จะมีลูกเป็นดาวน์ โดยตัวอย่างกลุ่มนี้จะถูกตัดออกจากการศึกษาในครั้งนี้ ซึ่งยังไม่ได้มีการติดตามต่อว่ามีภาวะของเด็กหลังคลอดเป็นอย่างไร ดังนั้นจะเหลือกลุ่มตัวอย่างที่จะนำข้อมูลไปวิเคราะห์ต่อเพื่อหาความแม่นยำของการตรวจด้วยวิธี quadruple test จำนวน 18,357 ราย และพบผลลบปลอมคือผล Quadruple test เป็นลบ แต่เด็กมีอาการดาวน์จำนวน 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 0.01 ดังสรุปในแผนภาพที่ 1 ซึ่ง 1 ใน 2 รายนี้มีการยุติการตั้งครรภ์เนื่องจากแพทย์พบความผิดปกติจากการทำอัลตราซาวน์และส่งตรวจยืนยันด้วยการตรวจโครโมโซม และแยกข้อมูลตามปีที่ตรวจตั้งแต่ปีงบประมาณ 2564 ถึง 2566 จำนวน 5,058, 6,715 และ 6,922 ราย ตามลำดับ ตามตารางที่ 2



แผนภาพที่ 1 การตรวจคัดกรองทารกกลุ่มอาการดาวน์ด้วยวิธี Quadruple test

ตารางที่ 2 สรุปข้อมูลของตัวอย่างที่ตรวจคัดกรองทารกกลุ่มอาการดาวน์ด้วยวิธี Quadruple test ของปีงบประมาณ 2564 - 2566 จำนวน 18,695 ราย

ปีงบประมาณ	Quadruple-test			ไม่มีผลน้ำคร่ำ	ผลตรวจโครโมโซมในตัวอย่างน้ำคร่ำ				
	จำนวนทั้งหมด	ผลลบ (%)	ผลบวก (%)		จำนวนทั้งหมด	ผลปกติ (%)	Trisomy 21 (%)	Trisomy 18(%)	ความผิดปกติอื่น (%)
2564	5,058	4,584 (90.63%)	474 (9.37%)	102	372	354 (95.16%)	7 (1.98%)	0	11 (2.96%)
2565	6,715	5,985 (89.13%)	730 (10.87%)	160	570	550 (96.49%)	11 (2.00%)	0	9 (1.58%)
2566	6,922	6,218 (89.83%)	704 (10.17%)	76	628	594 (94.59%)	18 (3.03%)	1 (0.16%)	15 (2.39%)
รวม	**18,695**	**16,787 (89.79%)**	**1,908 (10.21%)**	**338**	**1,570**	**1,498 (95.41%)**	**36 (1.98%)**	**1 (0.06%)**	**35 (2.23%)**

ผลการศึกษาพบว่าหญิงตั้งครรภ์ 1,570 ราย ที่มีผลการตรวจ quadruple test เป็นบวก เมื่อส่งตรวจโครโมโซมจากน้ำคร่ำ ผลการตรวจพบผลโครโมโซมที่มีความผิดปกติมากที่สุดจากทั้งสองกลุ่มอายุคือ Trisomy 21 จำนวนรวม 36 ราย คิดเป็นร้อยละ 50.00 แบ่งเป็น ในกลุ่มอายุน้อยกว่า 35 ปีจำนวน 15 ราย คิดเป็นร้อยละ 20.83 กลุ่มอายุมากกว่า 35 ปี จำนวน 21 ราย คิดเป็นร้อยละ 29.17 พบ Trisomy 18 จำนวน 1 ราย คิดเป็นร้อยละ 1.39 พบความผิดปกติของโครโมโซมที่พบได้ในคนปกติ (normal variant) ที่มีจำนวนมากเรียงตามลำดับคือ ชนิด 46,inv[9](p12q13) จำนวนรวม 6 ราย คิดเป็นร้อยละ 8.33 ชนิด 46,16qht จำนวนรวม 3 ราย คิดเป็นร้อยละ 4.17 ชนิด 46,1qh+ จำนวนรวม 3 ราย คิดเป็นร้อยละ 4.17 และพบความผิดปกติของโครโมโซมเพศชนิด 47xyy จำนวนรวม 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 2.78 และพบโครโมโซมผิดปกติอื่นๆ ชนิดละ 1 ราย คิดเป็นร้อยละ 1.27 นอกจากนี้เมื่อดูข้อมูลโดยรวมจะพบว่า ในกลุ่มอายุน้อยกว่า 35 ปี จะพบความผิดปกติอื่นๆ ที่ไม่ใช่ Trisomy 21 มากกว่าในกลุ่มอายุ≥ 35 ปี ตามตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ผลการตรวจโครโมโซมจากการเจาะน้ำคร่ำในสตรีตั้งครรภ์ที่มีผลการตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์ด้วยวิธี Quadruple test เสี่ยงสูง จำนวน 1,570 ราย

ผลการตรวจโครโมโซม	จำนวนรวม	ร้อยละ	อายุ<35 ปี		อายุ≥35 ปี	
			จำนวน (ราย)	ร้อยละ	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
ผลปกติ	1,498	95.41	858	57.28	640	42.72
ผลผิดปกติ						
Trisomy 21	36	50.00	15	20.83	21	29.17
Trisomy 18	1	1.39	1	1.39	-	-
Normal variants						
46,inv(9)(p12q13)	6	8.33	4	5.56	2	2.78
46,16qht	3	4.17	3	4.17	-	-
46,1qh+	3	4.17	2	2.78	1	1.39
- ชนิดอื่นๆ อย่างละ 1 ราย (1) พบในรายที่มีอายุ <35 ปี	20	1.27	14	0.89	6	0.38

ตารางที่ 3 ผลการตรวจโครโมโซมจากการเจาะน้ำคร่ำในสตรีตั้งครรภ์ที่มีผลการตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์ด้วยวิธี Quadruple test เสี่ยงสูง จำนวน 1,570 ราย (ต่อ)

ผลการตรวจโครโมโซม	จำนวนรวม	ร้อยละ	อายุ<35 ปี		อายุ≥35 ปี	
			จำนวน (ราย)	ร้อยละ	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
46,inv(18)(q21.1.q23)/ 46,t(10;17(q11.2;q21) /46,t(6;20)(q21;q13.1)/ 46,dup(18)(q21,2q21.3)/ 45,der(13;14)(q10;q10)/ 46,t(3;22)(q21;q11.2)/ 46,t(1;2)(q44;q13)/ 46,t(6;8)(q13;q23)/ 46,inv(1)(p13q21)/ 46,t(4:5)q33 ; q13/46,9qh/46,t(4;11)(q25:q21)/แปลผลคู่ที่ 13 ไม่ได้/						
(2) พบในรายที่มีอายุ ≥35 ปี mos45,x(23)/46,xx(29)/ mos46,xy,inv(6)(p22.2q21)(9)/46,xy(62)/ 46,x,i(x)(q10)/ 46,t(8;17)(q24.3;p11.2)/ Mos45x[31]/46xx[18]/ mos47,XXY(14)/46,XY(87)						
Abnormality in sex chromosome						
47xyy	2	2.78	1	1.39	1	1.39
45,X	1	1.39	1	1.39	-	-

ตารางที่ 4 ผลการทดสอบความสามารถในการคัดกรองอัตราการเกิดและวินิจฉัยทารกกลุ่มอาการดาวน์ ด้วยวิธี quadruple test จากตัวอย่าง 18,357 ราย

		ผลการตรวจโครโมโซมจากการเจาะน้ำคร่ำ		
		Trisomy 21 N (%)	No trisomy 21 N (%)	Total N
ผลการตรวจด้วยวิธี Quadruple test	High risk (positive)	36 (2.29) True positive	1,534 (97.70) False positive	1,570
	Low risk (negative)	2 (0.01) False negative	16,785 (99.99) True negative	16,787
	Total N	38	18,319	18,357
Likelihood Ratio Analysis				

ตารางที่ 4 ผลการทดสอบความสามารถในการคัดกรองอัตราการเกิดและวินิจฉัยทารกกลุ่มอาการดาวน์ ด้วยวิธี quadruple test จากตัวอย่าง 18,357 ราย (ต่อ)

	ผลการตรวจโครโมโซมจากการเจาะน้ำคร่ำ		
	Trisomy 21 N (%)	No trisomy 21 N (%)	Total N
Test performance	Percentage (95% conference interval)		
Sensitivity (%)	94.7 (94.41 - 95.06)		
Specificity (%)	91.6 (91.23 - 92.03)		
Accuracy (%)	91.6 (91.23 - 92.03)		
Positive Predictive value (%)	2.3 (2.08 - 2.51)		
Negative Predictive value (%)	99.9 (99.97 - 100.00)		
Likelihood Ratios for positive test	11.27 (10.83 - 11.84)		
Likelihood Ratios for negative test	0.06 (0.01-0.02)		
Prevalence or Pre-test probability (%)	0.21 (0.14 - 0.27)		
Test performance	Percentage (95% conference interval)		
Pre-test odds	0.00208 (0.00141 - 0.00273)		
Post-test odds	0.0234 (0.01579 - 0.03234)		
Post-test probability (%)	2.29 (1.56 - 3.13)		
Diagnostic odds ratio	194.31 (17.48 - 18.60)		

ผลการทดสอบการคัดกรองและวินิจฉัยทารกที่มีความเสี่ยงสูงต่อกลุ่มอาการดาวน์ด้วยวิธี Quadruple test สามารถสรุปได้ดังนี้ จากการตรวจในกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 18,357 ราย พบว่ามีผู้ที่ทำการทดสอบด้วยวิธี Quadruple test พบว่ามีความเสี่ยงสูง และได้รับการวินิจฉัยยืนยันว่าเป็น Trisomy 21 (True Positive) จำนวน 36 ราย (ร้อยละ 2.29) ในขณะที่ผู้มีผลความเสี่ยงสูง แต่เมื่อตรวจยืนยันไม่พบว่าเป็น Trisomy 21 (False Positive) จำนวน 1,534 ราย (ร้อยละ 97.70) นอกจากนี้พบว่ามีผู้มีผลความเสี่ยงต่ำและให้ผลตรวจยืนยันว่าไม่เป็น Trisomy 21 (True Negative) จำนวน 16,785 ราย (99.99%) ในขณะที่มีเพียง 2 รายเท่านั้นที่ผลคัดกรองมีความเสี่ยงต่ำ แต่ผลการตรวจวินิจฉัยยืนยันว่าเป็น Trisomy 21 (False Negative) คิดเป็น 0.01%

ผลการวิเคราะห์ประสิทธิภาพของการทดสอบด้วยวิธี Quadruple test พบว่าการทดสอบนี้มีความไว ความจำเพาะ ความแม่นยำ

ค่าโอกาสทำนายผลบวก และค่าโอกาสทำนายผลลบ เท่ากับ ร้อยละ 94.7, 91.6, 91.6, 2.3 และ 99.9 ตามลำดับ ซึ่งแสดงให้เห็นถึงความไวและความจำเพาะที่สูงในการคัดกรองทารกที่มีความเสี่ยงต่อกลุ่มอาการดาวน์ แต่อย่างไรก็ตาม ค่าโอกาสทำนายผลบวกที่ต่ำสะท้อนถึงความจำเป็นในการยืนยันผลด้วยการทดสอบมาตรฐานเพิ่มเติมในกรณีที่ผลการคัดกรองเป็นบวก

เมื่อทำการวิเคราะห์ LR+ และ LR– ของทดสอบ Quadruple test พบว่ามีค่าเท่ากับ 11.27 และ 0.06 ตามลำดับ LR+ บ่งชี้ว่า ผู้ที่เป็นกลุ่มอาการดาวน์ (Trisomy 21) มีโอกาสมีผลการทดสอบ Quadruple test เป็นแบบเสี่ยงสูงมากกว่าผู้ที่ไม่เป็นกลุ่มอาการดาวน์ (Trisomy 21) 11.27 เท่า ซึ่งค่า LR+ ที่สูงกว่า 10 บ่งชี้ว่าการทดสอบมีประสิทธิภาพดีมากในการวินิจฉัยว่าผู้ที่ได้รับผลแบบเสี่ยงสูงมีโรค ค่า LR- บ่งชี้ว่าผู้ที่เป็นกลุ่มอาการดาวน์ (Trisomy 21) มีโอกาสมีผลการทดสอบ Quadruple test เป็นแบบเสี่ยงต่ำ 0.06 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่เป็นกลุ่มอาการดาวน์ (Trisomy 21) แสดงให้เห็นว่าผู้ที่ได้รับผลแบบเสี่ยงต่ำจากการทดสอบ Quadruple test มีโอกาสต่ำมากที่จะเป็นโรค Trisomy 21 ซึ่งค่า LR- ที่ต่ำกว่า 0.1 บ่งชี้ว่าการทดสอบมีความแม่นยำสูงในการยืนยันว่าผู้ที่ได้รับผลลบไม่มีโรค ส่วนความชุก (prevalence) มีค่าร้อยละ 0.2 Post-test odds บ่งบอกความสามารถในการวินิจฉัย เท่ากับ 0.0234 Post-test probability บอกความน่าจะเป็นของโรคอยู่ที่ร้อยละ 2.29 เมื่อวิเคราะห์ค่า Diagnostic odds ratio ของการทดสอบ Quadruple test พบว่ามีค่า DOR สูงมาก (DOR = 194.31) ซึ่งแสดงให้เห็นว่าการทดสอบ Quadruple test นี้มีประสิทธิภาพในการวินิจฉัยสูง ที่สามารถใช้แยกผู้ที่เป็นโรค Trisomy 21 ออกจากผู้ที่ไม่เป็นโรคได้อย่างแม่นยำ

ตารางที่ 5 ข้อมูลอัตราผลบวกปลอม (False positive rate) ของปีงบประมาณ 2564 – 2566

ปีงบประมาณ	จำนวนที่ตรวจทั้งหมด	จำนวนหญิงตั้งครรภ์อายุ <35 ปี	จำนวนหญิงตั้งครรภ์อายุ ≥35 ปี	True negative	False positive	False positive rate (%)
2564	5,058	4,267	791	4,584	354	7.17
2565	6,715	5,865	850	5,984	550	8.42
2566	6,922	5,905	1,017	6,217	594	8.72

จากตารางที่ 5 อัตราผลบวกปลอม มีแนวโน้มเพิ่มขึ้น จากร้อยละ 7.71, 8.42 และ 8.72 ตามลำดับ โดยจำนวนหญิงตั้งครรภ์ที่เข้ารับการตรวจคัดกรองทุกกลุ่มอายุ มีจำนวนเพิ่มมากขึ้นทุกปีเช่นกัน

การอภิปรายผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

เนื่องจากงานเวชศาสตร์ชันสูตร ศูนย์อนามัยที่ 7 ขอนแก่นได้เริ่มเปิดให้บริการตรวจคัดกรองทารกกลุ่มอาการดาวน์ด้วยวิธี Quadruple test เมื่อเดือนมกราคม 2564 ทำให้ข้อมูลของปีงบประมาณ 2564 เริ่มจากเดือนมกราคม โดยตัวอย่างหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับการตรวจ Quadruple test ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2564 ถึง กันยายน พ.ศ. 2566 รวมจำนวนทั้งหมด 18,695 ราย แยกข้อมูลตามปีที่ตรวจตั้งแต่ปีงบประมาณ 2564 ถึง 2566 จำนวน 5,058, 6,715 และ 6,922 ราย ตามลำดับ ตามตารางที่ 2 และ 5 โดยจะพบว่าจำนวนหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับการตรวจเพิ่มขึ้นทุกๆ ปี เนื่องจากมีการเผยแพร่ประชาสัมพันธ์ที่มากขึ้นในคลินิกฝากครรภ์ ทั้งในศูนย์อนามัยที่ 7 ขอนแก่น จังหวัดมหาสารคาม และจังหวัดร้อยเอ็ด และยังพบว่าอัตราผลบวกปลอมเพิ่มมากขึ้น เนื่องจากในช่วงแรกที่เปิดให้บริการมีปัญหาเรื่องข้อมูลการตั้งครรภ์ค่อนข้างมาก ซึ่งข้อมูลของหญิงตั้งครรภ์ทั้งอายุ อายุครรภ์ น้ำหนัก เชื้อชาติ ประวัติความเสี่ยงต่างๆ เช่น การมีประวัติตั้งครรภ์ครั้งที่ผ่านมามีบุตรที่มีอาการดาวน์ การสูบบุหรี่ ภาวะเบาหวาน ทั้งหมดล้วนมีความสำคัญเนื่องจากมีส่วนในการคำนวณความเสี่ยงในการตรวจคัดกรองทารกกลุ่มอาการดาวน์ด้วยวิธี Quadruple test แต่ในปีถัดมาอาจจะไม่ได้จัดการอบรมให้ความรู้เจ้าหน้าที่เหมือนในปีแรก ประกอบกับเจ้าหน้าที่มีการเปลี่ยนตำแหน่ง ย้ายงาน ทำให้บางโรงพยาบาลเป็นเจ้าหน้าที่ใหม่ที่ยังไม่มีความรู้เรื่องข้อมูลของหญิงตั้งครรภ์ หรือการจัดเก็บตัวอย่าง ดังนั้นการฟื้นฟูความรู้ทั้งทางทฤษฎีและปฏิบัติจึงมีความสำคัญและจำเป็นมาก ต่อทั้งแพทย์ พยาบาล เจ้าหน้าที่ทางห้องปฏิบัติการ และเจ้าหน้าที่สาธารณสุขอื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง

การศึกษานี้ทำการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างที่มีขนาดค่อนข้างใหญ่ โดยพบส่วนความชุก (prevalence) การเกิดการตั้งครรภ์ทารกกลุ่มอาการดาวน์ ในหญิงตั้งครรภ์ร้อยละ 0.2 จากผลการตรวจโครโมโซมที่พบความผิดปกติจำนวน รวม 72 ราย พบผลโครโมโซมที่มีความผิดปกติมากที่สุดจากทั้งสองกลุ่มอายุ คือ Trisomy 21 จำนวนรวม 36 ราย คิดเป็นร้อยละ 50.00 พบ Trisomy 18 จำนวน 1 ราย คิดเป็นร้อยละ 1.39 พบความผิดปกติอื่นที่มีจำนวนมากเรียงตามลำดับคือชนิด 46,inv$^{(9)}$(p12q13) จำนวนรวม 6 ราย คิดเป็นร้อยละ 8.33 ชนิด 46,16qht จำนวนรวม 3 ราย คิดเป็นร้อยละ 4.17 ชนิด 46,1qh+ จำนวนรวม 3 ราย คิดเป็นร้อยละ 4.17 ชนิด 47xyy จำนวนรวม 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 2.78 สอดคล้องกับการศึกษาของ อัญชลี และคณะ พบความผิดปกติของโครโมโซมชนิด Trisomy 21 มากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 50.77 และพบความผิดปกติของโครโมโซมที่พบได้ในคนปกติ (normal variant) ชนิด 46,inv$^{(9)}$(p12q13) คิดเป็นร้อยละ 51.79 และชนิด 46,1qh+ คิดเป็น

ร้อยละ 5.36 และพบความผิดปกติของโครโมโซมเพศชนิด 47xyy คิดเป็นร้อยละ 1.03[6]

ประสิทธิภาพของการคัดกรองการเกิดทารกกลุ่มอาการดาวน์ด้วยวิธี Quadruple test ในหญิงตั้งครรภ์ทุกกลุ่มอายุของศูนย์อนามัยที่ 7 ขอนแก่น พบว่ามีความไว (sensitivity) ร้อยละ 94.7 (95%CI: 94.41 - 95.06) ค่าความจำเพาะ (specificity) ร้อยละ 91.6 (95%CI: 91.23-92.03) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมา พบค่า sensitivity มากกว่าร้อยละ 80 และ specificity มากกว่าร้อยละ 90 ดังนี้ Chaipongpun และคณะ พบค่า sensitivity ร้อยละ 87.8 ค่า specificity ร้อยละ 93.2[7] ข้อมูลจากการศึกษาของอรสิริ ในจังหวัดพัทลุง พบค่า sensitivity ร้อยละ 87.50 ค่า specificity ร้อยละ 91.02 [8] และพบผลลบปลอม จำนวน 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 0.01 ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมาที่พบผลลบปลอมประมาณร้อยละ 0.01-0.04[7,8] และข้อมูลของ Canick พบว่าค่า sensitivity สามารถทำได้ถึง ร้อยละ 90-95[9] ค่าแสดงโอกาสที่ถ้าให้ผลลบจะเป็นไม่เสี่ยงต่อความผิดปกติ negative predictive value test ร้อยละ 99.9 (95%CI: 99.97-100.00) ค่าแสดงโอกาสที่ถ้าให้ผลบวกจะเป็นเสี่ยงต่อความผิดปกติ positive predictive value test ร้อยละ 2.3 (95%CI: 2.08-2.51) ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาของ ธัญรดา ที่พบค่า negative predictive value test ร้อยละ 99.9 (95%CI: 99.7-100.00) ค่า positive predictive value test ร้อยละ 2.3 (95%CI: 1.4-3.2)[10] อัตราการให้ผลบวกลวง (false positive rate) ร้อยละ 8.4 ซึ่งจากการศึกษาที่ผ่านมาจะพบได้ตั้งแต่ร้อยละ 2-15.1[7-10] ซึ่งมีความแตกต่างกันค่อนข้างมาก เนื่องจากมีปัจจัยหลายอย่างที่เกี่ยวข้อง เช่นอุณหภูมิของตัวอย่างไม่เหมาะสม ข้อมูลอายุครรภ์ไม่ถูกต้อง

เมื่อดูจากค่า sensitivity ร้อยละ 94.7 ค่า specificity ร้อยละ 91.6 คุณค่าของการวินิจฉัย (diagnostic value) ในกลุ่มหญิงตั้งครรภ์ที่ได้ผลการคัดกรองเป็นลบ อยู่ในระดับที่ดี Negative Likelihood Ratio ที่ 0.06 (95%CI: 0.01-0.02) และ ในกลุ่มหญิงตั้งครรภ์ที่ได้ผลการคัดกรองเป็นบวก อยู่ในระดับที่ดี Positive Likelihood Ratio ที่ 11.27 (95%CI: 10.83-11.84) โดยคิดจากการเลือกตัวอย่างที่มีผลตรวจโครโมโซม ซึ่งแสดงให้เห็นความสามารถของวิธีการตรวจคัดกรองทารกกลุ่มอาการดาวน์ด้วยวิธี Quadruple test นี้มีประสิทธิภาพที่ดีเหมาะกับการใช้คัดกรองในหญิงตั้งครรภ์ทุกราย เนื่องจากเป็นการตรวจจากเลือดแม่แบบไม่รุกล้ำ (non-invasive) เป็นวิธีทดสอบที่ง่าย ทำให้หญิงตั้งครรภ์เข้าถึงได้ง่าย ไม่เสียค่าใช้จ่ายในการตรวจ ถึงแม้จะมีผลบวกปลอม ซึ่งเป็นข้อจำกัดของวิธีการตรวจนี้เอง ดังนั้นจึงต้องระวังควบคุมไม่ให้ปัจจัยต่างๆ เข้ามารบกวนทำให้ผลตรวจผิดพลาดได้

มีการประเมินว่าเด็กที่เป็นดาวน์ซินโดรม 1 คน อาจจะมีค่าใช้จ่ายที่นอกเหนือจากการเลี้ยงดูเด็กปกติตั้งแต่เกิดจนเสียชีวิตประมาณ 2,500,000 บาท[11] ซึ่งในการศึกษานี้ ป้องกันการเกิดทารกกลุ่มอาการดาวน์ จำนวน 36 ราย ทำให้สามารถลดค่าใช้จ่ายได้ถึง 90,000,000 บาท นอกจากเรื่องค่าใช้จ่ายแล้วสำหรับครอบครัวที่มีบุตรเป็นกลุ่มอาการดาวน์พ่อแม่

และผู้ปกครองจะต้องได้รับผลกระทบทั้งทางร่างกายและจิตใจตามมาอีกด้วย

ข้อเสนอแนะ

1. ฝึกอบรมบุคลากรทั้งการให้คำปรึกษาก่อนการตรวจวินิจฉัย รวมถึงการให้คำแนะนำในกรณีที่ผลเป็นบวก หรือผลลบปลอม เพื่อป้องกันการฟ้องร้อง การตรวจทางห้องปฏิบัติการมีการควบคุมคุณภาพมากขึ้น การให้ข้อมูลต่างๆ จะต้องมีความถูกต้องเพื่อให้ได้ผลการตรวจที่ถูกต้องด้วย

2. เนื่องจากวิธีการตรวจคัดกรองทารกกลุ่มอาการดาวน์ด้วยวิธี Quadruple test ยังพบผลบวกปลอมค่อนข้างมาก ดังนั้นควรมีการวิจัยโดยใช้วิธีการตรวจที่เพิ่มความไวและความจำเพาะมากขึ้นการตรวจคัดกรองทารกกลุ่มอาการดาวน์ในหญิงตั้งครรภ์ เช่น NIPT เป็นการตรวจคัดกรองความผิดปกติของโครโมโซมชนิดไม่รุกล้ำ (non-invasive) โดยตรวจจากสารพันธุกรรมของทารกในครรภ์ที่ปะปนมาในระบบเลือดของมารดา โดยทำในกลุ่มหญิงตั้งครรภ์อายุเท่ากับหรือมากกว่า 35 ปี หญิงตั้งครรภ์ที่มีประวัติลูกเป็นดาวน์ซินโดรม และกลุ่มหญิงตั้งครรภ์ทุกกลุ่มอายุที่คัดกรองด้วย Quadruple Test พบ ผลบวก (High Risk) เพื่อลดการเจาะน้ำคร่ำ ป้องกันความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนได้แก่ ภาวะติดเชื้อแท้ง เป็นต้น

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ ผู้อำนวยการศูนย์อนามัยที่ 7 ขอนแก่นและผู้อำนวยการโรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพ ในการสนับสนุนการทำผลงานในครั้งนี้ และขอขอบคุณเจ้าหน้าที่งานเวชศาสตร์ชันสูตร ศูนย์อนามัยที่ 7 ขอนแก่น พยาบาลและเจ้าหน้าที่โรงพยาบาลในจังหวัดมหาสารคามและจังหวัดร้อยเอ็ด ที่ทำให้การศึกษาในครั้งนี้ได้ประสบความสำเร็จตามที่คาดหวังไว้ทุกประการ

เอกสารอ้างอิง

1. พิศพรรณ วีระยิ่งยง, จอมขวัญ โยธาสมุทร, ศรวณีย์ ทนุชิต, ศุภวรรธน์ เพิ่มผลสุข, สุธีนุช ตั้งสถิตย์กุลชัย, ณัฐธิดา มาลาทอง และคณะ. รายงานฉบับสมบูรณ์ การประเมินโครงการนำร่องการป้องกันและควบคุมกลุ่มอาการดาวน์. โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ; 2559.
2. คณะอนุกรรมการอนามัยแม่และเด็ก พ.ศ. 2556-2558, คณะอนุกรรมการมาตรฐานวิชาชีพ พ.ศ. 2556-2558. ข้อแนะนำของราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย เรื่องการตรวจคัดกรองทารกกลุ่มอาการดาวน์ในหญิงตั้งครรภ์. กรุงเทพฯ: ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์ประเทศไทย; 2558 16 มกราคม 2558.
3. พีระยุทธ สานุกูล. การตรวจคัดกรองทารกกลุ่มอาการดาวน์โดยวิธี Quadruple Marker Test. วารสารศูนย์อนามัยที่ 7 ขอนแก่น ปีที่ 10 ฉบับที่ 1 สิงหาคม 2660-มกราคม 2561. 1-11.
4. สันทัด บุญเรือง. ความสัมพันธ์ระหว่างการตรวจคัดกรองทารกในครรภ์และการเจาะ

น้ำคร่ำในการวินิจฉัยความผิดปกติของทารกในครรภ์แต่กำเนิด โรงพยาบาลสมเด็จพระยุพราชด่านซ้าย. วารสารอนามัยสิ่งแวดล้อมและสุขภาพชุมชน ปีที่ 8 ฉบับที่ 3 กันยายน - ธันวาคม 2560. 313-20.

5. Somsri S. Down syndrome screening outcomes in advanced maternal pregnant women at Roied hospital. Srinagarind Med J. 2021;35:513-21.
6. อัญชลี ระวังการ, วิลาวัลย์ บำรุงหมู่, วิภา สุวรรณชัยรบ, วีระยุทธ ประพันธ์พจน์. อุบัติการณ์ความผิดปกติของโครโมโซมทารกจากน้ำคร่ำในหญิงไทยตั้งครรภ์. Thai journal of genetics เล่มที่ 8 มกราคม-เมษายน 2558. 46-56.
7. Chaipongpun N, Tongsong T, Wannapirak C, Sirichotiyakul S, Tongpraser F, Srisupundit K, et al. 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. 2022; 68 (April 2023):1-8.
8. อรสิริ สิริวิพัธน์. ผลลัพธ์การตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์ด้วย Quadruple Test ในโรงพยาบาลพัทลุง. วารสารวิชาการแพทย์เขต 11. ปีที่ 37 ฉบับที่ 2 ประจำเดือนเมษายน-มิถุนายน 2566: 34-46.
9. Canick J. Prenatal Prenatal screening for trisomy 21: recent advances and guidelines. Clinical chemistry and laboratory medicine 2012; 50(6): 1003-8.
10. ธัญรดา เดชอัมพร. ผลการตรวจคัดกรองดาวน์ซินโดรมด้วยวิธี quadruple test ในหญิงตั้งครรภ์ โรงพยาบาลพิบูลมังสาหาร. วารสารการแพทย์และสาธารณสุข มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี. ปีที่ 7 ฉบับที่ 2 เดือน พฤษภาคม - สิงหาคม 2567: 108-16.
11. โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ (HITAP) [อินเตอร์เน็ต]. 2566. [เข้าถึงเมื่อวันที่ 23 กันยายน 2567]; เข้าถึงได้ จาก:https://www.hitap.net/17315