

ความแตกต่างของผลบวกกลวง ในการตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์ โดยวิธีตรวจสารชีวเคมีในเลือด4ชนิด ในหญิงตั้งครรภ์กลุ่มอายุมาก และกลุ่มอายุน้อย โรงพยาบาลบางพลี

หฤทัยทิพย์ ภัทรวิทย์
กลุ่มงานสูตินรีเวชกรรม โรงพยาบาลบางพลี

รับต้นฉบับ 23 มิถุนายน 2568

ปรับแก้ไข 5 สิงหาคม 2568

รับลงตีพิมพ์ 11 สิงหาคม 2568

บทคัดย่อ

ที่มาของปัญหา

จากนโยบายของประเทศไทยที่แนะนำให้หญิงตั้งครรภ์คนไทยทุกราย เข้ารับการตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์ด้วย Quadruple Test แม้จะช่วยเพิ่มอัตราการตรวจพบ แต่ก็พบผลบวกกลวงได้สูง ทำให้เพิ่มการเจาะน้ำคร่ำโดยไม่จำเป็น

วัตถุประสงค์

เพื่อเปรียบเทียบอัตราผลบวกกลวง ของการตรวจQuadruple test ระหว่างหญิงตั้งครรภ์กลุ่มอายุมาก (≥ 35 ปี) และกลุ่มอายุน้อย (< 35 ปี)

วิธีการศึกษา

เป็น Retrospective Chart Review โดยการเก็บข้อมูลจากแฟ้มเวชระเบียนผู้ป่วย ที่ได้รับการตรวจQuadruple test ข้อมูลถูกวิเคราะห์โดยรายงานเป็นค่าเฉลี่ย, ร้อยละ, ความไว, ความจำเพาะ และอัตราการเกิดผลบวกกลวง พร้อมเปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่มด้วย Z-test

ผลการศึกษา

ในหญิงตั้งครรภ์ 393ราย มี 327 ราย (83.2%) อายุน้อยกว่า35ปี และ 66 ราย (16.8%) อายุ35ปีขึ้นไป พบว่ามีอัตราผลบวกกลวงรวมอยู่ที่ 5.3% โดยกลุ่มอายุ ≥ 35 ปี มีอัตราการเกิดผลบวกกลวง สูงกว่ากลุ่มอายุ < 35 ปี อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (18.1% เทียบกับ2.7%, $Z = 5.08$, $P\text{-value} < 0.0001$)

สรุป

หญิงตั้งครรภ์ที่มีอายุ35 ปีขึ้นไป มีอัตราการเกิดผลบวกกลวงจากการตรวจQuadruple test สูงกว่ากลุ่มอายุน้อย อย่างมีนัยสำคัญ การปรับวิธีการคัดกรองในกลุ่มนี้อาจช่วยลดเหตุการณ์ที่ไม่จำเป็นและการสิ้นเปลืองทรัพยากรอื่นๆลงได้

คำสำคัญ

การตรวจสารชีวเคมีในเลือด4ชนิด, การตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์, ผลบวกกลวง, หญิงตั้งครรภ์อายุมาก

The difference in the false positive rate of the quadruple test for Down syndrome screening between advanced maternal age group and the young age group at Bangplee hospital

Haruthaitip Bhatharavidthaya

-Department of Obstetrics and Gynecology Bangplee Hospital

Background

Thailand's policy recommends screening all pregnant Thai women for Down syndrome using the quadruple test. While this increases the detection rate, it also raises false positives, leading to unnecessary amniocentesis

Objectives: To compare the false positive rate of the quadruple test between advanced maternal age (≥ 35 years) and younger age (< 35 years) pregnant women.

Methods

This retrospective chart review analyzed data from pregnant women screened for Down syndrome using the quadruple test. Results were reported as means, percentages, sensitivity, specificity, and false positive rates. A Z-test for two proportions was used to compare the groups.

Results

Among 393 women screened, 327 (83.2%) were < 35 years, and 66 (16.8%) were ≥ 35 years. The overall false positive rate was 5.3%. The false positive rate was significantly higher in the advanced maternal age group (18.1%) compared to the younger group (2.7%) ($Z = 5.08$, $p < 0.0001$).

Conclusion

Women of advanced maternal age show a significantly higher false positive rate in Down syndrome screening using the quadruple test. Adjusting screening strategies for this group may reduce unnecessary procedures and resource wastage.

Keyword

quadruple test, Down syndrome screening, false positive rate, advanced maternal age

บทนำ (Introduction)

ที่มาของปัญหา

ในอดีตเริ่มมีการตรวจเพื่อหาความผิดปกติของทารกกลุ่มอาการดาวน์ในครรภ์ ตั้งแต่ปีค.ศ. 1970 โดยเริ่มจากการเจาะดูน้ำคร่ำในหญิงตั้งครรภ์โดยใช้อายุมารดาตั้งแต่ 35 ปี ขึ้นไปในวันกำหนดคลอด เป็นหลักเกณฑ์ในการพิจารณาตรวจคัดกรอง โดยที่หญิงตั้งครรภ์ทุกรายจะต้องได้รับคำปรึกษาและแนะนำถึงความเสี่ยงในการตรวจก่อน เนื่องจากการดาที่อายุตั้งแต่ 35 ปีขึ้นไป นั้นจะมีความเสี่ยงในการตั้งครรภ์ทารกกลุ่มอาการดาวน์มาก เท่าๆกับความเสี่ยงต่อการเกิดการสูญเสียบุตร จากการเจาะดูน้ำคร่ำ คือ 1 ต่อ 270 ราย¹

ต่อมาในปีค.ศ.1980 เริ่มมีการตรวจคัดกรองทารกกลุ่มอาการดาวน์ โดยใช้การตรวจสารชีวเคมีในเลือดมารดาในช่วงไตรมาสที่ 2 ของการตั้งครรภ์ คือ Triple Marker Test และ Quadruple Test ซึ่งพบว่าสามารถตรวจพบทารกกลุ่มอาการดาวน์ ได้ 69%² และ 80-82%¹ ตามลำดับ และในปีค.ศ.2007 The American College of Obstetricians and gynecologists ได้ออกมาแนะนำให้สตรีตั้งครรภ์ทุกรายที่มาฝากครรภ์ก่อนอายุครรภ์ 20 สัปดาห์ ควรได้รับการตรวจคัดกรองทารกกลุ่มอาการดาวน์ในครรภ์ ไม่ว่าจะหญิงตั้งครรภ์นั้นจะมีอายุเท่าไรก็ตาม²

ต่อมาในปีพ.ศ.2564 สำนักส่งเสริมสุขภาพกรมอนามัยกระทรวงสาธารณสุข ประเทศไทย ได้ประกาศให้หญิงตั้งครรภ์คนไทยทุกรายได้รับการตรวจคัดกรองทารกกลุ่มอาการดาวน์ โดยวิธีการตรวจสารชีวเคมีในเลือด 4 ชนิด (Quadruple Test) เนื่องจากทารกกลุ่มอาการดาวน์เป็นโรคทางพันธุกรรมที่สำคัญ พบได้บ่อยและทารกที่เกิดมามีความผิดปกติของร่างกายหลายระบบและมีสติปัญญาบกพร่อง นอกจากจะเป็นปัญหาทางสาธารณสุขแล้ว ยังก่อให้เกิดผลกระทบทางเศรษฐกิจและสังคมต่อประเทศอีกด้วย

จากนโยบายของประเทศไทยที่กล่าวมานั้น ทำให้มีการศึกษาเกี่ยวกับ Test Performance ของการตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์โดยวิธีตรวจสารชีวเคมีในเลือด 4 ชนิด (Quadruple test) ในประเทศไทยมากขึ้น ได้แก่ การศึกษาของ Nitchanut Chaipongpun และคณะ³ ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ prospective study เพื่อดู effectiveness of fetal Down syndrome screening ในประเทศกำลังพัฒนาที่ใหญ่ที่สุด โดยมีผู้เข้าร่วมงานวิจัยมากถึง 42,769 คน พบว่า การตรวจคัดกรองกลุ่ม

อาการดาวน์โดยวิธีตรวจสารชีวเคมีในเลือด 4 ชนิด (Quadruple test) โดยใช้ Risk-based on Thai reference model นั้นมี detection rate และ false positive rate อยู่ที่ 87.8% และ 6.8% ตามลำดับ

จากการศึกษาของ Aurasiri Siriwiwat MD.⁴ โรงพยาบาลพัทลุง พบว่า การตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์โดยวิธีตรวจสารชีวเคมีในเลือด 4 ชนิด (Quadruple test) นั้นมีความไว (sensitivity) และผลบวกปลอม (false positive rate) เท่ากับ 87.8% และ 8.98% ตามลำดับ และยังพบว่า ในกลุ่มสตรีตั้งครรภ์ที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี ขึ้นไปมีผลบวกปลอม (false positive rate) สูงกว่าอยู่ที่ 23.71%

จากการศึกษาของ Preechaya Wongkrajang และคณะ⁵ ที่ศึกษาดู Prenatal screening test performance ที่โรงพยาบาลศิริราช พบว่าการตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์โดยวิธีตรวจสารชีวเคมีในเลือด 4 ชนิด (Quadruple test) นั้นมีความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity) เท่ากับ 50% และ 93.9% ตามลำดับ และมี positive predictive value กับ negative predictive value เท่ากับ 1.6% และ 99.9% ตามลำดับ และมี accuracy เท่ากับ 93.8% ส่วนการตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์โดยวิธีอื่น เช่น noninvasive prenatal testing (NIPT) นั้น พบว่า มีค่า sensitivity, specificity, PPV, NPV, และ accuracy เท่ากับ 100% ทั้งหมด โดยไม่พบ ผลบวกปลอม (false positive) หรือผลลบปลอม (false negative) เลย

แต่อย่างไรก็ตาม แม้ว่าการตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์โดยวิธีตรวจสารชีวเคมีในเลือด 4 ชนิด (Quadruple test) นั้น สามารถตรวจพบทารกกลุ่มอาการดาวน์ได้ 80-85% มีผลบวกปลอม (false positive) 5%, และ positive predictive value เท่ากับ 3%¹ ซึ่งถือว่าเป็นการตรวจที่มีประสิทธิภาพดี แต่เมื่อเทียบกับการตรวจคัดกรองวิธีอื่นบางวิธี เช่น Noninvasive prenatal testing (NIPT) พบว่าการตรวจ NIPT นั้นมีความแม่นยำสูงกว่า คือ Detection rate เท่ากับ 99% และมีผลบวกปลอม (false positive) ที่ต่ำกว่า เพียง 0.1%¹ ดังนั้นจากนโยบายส่งเสริมสุขภาพของประเทศไทย ที่ให้หญิงตั้งครรภ์คนไทยทุกคนได้รับการตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์โดยวิธีตรวจสารชีวเคมีในเลือด 4 ชนิด (Quadruple test) แม้ว่าจะทำให้สามารถตรวจพบทารกกลุ่มอาการดาวน์ในครรภ์ได้มากขึ้น แต่ก็เพิ่มจำนวนหญิงตั้งครรภ์ที่ต้องได้รับการเจาะน้ำคร่ำโดยไม่จำเป็นจากการเกิดผลบวกปลอม

(false positive) เช่นเดียวกัน เพราะฉะนั้นหากทราบว่าปัจจัยใดที่มีผลต่อการเพิ่มการเกิดผลบวกлож (false positive) ก็จะทำให้สามารถแก้ไข และลดการเจาะน้ำคร่ำโดยไม่จำเป็นจากผลบวกложนั้นได้

จากที่กล่าวมาข้างต้น ผู้วิจัยจึงมีความสงสัยว่าหญิงตั้งครรภ์ที่มีอายุตั้งแต่ 35 ปีขึ้นไป ซึ่งเป็นกลุ่มที่ถือว่ามีความเสี่ยงสูงต่อการตั้งครรภ์ทารกกลุ่มอาการดาวน์ (ตามหลักเกณฑ์เดิมที่ใช้พิจารณาในการตรวจคัดกรอง) จะพบอัตราการเกิดผลบวกложได้มากกว่ากลุ่มที่อายุน้อยกว่า 35 ปีหรือไม่ เพราะหากพบว่าหญิงตั้งครรภ์ที่มีอายุตั้งแต่ 35 ปีขึ้นไป พบอัตราการเกิดผลบวกлож (false positive) ในการตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์โดยวิธีตรวจสารชีวเคมีในเลือด 4 ชนิด (Quadruple test) มากกว่าหญิงตั้งครรภ์ที่อายุน้อยกว่า 35 ปี อาจจะพิจารณาเลือกวิธีการตรวจคัดกรองที่เหมาะสมที่มีอัตราการเกิดผลบวกлож (false positive) ที่ต่ำกว่า เช่น NIPT มาใช้ในการคัดกรองหญิงตั้งครรภ์กลุ่มดังกล่าวแทน เพื่อลดความเสี่ยงในการทำหัตถการลูกกล้า (invasive procedure) และลดค่าใช้จ่ายจากการทำหัตถการโดยไม่จำเป็น

เหตุผลและความจำเป็นที่ต้องวิจัย

เพื่อเป็นข้อมูลในการพิจารณาเลือกวิธีการตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์ที่เหมาะสมในหญิงตั้งครรภ์ในแต่ละกลุ่มอายุ เพื่อลดความเสี่ยงในการทำหัตถการลูกกล้า (invasive procedure) และลดค่าใช้จ่ายจากการทำหัตถการโดยไม่จำเป็น

วัตถุประสงค์การวิจัย

เพื่อศึกษาความแตกต่างของผลบวกлож (false positive rate) ในการตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์โดยวิธีตรวจสารชีวเคมีในเลือด 4 ชนิด (Quadruple test) ในหญิงตั้งครรภ์ 2 กลุ่ม คือกลุ่มอายุมาก (มากกว่าเท่ากับ 35 ปี) และกลุ่มที่อายุน้อย (น้อยกว่า 35 ปี)

คำถามการวิจัย

อายุของหญิงตั้งครรภ์ที่มาก (ตั้งแต่ 35 ปี ขึ้นไป) มีผลทำให้เกิดผลบวกлож (false positive) ในการตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์โดยวิธีตรวจสารชีวเคมีในเลือด 4 ชนิด (Quadruple test) มากขึ้นหรือไม่

วิธีการศึกษา (methods)

งานวิจัยเป็น Retrospective Chart Review โดยการเก็บข้อมูลจากแฟ้มเวชระเบียนผู้ป่วย ที่ได้รับการตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์โดยวิธีการตรวจสาร

ชีวเคมีในเลือด 4 ชนิด ที่แผนกฝากครรภ์ โรงพยาบาลบางพลี โดยมีกลุ่มประชากรคือ หญิงตั้งครรภ์ทุกกลุ่มอายุ ที่มาฝากครรภ์ที่โรงพยาบาลบางพลี และได้รับการตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์โดยวิธีตรวจสารชีวเคมีในเลือด 4 ชนิด (Quadruple test) ในช่วง เดือน มกราคม พ.ศ. 2565 ถึงเดือน ธันวาคม พ.ศ. 2566 ทั้งหมด 400 ราย

การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample Size Calculation)

คำนวณขนาดตัวอย่างที่เหมาะสมในการวิจัยที่เปรียบเทียบสัดส่วนสองกลุ่ม (Two proportion) โดยใช้ค่า Effect size ตามสูตรของ Cohen's h

$$\text{Cohen's } h = 2 \times \arcsin(\sqrt{p_1}) - 2 \times \arcsin(\sqrt{p_2})$$

งานวิจัยนี้เป็นการเปรียบเทียบอัตราการเกิดผลบวกлож (false positive rate) ระหว่างหญิงตั้งครรภ์ 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มอายุน้อยกว่า 35 ปี และกลุ่มอายุ 35 ปีขึ้นไป โดยแทนค่า p คือ อัตราการเกิดผลบวกложที่คาดว่าจะพบในทั้ง 2 กลุ่ม โดยอ้างอิงข้อมูลจากงานวิจัยเดิมในประเทศไทย จากการศึกษาของ Aurasiri Siriwipat MD.⁴ โรงพยาบาลพัทลุง

p_1 : false positive rate ในกลุ่มอายุน้อยกว่า 35 ปี = 0.0549

p_2 : false positive rate ในกลุ่มอายุ 35 ปี ขึ้นไป = 0.2371

แทนค่าในสูตร : $\text{Cohen's } h = 2 \times \arcsin(\sqrt{0.0549}) - 2 \times \arcsin(\sqrt{0.2371}) = 2 \times \arcsin(0.2343) - 2 \times \arcsin(0.4869)$

$$= 2 \times 0.2367 - 2 \times 0.5087$$

$$= 0.4734 - 1.0174 = -0.544$$

$$\text{ดังนั้น } |h| = 0.544$$

นำค่า $h = 0.544$ ไปคำนวณหาขนาดตัวอย่างโดยใช้การวิเคราะห์ Power Analysis ของการเปรียบเทียบสัดส่วน 2 กลุ่ม (Two-sample size z-test for proportion) ใช้สมการจาก Power Analysis คำนวณโดยใช้สูตร

$$n = 2 \times ((Z\alpha + Z\beta)/h)^2$$

$Z\alpha = 1.96$ (สำหรับ significant level, $\alpha = 0.05$, ระดับความเชื่อมั่น 95%)

$$Z\beta = 0.84 \text{ (สำหรับ power = 80\%)}$$

$$h = 0.544$$

$$\text{แทนค่า } n = 2 \times ((1.96 + 0.84)/0.544)^2$$

$$n = 53.77$$

สรุปการคำนวณขนาดตัวอย่าง ต่อกลุ่ม เท่ากับ 54 คน
งานวิจัยเปรียบเทียบ 2 กลุ่ม : ขนาดตัวอย่างรวม
เท่ากับ 108 คน

เกณฑ์ในการรับผู้ป่วยเข้ามาในการศึกษา

- หญิงตั้งครรภ์ ที่ได้รับการตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์โดยวิธีตรวจสารชีวเคมีในเลือด 4 ชนิด (Quadruple test) ในช่วงไตรมาสที่สองของการตั้งครรภ์
- เป็นครรภ์เดียว

เกณฑ์ในการคัดผู้ป่วยออกจากการศึกษา

- ผลการตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์โดยวิธีตรวจสารชีวเคมีในเลือด4ชนิด(Quadruple test) เป็นความเสี่ยงสูง สำหรับกลุ่มอาการ Trisomy13, Trisomy18, Neural tube defect
- ทารกในครรภ์มีความผิดปกติรุนแรงที่ต้องได้รับการยุติการตั้งครรภ์
- ผลการตรวจวินิจฉัย ไม่สิ้นสุด เนื่องจากแท้งบุตร, ขาดการติดต่อ (loss follow up)
- ปฏิเสธการเจาะน้ำคร่ำ (กรณีผลตรวจสารชีวเคมีในเลือด4ชนิดเป็นความเสี่ยงสูง) ทำให้ไม่ทราบผลยืนยันว่าทารกมีความผิดปกติหรือไม่
- ครรภ์แฝด
- มีประวัติเบาหวานที่รักษาด้วยinsulin (GDMA2 or overt DM) ในการตั้งครรภ์ปัจจุบัน
- ข้อมูลในเวชระเบียนไม่ครบถ้วน

ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย และ การเก็บรวบรวมข้อมูล

1. ค้นหาข้อมูลและคัดเลือกหญิงตั้งครรภ์ที่เข้าเกณฑ์เข้ามาในการศึกษา จากแฟ้มเวชระเบียนผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์โดยวิธีตรวจสารชีวเคมีในเลือด4ชนิด(Quadruple test) ที่แผนกฝากครรภ์ โรงพยาบาลบางพลี

2. เก็บบันทึกข้อมูล ลงในแบบบันทึกข้อมูลที่จัดทำขึ้นสำหรับงานวิจัยนี้ โดยไม่ระบุชื่อตัวรายบุคคล เพื่อเป็นการปกปิดข้อมูลส่วนตัวของผู้ป่วย โดยข้อมูลในแบบบันทึกข้อมูลได้แก่

- ประวัติทั่วไปอายุ, เชื้อชาติ, น้ำหนัก, ส่วนสูง, BMI และประวัติการสูบบุหรี่
- ประวัติการตั้งครรภ์ได้แก่ ครรภ์ที่เท่าไร, อายุครรภ์ ณ วันที่ได้รับการเจาะเลือด (เป็นอายุครรภ์ที่ได้

รับการยืนยันโดยการอัลตราซาวด์), ประวัติการตั้งครรภ์ทารกกลุ่มอาการดาวน์มาก่อน, ประวัติเบาหวานที่รักษาด้วยinsulin (GDMA2 or overt DM) ในการตั้งครรภ์ปัจจุบัน

- ผลการเจาะน้ำคร่ำ กรณีผลการตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์โดยวิธีตรวจสารชีวเคมีในเลือด4ชนิด (Quadruple test) เป็นความเสี่ยงสูง หรือ positive

3. เก็บข้อมูลผลการตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์โดยวิธีตรวจสารชีวเคมีในเลือด4ชนิด(Quadruple test) โดยการสืบค้นจากเว็บไซต์ ที่รายงานผลจากลิงค์ของกระทรวงสาธารณสุข <https://e-sdowns.dmsc.moph.go.th/autodelfia>

4. ซึ่งจะรายงานผลเป็นความเสี่ยงสูง (high risk) และความเสี่ยงต่ำ (low risk) โดยกลุ่มที่รายงานผลว่าเป็นความเสี่ยงสูง งานวิจัยนี้ถือว่าเป็นกลุ่มที่ได้รับการตรวจคัดกรองแล้วเป็นบวก (positive) และกลุ่มที่รายงานผลว่าเป็นความเสี่ยงต่ำ งานวิจัยนี้ถือว่าเป็นกลุ่มที่ได้รับการตรวจคัดกรองแล้วเป็นลบ (negative)

5. กรณีผลการตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์โดยวิธีตรวจสารชีวเคมีในเลือด4ชนิด(Quadruple test) เป็นความเสี่ยงสูง หรือ positive ทำการสืบค้นข้อมูลการเจาะน้ำคร่ำ และผลการเจาะน้ำคร่ำ ต่อ จากข้อมูลเวชระเบียนในโปรแกรม HOSXP ของรพ บางพลี โดยหากผลการเจาะน้ำคร่ำ พบว่าผลโครโมโซมปกติ รายงานผลเป็น 46,XX หรือ 46,XY เก็บบันทึกข้อมูลเป็นผลบวกлож (false positive) แต่หากผลเจาะน้ำคร่ำเป็น trisomy21 เก็บบันทึกข้อมูลเป็นผลบวกจริง (true positive) และหากผู้ป่วยปฏิเสธการเจาะน้ำคร่ำ ให้คัดผู้ป่วยออกจากการศึกษา

ผลการศึกษา (results)

หญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับการตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์โดยวิธีตรวจสารชีวเคมี4ชนิด (Quadruple test) ที่แผนกฝากครรภ์ โรงพยาบาลบางพลีในช่วง เดือน มกราคม 2566 ถึง เดือน ธันวาคม 2567 ทั้งหมด 400 ราย พบว่ามีหญิงตั้งครรภ์ที่เข้าเกณฑ์การคัดเลือกออกทั้งสิ้น 7 ราย จากผลการตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์โดยวิธีตรวจสารชีวเคมี4ชนิด (Quadruple test) เป็นความเสี่ยงสูงแต่หญิงตั้งครรภ์ปฏิเสธการเจาะน้ำคร่ำ 6 ราย และมีประวัติเบาหวานที่รักษาด้วยinsulin (GDMA2 or overt DM) ในการตั้งครรภ์ปัจจุบัน1ราย ทำให้เหลือหญิงตั้งครรภ์ในการศึกษาทั้งสิ้น 393 ราย จากข้อมูลทั่วไปของหญิงตั้งครรภ์ในการศึกษานี้ พบว่า

หญิงตั้งครรภ์มีอายุเฉลี่ย 27.8 ปี โดยมีหญิงตั้งครรภ์ที่อายุน้อยกว่า 35 ปี ทั้งหมด 327 ราย และอายุตั้งแต่ 35 ปีขึ้นไป 66 ราย ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 83.2 และ 16.8 ตามลำดับ หญิงตั้งครรภ์ส่วนใหญ่เป็นเชื้อชาติไทย (ร้อยละ 93.9), มีดัชนีมวลกายเฉลี่ยเท่ากับ 24.4, มีอายุครรภ์เฉลี่ย ณ วันที่มีการตรวจคัดกรองเท่ากับ 15.3 สัปดาห์, โดยส่วนใหญ่เป็นการตั้งครรภ์ครั้งที่ 1

(148 ราย) และครั้งที่ 2 (146 ราย) คิดเป็นร้อยละ 37.6 และ 37.2 ตามลำดับ, ไม่มีหญิงตั้งครรภ์รายใดที่เคยมีประวัติตั้งครรภ์ทารกกลุ่มอาการดาวน์มาก่อน และพบว่าหญิงตั้งครรภ์มีประวัติสูบบุหรี่ สูงถึงร้อยละ 7.1 (ร้อยละ 8.26 ในกลุ่มอายุน้อยกว่า 35 ปี และ ร้อยละ 1.52 ในกลุ่มอายุ 35 ปีขึ้นไป) ดังแสดงในตารางที่ 1

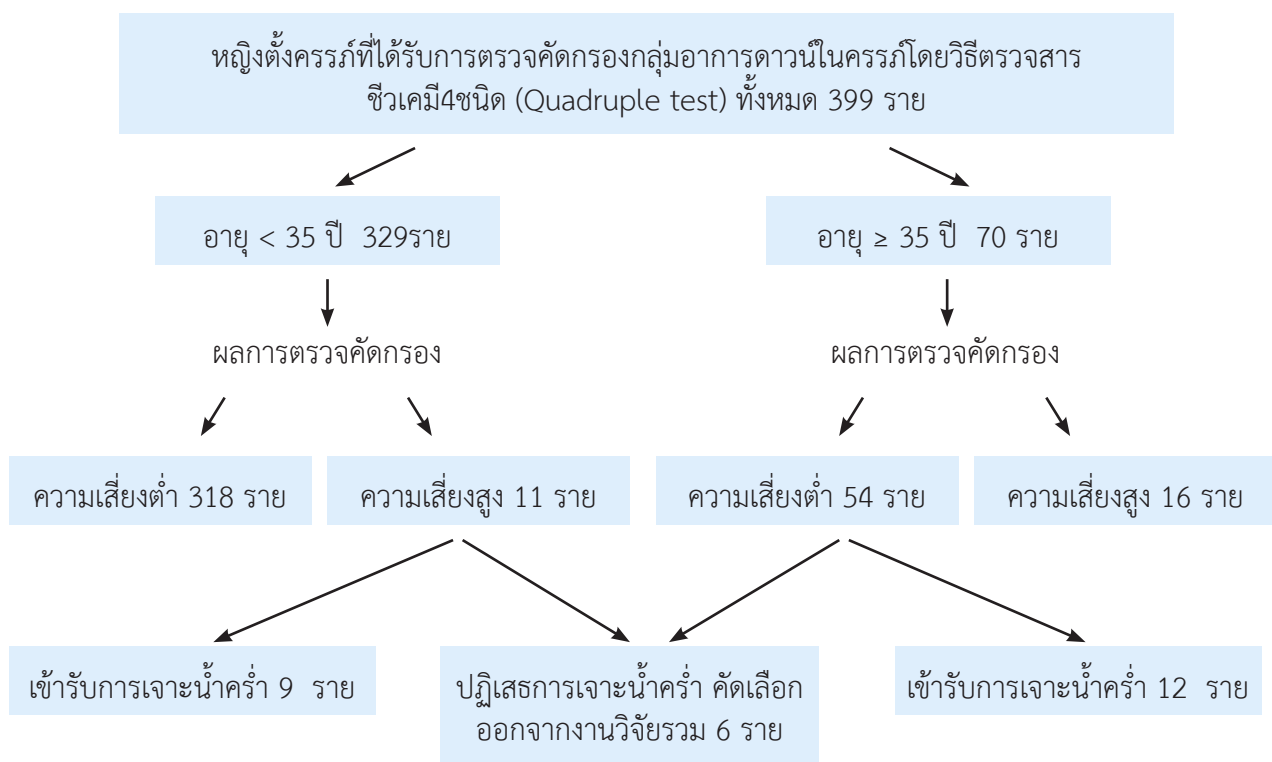
ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลทั่วไปของหญิงตั้งครรภ์ในงานวิจัย

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน (ร้อยละ)
อายุ (ปี)	
<35 ปี	327 (83.2)
≥35 ปี	66 (16.8)
ค่าเฉลี่ย (Mean)	27.8
เชื้อชาติ	
ไทย	369 (93.9)
พม่า	17 (4.3)
กัมพูชา	5 (1.3)
ลาว	2 (0.5)
ดัชนีมวลกาย (BMI)	
ค่าเฉลี่ย (Mean)	24.4
การตั้งครรภ์ที่	
1	148 (37.6)
2	146 (37.2)
3	66 (16.8)
≥4	33 (8.4)
อายุครรภ์ (สัปดาห์)	
ค่าเฉลี่ย (Mean)	15.3
ประวัติสูบบุหรี่	
<35 ปี	28 (7.1)
≥35 ปี	1 (1.52)

จากหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับการตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์โดยวิธีตรวจสอบสารชีวเคมี 4 ชนิด (Quadruple test) ทั้งหมด 399 ราย (หลังเข้าเกณฑ์คัดเลือกออก 1 ราย เนื่องจากมีประวัติเบาหวานที่รักษาด้วยinsulin (GDMA2 or overt DM) ในการตั้งครรภ์ปัจจุบัน) มีผลการตรวจเป็นความเสี่ยงสูง ทั้งหมด 27 ราย ได้รับการสืบค้นข้อมูลต่อ ถึงความยินยอมในการเจาะน้ำคร่ำ และผลการเจาะน้ำคร่ำ ซึ่งพบว่าหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับการเจาะน้ำคร่ำต่อเพื่อวินิจฉัยทั้งสิ้น 21 ราย อีก 6 ราย ปฏิเสธการเจาะน้ำคร่ำ จึงถูกคัดเลือกรอกจากการวิจัยตามเกณฑ์ดังที่กล่าวไปข้างต้น และหากแบ่งกลุ่มหญิงตั้งครรภ์ที่เหลือในงานวิจัยทั้งสิ้น 393 ราย ออกเป็น 2 กลุ่ม โดยใช้เกณฑ์ คืออายุน้อยกว่า35ปี (กลุ่มอายุน้อย)

และอายุตั้งแต่35ปีขึ้นไป (กลุ่มadvanced maternal age) พบว่าหญิงตั้งครรภ์ที่มีผลการตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์โดยวิธีตรวจสอบสารชีวเคมี4ชนิด (Quadruple test) เป็นความเสี่ยงสูงนั้น จัดอยู่ในกลุ่มอายุน้อย 9ราย (คิดเป็นร้อยละ 2.7 ของหญิงตั้งครรภ์กลุ่มอายุน้อย) และกลุ่มadvanced maternal age 12ราย (คิดเป็นร้อยละ 17.1 ของหญิงตั้งครรภ์กลุ่มadvanced maternal age) และพบว่าหญิงตั้งครรภ์ทุกรายที่ได้รับการเจาะน้ำคร่ำต่อผลเป็นปกติ โดยพบผลโครโมโซมจากการเจาะน้ำคร่ำเป็น 46,XX 15 ราย และ 46,XY 6ราย ไม่พบทารกในครรภ์กลุ่มอาการดาวน์ หรือมีความผิดปกติทางโครโมโซมอื่นๆ ดังแผนภาพที่1

แผนภาพที่1



จากการศึกษาพบผลการตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์โดยวิธีตรวจสารชีวเคมี4ชนิด (Quadruple test) มีอัตราการเกิดผลบวกปลอม (false positive rate) เท่ากับร้อยละ 5.3 ความจำเพาะ (specificity) เท่ากับร้อยละ 94.7 ส่วนความไวของการตรวจนั้นไม่สามารถคำนวณได้เนื่องจากไม่พบทารกในครรภ์มีความผิดปกติจากการเจาะน้ำคร่ำ และเมื่อพิจารณาโดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม พบว่าหญิงตั้งครรภ์กลุ่มอายุน้อย และกลุ่มadvanced maternal age มีอัตราการเกิดผลบวกปลอม เท่ากับ ร้อยละ 2.7 และร้อยละ 18.1 ตามลำดับ และมีความจำเพาะ เท่ากับ ร้อยละ 97.3 และร้อยละ 81.9 ตามลำดับ ซึ่งเมื่อนำข้อมูลมาคำนวณหาความแตกต่างของผลบวกปลอม โดยใช้สถิติ Z-test for 2 proportions พบว่ากลุ่มadvanced maternal age มีอัตราการเกิดผลบวกปลอม สูงกว่ากลุ่มอายุน้อย อย่าง

มีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่า $Z = -5.08$ และค่า $P\text{-value} < 0.0001$

เมื่อพิจารณาความแตกต่างของข้อมูลอื่นๆในหญิงตั้งครรภ์ 2 กลุ่ม พบว่าค่าเฉลี่ยของดัชนีมวลกายและค่าเฉลี่ยของอายุครรภ์ ณ วันที่มารับการตรวจคัดกรองของหญิงตั้งครรภ์กลุ่มอายุน้อย และกลุ่มadvanced maternal age คือ 24.2, 25.3 และ 15.3, 15.3 ตามลำดับ ซึ่งเมื่อใช้สถิติ T-test (independent samples T-test) มาคำนวณหาความแตกต่างของค่าเฉลี่ย 2 กลุ่ม พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ดังตารางที่ 2

และความแตกต่างของร้อยละหญิงตั้งครรภ์ที่สูบบุหรี่ ในทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ เช่นเดียวกัน (คำนวณโดยใช้ Z-test for 2 proportions ได้ค่า $Z=1.943$, $p\text{-value} \approx 0.052$)

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของหญิงตั้งครรภ์ 2 กลุ่ม

ข้อมูล	กลุ่มอายุน้อย	กลุ่มadvanced maternal age	P-value
BMI			
ค่าเฉลี่ย	24.2	25.3	0.077
SD	4.8	4.5	
อายุครรภ์			
ค่าเฉลี่ย	15.3	15.3	1
SD	1.05	1.08	

อภิปรายผล (Discussion)

ในปัจจุบัน วิธีการตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์ในครรภ์มีหลากหลายวิธี ซึ่งแต่ละวิธีนั้นมีประสิทธิภาพในการตรวจแตกต่างกัน ทั้ง ความไว (sensitivity), ความจำเพาะ (specificity), และอัตราการเกิดผลบวกปลอม (false positive rate) ซึ่งวิธีการตรวจคัดกรองวิธีหนึ่งที่เป็นที่นิยม ทั้งในประเทศไทย และต่างประเทศ การตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์โดยวิธีตรวจสารชีวเคมี4ชนิด (Quadruple test) จากประกาศของสำนักส่งเสริมสุขภาพกรมอนามัยกระทรวงสาธารณสุขประเทศไทย ที่กำหนดให้หญิงตั้งครรภ์คนไทยทุกรายได้รับการตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์โดยวิธีตรวจสารชีวเคมี4ชนิด (Quadruple test) โดยไม่เสียค่าใช้จ่าย มีข้อดีหลายประการ เมื่อเทียบกับแนวทางการปฏิบัติเดิม ที่การตรวจคัดกรองทารกกลุ่มอาการดาวน์

นั้น พิจารณาตามอายุของมารดาเป็นเกณฑ์เพียงอย่างเดียว คือ ช่วยเพิ่มการตรวจพบทารกกลุ่มอาการดาวน์ในครรภ์ (detection rate) และลดการทำหัตถการลูกล้ำ (invasive procedure) โดยไม่จำเป็น

จากการศึกษาในงานวิจัยนี้พบว่า อัตราการเกิดผลบวกปลอม (false positive rate) จากการตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์โดยวิธีตรวจสารชีวเคมี4ชนิด (Quadruple test) นั้น เท่ากับร้อยละ 5.3 ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยก่อนหน้านี้ ที่มีผลบวกปลอมอยู่ระหว่างร้อยละ 6 ถึง 9.1³⁻⁷ และหากพิจารณาแยกตามกลุ่มอายุ เป็นกลุ่มอายุน้อย (<35ปี) และกลุ่ม advanced maternal age (อายุ≥35ปี) พบว่ากลุ่มadvanced maternal age มีอัตราการเกิดผลบวกปลอม (false positive rate) สูง เมื่อเทียบกับกลุ่มอายุน้อย คือ ร้อยละ18.1 และ

2.7 ตามลำดับ ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยเมื่อพิจารณาความแตกต่างอื่นๆของหญิงตั้งครรภ์ 2 กลุ่ม ได้แก่ ดัชนีมวลกาย (BMI) และอายุครรภ์ ณ วันที่มาตรวจคัดกรอง พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

จากการศึกษาของ Aurasiri Siriwipat MD.⁴ โรงพยาบาลพัทลุง พบว่าอัตราการเกิดผลบวกผลรวมเท่ากับ ร้อยละ 8.98 และหากแยกตามกลุ่มอายุเป็น <35 ปี และ ≥35 ปี พบว่ามีอัตราการเกิดผลบวกผลรวมเท่ากับ ร้อยละ 5.49 และ 23.7 ตามลำดับ ซึ่งหญิงตั้งครรภ์กลุ่มที่อายุ ≥35 ปีนั้น มีอัตราการเกิดผลบวกผลรวมที่เพิ่มสูงขึ้นมาก สอดคล้องกับผลการศึกษาในงานวิจัยนี้

และจากการศึกษาของ Sirikanya Somsri⁸ โรงพยาบาลร้อยเอ็ด ที่ทำการศึกษากลุ่มหญิงตั้งครรภ์ที่มีอายุ 35 ปีขึ้นไป พบว่ามีผลการตรวจ Quadruple test ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดดาวน์ซินโดรม ค่อนข้างสูงคือ เท่ากับร้อยละ 90.64 (155 ราย จากทั้งหมด 171 ราย) เมื่อเทียบกับอัตราการตรวจพบทารกดาวน์ซินโดรม ที่พบเพียงร้อยละ 1.91 (3 ราย จากทั้งหมด 157 ราย) ของหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับการเจาะน้ำคร่ำทั้งหมด

อย่างไรก็ตาม การคำนวณความเสี่ยงในการตั้งครรภ์ทารกกลุ่มอาการดาวน์โดยวิธีตรวจสารชีวเคมี4ชนิด (Quadruple test) นั้น ใช้ความเสี่ยงพื้นฐานตามอายุมารดา (age-related risk หรือ prior risk) ในการคำนวณร่วมกับค่าความเป็นไปได้ (likelihood ratio) ในการตั้งครรภ์ทารกกลุ่มอาการดาวน์ที่ได้จากการตรวจสารชีวเคมีแต่ละชนิด คำนวณออกมาเป็น adjustable risk⁹ และมาเทียบกับค่า cut-off เพื่อบอกว่าค่าความเสี่ยงนั้น เป็นบวกหรือลบ ซึ่งการคำนวณ adjustable risk ด้วยวิธีดังกล่าว ทำให้มารดาที่มีอายุมาก จะค่ามีความเสี่ยงที่ได้จากการคำนวณมากกว่ามารดาที่มีอายุน้อยกว่า ซึ่งส่งผลให้โอกาสที่ผลการตรวจคัดกรองด้วย serum marker test นั้นให้ผลบวก (screen positive rate) มากกว่ามารดาที่มีอายุน้อย เมื่อเราใช้ค่า cut-off ที่เท่ากัน (งานวิจัยนี้ใช้ค่า risk cut-off ที่เท่ากันคือ 1:250) แต่ผล screen positive rate ที่สูงขึ้น นอกจากจะทำให้เกิด false positive rate สูงขึ้นแล้ว ก็ยังทำให้ detection rate สูงขึ้นตามไปด้วยเช่นกัน¹⁰ ซึ่งงานวิจัยนี้ มีข้อจำกัดคือ ไม่พบทารกในครรภ์มีความผิดปกติจากการเจาะน้ำคร่ำเลย ทำให้ไม่สามารถคำนวณ detection rate ได้

จึงไม่สามารถบอกได้ว่า false positive rate ที่สูงขึ้นนั้น คำนวณมาจากการตรวจพบทารกกลุ่มอาการดาวน์ในครรภ์ (detection rate) หรือไม่ ซึ่งสาเหตุที่ไม่พบทารกกลุ่มอาการดาวน์จากการเจาะน้ำคร่ำเลยในงานวิจัยนี้อาจเนื่องมาจาก ขนาดตัวอย่างที่น้อยเกินไปสำหรับการตรวจพบทารกกลุ่มอาการดาวน์ในครรภ์ในกลุ่มประชากรนี้ เพราะการคำนวณหาขนาดตัวอย่างในงานวิจัยนี้ เป็นการคำนวณเพื่อหาความแตกต่างของผลบวกผลรวมในการตรวจในหญิงตั้งครรภ์ 2 กลุ่มเท่านั้น

นอกจากข้อจำกัดของงานวิจัยดังกล่าวไปแล้ว คือ ไม่สามารถคำนวณ ค่าความไว (sensitivity) หรืออัตราการตรวจพบทารกกลุ่มอาการดาวน์ในครรภ์ (detection rate) ได้ เนื่องจาก ไม่พบทารกในครรภ์มีความผิดปกติจากการเจาะน้ำคร่ำเลย ยังมีข้อจำกัดด้านปัจจัยอื่นๆ ที่อาจมีผลต่อระดับของสารชีวเคมีในกระแสเลือดมารดา (serum marker) ได้แก่ น้ำหนักตัวมารดาครรภ์แฝด เชื้อชาติ ภาวะเบาหวาน ฯลฯ² ซึ่งงานวิจัยนี้ได้พยายามกำจัดตัวแปรที่มีผลต่อการผันผวนดังกล่าว เพื่อต้องการเปรียบเทียบความแตกต่างในเรื่องอายุเพียงอย่างเดียว โดย เกณฑ์คัดเลือกร้อยเอ็ด ครรภ์แฝด เบาหวานที่รักษาด้วย insulin และ นำข้อมูลดัชนีมวลกายมาวิเคราะห์ (ซึ่งไม่พบความแตกต่าง อย่างมีนัยสำคัญ) แต่อย่างไรก็ตามยังอาจมีตัวแปรอื่นที่มีผลได้ ซึ่งถือเป็นข้อจำกัดของงานวิจัย

ดังนั้นแม้ว่า เราจะสามารถอธิบาย การเกิด false positive ที่มากขึ้น ในกลุ่มหญิงตั้งครรภ์ที่อายุมากได้จากการคำนวณความเสี่ยงที่ใช้ความเสี่ยงตามอายุในการคำนวณ และค่า risk cut-off แต่งานวิจัยนี้ ช่วยบอกว่าการเพิ่มขึ้นของ false positive rate นี้เป็นการเพิ่มขึ้นที่มาก และมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มหญิงตั้งครรภ์ที่อายุน้อย และการเพิ่มขึ้นของ false positive ที่มากขึ้นนี้มีผลต่อการทำหัตถการลูกกล้า (invasive procedure) โดยไม่จำเป็น เพิ่มความเสี่ยงในการแท้งบุตร ทำให้สิ้นเปลืองทรัพยากรต่างๆมากขึ้น และเพิ่มความเครียด ความกังวลใจให้กับหญิงตั้งครรภ์ เพราะฉะนั้น ตามหลักการในอุดมคติ การพิจารณาเลือกวิธีการตรวจคัดกรองทารกกลุ่มอาการดาวน์ในครรภ์นั้น ควรเลือกวิธีการตรวจที่มีอัตราการตรวจพบ (detection rate) ที่สูง และผลบวกผลรวม (false positive rate) ที่ต่ำ มาใช้ในการตรวจคัดกรองทารกกลุ่มอาการดาวน์ในครรภ์ในหญิงตั้งครรภ์ที่มีอายุ 35 ปีขึ้นไป (advanced maternal age) ซึ่งเป็นกลุ่มที่ทราบกันดีว่า มีความเสี่ยงสูงในการเกิดทารกกลุ่มอาการดาวน์ในครรภ์

จากการศึกษาที่กล่าวไปข้างต้น และผลการศึกษาจากงานวิจัยนี้ จะเห็นได้ว่ามีผลที่สอดคล้องกันคือ หญิงตั้งครรภ์กลุ่มอายุ ≥ 35 ปี นั้นมีอัตราการเกิดผลบวกлож (false positive rate) เพิ่มขึ้นมาก เมื่อเทียบกับกลุ่มอายุน้อย อย่างมีนัยสำคัญ ในปัจจุบัน มีการตรวจคัดกรองทารกกลุ่มอาการดาวน์ในครรภ์ ด้วยวิธี Noninvasive prenatal testing (NIPT) ที่พบว่า อัตราการตรวจพบที่สูง ค่าความไว (sensitivity) สูง ร้อยละ 98-100 ค่าความจำเพาะ (specificity) สูง ร้อยละ 99-100 และอัตราการเกิดผลบวกлож (false positive rate) ที่ต่ำ น้อยกว่าร้อยละ 0.5^{1,11-16} และเป็นการตรวจที่ไม่ใช่การทำหัตถการลูกจ้ำ (noninvasive procedure) ไม่มีความเสี่ยงในการแท้งบุตร แม้ว่าการตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์ในครรภ์ ด้วยวิธี Noninvasive prenatal testing (NIPT) นั้น จะเป็นการตรวจที่ดีกว่า มีประสิทธิภาพสูงกว่า ในการคัดกรองทารกกลุ่มอาการดาวน์ในครรภ์ แต่ด้วยข้อจำกัดด้านราคา และการเข้าถึง ทำให้ปัจจุบันการตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์โดยวิธีตรวจสารชีวเคมี 4 ชนิด (Quadruple test) ยังคงเป็นการตรวจที่มีประสิทธิภาพดี

ในปัจจุบันตามประกาศของกระทรวงสาธารณสุข ประเทศไทย ปีพ.ศ.2568 เริ่มให้หญิงตั้งครรภ์ทุกราย ได้รับการตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์ด้วยวิธี Noninvasive prenatal testing (NIPT) แบบไม่มีค่าใช้จ่าย แต่เนื่องจากข้อจำกัดต่างๆดังที่กล่าวไปข้างต้น ทำให้ยังไม่สามารถเข้าถึงได้ทั้งหมดในทันที และราคา

ที่สูงกว่าของ NIPT ผลการศึกษาในงานวิจัยฉบับนี้ จึงอาจเป็นส่วนหนึ่งในการพิจารณาหาเกณฑ์ในการคัดเลือกหญิงตั้งครรภ์ เช่นเกณฑ์อายุ ว่าหญิงตั้งครรภ์รายใด เหมาะที่จะได้รับการตรวจคัดกรองด้วยวิธี Noninvasive prenatal testing (NIPT) ที่มีความแม่นยำมากกว่าและผลบวกложที่น้อยกว่าการตรวจด้วยวิธี Quadruple test เพื่อลดภาวะแทรกซ้อนและลดการสิ้นเปลืองทรัพยากรต่างๆ จากการทำหัตถการลูกจ้ำโดยไม่จำเป็น ทั้งนี้ ในการประเมินความคุ้มค่า (cost effectiveness) ที่เหมาะสมนั้น อาจต้องมีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมต่อไป

บทสรุป (Conclusion)

หญิงตั้งครรภ์กลุ่มอายุ ≥ 35 ปี นั้นมีอัตราการเกิดผลบวกлож (false positive rate) เพิ่มขึ้นมาก เมื่อเทียบกับกลุ่มอายุน้อย ซึ่งการเพิ่มขึ้นของผลบวกлож นั้น มีผลต่อการทำหัตถการลูกจ้ำ (invasive procedure) โดยไม่จำเป็น เพิ่มความเสี่ยงในการแท้งบุตร ทำให้สิ้นเปลืองทรัพยากรต่างๆมากขึ้น และเพิ่มความเครียด ความกังวลใจให้กับหญิงตั้งครรภ์ เพราะฉะนั้นหากพิจารณาเลือกวิธีการตรวจคัดกรองทารกกลุ่มอาการดาวน์ในครรภ์ที่มีอัตราการตรวจพบ (detection rate) ที่สูง และผลบวกлож (false positive rate) ที่ต่ำ มาใช้ในการตรวจคัดกรองทารกกลุ่มอาการดาวน์ในครรภ์ ในหญิงตั้งครรภ์ที่มีอายุ 35 ปีขึ้นไป (advanced maternal age) ก็จะสามารถช่วยลดภาวะแทรกซ้อนและลดการสิ้นเปลืองทรัพยากรต่างๆได้

เอกสารอ้างอิง (Reference)

1. Cunningham FG, Leveno KJ, Dashe JS, Hoffman BL, Spong CY, Casey BM. Williams Obstetrics. 26th ed. New York: McGraw-Hill; 2022. p. 332-5.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. Screening for fetal chromosomal abnormalities. ACOG Practice Bulletin No. 226. Obstet Gynecol. 2020;136(4):e48-69.
3. Chaipongpun N, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, Tongprasert F, Srisupundit K, Luewan S, 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. 2023;68:1605903.
4. Siriwiwat A. Outcome of Down syndrome screening using quadruple test at Phatthalung Hospital. Reg 11 Med J. 2022;37(2):93-102.
5. Wongkrajang P, Jittikoon J, Sangroonggruang Sri S, Talungchit P, Ruangvutilert P, Tachjaree P, et al. Prenatal screening tests and prevalence of fetal aneuploidies in a tertiary hospital in Thailand. PLoS One. 2023;18(4):e0284829.
6. Wald NJ, Hackshaw AK. Antenatal screening for Down's syndrome with the quadruple test. Lancet. 2003;361(9360):835-6.
7. 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):e0251553.
8. Somsri S. Down syndrome screening outcomes in advanced maternal age pregnant women at Roi Et Hospital. Srinagarind Med J. 2021;36(5):570-7.
9. American College of Obstetricians and Gynecologists. Screening for fetal chromosomal abnormalities. ACOG Practice Bulletin No. 77. Obstet Gynecol. 2007;109(1):217-27.
10. American College of Obstetricians and Gynecologists. Prenatal diagnosis of fetal chromosomal abnormalities. ACOG Practice Bulletin No. 27. Obstet Gynecol. 2001;97(5 Pt 1):1-12.
11. Norwitz ER, Levy B. Noninvasive prenatal testing: the future is now. Rev Obstet Gynecol. 2013;6(2):48-62.
12. Gekas J, Langlois S, Ravitsky V, Audibert F, van den Berg DG, Haidar H, et al. Identification of trisomy 18, trisomy 13, and Down syndrome from maternal plasma. Appl Clin Genet. 2014;7:127-31.
13. American College of Obstetricians and Gynecologists. Cell-free DNA screening for fetal aneuploidy. ACOG Committee Opinion No. 640. Obstet Gynecol. 2015;126(3):e31-7.
14. Ehrich M, Deciu C, Zwiefelhofer T, Tynan JA, Cagasan L, Tim R, et al. Noninvasive detection of fetal trisomy 21 by sequencing of DNA in maternal blood: a study in a clinical setting. Am J Obstet Gynecol. 2011;204(3):205.e1-11.
15. Zimmermann B, Hill M, Gemelos G, Demko Z, Banjevic M, Baner J, et al. Noninvasive prenatal aneuploidy testing of chromosomes 13, 18, 21, X, and Y, using targeted sequencing of polymorphic loci. Prenat Diagn. 2012;32(13):1233-41.
16. Palomaki GE, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE, Neveux LM, Ehrich M, et al. DNA sequencing of maternal plasma to detect Down syndrome: an international clinical validation study. Genet Med. 2011;13(11):913-20.