

ความชุกของความผิดปกติจากการตรวจคัดกรองภาวะทารกกลุ่มอาการดาวน์ในสตรีตั้งครรภ์โดยใช้การวัดค่า Nuchal translucency และค่าทางชีวเคมีในโรงพยาบาลอุดรธานี

ศรีสุดา ทรงธรรมวัฒน์

กลุ่มงานสูติรีเวชกรรม โรงพยาบาลศูนย์อุดรธานี อุดรธานี

Prevalence of Abnormal Prenatal Screening for Down Syndrome in Udonthani Hospital Using Nuchal Translucency and Biochemical Marker

Srisuda Songthamwat

Department of Obstetrics and Gynecology, Udonthani Hospital, Udonthani

หลักการและเหตุผล: ภาวะทารกกลุ่มอาการดาวน์เป็นสาเหตุของภาวะปัญญาอ่อนที่พบได้บ่อยและรุนแรง การตรวจคัดกรองภาวะดังกล่าวในสตรีตั้งครรภ์จะทำให้สามารถตรวจพบภาวะดังกล่าวได้ก่อนคลอดและช่วยให้สตรีตั้งครรภ์และครอบครัวมีโอกาสที่จะเลือกยุติการตั้งครรภ์หรือเตรียมพร้อมในการดูแลบุตรที่จะเกิดมาต่อไป

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาความชุกของความผิดปกติจากการคัดกรองภาวะทารกกลุ่มอาการดาวน์โดยใช้การตรวจวัดค่า Nuchal translucency และการใช้ค่าทางชีวเคมีในสตรีตั้งครรภ์ที่มาฝากครรภ์ที่โรงพยาบาลอุดรธานี

ชนิดของการวิจัย: การวิจัยเชิงพรรณนา

สถานที่ทำการวิจัย: คลินิกฝากครรภ์ กลุ่มงานสูติรีเวชกรรม โรงพยาบาลอุดรธานี

กลุ่มตัวอย่าง: สตรีตั้งครรภ์ที่มาฝากครรภ์ที่คลินิกฝากครรภ์ โรงพยาบาลศูนย์อุดรธานีในระหว่าง 1 มกราคม พ.ศ. 2548 - 31 ธันวาคม พ.ศ. 2550 เป็นเวลา 3 ปี

วิธีการศึกษา: ทำการตรวจคัดกรองในสตรีตั้งครรภ์ที่มาฝากครรภ์ จำนวน 314 ราย โดยวัดค่า Nuchal translucency ระหว่างอายุครรภ์ 10 - 13 สัปดาห์ ร่วมกับการตรวจทางชีวเคมีในการคัดกรอง จำนวน 123 ราย และทำการตรวจค่าทางชีวเคมีอย่างเดียวย โดยตรวจค่า PAPP-A และค่า Free beta hCG ระหว่างอายุครรภ์ 10-14 สัปดาห์ หรือตรวจค่า Alpha

Background: Down syndrome is the most common genetic cause of mental retardation. Prenatal screening test could be useful for early detection and provides the chance for termination of pregnancy or prepare the family to take care of their baby.

Objective: To study the prevalence of positive results of prenatal screening for Down syndrome using Nuchal translucency and biochemical test in Udonthani hospital.

Design: A descriptive study.

Setting: Antenatal care clinic, Department of Obstetrics and Gynecology, Udonthani hospital, Udonthani.

Subjects: Pregnant women who had their antenatal care at Udonthani Hospital from January 2005 to December 2007

Materials and Methods: Prenatal screening test for Down syndrome were performed in 314 pregnant women composed of 123 cases of Nuchal translucency measurement at 10 - 13 weeks of gestation and biochemical tests (using PAPP-A plus Free beta hCG at 10-14 weeks of gestation or Maternal serum Alpha fetoprotein plus Free beta hCG between 15-20 weeks) and biochemical tests only in 191 cases. Gestational ages were determined by ultrasonographic parameters. Genetic amniocentesis were offered to women with Nuchal

fetoprotein และ ค่า Free beta hCG ระหว่างอายุครรภ์ 15 - 20 สัปดาห์ จำนวน 191 ราย โดยใช้การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงในการระบุอายุครรภ์ และแนะนำการเจาะตรวจน้ำคร่ำเพื่อตรวจวินิจฉัยทางพันธุกรรมในกรณีที่มีค่า Nuchal translucency มากกว่าหรือเท่ากับ 3 มม. หรือค่าที่คำนวณจากการตรวจทางชีวเคมีให้ค่าความเสี่ยงมากกว่า 1 : 270 และในสตรีตั้งครรภ์ที่มีอายุ ณ วันกำหนดคลอดมากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี

ติดตามข้อมูลของทารกที่คลอดทุกรายในช่วงเวลาที่ศึกษาทั้งกลุ่มทารกที่คัดกรองและไม่ได้รับการคัดกรอง นำผลที่ได้มาคำนวณทางสถิติ

ผลการศึกษา: พบความชุกของผลการคัดกรองเป็นบวกร้อยละ 9.6 (30/314) โดยตรวจพบค่า Nuchal translucency มากกว่าหรือเท่ากับ 3 ร้อยละ 2.4 (3/123) ตรวจพบค่าทางชีวเคมีผิดปกติโดยมีค่าความเสี่ยงมากกว่าหรือเท่ากับ 1: 270 ร้อยละ 8.9 (28/314) ทุกรายได้รับการตรวจน้ำคร่ำเพื่อวินิจฉัยทางพันธุกรรมพบว่าให้ผลเป็น Trisomy 21 1 ราย คิดเป็นร้อยละ 3.3 (1/30) ซึ่งเป็นมารดาที่มีความเสี่ยงต่ำและมารดาตัดสินใจยุติการตั้งครรภ์ มารดาที่ผลการตรวจคัดกรองเป็นลบติดตามผลการตรวจทารกแรกเกิดพบเป็น trisomy 21 จำนวน 1 ราย คิดเป็นอัตราการตรวจพบทารกกลุ่มอาการดาวน์ร้อยละ 50 และผลบวกลวงร้อยละ 9.3

สรุป: การตรวจวัดค่า Nuchal translucency และค่าทางชีวเคมีในการคัดกรองภาวะทารกกลุ่มอาการดาวน์ในสตรีตั้งครรภ์ที่มาฝากครรภ์ที่โรงพยาบาลอุดรธานี สามารถช่วยให้ตรวจพบทารกที่มีภาวะทารกกลุ่มอาการดาวน์ในสตรีกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำได้ ซึ่งน่าจะเป็นทางเลือกหนึ่งสำหรับสตรีตั้งครรภ์เพื่อให้สามารถวินิจฉัยภาวะทารกกลุ่มอาการดาวน์ได้ก่อนการคลอดบุตร

translucency equal or more than 3 or calculated down syndrome risk of 1 : 270 or greater and to women aged 35 years or over

Babies data were followed after birth in both screening and non screening group .

Results: Prevalence of positive screening tests were 9.6 % (30/314) composed of Nuchal translucency more than or equal to 3 mms 2.4 % (3 /123) and 8.9 % (28/314) of abnormal biochemical test (risk greater than or equal to 270). All of positive screening test were received genetic amniocentesis and 1 case (3.3 %) of trisomy 21 was detected, All of negative screening cases were followed and 1 case of trisomy 21 was found (in low risk group). Detection rate of our screening test is 50 % and false positive rate is 9.3 %

Conclusion: Maternal screening using nuchal translucency and biochemical test is effective in the detection of fetal down syndrome and possibly one choice for pregnant women especially in low risk group.

บทนำ

ทารกกลุ่มอาการดาวน์เป็นสาเหตุของภาวะปัญญาอ่อนจากพันธุกรรมที่พบได้บ่อยที่สุด โดยพบเป็นสาเหตุประมาณร้อยละ 25 - 30 ของภาวะปัญญาอ่อนรุนแรง โดยจะพบอุบัติการณ์ประมาณ 1 : 800 ถึง 1 : 1000 ของทารกแรกเกิด¹ ส่วนในประเทศไทย มีรายงานพบประมาณ 0.97 รายต่อ 1000 การคลอดทั้งหมด² โดยอุบัติการณ์จะขึ้นกับอายุของมารดา โดยในกลุ่มมารดาอายุ 15 ปี พบอุบัติการณ์ประมาณ 1 : 1578

การคลอดมีชีพ ส่วนมารดาที่มีอายุ 50 ปี พบได้ถึง 1 : 6 การคลอดมีชีพ

ทารกกลุ่มดังกล่าวจะมีลักษณะที่คล้ายกันโดยจะมีศีรษะเล็ก ตาเฉียงขึ้น ดังจมูกแบน ตาห่าง ลิ้นยื่น ตัวเตี้ย มือเท้าสั้นจะที่สำคัญคือ มีสติปัญญาอ่อนในระดับความรุนแรงที่แตกต่างกัน และมักมีโรคหัวใจพิการหรือโรคกล้ามเนื้อหัวใจตั้งแต่แรกเกิด ซึ่งย่อมส่งผลกระทบต่อ บิดา มารดา ครอบครัว และญาติพี่น้อง ภาวะดังกล่าวจึงเป็นภาวะที่มีการทำการตรวจ

วินิจฉัยก่อนคลอดของทารกในครรภ์มาเป็นระยะเวลานานแล้ว และในปัจจุบันก็เป็นข้อบ่งชี้ที่มีการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดของสตรีตั้งครรภ์เป็นจำนวนมาก

โรงพยาบาลอุดรธานีได้มีการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดภาวะทารกกลุ่มอาการดาวน์มาเป็นเวลา 10 ปี โดยเริ่มต้นในปี 2540 ด้วยการเจาะตรวจน้ำคร่ำในกลุ่มสตรีตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยงสูง เช่น มารดาที่มีอายุมาก แต่อย่างไรก็ตามการใช้เกณฑ์ดังกล่าวจะสามารถวินิจฉัยภาวะทารกกลุ่มอาการดาวน์ได้เพียงหนึ่งในสามเท่านั้น⁴ ดังนั้นในปี พ.ศ. 2548 จึงได้เริ่มมีการคัดกรองในสตรีตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยงต่ำด้วยการตรวจวัดค่า Nuchal translucency และการตรวจค่าทางชีวเคมี เพื่อหวังเพิ่มการตรวจวินิจฉัยภาวะทารกกลุ่มอาการดาวน์ได้มากขึ้น การศึกษาครั้งนี้จึงเป็นการรวบรวมข้อมูลการตรวจคัดกรองดังกล่าว เพื่อนำผลที่ได้รับไปใช้ในการพัฒนาการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดต่อไป

วัตถุประสงค์และวิธีการ เป็นการศึกษาเชิงพรรณนา (descriptive study) ประชากรที่ศึกษาได้แก่ สตรีตั้งครรภ์ที่มาฝากครรภ์ที่คลินิกฝากครรภ์ โรงพยาบาลอุดรธานี ในระหว่าง 1 มกราคม พ.ศ. 2548 - 31 ธันวาคม พ.ศ. 2550 เป็นเวลา 3 ปี โดยสตรีที่มาฝากครรภ์จะได้รับการประเมินความเสี่ยงต่อภาวะทารกกลุ่มอาการดาวน์ โดยสตรีตั้งครรภ์ที่

1. อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี ณ วันกำหนดคลอด
2. มีประวัติคลอดบุตรที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม
3. บิดาหรือมารดามีโครโมโซมผิดปกติ

จะนับเป็นผู้มีความเสี่ยงต่อภาวะทารกกลุ่มอาการดาวน์สูง และได้รับคำแนะนำให้รับการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดด้วยวิธีการตรวจน้ำคร่ำก่อน แต่หากสตรีตั้งครรภ์มีความกังวลต่อภาวะการแท้งบุตรหรือมีความเสี่ยงต่อภาวะแท้งบุตร จะแนะนำการตรวจคัดกรองด้วยการวัดค่า nuchal translucency และการตรวจทางชีวเคมีก่อนเพื่อเป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจ

ส่วนสตรีตั้งครรภ์ที่ไม่มีประวัติความเสี่ยงใดๆ จะถือเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำต่อการเกิดภาวะทารกกลุ่มอาการดาวน์ จะพิจารณาอายุครรภ์ประกอบการให้คำปรึกษาเพื่อการตรวจคัดกรองดังนี้

สตรีตั้งครรภ์ที่มีอายุครรภ์ต่ำกว่า 14 สัปดาห์ จะได้รับคำแนะนำการตรวจวัดค่า nuchal translucency และ/หรือการตรวจทางชีวเคมี

สตรีตั้งครรภ์ที่มีอายุครรภ์ 14-20 สัปดาห์ จะได้รับคำแนะนำปรึกษาการตรวจทางชีวเคมีเพื่อคัดกรองภาวะทารกกลุ่มอาการดาวน์

การตรวจทางชีวเคมีสตรีตั้งครรภ์ที่มีอายุครรภ์ระหว่าง 10 - 14 สัปดาห์จะได้รับการตรวจค่า PAPP-A ร่วมกับ free beta hCG ส่วนกรณีสตรีตั้งครรภ์ที่มีอายุครรภ์ 15 - 20 สัปดาห์ จะได้รับการตรวจ maternal serum alpha fetoprotein ร่วมกับ free beta hCG โดยส่งตรวจที่หน่วยตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดโรงพยาบาลรามาริบัติ

การอ่านผลค่า nuchal translucency จะใช้การวัดความหนาของชั้นผิวหนังต้นคอทารกทางด้านหลังในแนวเดียวกับที่ใช้วัดค่า Crown lump length⁵ หากทารกมีค่า nuchal translucency มากกว่าหรือเท่ากับ 3 มิลลิเมตร จะถือว่าผลการคัดกรองให้ผลบวก⁶

การอ่านผลค่าทางชีวเคมี จะถือตามค่าความเสี่ยงต่อภาวะทารกกลุ่มอาการดาวน์โดยถือค่าที่มีความเสี่ยงมากกว่าหรือเท่ากับ 1 : 270 เป็นค่าการคัดกรองที่ให้ผลบวก

หากผลการคัดกรองเป็นบวกค่าใดค่าหนึ่ง สตรีตั้งครรภ์จะได้รับการให้คำปรึกษาทางพันธุศาสตร์เพื่อรับการตรวจเพื่อยืนยันภาวะทารกกลุ่มอาการดาวน์โดยการตรวจน้ำคร่ำต่อไป

ในกรณีผลการตรวจน้ำคร่ำให้ผลเป็นทารกกลุ่มอาการดาวน์ สตรีตั้งครรภ์จะได้รับการให้คำปรึกษาทางพันธุศาสตร์อีกครั้งเพื่อพิจารณาการยุติการตั้งครรภ์หรือเตรียมพร้อมที่จะดูแลบุตรหลังคลอด

กรณีผลการตรวจน้ำคร่ำให้ผลเป็นปกติ หรือสตรีตั้งครรภ์ตัดสินใจไม่รับการตรวจน้ำคร่ำ หรือในกรณีผลการตรวจคัดกรองให้ผลลบ จะได้รับการฝากครรภ์และดูแลตามข้อบ่งชี้ตามปกติ และติดตามผลการตรวจทารกหลังคลอดจากรายงานการตรวจทารกแรกเกิดเพื่อบันทึกผล

ผลการศึกษา

1. ข้อมูลทั่วไป

จากสตรีตั้งครรภ์ที่มาฝากครรภ์ที่โรงพยาบาลอุดรธานี ในระหว่าง 1 มกราคม พ.ศ. 2548 - 31 ธันวาคม พ.ศ. 2550 จำนวน 4038 ราย มีสตรีตั้งครรภ์อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี ณ วันกำหนดคลอดจำนวน 582 ราย คิดเป็นร้อยละ 14.4 มีผู้ได้รับการตรวจคัดกรองภาวะทารกกลุ่มอาการดาวน์จำนวน 314 ราย คิดเป็นร้อยละ 7.8 แบ่งการคัดกรองเป็น 2 กลุ่ม ดังนี้

กลุ่มที่ 1 ทำการตรวจคัดกรองด้วยการวัดค่า nuchal translucency ร่วมกับการตรวจทางชีวเคมี รวมทั้งสิ้น 123 ราย

กลุ่มที่ 2 ทำการตรวจคัดกรองด้วยการตรวจทางชีวเคมีอย่างเดียว รวมทั้งสิ้น 191 ราย

อายุเฉลี่ยของผู้ที่ได้รับการตรวจเท่ากับ 31.9 ปี (21 - 42 ปี) อายุครรภ์ที่ตรวจคัดกรองตั้งแต่ 10 - 21 สัปดาห์ เฉลี่ย 14.4 สัปดาห์

การตรวจวัดค่า nuchal translucency มีผู้ได้รับการตรวจ 123 ราย พบค่าเฉลี่ยเท่ากับ 1.57 (0.5 - 3.4) โดยมีผู้มีค่า nuchal translucency มากกว่าหรือเท่ากับ 3 มม.จำนวน 3 ราย คิดเป็นร้อยละ 2.4 โดยมีค่า MOM ของ nuchal translucency เฉลี่ย 1.33 มม. (0.67-2.29)

ตารางที่ 1 ผลการตรวจวัดค่า nuchal translucency

	จำนวน (ร้อยละ)
จำนวนผู้ได้รับการคัดกรอง	314
จำนวนผู้ได้รับการตรวจ NT	123 (39.2)
จำนวนผู้ที่มีค่า NT ≥ 3	3 (2.4)
trisomy 21	0

ในกลุ่มที่ได้รับการตรวจ nuchal translucency ร่วมกับการตรวจทางชีวเคมี จำนวน 123 รายนี้ นอกจากผู้ที่ให้ผลบวกจากค่า nuchal translucency จำนวน 2 ราย ผลการตรวจทางชีวเคมีให้ผลบวกอีกจำนวน 14 ราย และอีก 1 ราย ให้ผลบวกทั้งการตรวจ nuchal translucency และการตรวจทางชีวเคมี เมื่อรวมในกลุ่มนี้จึงมีผู้ให้ผลบวกจากการตรวจคัดกรองทั้งสิ้น 17 ราย คิดเป็นร้อยละ 13.8

ในกลุ่มที่ทำการตรวจทางชีวเคมีอย่างเดียว จำนวน 191 ราย พบว่า มีผู้ให้ผลบวกจากการตรวจคัดกรองจำนวน 13 รายคิดเป็นร้อยละ 5.2

รวมจึงมีผู้คัดกรองให้ผลเป็นบวกจากทั้งสองกลุ่มจำนวน 30 ราย จากจำนวนผู้คัดกรองทั้งสิ้น 314 ราย คิดเป็นร้อยละ 9.6

หากทำข้อมูลเฉพาะการตรวจวัดค่าทางชีวเคมีมาวิเคราะห์ พบว่า มีผู้ได้รับการตรวจทั้งสิ้น 314 ราย พบว่า ได้รับการตรวจ PAPP-A ร่วมกับ free beta hCG จำนวน 100 ราย มีค่าเฉลี่ยของ PAPP-A 7849.4 (848.0 - 25540.0) ค่า MOM เฉลี่ย

1.16 (0.13 - 5.57) ได้รับการตรวจ maternal serum alpha fetoprotein ร่วมกับ free beta hCG 214 ราย มีค่าเฉลี่ยของ maternal serum alpha fetoprotein 37.39 (3.64 - 106.10) โดยมีค่า MOM เฉลี่ย 1.09 (0.43 - 2.77) ค่าเฉลี่ยของค่า free beta hCG เท่ากับ 31.01 โดยมีค่า MOM เฉลี่ย 1.19 (0.07-6.19) มีการตรวจค่า estriol ในช่วงแรกของการศึกษาจำนวน 59 ราย ได้ค่าเฉลี่ย 2.06 (0.34 - 9.20) ค่า MOM เฉลี่ย 1.35 (0.27 - 5.91)

ผลการตรวจทางชีวเคมี จากผู้รับการตรวจ 314 ราย มีผลการตรวจคัดกรองเป็นลบ (ความเสี่ยงน้อยกว่า 1 : 270) 283 ราย คิดเป็น ร้อยละ 90.1 ผลการตรวจเป็นบวกโดยมีความเสี่ยงต่อภาวะทารกกลุ่มอาการดาวน์ 28 ราย คิดเป็นร้อยละ 8.9 ส่วนที่เหลือเป็นผลบวกต่อภาวะ neural tube defect

ตารางที่ 2 ผลการตรวจทางชีวเคมี

	จำนวน (ร้อยละ)
จำนวนผู้ได้รับการคัดกรองทั้งหมด	314
จำนวนผู้ได้รับการตรวจทางชีวเคมี	314 (100)
PAPP-A plus free beta hCG	100 (31.8)
PAPP-A plus free beta hCG positive	12 (12.0)
MSAFP plus free beta hCG	214 (68.2)
MSAFP plus free beta hCG positive	16 (7.5)
สรุปผลการตรวจทางชีวเคมีเป็นบวก	28 (8.9)
Trisomy 21	1 (3.5)

สตรีตั้งครรภ์ที่มีผลคัดกรองเป็นบวกทุกรายได้รับคำแนะนำให้ตรวจน้ำคร่ำเพื่อการวินิจฉัยก่อนคลอด ผลการตรวจพบภาวะ trisomy 21 จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 3.2) โดยเป็นสตรีตั้งครรภ์อายุน้อยกว่า 35 ปี และไม่มีประวัติเสี่ยงซึ่งได้ตรวจทางชีวเคมีอย่างเดี่ยวเนื่องจากมาฝากครรภ์ช้า มารดาตัดสินใจยุติการตั้งครรภ์

ตารางที่ 3 ผลการศึกษาเปรียบเทียบข้อมูลภาพรวม กลุ่มความเสี่ยงสูง และกลุ่มความเสี่ยงต่ำ

	ข้อมูลรวม (ร้อยละ)	อายุ > 35 ปี (ร้อยละ)	อายุ < 35 ปี (ร้อยละ)
จำนวนผู้ฝากครรภ์	4038	582	3456
จำนวนผู้คัดกรอง	314 (7.8)	81 (13.9)	233 (6.7)
NT + biochemical test	123 (39.2)	35 (43.2)	88 (37.7)
NT + biochemical test positive	17 (13.8)	11 (31.4)	6 (6.8)
biochemical test	191 (60.8)	46 (56.8)	145 (62.2)
biochemical test positive	13 (6.8)	6 (13.0)	7 (4.8)
สรุปผลคัดกรองเป็นบวก	30 (9.6)	17 (21.0)	13 (5.6)
trisomy 21	1	0	1

2. กลุ่มสตรีตั้งครรภ์ที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี ณ วันกำหนดคลอด (high risk group)

ในสตรีตั้งครรภ์ที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี ณ วันกำหนดคลอด มีอายุเฉลี่ย 36.6 ปี (35-48) ทุกรายได้รับคำปรึกษาเพื่อรับการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด มีสตรีตั้งครรภ์ที่เลือกการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดด้วยการตรวจน้ำคร่ำจำนวน 401 ราย คิดเป็นร้อยละ 68.9 ตรวจพบภาวะทารกกลุ่มอาการดาวน์ (trisomy 21) 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 0.5 (1: 201) ของการตรวจน้ำคร่ำ

สตรีตั้งครรภ์ที่มีอายุมากกว่า หรือเท่ากับ 35 ปี ณ วันกำหนดคลอด จำนวน 81 ราย ขอเลือกวิธีการตรวจคัดกรองโดยจำนวน 35 ราย คิดเป็นร้อยละ 43.2 ได้รับการตรวจทั้ง nuchal translucency และการตรวจทางชีวเคมี ส่วนที่เหลือได้รับการตรวจทางชีวเคมีอย่างเดียวเนื่องจากมาฝากครรภ์ที่อายุครรภ์มากกว่า 14 สัปดาห์

กลุ่มที่เหลือปฏิเสธหรือรับการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดหรือมาฝากครรภ์ที่อายุครรภ์ล่าช้าเกินกว่าจะทำการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดได้

ผลการตรวจคัดกรองในสตรีตั้งครรภ์ที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี ณวันกำหนดคลอด

ผลการตรวจคัดกรองโดยการวัดค่า nuchal translucency พบว่า จากผู้รับการตรวจคัดกรองที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี ณ วันกำหนดคลอด จำนวน 35 ราย มีค่าเฉลี่ยของค่า nuchal translucency เท่ากับ 1.53 มม. ค่า SD เท่ากับ 0.64 และมีผู้มีค่า nuchal translucency มากกว่าหรือเท่ากับ 3 มม. จำนวน 1 ราย คิดเป็นร้อยละ 1.2

ในกลุ่มนี้เมื่อตรวจทางชีวเคมีเพิ่มเติมพบว่ามีผู้ผลการตรวจคัดกรองทางชีวเคมีให้ผลบวกจำนวน 10 รายไม่มีรายใดให้ผลบวกทั้งสองอย่าง จึงมีผลบวกจากการตรวจคัดกรองชนิดใดชนิดหนึ่งรวม 11 ราย คิดเป็นร้อยละ 31.4

ส่วนในกลุ่มที่คัดกรองชีวเคมีอย่างเดียวจำนวน 46 ราย พบให้ผลบวกจากการคัดกรองจำนวน 6 ราย คิดเป็นร้อยละ 13.0

สรุปรวมผลการตรวจคัดกรองทั้งสองกลุ่มพบว่ามีสตรีตั้งครรภ์ที่ให้ผลการตรวจคัดกรองเป็นบวกจำนวน 17 ราย คิดเป็นร้อยละ 21.0 ซึ่งได้รับการเจาะตรวจน้ำคร่ำทั้งหมดไม่พบภาวะทารกกลุ่มอาการดาวน์

สตรีตั้งครรภ์ในกลุ่มนี้จำนวนทั้งสิ้น 81 ราย สามารถติดตามผลการคลอดบุตรทั้งจากการติดตามเวชระเบียนและจากการติดตามทางโทรศัพท์สอบถามได้จำนวน 65 ราย คิดเป็นร้อยละ 80.2 ทั้งหมดไม่พบความผิดปกติ

3. กลุ่มสตรีตั้งครรภ์ที่มีน้อยกว่า 35 ปี ณ วันกำหนดคลอด และไม่มีความเสี่ยงอื่นๆ (low risk group)

ในสตรีตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยงต่ำ จำนวน 3456 ราย มีอายุเฉลี่ย 25.2 (14 - 34 ปี) จำนวน 233 ราย (ร้อยละ 6.7) ตัดสินใจรับการตรวจคัดกรอง โดยจำนวน 88 ราย คิดเป็นร้อยละ 37.7 ได้รับการตรวจทั้ง nuchal translucency และการตรวจทางชีวเคมี ส่วนที่เหลือได้รับการตรวจทางชีวเคมีอย่างเดียวเนื่องจากมาฝากครรภ์ที่อายุครรภ์มากกว่า 14 สัปดาห์

ผลการตรวจคัดกรองในสตรีตั้งครรภ์กลุ่มความเสี่ยงต่ำ

ผลการตรวจคัดกรองโดยการวัดค่า nuchal translucency พบว่าค่าเฉลี่ยของค่า nuchal translucency เท่ากับ 1.58 ค่า SD

เท่ากับ 0.59 และมีผู้มีค่า nuchal translucency มากกว่าหรือเท่ากับ 3 จำนวน 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 2.3

ในกลุ่มนี้เมื่อตรวจทางชีวเคมีเพิ่มเติมพบว่าผู้มีผลการตรวจคัดกรองทางชีวเคมีให้ผลบวกจำนวน 5 ราย โดยมี 1 รายให้ผลบวกทั้งสองอย่าง จึงมีผลบวกจากการตรวจคัดกรองชนิดใดชนิดหนึ่งรวม 6 ราย คิดเป็นร้อยละ 6.8

ส่วนในกลุ่มที่คัดกรองชีวเคมีอย่างเดียวจำนวน 145 ราย พบให้ผลบวกจากการคัดกรองจำนวน 7 ราย คิดเป็นร้อยละ 4.8

เมื่อรวมผลการตรวจคัดกรองทั้งหมดที่ทำในกลุ่มความเสี่ยงต่ำจำนวน 233 รายนี้ พบว่า มีผลการตรวจคัดกรองเป็นบวกจำนวน 13 ราย คิดเป็นร้อยละ 5.6 ซึ่งได้รับการเจาะตรวจน้ำคร่ำทั้งหมด ผลพบ trisomy 21 จำนวน 1 ราย ซึ่งมารดาตัดสินใจยุติการตั้งครรภ์

สตรีในกลุ่มนี้ที่ตั้งครรภ์ต่อไป จำนวน 232 ราย สามารถติดตามผลการคลอดบุตรทั้งจากการติดตามเวชระเบียนและจากการติดตามทางโทรศัพท์สอบถามได้จำนวน 152 ราย คิดเป็นร้อยละ 65.5 พบความผิดปกติเป็นทารกกลุ่มอาการดาวน์จำนวน 1 ราย ซึ่งเป็นสตรีตั้งครรภ์ที่อายุน้อยกว่า 35 ปี และได้รับการตรวจคัดกรองการตรวจทางชีวเคมีอย่างเดียว

4. ข้อมูลทารกกลุ่มอาการดาวน์

จากข้อมูลของโรงพยาบาลอุดรธานี ในช่วงระหว่างปี 2548 - 2550 ตรวจพบทารกกลุ่มอาการดาวน์จำนวน 18 ราย จากจำนวนทารกเกิดมีชีพทั้งหมดจำนวน 15,382 ราย คิดเป็นความชุก 11.7 : 10,000 (1 : 854) ทารกมีชีพ โดย 3 ราย เป็นการตรวจพบจากการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดและได้รับการยุติการตั้งครรภ์ทั้งหมด คิดเป็นอัตราการตรวจพบร้อยละ 16.7 โดย 2 รายพบในสตรีตั้งครรภ์อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี ณ วันกำหนดคลอด อีก 1 รายเป็นสตรีตั้งครรภ์ที่มีอายุน้อยกว่า 35 ปีซึ่งมีผลการตรวจคัดกรองทางชีวเคมีให้ผลบวก และมีสตรีตั้งครรภ์ที่มีผลคัดกรองทางชีวเคมีให้ผลลบ แต่มีบุตรเป็นทารกกลุ่มอาการดาวน์ 1 ราย

เมื่อนำมาวิเคราะห์ค่าผลการตรวจคัดกรองทางชีวเคมีของการศึกษานี้พบว่า มีค่าอัตราการตรวจพบ (detection rate) ร้อยละ 50 ค่าความจำเพาะ ร้อยละ 91.4 ค่าพยากรณ์ผลบวก 3.6 ค่าพยากรณ์ลบร้อยละ 99.6 มีค่าผลบวกลวง ร้อยละ 8.6 และค่าผลลบลวง ร้อยละ 50.0 ส่วนเมื่อวิเคราะห์การตรวจคัดกรองของทางโรงพยาบาลที่ผ่านมา พบว่า มีค่าอัตราการตรวจพบร้อยละ 50 ค่าความจำเพาะ ร้อยละ 90.7 ค่าพยากรณ์ผลบวก 3.3 ค่าพยากรณ์ลบร้อยละ 99.7 มีค่าผลบวกลวง ร้อยละ 9.3 และค่าผลลบลวง ร้อยละ 50.0

วิจารณ์

จากข้อมูลของโรงพยาบาลอุดรธานี พบในระหว่างปี 2548 - 2550 ตรวจพบทารกกลุ่มอาการดาวน์จำนวน 18 ราย จากจำนวนทารกเกิดมีชีพทั้งหมดจำนวน 15382 ราย คิดเป็นความชุก 11.7 : 10,000 (1 : 854) ทารกมีชีพ ซึ่งใกล้เคียงกับรายงานอื่นๆ เช่น รายงานจากโรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์ จังหวัดกรุงเทพฯ พบความชุก 16.3 : 10000 โรงพยาบาลศรีนครินทร์ จังหวัดขอนแก่น พบความชุก 9.7 : 10,000 โดยพบว่าทารกกลุ่มอาการดาวน์เพียง 15 ราย คิดเป็นร้อยละ 83.3 ที่มารดามีอายุขณะคลอดน้อยกว่า 35 ปี ซึ่งใกล้เคียงกับรายงานอื่นๆ ที่พบประมาณร้อยละ 69 - 80⁸⁻¹⁰

จากการวิจัยพบสตรีตั้งครรภ์ที่มาฝากครรภ์ที่คลินิกฝากครรภ์ โรงพยาบาลอุดรธานี ร้อยละ 85.6 มีอายุน้อยกว่า 35 ปี ซึ่งน้อยกว่ารายงานอื่นๆ ที่พบร้อยละ 92.5 - 95^{8-9, 11} อาจเนื่องจากการเป็นโรงพยาบาลศูนย์ที่รับส่งต่อและดูแลสตรีตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยงสูง และจากข้อมูลดังกล่าวหากใช้เกณฑ์อายุอย่างเดียวในการคัดกรองจะมีทารกกลุ่มอาการดาวน์ร้อยละ 83.3 ที่จะไม่ถูกตรวจพบ ในสตรีกลุ่มนี้การตรวจคัดกรองจึงน่าจะเข้ามามีบทบาทเพื่อการตรวจวินิจฉัยภาวะทารกกลุ่มอาการดาวน์

จากการศึกษาครั้งนี้พบว่าสตรีตั้งครรภ์ที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี ณ วันกำหนดคลอด มีร้อยละ 85.2 ที่ได้รับการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด สาเหตุของสตรีที่ไม่ได้รับการตรวจส่วนหนึ่งจากการมาฝากครรภ์ล่าช้า และอีกส่วนมาจากการตัดสินใจของมารดาที่ไม่ต้องการตรวจเนื่องจากต้องการบุตรหรือความกลัวอันตรายจากการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด

จากการศึกษาครั้งนี้สตรีตั้งครรภ์ที่เข้ารับการตรวจน้ำคร่ำที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี ณ วันกำหนดคลอด พบภาวะ trisomy 21 จำนวน 2 ราย คิดเป็น 1 : 291 และความผิดปกติของโครโมโซมอื่นๆ 0 ราย คิดเป็นความผิดปกติของโครโมโซมร้อยละ 2.4 ซึ่งใกล้เคียงกับรายงานโดยทั่วไปซึ่งพบความผิดปกติของโครโมโซมประมาณร้อยละ 1.8-4.5¹²⁻¹⁴

ในการศึกษาครั้งนี้สตรีตั้งครรภ์ที่เข้ารับการตรวจน้ำคร่ำที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี ณ วันกำหนดคลอด จำนวน 81 ราย ตัดสินใจรับการตรวจคัดกรอง เนื่องจากต้องการหลีกเลี่ยงการตรวจน้ำคร่ำ ซึ่งผลการตรวจคัดกรองในกลุ่มนี้พบว่าให้ผลบวกคิดเป็นร้อยละ 21.0 ซึ่งสูงกว่ากลุ่มที่มีอายุน้อยกว่า 35 ปี ที่ให้ผลบวกจากการตรวจคัดกรองเพียงร้อยละ 5.6 ซึ่งเปรียบเทียบรายงานจากโรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์ ซึ่งพบผลการตรวจคัดกรองทางชีวเคมีให้ผลบวกในกลุ่มสตรีตั้งครรภ์อายุน้อยกว่า 35 ปี ร้อยละ 4.1 และในกลุ่มอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปีพบร้อยละ 17.1 พบว่า

มีความใกล้เคียงกัน⁷

จะเห็นได้ว่ามีสตรีตั้งครรภ์อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี ณ วันกำหนดคลอด ร้อยละ 79.0 ที่สามารถหลีกเลี่ยงการเจาะน้ำคร่ำได้โดยใช้วิธีการตรวจคัดกรองแทน อย่างไรก็ตาม การให้คำปรึกษาในสตรีกลุ่มดังกล่าวจำเป็นต้องย้ำถึงค่าผลลบลงจากการตรวจคัดกรอง ซึ่งในการวิจัยครั้งนี้ ก็พบผลลบลงเกิดขึ้นในกลุ่มสตรีที่มีอายุน้อยกว่า 25 ปี จำนวน 1 ราย

สำหรับในกลุ่มสตรีตั้งครรภ์ที่มีอายุน้อยกว่า 35 ปี หรือกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำนั้น ปัญหาของการคัดกรอง ได้แก่ ชนิดของการตรวจคัดกรองที่มีความเหมาะสมที่จะนำมาใช้ โดยอาจใช้เฉพาะเกณฑ์อายุอย่างเดียว ใช้ค่า nuchal translucency อย่างเดียว หรือใช้เกณฑ์อายุร่วมกับการตรวจ nuchal translucency หรือใช้เกณฑ์อายุร่วมกับการตรวจ serum marker หรือใช้เกณฑ์อายุร่วมกับการตรวจวัด nuchal translucency และ maternal serum marker⁶ ซึ่งการตรวจคัดกรองด้วยการวัดค่า nuchal translucency นั้นพบว่า มีค่าใช้จ่ายในการตรวจวัดต่ำกว่า แต่มีข้อจำกัดได้แก่ สตรีตั้งครรภ์ต้องมาฝากครรภ์ที่อายุครรภ์น้อยกว่า 14 สัปดาห์ ต้องการเครื่องตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงที่มีประสิทธิภาพ ปัญหาด้านข้อจำกัดของบุคลากร และเทคนิคการตรวจ รวมทั้งความแตกต่างระหว่างผู้ตรวจแต่ละคน¹⁵

การใช้เกณฑ์การตัดสินใจค่า nuchal translucency ที่ให้ผลบวกต่อการคัดกรองก็มีความแตกต่างกัน โดยมีรายงานการใช้ทั้งค่า 95 percentile ของอายุครรภ์นั้นๆ การใช้ค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 0.5 มิลลิเมตร^{5, 16} และการใช้ค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 3 มิลลิเมตร¹⁷⁻¹⁹ แต่ในการศึกษานี้ใช้ค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 3 มิลลิเมตร ถือเป็นกลุ่มความเสี่ยงสูง ซึ่งมีรายงานพบว่าหากวัด nuchal translucency หนาจะมีโอกาสเป็นทารกกลุ่มอาการดาวน์ประมาณร้อยละ 25-30 และหากวัดค่า nuchal translucency บางจะมีโอกาสเป็นทารกกลุ่มอาการดาวน์ประมาณร้อยละ 0.5¹⁷⁻¹⁹ จากการศึกษาในครั้งนี้ยังไม่พบทารกที่วัดความหนาของ nuchal translucency มากกว่า 3 มิลลิเมตร รายใดเป็นทารกกลุ่มอาการดาวน์ ซึ่งน่าจะเกิดจากขนาดของกลุ่มตัวอย่างยังน้อยอยู่

ส่วนการตรวจคัดกรองโดยใช้ค่าทางชีวเคมี สามารถตรวจได้ในอายุครรภ์จนถึง 20 สัปดาห์ และไม่มีข้อจำกัดด้านบุคลากร เนื่องจากสามารถส่งต่อเพื่อตรวจยังห้องปฏิบัติการได้ แต่มีข้อจำกัดด้านค่าใช้จ่าย ทำให้สตรีตั้งครรภ์ตัดสินใจรับการตรวจน้อยกว่า โดยในการศึกษานี้มีผู้รับการตรวจเพียงร้อยละ 6.7 ของสตรีตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยงต่ำทั้งหมด

การตรวจคัดกรองทั้งสองชนิดยังมีปัญหาด้านค่าอัตรา การตรวจพบ และผลบวกลวง โดยพบว่ารายงานการใช้ค่า nuchal translucency ที่เกณฑ์ 3 มิลลิเมตร ให้ค่าอัตราการตรวจพบร้อยละ 58.3 - 90.0 และผลบวกลวงร้อยละ 0.7 - 4.2^{17, 20-24}

ส่วนค่าทางชีวเคมี พบว่า รายงานจากโรงพยาบาลรามาริบัติโดยใช้ค่า maternal serum alpha fetoprotein ร่วมกับ free beta hCG มีอัตราการตรวจพบร้อยละ 67.8 โดยมีผลบวกลวง ร้อยละ 8.2 ซึ่งใกล้เคียงกับการใช้ triple marker โดยเพิ่มค่า estriol ซึ่งให้ค่าอัตราการตรวจพบร้อยละ 68.9 และอัตราผลบวกลวงร้อยละ 8.7 ซึ่งการศึกษานี้ในครั้งนี้ใน ระยะแรกของการศึกษามีการตรวจค่า serum estriol ด้วย แต่ต่อมาได้ตัดออกคงเหลือแต่เพียง alpha fetoprotein และ free beta hCG เท่านั้น

จากการศึกษาพบผลการคัดกรองโดยค่าชีวเคมีให้ผลบวกร้อยละ 8.9 ซึ่งใกล้เคียงกับรายงานจากโรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์ กรุงเทพฯ⁷ ซึ่งพบผลการคัดกรองให้ผลบวกร้อยละ 7.1 แต่มีอัตราการตรวจพบภาวะทารกกลุ่มอาการดาวน์เพียงร้อยละ 50 และผลบวกลวงร้อยละ 8.6 ซึ่งแตกต่างจากรายงานของโรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์ ซึ่งพบอัตราการตรวจพบถึงร้อยละ 83 ผลบวกลวง ร้อยละ 7.5 ซึ่งน่าจะเป็นผลมาจากจำนวนกลุ่มตัวอย่างของการศึกษานี้ยังมีจำนวนน้อยอยู่

การใช้ค่า nuchal translucency ร่วมกับการตรวจทางชีวเคมี พบว่า ให้ค่าความไวในการตรวจคัดกรองภาวะทารกกลุ่มอาการดาวน์ได้ดีที่สุด โดยมีรายงานพบว่าการใช้ค่า nuchal translucency อย่างเดียวให้ค่าความไวร้อยละ 75 การใช้ค่าทางชีวเคมีให้ค่าความไวร้อยละ 60 และการใช้ร่วมกันจะให้ค่าความไวถึงร้อยละ 90¹⁷ อย่างไรก็ตามเนื่องจากขนาดตัวอย่างจากการวิจัยครั้งนี้ยังน้อยอยู่ การศึกษารวบรวมข้อมูลเพิ่มเติม น่าจะเป็นประโยชน์ในการบอกความชัดเจนและประโยชน์ของการคัดกรองในกลุ่มเสี่ยง รวมทั้งน่าจะมีการศึกษาเพิ่มเติมถึงความคุ้มค่าในการคัดกรองภาวะนี้ในสตรีตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยงต่ำต่อไป

สรุป

การคัดกรองภาวะทารกกลุ่มอาการดาวน์ในสตรีตั้งครรภ์ โดยใช้การตรวจวัดค่า nuchal translucency ร่วมกับการตรวจทางชีวเคมี ในโรงพยาบาลอุดรธานี เป็นอีกทางเลือกหนึ่งสำหรับสตรีมีครรภ์ ซึ่งพบว่าสามารถตรวจพบภาวะทารกกลุ่มอาการดาวน์ได้ในสตรีกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำ แต่การนำมาใช้โดยทั่วไปในสตรีที่มาฝากครรภ์ทุกรายยังต้องการ การศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Cunningham FG, Grant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC III, Hauth JC, Wenstrom KD. Williams obstetrics. 21st ed . New York : McGraw Hill, 2001; 204-19 : 940-1004 .
 2. ถวัลย์วงศ์ รัตนสิริ. การให้คำปรึกษาเพื่อการส่งเสริมและป้องกันกลุ่มอาการดาวน์. ศรีนครินทร์เวชสาร 2547; 19:261-6 .
 3. สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข. การตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ เพื่อสนับสนุนการควบคุมและป้องกันโรคทางพันธุกรรม “โรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงและกลุ่มอาการดาวน์”. สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์; 2548.
 4. Hsu JJ, Hsieh TT, Soong YK, Spencer K. Comparison of Down syndrome screening strategies in Asians combining serum free beta -hCG and alpha-fetoprotein with maternal age. Prenat Diagn 1997; 17:707-16.
 5. Jon H, Kypros N. First trimester ultrasound screening with nuchal translucency. Prenatal Diagnosis . New York; McGraw Hill, 2006 : 289-308.
 6. สุพัตรา ศิริโชติยะกุล. Down syndrome. ใน : วิบูลพรรณ วิฑิตะดิลก บรรณาธิการ. สูตินรีแพทย์สัมพันธ์. กรุงเทพฯ : โรงพิมพ์บริษัท ทรี-ดีสแกน จำกัด, 2549 : 13-5.
 7. Vachirasisoontara C, Ansakunwat W, Suthantikor C, Prichakas P. Second trimester prenatal screening for Down syndrome in thai pregnant women using alpha-fetoprotein and free beta hCG. Thai J Obstet Gynaecol 2003; 15:69-77.
 8. Haddow JE, Palomaki GE. Prenatal screening for Down syndrome. In : Simpson JL, Elias S. Essentials of prenatal diagnosis, 1st eds, New York; Churchill Livingstone Inc 1993:185-97.
 9. Haddow JE, Palomaki GE, Knight GJ ,Cunningham GC, Lustig LS, Boyd PA. Reducing the need for amniocentesis in women 35 years of age or older with serum markers for screening. N Engl J Med 1994; 330:1114-8 .
 10. Lopez PM, Stone D, Gilmour H. Epidemiology of Down syndrome in a Scottish city. Paed Perinat Epidemiol 1995; 9:331-40 .
 11. Olsen CL, Cross PK, Gensburg LJ, Hughes JP. The effect of prenatal diagnosis, population prevalence of Down syndrome in New York State, 1983-1992. Prenat Diagn 1996; 16:991-1002.
 12. Wanapirak C,Tongsong T, Sirivatanapa P. Mid - trimester amniocentesis : experience of 2040 cases. Thai J Obstet Gynaecol 1997; 9:269-75.
 13. Suwanrath C, Kor-anantakul O, Leetanaporn R, Suntharasaj T, Liabsuetrakul T, Ratanapruksachai R. Genetic amniocentesis : 10 years experience at Songklanagarind Hospital. Thai J Obstet Gynaecol 1999; 11:105-9.
 14. Chaiworapongsa T, Ketupanya A, Muttamara S, Vuthiwong C. Genetic amniocentesis for prenatal diagnosis at Pramongkutklao Hospital : a six -years report. Thai J Obstet Gynaecol 1999 : 11:209-16.
 15. Suntharasaj T, Ratanasiri T, Chanprapaph P, Kengpol P, Koranantakul O, Leetanaporn R, et al. Variability of nuchal translucency measurement : a multicenter study in Thailand. Gynecol Obstet Invest 2005; 60:201-5.
 16. Panburana P, Jaovisidh A, Ajijmakorn S, Tungkajiwagoon P. Nuchal translucency in normal fetuses in a Thai population.J Med Assoc Thai’ 2002; 85:245-9.
 17. Audibert F, Dommergues M, Benattar C,Taieb J, Thalabard JC, Frydman R. Screening for Down syndrome using first- trimester ultrasound and second-trimester maternal serum markers in a low risk population; a prospective longitudinal study. Ultrasound Obstet Gynecol 2001; 18:26-31.
 18. Nicolaidis KH, Brizot KL, Snijders RJ. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for fetal trisomy in the first trimester of pregnancy. Br J Obstet Gynecol 1994; 101:782-6.
 19. Pandya PP, Brizot ML, Kuhn P, Snijders RJ, Nicolaidis KH. First - trimester fetal nuchal translucency thickness and risk for trisomies. Obstet Gynecol 1994;84:420-3.
 20. Szabo J, Gellen J, Szemere G. First trimester ultrasound screening for fetal aneuploidies in women over and under 35 years of age. Ultrasound Obstet Gynecol 1995; 5:161-3.
 21. Taipale P, Hillesmaa V,Salonen R.Increased nuchal translucency as a marker for fetal chromosomal defects.N Engl J Med 1997; 337:1654-8.
 22. Pajkrt E, van Lith JMM, Mol BWJ. Screening for Down syndrome by fetal nuchal translucency measurement in a general obstetric population. Ultrasound Obstet Gynecol 1998; 12:163-9.
 23. Pajkrt E, Mol BWJ, van Lith JMM. Screening for Down syndrome by fetal nuchal translucency measurement in a high risk population. Ultrasound Obstet Gynecol 1998; 12:156-62.
 24. Rozenberg P, Malagrida L, Cuckle H. Down syndrome screening nuchal translucency at 12(+0)-14(+0) weeks and maternal serum markers at 14(+1)-17(+0) weeks: a prospective study.Hum Reprod 2002; 17:1903-8.

