

Analytical Performance ของการตรวจวิเคราะห์ HbA_{1c} ด้วยเครื่อง Point-of-Care Analyzer

Analytical Performance of HbA_{1c} Point-of-Care Analyzer

ศุภนิมิตร สุปุณณ์* และถวัลย์ ฤกษ์งาม

ภาควิชาเทคนิคการแพทย์ คณะเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
ศูนย์รังสิต ตำบลคลองหนึ่ง อำเภอคลองหลวง จังหวัดปทุมธานี 12120

Supanimit Suboon* and Thaval Rerksngarm

Department of Medical Technology, Faculty of Allied Health Sciences, Thammasat University,
Rungsit Centre, Khlong Nueng, Khlong Luang, Pathum Thani 12120

บทคัดย่อ

การตรวจระดับฮีโมโกลบินเอวันซี (HbA_{1c}) เป็นองค์ประกอบที่สำคัญต่อการตัดสินใจในการให้การรักษา การปรับเปลี่ยนแผนการรักษาและการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมของผู้ป่วย ผลการตรวจ HbA_{1c} จึงต้องมีความถูกต้อง แม่นยำ และน่าเชื่อถือ การวิจัยครั้งนี้ผู้วิจัยได้ศึกษา analytical performance ของการวิเคราะห์ HbA_{1c} ด้วยเครื่อง Quo-Lab HbA_{1c} analyzer ซึ่งใช้หลักการ boronate affinity โดยศึกษา precision และ accuracy ตามข้อกำหนดของ CLSI EP5-A2, CLSI EP9-A2, NGSP/IFCC และ ISO 15197: 2011 รวมทั้งทำการประเมิน reportable range และ reference interval ผลการประเมิน precision พบว่าสารควบคุมคุณภาพที่มีความเข้มข้นของ HbA_{1c} 5.6 และ 12.6 % มีค่า % CV ของ device precision 1.90 และ 1.84 % ตามลำดับ ส่วน accuracy มีค่า % bias ที่ระดับ medical decision concentration ของ HbA_{1c} 7 % = 0.67 % และพบว่า reportable range มีค่าอยู่ระหว่าง 3.95-15.35 % และสามารถใช้ค่า reference interval ตามที่บริษัทผู้ผลิตกำหนดมาได้ ผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าเครื่อง Quo-Lab HbA_{1c} analyzer มีคุณภาพตามมาตรฐานที่กำหนดไว้

คำสำคัญ : ฮีโมโกลบินเอวันซี; analytical performance; point-of-care analyzer

Abstract

HbA_{1c} is the most important criterion for determining of glycemic control, which could prevent the progression of the long-term complications of diabetes. Hence, HbA_{1c} point-of-care analyzer should provide both rapid and reliable results. This study was performed to evaluate the analytical performance of HbA_{1c} Point-of-Care analyzer and the Quo-Lab HbA_{1c} analyzer was

*ผู้รับผิดชอบบทความ : supanimeaw@hotmail.com

selected. The device precision and the accuracy were performed according to CLSI EP5-A2, CLSI EP9-A2, NGSP/IFCC and ISO15197: 2011. The reportable range and reference interval were also studied. The results showed the device precision at HbA_{1c} concentration of 5.6 and 12.6 % as % CV was 1.90 and 1.84 % respectively. The % bias at the medical decision concentration of 7 % was 0.67 %. The reportable range of Quo-lab HbA_{1c} analyzer was 3.95-15.35 %, while as the manufacturer reference interval was passed the verification criteria. These results demonstrated that the Quo-Lab HbA_{1c} analyzer was satisfactory by the standard assessment guidelines.

Keywords: analytical performance; Hemoglobin A_{1c}; point-of-care analyzer

1. บทนำ

การตรวจวัดระดับ HbA_{1c} มีความสำคัญต่อการตรวจวินิจฉัย การรักษา และการตรวจติดตาม อีกทั้งยังช่วยในการตัดสินใจในการปรับเปลี่ยนแผนการรักษา และการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมของผู้ป่วยเบาหวาน [1,2] ผลการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการจะต้องมีความถูกต้อง แม่นยำ และความเชื่อถือได้ ซึ่งในปัจจุบันการตรวจวิเคราะห์ระดับ HbA_{1c} มีทั้งการตรวจด้วยเครื่องตรวจวิเคราะห์สารชีวเคมีอัตโนมัติ (automate) และเครื่องมือที่ใช้ในการดูแลผู้ป่วยข้างเตียง (point-of-care analyzer) โดยเฉพาะอย่างยิ่งเครื่อง point-of-care analyzer ที่กำลังเป็นที่นิยมและมีแนวโน้มการใช้งานเพิ่มมากขึ้นในปัจจุบันเนื่องจากสะดวก ใช้งานง่าย และรวดเร็ว แต่ยังมีปัญหาในด้านความถูกต้อง แม่นยำ และความเชื่อถือได้ของการตรวจวิเคราะห์ เนื่องจากนโยบายหรือแนวทางปฏิบัติในระบบการควบคุมคุณภาพยังไม่ครอบคลุมคุณภาพตามเกณฑ์ [3] ดังนั้นการประเมินคุณภาพโดยการทำ analytical performance ของวิธีการตรวจวิเคราะห์ HbA_{1c} ด้วยเครื่อง point-of-care analyzer จึงเป็นประเด็นหนึ่งที่ห้องปฏิบัติการจะต้องตระหนักและให้ความสำคัญเป็นอย่างยิ่ง เพื่อให้ทันกเทคนิคการแพทย์ผู้ปฏิบัติงานมั่นใจในการรายงานผลการวิเคราะห์และป้องกันความผิดพลาดที่อาจเกิดขึ้นกับผล

การตรวจวิเคราะห์เลือดจากผู้ป่วย ซึ่งจะส่งผลต่อการมีคุณภาพชีวิตที่ดีของผู้ป่วย

การศึกษาครั้งนี้ ผู้วิจัยได้ศึกษา analytical performance ของวิธีการตรวจวิเคราะห์ HbA_{1c} ด้วยเครื่อง Quo-Lab HbA_{1c} analyzer เพื่อนำข้อมูลที่ได้มาวางแผนการจัดการคุณภาพการวิเคราะห์ของห้องปฏิบัติการและเพื่อการพัฒนาผลการวิเคราะห์ที่รายงานจากห้องปฏิบัติการให้เป็นผลที่สามารถสะท้อนระดับ HbA_{1c} ของผู้ป่วยอย่างแท้จริงช่วยให้แพทย์สามารถให้การวินิจฉัย รักษา และตรวจติดตามผู้ป่วยอย่างมีประสิทธิภาพ

2. อุปกรณ์และวิธีการ

การศึกษา analytical performance ของวิธีการตรวจวิเคราะห์ HbA_{1c} ด้วยเครื่อง Quo-Lab HbA_{1c} analyzer

2.1 การประเมิน imprecision ของวิธีการตรวจวิเคราะห์โดยการทำตามข้อกำหนดของ The Clinical Laboratory and Standard Institute (CLSI) หัวข้อ EP5-A2 การตรวจวิเคราะห์ HbA_{1c} โดยใช้ control material ที่สามารถ traceable ไปถึง reference method [4-6] ซึ่ง control level 1 มีค่า HbA_{1c} = 5.6 % และ control level 2 มีค่า HbA_{1c} = 12.6 %

การประเมิน imprecision (% CV) จากสูตรต่อไปนี้

$$\text{Repeatability (within-run precision)} = \sqrt{\text{average of within - day variance}}$$

$$\text{Intermediated precision (between-run imprecision)} = \text{SD of day mean}$$

$$\text{Device precision} = \sqrt{\frac{(n-1) \times (S_r)^2 + (S_b)^2}{n}}$$

เมื่อ n = จำนวน replicate ในการ run ซ้ำ

$$(S_r)^2 = \text{repeatability}$$

$$(S_b)^2 = \text{variance ของ day mean}$$

repeatability (within-run precision) เป็นการประเมินความคลาดเคลื่อน (error) ในระยะเวลา short-term imprecision ทำโดยการวิเคราะห์ตัวอย่างซ้ำ ๆ กันภายในเวลาเดียวกัน ทำภายในห้องปฏิบัติการเพียงแห่งเดียว ผู้วิเคราะห์เพียงคนเดียว เครื่องมือที่ใช้มีเพียงเครื่องเดียวและใช้วิธีวิเคราะห์เดียว

intermediated precision (between-run imprecision) เป็นการประเมินความคลาดเคลื่อน (error) ในระยะเวลา long-term imprecision ทำโดยการวิเคราะห์ตัวอย่างซ้ำ ๆ กันเป็นเวลาติดต่อกันหลายวัน ผู้วิเคราะห์หลายคน เครื่องมือหลายเครื่อง และใช้วิธีวิเคราะห์หลายวิธี

device precision เป็นความคลาดเคลื่อน (error) ที่ได้จากการคำนวณที่ได้จากทั้ง repeatability (within-run precision) และ intermediated precision (between-run imprecision)

การทำ analytical performance จะทำทั้ง repeatability (within-run precision) และ intermediated precision (between-run imprecision) ถึงแม้ว่า repeatability (within-run precision) จะไม่สะท้อนความเป็นจริงของการปฏิบัติงานประจำแต่ยังจำเป็นต้องทำด้วย เพราะเป็นการพิสูจน์ precision ขั้นพื้นฐานของวิธีการวิเคราะห์

2.2 การประเมิน inaccuracy ของวิธีการตรวจวิเคราะห์โดยการทำ comparison experiment ตาม

ข้อกำหนดของ The Clinical Laboratory and Standard Institute (CLSI) หัวข้อ CLSI EP9-A2 โดยการศึกษา inaccuracy ของ HbA_{1c} ใช้ตัวอย่างทดสอบจำนวน 40 ตัวอย่าง ตามข้อกำหนดของ National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP)/International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) และ ISO 15197: 2011 [7-9] โดยคำนวณค่า % bias ของเครื่อง Quo-Lab HbA_{1c} analyzer กับผลการวิเคราะห์ที่ได้จากเครื่อง Mindray BS-400 chemistry analyzer ซึ่งใช้หลักการ enzymatic assay method ที่ระดับความเข้มข้นที่มีความสำคัญทางคลินิก (medical decision concentration) ของ HbA_{1c} = 7 %

การประเมิน inaccuracy โดยใช้หลักการเปรียบเทียบที่ต้องการประเมิน (test method) กับวิธีการมาตรฐาน (reference method) ซึ่งเป็นวิธีที่ยอมรับตามมาตรฐานสากล ในทางปฏิบัติของห้องปฏิบัติการเวชศาสตร์สาธารณสุขส่วนใหญ่จะไม่มีวิธี reference method จึงมักจะทำการเปรียบเทียบกับวิธีที่ดีที่สุดที่หาได้ หรือทำการเปรียบเทียบกับวิธีที่ใช้ในงานประจำ ซึ่งวิธีการวิเคราะห์จะต้องผ่านการประเมิน analytical performance verification ตามเกณฑ์มาตรฐาน โดยประเมิน imprecision (% CV) ตามข้อกำหนด EP15-A2 และการประเมิน inaccuracy (% bias) ที่ได้สามารถแสดงการสอบกลับไปยังระบบ

มาตรฐานสากลได้ (unbroken traceability chain) การประเมิน inaccuracy (% bias) จากสูตรต่อไปนี้

$$\% \text{bias} = \frac{|\text{Assayed value} - \text{Assigned value}|}{\text{Assigned value}} \times 100$$

2.3 การประเมิน reportable range ของวิธีการตรวจวิเคราะห์ HbA_{1c} โดยการทำให้ reportable range verification ซึ่งทำโดยใช้ตัวอย่างจำนวน 5 ตัวอย่าง ที่มีความห่างของแต่ละระดับความเข้มข้นที่เท่า ๆ กัน โดยเจือจางตัวอย่างที่มีความเข้มข้นสูงด้วยตัวอย่างความเข้มข้นต่ำในอัตราส่วนต่าง ๆ กัน แล้วนำผลการวิเคราะห์มา plot กราฟเพื่อสร้าง tolerance polygon โดยใช้ค่า TE_a ของวิธีการตรวจวิเคราะห์จากแหล่งอ้างอิงที่แตกต่างกัน [10]

2.4 การประเมิน reference interval (RI) โดยใช้ตัวอย่างบุคคลที่มีสุขภาพแข็งแรงไม่มีปัจจัยเสี่ยงต่อโรคเบาหวานตามเกณฑ์คัดกรองโรคเบาหวานของสมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทย จำนวน 40 ราย โดยแบ่งเป็นชาย 20 คน และหญิง 20 คน นำผลการวิเคราะห์ที่ได้มาประเมินตามข้อกำหนดของ CLSI C28-A2 [11]

2.5 การคำนวณค่า Sigma metric โดยใช้ค่า TE_a, % CV และ % bias คำนวณตามสูตร Sigma metric นำค่า Sigma metric มาประเมินมาตรฐานคุณภาพของวิธีวิเคราะห์และใช้ Westgard rule of thumb เป็นเกณฑ์ในการพิจารณา quality control procedure (control rules, จำนวน control measurement (N) และ run (R) ที่เหมาะสมสำหรับการตรวจวิเคราะห์ [12]

การคำนวณ Sigma metric จากสูตรต่อไปนี้

$$\text{Sigma metric} = \frac{\text{TE}_a - \% \text{Bias}}{\% \text{CV}}$$

เมื่อ TE_a = allowable total error และ CV = coefficient of variation

3. ผลการวิจัย

การศึกษา analytical performance ของวิธีการตรวจวิเคราะห์ระดับ HbA_{1c} ด้วยเครื่อง Quo-Lab HbA_{1c} analyzer พบว่าการประเมิน imprecision ตามข้อกำหนดของ CLSI EP5-A2 สารควบคุมคุณภาพระดับที่ 1 ความเข้มข้น 5.6 % มีค่า % CV ของการประเมิน repeatability (within-run precision) = 1.28 % และค่า % CV ของการประเมิน intermediated precision (between-day precision) = 1.67 % และค่า % CV ของ device precision = 1.90 % ส่วนสารควบคุมคุณภาพระดับที่ 2 ความเข้มข้น 12.6 % มีค่า % CV ของการประเมิน repeatability (within-run precision) = 0.72 % และค่า % CV ของการประเมิน Intermediated precision (between-day precision) = 1.77 % และค่า % CV ของ device precision = 1.84 % เมื่อพิจารณาตามข้อกำหนดของ NGSP/IFCC ซึ่งกำหนดให้ CV < 2 เครื่องวัด HbA_{1c} นี้อยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ ดังแสดงในตารางที่ 1

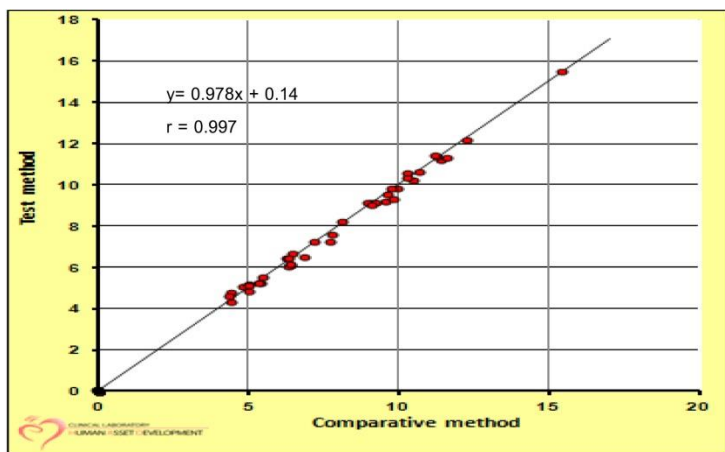
ตารางที่ 1 ผลประเมิน imprecision (% CV) วิธีการวิเคราะห์ HbA_{1c} ด้วยเครื่อง Quo-Lab HbA_{1c} analyzer

Precision performance	สารควบคุมคุณภาพระดับที่ 1 ความเข้มข้น 5.6 %	สารควบคุมคุณภาพระดับที่ 2 ความเข้มข้น 12.6 %
	% CV	% CV
Repeatability	1.28 %	0.72 %
Between-day	1.67 %	1.77 %
Device precision	1.90 %	1.84 %

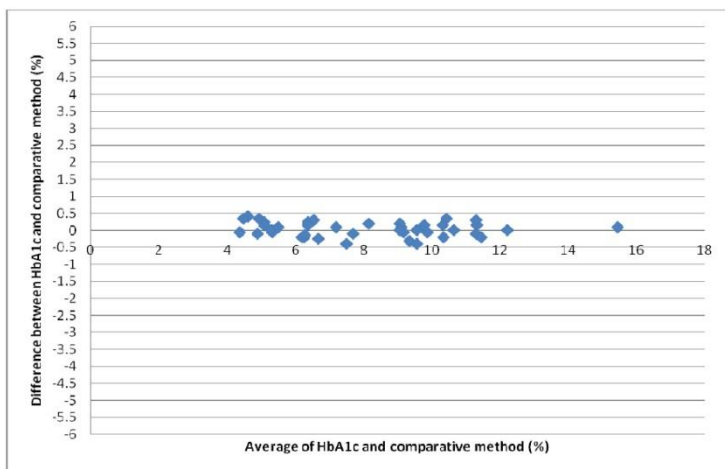
การศึกษา accuracy ของวิธีการตรวจวิเคราะห์ HbA_{1c} ด้วยเครื่อง Quo-Lab HbA_{1c} analyzer โดยใช้ตัวอย่าง จำนวน 40 ตัวอย่าง ซึ่งมี

ระดับความเข้มข้นของ HbA_{1c} ครอบคลุมตามข้อกำหนดของ NGSP/IFCC และ ISO 15197: 2011 ผลการศึกษา comparison experiment ตามข้อกำหนดของ CLSI EP9-A2 เมื่อวิเคราะห์ผลการวัดค่า HbA_{1c} ด้วยเครื่อง Quo-Lab HbA_{1c} analyzer เปรียบเทียบกับค่า plasma glucose ที่วัดได้จากเครื่อง Mindray BS-400 chemistry analyzer ของห้องปฏิบัติการจากกราฟ scatter plot พบว่ามีค่า correlation coefficient (r) = 0.997 มี slope = 0.987 และ ค่า y-intercept = 0.14 ดังแสดงในรูปที่ 1 เมื่อนำมาพิจารณาด้วย Bland-Altman plot ดัง

แสดงในรูปที่ 2 พบว่าเครื่อง Quo-Lab HbA_{1c} analyzer ผ่านการประเมินในระดับที่ยอมรับได้เนื่องจาก 100 % ของจำนวนผลการทดสอบมีค่าอยู่ระหว่างช่วง ± 6 % ซึ่งมากกว่าหรือเท่ากับ 95 % ของจำนวนการทดสอบทั้งหมด และคำนวณค่า % bias ที่ระดับ medical decision concentration ของ HbA_{1c} 7 % ได้ค่า % bias = 0.67 % เมื่อนำค่า % CV และ % bias มาคำนวณค่า total error (TE) ได้ค่า = 4.47 % ซึ่งน้อยกว่าที่ NGSP/IFCC กำหนดให้ค่า TE < 6 %



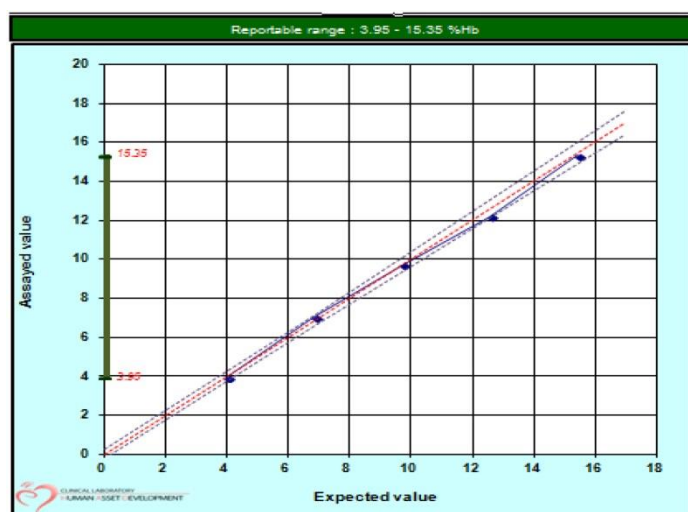
รูปที่ 1 กราฟ scatter plot ของการทำ method comparison เพื่อหา accuracy ของวิธีการตรวจวิเคราะห์ HbA_{1c} ด้วยเครื่อง Quo-Lab HbA_{1c} analyzer และเครื่อง Mindray BS-400 chemistry analyzer



รูปที่ 2 กราฟ Bland-Altman plot ของการทำ method comparison เพื่อหา accuracy ของวิธีการตรวจวิเคราะห์ HbA_{1c} ด้วยเครื่อง Quo-Lab HbA_{1c} analyzer และเครื่อง Mindray BS-400 chemistry analyzer

การประเมิน reportable range ของวิธีการตรวจวิเคราะห์ระดับ HbA_{1c} ด้วยเครื่อง Quo-Lab HbA_{1c} analyzer โดยการทำให้ reportable range verification [10] และใช้ค่า TE_a ของวิธีการตรวจวิเคราะห์จากแหล่งอ้างอิงที่แตกต่างกัน เพื่อสร้าง tolerance polygon เมื่อพิจารณา reportable range จากค่า assayed value ในช่วงจุดของกราฟที่

ไม่หลุดออกนอก tolerance polygon อย่างไรก็ตาม ช่วงของ tolerance polygon จะแคบหรือกว้างขึ้นอยู่กับ การกำหนดค่า TE_a ถ้าค่า TE_a มาก ค่า tolerance polygon ก็จะกว้างตามไปด้วย จากการศึกษาค่า TE_a จากทุกแหล่งอ้างอิง มีค่า reportable range อยู่ระหว่าง 3.95-15.35 % ซึ่งค่าอ้างอิงที่บริษัทผู้ผลิตอ้างอิงอยู่ระหว่าง 4.00-15.00 % ดังแสดงในรูปที่ 2



รูปที่ 3 ผลประเมิน reportable range ของวิธีการวิเคราะห์ HbA_{1c} ด้วยเครื่อง Quo-Lab HbA_{1c} analyzer

ตารางที่ 2 ผลการ verify ค่า reference interval วิธีการตรวจวิเคราะห์ HbA_{1c} ด้วยเครื่อง Quo-Lab HbA_{1c} analyzer

ช่วงค่า HbA _{1c} (%)	จำนวนตัวอย่าง	ร้อยละตัวอย่าง
4.0-4.5	6	15
4.6-5.1	15	37.5
5.2-5.7	16	40
>5.7	3	7.5
รวม	40	100

การศึกษา reference interval (RI) ของวิธีการตรวจวิเคราะห์ HbA_{1c} ด้วยเครื่อง Quo-Lab HbA_{1c} analyzer จากตัวอย่างของบุคคลที่มีสุขภาพ

แข็งแรงที่มาตรวจสุขภาพประจำปีที่แผนกตรวจสุขภาพ โรงพยาบาลวงใหญ่ จังหวัดขอนแก่น จำนวน 40 คน ซึ่งแบ่งเป็นหญิง 20 คน และชาย 20 คน พบว่าผลการวิเคราะห์ 7.5 % อยู่นอกช่วงค่าอ้างอิงที่ประเมิน แสดงว่าผ่านเกณฑ์การประเมิน (pass) เนื่องจากค่าดังกล่าวน้อยกว่า 10 % ดังนั้นจึงสามารถใช้ค่า reference interval ตามที่บริษัทผู้ผลิตกำหนดอยู่ระหว่าง 4.0-5.7 % ดังแสดงในตารางที่ 2

ผลการศึกษาค่า Sigma metric ของเครื่อง Quo-Lab HbA_{1c} analyzer โดยใช้ค่า imprecision (% CV) และค่า inaccuracy (% bias) ที่ได้จากการประเมิน analytical performance verification ของวิธีการตรวจวิเคราะห์ HbA_{1c} เพื่อให้ครอบคลุมกระบวนการตรวจวิเคราะห์ทั้งกระบวนการ ในการ

คำนวณค่า Sigma metric จึงใช้ค่า device imprecision = 1.90 % ค่า inaccuracy = 0.67 % เนื่องจาก CLIA ยังไม่ได้กำหนดค่า TE_a ที่แน่นอนไว้ ดังนั้นเมื่อคำนวณ sigma metric โดยใช้ TE_a ที่กำหนดจากแหล่งอ้างอิงที่แตกต่างกัน พบว่าค่า TE_a = 6 (ตามข้อกำหนด CAP PT 2013) ค่า TE_a = 7 (ตามข้อกำหนด CAP PT 2011) ค่า TE_a = 8 (ตามข้อกำหนด CAP PT 2010) ค่า TE_a = 10 (ตาม

ข้อกำหนด CAP PT 2009) ค่า TE_a = 14 (ตาม Clinical Decision Interval) และค่า TE_a = 18 (ตามข้อกำหนดของ Rilibak) เมื่อคำนวณแล้วจะได้ค่า Sigma metric = 2.81, 3.33, 3.86, 4.91, 7.02 และ 9.13 ตามลำดับ แสดงให้เห็นว่า TE_a ที่มากจะทำให้ได้ค่า Sigma metric ที่เพิ่มขึ้นเช่นกัน [13,14] ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ผลการประเมิน Sigma metric ของวิธีการตรวจวิเคราะห์ HbA_{1c} ด้วยเครื่อง Quo-Lab HbA_{1c} analyzer

source	TE_a	% CV	TE	Sigma metric
CAP PT 2013	6 %	1.90	4.47	2.81
CAP PT 2011	7 %	1.90	4.47	3.33
CAP PT 2010	8 %	1.90	4.47	3.86
CAP PT 2009	10 %	1.90	4.47	4.91
Clinical Decision Interval	14 %	1.90	4.47	7.02
Rilibak	18 %	1.90	4.47	9.13

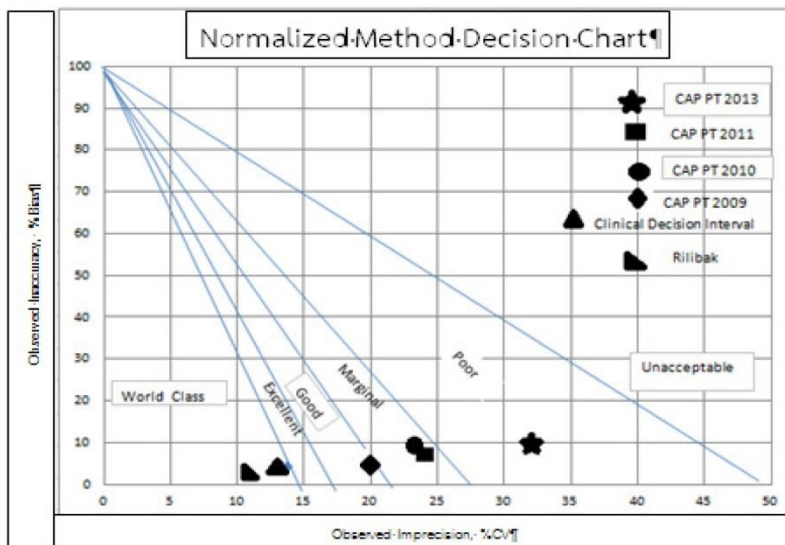
College of American Pathologists (CAP) PT (proficiency testing) ได้ทดสอบคุณภาพของวิธีการตรวจวิเคราะห์ HbA_{1c} ในทุก ๆ ปี เพื่อกำหนดค่า allowable total error (TE_a) โดยในแต่ละปี CAP PT จะกำหนดค่า TE_a ให้มีค่าลดลงอย่างต่อเนื่อง เพราะจากการเพิ่มขึ้นหรือลดลงของค่า HbA_{1c} 0.5 % ตามหน่วย NGSP จะมีผลต่อเปลี่ยนแปลงการรักษาผู้ป่วยเบาหวาน ดังนั้นจึงต้องกำหนดค่า TE_a ให้เหมาะสมเพื่อให้การตรวจ HbA_{1c} มีคุณภาพและประโยชน์อย่างแท้จริง

ผลการประเมินคุณภาพของวิธีการตรวจวิเคราะห์ เมื่อใช้ค่า TE_a = 6 ที่กำหนดโดย CAP PT 2013 ซึ่งเป็นข้อกำหนดที่ออกมาครั้งล่าสุด จะได้ค่า Sigma metric = 2.81 เมื่อใช้พิจารณาตามมาตรฐาน

คุณภาพของการวิเคราะห์ HbA_{1c} ด้วย method decision chart พบว่ามีคุณภาพอยู่ในระดับ poor เพราะเป็นค่า Sigma metric ที่ต่ำ แสดงให้เห็นว่าควรจะพัฒนาวิธีการตรวจวิเคราะห์ให้ดียิ่งขึ้น เมื่อคำนวณค่า Sigma metric โดยเปลี่ยนค่า TE_a ให้เป็น 7 % และ 8 % จะได้ค่า Sigma metric = 3.33 และ 3.86 ตามลำดับ ซึ่งมาตรฐานคุณภาพของการวิเคราะห์ HbA_{1c} จาก method decision chart พบว่ามีคุณภาพอยู่ในระดับ marginal ซึ่งแสดงให้เห็นว่า analytical performance จะอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ตามมาตรฐานสากล ก็ยังต้องเพิ่มความระมัดระวังในการควบคุมคุณภาพด้วยการใช้ maximum QC procedure โดยเฉพาะอย่างยิ่งการทำ non-statistical QC procedure ร่วมด้วย เช่น

การทำ preventive maintenance อย่างเต็มที่ การทำ functional check ของเครื่องให้ถี่ขึ้น ตลอดจนต้องหมั่นทำ performance validation check และใช้ผู้ปฏิบัติงานที่มีความชำนาญในการวิเคราะห์ หากเลือกใช้ $TE_a = 10\%$ จะทำให้ได้ค่า Sigma metric = 4.91 มาตรฐานคุณภาพของการวิเคราะห์ HbA_{1c} จาก method decision chart พบว่ามีคุณภาพอยู่ในระดับ good ซึ่งสามารถใช้ control procedure คือ single 2.5s rule และ number of control measurement (N) เท่ากับ 2 ถึง 4 และถ้าหากเลือกใช้ TE_a ที่กำหนดโดย Clinical Decision

Interval และ Rilibak = 14 และ 18 % จะได้ค่า Sigma metric = 7.02 และ 9.13 ตามลำดับ มาตรฐานคุณภาพของการวิเคราะห์ HbA_{1c} จาก method decision chart พบว่ามีคุณภาพอยู่ในระดับ world class สามารถควบคุมคุณภาพได้ด้วย single-rule คือ 3.0s หรือ 3.5s และ number of control measurement (N) เท่ากับ 2 ดังแสดงในรูปที่ 4 ดังนั้นการที่จะนำค่า Sigma metric มาใช้ในการประเมินคุณภาพของเครื่องวิเคราะห์จะต้องตรวจสอบค่า TE_a ที่ใช้ในการคำนวณด้วย



รูปที่ 4 normalized method decision chart ของการประเมิน analytical performance วิธีการตรวจวิเคราะห์ HbA_{1c} ด้วยเครื่อง Quo-Lab HbA_{1c} analyzer

4. วิจัยและสรุป

การประเมิน inaccuracy ของวิธีวิเคราะห์ในการศึกษาครั้งนี้ใช้ comparison experiment ในการหาค่า % bias อย่างไรก็ตาม วิธีการหาค่า % bias ยังสามารถหาได้จากวิธีอื่น ๆ อีก เช่น ใช้ EQA จากองค์กรที่มี traceability chain หรือใช้ certified reference material ที่มี traceability chain ถึง reference method ซึ่งควรมีการศึกษาเปรียบเทียบความแตกต่างค่า % bias ที่ได้ในแต่ละวิธีว่ามีความ

แตกต่างกันหรือไม่อย่างไร เพื่อจะได้เลือกใช้ให้เหมาะสมสำหรับรายการตรวจวิเคราะห์ต่าง ๆ ของห้องปฏิบัติการ

การศึกษาการใช้ Sigma metric สำหรับวิธีการตรวจวิเคราะห์ HbA_{1c} point-of-care analyzer ในการคำนวณ Sigma metric ควรเลือก TE_a ที่น้อยที่สุดที่ทำให้ค่า Sigma metric อยู่ในมาตรฐานคุณภาพของการตรวจวิเคราะห์ และเมื่อใช้ normalized method decision chart จะแสดงให้เห็น

เห็นชัดเจนว่าเครื่องมือมีคุณภาพอยู่ในระดับ world class, excellence, good, marginal, poor และ unacceptable ซึ่งค่า % bias และค่า % CV ที่ได้จากการทำ analytical performance verification ของแต่ละห้องปฏิบัติการจะได้ค่าที่แตกต่างกัน ดังนั้นจึงควรเลือกใช้ TE_a ให้เหมาะสมสำหรับแต่ละห้องปฏิบัติการ

การศึกษา analytical performance ของเครื่อง Quo-Lab HbA_{1c} analyzer พบว่าค่า % CV = 1.90 และ % bias = 0.67 เมื่อคำนวณ TE จะได้เท่ากับ 4.47 ซึ่งมีสมบัติเป็นไปตามเกณฑ์ที่ NGSP/IFCC กำหนดไว้ว่าวิธีการวิเคราะห์ที่มีค่า % CV < 2 และ TE < 6 % มีคุณภาพเป็นที่ยอมรับได้ แต่เมื่อคำนวณค่า Sigma metric โดยใช้ TE_a ตามข้อกำหนดของ CAP PT: 2013 ซึ่งเป็นข้อกำหนดล่าสุด กำหนดให้ค่า TE_a = 6 % จะได้ค่า Sigma metric = 2.81 ถ้าจะให้ค่า Sigma metric > 6 ซึ่งเป็นระดับ world class quality นั้นจะต้องมีค่า % bias เป็น 0 และ % CV < 1 ดังนั้นผู้ผลิตจะต้องทำการวิจัยเพื่อพัฒนาคุณภาพของเครื่องวัด HbA_{1c} ให้ดียิ่งขึ้น ในส่วนของผู้ใช้งานการคำนวณค่า Sigma metric มีจุดประสงค์เพื่อให้ผู้ใช้ตระหนักว่าถ้าค่า Sigma metric < 4 จะต้องวางแผนการทำ quality control โดยเลือกใช้ maximum QC procedure อย่างเคร่งครัด โดยเฉพาะอย่างยิ่งการดูแลและบำรุงรักษาเครื่องและการทำ patient data QC ตลอดจนต้องให้ความสำคัญของการควบคุมคุณภาพกระบวนการทั้งในขั้นตอน pre-analytical และ post analytical ด้วย

5. กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ รศ.กุลนารี สิริสาสิทธิ์ รศ.พ.อ.โสภณ สิริสาสิทธิ์ และ รศ.ดร.ปานทิพย์ วัฒนวิบูลย์ ที่ให้คำแนะนำสำหรับเนื้อหาและแหล่งข้อมูล

ทางวิชาการ รวมทั้งสถิติในการวิเคราะห์ที่เป็นประโยชน์สำหรับการวิจัยในครั้งนี้ ขอขอบคุณผู้อำนวยการโรงพยาบาลวงใหญ่ และเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการทุกท่าน ที่ให้ความสะดวกในการทำการตรวจวิเคราะห์และเก็บข้อมูลต่าง ๆ สำหรับงานวิจัยในครั้งนี้ให้สำเร็จลุล่วงได้ด้วยดี

6. เอกสารอ้างอิง

- [1] WHO, Executive summary: Life in 21st century-A vision for all, Available source: <http://www.who.int/whr/1998/en/index.html>, Jan 22, 2013.
- [2] American Diabetic Association, 2009, Standards of medical care in diabetes 2009, Diabetes Care 32: 13-62.
- [3] สมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทย, 2554, แนวทางเวชปฏิบัติเรื่องโรคเบาหวาน พ.ศ. 2554, ศรีเมืองการพิมพ์, กรุงเทพฯ, 28 น.
- [4] Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI), 2004, Evaluation of precision performance of quantitative measurement method: Approved guideline, 2nd Ed., CLSI document EP5-A2, Wayne, P.A.
- [5] สุดารัตน์ มโนเชียวพินิจ, โสภณ สิริสาสิทธิ์ และกุลนารี สิริสาสิทธิ์, 2554, The Vital Prerequisite of Quality Control I: Analytical Performance Verification, น. 43-83, ใน กุลนารี สิริสาสิทธิ์, สุดารัตน์ มโนเชียวพินิจ, ปานทิพย์ วัฒนวิบูลย์, วิจิตร วงศ์ล้ำชา และโสภณ สิริสาสิทธิ์ (บรรณาธิการ), The Vital Prerequisite of Clinical Laboratory Quality Control: Know Why and How, บริษัท เอช.ที.เพลส จำกัด, กรุงเทพฯ.

- [6] วิจิตร วงศ์ล้ำค่า และโสภณ สิริสาตี, 2555, Evaluation of Blood Glucose Monitoring Devices: An User Consideration, น. 207-300, ใน กุลนารี สิริสาตี, สุดาร์ตน์ มโนเชียว พินิจ, ปานทิพย์ วัฒนวิบูลย์, วิจิตร วงศ์ล้ำค่า และโสภณ สิริสาตี (บรรณาธิการ), The Vital Prerequisite of Clinical Laboratory Quality Control: Know Why and How, บริษัท เอช.ที.เพลส. จำกัด, กรุงเทพฯ.
- [7] Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI), 2002, Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Sample: Approved Guideline, 2nd Ed., CLSI document EP9-A2, Wayne, P.A.
- [8] National Glycohemoglobin Standardization Program, Available source: <http://www.ngsp.cp.th>, May 18, 2014.
- [9] International Organization for Standardization, 2011, ISO/DIS 15197, *In vitro* diagnostic test system-requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus, ISO, Geneva.
- [10] Marquis, P., Verification the reportable range of an analytical method in clinical chemistry, Available source: <http://multiqc.com/ReportableRange.pdf>, July 14, 2014.
- [11] Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI), 2000, How to Define and Determine Reference Interval in the Clinical Laboratory: Approved Guideline, 2nd Ed., NCCLS document C28-A2, Wayne, Pennsylvania.
- [12] Westgard, J.O., 2006, Six Sigma Quality Design and Control, 2nd Ed, Westgard QC, Inc., Madison.
- [13] Kusaba, K., Ono, M. and Matsumoto, S., 2010, D27: A Comparison of 3 units of POCT analyzer applying CRP & HbA1c Reagent with the medical laboratory result, J. Diabetes Sci. Technol. Basic Sci. Clin. Practice 40(2): 1-6.
- [14] This application looks at a paper from a 2009 issue Annals of Clinical Biochemistry which examined two Point-of-Care (POC) HbA1c devices in comparison with two central laboratory analyzers, Available source: <http://www.westgard.com/two-hba1c-methods>, Feb 13, 2014.