

นิพนธ์ต้นฉบับ

# ประเมินผลสถานภาพของห้องปฏิบัติการเคมีคลินิก โดยการควบคุมคุณภาพภายนอก

สมพงษ์ จินายน\*

ประสาธ อักษรวงศ์\*

เอมอร จันทรวะดิน\*

จันทน์ ไชยเศรษฐ์\*

Chinayon S. Aksornvongs P, Chantravekin E, Chaiyasest C. An evaluation of external quality assessment scheme in clinical chemistry laboratory. Chula Med J 1983 Sep; 27 (5) : 303-319

*The clinical chemistry unit, department of laboratory medicine, Faculty of medicine, Chulalongkorn University has joined the international external quality assessment scheme, organizing by Wolfson Research Laboratories, Queen Elizabeth Medical Centre, Birmingham, United Kingdom. The variation of overall performance in the laboratory was evaluated by calculation of variance index score (VIS) of 13 basic clinical chemistry tests and overall mean running variance index score (OMRVIS) of monthly 38 trails. For the early 19 trails, marked variation of OMRVIS was observed and more than half of the trials (77.8%) showed OMRVIS greater than 100. Correction of laboratory procedures, an improvement of OMRVIS was shown by only few trails (27.8%) having score more than 100. The later 19 trails had rather constant OMRVIS, reflecting lesser variation for overall laboratory performance. The quality of an individual laboratory procedure was estimated by observing the plot of participant's laboratory results against designated values, and the relationship of the plot to line of 45° as well lines of VIS 100. By this technique the precision and accuracy of analytical procedures can be demonstrated, so the variation of analytical result is possibly detected and corrected.*

\* ภาควิชาเวชศาสตร์ชั้นสูง คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ห้องปฏิบัติการเคมีคลินิกของโรงพยาบาล ที่ให้บริการสาธารณสุขมีบทบาทสำคัญทั้งใน ด้านการรักษาพยาบาลผู้ป่วยและการวิจัย งาน เคมีคลินิกเองได้มีการพัฒนาอย่างรวดเร็ว ทั้ง ด้านวิชาการและเทคโนโลยี นักเคมีคลินิกมี หน้าที่ทำการวิเคราะห์หาปริมาณสารชีวเคมีใน วัตถุตัวอย่างที่ได้จากผู้ป่วย โดยใช้เทคนิคที่มี ประสิทธิภาพเพื่อให้ได้ผลที่ถูกต้องและเป็น ประโยชน์แก่ผู้ใช้บริการ ดังนั้นนอกจากการ ดำเนินงานในห้องปฏิบัติการแล้วยังต้องประ- สานงานกับหน่วยงานอื่นด้วย การดำเนินงาน ด้านเคมีคลินิกเพื่อให้บรรลุวัตถุประสงค์ สำคัญการให้บริการสาธารณสุขนั้นมี 3 องค์ ประกอบ<sup>(1)</sup> ได้แก่องค์ประกอบที่ 1 กระบวน การก่อนการวิเคราะห์ คือ แหล่งที่มาของสาร ตัวอย่างเช่น การเตรียมผู้ป่วยก่อนเจาะเลือด ระบบการรับส่งและเก็บรักษาวัตถุตัวอย่างก่อน การวิเคราะห์ องค์ประกอบที่ 2 กระบวนการ วิเคราะห์ในห้องปฏิบัติการซึ่งประกอบด้วย เทคโนโลยี อุปกรณ์เครื่องมือวิทยาศาสตร์ และบุคลากร องค์ประกอบที่ 3 กระบวนการ หลังการวิเคราะห์ ได้แก่การรายงานผล การ กำหนดค่าอ้างอิงหรือค่าปกติ ความแปรปรวน จากการปฏิบัติงานในแต่ละส่วนขององค์ประ- ประกอบ เป็นสาเหตุที่ทำให้ผลการวิเคราะห์คลาด เคลื่อนได้ นักเคมีคลินิกจึงต้องมีวิธีการเพื่อ

ควบคุมคุณภาพของห้องปฏิบัติการ เพื่อใช้ใ นการประเมินผลการทำงาน ระบบการควบคุม คุณภาพ (quality control or quality assurance system) แบ่งออกเป็นการควบคุม คุณภาพภายใน (internal quality assurance)<sup>(2)</sup> ซึ่งเจ้าหน้าที่ของห้องปฏิบัติการนั้น สามารถสร้างระบบขึ้นได้เองภายในหน่วยงาน และการควบคุมคุณภาพภายนอก (external quality assurance)<sup>(2,3)</sup> คือ การเปรียบเทียบ ผลการวิเคราะห์สารตัวอย่างชนิดเดียวกัน ระหว่างห้องปฏิบัติการหลายแห่ง รวมทั้งการ ประเมินผลสถานภาพรวม ในระยะยาวของห้อง ปฏิบัติการนั้นด้วย การควบคุมคุณภาพภาย นอกนี้ควรดำเนินการโดยหน่วยงานหรือสถาบัน หลักระดับชาติหรือนานาชาติ หน่วยงานนี้ สามารถดำเนินการ คือ จัดส่งสารตัวอย่าง (control specimens) ชนิดเดียวกันให้แก่ห้อง ปฏิบัติการทุกแห่งที่สมัครเข้าร่วมโครงการ สำหรับทำการวิเคราะห์ และส่งผลกลับ มาตาม ระยะเวลาที่กำหนด สารตัวอย่างที่ส่งไปให้ ห้องปฏิบัติการนั้นต้องมีการควบคุมมาตรฐาน อย่างดี และสถาบันหลักต้องจัดระบบการส่ง พัสดุและการรับข้อมูลให้แน่นอน อย่างไรก็ตามโครงการควบคุมคุณภาพภายนอกต้องการ สมาชิกจำนวนมากพอสมควร เพื่อการประเมิน ผลการทำงานของ ห้องปฏิบัติการเหล่านั้นโดย

วิธีทางสถิติ และสถาบันหลักแจ้งข้อมูลให้ห้องปฏิบัติการในโครงการทราบทุกกระยะ<sup>(2,3,4)</sup> บทบาทของโครงการควบคุมคุณภาพภายนอกของห้องปฏิบัติการเคมีคลินิก ไม่ได้มีจุดมุ่งหมายเป็นประกาศนียบัตรรับรองสถานภาพของห้องปฏิบัติการ หรือเป็นการค้นคว้าหาข้อบกพร่องในการทำงาน แต่จะมีประโยชน์สำหรับการปรับปรุงแก้ไของค์ประกอบของการดำเนินงานด้วยเคมีคลินิกในระยะยาวให้มีประสิทธิภาพอยู่เสมอ<sup>(8)</sup>

หน่วยเคมีคลินิกของห้องปฏิบัติการภาควิชาเวชศาสตร์ชั้นสูง คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ได้สมัครเข้าร่วมโครงการควบคุมคุณภาพภายนอกระดับนานาชาติ (International quality control scheme) ซึ่งดำเนินงานโดยสถาบันหลัก Wolfson Research Laboratories, Queen Elizabeth Medical Centre, Birmingham, United Kingdom<sup>(3)</sup> ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2521 เป็นต้นมาจนถึงปัจจุบัน<sup>(5)</sup> รายงานนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อแสดงวิธีการประเมินผลสถานภาพของห้องปฏิบัติการทางเคมีคลินิกภาควิชาเวชศาสตร์ชั้นสูง ตั้งแต่เดือนกรกฎาคม 2522 ถึงเดือนสิงหาคม 2525 รวมเวลา 3 ปี 2 เดือน

## วัสดุและวิธีการ

1. ทุกกระยะ 6 เดือน หน่วยเคมีคลินิกของห้องปฏิบัติการ ได้รับห่อพัสดุทางไปรษณีย์อากาศจำนวนหนึ่งห่อภายในประกอบด้วยสารตัวอย่าง 6 ชนิด จากสถาบันหลักข้างต้นซึ่งเป็น WHO Collaborating Centre for Research and Reference Service in Clinical Chemistry สารตัวอย่างแต่ละชนิดมีฉลากติดบอกชื่อและวันที่ ซึ่งห้องปฏิบัติการจะต้องทำการวิเคราะห์หาปริมาณสารชีวเคมีที่กำหนดเดือนละครั้ง พร้อมกันจะมีค่าชี้แจงอย่างละเอียดบอกถึงวิธีการเก็บรักษาและวิธีใช้ ตลอดจนมีแบบฟอร์มสำหรับกรอกผลการวิเคราะห์สาร และกำหนดเวลาที่ควรจะต้องส่งผลกลับไปถึงสถาบันหลัก สารตัวอย่างที่ห้องปฏิบัติการได้รับส่วนมากอยู่ในลักษณะน้ำเหลืองระเหยแห้ง (lyophilized specimens)

2. ทุกเดือนเมื่อถึงกำหนดเวลาเจ้าหน้าที่ของห้องปฏิบัติการก็ทำการวิเคราะห์สารตัวอย่าง หาปริมาณสารเคมี 13 ชนิดโดยเทคนิคและวิธีวิเคราะห์ที่ใช้อยู่เป็นประจำสำหรับทดสอบซีรัม ผู้ป่วย<sup>(6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16)</sup> การทดสอบดังกล่าวเป็นการตรวจวิเคราะห์ขั้นพื้นฐานที่จำเป็นสำหรับช่วยการวินิจฉัยโรคพยาธิกรณโรค และติดตามการเปลี่ยนแปลงของโรคในผู้ป่วย สารเหล่านี้ได้แก่ sodium<sup>(6)</sup>

potassium<sup>(6)</sup> chloride<sup>(7)</sup> glucose<sup>(8)</sup> BUN<sup>(8)</sup> calcium<sup>(9)</sup> phosphate<sup>(10)</sup> urate<sup>(11)</sup> creatinine<sup>(12)</sup> bilirubin<sup>(13)</sup> total protein<sup>(14)</sup> albumin<sup>(15)</sup> cholesterol<sup>(16)</sup> เมื่อได้ผลการทดสอบครบแล้ว เจ้าหน้าที่กรอกตัวเลขลงในแบบฟอร์ม และส่งกลับไปใช้สถาบันหลักโดยเร็วที่สุดทางไปรษณีย์อากาศ

3. การประเมินผล สถาบันหลักรวมข้อมูลที่ได้รับทั้งหมด นำมาคำนวณโดยใช้เครื่องคอมพิวเตอร์

3.1 หากค่าความแปรปรวนของผลการทดสอบแต่ละสารโดยแสดงเป็นค่า variance index (VI) หรือ variance index score (VIS)<sup>(2,3)</sup> และส่งกลับมายังหน่วยเคมีคลินิก ภาควิชาเวชศาสตร์ชั้นสูงทุกเดือน ในรูปแบบแผ่นพิมพ์คอมพิวเตอร์ (computer print-out data) อย่างไรก็ตามห้องปฏิบัติการแต่ละแห่งสามารถคำนวณค่า VI และ VIS ของแต่ละการทดสอบได้เองดังนี้

Variance Index (VI) คือความแตกต่างระหว่างผลการวิเคราะห์ใดวิเคราะห์หนึ่งทีวิเคราะห์โดยห้องปฏิบัติการแห่งนั้น (participant laboratory result) เมื่อเปรียบเทียบกับค่าอ้างอิง (designated value) โดยคิดเป็นเปอร์เซ็นต์แล้วหารด้วยค่าสัมประสิทธิ์ของความแปรปรวนที่กำหนดเฉพาะสารนั้น

(chosen coefficient of variation) แล้วคูณด้วย 100 ดังตัวอย่าง

$$\% \text{ Variation (V)} = \frac{X-DV}{DV} \times 100$$

เมื่อ X = Participant laboratory result (PLR)

DV = Designated value.

$$VI = \frac{V}{CCV} \times 100$$

เมื่อ CCV = Chosen coefficient of variation

การคำนวณค่า VIS ทำดังนี้ คะแนน VIS มีค่าเท่ากับ VI ในกรณีที่ได้ค่า VI ต่ำกว่า 400 แต่ถ้าค่า VI ที่คำนวณได้เกินกว่า 400 คงให้มีคะแนน VIS ได้ 400 เท่านั้น คะแนน 400 จึงเป็นค่า VIS ที่สูงสุด ทั้งนี้เพื่อหลีกเลี่ยงความผิดพลาดที่อาจเกิดขึ้นจากการรายงานผลการทดสอบ (clerical error) ซึ่งทำให้การแปลผลค่า VIS คลาดเคลื่อนไป<sup>(3,5)</sup>

ค่า designated value (DV) หรือค่า reference value ของสารใดในวัตถุตัวอย่างนั้นสถาบันหลักเป็นผู้กำหนดให้ทุก trial โดยใช้ค่าเฉลี่ยของค่าทั้งหมดซึ่งอยู่ระหว่าง  $\pm 3SD$  ที่ห้องปฏิบัติการมาตรฐานในสหราชอาณาจักร (United Kingdom National Quality Control Scheme—UKNQCS) เป็นแหล่งวิเคราะห์

โดยใช้สารตัวอย่างชนิดเดียวกันกับที่ส่งมาให้ห้องปฏิบัติการที่อยู่ในโครงการควบคุมคุณภาพภายนอก และเรียกแหล่งที่มาของ DV ใหม่ว่า recalculated overall mean from NQCS และให้เลขรหัสเป็น 1 และถ้าค่า DV ได้มาจากค่าเฉลี่ยการวิเคราะห์ของห้องปฏิบัติการมาตรฐานซึ่งได้จัดเป็นพวกตามวิธีวิเคราะห์เดียวกันด้วย เรียกว่า recalculated method mean from NQCS และให้เลขรหัสเป็น 2

ค่า chosen coefficient of variation (CCV) เป็นค่าความแปรปรวนที่ยอมรับได้ของการวิเคราะห์หาปริมาณของสารแต่ละชนิดซึ่งกำหนดโดยสถาบันหลัก และปริมาณสารตัวอย่างอยู่ในระหว่างค่าต่ำและสูงที่กำหนดไว้ดังแสดงในตารางที่ 1 ซึ่งค่า CCV ของสารชีวเคมีแต่ละอย่างคงที่เสมอ จึงทำให้สามารถประเมินความแปรปรวนในกระบวนการวิเคราะห์ทางเคมีคลินิกของห้องปฏิบัติการที่ร่วมโครงการได้ทุก trial ที่ทดลอง

3.2 การประเมินสถานภาพของห้องปฏิบัติการโดยค่า Overall mean running variance index score (OMRVIS) ทำให้สามารถประเมินผลได้ในระยะยาวค่าของแต่ละ trial ของการทดสอบ คือค่าเฉลี่ยผลรวมของ VIS ของทุกสารที่วิเคราะห์ประมาณ 30 ค่า (เก็บค่า VIS ประมาณ 3 หรือ 4 trials) และ

ค่า OMRVIS ของ trial ต่อมาคำนวณโดยรวมค่า VIS ของ trial ใหม่มากับของ trial เดิม และยกเลิกค่า VIS เดิมเสีย 7 หรือ 10 ค่าแล้ว หาค่าเฉลี่ย คือ ให้ค่า OMRVIS ของ trial ปัจจุบันเป็นผลเฉลี่ยของค่า VIS 30 ค่าอยู่เสมอ ดังนั้นในแต่ละ trial ทดลองที่ห้องปฏิบัติการวิเคราะห์สารตัวอย่างเพื่อหาปริมาณของสารก็จะคำนวณค่า OMRVIS ได้ทุกครั้ง จากการพิจารณาค่าดังกล่าว ทำให้ทดสอบประสิทธิภาพของห้องปฏิบัติการในระยะยาวได้ คือสามารถบอกแนวโน้มของการเปลี่ยนแปลง เช่นเพิ่มหรือลดความแปรปรวนของผลการทดสอบทั้งหมดในห้องปฏิบัติการได้ทั้งนี้โดยอาศัยการสังเกตการเปลี่ยนแปลงของค่า OMRVIS ในระยะยาว การพิจารณาค่า OMRVIS มีเกณฑ์ดังนี้ ถ้าคะแนน OMRVIS น้อยกว่า 50 แสดงว่าการปฏิบัติงานเพื่อการวิเคราะห์ได้ผลดีมาก (good performance) ถ้าอยู่ระหว่าง 50-100 แสดงว่าการปฏิบัติงานได้ผลเป็นที่น่าพอใจ (acceptable or satisfactory performance) ถ้าคะแนนเกิน 120 ขึ้นไปเป็นเครื่องชี้บอกถึงการเริ่มเกิดความแปรปรวน (unsatisfactory) แต่ถ้าคะแนนเกินกว่า 200 ขึ้นไปถือว่าเป็นภาวะวิกฤต ที่ต้องการหาสาเหตุโดยเร็วและแก้ไขโดยทันที

**ตารางที่ 1** แสดงค่าสัมประสิทธิ์ของความแปรปรวนที่กำหนด ของสารที่มีความเข้มข้น อยู่ระหว่างค่าต่ำและค่าสูง<sup>(2,3,5)</sup>

CHOSEN CV USED IN VARIANCE INDEX CALCULATIONS		RANGE OF VALUES USED IN VARIANCE INDEX CALCULATION		
Determination	Coefficient of variation (%)	Low	High	Units
Sodium	1.6	110	160	mmol/l
Potassium	2.9	1.5	8.0	mmol/l
Chloride	2.2	65	130	mmol/l
Urea	5.7	15	400	mg/100ml
Glucose	7.7	15	400	mg/100ml
Calcium	4.0	4.0	16.0	mg/100ml
Phosphate	7.8	2.0	12.0	mg/100ml
Iron	15.0	20	300	$\mu\text{g}/100\text{ml}$
Urate	7.7	3.0	15.0	mg/100ml
Creatinine	8.9	0.7	20.0	mg/100ml
Bilirubin	19.2	0.5	20.0	mg/100ml
Total Protein	3.9	4.0	10.0	g/100ml
Albumin	7.5	1.5	6.0	g/100ml
Cholesterol	7.6	50	500	mg/100ml

4. การใช้เส้นกราฟ 45 องศา สำหรับการประเมินผลการวิเคราะห์สารแต่ละชนิด ใช้ค่าการวิเคราะห์สารแต่ละชนิดของทุก trial ทดลองที่ห้องปฏิบัติการของภาควิชาทำการวิเคราะห์ได้ นำมาเขียนลงบนแกน Y ของเส้นกราฟ และค่า DV (จาก UKEQCS)

เขียนลงบนแกน X แล้วลากเส้นตรง 45° จากมุมซ้ายของ 0 สังเกตการกระจายตัวของจุดต่าง ๆ โดยดูความสัมพันธ์กับเส้นตรงดังกล่าว การใช้วิธีนี้จะแสดงความแปรปรวน (variance) ของวิธีวิเคราะห์สารแต่ละชนิดได้<sup>(5)</sup>

ตารางที่ ๒ แผนพิมพ์คอมพิวเตอร์แสดงผลการควบคุมคุณภาพภายนอกของห้องปฏิบัติการ

INTERNATIONAL EXTERNAL QUALITY ASSESSMENT SCHEME

W.H.O. Collaborating Centre for Research and Reference Services  
 Wolfson Research Labs., Queen Elizabeth Medical Centre, Birmingham B15 2TH, U.K.

MATERIAL DISTRIBUTED wellcontrol one, Lot K2960 (BOVINE) TRIAL DATE: 02-AUG-82

Trial No. 75

LAB. No.

NA MMOL/L K MMOL/L CL MMOL/L UREA MG/DL GLUC MG/DL CA MG/DL P04 MG/DL

SOURCE OF

DESIGNATED VALUE  
 DESIGNATED VALUE

1 1 1 2 1 1  
 139.3 4.78 98.9 61.0 92.6 9.73 4.70

YOUR RESULT  
 YOUR VIS

140.0 4.90 104.0 68.5 92.0 9.60 4.80  
 51 88 235 215 8 34 27

SOURCE OF

DESIGNATED VALUE  
 DESIGNATED VALUE

1 1 1 1 1 2  
 5.53 1.71 2.76 7.89 178.4

YOUR RESULT  
 YOUR VIS

6.05 1.70 2.10 7.20 3.80 190.0  
 122 4 124 224

95

Overall Mean Running Variance Index Score

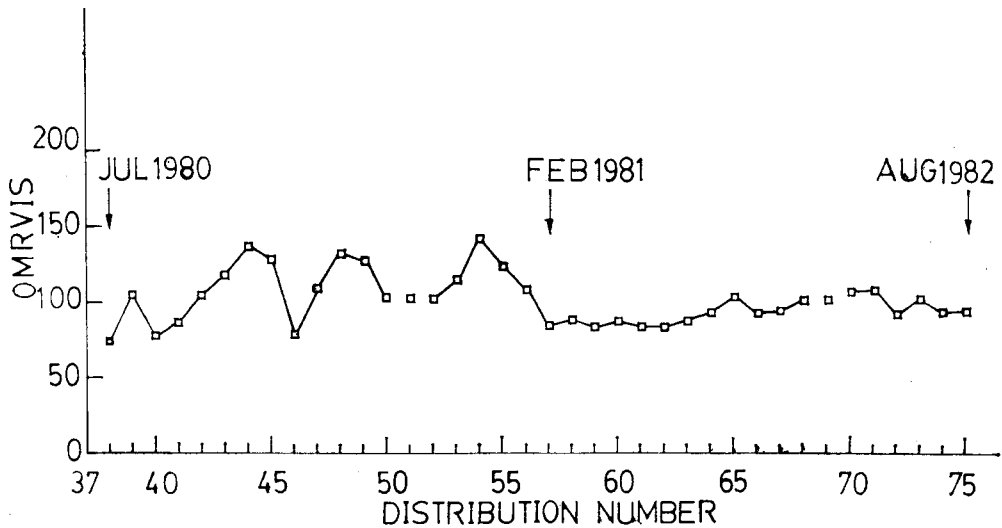
82 Labs. participated in the scheme in this distribution

**ผล**

1. ทุก trial ทดลองที่ห้องปฏิบัติการวิเคราะห์สารชีวเคมีทั้ง 13 ชนิดในสารตัวอย่างแล้วส่งไปที่ Wolfson Research Labs, Queen Elizabeth Medical Centre, Birmingham, UK สถาบันหลัก ทำการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้เครื่องคอมพิวเตอร์ และจะส่งแบบพิมพ์คอมพิวเตอร์กลับมายังภาควิชาเวชศาสตร์ชั้นสูตรดังตัวอย่างที่แสดงในตารางที่ 2 ซึ่งจะแสดงทั้งค่า DV และรหัสกำกับแหล่งที่มา (คู่วัสตุและ

วิธีการข้อ 3) ผลที่ห้องปฏิบัติการวิเคราะห์ได้ (your result) และค่า VIS ของแต่ละสารที่ได้ส่งผลการวิเคราะห์ไปยังสถาบันหลักและค่า OMRVIS แสดงสถานภาพของห้องปฏิบัติการของ trial ทดลองครั้งนี้ซึ่งได้ 95 คะแนนหมายความว่าผลการปฏิบัติงานรวมของห้องปฏิบัติการครั้งนี้อยู่ในเกณฑ์ที่ไม่มีความแปรปรวนมากเป็นที่ยอมรับได้ (คู่วัสตุและวิธีการข้อ 3)

**กราฟที่ 1** ประเมินผลระยะยาวสถานภาพของห้องปฏิบัติการเคมีคลินิกด้วยการควบคุมคุณภาพภายนอก



2. ห้องปฏิบัติการได้นำค่า OMRVIS ของแต่ละครั้ง ตั้งแต่เดือนกรกฎาคม 2522 ถึงเดือนสิงหาคม 2525 รวมการทดลองทั้งหมด 38 ครั้ง มาเขียนลงบนกระดาษกราฟ เพื่อประเมินผลการปฏิบัติงานในระยะยาว ดังแสดง

ในกราฟที่ 1 และข้อมูลที่ได้สรุปได้ดังตารางที่ 3 ในกราฟที่ 1 นั้น distribution number ที่บนแกน X แสดงถึงเลขที่ลำดับการทดลองแต่ละครั้ง (trial number) ส่วนแกน Y แสดงคะแนน OMRVIS เครื่องหมายสี่เหลี่ยมเล็ก



ตารางที่ 3 รายละเอียด OMRVIS ระหว่างเดือนกรกฎาคม 2523 ถึงสิงหาคม 2525  
รวม 38 ครั้ง

คะแนน OMRVIS	จำนวนครั้ง <sup>๕*</sup>	OMRVIS mean ± SD	สรุปผล
0-50	0	—	—
51-100	17	87±6.6	อยู่ในเกณฑ์ที่น่าพอใจ มีความแปรปรวนเกิดขึ้นใน วิธีวิเคราะห์สารบางชนิด
101-150	19	115±13.2	
151-200	0	—	—
200-400	0	—	—

\* ไม่ได้คำนวณ OMRVIS 2 ครั้งเพราะส่งผลการวิเคราะห์ช้า

แสดงตำแหน่งของคะแนนของทุก trial ทดลอง  
เส้นตรงที่เชื่อมระหว่างเครื่องหมายแสดงความ  
ต่อเนื่องของการประเมินผลในระยะยาว ถ้า  
เครื่องหมายสี่เหลี่ยมไม่มีเส้นต่อเชื่อมแสดงว่า  
ไม่ได้ใช้ค่า VIS ของผลการวิเคราะห์ในการ  
ทดลองนั้นมาคำนวณ OMRVIS ดังนั้นค่า  
OMRVIS จึงคงเดิมคือเป็นค่าของการทดสอบ  
ครั้งก่อน ทั้งนี้เกิดขึ้นในกรณีที่ห้องปฏิบัติไม่ได้  
ได้ส่งผลหรือส่งไปถึงช้ากว่าที่สถาบันหลักได้  
กำหนดเวลาไว้

จากกราฟที่ 1 แสดงให้เห็นว่าตั้งแต่  
เดือนกรกฎาคม 2522 ในระยะต้นนั้น (trial  
ที่ 38-56 จำนวน 19 ครั้ง) สถานภาพรวม  
ของห้องปฏิบัติการเคมีคลินิกของภาควิชามีค่า  
overall mean running variance index score  
ที่แสดงความแปรปรวนคือมี range ระหว่าง

74-143 ค่า mean±SD = 101±32.4 เมื่อได้  
แก้ไขข้อผิดพลาดเหตุของความแปรปรวนในการ  
ปฏิบัติงานทางห้องทดลอง<sup>(1,2)</sup> แล้ว เห็นได้  
ว่าตั้งแต่ trial ที่ 57 ถึง 75 จำนวน 19 ครั้ง  
สถานภาพรวมของห้องปฏิบัติการแห่งนี้อยู่ใน  
เกณฑ์พอใช้ได้ มีความแปรปรวนน้อยลง คือ  
OMRVIS มี range ระหว่าง 85-109 ค่า  
mean±SD = 94±8.2 และมีค่า OMRVIS สูง  
กว่า 100 อยู่เพียง 5 ครั้ง (102,102,105,107,  
109)

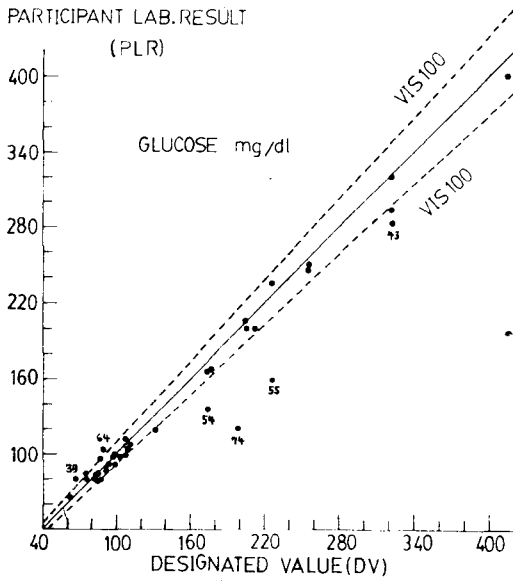
ส่วนตารางที่ 3 แสดงว่ามีสถานภาพ  
รวมของห้องปฏิบัติการภาควิชาเวชศาสตร์  
ชั้นสูตกรเมื่อประเมินผลด้วยการควบคุมคุณภาพ  
นอกแล้ว มีคะแนน OMRVIS อยู่ในเกณฑ์  
ที่ยอมรับได้เท่านั้นกระบวนการดำเนินงานยังมี  
สิ่งที่ต้องปรับปรุง อย่างไรก็ตามค่า OMRVIS

ไม่เกิน 200 คือไม่พบภาวะวิกฤตในสถานภาพ  
ของการทำงานของห้องปฏิบัติการนี้

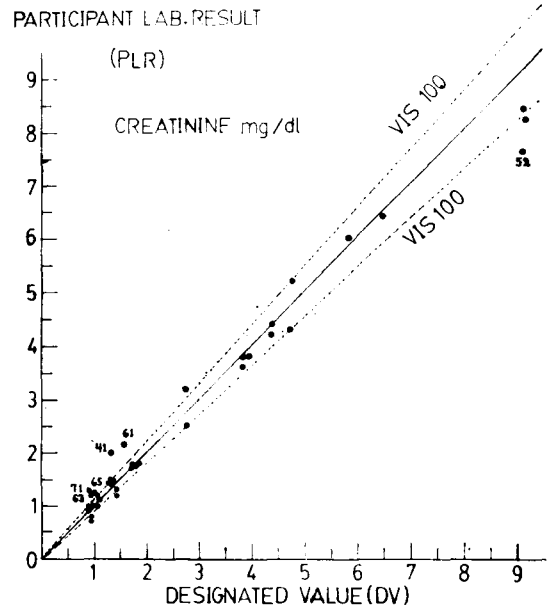
3. การประเมินความแม่นยำ (precision)  
และถูกต้อง (accuracy) ในระยะยาวของวิธีการ

วิเคราะห์ glucose, creatinine และ total  
protein

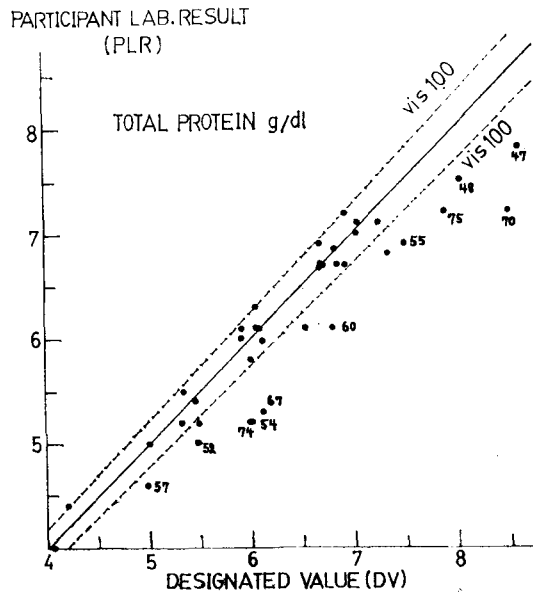
การใช้วิธีการที่กล่าวไว้แล้วในหัวข้อ  
วัสดุและวิธีการข้อ 4 ทำให้สามารถประเมิน



กราฟที่ 2 ความแปรปรวนของค่า glucose



กราฟที่ 3 ความแปรปรวนของค่า creatinine



กราฟที่ 4 ความแปรปรวนของค่า total protein

ความแปรปรวนของวิธีการแต่ละวิธีที่ห้องปฏิบัติการใช้วิเคราะห์สารแต่ละชนิดได้ ดังตัวอย่างที่แสดงในกราฟที่ 2 และ 3 และที่ 4 ซึ่งแสดงความสัมพันธ์ของผลการวิเคราะห์ glucose, creatinine และ total protein กับเส้นตรง 45° (line of slope 1)

ในกราฟที่ 2 ซึ่งแสดงความแปรปรวนค่า glucose เมื่อวิเคราะห์ในสารตัวอย่างในระยะยาวจำนวน 38 trial ทดลอง นอกจากเส้นตรง 45° แล้ว ยังมีเส้นที่แสดงขอบเขตของ VIS = 100 ด้วย และมีจุดแสดงความสัมพันธ์ระหว่างผลที่วิเคราะห์ได้จากห้องปฏิบัติการ (participant laboratory result หรือ PLR) กับค่าอ้างอิง (designated value หรือ DV) ซึ่งได้จากการตรวจวิเคราะห์สารชนิดเดียวกัน โดยห้องปฏิบัติการมาตรฐานในสหราชอาณาจักรถ้า PLR มีความถูกต้องคือ จุดจะอยู่บนหรือใกล้เคียงกับเส้น 45° ซึ่งมีความแปรปรวนที่ยอมรับได้อยู่ภายในขอบเขตของเส้น VIS=100 ตลอดเวลา 3 ปี ผลการตรวจ glucose ด้วยวิธีที่ใช้ในห้องปฏิบัติการภาควิชาแสดงความแปรปรวนที่ยอมรับได้ และค่าที่ตรวจได้มีความถูกต้อง นอกจากการทดลองครั้งที่ 39, 43, 54, 55, 64, และ 74 ซึ่งมีค่า VIS เกิน 200 ลักษณะเช่นนี้แสดงว่ามีความแปรปรวนมาก (imprecision) ในการทดสอบครั้งที่กล่าวแล้ว และผลที่ตรวจได้มีความโน้มเอียงไปทางต่ำ

(negative bias) สาเหตุของความแปรปรวนพบว่าเกิดจากความบกพร่องในการทำงานเป็นครั้งคราวของเครื่องมืออัตโนมัติที่ใช้ตรวจวิเคราะห์ glucose

ในกราฟที่ 3 ซึ่งแสดงความแปรปรวนของค่า creatinine มีการทดลอง 6 ครั้งคือ 41, 52, 61, 63, 65, และ 71 ที่มีค่า VIS เกิน 200 ลักษณะการกระจายของข้อมูลที่พิจารณาจากกราฟน่าจะเนื่องจากความผิดพลาดที่เกิดขึ้นเป็นครั้งคราว (random error) เพราะค่าที่ผิดไปนั้นมีค่าที่มีระดับสูงกว่าและระดับต่ำกว่าค่าอ้างอิงจึงเป็น imprecision ของการวิเคราะห์ในบาง trial ทดลอง

ในกราฟที่ 4 แสดงความแปรปรวนของค่า total protein จากจุดที่สังเกตเห็นได้ชัดว่าวิธีการที่ใช้วิเคราะห์ total protein ของห้องปฏิบัติการ มีความแปรปรวนมาก 11 ครั้ง ทดลองได้แก่การทดลองที่ 47, 48, 52, 54, 55, 57, 60, 70, 67, 74 และ 75 ซึ่งมีค่า VIS เกินกว่า 200 และลักษณะการกระจายตัวของจุดแสดงถึงการมีความแปรปรวนค่อนข้างมาก (imprecision) นอกจากนั้นผลการวิเคราะห์ยังไม่ถูกต้องเมื่อเปรียบเทียบกับค่า DV คือมีความโน้มเอียงไปทางต่ำ (negative bias) อย่างสม่ำเสมอทั้งที่ระดับ total protein สูงและต่ำ แสดงว่าความไม่ถูกต้องของค่าที่วิเคราะห์ได้เกิดทั้งระบบของวิธีการวิเคราะห์

(systematic error) ซึ่งต้องการแก้ไขโดยผู้  
บริหารห้องปฏิบัติการ

## วิจารณ์

คุณภาพของห้องปฏิบัติการเคมีคลินิก  
ของโรงพยาบาลที่ให้บริการสาธารณสุข เป็น  
สิ่งที่สำคัญที่สุดของการทำงานในสาขาเคมีคลินิก  
ผลงานนั้นประเมินได้ด้วยคุณภาพ ซึ่งคุณภาพ  
ที่ดีย่อมนำประโยชน์อย่างมากมาให้แก่ผู้ใช้  
บริการของห้องปฏิบัติการ เช่น แพทย์ และ  
ประชาชนผู้เจ็บไข้ การควบคุมคุณภาพการ  
ทำงานทำให้ทราบข้อบกพร่องในองค์ประกอบที่  
เกี่ยวกับขั้นตอนต่าง ๆ ของการดำเนินงานด้าน  
เคมีคลินิกได้<sup>(1,2)</sup> การควบคุมคุณภาพภายใน  
(internal quality control) ของห้องปฏิบัติ  
การ เป็นสิ่งสำคัญที่ห้องปฏิบัติการเคมีคลินิก  
ส่วนมากกระทำอยู่แล้วและเพื่อให้ระบบการ  
ควบคุมคุณภาพมีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น จึงต้อง  
ใช้การควบคุมคุณภาพจากแหล่งภายนอกร่วม  
ด้วย การควบคุมคุณภาพภายนอกทำได้หลาย  
วิธี วิธีที่ง่ายได้แก่การแบ่งซีรัมตัวอย่างชนิด  
เดียวกันให้ห้องปฏิบัติการอีกแห่งหนึ่งตรวจ  
วิเคราะห์ปริมาณสารที่ต้องการทราบ แล้วนำ  
มาพิจารณาเปรียบเทียบค่ากัน เป็นการตรวจ  
สอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ วิธีนี้ห้อง  
ปฏิบัติการ 2 หรือ 3 แห่งอาจร่วมมือกันได้<sup>(2)</sup>  
อย่างไรก็ตามการมีสถาบันหลักสำหรับจำเนิ

การควบคุมคุณภาพภายนอก ทำให้สามารถ  
ประเมินผลได้ดียิ่งขึ้น เพราะมีระบบที่มีแผน  
ดำเนินงานแน่นอนทำได้ในระยะยาว เช่น การ  
จัดหาและกำหนดมาตรฐานของสารตัวอย่าง  
กำหนดระยะเวลาของการทดสอบ มีระบบรับส่ง  
วัสดุและข้อมูลที่แน่นอนและกำหนดวิธีทาง  
สถิติที่ใช้ในการประเมินผล มีเครื่องคอมพิวเตอร์  
เพื่อความเร็วในการวิเคราะห์ข้อมูล  
จำนวนมาก<sup>(2,3,4,5)</sup> การควบคุมคุณภาพภาย  
นอกนั้นเป็นการตรวจสอบสถานะภาพของห้องปฏิบัติ  
การเคมีคลินิก เมื่อใช้ส่วนของวัสดุตัวอย่าง  
ชนิดเดียวกัน ให้ห้องปฏิบัติการหลายแห่งทำ  
การวิเคราะห์ แล้วนำผลมาเปรียบเทียบกัน<sup>(2,3)</sup>  
บทบาทของการควบคุมคุณภาพภายนอกอย่าง  
มีระบบ มีหลายประการ เช่น เป็นสิ่งสะท้อน  
แสดงถึงการควบคุมคุณภาพภายในห้องปฏิบัติ  
การ เป็นเครื่องชี้บอกว่าเทคนิควิธีวิเคราะห์  
ต่าง ๆ ที่ห้องปฏิบัติการใช้อยู่ในขณะนั้นมีความ  
แม่นยำและถูกต้องหรือไม่แม่นยำและผิดพลาด  
สามารถประเมินผลการทำงานได้ในขอบเขตที่  
กว้างคือทดลองการวิเคราะห์สารได้ทั้งปริมาณ  
สูงและต่ำทำให้ทราบข้อจำกัดของเทคนิค  
สามารถประเมินผลได้ต่อเนื่องเป็นระยะยาว  
ประการสุดท้ายเป็นแหล่งสำหรับการอภิปราย  
เสนอข้อคิดเห็นซักถามข้อคิดเห็นและปรึกษาผู้  
เชี่ยวชาญเกี่ยวกับการดำเนินงานในห้องปฏิบัติ  
การ

ตามที่ห้องปฏิบัติการเคมีคลินิกภาควิชา  
เวชศาสตร์ชั้นสูง ได้เข้าร่วมโครงการควบคุม  
คุณภาพภายนอกระดับนานาชาติ มีประโยชน์  
คือได้แนวทางสำหรับการปรับปรุงสถานภาพ  
ของห้องปฏิบัติการ ปัจจุบันสถาบันหลักได้  
ควบคุมคุณภาพการวิเคราะห์สารชีวเคมีใน  
เลือดจำนวน 15 ชนิด ซึ่งเป็นการตรวจขั้น  
พื้นฐาน (basic clinical chemistry) สำหรับ  
โรงพยาบาลที่ให้บริการทางสาธารณสุข ขณะนี้  
ห้องปฏิบัติการเคมีคลินิกของภาควิชาได้ส่งผล  
วิเคราะห์สารตัวอย่างเพื่อการควบคุมคุณภาพ  
ชีวเคมี 13 ชนิด เมื่อพิจารณาว่า OMRVIS  
ในระยะเวลา 3 ปี 2 เดือน ย้อนหลังพบว่าใน  
ระยะแรกตั้งแต่การทดลองที่ 38 ถึง 56 (เริ่ม  
เข้าร่วมโครงการตั้งแต่ trial ทดลองที่ 31)  
ดังแสดงในกราฟที่ 1 มีค่า OMRVIS มากกว่า  
100 อยู่ 14 ครั้งทดลอง (77.8%) ผู้บริหารห้อง  
ปฏิบัติการได้ดำเนินปรับปรุงสถานภาพเช่นให้  
คำแนะนำแก่เจ้าหน้าที่ผู้วิเคราะห์ ได้แก้ไข  
เทคโนโลยีของกระบวนการวิเคราะห์สารชีวเคมี  
และได้บำรุงรักษาตลอดจนซ่อมแซมเครื่องมือ  
วิทยาศาสตร์ให้อยู่ใน สภาพที่ดีจึงเห็นได้ว่าค่า  
OMRVIS มีแนวโน้มที่ลดต่ำลง และคะแนน  
ก่อนข้างคองที่ ตั้งแต่การทดลองที่ 57 ถึง 75  
การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวแสดงว่ามีการลดความ  
แปรปรวนขององค์ประกอบและขั้นตอนการ

ดำเนินงานเกี่ยวกับการวิเคราะห์สารชีวเคมีทั้ง  
13 ชนิดโดยห้องปฏิบัติการ และสามารถรักษาสถานภาพให้คงอยู่ในระดับพอใช้ได้เป็นระยะ  
เวลาถึง 19 เดือน อีกประการหนึ่งการทดลอง  
ส่วนมากมีค่า OMRVIS ต่ำกว่า 100 มีค่าสูง  
กว่า 100 อยู่ 5 ครั้งการทดลอง (27.8%)  
แสดงสถานภาพที่ดีขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับระยะ  
แรก อย่างไรก็ตามห้องปฏิบัติการจะพยายาม  
ให้ค่า OMRVIS ต่ำลงกว่านี้อีกในอนาคต  
เป้าหมายที่สถาบันหลักกำหนดไว้และคณะทำงาน  
ด้านเคมีคลินิกภาควิชาเวชศาสตร์ชั้นสูง  
มีเจตจำนงจะ ปฏิบัติคือ ปรับปรุงงาน ให้ค่า  
OMRVIS ต่ำกว่า 80 ซึ่งเป็นค่าที่คาดหวัง  
สำหรับห้องปฏิบัติการเคมีคลินิกในประเทศที่  
กำลังพัฒนา<sup>(5)</sup> ดังนั้นการประเมินผลการ  
ควบคุมคุณภาพภายนอกด้วยค่า OMRVIS  
เป็นทั้งการทดสอบประสิทธิภาพรวมของการ  
ดำเนินงานในห้องปฏิบัติการ โดยเฉพาะระบบ  
การควบคุมคุณภาพภายใน และการกระตุ้นให้  
ห้องปฏิบัติการนั้นปรับปรุงคุณภาพของผลงาน  
ด้วย

อย่างไรก็ตามค่า OMRVIS แสดงให้ทราบ  
ถึงสถานภาพรวม ไม่ได้ชี้เฉพาะว่าเป็นสารใด  
แต่สถาบันหลักก็ได้คำนวณค่า VIS (คววัสตุและ  
วิธีการข้อ 3.1 และผลการทดลองตารางที่ 2)  
และแจ้งให้ห้องปฏิบัติการร่วมโครงการทราบ

จึงทำให้ห้องปฏิบัติการสามารถประเมินผลการวิเคราะห์สารชีวเคมีแต่ละชนิดได้ โดยใช้เกณฑ์การพิจารณาเช่นเดียวกับค่า OMRVIS<sup>(8)</sup> ในรายงานนี้ ได้แสดงตัวอย่างวิธีการประเมินผลการวิเคราะห์ปริมาณ glucose, creatinine และ total protein จำนวนการทดลอง 38 ครั้ง (ดูกราฟที่ 2,3 และ 4) โดยใช้เส้นตรง 45° และเส้น VIS 100 ซึ่งใช้ประเมินผลความแปรปรวนของผลการวิเคราะห์ทั้งด้านความแม่นยำและความถูกต้องของกระบวนการทำงานในระยะยาว<sup>(9)</sup> และนำมาเป็นแนวทางแก้ไขความบกพร่องของการวิเคราะห์สารแต่ละอย่าง ถ้าค่า VIS ของทุกสารชีวเคมีในสารตัวอย่างที่วิเคราะห์ต่ำกว่า 100 ผลเฉลี่ยคือ OMRVIS ก็ต่ำลงด้วย ซึ่งเป็นวัตถุประสงค์ของโครงการควบคุมคุณภาพภายนอก ในกราฟที่ 4 ความสัมพันธ์ระหว่างค่า total protein ที่วิเคราะห์โดยห้องปฏิบัติการของภาควิชา (PLR) กับค่าอ้างอิง (designated value) โดยใช้เส้น 45° และเส้น VIS 100 เป็นเครื่องช่วยการพิจารณา เห็นได้ว่าปัญหาที่ทำให้เกิดความแปรปรวนอย่างมากของผลการวิเคราะห์ total protein เนื่องจากการขาดความแม่นยำ (imprecision) สาเหตุอาจเกิดจากบุคลากรผู้ปฏิบัติงานเอง เช่น การวัดปริมาณน้ำยาผิดเป็นครั้งคราว ซึ่งจัดเป็น random error นอกจากนี้ยังพบว่าผล

การวิเคราะห์มีค่าค่อนข้างต่ำกว่า designated value อย่างสม่ำเสมอ ซึ่งบ่งว่าในวิธีการวิเคราะห์เองมีความไม่ถูกต้องเกิดอยู่อย่างคงที่ เรียกว่า systematic error สิ่งแรกที่ต้องแก้ไขคือ ตรวจสอบการเตรียมสารมาตรฐานสำหรับเทียบค่า (calibration technic) ขึ้นต่อไป ตรวจสอบกระบวนการและขั้นตอนวิธีวิเคราะห์ รวมทั้งการเตรียมและเก็บรักษาน้ำยา ขณะนี้ห้องปฏิบัติการของภาควิชา ได้เตรียมกราฟมาตรฐานใหม่และปรับปรุงเทคนิคคาดคะเนว่าตั้งแต่การทดลองครั้งที่ 36 เป็นต้นไปเจ้าหน้าที่จะวิเคราะห์ระดับ total protein ได้แม่นยำและถูกต้องขึ้น หน่วยงานเคมีคลินิกของภาควิชาใช้แนวทางดังกล่าวปรับปรุงวิธีวิเคราะห์สารชีวเคมี เพื่อรักษาคุณภาพของผลการทดสอบในห้องปฏิบัติการให้เป็นประโยชน์และมีคุณค่าต่อการให้บริการสาธารณสุข

ความแปรปรวนของผลการวิเคราะห์สารเกิดขึ้นได้ทุกเวลา การควบคุมคุณภาพภายใน (internal quality assurance) นั้นทำได้ทุกวัน ส่วนการควบคุมคุณภาพภายนอก (external quality assurance) ทำในช่วงที่นานกว่า จึงไม่อาจใช้ควบคุมคุณภาพได้ทุกกระยะอีกประการหนึ่ง ความล่าช้าในการวิเคราะห์ข้อมูลจากห้องปฏิบัติการหลายแห่ง ทำให้สถาบันหลักส่งแผ่นพิมพ์ผลกลับมาให้ทราบไม่ได้ ทัน

ทั่วทั้งที่ จึงไม่อาจใช้สำหรับแก้ไขข้อผิดพลาดประจำวันนี้อาจเกิดขึ้นได้ทันที ประโยชน์ที่แท้จริงของการควบคุมคุณภาพภายนอกคือใช้แก้ไขความแปรปรวนที่เกิดต่อเนื่องกันเป็นเวลานาน แต่ถ้าสถาบันหลักแจ้งค่าอ้างอิง (designated value) ในห้องปฏิบัติการทราบได้ก่อน การควบคุมคุณภาพภายนอกจะมีคุณค่ามากขึ้น

## สรุป

ห้องปฏิบัติการเคมีคลินิก ภาควิชาเวชศาสตร์ชั้นสูง คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ได้ร่วมโครงการควบคุมคุณภาพภายนอกระดับนานาชาติ ซึ่งมี Wolfson Research Laboratories, Queen Elizabeth Medical Centre, Birmingham, United Kingdom เป็นสถาบันหลัก การประเมินผลในระยะเวลา 3 ปี 2 เดือน โดยใช้ variance index score (VIS) ของการวิเคราะห์สารชีวเคมีจำนวน 13 ชนิด และ overall mean running variance index score (OMRVIS) ของ trial ทดลอง 38 ครั้ง ซึ่งได้จากการวิเคราะห์สารตัวอย่างเดือนละครั้ง ในระยะต้นของการทดลอง (19 ครั้งแรก) ค่า OMRVIS แสดงถึงความแปรปรวนอย่างมากในองค์ประกอบการดำเนินของห้องปฏิบัติการ และการทดลองส่วนมาก (77.8%) มีคะแนนเกิน 100 หลังจากแก้ไข

ปรับปรุงแล้วค่า OMRVIS ของการทดลองส่วนน้อย (27.8%) มีคะแนนมากกว่า 100 จึงมีความแปรปรวนของการดำเนินการวิเคราะห์ลดลงในระยะหลังของการทดลอง (19 ครั้งหลัง) ส่วนการประเมินผลแยกสำหรับสารชีวเคมีแต่ละชนิดทำโดยสังเกตความสัมพันธ์ระหว่างผลการวิเคราะห์จากห้องปฏิบัติการแห่งนี้ กับผลที่วิเคราะห์โดยห้องปฏิบัติการมาตรฐาน และโดยใช้เส้นตรง 45° รวมทั้งเส้น VIS = 100 ดังตัวอย่างของการวิเคราะห์สาร glucose, creatinine และ total protein พบว่ากระบวนการวิเคราะห์ glucose แสดงความไม่แม่นยำเล็กน้อย เป็นครั้งคราว เช่นเดียวกับกระบวนการวิเคราะห์ creatinine ส่วน total protein นั้นผลการวิเคราะห์แสดงความแปรปรวนมาก เช่น ขาดความแม่นยำบ่อยครั้ง และผลที่ได้ต่ำกว่าที่ควรเป็นอย่างสม่ำเสมอ แสดงว่ามีความผิดพลาดเกิดอย่างคงที่ ต้องพิจารณาหาสาเหตุและแก้ไข

## กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ Professor T.P. Whitehead และ Mr. D.M. Browning Wolfson Research Laboratories, Queen Elizabeth Medical Centre, Birmingham, United Kingdom ที่ยอมรับหน่วยเคมีคลินิก ภาควิชาเวชศาสตร์ชั้นสูง คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์

มหาวิทยาลัย เข้าร่วมโครงการควบคุมคุณภาพ ในห้องปฏิบัติการเคมีคลินิกทุกท่านที่ให้ความ  
ทางเคมีคลินิกระดับนานาชาติ และเจ้าหน้าที่ ช่วยเหลือในการวิเคราะห์สารชีวเคมี

## อ้างอิง

1. Diagneault R, Deschamps Y. The biochemical service : the professional function of the clinical chemist in the hospital. Clin Chem 1978 Jan ; 24 (1) : 5-6.
2. Whitehead TP. Quality control in clinical chemistry. New York : A Wiley Medical Publication, John Wiley & Sons, 1977.
3. Whitehead TP, Browning DM, Gregory A. The role of external quality control schemes in improving the quality of laboratory results. In : Anido G, Van Kamper EJ, Rosalki SB, Rubin M, eds. Quality Control in clinical Chemistry. New York : Walter de Gruyter, 1975 : 131-141.
4. Whitehead TP, Browning DM, Gregory A. A comparative survey of the results of analysis of blood serum in clinical chemistry laboratories in the United Kingdom. J Clin Pathol 1973 Jun ; 26 (3) : 435-445.
5. Whitehead TP, Browning DM. Wolfson Research Laboratories, Queen Elizabeth Medical Centre, Birmingham, United Kingdom. Personnal communication. 1982
6. Corning methodology for flame photometer model 460, Corning Limited Halstead, Essex, England.
7. Corning methodology for chloridimeter model 920, Corning Limited, Halstead, Essex, England.
8. Technicon Autoanalyzer I Methodology, Tarrytown, New York : Technical Instrument, U.S.A.
9. EDTA titration methodology, Oxford Titra Chem Cat. no 661, Oxford laboratories, Faster City, California : U.S.A.
10. Gomeri G. J Lab Clin Med 1942 ; 27 : อ้างอิงโดย วิบูล วิจารณ์วงศ์ และ กนกนาค ชูบุญญา ฟอสเฟตอินทรีย์ในซีรัมจากหนังสือเคมีคลินิก จัดพิมพ์โดยโครงการตำรา-ศิริราช คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพฯ ๒520, 547-549.
11. Caraway WT. Standard Methods of Clinical Chemistry 4, Edited by Seligson D. New York : Academic Press, 1963, 239-245.
12. Di Giorgio. Nonprotein nitrogenous constituents. In : Henry RJ, Cannon DC, Winkelman W eds. "Clinical chemistry principle and techniques." 2 ed Maryland : Harper & Row Publishers 1974. 552-553.



13. Ducci H, Watson CJ. J Lab Clin Med 1945 ; 30 : 293 อ้างอิงโดย วัฏกุล วีรานูวัตต์ และ กนกนาค ชูบุญญา วิเคราะห์ปริมาณโปรตีนในซีรัม จากหนังสือเคมีคลินิก. จัดพิมพ์โดยโครงการตำรา-ศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพฯ ๓ 2520. 537-539.
14. Cannon DC, Olitzky I, Inkpen JA. Protein. In : Henry RJ, Cannon DC, Winkelman W. eds "Clinical chemistry principles and techniques" 2 ed Maryland : Harper & Row Publishers 1974. 413-415
15. วัฏกุล วีรานูวัตต์ และ กนกนาค ชูบุญญา. การหาปริมาณอัลบูมินในซีรัมด้วย bromcresol green จากหนังสือเคมีคลินิก จัดพิมพ์โดยโครงการตำรา-ศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพฯ ๓ 2520. 190-191
16. Huang TC, Chen CP, Wefler V, Raftery A. Anal Chem 1961 ; 33 : 1405 อ้างอิงโดย วัฏกุล วีรานูวัตต์ และ กนกนาค ชูบุญญา วิเคราะห์ไลโปโปรตีน จากหนังสือเคมีคลินิก จัดพิมพ์โดยโครงการตำรา-ศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพฯ ๓ 2523. 276-277