

การประเมินประสิทธิภาพการทำงานและพัฒนากำกับดูแล เครื่องวัดระดับน้ำตาลในเลือดด้วยตนเอง ที่จำหน่ายในประเทศไทย

Performance evaluation and regulatory development of Self Monitoring Blood Glucose devices marketed in Thailand

ยุวดี พัฒนวงศ์¹ ประภพ ด้านเศรษฐกุล² จริยา ผดุงพัฒน์³ รัชนา ศานติยานนท์⁴

¹ กองควบคุมเครื่องมือแพทย์ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

² คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยมหิดล

³ โรงพยาบาลพระนั่งเกล้า

⁴ คณะสหเวชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

โรคเบาหวานเป็นโรคเรื้อรังที่เป็นปัญหาสาธารณสุขระดับโลก การดูแลผู้ป่วยเบาหวานที่สำคัญคือ การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในระดับใกล้เคียงกับปกติให้มากที่สุด ดังนั้น จึงต้องมีการประเมินประสิทธิภาพในการทำงานของเครื่องวัดระดับน้ำตาลในเลือดด้วยตนเอง (SMBG) เพื่อความปลอดภัยของผู้บริโภค และประสิทธิภาพของการรักษา **วัตถุประสงค์ของการศึกษานี้** เพื่อศึกษาความถูกต้อง (Accuracy) และความแม่นยำ (Precision) ของค่าระดับน้ำตาลในเลือดที่ตรวจวัดโดยเครื่อง SMBG ที่จำหน่ายในประเทศไทย และพัฒนากำกับดูแลเครื่องมือแพทย์ดังกล่าว การศึกษานี้เป็น Cross-sectional study เครื่องที่จำหน่ายในท้องตลาดจำนวน 26 เครื่อง โดยการศึกษาความแม่นยำใช้สารควบคุมคุณภาพที่มากับเครื่อง และจาก third party การศึกษาความถูกต้องใช้เทียบผลระดับน้ำตาลในเลือดของเครื่อง SMBG กับเครื่องวิเคราะห์หัตถ์โนมิติมาตรฐาน (Cobas 6000®) **ผลการศึกษาความแม่นยำ (Intermediate precision)** หากกำหนดเกณฑ์ที่ยอมรับได้โดยมีค่าร้อยละของสัมประสิทธิ์ความแปรปรวน ไม่เกินร้อยละ 5 ทุกระดับความเข้มข้นของน้ำตาล พบว่าจำนวน 2 เครื่องจาก 25 เครื่อง (ร้อยละ 8) เมื่อใช้สารควบคุมคุณภาพจาก third party และ 13 เครื่องจาก 26 เครื่อง (ร้อยละ 50) เมื่อใช้สารควบคุมคุณภาพที่มากับเครื่องของแต่ละบริษัท การศึกษาความถูกต้อง (System accuracy) พบว่ามี 3 เครื่องจาก 26 เครื่อง (ร้อยละ 11.54) มีค่าระดับน้ำตาลที่ตรวจได้ไม่น้อยกว่าร้อยละ 95 ที่มีค่าอยู่ในช่วงเกณฑ์ยอมรับตามมาตรฐาน ISO 15197:2013 ซึ่งมีความเข้มงวดกว่ามาตรฐาน ISO 15197:2003

สำหรับการพัฒนากำกับดูแลเครื่องวัดระดับน้ำตาลในเลือดด้วยตนเอง สรุปได้ว่าควรมีการยกระดับให้เครื่อง SMBG เป็นเครื่องมือแพทย์ที่ต้องแจ้งรายการละเอียดตามมาตรา 6(2) แห่งพระราชบัญญัติเครื่องมือแพทย์ พ.ศ. 2551 เพื่อให้สอดคล้องกับการกำกับดูแลเครื่องมือแพทย์ตามระดับความเสี่ยงของสากลและสอดคล้องอาเซียนว่าด้วยทบทบัญญัติเครื่องมือแพทย์ โดยมีการประเมินข้อมูลทางวิชาการด้านความปลอดภัยและสมรรถนะการทำงาน การแสดงฉลาก ก่อนอนุญาตให้จำหน่ายในท้องตลาด และมีข้อกำหนดให้ผู้ผลิตแสดงข้อมูลในการปรับค่าเครื่องให้มีความถูกต้องจากสารควบคุมคุณภาพ และจัดให้มีสารควบคุมคุณภาพที่ครอบคลุมระดับความเข้มข้นที่มีผลทางคลินิกพร้อมขณะจำหน่าย นอกจากนั้น ควรมีการพัฒนาการประเมินทางห้องปฏิบัติการจากหน่วยงานทดสอบในประเทศ และเพิ่มความเข้มงวดในการกำกับดูแลหลังออกสู่ตลาด ติดตามการรายงานผลการทำงานอันผิดปกติ ผลอันไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นกับผู้บริโภค และรายงานการดำเนินการแก้ไข เพื่อจะได้กำกับดูแลให้ผู้บริโภคได้ใช้เครื่องมือที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัย ตลอดจนให้ความสำคัญกับการประชาสัมพันธ์ให้ความรู้แก่ผู้บริโภคในการใช้เครื่องได้อย่างถูกต้อง เพื่อให้เกิดประโยชน์ในการดูแลสุขภาพของผู้บริโภค

คำสำคัญ: เครื่องวัดระดับน้ำตาลในเลือดด้วยตนเอง การกำกับดูแลเครื่องวัดระดับน้ำตาลในเลือดด้วยตนเอง
ความแม่นยำ ความถูกต้อง

Abstract

Diabetes is a chronic disease and a public health problem in the world. Caring for patients with diabetes is to control blood sugar levels as close to normal as possible. Performance evaluation of self monitoring blood glucose (SMBG) devices is necessary for consumer safety and treatment efficiency. The objectives of this study are to evaluate the precision and accuracy of SMBG devices marketed in Thailand as well as to develop SMBG device regulation. Cross-sectional study was performed on 26 SMBG commercial devices to evaluate precision using the control materials of manufacturers and third parties and to evaluate accuracy by comparing blood glucose value measured by SMBG commercial devices (using capillary whole blood of volunteer's fingertip) and automated routine service analyzer, Cobas 6000® as a laboratory reference method. The intermediate precision result shows that 2 of 25 SMBG devices (8%) reached the acceptance criteria of $\%CV \leq 5$ at all glucose levels in case of using third party control material and 13 of 26 SMBG devices (50%) in case of using manufacturer's control material. The system accuracy result shows that only 3 of 26 SMBG devices (11.54%) reached the minimum acceptable ISO 15197:2013 of $\geq 95\%$ of the measured glucose values fall within criteria, which is more stringent than ISO 15197:2003.

There should be higher level of pre-marketing control for SMBG devices: technical document submission under Article 6(2) of Medical Device Act 2008 and procedure for evaluation of safety and performance of products including label for market approval, which is in line with international practices and the ASEAN Agreement on Medical Device Directive. SMBG device manufacturer should declare the information how to adjust the device for correct results and provide the control materials covering clinical decision levels to the customer. Post-marketing surveillance should be strengthened including enforcement of mandatory reporting requirements such as adverse effect, device defect, field safety corrective action. Laboratory or testing facilities should also be developed to support pre and post - market activities. Education for correct use of SMBG devices is useful for consumer health care.

Keywords : Self Monitoring Blood Glucose (SMBG) devices, SMBG devices regulation, Precision, Accuracy

บทนำ

โรคเบาหวาน เป็นโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง เกิดจากความผิดปกติในการผลิตฮอร์โมนอินซูลิน ที่ทำหน้าที่ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดไม่เพียงพอหรือการออกฤทธิ์น้อยกว่าปกติ ส่งผลทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดมีค่าสูงกว่าปกติ จากรายงานของสำนักนโยบายและยุทธศาสตร์ สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข พบว่า อัตราการตายด้วยโรคเบาหวานต่อประชากรแสนคน ในภาพรวมของประเทศไทยในปี พ.ศ. 2555 และ พ.ศ. 2559 เท่ากับ 12.1 และ 22.3 ตามลำดับ ซึ่งมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นทุกปี⁽¹⁾ และจากการสำรวจสุขภาพประชาชนไทยอายุ 15 ปี ขึ้นไปโดยการตรวจร่างกาย ครั้งที่ 5 เมื่อปี พ.ศ. 2557 พบว่า ความชุกของโรคเบาหวาน เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 8.9 คิดเป็นจำนวนมากถึง 4.8 ล้านคน เทียบกับปี พ.ศ. 2552 ซึ่งพบเพียงร้อยละ 6.9 หรือมีคนเป็นโรคเบาหวาน 3.3 ล้านคน⁽²⁾ การพบโรคเบาหวานในระยะเริ่มแรก การรักษาที่รวดเร็ว และการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้ได้ตามเป้าหมาย จะชะลอการเกิดโรคแทรกซ้อนจากเบาหวานในอนาคตได้ ทั้งในภาวะแทรกซ้อนที่หลอดเลือดขนาดใหญ่ (Macrovascular Complications) และหลอดเลือดขนาดเล็ก (Microvascular Complications) อีกทั้งองค์การอนามัยโลก และสมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทย ในพระราชูปถัมภ์ สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี ได้ให้แนวทางในการป้องกันและควบคุมโรคเบาหวานทั้งในระดับบุคลากรสาธารณสุข และระดับประชาชนที่มุ่งเน้นเรื่องของการรณรงค์ การคัดกรองโรคเบาหวานและสนับสนุนให้ประชาชนดูแลตนเอง จัดการพฤติกรรมเสี่ยงก่อนจะเป็นโรค เพื่อเพิ่มการเข้าถึงของการทราบค่าระดับน้ำตาลของตนเองและทราบวิธีการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมในเบื้องต้น การตรวจหาค่าระดับน้ำตาลในเลือด ปัจจุบันได้มีการใช้เครื่องตรวจหาค่าระดับน้ำตาลในเลือดด้วยตนเองอย่างแพร่หลาย ทั้งนี้ได้มีการศึกษาข้อผิดพลาดที่ส่งผลต่อการได้รับผลที่ไม่ถูกต้องจากการดำเนินการโดยผู้ประกอบวิชาชีพทางการแพทย์ ที่ให้บริการ และประชาชนผู้ใช้อย่าง เกิดจากการไม่เข้าใจ ไม่ปฏิบัติตามเอกสารกำกับ (package insert) และคู่มือ

การใช้งาน (user manual) และรวมถึงข้อจำกัดของเครื่องด้วย จึงเป็นที่มาของการศึกษาวิจัยนี้

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อศึกษาความถูกต้อง (Accuracy) และความแม่นยำ (Precision) ของค่าระดับน้ำตาลในเลือดจากปลายนิ้วของเครื่องวัดระดับน้ำตาลในเลือดด้วยตนเองที่จำหน่ายในท้องตลาด

2. เพื่อศึกษาแนวทางในการพัฒนาการกำกับดูแลเครื่องวัดระดับน้ำตาลในเลือดด้วยตนเอง

ขอบเขตของการดำเนินงาน

การศึกษาตั้งแต่เดือนพฤษภาคม 2556-เดือนมีนาคม 2557 โดยเริ่มจากการวางแผน รวบรวมเครื่องวัดระดับน้ำตาลในเลือดด้วยตนเองที่จำหน่ายในท้องตลาด ขออนุมัติ คณะกรรมการพิจารณาและรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ ศึกษาประสิทธิภาพของเครื่องวัดระดับน้ำตาลในเลือดด้วยตนเองโดยใช้เลือดของอาสาสมัครในโรงพยาบาล พระนั่งเกล้า ศึกษากระบวนการกำกับดูแลเครื่องวัดระดับน้ำตาลในเลือดด้วยตนเองของประเทศไทย และต่างประเทศ เช่น สหรัฐอเมริกา และยุโรป วิเคราะห์ สรุปผลและข้อเสนอแนะ

วิธีการดำเนินการวิจัย

ก. การศึกษาประสิทธิภาพในการทำงานของเครื่อง SMBG เป็นการศึกษาแบบภาคตัดขวาง (Cross-sectional study) โดย

1. เครื่องตรวจวัดระดับน้ำตาลในเลือดพร้อมทั้งอุปกรณ์ที่จะทำการศึกษาได้รับการสนับสนุนจากบริษัท ผู้นำเข้าที่สนใจเข้าร่วมการประเมินโดยมีจำนวน 26 รุ่น/ยี่ห้อจาก 14 บริษัท ได้แก่ Uright®, One-Touch Ultra®, One-Touch Ultra 2®, One-Touch Ultra Easy®, One Touch Select Simple®, G300-1code®, GM300®,

On call Advanced®, On call Plus®, Accu-check Performa®, Accu-check Active®, Accu-check Advantage®, Accu-check Inform II®, SD Codefree®, SD Check Gold®, Element®, Medisafe Ex®, Medisafe Fit®, Fine test Autocoding Premium®, Glucocheck Easy®, Glucocheck Easy Pro®, Gluco Dr Plus AGM-3000®, Gluco Dr AGM-2200®, Gluco Leader®, Free Style Optium®, Free Style Optium H® ทั้งนี้แถบวัด (Test strip) ของเครื่องมือแต่ละรุ่นในการศึกษาครั้งนี้จะมาจาก lot เดียวกันทั้งสิ้น

2. ทำการศึกษาประสิทธิภาพของเครื่อง SMBG ในด้าน

2.1 การศึกษาความแม่นยำ (Precision)

ตามแนวทาง ISO15197: 2003⁽³⁾ และ CLIA'88⁽⁴⁾ โดยใช้สารควบคุมคุณภาพที่มาจากบริษัท (Kit control solution) และสารควบคุมคุณภาพจาก third party ในที่นี้คือ Bio-Rad Meter Trax Control ที่ความเข้มข้นของน้ำตาลสามระดับ คือ ต่ำ (49 ± 14.8 mg/dL) กลาง (114 ± 26.4 mg/dL) และสูง (284 ± 62.8 mg/dL) ทำการประเมิน Intraassay (Repeatability) โดยทำการวัดความเข้มข้นทุกระดับระดับละ 20 ครั้ง ในสภาวะเดียวกัน ได้แก่ ตรวจวัดภายในวันเดียวกัน โดยผู้วัดคนเดียวกัน เครื่องวิเคราะห์เดียวกัน น้ำยา lot เดียวกัน และทำการประเมิน Interassay (Intermediate precision) โดยทำการวัดความเข้มข้นทุกระดับ ระดับละ 20 ครั้ง วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 20 วัน โดยเครื่องวิเคราะห์เดียวกัน น้ำยา lot เดียวกัน

2.2 การศึกษาความถูกต้อง (Accuracy)

โดยนำระดับน้ำตาลในเลือดจากปลายนิ้วที่วัดได้จากเครื่อง SMBG แต่ละรุ่นในรูปแบบของ whole blood glucose เปรียบเทียบกับค่าระดับน้ำตาลในพลาสมาที่วัดได้จากหลอดเลือดดำโดยการวัดในห้องปฏิบัติการและทำการประเมิน System accuracy และ Clinical accuracy ตามเกณฑ์ ISO 15197:2013

สถานที่ ช่วงเวลาทำการวิจัย และจริยธรรม

งานวิจัย โรงพยาบาลพระนั่งเกล้า จังหวัดนนทบุรี และได้รับการรับรองโครงการวิจัยในมนุษย์ โดยคณะกรรมการพิจารณาและรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลพระนั่งเกล้า ดำเนินการวิจัยเดือนกุมภาพันธ์ 2557

กลุ่มตัวอย่าง

(1) เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมโครงการ (Inclusion criteria)

- ผู้ป่วยที่มาใช้บริการที่แผนกผู้ป่วยนอก ของโรงพยาบาลพระนั่งเกล้าที่จำเป็นต้องเก็บเลือดจากหลอดเลือดดำ

- ผู้ป่วยต้องงดอาหาร และน้ำ อย่างน้อย 8 ชั่วโมง ก่อนการเจาะเลือด

(2) เกณฑ์ในการคัดกลุ่มประชากรออกจาก การศึกษา (Exclusion criteria)

- ผู้ป่วยที่มีอายุต่ำกว่า 18 ปี

- ผู้ป่วยที่มีภาวะเฉียบพลัน หรือผู้ป่วย โรคเรื้อรังที่รุนแรง

- สตรีมีครรภ์และให้นมบุตร

- ผู้ที่ปฏิเสธการเข้าร่วมงานวิจัยหรือขอ ยกเลิกในระหว่างการทำวิจัย

การเก็บรวบรวมข้อมูล ตามเกณฑ์มาตรฐาน

ISO15197 ระบุว่า การประเมินความถูกต้องจะต้องประเมิน ในกลุ่มตัวอย่างอย่างน้อย 100 คน ดังนั้น ในการศึกษาครั้งนี้ จึงใช้กลุ่มตัวอย่างจำนวนไม่น้อยกว่า 120 คนต่อเครื่อง ทุกเครื่องทั้ง 26 เครื่อง โดยกลุ่มตัวอย่างที่ผ่านเกณฑ์ การคัดเลือกและยินดีเข้าร่วมโครงการภายหลังได้รับฟัง การชี้แจงและลงลายมือชื่อในเอกสารให้ความยินยอมแล้ว จะถูกเก็บตัวอย่างเลือดจากการเจาะปลายนิ้ว (capillary whole blood) และเลือดที่เจาะหลอดเลือดดำ (venipuncture) โดยการเจาะเลือดจากปลายนิ้วและหลอดเลือดดำจะทำการเจาะจากแขนข้างเดียวกันและห่างกันไม่เกิน 5 นาที ตัวอย่างเลือดที่ได้จากการเจาะปลายนิ้วจะถูกตรวจด้วย

เครื่อง SMBG ตัวอย่างเลือดจากหลอดเลือดดำจะส่งไปตรวจระดับน้ำตาลในพลาสมาโดยเครื่องวิเคราะห์อัตโนมัติมาตรฐาน (Cobas 6000®) ในห้องปฏิบัติการ ตัวอย่างเลือดจากกลุ่มตัวอย่างมีการกระจายค่าความเข้มข้นของระดับน้ำตาลตามแนวทาง ISO15197:2013 เครื่อง SMBG แต่ละเครื่องจะตรวจระดับน้ำตาลหลายระดับของเลือด ตัวอย่างไม่น้อยกว่า 120 คน ดูรายละเอียดได้จากตารางที่ 3 ในหัวข้อผลการวิจัยค่าระดับน้ำตาลในเลือดจะถูกบันทึกเพื่อนำมาใช้ประเมินต่อไป

สถานะที่ใช้ในการทดสอบ ทำการทดสอบในสถานะเดียวกับการตรวจวิเคราะห์สิ่งส่งตรวจในงานประจำวันของกลุ่มงานเทคนิคการแพทย์ โรงพยาบาลพระนั่งเกล้า โดยบุคลากรทางการแพทย์ ได้แก่ นักเทคนิคการแพทย์ และเจ้าหน้าที่ของโรงพยาบาลที่ศึกษาคู่มือการใช้เครื่องและผ่านการฝึกปฏิบัติมาแล้วเป็นอย่างดี

ข. การศึกษาแนวทางการพัฒนาการกำกับดูแลเครื่อง SMBG ดำเนินการโดยศึกษาและทบทวนวรรณกรรม การกำกับดูแลของประเทศไทยและต่างประเทศ เช่น สหรัฐอเมริกา ยุโรป และนำจุดเด่นของต่างประเทศมาเป็นแนวทางในการพัฒนาการกำกับดูแลของไทย

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

1. แบบบันทึกข้อมูล ประกอบด้วย แบบบันทึกข้อมูลค่าระดับน้ำตาลในเลือดจากปลายนิ้วที่ตรวจวัดด้วยเครื่อง SMBG ค่าระดับน้ำตาลในพลาสมาจากหลอดเลือดดำ (fasting plasma glucose:FPG) ที่ส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ และความเข้มข้นของค่าระดับน้ำตาลในเลือดที่วิเคราะห์จากสารควบคุมคุณภาพประจำเครื่องของแต่ละบริษัท และสารควบคุมคุณภาพของ third party ที่ความเข้มข้น ของน้ำตาลสามระดับ

2. เครื่อง SMBG ในประเทศไทยที่บริษัทประสงค์เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ เครื่องมือที่ใช้ต้องมีการควบคุม

คุณภาพโดยใช้สารควบคุมคุณภาพประจำเครื่องจากบริษัทผู้ผลิตก่อนทำการทดสอบทุกวัน

3. การตรวจระดับน้ำตาลในพลาสมาที่เจาะจากหลอดเลือดดำโดยทำการตรวจวัดในห้องปฏิบัติการที่ได้รับการควบคุมคุณภาพด้วยระบบคุณภาพตามมาตรฐานของสภาเทคนิคการแพทย์

การวิเคราะห์ข้อมูล

1. วิเคราะห์ความแม่นยำ โดยใช้สถิติพื้นฐาน หาค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน และค่าสัมประสิทธิ์ความแปรปรวน (% CV) และวิเคราะห์หาเครื่องที่มีค่า %CV ในทุกระดับน้ำตาลที่ตรวจวัดไม่เกินร้อยละ 5 และร้อยละ 10

2. วิเคราะห์ความถูกต้อง ใช้เกณฑ์การยอมรับ ISO 15197:2013 โดยการประเมิน System accuracy กำหนดให้ต้องมีจำนวนผลการทดสอบที่มีค่าความต่างของระดับน้ำตาลไม่เกิน ± 15 mg/dl ไม่น้อยกว่าร้อยละ 95 ที่ค่าระดับน้ำตาลน้อยกว่า 100 mg/dl และต้องมีจำนวนผลการทดสอบที่มีค่าความต่างไม่เกิน $\pm 15\%$ ไม่น้อยกว่าร้อยละ 95 ที่ค่าระดับน้ำตาลตั้งแต่ 100 mg/dl ขึ้นไป และการประเมิน Clinical accuracy แสดงผลโดยใช้

(1) Error grid analysis ที่กำหนดค่าที่ยอมรับได้ต้องมีค่าระดับน้ำตาลที่ตรวจได้ไม่น้อยกว่าร้อยละ 99 อยู่ใน Zone A และ Zone B (2) Bland-Altman analysis โดยกำหนดค่าความต่าง (Difference) ระหว่างค่าที่ได้จากเครื่องวิเคราะห์อัตโนมัติวิธีมาตรฐานและเครื่องวิเคราะห์ตรวจน้ำตาลจากปลายนิ้ว อยู่ภายใน Mean ± 1.96 S.D. หมายความว่าไม่มีความสำคัญทางคลินิก ควรพิจารณาการใช้ทั้งสองวิธีสลับเปลี่ยนกันได้ และ (3) Correlation analysis โดยที่ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (r) ให้มีค่าใกล้เคียง 1

ผลการวิจัย

1. การศึกษาความแม่นยำ (Precision) พบว่าจำนวนเครื่องเมื่อทดสอบโดยใช้สารควบคุมคุณภาพของผู้ผลิตเอง มี % ที่เข้าเกณฑ์มาตรฐานสูงกว่าเมื่อใช้สารควบคุมคุณภาพของ third party ทั้งเมื่อกำหนดเกณฑ์ยอมรับที่ % CV ไม่เกิน 5% หรือ 10% ในขณะที่จำนวนเครื่องที่ได้มาตรฐานเมื่อทำการประเมินในสภาวะ Intraassay ส่วนใหญ่จะสูงกว่าเมื่อทำการประเมินในสภาวะ Interassay ดังตารางที่ 1 และมีข้อมูลผลการประเมินความแม่นยำดังตารางที่ 2

ตารางที่ 1 จำนวนเครื่องตรวจระดับน้ำตาลในเลือดด้วยตนเองที่มีความแม่นยำ (Precision) เมื่อกำหนดเกณฑ์ % CV ไม่เกิน 5% หรือ 10%

	ประเมินโดยใช้สารควบคุมคุณภาพของผู้ผลิต		ประเมินโดยใช้สารควบคุมคุณภาพของ third party	
	จำนวนเครื่องที่ผ่าน/ จำนวนเครื่อง ทั้งหมดที่ประเมิน	ร้อยละ เครื่องที่ผ่าน เกณฑ์	จำนวนเครื่องที่ผ่าน/ จำนวนเครื่อง ทั้งหมดที่ประเมิน	ร้อยละ เครื่องที่ผ่าน เกณฑ์
Intraassay (Repeatability) %CV ไม่เกิน 5%	20/26	76.92	9/25	36
Interassay (Intermediate precision) %CV ไม่เกิน 5%	13/26	50	2/25	8
Intraassay (Repeatability) %CV ไม่เกิน 10%	24/26	92.31	20/25	80
Interassay (Intermediate precision) %CV ไม่เกิน 10%	24/26	92.31	12/25	48

ตารางที่ 2 ข้อมูลผลการประเมินความแม่นยำ (Precision) ของเครื่องตรวจระดับน้ำตาลในเลือดด้วยตนเอง

Meter No.	ประเมินโดยใช้สารควบคุมคุณภาพของผู้ผลิต						ประเมินโดยใช้สารควบคุมคุณภาพของ third party					
	%CV Intraassay (Repeatability)			%CV Interassay (Intermediate precision)			%CV Intraassay (Repeatability)			%CV Interassay (Intermediate precision)		
	L ⁽¹⁾	M ⁽²⁾	H ⁽³⁾	L ⁽¹⁾	M ⁽²⁾	H ⁽³⁾	L ⁽¹⁾	M ⁽²⁾	H ⁽³⁾	L ⁽¹⁾	M ⁽²⁾	H ⁽³⁾
1	NA ⁽⁴⁾	3.84	NA	NA	4.81	NA	3.84	4.25	3.92	3.81	3.87	4.19
2	NA	1.25	NA	NA	3.61	NA	3.07	3.05	3.90	11.64	7.27	5.67
3	NA	1.25	2.02	NA	5.83	5.95	8.26	3.43	3.50	8.89	4.88	5.62
4	NA	1.90	NA	NA	3.09	NA	5.02	2.95	1.80	4.98	5.94	5.26
5	3.56	1.60	4.21	5.59	3.64	4.34	3.86	3.00	6.66	6.09	6.41	4.81
6	NA	2.12	4.29	NA	3.67	4.84	4.37	3.19	7.73	4.50	6.83	5.13
7	NA	2.41	NA	NA	3.35	NA	3.59	1.98	1.37	6.21	6.78	3.90
8	NA	1.63	NA	NA	2.41	NA	2.69	2.61	1.27	7.06	7.17	5.91
9	1.33	NA	1.09	2.68	NA	8.96	2.11	1.57	2.92	5.03	6.68	4.45
10	NA	3.08	2.50	NA	3.53	2.41	2.53	2.48	2.60	18.05	7.56	7.59
11	5.59	2.28	3.03	9.57	6.45	5.06	4.02	6.05	12.85	5.65	3.20	6.56
12	NA	2.40	1.74	NA	2.34	4.79	6.88	4.59	1.40	22.86	7.27	3.01
13	2.61	2.28	NA	8.22	12.82	NA	5.86	2.36	4.88	7.07	8.19	15.40
14	3.75	NA	1.98	6.47	NA	3.36	3.84	2.56	6.91	12.95	6.18	7.62
15	1.39	NA	1.02	3.12	NA	2.04	1.41	1.23	9.22	3.09	2.52	3.01

ตารางที่ 2 (ต่อ)

Meter No.	ประเมินโดยใช้สารควบคุมคุณภาพของผู้ผลิต						ประเมินโดยใช้สารควบคุมคุณภาพของ third party					
	%CV Intraassay (Repeatability)			%CV Interassay (Intermediate precision)			%CV Intraassay (Repeatability)			%CV Interassay (Intermediate precision)		
	L ⁽¹⁾	M ⁽²⁾	H ⁽³⁾	L ⁽¹⁾	M ⁽²⁾	H ⁽³⁾	L ⁽¹⁾	M ⁽²⁾	H ⁽³⁾	L ⁽¹⁾	M ⁽²⁾	H ⁽³⁾
16	10.77	3.54	2.86	NA	5.10	5.21	15.63	7.27	3.85	6.30	5.85	6.20
17	10.64	7.12	5.63	6.46	7.65	5.14	4.61	1.22	4.14	13.15	9.53	6.66
18	3.76	3.44	1.70	10.13	10.13	2.78	_(5)	_(5)	_(5)	_(5)	_(5)	_(5)
19	NA	4.03	3.35	NA	5.20	4.25	4.48	6.24	11.39	6.35	19.17	5.04
20	NA	7.15	NA	NA	6.12	NA	6.93	2.97	3.29	8.19	4.29	3.46
21	9.93	NA	2.77	9.20	NA	5.05	6.40	7.38	4.83	16.45	17.00	10.48
22	7.36	NA	7.13	4.92	NA	3.17	2.66	3.52	8.42	23.08	24.78	13.10
23	NA	4.76	4.18	NA	2.40	2.77	4.63	4.39	2.86	11.80	22.72	13.51
24	NA	2.33	NA	NA	3.61	NA	5.38	5.11	16.40	23.70	34.68	7.00
25	NA	1.61	1.97	NA	4.51	2.12	12.03	2.61	2.22	29.00	20.36	14.53
26	3.82	3.69	3.61	8.55	1.63	2.72	6.94	6.40	5.48	17.38	13.46	11.02

(1) low glucose conc. (2) moderate glucose conc. (3) high glucose conc. (4) NA= Not Applicable

จากการที่ผู้ผลิตไม่มีสารควบคุมคุณภาพในความเข้มข้นระดับดังกล่าว⁽⁵⁾ ไม่อาจประเมินโดยใช้สารควบคุมคุณภาพของ third party กับเครื่องนี้ได้

2. การศึกษาความถูกต้อง (Accuracy) มีการกระจายตัวของความเข้มข้นของระดับน้ำตาลในเลือดในตัวอย่างตรวจ เครื่องทุกเครื่องมีการกระจายตัวของความเข้มข้นในตัวอย่างตรวจครอบคลุมค่าระดับน้ำตาลในเลือดที่กำหนดในมาตรฐาน ISO 15197:2013 ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 การกระจายตัวของความเข้มข้นของระดับน้ำตาลในตัวอย่างตรวจ

ระดับน้ำตาล (mg/dL)	เครื่องที่ 1-4	เครื่องที่ 5-9	เครื่องที่ 10-15	เครื่องที่ 16-20	เครื่องที่ 21-23	เครื่องที่ 24	เครื่องที่ 25-26
>50 – 80	14	15	13	11	24	16	17
>80 – 120	73	49	58	65	60	63	45
>120 – 200	28	32	33	35	35	37	36
>200 – 300	16	16	17	17	25	10	15
>300 – 400	10	12	7	10	14	10	8
> 400	5	5	3	5	5	5	7
รวมอาสาสมัคร	146 คน	129 คน	131 คน	143 คน	163 คน	141 คน	128 คน

จากการประเมินเครื่องทั้งหมด 26 เครื่อง ของผู้จัดจำหน่าย 14 บริษัท พบว่ามี 3 เครื่อง (เครื่องที่ 3, 18, 24) คิดเป็น 11.54% ที่มีความถูกต้องด้านระบบ (System Accuracy) ผ่านเกณฑ์มาตรฐาน และมี 7 เครื่อง (เครื่องที่ 1, 3, 4, 9, 18, 24, 25) คิดเป็น 26.92 % ได้มาตรฐานความถูกต้องด้านคลินิก (Clinical Accuracy) เครื่องที่มีความถูกต้องด้านระบบทั้งสามเครื่องนั้นมีความถูกต้องด้านคลินิกด้วย โดยเครื่อง SMBG ทุกเครื่องที่ศึกษาให้ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (r) ≥ 0.9 ซึ่งแสดงความสอดคล้องกับค่าที่ตรวจเลือดในพลาสมาโดยเครื่องวิเคราะห์อัตโนมัติมาตรฐานที่ใช้ในงานวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการประจำวัน ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ผลการประเมินความถูกต้อง (Accuracy) ของเครื่องตรวจระดับน้ำตาลในเลือดด้วยตนเองตามมาตรฐาน ISO 15197:2013

เครื่องที่	System Accuracy						Clinical Accuracy		
	Relative number of results $\geq 95\%$ within ± 15 mg/dl at blood glucose conc. <100 mg/dl			Relative number of results $\geq 95\%$ within $\pm 15\%$ at blood glucose conc. ≥ 100 mg/dl			Error grid analysis ***	Bland-Altman	Correlation analysis
	Within ± 5 mg/dl	Within ± 10 mg/dl	Within ± 15 mg/dl	Within $\pm 5\%$	Within $\pm 10\%$	Within $\pm 15\%$	99% of results within CEG (Consensus Error Grid) zones A + B	% of blood glucose conc. within Mean ± 1.96 S.D.	$r \geq 0.9$
1**	38.00	66.00	78.00	54.17	78.13	90.63	99.32	93.00	0.98
2	68.00	82.00	86.00	88.46	91.67	98.96	97.95	94.00	0.99
3* **	82.00	96.00	98.00	96.88	98.96	100.00	100.00	93.00	0.99
4**	72.00	82.00	92.00	91.67	94.79	97.92	99.32	93.84	0.98
5	86.84	94.74	97.37	84.62	90.11	94.51	98.45	93.80	0.97
6	57.89	68.42	73.68	68.13	80.22	89.01	96.90	93.80	0.97
7	71.05	81.58	84.21	78.02	85.71	93.41	96.90	94.57	0.98
8	71.05	84.21	89.47	79.12	90.11	93.41	96.90	94.57	0.98
9**	73.68	84.21	97.37	87.91	90.11	94.51	99.22	93.80	0.99
10	80.00	82.22	91.11	76.74	84.88	90.70	98.47	93.13	0.99
11	53.33	75.56	80.00	61.63	73.26	80.23	94.66	93.89	0.96
12	77.78	82.22	88.89	76.74	83.72	88.37	96.95	93.13	0.97
13	68.89	84.44	95.56	59.30	69.77	70.93	98.47	93.89	0.92
14	42.22	57.78	82.22	46.51	77.91	87.21	98.47	93.13	0.98
15	48.89	71.11	84.44	77.91	88.37	93.02	98.47	93.89	0.98
16	26.09	43.48	65.22	55.67	75.26	86.60	97.20	93.01	0.97
17	50.00	65.22	78.26	79.38	89.69	96.91	98.60	94.41	0.96
18* **	65.22	82.61	95.65	85.57	92.78	96.91	99.30	94.41	0.98
19	26.09	47.83	69.57	55.67	84.54	89.69	97.90	92.31	0.97
20	50.00	67.39	78.26	82.47	91.75	94.85	95.10	94.41	0.96
21	50.00	63.24	79.41	63.16	77.89	87.37	94.48	93.25	0.98
22	26.47	35.29	66.18	55.79	71.58	81.05	96.32	94.48	0.95
23	64.71	77.94	95.59	83.16	88.42	93.68	98.16	93.87	0.99
24* **	87.50	97.50	100.00	94.06	96.04	97.03	100.00	92.20	0.96
25**	47.50	75.00	85.00	56.82	81.82	87.50	99.22	92.97	0.98
26	80.00	85.00	92.50	82.75	87.50	93.18	98.44	92.97	0.98

หมายเหตุ * เครื่องที่ผ่านการประเมิน System Accuracy ** เครื่องที่ผ่านการประเมิน Clinical Accuracy ***การประเมิน Clinical Accuracy แสดงผลโดยใช้ Error grid analysis ที่กำหนดค่าที่ยอมรับได้ต้องมีค่าระดับน้ำตาลที่ตรวจได้ไม่น้อยกว่าร้อยละ 99 อยู่ใน Zone A และ Zone B โดย Zone A หมายถึงค่าระดับน้ำตาลที่ตรวจได้มีความผิดพลาดไปจากมาตรฐานน้อยกว่าร้อยละ 20 หรือค่าระดับน้ำตาลที่ตรวจได้จากทั้งสองวิธีมีค่าน้อยกว่า 70mg/dl แต่ไม่ส่งผลให้เกิดความแตกต่างในการตัดสินใจทางคลินิก และ Zone B หมายถึง ค่าระดับน้ำตาลที่ตรวจได้สูง หรือต่ำกว่าค่ามาตรฐานไปมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 20 อาจนำไปสู่การปรับเปลี่ยนการรักษา แต่ไม่มีผลหรือมีผลน้อยมากต่อผลลัพธ์สุขภาพ

ตัวอย่างข้อมูลผลการวิเคราะห์ระดับน้ำตาลด้วยเครื่องวิเคราะห์อัตโนมัติและเครื่อง SMBG ซึ่งแสดงความสอดคล้องกันตามตารางที่ 5

ตารางที่ 5 ตัวอย่างข้อมูลผลการวิเคราะห์ระดับน้ำตาลด้วยเครื่องวิเคราะห์อัตโนมัติและเครื่อง SMBG

		ระดับน้ำตาล (mg/dL)					
		Mean	SD	Median	%Bias	Pearson correlation coefficient (r)	p-value
Fasting Plasma Glucose		165	106.9	121			
เครื่องที่	N อาสาสมัคร	Mean	SD	Median	%Bias	Pearson correlation coefficient (r)	p-value
5	129	158	101.4	114	4.3	0.97	<0.001
6	129	168	106.7	121	2.0	0.97	<0.001
7	129	163	103.5	120	0.8	0.98	<0.001
8	129	165	105.0	120	0.3	0.98	<0.001
9	129	163	102.7	121	0.9	0.99	<0.001

3. การพัฒนาการกำกับดูแลเครื่อง SMBG ผลการศึกษาพบว่า ปัจจุบันประเทศไทยกำกับดูแลเครื่อง SMBG ในระดับเครื่องมือแพทย์ทั่วไป โดยไม่มีการประเมินสมรรถนะการทำงานและความปลอดภัย ไม่มีการกำหนดเกณฑ์การประเมินและการยอมรับการทวนสอบเครื่อง และไม่มีการตรวจสอบฉลาก เอกสารคำแนะนำการใช้เครื่อง SMBG ก่อนอนุญาตให้จำหน่ายในท้องตลาด ผู้นำเข้าเครื่อง SMBG เพียงยื่นหลักฐานหนังสือรับรองการขายจากประเทศผู้ผลิตหรือเจ้าของผลิตภัณฑ์และหนังสือรับรองระบบคุณภาพการผลิตเพื่อให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาออกหนังสือรับรองประกอบการนำเข้าเครื่องมือแพทย์ ปัจจุบันไม่มีผู้ผลิตเครื่อง SMBG ในประเทศไทย เปรียบเทียบกับหน่วยงานควบคุมเครื่องมือแพทย์ของหลายประเทศได้มีการกำหนดให้เครื่อง SMBG ซึ่งจัดอยู่ในกลุ่มเครื่องมือแพทย์ที่มีความเสี่ยงปานกลางระดับสูง ต้องแสดงเอกสารการจัดการและป้องกันความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นตามมาตรฐานสากล เช่น ISO 14971 เอกสารวิชาการอื่นๆ ที่แสดงถึงสมรรถนะการทำงานและความปลอดภัยของเครื่อง SMBG และดำเนินการตามข้อกำหนดในการแสดงผลการและเอกสารคำแนะนำการใช้และการแปลผลการทดสอบสำหรับผู้ที่ใช้ที่เป็นบุคคลทั่วไปซึ่งไม่มีความรู้ทางการแพทย์⁽⁶⁻⁷⁾

อภิปรายผล

1. เนื่องจากเครื่องตรวจวัดระดับน้ำตาลในเลือดด้วยตนเองที่ใช้ในการศึกษานี้ มีหลักการวิเคราะห์ที่หลากหลาย จึงจำเป็นต้องใช้สารควบคุมคุณภาพจากแหล่งที่เป็นกลาง (third party control) แต่ในการศึกษานี้พบว่า sample matrix ของ third party control มีผลต่อการวิเคราะห์ในบางหลักการทดสอบ โดยมีเครื่อง SMBG บางรุ่นที่ไม่สามารถใช้ third party control ทดสอบได้เลยในทุกๆระดับความเข้มข้นของน้ำตาล

2. จากการวิเคราะห์ความถูกต้องของเครื่อง SMBG โดย Bland Altman Plot พบว่า ค่าที่วัดได้โดยเครื่อง SMBG ทุกรุ่นเริ่มมีความแปรปรวนค่อนข้างสูงเมื่อระดับน้ำตาลที่จะวัดมีค่าที่สูงตั้งแต่ 150 mg/dl โดยจะให้ค่าที่สูงเกินจริงเมื่อเทียบกับการตรวจด้วยเครื่องตรวจวิเคราะห์อัตโนมัติมาตรฐาน และค่าของการตรวจวิเคราะห์ในระดับที่ยอมรับได้ตามเกณฑ์ที่ใช้ประเมิน ในช่วงค่าตั้งแต่ 50-120 mg/dl ในขณะที่ช่วงค่าการวิเคราะห์ที่พบการแปรปรวนสูงของเครื่องทุกรุ่น คือช่วงค่าตั้งแต่ 170 mg/dl ดังนั้น ผู้ใช้โดยเฉพาะอย่างยิ่งประชาชนทั่วไป (Home based user) เมื่อมีการตรวจพบระดับน้ำตาลที่มีค่าที่สูง (มากกว่า 170 mg/dl) ควรระมัดระวังในการนำผลการวิเคราะห์ไปใช้

3. การประเมินความถูกต้อง (accuracy) ของเครื่อง SMBG ที่ใช้ในการศึกษานี้ เลือกใช้เกณฑ์มาตรฐานตาม ISO 15197:2013 ซึ่งอยู่ระหว่างช่วง transition period ที่องค์การระหว่างประเทศว่าด้วยการมาตรฐานจะนำมาใช้ทดแทน ISO 15197:2003 ซึ่งมาตรฐานตาม ISO 15197:2013 นี้มีข้อกำหนดที่สูงกว่า ISO 15197:2003 อย่างมาก ดังนั้น เครื่องที่ผู้ผลิตยังไม่ได้ปรับมาตรฐานใหม่ อาจไม่ผ่านการประเมินความถูกต้อง อย่างไรก็ตาม เป็นผลดีที่จะกระตุ้นให้ทั้งภาครัฐผู้ทำหน้าที่ควบคุมและภาคเอกชนผู้ผลิตผู้นำเข้าเครื่อง SMBG มีความตระหนักและเตรียมความพร้อมในการพัฒนาให้ผู้บริโภคของไทยได้ใช้เครื่อง SMBG ที่มีประสิทธิภาพดียิ่งขึ้นต่อไป

สรุปและข้อเสนอแนะ

1. การควบคุมคุณภาพขั้นต้นของเครื่อง SMBG จำเป็นต้องมีสารควบคุมคุณภาพ (control) ที่มาพร้อมกับเครื่องที่ครอบคลุมทุกระดับความเข้มข้นที่ใช้งาน (ต่ำ กลาง สูง) ถ้าสารควบคุมคุณภาพที่มากับเครื่องไม่มีค่าที่ครอบคลุมช่วงที่อ่านได้ของเครื่องโดยเฉพาะค่าที่ต่ำหรือสูงมากต้องระมัดระวังในการอธิบายผล ที่สำคัญเครื่องตรวจน้ำตาลในเลือดจากปลายนิ้วส่วนใหญ่จะมีสารควบคุมคุณภาพที่มากับเครื่องยังไม่ครอบคลุมค่าสำคัญทางคลินิก ดังนั้น บริษัทผู้จัดจำหน่ายควรพิจารณาถึงการทำให้มีสารควบคุมคุณภาพที่ครอบคลุมค่าสำคัญทางคลินิกในระดับ สูง กลาง และต่ำด้วย เพื่อประโยชน์ของผู้ใช้ในการติดตามค่าระดับน้ำตาลในเลือดต่อไป

2. แนวทางในการพัฒนาการกำกับดูแลเครื่องวัดระดับน้ำตาลในเลือดด้วยตนเอง เพื่อคุ้มครองผู้บริโภคที่มีการใช้เครื่อง SMBG อย่างแพร่หลาย และในบทบาทของประเทศไทยที่ได้เข้าร่วมในข้อตกลงอาเซียนว่าด้วยบทบัญญัติเครื่องมือแพทย์ (ASEAN Agreement on Medical Device Directive: AMDD)⁽⁸⁾ ควรมีการยกระดับให้เครื่องตรวจวัดระดับน้ำตาลในเลือดด้วยตนเองเป็นเครื่องมือแพทย์ที่ต้องแจ้งรายการละเอียดตามมาตรา 6(2) แห่งพระราชบัญญัติเครื่องมือแพทย์ พ.ศ. 2551⁽⁹⁾ เพื่อให้สอดคล้องกับการกำกับดูแลเครื่องมือแพทย์ตามระดับความเสี่ยงของสากลและ AMDD ซึ่งการกำกับดูแลเครื่อง SMBG ในระดับแจ้งรายการละเอียด บริษัทจะต้องยื่นข้อมูลวิชาการตาม ASEAN Common Submission Dossier Template (CSDT) มีการประเมินข้อมูลทางวิชาการด้านความปลอดภัยและสมรรถนะการทำงาน การแสดงฉลากและเอกสารกำกับของเครื่อง SMBG ก่อนอนุญาตให้จำหน่ายในท้องตลาด และควรมีข้อกำหนดให้ผู้ผลิตแสดงข้อมูลในการปรับค่าเครื่องให้มีความถูกต้องจากสารมาตรฐาน (สารควบคุมคุณภาพ) และจัดให้มีสารควบคุมคุณภาพของผู้ผลิตที่ครอบคลุมระดับความเข้มข้นที่มีผลทางคลินิกพร้อมขณะจำหน่าย นอกจากการประเมินเอกสารทางวิชาการแล้ว ควรมีการพัฒนา

การประเมินทางห้องปฏิบัติการจากหน่วยงานทดสอบในประเทศด้วย และควรเพิ่มความเข้มงวดในการกำกับดูแลหลังออกสู่ตลาด ติดตามการรายงานผลการทำงานอันผิดปกติของเครื่องตรวจวัดระดับน้ำตาลในเลือดด้วยตนเอง หรือผลอันไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นกับผู้บริโภค และรายงานการดำเนินการแก้ไขทั้งในประเทศและต่างประเทศ⁽¹⁰⁾ เพื่อจะได้กำกับดูแลให้ผู้บริโภคได้ใช้เครื่องมือที่มีประสิทธิภาพและปลอดภัย นอกจากนี้ ภาครัฐควรให้ความสำคัญกับการเผยแพร่ประชาสัมพันธ์ให้ความรู้แก่ผู้บริโภคในการใช้เครื่องตรวจวัดระดับน้ำตาลในเลือดด้วยตนเองได้อย่างถูกต้อง เพื่อให้เกิดประโยชน์ในการดูแลสุขภาพของผู้บริโภค

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณทุกท่านที่ให้คำปรึกษาและข้อเสนอแนะต่างๆ ที่เป็นประโยชน์ ทุกบริษัทที่ให้การสนับสนุนเครื่องตรวจวัดระดับน้ำตาลในเลือดด้วยตนเองเพื่อให้คณะผู้วิจัยทดสอบ ตลอดจนทุกท่านที่ให้ความร่วมมือเป็นอย่างดีจนทำให้การศึกษานี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. กองยุทธศาสตร์และแผนงาน สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข. (2558). *สถิติสาธารณสุข* [ออนไลน์]. December 5, 2017 เข้าถึงข้อมูลวันที่ 5 ธันวาคม 2560. จาก http://bps.moph.go.th/new_bps/sites/default/files/health_strategy2559.pdf
2. วิชัย เอกพลากร และคณะ. (2559). *การสำรวจสุขภาพประชาชนไทยโดยการตรวจร่างกายครั้งที่ 5 พ.ศ. 2557* [ออนไลน์]. เข้าถึงข้อมูลวันที่ 4 ธันวาคม 2560 จาก <http://thaitgri.org/?p=37869>
3. International Organization for Standardization. ISO 15197: 2003 In vitro diagnostic test systems – Requirements for blood – glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus.
4. Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988
5. International Organization for Standardization. ISO 15197: 2013 In vitro diagnostic test systems – Requirements for blood – glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus.
6. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. (2016). *Self-Monitoring Blood Glucose Test Systems for Over-the-Counter Use*. Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff. [on-Line]. Retrieved November 17, 2017 Web site: <https://www.fda.gov/downloads/ucm380327.pdf>
7. European Union. Directive 98/79/EC of the European Parliament and of the Council of 27 October 1998 on in vitro diagnostic medical devices. Official Journal L 331, 07/12/1998 P.0001-0037. Retrieved December 5, 2017 Web site: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:31998L0079>
8. The ASEAN Secretariat. (2015). ASEAN Medical Device Directive. Jakarta.
9. พระราชบัญญัติเครื่องมือแพทย์ พ.ศ. 2551. (2551, 5 มีนาคม). *ราชกิจจานุเบกษา*. เล่มที่ 125 ตอนที่ 43 ก, หน้า 4-5.
10. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. (2559, 4 พฤษภาคม). *ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง หลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขการจัดทำรายงานผลการทำงานของเครื่องมือแพทย์ หรือผลอันไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นกับผู้บริโภค และรายงานการดำเนินการแก้ไข*.

