The Quality Improvement of Anti-microbial Susceptibility Test Using Individualized Quality Control Plan (IQCP) in Samutprakan Hospital

Arthit Piyachatchawal, Thaval Rerksngarm* and Kulnaree Sirisali

Department of Medical Technology, Faculty of Allied Health Sciences, Thammasat University Rangsit Campus, Pathum Thani Province, Thailand

Abstract

Drug-resistant bacterial infection is a major medical problem. The result of antimicrobial susceptibility testing is important for physician decision making to select the appropriate antimicrobial agent and its level. In the anti-microbial susceptibility testing, the quality control is necessary for reliable results. However, general quality control plans may not be suitable for clinical microbiology laboratories. In this study, we implemented the Individualized Quality Control Plan (IQCP), a quality control plan specific to each laboratory in the laboratory work process, comprising pre-analytical, analytical, and post-analytical processes. This study identified 37 risk factors that caused the unreliable results. A total of 13 risk factors were required to be controlled by IQCP, 3 factors in the pre-analytical process, 6 factors in the analytical process and 4 factors in the post-analytical process. After 1 year of IQCP implementation, the number of risk factors was reduced from 13 to only 2 factors, one in the pre-analytical process, namely non-isolated colony, and the other in the analytical process, namely the incorrect measurement of the inhibition zone size. The implementation of the IQCP for the quality control of antimicrobial susceptibility testing is very useful for improving specific laboratory work process to ensure that the laboratory is expecting and providing reliable results.

Keywords: Antimicrobial susceptibility testing, IQCP, Risk factor

***Corresponding author E-mail address:** thaval9@yahoo.com

Received: 5 May 2022 Revised: 22 June 2022 Accepted: 26 July 2022

การพัฒนาคุณภาพการทดสอบความไวของเชื้อแบคทีเรียต่อสารต้านจุลชีพโดยใช้แผนควบคุมคุณภาพแบบเฉพาะ (Individualized Quality Control Plan: IQCP) ในโรงพยาบาลสมุทรปราการ

อาทิตย์ ปิยะชัชวาล ถวัลย์ ฤกษ์งาม* และ กุลนารี สิริสาลี

ภาควิชาเทคนิคการแพทย์ คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ศูนย์รังสิต จ.ปทุมธานี

บทคัดย่อ

โรคติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาเป็นปัญหาสำคัญทางการแพทย์ การทดสอบความไวของเชื้อแบคทีเรียต่อสารต้านจุลชีพจึงเป็นกระบวนการที่สำคัญเพื่อให้แพทย์ใช้เป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจเลือกใช้สารต้านจุลชีพที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วย ในกระบวนการทดสอบความไวของเชื้อแบคทีเรียต่อสารต้านจุลชีพจำเป็นต้องมีการควบคุมคุณภาพการทดสอบที่เหมาะสม แต่แผนควบคุมคุณภาพทั่วไปอาจมีบางส่วนที่ยังไม่เหมาะสมสำหรับงานในห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาคลินิก ซึ่งมีความซับซ้อนของการปฏิบัติงานในแต่ละขั้นตอน การวิจัยครั้งนี้ได้นำ Individualized Quality Control Plan (IQCP) ที่เป็นแผนควบคุมคุณภาพแบบเฉพาะของแต่ละห้องปฏิบัติการมาใช้เพื่อให้สามารถตรวจจับและลดความผิดพลาดที่เกิดขึ้นกับการทดสอบความไวของเชื้อต่อสารต้านจุลชีพในงานจุลชีววิทยาคลินิก โรงพยาบาลสมุทรปราการ ให้ได้ผลการตรวจวิเคราะห์ที่ถูกต้องมีคุณภาพ ผลการศึกษาพบปัจจัยเสี่ยงสาเหตุที่ทำให้เกิดการรายงานผลคลาดเคลื่อนทั้งหมด 37 รายการ มีปัจจัยที่จำเป็นต้องควบคุมด้วย IQCP 13 รายการ หลังนำ IQCP ไปปฏิบัติเป็นระยะเวลา 1 ปี พบว่าสามารถทำให้จำนวนปัจจัยเสี่ยงลดลงจาก 13 รายการ เหลือเพียง 2 รายการ คือขั้นตอนก่อนการวิเคราะห์ 1 รายการ ได้แก่ โคโลนีที่จะทำการทดสอบไม่เป็นโคโลนีเดี่ยว (isolated colony) และขั้นตอนการวิเคราะห์ 1 รายการ ได้แก่ การวัดขนาด inhibition zone ไม่ถูกต้อง จะเห็นได้ว่าการนำ IQCP เข้ามาใช้ช่วยค้นหาปัจจัยสาเหตุที่ทำให้เกิดการรายงานผลการทดสอบความไวของเชื้อแบคทีเรียต่อสารต้านจุลชีพผิดพลาดในขั้นตอนต่าง ๆ ของการปฏิบัติงานสามารถนำไปสู่การป้องกันและแก้ไขเพื่อลดข้อผิดพลาดได้

คำสำคัญ: การทดสอบความไวของเชื้อแบคทีเรียต่อสารต้านจุลชีพ IQCP ปัจจัยเสี่ยง

***ผู้รับผิดชอบบทความ E-mail address:** thaval9@yahoo.com

รับบทความ: 5 พฤษภาคม 2565 แก้ไขบทความ: 22 มิถุนายน 2565 รับตีพิมพ์บทความ: 26 กรกฎาคม 2565

บทนำ

โรคติดเชื้อแบคทีเรีย โดยเฉพาะแบคทีเรียดื้อยาจัดเป็นปัญหาสำคัญทางการแพทย์ที่เป็นสาเหตุของการเจ็บป่วยและเสียชีวิต ส่งผลกระทบทั้งทางตรงและทางอ้อมต่อประเทศ จากการศึกษาของภาณุมาศและคณะ ในปี พ.ศ. 2553 พบการติดเชื้อในโรงพยาบาลจากแบคทีเรียซึ่งดื้อยาต้านจุลชีพ 87,751 ครั้ง ทำให้ผู้ป่วยติดเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพอยู่โรงพยาบาลนานขึ้นประมาณ 3.24 ล้านวัน มีผู้ป่วยติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาต้านจุลชีพเสียชีวิต 38,481 ราย ความสูญเสียทางเศรษฐกิจของยาต้านจุลชีพสำหรับรักษาการติดเชื้อดื้อยามีมูลค่าประมาณ 2,539 ถึง 6,084 ล้านบาท ส่วนต้นทุนทางอ้อมจากการเจ็บป่วยและเสียชีวิตก่อนวัยอันควร มีมูลค่าความสูญเสียทางเศรษฐกิจของการติดเชื้อดื้อยาอย่างน้อย 40,000 ล้านบาท[1] ดังนั้นการดื้อยาต้านจุลชีพของเชื้อแบคทีเรียจึงเป็นปัญหาสุขภาพที่มีความสำคัญเร่งด่วน ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการจึงมีความสำคัญอย่างยิ่ง โดยเฉพาะการทดสอบความไวของเชื้อแบคทีเรียต่อสารต้านจุลชีพ ซึ่งเป็นกระบวนการสำคัญที่ใช้สำหรับการประเมินความสามารถของสารต้านจุลชีพในการยับยั้งการเจริญเติบโต หรือฆ่าเชื้อแบคทีเรียที่แยกได้จากสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วย เพื่อให้แพทย์ใช้เป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจเลือกชนิด และระดับของสารต้านจุลชีพที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วย

การทดสอบความไวของเชื้อแบคทีเรียต่อสารต้านจุลชีพมีหลายวิธี เช่น วิธี disk diffusion วิธี MIC determination by broth dilution และ วิธี MIC determination by E-test สำหรับวิธีที่ใช้ในห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาคลินิกโดยทั่วไปคือ วิธี disk diffusion เป็นการทดสอบเชิงคุณภาพ โดยรายงานผลเป็นไว ค่อนข้างไว หรือดื้อต่อสารต้านจุลชีพ เป็นวิธีทดสอบความไวต่อสารต้านจุลชีพของแบคทีเรียก่อโรคชนิดเจริญไว (rapidly-growing aerobic pathogens) และชนิดเจริญยากบางชนิด (fastidious bacteria) โดยใช้วิธีตามมาตรฐาน M02 ของ Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI)[2, 3] ซึ่งการทดสอบทำโดยป้ายเชื้อแบคทีเรียบนผิวของวุ้นอาหารเลี้ยงเชื้อ วางแผ่นยาทดสอบ อบเชื้อตามเวลาที่กำหนด วัดเส้นผ่านศูนย์กลางของบริเวณยับยั้งการเจริญของเชื้อ (inhibition zone) ที่เกิดขึ้นรอบแผ่นยาหรือสารต้านจุลชีพ แปลผลความไวของเชื้อด้วยการใช้ตารางมาตรฐาน CLSI M100[2, 3] ในกระบวนการทดสอบความไวของเชื้อแบคทีเรียต่อสารต้านจุลชีพจำเป็นต้องมีการควบคุมคุณภาพการทดสอบที่เหมาะสมเพื่อให้ได้ผลการตรวจวิเคราะห์ที่ถูกต้อง และมีคุณภาพมากที่สุดซึ่งต้องมีการจัดทำแผนควบคุมคุณภาพ (quality control plan) ซึ่งเป็นแผนที่จัดทำขึ้นเพื่อกำหนดจุดตรวจสอบคุณภาพทั้งหมด ทั้งขั้นตอนก่อนการวิเคราะห์ (pre-analytical process) ขั้นตอนการวิเคราะห์ (analytical process) และขั้นตอนหลังการวิเคราะห์ (post-analytical process) ของกระบวนการทดสอบ หรือกระบวนการผลิต ขึ้นอยู่กับสถานการณ์[4] โดยแผนควบคุมคุณภาพจะถูกสร้างขึ้นไว้แล้วเพื่อนำมาใช้กับห้องปฏิบัติการทั่วไป แต่อาจมีบางส่วนที่ยังไม่เหมาะสมสำหรับงานในห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาคลินิก ซึ่งมีความซับซ้อนในการปฏิบัติงานในแต่ละขั้นตอนที่แตกต่างไป ในปี พ.ศ. 2557 Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) ได้แนะนำ Individualized Quality Control Plan (IQCP) ซึ่งเป็นแผนควบคุมคุณภาพแบบเฉพาะที่ถูกพัฒนาขึ้นตามพื้นฐานการประเมินความเสี่ยงของแต่ละการทดสอบในแต่ละห้องปฏิบัติการ สามารถใช้ควบคุมคุณภาพควบคู่ไปกับการควบคุมคุณภาพภายนอกได้ IQCP เป็นแผนควบคุมคุณภาพที่จำเพาะต่อห้องปฏิบัติการแต่ละแห่ง เพื่อแก้ไขข้อผิดพลาดที่อาจเกิดขึ้นในกระบวนการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการทั้ง 3 ขั้นตอน คือ ขั้นตอนก่อนการวิเคราะห์

ขั้นตอนการวิเคราะห์ และขั้นตอนหลังการวิเคราะห์ โดยขั้นตอนของการทำ IQCP ประกอบด้วย การประเมินความเสี่ยง (risk assessment) การจัดทำแผนควบคุมคุณภาพ (quality control plan) และการประเมินคุณภาพ (quality assessment) ในแต่ละขั้นตอนของการตรวจวิเคราะห์[5] โดยที่ IQCP จะมีความแตกต่างจากแผนควบคุมคุณภาพทั่วไป คือ IQCP จะมีความจำเพาะต่อห้องปฏิบัติการที่จะนำไปใช้ เนื่องจากเป็นการสร้างแผนควบคุมคุณภาพขึ้นมาจากการประเมินความเสี่ยงของห้องปฏิบัติการนั้น ๆ ซึ่งจะทำให้ห้องปฏิบัติการที่นำ IQCP ไปใช้ สามารถควบคุมคุณภาพได้ครอบคลุมทุกขั้นตอนของการปฏิบัติงาน ซึ่งในปี พ.ศ. 2557 Skala[6] ได้นำ IQCP ไปใช้ควบคุมคุณภาพในการตรวจ blood gas แล้วพบว่า IQCP สามารถเพิ่มประสิทธิภาพของกระบวนการทดสอบ และลดความผิดพลาดที่อาจเกิดขึ้นได้ ต่อมาในปี พ.ศ. 2559 ห้องปฏิบัติการต่าง ๆ ในประเทศสหรัฐอเมริกาซึ่งได้นำ IQCP ไปใช้ควบคุมคุณภาพในการตรวจ point of care testing (POCT) ยังพบว่า IQCP นอกจากจะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพของกระบวนการทดสอบ และลดความผิดพลาดที่อาจเกิดขึ้นได้แล้ว ยังสามารถเพิ่มความมั่นใจของบุคลากรในการปฏิบัติงานด้วย[7] และในปีเดียวกัน Bruno[5] และ Sharp และคณะ[8] ได้แนะนำให้ใช้ IQCP ในการควบคุมคุณภาพงานจุลชีววิทยาคลินิก ทั้งในขั้นตอนการวินิจฉัยชนิดของเชื้อแบคทีเรีย และการทดสอบความไวของเชื้อแบคทีเรียต่อสารต้านจุลชีพ

การวินิจฉัยโรคติดเชื้อแบคทีเรีย นอกจากจะต้องระบุชนิดของเชื้อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุของโรคแล้ว การทดสอบความไวของเชื้อแบคทีเรียต่อสารต้านจุลชีพถือว่ามีความสำคัญต่อการรักษาผู้ป่วยเพื่อให้แพทย์ใช้เป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจเลือกชนิดและระดับของสารต้านจุลชีพที่เหมาะสม ในขั้นตอนการทดสอบความไวของเชื้อแบคทีเรียต่อสารต้านจุลชีพ หากเกิดข้อผิดพลาดขึ้นไม่ว่าจะด้วยสาเหตุใดหรือที่ขั้นตอนใดก็ตาม จะทำให้เกิดการรายงานผลที่ผิดพลาด และส่งผลกระทบโดยตรงแก่ผู้ป่วยตามมา เช่น ทำให้เกิดความล่าช้าในการรักษา ทำให้เกิดการรักษาที่เกินความจำเป็น ทำให้เกิดการรักษาที่ไม่ตรงกับเชื้อที่ก่อโรค และทำให้ต้องเพิ่มระดับการรักษาแก่ผู้ป่วยตลอดจนอาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ จากการศึกษาของ Edelmann และคณะ[9] ปี พ.ศ. 2550 พบว่าการทดสอบความไวของเชื้อแบคทีเรียต่อสารต้านจุลชีพด้วยวิธี disk diffusion ทำให้เกิดความคลาดเคลื่อนของผลการทดสอบเป็นระดับความผิดพลาดขั้นร้ายแรงมาก (very major error) ร้อยละ 3.6 ความผิดพลาดขั้นร้ายแรง (major error) ร้อยละ 0.5 และความผิดพลาดเล็กน้อย (minor error) ร้อยละ 13.4 และจากการศึกษาของ Oliveira และคณะ[10] ในปี พ.ศ. 2553 พบว่าในขั้นตอนการทดสอบความไวของเชื้อแบคทีเรียต่อสารต้านจุลชีพด้วยวิธี disk diffusion ทำให้เกิดความคลาดเคลื่อนของผลการทดสอบทั้งที่เป็นแบบร้ายแรงมาก แบบร้ายแรง และแบบเล็กน้อยซึ่งพบมากที่สุด ในงานจุลชีววิทยาคลินิก โรงพยาบาลสมุทรปราการ พบมีการรายงานความคลาดเคลื่อนของผลการทดสอบจากสาเหตุต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการทดสอบความไวของเชื้อแบคทีเรียต่อสารต้านจุลชีพ ทำให้แพทย์เกิดความลังเลในการรักษา ทำให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาล่าช้า อย่างไรก็ตามความคลาดเคลื่อนของผลการทดสอบเหล่านี้ไม่สามารถตรวจพบได้ด้วยการทำ IQC และ EQA

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาการนำ IQCP มาใช้ในการพัฒนาคุณภาพ เพื่อให้สามารถตรวจจับและลดความผิดพลาดที่เกิดขึ้นกับการทดสอบความไวของเชื้อต่อสารต้านจุลชีพในงานจุลชีววิทยาคลินิก โรงพยาบาลสมุทรปราการ เพื่อให้ได้ผลการตรวจวิเคราะห์ที่ถูกต้อง และมีคุณภาพ

วัสดุและวิธีการ

1. ตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษา

ข้อมูลที่ใช้ในการศึกษาประกอบด้วยข้อมูลของความเสี่ยงทั้งหมดที่อาจเกิดขึ้นในกระบวนการทดสอบความไวของเชื้อแบคทีเรียต่อสารต้านจุลชีพด้วยวิธี disk diffusion ของงานจุลชีววิทยาคลินิก โรงพยาบาลสมุทรปราการ ซึ่งได้แก่ 1) ระดับความถี่ของความเสี่ยง 2) ระดับความรุนแรงของผลกระทบที่เกิดจากความเสี่ยง โดยแบ่งความเสี่ยงตามขั้นตอนการปฏิบัติ 3 ขั้นตอน คือ 1) ขั้นตอนก่อนการวิเคราะห์ ได้แก่ ความเสี่ยงที่มีสาเหตุจากปัจจัยสิ่งส่งตรวจ 2) ขั้นตอนการวิเคราะห์ ได้แก่ ความเสี่ยงที่มีสาเหตุจากปัจจัยดังนี้ (1) ผู้ปฏิบัติงาน (2) น้ำยาที่ใช้ในการตรวจวิเคราะห์ (3) สภาพแวดล้อม (4) วิธีการตรวจวิเคราะห์ และ 3) ขั้นตอนหลังการวิเคราะห์ ได้แก่ ความเสี่ยงที่มีสาเหตุจากปัจจัยการบันทึกและการรายงานผลการทดสอบ[11] โดยเริ่มเก็บข้อมูลย้อนหลังเป็นระยะเวลา 1 ปี ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2560 จนถึง วันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2560

2. การเก็บข้อมูลพื้นฐานความเสี่ยงและประเมินระดับความเสี่ยง

ศึกษาความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นทั้งหมดในกระบวนการทดสอบความไวของเชื้อแบคทีเรียต่อสารต้านจุลชีพด้วยวิธี disk diffusion โดยระบุปัญหาที่ส่งผลกระทบต่อการทดสอบและการรายงานผลการทดสอบ และเก็บข้อมูลของแต่ละความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น ซึ่งได้แก่ 1) ความถี่ของความเสี่ยง 2) ผลกระทบที่เกิดจากความเสี่ยง โดยรวบรวมย้อนหลังเป็นเวลา 1 ปี ระดับความถี่ของแต่ละปัญหาประเมินจากข้อมูลความถี่ของปัญหา และระดับความรุนแรงของปัญหาประเมินจากข้อมูลผลกระทบที่เกิดจากความเสี่ยง โดยใช้เกณฑ์การประเมินความเสี่ยงตามเกณฑ์ที่ดัดแปลงจากเกณฑ์ของมาตรฐาน CLSI EP23[12, 13] (Table 1) และประเมินระดับความเสี่ยงจากระดับความถี่ของปัญหาและระดับความรุนแรงของผลกระทบที่เกิดจากความเสี่ยงโดยใช้เกณฑ์ที่กำหนดจาก Table 1[12, 13]

3. การวิเคราะห์หาสาเหตุของปัญหา (Root cause)

วิเคราะห์หาสาเหตุของปัญหาจากระดับความเสี่ยงที่เกิดขึ้น โดยแบ่งเป็น

- **ระดับความเสี่ยงที่สามารถยอมรับให้เกิดขึ้นได้** คือระดับความเสี่ยงที่เกิดขึ้นแล้วไม่มีผลกระทบต่อการตรวจวิเคราะห์ถึงขั้นนำไปสู่การรายงานผลผิดพลาดได้ และ
- **ระดับความเสี่ยงที่ไม่สามารถยอมรับให้เกิดขึ้นได้** คือความเสี่ยงที่มีโอกาสเกิดขึ้นได้บ่อยครั้งแล้วมีผลกระทบต่อการตรวจวิเคราะห์ซึ่งทำให้เกิดการรายงานผลผิดพลาดได้ จาก Table 2 ได้แก่ ระดับความเสี่ยง undercontrol by IQCP

ความเสี่ยงในระดับที่ไม่สามารถยอมรับให้เกิดขึ้นได้นี้นำมากำหนดแนวทางในการป้องกัน โดยจัดทำเป็นแผนควบคุมคุณภาพ IQCP การทดสอบความไวของเชื้อต่อสารต้านจุลชีพของโรงพยาบาลสมุทรปราการ อ้างอิงตามมาตรฐานของ CLSI M02[14] และ CLSI M100[3] โดย IQCP ที่ได้นี้ก่อนนำไปปฏิบัติ ได้ส่งให้ผู้เชี่ยวชาญอ่านทบทวน และปรับปรุงแก้ไขข้อบกพร่อง จากนั้นจึงนำไปทดลองปฏิบัติจริงโดยเจ้าหน้าที่ผู้ปฏิบัติงาน แล้วปรับปรุงแก้ไขข้อบกพร่องอีกครั้ง

4. นำ IQCP ไปใช้และติดตามประเมินผล (Quality assessment)

นำ IQCP ของการทดสอบความไวของเชื้อต่อสารต้านจุลชีพที่ได้รับการปรับและประเมินแล้วไปปฏิบัติเป็นระยะเวลา 1 ปี จากนั้นประเมินผลการใช้ IQCP โดยเก็บรวบรวมข้อมูลความเสี่ยงจากแบบบันทึกการควบคุมคุณภาพภายใน แบบบันทึกผลการ

Table 1 Risk assessment from frequency and severity of problems.[11,12]

Probability of harm	Severity			
	Negligible	Minor	Serious	Critical
Frequent	Undercontrol by IQCP	Undercontrol by IQCP	Undercontrol by IQCP	Undercontrol by IQCP
Probable	Control by IQCP*	Undercontrol by IQCP	Undercontrol by IQCP	Undercontrol by IQCP
Occasional	Uncontrol by IQCP	Control by IQCP*	Control by IQCP*	Undercontrol by IQCP
Unlikely	Uncontrol by IQCP	Uncontrol by IQCP	Control by IQCP*	Control by IQCP*

*Remarks - Undercontrol by IQCP: Risks that need to be controlled by IQCP
- Control by IQCP: Risks are mild but must be controlled by IQCP
- Uncontrol by IQCP: Risks are mild but may or may not be controlled with IQCP

ทดสอบ แบบบันทึกอุบัติการณ์ แบบบันทึกกิจกรรมความเสี่ยง ใบรายงานความเสี่ยง รายงานผลการทดสอบการควบคุมคุณภาพภายนอก และใบรายงานการทดสอบ competency อีกครั้ง เปรียบเทียบระดับความเสี่ยงที่เป็นสาเหตุของปัญหาก่อนและหลังการนำ IQCP ไปใช้ ด้วยสถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics)

ผลการวิจัย

จากการศึกษากระบวนการทดสอบความไวของเชื้อแบคทีเรียต่อสารต้านจุลชีพ เพื่อค้นหาปัจจัยที่เป็นสาเหตุและผลกระทบที่ทำให้เกิดการรายงานผลการทดสอบความไวของเชื้อแบคทีเรียต่อสารต้านจุลชีพคลาดเคลื่อน พบปัจจัยที่เป็นสาเหตุของปัญหาที่สามารถยอมรับให้เกิดขึ้นได้ และปัจจัยที่เป็นสาเหตุของปัญหาที่ไม่สามารถยอมรับได้ทั้งหมด 37 รายการ แบ่งเป็นขั้นตอนก่อนการวิเคราะห์ 7 รายการ ขั้นตอนการวิเคราะห์ 23 รายการ และขั้นตอนหลังการวิเคราะห์ 7 รายการ โดยพบว่ามีปัจจัยเสี่ยงที่มีระดับความเสี่ยงอยู่ในช่วงค่าที่ไม่สามารถยอมให้เกิดขึ้นได้ และจำเป็นต้องอยู่ภายใต้การควบคุมคุณภาพด้วย IQCP ทั้งหมด 13 รายการ แบ่งตามแต่ละขั้นตอน คือ ขั้นตอนก่อนการวิเคราะห์ 3 รายการ ได้แก่ โคโลนีที่จะทำการทดสอบไม่เป็นโคโลนีเดี่ยว (Isolated colony) ปริมาณเชื้อที่ทดสอบมากหรือน้อยเกินไป และบ่มเชื้อไว้ไม่นานพอหรือนานเกินไป ในส่วนของขั้นตอนการวิเคราะห์ 6 รายการ ได้แก่ เลือกชนิดของอาหารเลี้ยงเชื้อที่ใช้ในการทดสอบไม่เหมาะสมกับชนิดของเชื้อ ป้ายเชื้อ (streak) ที่จานอาหารเลี้ยงเชื้อไม่ทั่วผิวหน้า แผ่นยาเคลื่อนออกหลังจากวางลงบนจานอาหารเลี้ยงเชื้อ วางแผ่นยาที่ใช้ทดสอบใกล้กันเกินไป วัดขนาด inhibition zone ไม่ถูกต้อง และแปลผลการทดสอบจาก inhibition zone ไม่ถูกต้อง และในส่วนของขั้นตอนหลังการวิเคราะห์ 4 รายการ ได้แก่ บันทึกผลชนิดของยาไม่ตรงกับที่ใช้ในการทดสอบ บันทึกผลการทดสอบใน LIS ไม่ถูกต้อง รายงานผลการทดสอบของยาไม่เหมาะสมกับชนิดของเชื้อ และรายงานผลการทดสอบล่าช้า (Table 2)

Table 2 Comparison of the level of risk occurring in the antimicrobial susceptibility testing process by the disk diffusion technique of Samut Prakan Hospital, before and after the implementation of the IQCP quality control plan.

Risk factors	Potential risks	Level of risk (Frequency/year)	
		Before use IQCP	After use IQCP
Pre-analytical process			
1. Inoculum preparation	- The number of bacteria tested is too much or too little.	Undercontrol by IQCP (108)	Control by IQCP (9)
	- Incubation of inoculum is not adequate or too long.	Undercontrol by IQCP (123)	Uncontrol by IQCP (0)
	- Non-Isolated colony	Undercontrol by IQCP (59)	Undercontrol by IQCP (14)
	- The broth used for the culture is exhausted.	Control by IQCP (24)	Uncontrol by IQCP (0)
	- The broth used for culture is contaminated.	Control by IQCP (2)	Control by IQCP (0)
	- Wrong specimen tube label.	Control by IQCP (5)	Control by IQCP (2)
	- Colony tested has been left too long (> 1 day)	Control by IQCP (7)	Control by IQCP (0)
Analytical process			
2. Testing personnel	- The staff did not have the expertise to test.	Control by IQCP (2)	Control by IQCP (1)
	- Staff lack on-going training and skills.	Control by IQCP (2)	Control by IQCP (1)

Table 2 Comparison of the level of risk occurring in the antimicrobial susceptibility testing process by the disk diffusion technique of Samut Prakan Hospital, before and after the implementation of the IQCP quality control plan. (Cont.)

Risk factors	Potential risks	Level of risk (Frequency/year)	
		Before use IQCP	After use IQCP
3. Reagents	- The type of culture medium used for the test is not suitable for the type of bacteria.	Undercontrol by IQCP (12)	Control by IQCP (2)
	- The culture medium used for the test was contaminated.	Control by IQCP (3)	Control by IQCP (1)
	- The thickness of the agar is too thick or too thin.	Control by IQCP (8)	Uncontrol by IQCP (0)
	- The pH of the medium is too acidic or basic.	Control by IQCP (1)	Uncontrol by IQCP (0)
	- The anti-microbial agent disc selected is not suitable for the type of organism.	Control by IQCP (1)	Uncontrol by IQCP (0)
	- Using expired disc.	Control by IQCP (10)	Control by IQCP (0)
	- No disc Warming before use.	Control by IQCP (10)	Uncontrol by IQCP (0)
	- The saline used to adjust the turbidity is contaminated.	Control by IQCP (8)	Control by IQCP (0)
	- The IQC and EQA of the antimicrobial susceptibility test were not passed.	Control by IQCP (2)	Control by IQCP (2)
	- Use a non-sterile cotton swab.	Control by IQCP (5)	Control by IQCP (0)
4. Environment	- The temperature used for the storage of culture medium and disk is inappropriate.	Control by IQCP (3)	Control by IQCP (0)
	- The incubating temperature is inappropriate.	Control by IQCP (0)	Control by IQCP (0)
	- The temperature used for storage of the standard stain is inappropriate.	Control by IQCP (0)	Control by IQCP (0)

Table 2 Comparison of the level of risk occurring in the antimicrobial susceptibility testing process by the disk diffusion technique of Samut Prakan Hospital, before and after the implementation of the IQCP quality control plan. (Cont.)

Risk factors	Potential risks	Level of risk (Frequency/year)	
		Before use IQCP	**After use IQCP**
5. Test system	Streak the wrong turbidity-adjusted inoculum.	Control by IQCP (11)	Control by IQCP (1)
	- The surface of the agar plate is not evenly streaked.	Undercontrol by IQCP (21)	Control by IQCP (7)
	- The disc is removed after placement on the Petri dish.	Undercontrol by IQCP (107)	Control by IQCP (11)
	- Place the test disc too close together.	Undercontrol by IQCP (107)	Uncontrol by IQCP (0)
	- The incubation period for the cultured medium that has been placed on the disc is not appropriate.	Control by IQCP (1)	Control by IQCP (1)
	- Incubate under unsuitable conditions for *Streptococcus* spp., *Haemophilus* spp. and *Neisseria* spp.	Control by IQCP (7)	Control by IQCP (0)
	- Inhibition zone is not measured correctly.	Undercontrol by IQCP (112)	Undercontrol by IQCP (21)
	- The test results from the inhibition zone were not interpreted correctly.	Undercontrol by IQCP (110)	Control by IQCP (5)
Post-analytical process			
6. Test results	- Incorrect records of the drug tested.	Undercontrol by IQCP (92)	Control by IQCP (11)
	- Incorrect records of test results in LIS.	Undercontrol by IQCP (27)	Control by IQCP (6)
	- Incomplete records of test results in LIS.	Control by IQCP (11)	Control by IQCP (9)
	- The test report is not suitable for the type of organism.	Undercontrol by IQCP (42)	Control by IQCP (3)
	- Incomplete drug test reports.	Control by IQCP (2)	Control by IQCP (2)
	- Delayed test report.	Undercontrol by IQCP (48)	Control by IQCP (10)
	- The LIS system is failed, making it impossible to report the test results.	Control by IQCP (4)	Control by IQCP (2)

หลังจากที่ได้นำแผนควบคุมคุณภาพ IQCP ของการทดสอบความไวของเชื้อต่อสารต้านจุลชีพ (Table 2) ไปใช้ในการปรับปรุงแก้ไขปัจจัยเสี่ยงและผลกระทบที่ทำให้เกิดการรายงานผลการทดสอบความไวของเชื้อแบคทีเรียต่อสารต้านจุลชีพคลาดเคลื่อน เป็นระยะเวลา 1 ปี พบว่าอัตราการเกิดความคลาดเคลื่อนของผลการทดสอบลดลงทั้ง 13 รายการ โดยเหลือเพียง 2 รายการที่มีระดับความเสี่ยงอยู่ในช่วงค่าที่ไม่สามารถยอมให้เกิดขึ้นได้และจำเป็นต้องอยู่ภายใต้การควบคุมคุณภาพด้วย IQCP แบ่งเป็นขั้นตอนก่อนการวิเคราะห์ 1 รายการ คือโคโลนีที่จะทำการทดสอบไม่เป็นโคโลนีเดี่ยว และขั้นตอนการวิเคราะห์ 1 รายการ คือวัดขนาด inhibition zone ไม่ถูกต้อง โดยมีรายละเอียดผลการปรับปรุงแก้ไขดังนี้ คือ ขั้นตอนก่อนการวิเคราะห์ 3 รายการ ได้แก่ โคโลนีที่จะทำการทดสอบไม่เป็นโคโลนีเดี่ยว มีอัตราการเกิดลดลงจาก 59 เป็น 14 ครั้งต่อปี เนื่องจากแผนควบคุมคุณภาพได้มีการตรวจสอบความถูกต้องโดยนำ inoculum loop จุ่มลงใน broth ที่ปรับความขุ่นแล้ว มาป้ายบนจานอาหารเลี้ยงเชื้อเพื่อดูความบริสุทธิ์ของเชื้อ โดยสังเกตว่าพบเชื้อที่มีลักษณะโคโลนีแตกต่างกันมากกว่า 1 ลักษณะ หรือพบ inhibition zone ของเชื้อต่อยาชนิดเดียวกันมากกว่า 1 zone หรือไม่ ถ้าพบให้ป้ายสิ่งส่งตรวจโดยใช้ aseptic technique ใน 4 ระนาบ เพื่อให้ได้โคโลนีเดี่ยว ในส่วนของปริมาณเชื้อที่ทดสอบมากหรือน้อยเกินไปมีอัตราการเกิดลดลงจาก 108 เป็น 9 ครั้งต่อปี ซึ่งเกิดจากการใช้ pure colony ที่มีลักษณะใกล้เคียงกันประมาณ 3-5 โคโลนี เขี่ยลงใน broth แล้วบ่ม ที่ 35±2 องศาเซลเซียสประมาณ 2-6 ชั่วโมง ปรับความขุ่นของเชื้อให้ได้ 0.5 McFarland standard โดยใช้เครื่องมือวัดแสงเป็นตัวเทียบ ในส่วนของการบ่มเชื้อไว้ไม่นานพอหรือนานเกินไปมีอัตราการเกิดลดลงจาก 123 เป็น 0 ครั้งต่อปี ซึ่งเกิดจากการที่กำหนดระยะเวลาการบ่มเชื้อที่เขี่ยลงในอาหารเลี้ยงเชื้อเหลวที่ 35±2 องศาเซลเซียส นาน 2-6 ชั่วโมงพอดี ในส่วนของขั้นตอนการวิเคราะห์ 6 รายการ ได้แก่ เลือกชนิดของอาหารเลี้ยงเชื้อที่ใช้ในการทดสอบไม่เหมาะสมกับชนิดของเชื้อมีอัตราการเกิดลดลงจาก 12 เป็น 2 ครั้งต่อปี ซึ่งเกิดจากมีการกำหนดอาหารเลี้ยงเชื้อที่จะใช้กับเชื้อต่าง ๆ ไว้เป็นลายลักษณ์อักษรชัดเจน คือ Mueller Hinton agar (MHA) สำหรับเชื้อกลุ่ม non fastidious bacteria MHA + 5% sheep blood agar สำหรับเชื้อกลุ่ม *Streptococci Haemophilus* test medium (HTM) สำหรับเชื้อกลุ่ม *Haemophilus* spp. และ GC agar base + 1% defined growth supplement สำหรับเชื้อกลุ่ม *Neisseria* spp. ในส่วนของการป้ายเชื้อที่จานอาหารเลี้ยงเชื้อไม่ทั่วผิวหน้ามีอัตราการเกิดลดลงจาก 21 เป็น 7 ครั้งต่อปี ซึ่งเกิดจากมีการกำหนดให้ป้ายเชื้อที่ปรับความขุ่นได้ 0.5 McFarland standard แล้วบนจานอาหารเลี้ยงเชื้อ 3 ระนาบ โดยให้แต่ละระนาบเอียงทำมุม 60 องศาซึ่งกันและกัน ในส่วนของแผ่นยาเคลื่อนออกหลังจากวางลงบนจานอาหารเลี้ยงเชื้อมีอัตราการเกิดลดลงจาก 107 เป็น 11 ครั้งต่อปี ซึ่งเกิดจากทุกครั้งที่วางแผ่นยาลงบนจานอาหารเลี้ยงเชื้อให้กดแผ่นยาด้วยทุกครั้งแต่ห้ามกดแรงจนเกินไปจนแผ่นยามุดลงไปในเนื้ออาหารเลี้ยงเชื้อ ส่วนการวางแผ่นยาที่ใช้ทดสอบใกล้กันเกินไปมีอัตราการเกิดลดลงจาก 107 เป็น 0 ครั้งต่อปี ซึ่งเกิดจากมีการกำหนดให้วางแผ่นยาได้เพียง 6 เม็ดต่อจานอาหารเลี้ยงเชื้อขนาด 90 มิลลิเมตร เท่านั้น เพื่อป้องกันการซ้อนทับกันของ inhibition zone ของแต่ละแผ่นยา ในส่วนของการวัดขนาด inhibition zone ไม่ถูกต้องมีอัตราการเกิดลดลงจาก 112 เป็น 21 ครั้งต่อปี ซึ่งเกิดจากการใช้ไม้บรรทัดหรือเวอร์เนียที่ผ่านการสอบเทียบแล้ววัดขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของ zone โดยวัดทางด้านหลังของจานอาหารเลี้ยงเชื้อ ยกเว้นอาหารเลี้ยงเชื้อ MHA + 5% sheep blood agar

สำหรับเชื้อกลุ่ม *Streptococci* ให้วัดจากด้านหน้าจานอาหารเลี้ยงเชื้อ โดยการเปิดฝาออก จากนั้นวัดที่ inhibition zone (ด้านใน) ห้ามวัด hemolysis zone (ด้านนอก) สำหรับเชื้อกลุ่ม *Proteus* spp. เนื่องจากตัวเชื้อจะมีการ swarm จึงทำให้เห็น inhibition zone เป็น 2 zone คือ zone ด้านใน (จาง) และ zone ด้านนอก (เข้ม) ให้วัดที่ zone ด้านนอก (เข้ม) และในส่วนของการแปลผลการทดสอบจาก inhibition zone ไม่ถูกต้องมีอัตราการเกิดลดลงจาก 110 เป็น 5 ครั้งต่อปี เนื่องจากการแปลผลการทดสอบจาก inhibition zone ให้อ้างอิงตามมาตรฐานของ CLSI M100 ปีล่าสุดโดยจัดให้มีการอบรมการอ่านมาตรฐานของ CLSI M100 ทุกปี และในส่วนของขั้นตอนหลังการวิเคราะห์ 4 รายการ ได้แก่ บันทึกผลชนิดของยาไม่ตรงกับที่ใช้ในการทดสอบมีอัตราการเกิดลดลงจาก 92 เป็น 11 ครั้งต่อปี เนื่องจากมีการตรวจสอบว่ากลุ่มยาที่เลือกมาในการลงผลใน LIS ตรงกับกลุ่มยาที่ใช้ในการทดสอบหรือไม่ ในส่วนของการบันทึกผลการทดสอบใน LIS ไม่ถูกต้องมีอัตราการเกิดลดลงจาก 27 เป็น 6 ครั้งต่อปี เกิดจากมีการตรวจสอบการลงผลการทดสอบใน LIS ให้ถูกต้องครบถ้วนทุกราย ในส่วนของการรายงานผลการทดสอบของยาไม่เหมาะสมกับชนิดของเชื้อมีอัตราการเกิดลดลงจาก 42 เป็น 3 ครั้งต่อปี เนื่องจากมีระบบตรวจสอบหรือแจ้งเตือนในกรณีที่มีการรายงานผลการทดสอบของยาที่ไม่เหมาะสมกับชนิดของเชื้อก่อนที่จะมีการรายงานผลการทดสอบออกไป และได้มีการจัดอบรมผู้ทำการทดสอบและผู้รายงานผลให้มีความรู้ความเข้าใจในการรายงานผลการทดสอบของยาให้เหมาะสมกับชนิดของเชื้อ สามารถตรวจสอบผลความสอดคล้องและความถูกต้องก่อนที่จะรายงานผลการทดสอบออกไปได้ และในส่วนของการรายงานผลการทดสอบล่าช้ามีอัตราการเกิดลดลงจาก 48 เป็น 10 ครั้งต่อปี เนื่องจากมีการตรวจสอบว่ามีการรายงานผลการทดสอบที่เกินระยะเวลาที่กำหนดหรือไม่ และกำหนดให้เจ้าหน้าที่ปฏิบัติงานตามขั้นตอนที่ทางห้องปฏิบัติการได้วางแนวทางไว้ตามมาตรฐาน เพื่อให้สามารถรายงานผลการทดสอบได้ทันตามเวลาที่กำหนดไว้

วิจารณ์และสรุปผลการศึกษา

จากการศึกษาการทดสอบความไวของเชื้อแบคทีเรียต่อสารต้านจุลชีพ เพื่อค้นหาปัจจัยที่เป็นสาเหตุและผลกระทบที่ทำให้เกิดการรายงานผลการทดสอบความไวของเชื้อแบคทีเรียต่อสารต้านจุลชีพคลาดเคลื่อน พบปัจจัยที่เป็นสาเหตุทั้งหมด 37 รายการ แบ่งเป็นขั้นตอนก่อนการวิเคราะห์ 7 รายการ ขั้นตอนการวิเคราะห์ 23 รายการ และขั้นตอนหลังการวิเคราะห์ 7 รายการ โดยพบว่ามีอัตราการเกิดความผิดพลาดส่วนใหญ่อยู่ในขั้นตอนการตรวจวิเคราะห์ คือ ขั้นตอนวัดขนาด inhibition zone ไม่ถูกต้อง ซึ่งมีอัตราการเกิดสูงถึง 112 ครั้งต่อปี สอดคล้องกับงานวิจัยของ Michael Hombach และคณะ ที่ได้ศึกษาในปี พ.ศ. 2558 และพบว่าความคลาดเคลื่อนของการทดสอบความไวของเชื้อแบคทีเรียต่อสารต้านจุลชีพด้วยวิธี disk diffusion ส่วนใหญ่มีสาเหตุมาจากผู้ปฏิบัติงาน[15]

หลังจากการนำแผนควบคุมคุณภาพ IQCP ของการทดสอบความไวของเชื้อต่อสารต้านจุลชีพไปปฏิบัติ พบว่าปัจจัยเสี่ยงที่มีระดับความเสี่ยงอยู่ในช่วงค่าที่ไม่สามารถยอมให้เกิดขึ้นได้และจำเป็นต้องอยู่ภายใต้การควบคุมคุณภาพด้วย IQCP ทั้งหมด 13 รายการ แบ่งตามแต่ละขั้นตอน คือ ขั้นตอนก่อนการวิเคราะห์ 3 รายการ ขั้นตอนการวิเคราะห์ 6 รายการ และขั้นตอนหลังการวิเคราะห์ 4 รายการ มีอัตราการเกิดความคลาดเคลื่อนลดลงทั้ง 13 รายการ โดยเหลือเพียง 2 รายการที่มีระดับความเสี่ยงอยู่ในช่วงค่าที่ไม่สามารถยอมให้เกิดขึ้นได้และจำเป็นต้องอยู่ภายใต้การควบคุมคุณภาพด้วย IQCP แบ่งเป็น

ขั้นตอนก่อนการวิเคราะห์ 1 รายการ ได้แก่ โคโลนีที่จะทำการทดสอบไม่เป็นโคโลนีเดี่ยว และขั้นตอนการวิเคราะห์ 1 รายการ ได้แก่ การวัดขนาด inhibition zone ไม่ถูกต้อง จากการศึกษาจะเห็นได้ว่าการนำแผนควบคุมคุณภาพ IQCP มาใช้ในการควบคุมคุณภาพการทดสอบความไวของเชื้อต่อสารต้านจุลชีพมีประโยชน์อย่างมากในการช่วยค้นหาปัจจัยที่เป็นสาเหตุและผลกระทบที่ทำให้เกิดการรายงานผลการทดสอบความไวของเชื้อแบคทีเรียต่อสารต้านจุลชีพผิดพลาดในขั้นตอนของการปฏิบัติงานได้ นำไปสู่การป้องกันและแก้ไขเพื่อลดข้อผิดพลาด ซึ่งจะทำให้ได้ผลการทดสอบความไวของเชื้อแบคทีเรียต่อสารต้านจุลชีพที่ถูกต้องมากขึ้น

แต่อย่างไรก็ตามเนื่องจาก IQCP เป็นแผนควบคุมคุณภาพที่สร้างจากการประเมินความเสี่ยงของแต่ละห้องปฏิบัติการซึ่งมีความจำเพาะต่อห้องปฏิบัติการนั้น ๆ ดังนั้นผลการศึกษาในครั้งนี้จึงมีความจำเพาะกับห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาคลินิก โรงพยาบาลสมุทรปราการ การที่ห้องปฏิบัติการแต่ละแห่งจะนำ IQCP ไปใช้ สามารถใช้ผลการศึกษาครั้งนี้เป็นแนวทางในการดำเนินการ โดยต้องมีการประเมินและปรับกระบวนการให้เข้ากับสภาวะแวดล้อมและเทคโนโลยีของห้องปฏิบัติการนั้น ๆ เพื่อให้ได้แผนควบคุมคุณภาพที่จำเพาะต่อห้องปฏิบัติการของตนเอง

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ พลตรี โสภณ สิริสาลี และผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.กัญญาณัฐ เปี่ยมงาม ที่ให้คำแนะนำสำหรับเนื้อหาและแหล่งข้อมูลทางวิชาการ รวมทั้งสถิติวิเคราะห์ที่เป็นประโยชน์สำหรับงานวิจัยในครั้งนี้ สุดท้ายนี้ผู้วิจัยขอขอบคุณผู้อำนวยการโรงพยาบาลสมุทรปราการและเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการเทคนิคการแพทย์ทุกท่านที่อำนวยความสะดวกในการเก็บข้อมูลต่าง ๆ สำหรับงานวิจัยจนสำเร็จลุล่วงด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. Phumart P, Thamlikitkul V, Prakongsai P, Phodha T, Riewpaiboon A, Limwattananon S. Health and Economic Impacts of Antimicrobial Resistant Infections in Thailand: A Preliminary Study. J of Health System Research 2012; 6: 352-60.
2. Trakulsomboon S, Paveenkittiporn W, Dejsirilert S. Antimicrobial susceptibility test. In: Vorajit M, Trakulsomboon S, Paveenkittiporn W, Dejsirilert S. Editor: Handbook of bacteria and fungi Laboratory for general and Center Hospital. 1st ed. Bangkok: Thana Place; 2014.
3. CLSI M100-Ed32. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Thirty-Second Informational Supplement. Wayne: Clinical Laboratory Standards Institute; 2022.
4. Quality Control Plan: Defining Expectations Before Production. 2010. [online]. [cited 2018 may 20]; Available from: URL: https://qualityinspection.org/qualitycontrol-plan/
5. Bruno LC. IQCP: Guideline and Helpful Tools for Implementation. Lab Med 2016; 47: 42-6.
6. Skala K. IQCP for blood gas testing. MLO. 2014; 40: 20-2
7. IQCP without agony at the point of care. 2016. [online]. [cited 2018 may 20]; Available from: URL: https://www.captodayonline.com/iqcp-without-agony-point-care

8. Sharp SE, Miller MB, Hindler J. Individualized Quality Control Plan (IQCP): Is It Value-Added for Clinical Microbiology? J Clin Microbiol 2015; 53: 3719-22.
9. Edelmann A, Pietzcker T, Wellinghausen N. Comparison of direct disk diffusion and standard microtitre broth dilution susceptibility testing of blood culture isolates. J Med Microbial 2007; 56: 202-7.
10. Oliveira M, Santos V, Fernandes A, Nunes SF, Bernardo F, Vilela CL. Pitfalls of antimicrobial susceptibility testing of enterococci isolated from farming broilers by the disk diffusion method. In: Méndez-Vilas. Eds. Current research technology and education topics in applied microbiology and microbial biotechnology. Badajoz: Formatex Research Center, 2010; 2: 415-8.
11. Developing an IQCP; A Step-By-Step Guide. 2017. [online]. [cited 2017 nov 16]; Available from: URL: http://www.cdc.gov/clia/Resources/IQCP/
12. CLSI EP23-A^{TM}. Laboratory Quality Control Based on Risk Management; Approved Guideline. Wayne: Clinical Laboratory Standards Institute; 2011.
13. Westgard JO. Six Sigma Risk Analysis (Designing Analytic QC Plans for the Medical Laboratory). Madison: Westgard QC; 2011.
14. CLSI M02-A12. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard. 12th ed. Wayne: Clinical Laboratory Standards Institute; 2015.
15. Michael H, Carlos O, Florian PM, *et al.* Relative contribution of biological variation and technical variables to zone diameter variations of disc diffusion susceptibility testing. J Antimicrob Chemother 2016; 71: 141-51.