

## ĐÁNH GIÁ ĐỘ KHÔNG ĐẢM BẢO ĐO CỦA XÉT NGHIỆM TSH, FT3, FT4 TRÊN MÁY COBAS E801 BẰNG CÔNG THỨC NORDTEST VÀ ỨNG DỤNG TRONG VIỆC PHIÊN GIẢI KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM

Nguyễn Hải Phương<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Thu Hà<sup>1</sup>, Nguyễn Đoàn Dũng<sup>1</sup>  
Nguyễn Thị Thanh Hương<sup>1</sup>, Phạm Thị Thanh Thủy<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Xác định độ không đảm bảo đo của xét nghiệm TSH, FT3, FT4 trên máy miễn dịch Cobas E801 bằng phương pháp tiếp cận từ trên xuống dưới (top - down), sử dụng công thức tính của Nordtest. Đồng thời ứng dụng độ không đảm bảo đo trong phiên giải kết quả xét nghiệm. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu đánh giá độ không đảm bảo đo của xét nghiệm TSH, FT3, FT4 tại Khoa Sinh hóa, Bệnh viện Phụ sản Trung ương từ 12/2020 - 5/2021. **Kết quả:** Độ không đảm bảo đo mở rộng của xét nghiệm TSH, FT3, FT4 lần lượt là 8%, 9% và 10%. **Kết luận:** Áp dụng công thức Nordtest là phương pháp thích hợp và khả thi cho các phòng xét nghiệm y tế trong đánh giá độ không đảm bảo đo của các xét nghiệm. Thông tin này cung cấp cho các nhà lâm sàng sự tin tưởng vào kết quả xét nghiệm của bệnh nhân.

\* Từ khóa: Độ lệch chuẩn SD; Hệ số biến thiên CV; Độ tái lập trong phòng xét nghiệm uRw; Độ chệch bias; Căn bậc hai độ chệch RMSbias; Độ không đảm bảo đo của giá trị bình thường u(Cref); Độ không đảm bảo đo của độ chệch u(bias); Độ không đảm bảo đo chuẩn kết hợp u<sub>c</sub>; Độ không đảm bảo đo mở rộng U.

### ***Determining the Uncertainty of Measurement for TSH, FT3, FT4 Run on Cobas E801 Using Nordtest Calculation and its Application into Laboratory Result Interpretation***

#### **Summary**

**Objectives:** To determine the uncertainty of measurement for TSH, FT3, FT4 run on Cobas E801 by a top-down approach using Nordtest calculation; also to put its application into the interpretation of test results. **Subjects and methods:** A retrospective study to assess the uncertainty of measurement of TSH, FT3, FT4 at the Department of Biochemistry, National Hospital of Obstetrics and Gynecology from December 2020 to May 2021. **Result:** The extended uncertainty of TSH, FT3, FT4 were 8%, 9%, and 10%, respectively. **Conclusion:** Estimating the uncertainty of measurement using Nordtest calculation is an adaptive and possible approach, which provides clinicians with confidence in test results.

\* Keywords: Standard Deviation SD; Coefficient of variation CV; Within laboratory reproducibility uRw, Bias; Root mean square of biases RMSbias Uncertainty of the nominal value, u(Cref); Uncertainty component for bias; Combined standard uncertainty u<sub>c</sub>; Expanded uncertainty U.

<sup>1</sup>Bệnh viện Phụ sản Trung ương

Người phản hồi: Nguyễn Hải Phương (drhaiphuongnguyen@gmail.com)

Ngày nhận bài: 27/7/2021

Ngày được chấp nhận đăng: 03/8/2021

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Kết quả xét nghiệm là một phần không thể thiếu trong quá trình đưa ra quyết định lâm sàng. Do đó, độ không đảm bảo đo trở nên ngày càng có giá trị xét về độ chính xác của kết quả xét nghiệm. Nghiên cứu này phân tích độ không đảm bảo đo của 3 xét nghiệm TSH, FT3, FT4 và ứng dụng chúng trong việc giải thích các kết quả xét nghiệm. Tất cả các phép đo trong phòng thí nghiệm có sai số nhất định và độ không đảm bảo đo ngụ ý mức độ dao động có thể có của kết quả xét nghiệm. Giá trị thực của đại lượng đo vẫn nằm trong ranh giới không chắc chắn với một mức khả năng đã nêu. Mục 5.5.1.4 của tiêu chuẩn ISO 15189 quy định các phòng xét nghiệm xác định phép đo độ không đảm bảo đo với các phương pháp đo. Độ không đảm bảo đo có thể được đánh giá bằng cách tiếp cận từ dưới lên (bottom - up) theo hướng dẫn của GUM [6], từ trên xuống (top - down) theo hướng dẫn của EURACHEM/CITAC [3] và một số phương pháp khác. Trong cách tiếp cận từ dưới lên, tất cả thành phần của độ không đảm bảo đo đều được xem xét và đưa ra tính toán. Trong khi đó, phương pháp từ trên xuống sử dụng dữ liệu từ giá trị nội kiểm và ngoại kiểm. Như vậy, đối với phòng thí nghiệm y tế, phương pháp từ trên xuống là thích hợp hơn cho người sử dụng.

Ở Việt Nam, ngày càng có nhiều phòng xét nghiệm y tế tham gia thực hiện xây dựng chất lượng phòng xét nghiệm theo tiêu chuẩn ISO 15189. Tuy nhiên, số lượng các nghiên cứu được công bố về việc thực hiện đánh giá độ đảm bảo đo của xét nghiệm vẫn còn rất ít. Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm:

Áp dụng công thức Nordtest để tính độ không đảm bảo đo của xét nghiệm TSH, FT3, FT4 trên máy miễn dịch tự động Cobas E801 và sử dụng độ không đảm bảo đo để giải thích một số kết quả xét nghiệm.

## ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 1. Đối tượng nghiên cứu

- Xét nghiệm đánh giá chức năng tuyến giáp bao gồm TSH, FT3, FT4 trên máy miễn dịch tự động Cobas E801.

- Địa điểm và thời gian nghiên cứu: Nghiên cứu được tiến hành tại Khoa Sinh hóa, Bệnh viện Phụ sản Trung ương từ 12/2020 - 5/2021.

### 2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu hồi cứu, sử dụng phương pháp tính toán của Nordtest dựa trên hướng dẫn của tổ chức EURACHEM/CITAC với các dữ liệu thu được từ kết quả nội kiểm và ngoại kiểm của phòng xét nghiệm.

Phòng xét nghiệm sử dụng hóa chất nội kiểm PreciControl Universal 2 mức 1 và 2 (Hãng Roche). Đối với nội dung thử nghiệm thành thạo, phòng xét nghiệm đăng ký sử dụng chương trình ngoại kiểm của Randox.

Khoảng tham chiếu của các xét nghiệm được tham khảo từ hướng dẫn sử dụng kèm theo kit hóa chất.

Phương pháp tính toán [1] bao gồm các công thức sau:

- Bước 1: Tính độ không đảm bảo đo trong phòng xét nghiệm  $u_{Rw}$  từ kết quả nội kiểm:

$$CV_{\text{nồng độ bình thường}} = \left( \frac{SD_{\text{nồng độ bình thường}}}{\text{Mean}_{\text{nồng độ bình thường}}} \right) * 100$$

$$CV_{\text{nồng độ bệnh lý}} = \left( \frac{SD_{\text{nồng độ bệnh lý}}}{\text{Mean}_{\text{nồng độ bệnh lý}}} \right) * 100$$

$$uRw = CV_{g\ddot{o}p} = ((n_{\text{nồng độ bình thường}} - 1)(CV_{\text{nồng độ bình thường}})^2 + (n_{\text{nồng độ bệnh lý}} - 1)(CV_{\text{nồng độ bệnh lý}})^2) / (n_{\text{nồng độ bình thường}} + n_{\text{nồng độ bệnh lý}} - 2)^{1/2}$$

- Bước 2: Đánh giá độ không đảm bảo của các yếu tố từ các phòng xét nghiệm u(bias) bằng kết quả ngoại kiểm:

$$\text{bias}\% = (x - X) / X * 100$$

$$\text{RMSbias} = ((\sum (\text{bias}^2)) / \text{số tháng})^{1/2}$$

$$u(\text{Cref}) = (\%CV / \text{số tháng})^{1/2}$$

$$u(\text{bias}) = (\text{RMSbias}^2 + u(\text{Cref})^2)^{1/2}$$

- Bước 3: Tính độ không đảm bảo đo chuẩn kết hợp  $u_c$  và độ không đảm bảo đo mở rộng U

$$u_c = (uRw^2 + u(\text{bias})^2)^{1/2}$$

$$U = k * u_c = 2 * u_c$$

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

### 1. Đặc điểm hiệu năng của các xét nghiệm

Bảng 1: Đặc điểm hiệu năng của các xét nghiệm.

	TSH	FT3	FT4
Đơn vị tính	μIU/mL	pmol/L	pmol/L
Phương pháp xét nghiệm	Miễn dịch bắt cặp	Miễn dịch bắt cặp	Miễn dịch bắt cặp
Thời gian thực hiện xét nghiệm	18 phút	18 phút	18 phút
Có thể pha loãng	Có	Không	Không

Trong 3 xét nghiệm đánh giá chức năng tuyến giáp, chỉ có xét nghiệm TSH có thể pha loãng trong quá trình thực hiện quy trình xét nghiệm. Đối với các mẫu định lượng FT3, FT4, người sử dụng không thể pha loãng mẫu. Do tầm quan trọng của việc đo lường các hormone liên quan đến chức năng giáp trạng là TSH, FT3, FT4, các tổ chức đã đưa ra phương pháp xét nghiệm chuẩn hóa cho những xét nghiệm này. Phòng xét nghiệm sử dụng phương pháp xét nghiệm miễn dịch ECLIA trên máy Cobas E801. Xét nghiệm TSH được chuẩn hóa theo tiêu chuẩn tham chiếu IRP WHO thứ 2 số 80/558. Xét nghiệm FT3 và FT4 được chuẩn hóa bằng thẩm tách cân bằng [2].

### 2. Các thông số thu được khi đánh giá độ không đảm bảo đo từ trong phòng xét nghiệm bằng kết quả nội kiểm

Bảng 2: Các thông số đánh giá trong phòng xét nghiệm.

Nội dung	TSH		FT3		FT4	
	Nồng độ bình thường	Nồng độ bệnh lý	Nồng độ bình thường	Nồng độ bệnh lý	Nồng độ bình thường	Nồng độ bệnh lý
n	116	116	117	117	116	116
Trung bình	1,331	7,821	5,367	22,895	14,185	37,879
SD	0,03	0,19	0,19	0,54	0,55	1,26
CV %	2,46	2,46	3,49	2,36	3,89	3,33
uRw %	2,46		2,98		3,62	

Trong 6 tháng, từ 12/2020 - 5/2021, phòng xét nghiệm thu được 116 kết quả nội kiểm ở mỗi mức của xét nghiệm TSH và FT4, 117 kết quả nội kiểm ở mỗi mức của xét nghiệm FT3. Cỡ mẫu nội kiểm để tính toán dựa trên nồng độ bình thường và bệnh lý của các hormone là đủ lớn, đảm bảo điều kiện thu thập dữ liệu nội kiểm tối thiểu 6 tháng như khuyến cáo của AACB [4]. Sử dụng dữ liệu từ các phép đo nội kiểm, áp dụng vào công thức tính theo hướng dẫn của Nordtest phòng xét nghiệm thu được các thông số SD, CV và uRw. Xét nghiệm TSH theo phương pháp miễn dịch bắt cặp có uRw nhỏ nhất (2,46%). Hai loại xét nghiệm FT3 và FT4 theo phương pháp miễn dịch cạnh tranh có uRw lớn hơn (lần lượt là 2,98% và 3,62%).

**3. Các thông số thu được khi đánh giá độ không đảm bảo đo từ các phòng xét nghiệm khác bằng kết quả ngoại kiểm**

*Bảng 3:* Các thông số đánh giá liên phòng xét nghiệm.

	<b>TSH</b>	<b>FT3</b>	<b>FT4</b>
RMSbias %	2,79	3,24	3,22
u(Cref) %	0,43	0,24	0,30
u(bias) %	2,82	3,25	3,23

Tương tự như nội kiểm, các giá trị ngoại kiểm cũng được lấy trong vòng 6 tháng. Kết quả thu được cho thấy u(bias) của

xét nghiệm TSH là nhỏ nhất (2,82%), của xét nghiệm FT3 và FT4 lớn hơn (lần lượt là 3,25% và 2,82%).

**4. Độ không đảm bảo đo kết hợp và độ không đảm bảo đo mở rộng của các xét nghiệm**

*Bảng 4:* Độ không đảm bảo đo của các xét nghiệm.

<b>Tên xét nghiệm</b>	<b>TSH</b>	<b>FT3</b>	<b>FT4</b>
u <sub>c</sub> %	3,74	4,41	4,85
U %	8	9	10

Tuyến tính với các giá trị thành phần là uRw và u(bias), độ không đảm bảo đo mở rộng U% của xét nghiệm TSH là 8% nhỏ nhất, của hai xét nghiệm FT3 và FT4 lớn hơn là 9% và 10%. Cùng sử dụng phương pháp tiếp cận từ trên xuống, theo Hikmet, U% của xét nghiệm TSH, FT3, FT4 thực hiện trên máy Siemen Advia Centaur XP tại Phòng Xét nghiệm Hóa sinh, Bệnh viện Trường Đại học Ankara, Thổ Nhĩ Kỳ tương ứng là 15,01%, 15,92% và 24,04% [5]. Kết quả này lớn hơn kết quả nghiên cứu của chúng tôi.

Việc xác định độ không đảm bảo đo mở rộng cho phép của 3 xét nghiệm này phức tạp vì cần có dữ liệu đủ lớn về các kết quả xét nghiệm của quần thể nên nghiên cứu của chúng tôi không so sánh kết quả nghiên cứu với độ không đảm bảo đo cho phép được khuyến nghị [7].

## 5. Áp dụng độ không đảm bảo đo trong phiên giải kết quả xét nghiệm

Bảng 5: Áp dụng độ không đảm bảo đo trong phân tích khoảng tham chiếu.

Nội dung	TSH		FT3		FT4	
	Giới hạn dưới	Giới hạn trên	Giới hạn dưới	Giới hạn trên	Giới hạn dưới	Giới hạn trên
Khoảng tham chiếu	0,274	4,20	3,1	6,8	12	22
U tính theo số thực	$\pm 0,02192$	$\pm 0,036$	$\pm 0,279$	$\pm 0,612$	$\pm 1,2$	$\pm 2,2$
Khoảng giá trị theo U	0,252 - 0,296	4,164 - 4,236	2,821 - 3,379	6,188 - 7,412	10,8 - 13,2	19,8 - 24,2

Phương pháp tiếp cận từ dưới lên để tính toán độ không đảm bảo đo đưa ra ban đầu bởi GUM [6] thường khó áp dụng trong phòng xét nghiệm y tế. Theo hướng dẫn của EURACHEM/CITAC [3], chúng tôi đã chứng minh được phương pháp tiếp cận từ trên xuống, sử dụng công thức của Nordtest là có thể tiến hành định kỳ vì không yêu cầu các phép toán thống kê phức tạp, chỉ cần dữ liệu từ kết quả nội kiểm và ngoại kiểm. Phương pháp này cho phép kết hợp nhiều thông số về phép đo như SD, CV,  $u_{Rw}$ , bias%, RMSbias,  $u(C_{ref})$  để góp phần đánh giá sự phân tán thực tế của các giá trị xét nghiệm.

Khi nhận được kết quả xét nghiệm của BN với kết quả TSH là 2,0  $\mu\text{IU/mL}$  và độ không đảm bảo đo U là 8%, bác sĩ lâm sàng có thể hiểu rằng kết quả thực của BN nằm trong phạm vi  $2,0 \pm 0,16 \mu\text{IU/mL}$ . Nói cách khác, kết quả thực của BN nằm trong khoảng giá trị là 1,84 - 2,16  $\mu\text{IU/mL}$ . Độ không đảm bảo đo càng nhỏ, khoảng giá trị càng hẹp, kết quả thực càng gần với số liệu công bố trên phiếu kết quả, mức độ tin tưởng vào kết quả càng cao.

Đặc biệt, trong trường hợp nhà lâm sàng phải so sánh kết quả xét nghiệm của BN với một mốc giá trị mang tính quyết định về chẩn đoán, hay gặp nhất là các kết quả nằm ở ranh giới giữa giới hạn trên hoặc giới hạn dưới của khoảng tham chiếu phòng xét nghiệm đưa ra. Ví dụ: Khoảng tham chiếu của xét nghiệm FT4 huyết thanh là 12 - 22 pmol/L. Nếu BN có kết quả xét nghiệm FT4 trên phiếu xét nghiệm là 24,0 pmol/L và độ không đảm bảo đo là  $U = 10\%$ , kết quả thực của BN sẽ nằm trong phạm vi  $24,0 \pm 10\% \text{ pmol/L}$ , tức là nằm trong khoảng giá trị là 21,6 - 26,4 pmol/L. Nếu kết quả thực là 21,6, một BN có nồng độ hormone FT4 bình thường có thể sẽ bị phân loại vào nhóm có bệnh với nồng độ FT4 huyết thanh cao. Sự khác biệt đáng kể này là nguyên nhân độ không đảm bảo đo cần được các phòng xét nghiệm y tế ứng dụng để tăng cường quản lý chất lượng, đồng thời đưa ra các khuyến cáo cho bác sĩ lâm sàng trong những trường hợp cần thiết.

## **KẾT LUẬN**

Độ không đảm bảo đo của xét nghiệm TSH, FT3, FT4 trên máy Cobas E801 tại Khoa Sinh hóa, Bệnh viện Phụ sản Trung ương lần lượt là 8%, 9%, 10%. Theo đó, khi áp dụng trong việc phân tích khoảng tham chiếu, độ không đảm bảo đo của giới hạn dưới và giới hạn trên các xét nghiệm có giá trị lần lượt là TSH ( $\pm 0,02192$ ;  $\pm 0,036$ ), FT3 ( $\pm 0,279$ ;  $\pm 0,612$ ), FT4 ( $\pm 1,2$ ;  $\pm 2,2$ ).

## **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Bertil Magnusson, Teemu Nyykki, Håvard Hovind, Mikael Krysell, Eskil Sahlin. Handbook for calculation of measurement uncertainty in environmental laboratories 4<sup>th</sup> ed. Nordtest Report TR 537. 2017.
2. Ekins R.P. Measurement of free hormones in blood. *Endocr Rev* 1990; 11(1):5-46.
3. EURACHEM/CITAC Guide. Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement 3<sup>rd</sup> ed. EURACHEM/CITAC 2012. Available at: [https://www.eurachem.org/images/stories/Guides/pdf/QUAM2012\\_P1.pdf](https://www.eurachem.org/images/stories/Guides/pdf/QUAM2012_P1.pdf). Accessed Aug 2018.
4. G.H. White, I. Farrance (on behalf of the AACB Uncertainty of Measurement Working Group). Uncertainty of Measurement in quantitative medical testing - A laboratory implementation guide. *Cli. Biochem. Rev* 2004; 25, Suppl. (ii), S1-S23.
5. Hikmet Can Cubukcu, Omer Yavuz & Erdinc Devrim. Uncertainty of measurement for 14 immunoassay analytes: application to laboratory result interpretation. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 2019; 79:1-2, 117-122.
6. JCGM GUM. Guide to the expression of uncertainty in measurement 1st ed. JCGM 2020. Available at: [https://www.bipm.org/documents/20126/2071204/JCGM\\_GUM\\_6\\_2020.pdf/d4e77d99-3870-0908-ff37-c1b6a230a337](https://www.bipm.org/documents/20126/2071204/JCGM_GUM_6_2020.pdf/d4e77d99-3870-0908-ff37-c1b6a230a337). Accessed July 2020.
7. Rainer Haeckel, Werner Wosniok, Ebrhard Gurr and Burkhard Peil. Permissible limits for uncertainty or measurement in laboratory medicine. *Clin Chem Lab Med* 2015.