

ỨNG DỤNG CỦA BIẾN THIÊN SINH HỌC TRONG PHÒNG XÉT NGHIỆM Y KHOA

Trần Thị Chi Mai^{1,2}

TÓM TẮT

Biến thiên sinh học bao gồm biến thiên cá thể (Intra-individual coefficient of variation) và biến thiên quần thể (Inter-individual coefficient of variation). Biến thiên sinh học có nhiều ứng dụng trong thực hành xét nghiệm y khoa. Biến thiên sinh học được sử dụng để thiết lập tiêu chuẩn chất lượng cho các xét nghiệm. Khái niệm giá trị thay đổi tham chiếu (RCV) dựa trên biến thiên phân tích và biến thiên cá thể được đưa ra nhằm xác định xem sự khác biệt giữa các kết quả liên tiếp của một chất phân tích trên một bệnh nhân có thể có ý nghĩa lâm sàng hay không. Đây là một cách tiếp cận khoa học hơn cho việc đánh giá những thay đổi có ý nghĩa lâm sàng giữa các kết quả xét nghiệm liên tiếp mà trước đây các bác sĩ chủ yếu dựa vào trực giác và kinh nghiệm. Chỉ số cá thể (Index of Individuality) so sánh sự biến thiên sinh học cá thể và sự biến thiên sinh học quần thể, giúp đánh giá tính hữu dụng của khoảng tham chiếu. Khoảng tham chiếu cá thể có thể được tính toán bằng cách sử dụng ước tính biến thiên sinh học, biến thiên kỹ thuật và kết quả xét nghiệm trước đó thu được ở trạng thái ổn định của cá thể.

Từ khóa: Biến thiên sinh học cá thể, biến thiên sinh học quần thể, giá trị thay đổi tham chiếu, chỉ số cá thể, tiêu chuẩn chất lượng kỹ thuật

SUMMARY

APPLICATION OF BIOLOGICAL VARIATION IN MEDICAL LABORATORY PRACTICE

Categories of biological variation include intraindividual variation and interindividual variation. Biological variability is not only fundamental in the interpretation of test results, but also influences clinical decisions. Biological variability is used to set laboratory analytical goals. The concept of reference change value (RCV) based on analytical and individual variations is developed to determine whether a difference between consecutive results of one analyte in a patient might have clinical significance. The concept introduces a scientific approach to an area where clinicians have largely relied on their intuition and experience. Index of individuality (II) allows a comparison of intraindividual biological variation to interindividual variation, so it helps to assess the utility of conventional reference values. Personalized reference intervals can be calculated using estimates of biological and analytical variation and previous test results obtained in a steady-state situation.

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Nhi Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Trần Thị Chi Mai

Email: tranchimai@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 31.8.2022

Ngày phản biện khoa học: 22.10.2022

Ngày duyệt bài: 31.10.2022

Keywords: intraindividual biological variation, interindividual biological variation, reference change value, Index of Individuality, laboratory analytical goals

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Các kết quả xét nghiệm máu bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố như biến thiên sinh học, tình trạng bệnh lý và các sai số trước, trong và sau xét nghiệm [1]. Vì vậy để đánh giá chính xác một sự thay đổi theo chiều dọc các kết quả xét nghiệm thu được của bệnh nhân, ngoài các yếu tố đảm bảo chất lượng xét nghiệm thì cần phải xem xét biến thiên cá thể và biến thiên quần thể. Dữ liệu định lượng các thành phần của biến thiên sinh học (Biological variation -BV) được sử dụng cho nhiều mục đích khác nhau, bao gồm: Đánh giá mức độ quan trọng của sự thay đổi giữa các kết quả xét nghiệm liên tiếp của một cá thể thông qua việc tính toán giá trị thay đổi tham chiếu (Reference change value -RCV), xác định mức độ phù hợp của các khoảng tham chiếu, và kết hợp với các dữ liệu về biến thiên phân tích để xây dựng các tiêu chuẩn kỹ thuật cho phòng xét nghiệm [2]. Trên lâm sàng, các thông tin về biến thiên sinh học là nền tảng quan trọng để giải thích các kết quả xét nghiệm và giúp các bác sĩ nâng cao khả năng phát hiện chính xác những thay đổi quan trọng về tình trạng của bệnh nhân thông qua các kết quả xét nghiệm [3].

II. KẾT QUẢ

2.1. Biến thiên sinh học. Biến thiên sinh học bao gồm biến thiên cá thể (Intra-individual coefficient of variation - CV_I) và biến thiên quần thể (Inter-individual coefficient of variation - CV_G) [1]. Các biến đổi gây ra bởi các sự khác nhau về trạng thái cân bằng trong cùng một cá thể được gọi là biến thiên sinh học cá thể, trong khi các biến đổi gây ra bởi sự khác nhau về trạng thái cân bằng giữa các cá thể khác nhau được gọi là biến thiên sinh học quần thể [1]. Ví dụ nồng độ creatinin máu đo được của một cá thể thay đổi giữa các lần xét nghiệm khác nhau gọi là biến thiên sinh học cá thể, sự khác nhau về nồng độ creatinin giữa các cá thể gọi là biến thiên sinh học quần thể.

Biến thiên cá thể có sự khác nhau rất lớn giữa các chất phân tích, thậm chí đối với những chất thuộc cùng nhóm hóa sinh (ví dụ như cholesterol toàn phần 6,1%, triglycerid là 22,6%,

HDL-C là 7,4%, và LDL-C là 9,5%) [4]. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng biến thiên sinh học cá thể không thay đổi theo thời gian và không có sự khác biệt đáng kể giữa nam và nữ [5]. Đối với những xét nghiệm bị ảnh hưởng bởi nội tiết thì sự biến thiên có xu hướng ít hơn những xét nghiệm không được điều chỉnh bởi nội tiết, đặc biệt những xét nghiệm bị ảnh hưởng bởi chế độ ăn có sự biến thiên rất lớn [4]. Đối với hầu hết các chất phân tích, biến thiên sinh học cá thể ở các đối tượng khỏe mạnh và trên bệnh nhân là không có sự khác biệt, trừ một số trường hợp đặc biệt như: AFP trong bệnh lý gan, ALP trong bệnh Paget, CA125 trong ung thư buồng trứng, CA153 trong ung thư vú, CEA trong ung thư đại trực tràng, creatinin trong bệnh thận hoặc sau ghép thận, HbA1C, lipoprotein và albumin nước tiểu buổi sáng sớm trong bệnh đái tháo đường [6]. Vì vậy có thể sử dụng dữ liệu biến thiên sinh học cá thể thu được từ nghiên cứu trên những đối tượng khỏe mạnh làm cơ sở để giải thích những tình huống lâm sàng liên quan đến sự thay đổi kết quả trên bệnh nhân.

2.2. Ứng dụng của biến thiên sinh học

2.2.1. Đánh giá ý nghĩa của sự thay đổi giữa các kết quả xét nghiệm. Harris và Yasaka đã đưa ra khái niệm Reference change values (RCV) để xác định xem sự khác biệt giữa các kết quả liên tiếp của một chất phân tích trên một bệnh nhân có thể có ý nghĩa lâm sàng hay không [7]. RCV còn được gọi là sự khác biệt có tính quyết định (critical difference) là giá trị phải vượt qua khi một sự thay đổi giữa các kết quả xét nghiệm liên tiếp được xem là có ý nghĩa thống kê với một xác suất được định trước [4]. Khái niệm này đã đưa ra một cách tiếp cận khoa học hơn cho việc đánh giá những thay đổi có ý nghĩa lâm sàng giữa các kết quả xét nghiệm liên tiếp mà trước đây các bác sĩ chủ yếu dựa vào trực giác và kinh nghiệm. Fraser và cộng sự cũng đã chỉ ra rằng các khác biệt có tính quyết định (RCV) được tính toán một cách hệ thống cho nhiều chất phân tích có xu hướng nhỏ hơn các giá trị về sự thay đổi có ý nghĩa lâm sàng của các bác sĩ [5].

Kết quả xét nghiệm của bất kỳ chất phân tích nào đều bị ảnh hưởng bởi: biến thiên trước phân tích (CV_P), trong phân tích (CV_A) và biến thiên sinh học cá thể (CV_I) [1]. Vì vậy ta có thể tính tổng biến thiên cho một xét nghiệm (CV_T) là: $CV_T = (CV_P^2 + CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2}$

Nếu như những điều kiện về chuẩn bị bệnh nhân, lấy mẫu và xử lý mẫu được chuẩn hóa thì biến thiên trước xét nghiệm là rất nhỏ và tổng

biến thiên sẽ được tính bằng tổng biến thiên cá thể và biến thiên trong phân tích:

$$CV_T = (CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2}$$

Khi đánh giá sự thay đổi kết quả xét nghiệm liên tiếp của một cá nhân, một sự thay đổi được xem là có ý nghĩa lâm sàng khi nó vượt qua giá trị RCV được tính theo công thức:

$$RCV = 2^{1/2} \times Z \times (CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2}$$

trong đó: Z = Z- score (được gọi là độ lệch chuẩn bình thường), thay đổi tùy xác suất mong muốn của một khả năng nào đó [1].

Trên thực tế Z- score = 1,96 áp dụng với xác suất 95% hoặc Z- score = 2,58 với xác suất 99% để RCV có ý nghĩa. Xác suất càng cao được sử dụng thì khả năng tất cả các thay đổi được phát hiện sẽ càng là các thay đổi thực sự [4].

RCV có thể tính toán đơn giản vì tất cả các phòng xét nghiệm đều biết rõ sự không chính xác của từng phương pháp phân tích thông qua các dữ liệu nội kiểm và dữ liệu biến thiên sinh học cá thể có sẵn cho nhiều chất [8]. Hơn nữa dữ liệu về biến thiên sinh học cá thể (CV_I) gần như không thay đổi theo thời gian, địa lý và tình trạng sức khỏe nên có thể được áp dụng ở tất cả các phòng xét nghiệm ở mọi nơi mà không bị hạn chế như việc sử dụng các khoảng tham chiếu dựa vào quần thể [6],[8].

2.2.2. Đánh giá tính hữu dụng của các khoảng tham chiếu. Để hỗ trợ cho việc chẩn đoán và theo dõi tình trạng bệnh nhân, cách tốt nhất là lấy khoảng giá trị của một người khi khỏe mạnh làm giá trị tham chiếu cho chính cá thể đó khi ốm, nhưng điều đó là không thực tế. Khoảng tham chiếu thông thường được xây dựng từ nhiều cá thể, được sử dụng như hướng dẫn để xác định một kết quả cụ thể là bất thường hay bình thường [9]. Tuy nhiên trong trường hợp chất phân tích có biến thiên cá thể rất nhỏ, mà sự biến thiên quần thể lại rất lớn, việc chúng ta hoàn toàn dựa vào khoảng tham chiếu thông thường có thể dẫn đến những sai sót trong chẩn đoán và điều trị [1]. Vì vậy việc đánh giá tính hữu ích của các khoảng tham chiếu là thực sự cần thiết.

Chỉ số cá thể II (Index of Individuality) cho phép so sánh sự biến thiên sinh học trong cá thể và sự biến thiên sinh học quần thể theo công thức sau [1]:

$$II = CV_I / CV_G$$

CV_I : Biến thiên trong cá thể

CV_G : Biến thiên quần thể

Chỉ số cá thể thấp nghĩa là chất phân tích có tính cá thể và chỉ số cá thể cao thì chất phân tích ít có tính cá thể, ví dụ II của creatinin là 0,03,

sắt là 1,4. Harris đã chứng minh rằng khi chỉ số cá thể thấp ($II < 0,6$), giá trị bất kỳ của một cá nhân riêng lẻ chỉ là một phần nhỏ của khoảng tham chiếu, giá trị tham chiếu thông thường lúc này sẽ có ít giá trị và có thể làm lạc hướng chẩn đoán. Ngược lại khi chỉ số cá thể cao ($II \geq 1,4$) các giá trị từ một cá nhân sẽ bao gồm phần lớn sự phân bố của khoảng tham chiếu và như vậy khoảng tham chiếu sẽ thích hợp để sử dụng để đưa ra các quyết định lâm sàng.

Biến thiên nhỏ trong kết quả của một chất phân tích trong một cá thể (CV_I nhỏ) có nghĩa là cá thể đó có thể có những thay đổi đáng kể có ý nghĩa lâm sàng nhưng các giá trị vẫn nằm trong dải tham chiếu bình thường. Về mặt lý thuyết, những chất phân tích như vậy ít sử dụng để chẩn đoán lâm sàng cho dù những thay đổi đó báo hiệu sự bất thường, nhưng sẽ là phù hợp hơn cho mục đích theo dõi bệnh hoặc theo dõi đáp ứng điều trị, khi mà sự khác biệt giữa các lần đo liên tiếp được sử dụng để xác định một sự thay đổi tình trạng của bệnh nhân [4].

2.2.3. Thiết lập các tiêu chuẩn kỹ thuật

Các tiêu chuẩn kỹ thuật dựa trên các thành phần biến đổi sinh học cá thể và quần thể đã được các nhóm chuyên gia khác nhau như Fraser (2001), Cotlove và cộng sự (1970) đề xuất rằng một tiêu chuẩn chất lượng mong muốn được biểu diễn bằng hệ số biến thiên phân tích cho các xét nghiệm phải bằng hoặc ít hơn một nửa hệ số biến thiên sinh học trong cá thể ($CV_A < 0,5CV_I$) [4]. Tuy nhiên, đối với tất cả các chất phân tích với các kỹ thuật hiện có không thể dễ dàng đạt được mục tiêu phân tích này, Fraser và cộng sự (1997) đề xuất một tiêu chuẩn kỹ thuật tối thiểu được biểu diễn bằng hệ số biến thiên phân tích (CV_A) $< 0,75CV_I$. Đối với các xét nghiệm dễ dàng đáp ứng được các tiêu chuẩn mong muốn, các tác giả cũng đề xuất tiêu chuẩn kỹ thuật tối ưu được thể hiện bằng hệ số biến thiên phân tích (CV_A) $< 0,25CV_I$ [10].

Tương tự, tiêu chuẩn kỹ thuật của độ lệch phân tích (Analytical bias) ở mức mong muốn là $< 0,25 \times (CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2}$. Đối với các xét nghiệm dễ dàng đáp ứng được các tiêu chuẩn mong muốn thì độ lệch tối ưu được xác định $< 0,125 \times (CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2}$. Độ lệch tối thiểu $< 0,375 \times (CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2}$ được sử dụng cho các xét nghiệm mà phương pháp và công nghệ hiện tại vẫn khó để đạt được các tiêu chuẩn mong muốn [10].

Sai số toàn bộ (Total error -TE) là tổng của độ không chính xác và độ lệch. Như vậy sai số toàn bộ cho phép ở mức mong muốn (allowable TE) là $1,65 \times (0,25 \times CV_I) + 0,125 \times$

$(CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2}$. Trong đó hệ số 1,65 tương ứng với mức bao phủ 90% các kết quả loại trừ các giá trị trong 5% cao nhất và thấp nhất. Các tiêu chuẩn sai số toàn bộ tối ưu và tối thiểu lần lượt được xác định bởi: TEa mức tối ưu là $1,65 \times (0,25 \times CV_I) + 0,125 \times (CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2}$ và TEa mức tối thiểu là $1,65 \times (0,75 \times CV_I) + 0,375 \times (CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2}$.

2.2.4. Ước tính khoảng tham chiếu cá thể

Khái niệm y học cá nhân hóa đã nhận được sự quan tâm rộng rãi trong thập kỷ qua. Đối với nhiều xét nghiệm, các bác sĩ phụ thuộc vào khoảng tham chiếu dựa trên quần thể khi đánh giá kết quả xét nghiệm. Sự sẵn có của các khoảng tham chiếu cá thể (personalized reference intervals- prRI) có thể cung cấp một phương tiện để cải thiện việc diễn giải các kết quả xét nghiệm cho một cá nhân. Khoảng tham chiếu cá thể có thể được tính toán bằng cách sử dụng ước tính biến thiên sinh học, biến thiên kỹ thuật và kết quả xét nghiệm trước đó thu được ở trạng thái ổn định của cá thể [11]. Khoảng tham chiếu cá thể cung cấp cho các bác sĩ cơ hội để cải thiện việc phân tích, diễn giải kết quả xét nghiệm của cá nhân, tuy nhiên nhiều nghiên cứu cần triển khai để đánh giá liệu việc sử dụng prRI có mang lại hiệu quả lâm sàng tốt hơn không [11].

III. KẾT LUẬN

Biến thiên sinh học bao gồm biến thiên cá thể (Intra-individual coefficient of variation) và biến thiên quần thể (Inter-individual coefficient of variation). Biến thiên sinh học có nhiều ứng dụng trong thực hành xét nghiệm y khoa. Biến thiên sinh học được sử dụng để thiết lập tiêu chuẩn chất lượng cho các xét nghiệm. Khái niệm giá trị thay đổi tham chiếu (RCV) dựa trên biến thiên phân tích và biến thiên cá thể được đưa ra nhằm xác định xem sự khác biệt giữa các kết quả liên tiếp của một chất phân tích trên một bệnh nhân có thể có ý nghĩa lâm sàng hay không. Chỉ số cá thể (Index of Individuality) cho phép so sánh sự biến thiên sinh học cá thể và sự biến thiên sinh học quần thể, giúp đánh giá tính hữu dụng của khoảng tham chiếu. Khoảng tham chiếu cá thể có thể được tính toán bằng cách sử dụng ước tính biến thiên sinh học, biến thiên kỹ thuật và kết quả xét nghiệm trước đó thu được ở trạng thái ổn định của cá thể.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Fraser C.G (2001). Biological Variation: From Principles to Practice. Amer Assoc for Clinical Chemistry, Washington.
2. Fraser C.G, Harris E.K (1989). Generation and

- application of data on biological variation in clinical chemistry. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci*, 27(5), 409–437.
- Aarsand A. K, Roraas T, Sandberg S** (2015). Biological variation- reliable data is essential. *Clin Chem Lab Med*, 53(2), 153-154.
 - Young D.S and Bermes E.W** (2016). Preanalytical variables and Biological Variation. *Tietz textbook of clinical and Molecular diagnostics*, fourth edition, Elsevier Saunders, 449- 473.
 - Fraser C.G, Cummings S.T, Wilkinson S.P, et al** (1989). Biological variability of 26 clinical chemistry analytes in elderly people. *Clin Chem*, 35(5), 783-786.
 - Ricós C, Iglesias N, García-Lario J-V, et al** (2007). Within-subject biological variation in disease: collated data and clinical consequences. *Ann Clin Biochem*, 44 (Pt 4), 343–352.
 - Harris E.K, Yasaka T** (1983). On the calculation of a "reference change" for comparing two consecutive measurements. *Clin Chem*, 29(1), 25-30.
 - Fraser C.G** (2009). Reference change values: the way forward in monitoring. *Ann Clin Biochem*, 46(Pt 3), 264-265.
 - Ceriotti F, Hinzmann R, Panteghini M** (2009). Reference intervals: the way forward. *Ann Clin Biochem*, 46(Pt 1), 8–17.
 - Fraser C.G, Hyltoft Petersen P, Libeer J.C, et al** (1997). Proposals for setting generally applicable quality goals solely based on biology. *Ann Clin Biochem*, 34 (Pt 1), 8–12.

XÁC ĐỊNH GIÁ TRỊ TRUNG VỊ CỦA MỘT SỐ CHỈ SỐ HÓA SINH TRONG SÀNG LỌC TRƯỚC SINH (β -HCG TỰ DO, PAPP-A, NT)

Tạ Văn Thảo^{1,2}, Nguyễn Thị Như Quỳnh¹,
Nguyễn Thị Mai Hương¹, Dương Thị Thùy Trang¹

TÓM TẮT

Dị tật bẩm sinh (DTBS) là một trong những bất thường hay gặp ở thai nhi và trẻ sơ sinh. Có nhiều nguyên nhân gây ra dị tật bẩm sinh, trong đó dị tật do rối loạn vật chất di truyền ở cấp độ nhiễm sắc thể (NST) có thể gây hậu quả nặng nề³⁻⁴. Để chẩn đoán các bất thường về NST, trước khi thực hiện các kỹ thuật xâm lấn, các phòng xét nghiệm thường chỉ định các xét nghiệm sàng lọc như double test ở thai kỳ I hoặc triple test ở thai kỳ II. Đối với xét nghiệm double test, các kết quả định lượng β -HCG và PAPP-A máu, kết hợp với kết quả siêu âm thai như khoảng sáng sau gáy (NT), chiều dài đầu mông (CRL),... đo được sẽ chuyển sang bội số trung vị MoM theo tuần thai của quần thể, từ giá trị MoM tính nguy cơ mắc bệnh của từng thai theo tỷ lệ xác suất có thể gặp. Tuy nhiên giá trị này có thể thay đổi theo các yếu tố đặc trưng của từng quần thể⁷. Một số nghiên cứu gần đây đã chỉ ra sự sai khác của giá trị trung vị quần thể nghiên cứu với các giá trị có sẵn của phần mềm, từ đây giúp cải thiện độ đúng và độ tin cậy của các giá trị sàng lọc. Do đó chúng tôi làm nghiên cứu này để xác lập giá trị trung vị MoM của một số chỉ số hóa sinh trong sàng lọc trước sinh (β -HCG, PAPP-A và NT). Chúng tôi tiến hành khảo sát trên 1265 thai phụ được làm xét nghiệm double test có tuần thai tương ứng từ 11 tuần đến 13 tuần 6 ngày. Kết quả cho thấy, có sự sai khác giữa giá trị trung vị β -HCG, PAPP-A, NT trong nghiên cứu của chúng tôi và giá trị trung vị đang được dùng

trên các phần mềm, giá trị cụ thể được thể hiện trong nội dung bài. Giá trị trung vị MoM sau khi được thiết lập có thể ứng dụng cho việc sàng lọc trước sinh ở những thai phụ người Việt Nam với hiệu quả tốt hơn.

Từ khóa: double test, giá trị trung vị, sàng lọc trước sinh, khoảng sáng sau gáy, protein huyết tương liên quan đến thai kỳ

SUMMARY

DETERMINATION OF THE MEDIUM VALUE OF SOME CHEMICAL INDICATORS IN SCREENING PRIVATE (FREE β -HCG, PAPP-A, NT)

Congenital anomaly are one of the most common abnormalities in fetuses and newborns. There are many causes of congenital anomaly, of which genetic disorders at the chromosomal level have the most severe consequences. To diagnose chromosomal abnormalities, before conducting invasive pregnancy tests, laboratories are assigned double test in pregnancy I or triple test in pregnancy II. For the dual trial, the quantitative results of β -HCG and blood PAPP-A, combined with ultrasound results such as nuchal translucency (NT), rumpback length (CRL) will be converted to the multiple center MoM in the week of the clothes, calculating the risk value of disease for each fetus according to the possible rate of determination. This value is subject to change in the pre-feature to the percestation 7. Several recent studies have shown the difference between average value in the experimental population and the software, from available parts, thus helping complete the accuracy and reliability of the filtered value. We therefore do this study to determine the central MoM values of some biochemical indicators in prenatal screening (β -HCG, PAPP-A and NT). We conducted a survey on 1265 pregnant women who were double test with gestational weeks from 11 weeks to 13

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Công ty Cổ phần Chemedic Việt Nam

Chịu trách nhiệm chính: Tạ Văn Thảo

Email: tavanthao@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 29.8.2022

Ngày phản biện khoa học: 24.10.2022

Ngày duyệt bài: 31.10.2022