

**Nghiên cứu xây dựng quy trình sản xuất thử nghiệm mẫu máu đông khô
có sự ổn định HbA1c ứng dụng trong ngoại kiểm tra**

**Nguyễn Thế Vinh^{1*}, Nguyễn Kim Thạch¹, Lê Đức Vinh¹, Hà Thị Anh²,
Lê Anh Nhung³, Nguyễn Trọng Nghĩa⁴**

*¹Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch, 567 Nguyễn Cửu Phú, xã Tân Nhựt,
TP. Hồ Chí Minh, Việt Nam*

*²Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng, 36/70 Nguyễn Gia Trí, phường Thạnh Mỹ Tây,
TP. Hồ Chí Minh, Việt Nam*

*³Trạm Y Tế Phường Bình Quới, 1 Khu Hành chính Thanh Đa, phường Bình Quới,
TP. Hồ Chí Minh, Việt Nam*

*⁴Trạm Y tế Phường Long Bình, 107 Nguyễn Văn Tăng, phường Long Bình,
TP. Hồ Chí Minh, Việt Nam*

Ngày nhận bài 30/1/2026; ngày chuyển phản biện 3/2/2026; ngày nhận phản biện
26/2/2026; ngày chấp nhận đăng 12/3/2026

Tóm tắt:

Mục tiêu: Xây dựng quy trình sản xuất thử nghiệm mẫu máu toàn phần đông khô có sự ổn định HbA1c được bảo quản ở hai mức nhiệt độ, ứng dụng trong ngoại kiểm tra chất lượng xét nghiệm tại Việt Nam. Nghiên cứu được thực hiện theo hướng dẫn TCVN:9596/ISO:13528 và ISO:35 đánh giá theo hai tiêu chí: tính đồng nhất và độ ổn định. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: nghiên cứu thực nghiệm, đối tượng nghiên cứu các mẫu máu được thu thập từ Bộ môn Hoá - Sinh Hoá tại Trung tâm xét nghiệm Y khoa Thành phố, trực thuộc Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch. Kết quả: Sản xuất được hai lô mẫu chứa nồng độ HbA1c với hai mức $5,74\% \pm 0,05$ (nhóm đối tượng không mắc đái tháo đường) và $7,85\% \pm 0,07$ (nhóm đối tượng mắc đái tháo đường). Mẫu máu toàn phần chứa nồng độ HbA1c khi lưu trữ các lô mẫu đạt tính đồng nhất và độ ổn định trong vòng 6 tháng. Cả hai lô mẫu đạt tính ổn định ở cả hai mức điều kiện bảo quản $2-8^{\circ}\text{C}$ và -196°C trong 6 tháng. Kết luận: Nghiên cứu đã xây dựng và sản xuất thành công quy trình đông khô mẫu HbA1c ứng dụng trong ngoại kiểm và thoả mãn cả

*Tác giả liên hệ: Email: vinhnt@pnt.edu.vn

hai tiêu chí về tính đồng nhất, độ ổn định theo hướng dẫn TCVN:9696/ISO:13528 và ISO:35.

Từ khoá: chất lượng xét nghiệm, HbA1c, ngoại kiểm, ngoại kiểm tra chất lượng.

Chỉ số phân loại: 2.4, 2.6, 3.5

**Research to build a process for production and testing of stable dry blood sample
HbA1c application in external quality assessment**

**The Vinh Nguyen^{1*}, Kim Thach Nguyen¹, Duc Vinh Le¹, Thi Anh Ha²,
Anh Nhung Le³, Trong Nghia Nguyen⁴**

*¹Pham Ngoc Thach University of Medicine, 567 Nguyen Cuu Phu Street, Tan Nhut
Commune, Ho Chi Minh City, Vietnam*

*²Hong Bang International University, 36/70 Nguyen Gia Tri Street,
Thanh My Tay Ward, Ho Chi Minh City, Vietnam*

*³Binh Quoi Ward Health Station, 1 Thanh Da Administrative Area, Binh Quoi Ward,
Ho Chi Minh City, Vietnam*

*⁴Long Binh Ward Health Station, 107 Nguyen Van Tang Street, Long Binh Ward,
Ho Chi Minh City, Vietnam*

Received 30 January 2026; revised 26 February 2026; accepted 12 March 2026

Abstract:

To develop a standardised protocol for the production of lyophilised (freeze-dried) whole-blood samples for HbA1c testing and to evaluate the stability of these samples across varying temporal and thermal storage conditions, aiming to facilitate the localisation of external quality assessment (EQA) materials in Vietnam. This experimental study was conducted at the Department of Biochemistry, Medical Laboratory Center, Pham Ngoc Thach University of Medicine. The production protocol was validated in accordance with TCVN:9596/ISO:13528 and ISO:35 standards, focusing on homogeneity and stability criteria. Two batches of lyophilised whole-blood samples were produced at different HbA1c concentration levels: 5.74%±0.05 (non-diabetic group) and 7.85%±0.07 (diabetic group). Both batches demonstrated high homogeneity.

Stability evaluations over a 6-month period confirmed that both batches remained stable under storage conditions of 2-8°C and -196°C. The study successfully established a reliable protocol for the production of lyophilised HbA1c EQA samples, satisfying both homogeneity and stability requirements according to TCVN:9696 guidelines.

Keywords: external control, external quality assessment, HbA1c, test quality.

Classification numbers: 2.4, 2.6, 3.5

1. Đặt vấn đề

Đái tháo đường (ĐTĐ) là bệnh mang tính xã hội cao ở nhiều quốc gia bởi tốc độ phát triển nhanh chóng. Bệnh ĐTĐ thuộc nhóm bệnh liên quan đến rối loạn nội tiết và được xếp vào nhóm bệnh mãn tính không lây. ĐTĐ có tỷ lệ gia tăng nhanh chóng trên toàn cầu, gây ra gánh nặng kinh tế đáng kể cho hệ thống y tế công khi mà mỗi năm thế giới phải chi số tiền khổng lồ từ 232 tỷ đến 430 tỷ USD cho việc phòng, chống và điều trị. Ngày nay, trên thế giới cũng như ở Việt Nam có rất nhiều trung tâm xét nghiệm và các phòng xét nghiệm lớn, nhỏ vẫn đang xét nghiệm đường huyết bằng nhiều hình thức xét nghiệm như xét nghiệm đường mao quản, đường tĩnh mạch, đường niệu. Trong các xét nghiệm nêu trên, nhiều chỉ số có thể bị ảnh hưởng bởi các yếu tố như thời gian lấy mẫu, chế độ ăn uống, trong khi một số xét nghiệm khác như HbA1c [1] hầu như không chịu tác động của chế độ ăn. Bên cạnh đó, kỹ thuật xét nghiệm, trang thiết bị và yếu tố con người cũng có thể làm sai lệch kết quả so với giá trị thực của bệnh nhân nhưng chưa được quan tâm đúng mức. Những sai lệch này có thể ảnh hưởng đáng kể đến quá trình chẩn đoán và điều trị của bác sĩ lâm sàng. Để kiểm soát các sai sót trong quá trình xét nghiệm, đặc biệt là trong xét nghiệm với kết quả đảm bảo độ tin cậy thì mỗi phòng xét nghiệm cần tiến hành nội kiểm tra và đặc biệt là ngoại kiểm tra chất lượng (EQA), theo khuyến cáo của Viện Tiêu chuẩn lâm sàng và Xét nghiệm (CLSI), Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa Dịch bệnh (CDC) cùng phối hợp với Tổ chức Y tế thế giới (WHO). Tại Việt Nam, Thủ tướng và Bộ Y tế đã ban hành các Thông tư, Nghị định, Quyết định nhằm tăng cường pháp lý trong quá trình kiểm soát chất lượng xét nghiệm. Theo Thông tư số 01/2013/TT-BYT của Bộ Y tế, cần có hệ thống quản lý chất lượng để đảm bảo

chất lượng nhằm tiến tới lộ trình liên thông kết quả xét nghiệm trên phạm vi toàn quốc. Theo Quyết định số 316/QĐ-TTg của Thủ tướng Chính phủ về phê duyệt Đề án tăng cường năng lực hệ thống quản lý chất lượng xét nghiệm y học giai đoạn 2016-2025 [2]. Mặc dù tầm quan trọng của EQA đã được xác lập, các phòng xét nghiệm trong nước hiện nay vẫn chủ yếu phụ thuộc vào nguồn mẫu chuẩn ngoại nhập với chi phí cao và khó khăn trong vận chuyển. Hơn nữa, việc thiếu hụt các nghiên cứu chuyên sâu về sản xuất vật liệu tham chiếu nội địa, đặc biệt là các sản phẩm đông khô ổn định là một khoảng trống đáng kể trong công tác quản lý chất lượng xét nghiệm tại Việt Nam. Trong khi các nghiên cứu quốc tế đã tập trung vào việc xác lập các quy chuẩn cho vật liệu tham chiếu đông khô nhằm đảm bảo tính ổn định trong vận chuyển và lưu trữ lâu dài, tại Việt Nam, các báo cáo công bố về quy trình sản xuất và đánh giá độ ổn định của vật liệu tham chiếu nội địa đáp ứng các tiêu chuẩn khắt khe còn rất hạn chế. Các mẫu EQA thông thường chỉ được đánh giá độ ổn định ở điều kiện lạnh ($2-8^{\circ}\text{C}$) hoặc nhiệt độ phòng trong ngắn hạn, thiếu vắng các đánh giá ở điều kiện bảo quản sâu (-196°C) để tạo ra các “hệ quy chiếu tĩnh” cho mục đích nghiên cứu chuẩn thức.

Xuất phát từ thực trạng trên, nghiên cứu này được thực hiện nhằm xây dựng quy trình sản xuất thử nghiệm mẫu máu toàn phần đông khô và đánh giá độ ổn định của sản phẩm theo thời gian và điều kiện nhiệt độ bảo quản. Kết quả của nghiên cứu được kỳ vọng sẽ góp phần vào lộ trình tự chủ nguồn vật liệu chuẩn, giảm chi phí kiểm soát chất lượng cho các cơ sở y tế trong nước.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng

Nồng độ HbA1c trên các mẫu được sản xuất từ mẫu máu toàn phần đông khô lưu trữ qua thời gian và nhiệt độ.

Các mẫu máu được sử dụng trong nghiên cứu được lấy từ Bộ môn Hoá - Sinh Hoá tại Trung tâm xét nghiệm Y khoa Thành phố trực thuộc Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Mẫu máu toàn phần “Nhóm đối tượng không mắc ĐTĐ $<6,5\%$ ” và mẫu máu toàn phần ở “Nhóm đối tượng mắc ĐTĐ $>7,0\%$ ”. Không bị tán huyết và không đục màu, các mẫu máu được lựa chọn làm nguồn nguyên liệu sản xuất

mẫu ngoại kiểm HbA1c đã được thực hiện các xét nghiệm sàng lọc theo Thông tư số 26/2013/TT-BYT.

Tiêu chuẩn loại trừ: Những mẫu máu toàn phần tán huyết và không đạt đủ các tiêu chuẩn chọn lựa ở trên.

2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Thời gian: Nghiên cứu được tiến hành từ tháng 05/2024 đến tháng 11/2024.

Địa điểm: Bộ môn Hoá - Sinh Hoá Đại Cường, Trung tâm xét nghiệm Y khoa Thành phố, Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch.

2.3. Phương pháp và các bước thực hiện

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu thực nghiệm.

Các bước thực hiện [3]:

Thu thập mẫu các túi máu tươi toàn phần làm nguồn nguyên liệu sản xuất mẫu ngoại kiểm từ Bộ môn Hoá - Sinh Hoá tại Trung tâm xét nghiệm Y khoa Thành phố trực thuộc Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch.

Sau khi thu thập, các túi máu được đánh giá đại thể để loại trừ hiện tượng tán huyết và tiến hành xác định lại nhóm máu hệ ABO nhằm đảm bảo tính chính xác trước khi sử dụng trong nghiên cứu. Sau khi kiểm tra tổng thể túi máu và định nhóm máu không có điểm bất thường tiến hành giai đoạn tiếp theo.

Sau khi hoàn tất giai đoạn xử lý mẫu thực hiện phân chia mẫu và phân lô bộ mẫu gồm 2 lô mẫu: nồng độ HbA1c nhóm đối tượng không mắc ĐTĐ <6,5% (Lô 1), nồng độ HbA1c nhóm đối tượng mắc ĐTĐ >7,0% (Lô 2).

Chọn ngẫu nhiên 10 mẫu trên mức nồng độ, tiến hành chạy lặp lại để đánh giá kết quả ban đầu của mẫu. Việc thực hiện đánh giá ban đầu được thực hiện trên máy Human Lyzer 3000 bằng phương pháp đo độ đục theo nguyên lý DCCT/NGSP máu toàn phần.

Sau khi phân chia các lô mẫu, tiến hành bảo quản mẫu ở nhiệt độ -20°C trong vòng ít nhất 18-24 giờ trước khi tiến hành đông khô.

Sau khi bảo quản ở nhiệt độ -20°C trong vòng ít nhất 18-24 giờ, tiến hành quá trình đông khô trải qua trong vòng 24 giờ. Với thông số đông khô: nhiệt độ buồng: -50°C; áp suất: <0,12 mbar, thời gian: 18-24 giờ.

Sau khi hoàn tất đông khô sẽ tiến hành đánh giá độ đồng nhất ban đầu. Chọn ngẫu nhiên 10 mẫu trên mỗi mức nồng độ hoàn nguyên mẫu bằng cách cho vào mỗi lọ mẫu 1 ml nước cất. Tiến hành chạy mỗi mẫu lặp lại 2 lần.

Sau khi mẫu đông khô ở cả 2 lô mẫu đã được đánh giá đồng nhất, tiến hành lưu trữ mẫu ở hai điều kiện nhiệt độ 2-8⁰C (bảo quản ở tủ lạnh) và nhiệt độ -196⁰C (bảo quản trong nitơ lỏng). Đánh giá độ ổn định chọn 5 mẫu ngẫu nhiên trên mỗi mức nồng độ (nồng độ cao và nồng độ bình thường) định lượng lặp lại hai lần và định lượng song song 2 phương pháp đo độ đục và sắc ký lỏng trao đổi ion.

Quy trình thực nghiệm trong nghiên cứu này được triển khai tuần tự qua các giai đoạn cụ thể sau đây:

- + Đánh giá đồng nhất: đánh giá ban đầu và đánh giá ở các giai đoạn bảo quản tháng 4,5,6 ở cả hai mức nhiệt độ 2-8⁰C và -196⁰C.

- + Đánh giá ổn định: đánh giá ở các giai đoạn tháng 1,2,3,4,5,6 ở cả hai mức nhiệt độ 2-8⁰C và -196⁰C.

2.4. Phương pháp xử lý số liệu

Kiểm định Shapiro-Wilk: Được sử dụng để đánh giá tính phân phối chuẩn của các biến định lượng (nồng độ HbA1c). Kết quả này là cơ sở để chúng tôi áp dụng các thuật toán thống kê tham số tiếp theo nhằm đảm bảo tính chính xác của các kết luận về độ ổn định của mẫu.

Kiểm định One-way ANOVA: Được áp dụng để so sánh sự khác biệt về nồng độ HbA1c trung bình giữa các mốc thời gian bảo quản/lô mẫu khác nhau (từ 3 nhóm trở lên). Chúng tôi cũng đã thực hiện kiểm định Levene để đảm bảo tính đồng nhất phương sai trước khi chạy ANOVA.

Kiểm định T-test: Được sử dụng để đối chiếu trực tiếp sự khác biệt về nồng độ HbA1c giữa hai nhóm điều kiện cụ thể (ví dụ: trước và sau khi xử lý mẫu).

Toàn bộ quá trình xử lý được thực hiện trên phần mềm Stata 14.2 với mức ý nghĩa thống kê được thiết lập tại $p < 0,05$.

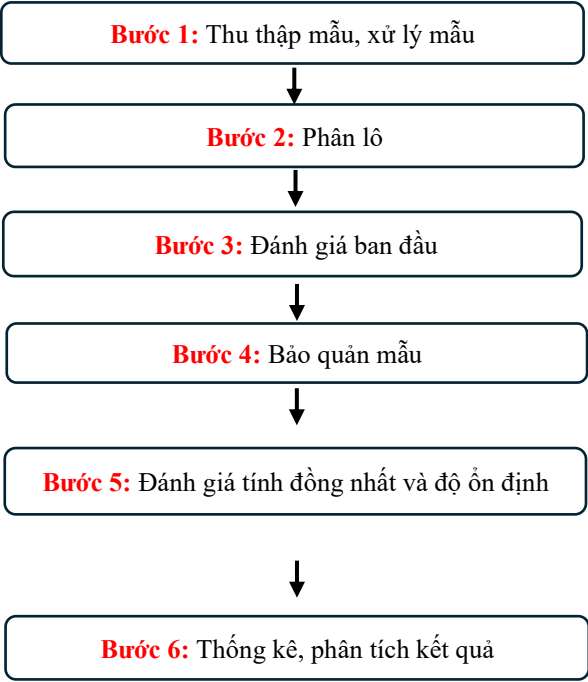
2.5. Đạo đức nghiên cứu

Được đảm bảo theo quy định, các kết quả nhằm phục vụ mục đích nghiên cứu khoa học, không nhằm mục đích khác. Nghiên cứu được thông qua tại quyết định số: 132/PCT-HĐĐD-SĐH ngày 28 tháng 03 năm 2024.

3. Kết quả

3.1. Quy trình sản xuất bộ mẫu ngoại kiểm HbA1c đông khô

Sơ đồ 1. Quy trình sản xuất bộ mẫu ngoại kiểm HbA1c đông khô.



Quy trình sản xuất bộ mẫu HbA1c đông khô dùng trong ngoại kiểm tra chất lượng xét nghiệm bao gồm 6 bước thực hiện: thu thập xử lý mẫu, phân lô, đánh giá ban đầu, bảo quản mẫu, đánh giá tính đồng nhất và độ ổn định, thống kê, phân tích kết quả (sơ đồ 1).

3.2. Kết quả ban đầu

Bảng 1. Kết quả đánh giá nồng độ HbA1c ban đầu của hai nhóm đối tượng.

TT	Nồng độ HbA1c ban đầu (%); mmol/l	
	Lô 1 Nhóm đối tượng không mắc ĐTĐ <6,5%, 42 mmol/mol	Lô 2 Nhóm đối tượng mắc ĐTĐ >7,0%, 53 mmol/mol
Trung bình	5,74	7,85

Độ lệch chuẩn	0,05	0,07
SD		
Biến thiên CV%	0,85%	0,94%

Thu được 2 lô mẫu HbA1c bao gồm: Lô 1 có giá trị trung bình là $5,74 \pm 0,05\%$; 42 mmol/mol và Lô 2 có giá trị trung bình là $7,85 \pm 0,07$; 53 mmol/mol (bảng 1).

3.3. Kết quả đồng nhất Lô 1 và Lô 2

Bảng 2. Kết quả đánh giá tính đồng nhất của Lô 1 (Nhóm đối tượng không mắc đái tháo đường).

Phân tích đồng nhất Lô 1						
TT	Ban đầu	Ôn định ban đầu	Nhiệt độ	Ôn định tháng 4	Ôn định tháng 5	Ôn định tháng 6
Trung bình	5,87	5,90	2-8 ⁰ C	5,90	5,89	5,91
Độ lệch chuẩn	0,05	0,04		0,03	0,05	0,05
Biến thiên CV%	0,88%	0,63%		0,51%	0,87%	0,79%
F _{Lý thuyết}		4,413		4,413	4,413	4,413
F _{Thực nghiệm}		2,943		2,117	1,227	2,977
p		0,103		0,162	0,282	0,101
Kết quả		ĐẠT		ĐẠT	ĐẠT	ĐẠT
Trung bình	5,87	5,88	-196 ⁰ C	5,88	5,86	5,90
Độ lệch chuẩn	0,05	0,03		0,03	0,02	0,03
Biến thiên CV%	0,88%	0,54%		0,54%	0,41%	0,53%
F _{Lý thuyết}		4,413		4,413	4,413	4,413
F _{Thực nghiệm}		0,271		0,271	0,092	2,794
p		0,608		0,608	0,764	0,111
Kết quả		ĐẠT		ĐẠT	ĐẠT	ĐẠT

Kết quả phân tích đánh giá và tính toán độ đồng nhất của mẫu Lô 1 lưu trữ ở tháng thứ 4, tháng thứ 5 và tháng thứ 6 ở hai mức nhiệt độ: $2-8^{\circ}\text{C}$ và -196°C cho thấy, tất cả các mẫu dùng trong ngoại kiểm HbA1c ở Lô 1 đều cho ra kết quả $F_{\text{Thực nghiệm}} < F_{\text{Lý thuyết}}$ và $p > 0,05$ (bảng 2). Dựa vào kết quả đã được phân tích và tính toán ta thấy, $F_{\text{Thực nghiệm}} < F_{\text{Lý thuyết}}$ thỏa mãn giả thiết H_0 và tất cả các giá trị $p > 0,05$. Các mẫu máu dùng trong ngoại kiểm tra HbA1c ở Lô 1 lưu trữ ở tháng thứ 4, tháng thứ 5 và tháng thứ 6 ở hai mức nhiệt độ: $2-8^{\circ}\text{C}$ và -196°C thỏa mãn các điều kiện về tính đồng nhất.

Bảng 3. Kết quả đánh giá tính đồng nhất Lô 2 (Nhóm đối tượng mắc đái tháo đường).

TT	Phân tích đồng nhất Lô 2					
	<i>Ban đầu</i>	<i>Ổn định ban đầu</i>	<i>Nhiệt độ</i>	<i>Ổn định tháng 4</i>	<i>Ổn định tháng 5</i>	<i>Ổn định tháng 6</i>
Trung bình	7,85	7,86	$2-8^{\circ}\text{C}$	7,83	7,83	7,88
Độ lệch chuẩn	0,07	0,04		0,09	0,04	0,04
Biến thiên CV%	0,94%	0,50%		0,73%	0,55%	0,57%
$F_{\text{Lý thuyết}}$		4,413		0,413	0,413	0,413
$F_{\text{Thực nghiệm}}$		0,444		0,258	0,249	1,462
p		0,513		0,617	0,623	0,242
Kết quả		ĐẠT		ĐẠT	ĐẠT	ĐẠT
Trung bình	7,85	7,86	-196°C	7,85	7,84	7,88
Độ lệch chuẩn	0,07	0,04		0,07	0,04	0,04
Biến thiên CV%	0,94%	0,50%		0,88%	0,45%	0,53%
$F_{\text{Lý thuyết}}$		4,413		4,413	4,413	4,413
$F_{\text{Thực nghiệm}}$		0,444		0,079	0,095	2,114

p	0,513	0,781	0,761	0,163
Kết quả	ĐẠT	ĐẠT	ĐẠT	ĐẠT

Kết quả phân tích đánh giá và tính toán độ đồng nhất của mẫu Lô 2 lưu trữ ở tháng thứ 4, tháng thứ 5 và tháng thứ 6 ở hai mức nhiệt độ nhiệt độ: 2-8⁰C và -196⁰C. Ta thu được kết quả là tất cả các mẫu dùng trong ngoại kiểm HbA1c ở Lô 2 đều cho ra kết quả $F_{\text{Thực nghiệm}} < F_{\text{Lý thuyết}}$ và $p > 0,05$ (bảng 3). Dựa vào kết quả đã được phân tích và tính toán ta thấy, $F_{\text{Thực nghiệm}} < F_{\text{Lý thuyết}}$ thỏa mãn giả thiết H_0 và tất cả các giá trị $p > 0,05$. Các mẫu máu dùng trong ngoại kiểm tra HbA1c ở Lô 2 lưu trữ ở tháng thứ 4, tháng thứ 5 và tháng thứ 6 ở hai mức nhiệt độ nhiệt độ: 2-8⁰C và -196⁰C thỏa mãn các điều kiện về tính đồng nhất.

3.4. Kết quả độ ổn định của bộ mẫu ngoại kiểm HbA1c

Bảng 4. Kết quả đánh giá độ ổn định Lô 1 (Nhóm đối tượng không mắc đái tháo đường).

TT	Nhiệt độ	Nồng độ HbA1c nhóm đối tượng không mắc ĐTĐ							p-value
		<6,5%, 42 mmol/mol (Lô 1)							
		Đồng nhất	Tháng 1	Tháng 2	Tháng 3	Tháng 4	Tháng 5	Tháng 6	
Trung bình	2-8 ⁰ C	5,90	5,88	5,95	5,87	5,96	5,89	5,96	p>0,05
Độ lệch chuẩn		0,04	0,04	0,05	0,04	0,05	0,03	0,05	
Biến thiên (CV%)		0,63%	0,7%	0,8%	0,6%	0,8%	0,6%	0,8%	
t _{thực nghiệm}			0,9414	0,5927	0,5927	1,0416	0,5927	1,4974	
t _{lý thuyết}		2,160							
p			0,3658	0,5635	0,5635	0,3146	0,5635	0,1592	

Trung bình		5,90	5,89	5,92	5,94	5,97	5,92	5,98	
Độ lệch chuẩn		0,04	0,02	0,04	0,04	0,04	0,02	0,04	
Biến thiên (CV%)	-	196 ⁰ C	0,63%	0,4%	0,6%	0,6%	0,7%	0,4%	0,6%
t _{thực nghiệm}			0,6388	1,4974	0,6388	0,6388	1,4358	1,9373	
t _{lý thuyết}			2,160						
p			0,5375	0,1592	0,5375	0,5375	0,1747	0,0749	

p>0,05

Kết quả đánh giá tính ổn định của lô mẫu HbA1c (Lô 1 nhóm đối tượng không mắc đái tháo đường) được đánh giá qua các thời gian: Tháng thứ: 1,2,3,4,5,6 và hai mức nhiệt độ là 2-8⁰C và -196⁰C. Kết quả được ghi nhận và tính toán được thể hiện ở bảng trên. Dựa vào bảng phân tích số liệu kết quả, qua các thời điểm đánh giá t_{thực nghiệm} tại các thời điểm đánh giá đều <t_{lý thuyết} tra bảng điểm phần trăm phân phối t với bậc tự do 13(n₁+n₂-2=10+5-2). Thỏa điều kiện t_{thực nghiệm}<t_{lý thuyết} và các giá trị p>0,05 (bảng 4). Lô 1 chứa mẫu HbA1c ổn định tại thời điểm nghiên cứu trong thời gian 6 tháng.

Bảng 5. Kết quả đánh giá độ ổn định Lô 2 (Nhóm đối tượng mắc đái tháo đường).

TT	Nhiệt độ	Nồng độ HbA1c nhóm đối tượng mắc ĐTD							p-value
		>6,5%, 53 mmol/mol (Lô 2)							
		Đồng nhất	Tháng 1	Tháng 2	Tháng 3	Tháng 4	Tháng 5	Tháng 6	
Trung bình	2-8 ⁰ C	7,86	7,88	7,92	7,83	7,85	7,84	7,80	p>0,05

Độ								
lệch		0,04	0,06	0,04	0,04	0,05	0,05	0,07
chuẩn								
Biến								
thiên		0,50%	0,7%	0,5%	0,5%	0,6%	0,6%	0,9%
(CV%)								
t _{thực}			1,4721	1,3529	1,3529	1,4721	1,4721	1,8544
thực nghiệm								
t _{lý thuyết}		2,160						
p			0,1713	0,1991	0,1991	0,1713	0,1713	0,0899
Trung								
bình		7,86	7,91	7,88	7,85	7,81	7,88	7,90
Độ								
lệch		0,04	0,04	0,04	0,05	0,08	0,10	0,04
chuẩn								
Biến	-							p>0,05
thiên	196 ⁰ C	0,50%	0,5%	0,6%	0,7%	1,0%	1,3%	0,5%
(CV%)								
t _{thực}			1,4721	1,8544	1,4721	1,4721	1,8544	1,4721
thực nghiệm								
t _{lý thuyết}		2,160						
p			0,1713	0,0899	0,1713	0,1713	0,0889	0,1713

Kết quả đánh giá tính ổn định của lô mẫu HbA1c (Lô 2 nhóm đối tượng mắc ĐTĐ) được đánh giá qua các thời gian: Tháng thứ: 1,2,3,4,5,6 và hai mức nhiệt độ là 2-8⁰C và -196⁰C. Kết quả ghi nhận và tính toán được thể hiện ở bảng 5. Dựa vào bảng phân tích số liệu kết quả qua các thời điểm đánh giá t_{thực nghiệm} tại các thời điểm đánh giá đều <t_{lý thuyết}, tra bảng điểm phần trăm phân phối t với bậc tự do 13(n₁+n₂-2=10+5-2). Thỏa điều kiện t_{thực nghiệm} <t_{lý thuyết} và các giá trị p>0,05 (bảng 5). Lô 2 chứa mẫu HbA1c ổn định tại thời điểm nghiên cứu trong thời gian 6 tháng.

4. Bàn luận

4.1. Quy trình sản xuất

Quy trình sản xuất mẫu bộ mẫu HbA1c dùng trong ngoại kiểm tra chất lượng xét nghiệm được thực hiện qua 6 bước. Quy trình sản xuất mẫu ngoại kiểm HbA1c trong nghiên cứu này, cũng tương đồng so với nghiên cứu của tác giả B.M. Duc (2019) [3] thực hiện tại Trung tâm Kiểm chuẩn chất lượng Xét nghiệm, Trường Đại học Y dược TP. Hồ Chí Minh. Qua cả hai kết quả nghiên cứu đều cho thấy rằng, bộ mẫu ngoại kiểm HbA1c đều đạt chất lượng để làm một mẫu ngoại kiểm tra chất lượng xét nghiệm HbA1c tại Việt Nam. Đây cũng là một tín hiệu tốt cho vấn đề ngoại kiểm chất lượng xét nghiệm tại Việt Nam, hầu hết các mẫu ngoại kiểm đều phải nhập khẩu từ các nước khác với giá thành rất đắt đỏ. Kết quả này đóng vai trò là cơ sở khoa học quan trọng, góp phần đáp ứng các tiêu chuẩn pháp lý theo thông tư hướng dẫn về việc liên thông kết quả xét nghiệm trên phạm vi toàn quốc.

4.2. Đánh giá chất lượng bộ mẫu ngoại kiểm HbA1c

Bộ mẫu ngoại kiểm HbA1c đông khô được thực hiện theo hướng dẫn: TCVN:9596/ISO:13528 và ISO guide 35. Để có một bộ mẫu đáp ứng theo hướng dẫn thì cần phải đảm bảo cả hai yếu tố: tính đồng nhất và độ ổn định [4-6].

Tính đồng nhất: Trong nghiên cứu lần này, khác với các công trình công bố trước đây, nghiên cứu này thiết lập một quy trình đánh giá hệ thống về tính đồng nhất giữa các lô mẫu tại các mốc thời gian biến thiên, cụ thể là: Độ đồng nhất của các lô mẫu ở các khoảng thời gian khác nhau bao gồm: đồng nhất ban đầu, đồng nhất sau khi bảo quản ở tháng tháng thứ 4,5,6 ở cả hai mức nhiệt độ bảo quản $2-8^{\circ}\text{C}$ và -196°C , nhằm mục đích nâng cao chất lượng bộ mẫu, đánh giá và kiểm soát chất lượng bộ mẫu một cách tối ưu nhất. Trong nghiên cứu lần này, các tác giả dùng phép kiểm định phân tích phương sai một yếu tố One-way ANOVA (F-test), song song với đó, chúng tôi sử dụng phép kiểm định F-Test Two-Sample for Variances là một công cụ thống kê để so sánh sự khác biệt về phương sai giữa hai mẫu dữ liệu để đánh giá đồng nhất được so sánh bởi giá trị trung bình ban đầu so với giá trị trung bình qua các khoảng thời gian và nhiệt độ bảo quản. Kết quả phân tích cả hai lô mẫu đông khô lưu trữ ở hai mức nhiệt độ và trải qua các khoảng thời gian được đặt ra trong nghiên cứu đều cho giá trị $F_{\text{Thực nghiệm}} < F_{\text{Lý}}$

thuyết và giá trị $p > 0,05$ (bảng 2, bảng 3) như vậy, cả hai lô mẫu đông khô đều đạt kết quả đồng nhất. Kết quả tính đồng nhất của cả hai lô mẫu đông khô hoàn toàn tương đồng với nghiên cứu của B.M. Duc (2019) [3] ở nghiên cứu của tác giả bộ mẫu đông khô là đồng nhất. Kết quả tương đồng này cũng được tìm thấy ở nghiên cứu của tác giả V.Q. Huy và cs (2019) [7].

Độ ổn định: Để nghiên cứu thành công một bộ mẫu HbA1c dùng trong ngoại kiểm tra chất lượng xét nghiệm thì bắt buộc phải ổn định trong các khoảng thời gian và kể cả nhiệt độ lưu trữ. Trong nghiên cứu lần này, chúng tôi đã tạo ra hai lô mẫu với hai mức nồng độ bằng phương pháp đông khô và để đa dạng hơn trong quá trình bảo quản mẫu chúng tôi tiến hành bảo quản ở hai mức nhiệt độ ($2-8^{\circ}\text{C}$ và -196°C) đánh giá độ ổn định cả hai lô mẫu qua các mốc thời gian được đặt ra trong nghiên cứu lần này là trong vòng 6 tháng (đánh giá tháng thứ 1,2,3,4,5,6). Tuy nhiên, đây không phải thời gian tối đa tính ổn định của lô mẫu, do thời gian còn hạn chế các nghiên cứu khác trên thế giới đã cho kết quả rằng, mẫu máu toàn phần chứa nồng độ HbA1c bảo quản rất lâu như nghiên cứu của tác giả J. Szymezak và cs (2009) [8], đã cho thấy được kết quả sự ổn định của mẫu máu toàn phần khi bảo quản ở nhiệt độ -80°C ổn định trong khoảng thời gian 1 năm và nhiệt độ bảo quản ở 4°C tối đa là 2 tuần. Từ đó, chúng tôi đánh giá về tính ổn định của hai lô mẫu bảo quản ở hai mức nhiệt độ khác nhau đều cho kết quả tương đồng nhau cho đến thời điểm nghiên cứu được đặt ra (bảng 4). Kết quả này cũng rất tương đồng so với nghiên cứu của tác giả B.M. Duc (2019), nghiên cứu này đánh giá hiệu quả ổn định khi lưu trữ bộ mẫu đông khô HbA1c ở nhiệt độ 4°C đạt kết quả 15 tuần. Đồng thời, kết quả cũng phù hợp với một nghiên cứu khác về nhiệt độ bảo quản N. Abdullah và cs (2023) [9] về sự ổn định của mẫu HbA1c ở nhiệt độ -196°C đạt được kết quả lưu trữ 7 năm.

5. Kết luận

Nghiên cứu đã xây dựng thành công quy trình sản xuất bộ mẫu HbA1c dùng trong ngoại kiểm tra chất lượng xét nghiệm được tiến hành qua 6 bước và có thể thực hiện sản xuất dùng trong ngoại kiểm tra chất lượng xét nghiệm HbA1c tại Việt Nam. Trong nghiên cứu bộ mẫu HbA1c đông khô đạt về tính đồng nhất và độ ổn định khi bảo quản ở nhiệt độ $2-8^{\circ}\text{C}$ và -196°C đến 6 tháng trong phòng thí nghiệm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

- [1] Ministry of Health (2022), *Decision 5481 Guiding The Diagnosis and Treatment of type 2 Diabetes*.
- [2] Prime Minister (2016), *Decision No.316/QĐ-TTg Dated February 27, 2016, Approving "Scheme to Strengthen The Capacity of The Medical Laboratory Quality Management System in The Period 2016-2025"* (in Vietnamese).
- [3] B.M. Duc (2019), *Research on The Production Process of Whole Blood for Application in HbA1c External Quality Control*, Master's Thesis in Medicine, Ho Chi Minh City University of Medicine and Pharmacy (in Vietnamese).
- [4] International Standard Organization (2015), *ISO 13528 Statistical Methods for Use in Proficiency Testing by Interlaboratory Comparison*, Geneva, Switzerland, First edition.
- [5] National Standard (2015), TCVN 9596 (ISO 13528:2015) *Statistical Methods Used in Proficiency Testing by Interlaboratory Comparison*, Ministry of Science and Technology, Hanoi, pp.56-61 (in Vietnamese).
- [6] National Standard (2009), TCVN 8245:2009 (ISO Guide 35:2006) *Standard Samples - General Principles and Statistical Principles in Certification*, Ministry of Science and Technology, Hanoi, pp.18-43.
- [7] V.Q. Huy, B.M. Duc, N.T. Huynh, et al. (2019), "Developing a process for producing whole blood containing HbA1c for external quality control in Vietnam", *Military Medical Journal*, **2019 (5)**, pp.41-50 (in Vietnamese).
- [8] J. Szymezak, E. Lavalard, N. Leroy, et al. (2009) "Influence de la température de conservation sur le dosage d'HbA 1c par méthode de chromatographie liquide haute performance. Incidence of sample storage temperature on HbA 1c determination by high performance liquid chromatography method", *Ann. Biol. Clin. (Paris)*, **67(6)**, pp.705-710, DOI: 10.1684/abc.2009.0381 (in French).
- [9] N. Abdullah, N. Goh, Y.X. Othman, et al. (2023), "Stability of glycated haemoglobin (HbA1c) measurements from whole blood samples kept at -196°C for seven to eight years in The Malaysian Cohort study", *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **37(8)**, DOI: 10.1002/jcla.24898.