Vietnam Journal of Community Medicine, Vol. 67, Special Issue 14, 198-207

SETTING BOTH PARAMETERS OF THE INTERNAL QUALITY CONTROL CHART: A FLOOR-CEILING IMPRECISION CORRIDOR FOR CONTROL LIMITS AND EXTERNAL QUALITY ASSESSMENT FOR THE MEAN - A STUDY OF 24 CLINICAL CHEMISTRY ASSAYS

Nguyen Thi Hieu Yen[2], Nguyen Thi Le Thuy[2], Nguyen Van Minh[2], Trinh Anh Kiet[2], Le Thi Lai[2], Nguyen Van Sang[2], Nguyen Si Tuan[1*]

[1]*Faculty of Medical Laboratory Technology, Hong Bang International University (HIU), Ho Chi Minh City - 215 Dien Bien Phu, Gia Dinh Ward, Ho Chi Minh City, Vietnam*

[2]*Department of Laboratory Medicine, Hong Bang International University Hospital, Ho Chi Minh City - 01 Street 10, Van Phuc 1 Residential Area, Hiep Binh Ward, Ho Chi Minh City, Vietnam*

Received: 14/07/2026
Reviced: 19/08/2026; Accepted: 08/09/2026

ABSTRACT

Background: Internal quality control (IQC) limits are commonly derived from the standard deviation (SD) of 20 results, following CLSI C24. Limits that are too narrow increase false alarms and consume resources, whereas limits that are too wide fail to detect clinically significant error. At present, no quantitative rule constrains both ends of this interval simultaneously.

Objective: To develop and validate a decision framework for setting IQC limits based on a "floor-ceiling corridor" of imprecision: the ceiling is the maximum imprecision that still maintains sigma ≥ 3 given the total allowable error (TEa) and the measured bias; the floor is the system's long-term imprecision (CV-LT); within this corridor, control limits are preferentially set at the maximum historical CV across quality control lots (CVh).

Materials and methods: We performed a retrospective analysis of the complete IQC dataset from a Roche cobas c501 automated chemistry analyzer, comprising 48 control series (24 analytes × 2 concentration levels), with n = 55-550 results per series, collected continuously on a single lot of control material. Outliers were removed using an iterative ±3SD rule. Desirable imprecision (CV-D) and desirable bias (B-D) were obtained from the EFLM 2021/Ricós biological variation database. Sigma was calculated as σ = (TEa − |Bias|)/CV. Trueness of the mean was verified using two external quality assessment (EQA) rounds from two consecutive cycles (VEQAS, 22 analytes), taking the Roche c501 peer-group mean as the reference value; the EQA bias was compared directly with the bias calculated against the manufacturer's assigned value. The probability of false rejection was modeled for the 1-3s rule with N = 2.

Results: SD estimated from 20 points systematically deviated from the long-term SD (median ratio 1.11; range 0.42-2.20): 25/48 series yielded limits that were too narrow and 11/48 yielded limits that were too wide. With the TEa currently in use and the measured bias, 12/48 series had σ < 3, 12 series had σ = 3-4, and 11 series achieved σ ≥ 6; when the desirable TEa based on biological variation was applied instead, the number of series with σ < 3 rose to 22. Applying the floor-ceiling framework, 28 series had long-term CV below the desirable imprecision (their limits could be widened to CV-D without exceeding the ceiling), 8 series lay within the corridor, and 12 series exceeded the ceiling. The expected number of false alarms fell from 741 to 46 per year across all 48 series (a 94% reduction). Quality goal indices identified imprecision as the limiting factor in 34/48 series. EQA cross-checking showed that the true bias exceeded the bias calculated against the manufacturer in 16/22 analytes, and the direction of the IQC deviation agreed with EQA in only 14/22 analytes. AST showed a constant error of approximately +1.9 U/L (a bias of +27.4% at the low concentration), which reduced the true sigma from 4.17 to −0.53 - an effect that was undetectable when checked against the manufacturer at the mid-level control.

Conclusion: The floor-ceiling corridor allows control limits (SD) to be set quantitatively, avoiding both extremes of being too narrow and too wide, while clearly identifying analytes that cannot be controlled by widening the limits and instead require method improvement. In parallel, EQA cross-checking is a mandatory step before accepting the mean as the chart center, because the IQC mean compared against the manufacturer conceals the true bias in most analytes. Both steps can be performed with existing data, without additional resources.

Keywords: internal quality control; external quality assessment; control limits; biological variation; total allowable error; sigma; false rejection.

*Corresponding author
Email: tuanns@hiu.vn **Phone**: (+84) 969857486 **DOI:** 10.52163/yhc.v67iCD14.6489

THIẾT LẬP CẢ HAI THAM SỐ CỦA BIỂU ĐỒ KIỂM SOÁT NỘI KIỂM: HÀNH LANG CẬN TRÊN-CẬN DƯỚI CỦA ĐỘ KHÔNG CHỤM CHO GIỚI HẠN VÀ ĐỐI CHIẾU NGOẠI KIỂM CHO TRUNG BÌNH - NGHIÊN CỨU TRÊN 24 XÉT NGHIỆM HOÁ SINH

Nguyễn Thị Hiểu Yến[2], Nguyễn Thị Lệ Thủy[2], Nguyễn Văn Minh[2], Trịnh Anh Kiệt[2], Lê Thị Lài[2], Nguyễn Văn Sang[2], Nguyễn Sĩ Tuấn[1*]

[1]Khoa Xét nghiệm Y học, Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng (HIU), TP. Hồ Chí Minh - 215 Điện Biên Phủ, phường Gia Định, thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

[2]Khoa Xét nghiệm, Bệnh viện Đại học Quốc tế Hồng Bàng, TP. Hồ Chí Minh - 01 Đường 10, Khu nhà ở Vạn Phúc 1, phường Hiệp Bình, thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

Ngày nhận bài: 14/07/2026
Ngày chỉnh sửa: 19/08/2026; Ngày duyệt đăng: 08/09/2026

TÓM TẮT

Đặt vấn đề. Giới hạn kiểm soát nội kiểm (GHKS) thường được thiết lập dựa trên độ lệch chuẩn (SD) của 20 kết quả theo CLSI C24. GHKS quá hẹp làm tăng cảnh báo giả và tiêu tốn nguồn lực; GHKS quá rộng làm mất khả năng phát hiện sai số có ý nghĩa lâm sàng. Hiện chưa có quy tắc định lượng nào ràng buộc đồng thời cả hai đầu của khoảng này.

Mục tiêu. Xây dựng và kiểm chứng một khung quyết định đặt GHKS dựa trên "hành lang cận trên-cận dưới" của độ không chụm: cận trên là độ không chụm tối đa còn giữ được sigma ≥ 3 với sai số toàn bộ cho phép (TEa) và bias đo được; cận dưới là độ không chụm dài hạn thực của hệ thống (CV-LT); trong hành lang này, giới hạn được ưu tiên đặt theo hệ số biến thiên lớn nhất từ lịch sử các lô chứng (CVh).

Đối tượng và phương pháp. Phân tích hồi cứu toàn bộ dữ liệu nội kiểm của máy hóa sinh tự động Roche cobas c501, gồm 48 dãy chứng (24 xét nghiệm × 2 mức nồng độ), n = 55-550 kết quả mỗi dãy, thu thập liên tục trên cùng một lô vật liệu chứng. Ngoại lai được loại bằng quy tắc ±3SD lặp. Độ chụm mong muốn (CV-D) và bias cho phép (B-D) được lấy từ cơ sở dữ liệu biến thiên sinh học EFLM 2021/Ricos. Sigma tính theo σ = (TEa − |Bias|)/CV. Độ đúng của trung bình được kiểm chứng bằng hai đợt ngoại kiểm (VEQAS, 22 xét nghiệm), lấy trung bình nhóm phương pháp Roche c501 làm giá trị quy chiếu; bias ngoại kiểm được so sánh trực tiếp với bias tính theo giá trị ấn định của nhà sản xuất. Xác suất cảnh báo giả được mô hình hóa cho quy tắc 1-3s, N = 2.

Kết quả. SD ước lượng từ 20 điểm sai lệch có hệ thống so với SD dài hạn (tỉ số trung vị 1,11; khoảng 0,42-2,20): 25/48 dãy cho GHKS quá hẹp và 11/48 dãy cho GHKS quá rộng. Với TEa hiện dùng và bias đo được, 12/48 dãy có σ < 3, 12 dãy có σ = 3-4 và 11 dãy đạt σ ≥ 6; nếu áp dụng TEa mong muốn theo biến thiên sinh học, số dãy σ < 3 tăng lên 22. Áp khung cận trên-cận dưới: 28 dãy có CV dài hạn thấp hơn CV-D (được nới GHKS lên CV-D mà không vượt cận trên), 8 dãy nằm trong hành lang và 12 dãy vượt cận trên. Số cảnh báo giả dự kiến giảm từ 741 xuống 46 lần/năm cho toàn bộ 48 dãy (giảm 94%). Chỉ số mục tiêu chất lượng cho thấy độ chụm là yếu tố giới hạn ở 34/48 dãy. Đối chiếu ngoại kiểm cho thấy bias thực lớn hơn bias tính theo nhà sản xuất ở 16/22 xét nghiệm; hướng lệch của nội kiểm chỉ đồng bộ với ngoại kiểm ở 14/22 xét nghiệm. AST có sai số hằng định khoảng +1,9 U/L (bias +27,4% ở nồng độ thấp) làm sigma thực rơi từ 4,17 xuống -0,53, trong khi đối chiếu với nhà sản xuất ở mức trung bình không phát hiện được.

Kết luận. Hành lang cận trên - cận dưới cho phép đặt giới hạn (SD) một cách định lượng, tránh đồng thời hai thái cực quá hẹp và quá rộng, đồng thời phân loại rõ những xét nghiệm không thể kiểm soát được bằng cách nới lỏng giới hạn mà phải cải tiến phương pháp. Song song, đối chiếu ngoại kiểm là bước bắt buộc để chấp nhận trung bình làm tâm biểu đồ, vì trung bình nội kiểm so với nhà sản xuất che giấu bias thực ở phần lớn các xét nghiệm. Cả hai bước đều dùng được với dữ liệu sẵn có, không cần thêm nguồn lực.

Từ khóa: nội kiểm; ngoại kiểm; giới hạn kiểm soát; biến thiên sinh học; sai số toàn bộ cho phép; sigma; cảnh báo giả.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Kiểm tra chất lượng nội kiểm (internal quality control, IQC) được vận hành trên một biểu đồ Levey-Jennings với hai tham số: trung bình (mean) và độ lệch chuẩn (SD). Hai tham số này quyết định toàn bộ hiệu năng của hệ thống kiểm soát, nhưng lại thường được thiết lập theo thói quen hơn là theo bằng chứng.

*Tác giả liên hệ
Email: tuanns@hiu.vn **Điện thoại**: (+84) 969857486 **DOI:** 10.52163/yhc.v67iCD14.6489

Hướng dẫn CLSI C24 cho phép thiết lập giới hạn kiểm soát từ tối thiểu 20 kết quả chứng thu thập trong 20 ngày. Trong thực hành, con số tối thiểu này thường được dùng như con số mặc định. Hệ quả là SD thiết lập chỉ phản ánh độ không chụm ngắn hạn, chưa bao gồm các nguồn biến thiên dài hạn như thay đổi lô thuốc thử, hiệu chuẩn lại, bảo trì và trôi nhiệt độ. Khi SD này nhỏ hơn SD thực dài hạn, giới hạn kiểm soát trở nên quá hẹp: hệ thống báo động liên tục dù quá trình vẫn ổn định. Mỗi cảnh báo giả buộc khoa xét nghiệm phải dừng trả kết quả, chạy lại chứng, truy tìm nguyên nhân không tồn tại và tiêu tốn thuốc thử cùng thời gian, nhân lực. Ngược lại, nếu SD thiết lập bị thổi phồng bởi dữ liệu ngoài tầm kiểm soát, giới hạn trở nên quá rộng và sai số có ý nghĩa lâm sàng đi qua mà không bị chặn.

Cách xử lý phổ biến cho tình trạng này là điều chỉnh cảm tính: nới giới hạn khi báo động quá nhiều, siết lại khi nghi ngờ bỏ sót. Cả hai thao tác đều không có tiêu chí dừng. Vấn đề trung tâm là chưa có một quy tắc định lượng ràng buộc đồng thời hai đầu của khoảng cho phép của độ không chụm.

Tham số thứ hai - trung bình - còn ít được xem xét hơn. Trung bình dùng cho biểu đồ kiểm soát là trung bình tích lũy của chính phòng xét nghiệm, nên nó phản ánh vị trí hiện tại của hệ thống chứ không phải giá trị đúng. Nếu hệ thống đang lệch, việc lấy chính trung bình lệch đó làm tâm biểu đồ sẽ khóa cứng sai số hệ thống vào quy trình kiểm soát: biểu đồ Levey-Jennings sẽ mãi mãi báo "đạt" trong khi kết quả trả cho người bệnh vẫn sai lệch. Do đó, trung bình nội kiểm phải được đối chiếu với một giá trị quy chiếu bên ngoài trước khi được chấp nhận làm tâm kiểm soát.

Nghiên cứu này giải quyết cả hai tham số. Với độ lệch chuẩn, chúng tôi đề xuất và kiểm chứng một khung quyết định gọi là hành lang cận trên-cận dưới của độ không chụm, phối hợp ba đại lượng: hệ số biến thiên lớn nhất từ lịch sử các lô QC (CVh), sai số toàn bộ cho phép (TEa) và chỉ số sigma. Với trung bình, chúng tôi kiểm định tính hợp lệ của tâm biểu đồ bằng cách đo bias thực so với hai nguồn quy chiếu độc lập - giá trị ấn định của nhà sản xuất và giá trị đồng thuận của chương trình ngoại kiểm - rồi so sánh hai nguồn này với nhau. Chính sự khác biệt giữa chúng cho thấy vì sao trung bình nội kiểm không được chấp nhận làm tâm nếu chưa qua đối chiếu ngoại kiểm.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Thiết kế và nguồn dữ liệu

Nghiên cứu cắt ngang, hồi cứu trên toàn bộ dữ liệu nội kiểm của hệ thống hóa sinh tự động Roche cobas c501 tại Khoa Xét nghiệm, Bệnh viện Đại học Quốc tế Hồng Bàng, Thành phố Hồ Chí Minh. Đối tượng phân tích là 48 dãy chứng, tương ứng với 24 xét nghiệm được đo ở hai mức nồng độ (vật liệu chứng bên thứ ba Randox Human Assayed Multi-Sera/Assayed Chemistry Premium Plus - Level 2 và Level 3 cho đa số xét nghiệm, PreciControl ClinChem Multi 1 và Multi 2 của Roche cho LDL và CRP, cùng các vật liệu chứng chuyên biệt cho HbA1c và RF). Mỗi dãy gồm 55-550 kết quả liên tiếp trên cùng một lô vật liệu chuẩn, bao trùm nhiều lô thuốc thử và nhiều chu kỳ hiệu chuẩn, do đó phản ánh độ không chụm dài hạn (long-term imprecision) chứ không phải độ lặp lại trong ngày.

Hai xét nghiệm bị loại khỏi phân tích: D-Dimer (chưa nhập liệu) và một dãy được ghi nhãn Ethanol sử dụng vật liệu chứng AMM-N/AMM-P, vật liệu này dùng chung cho ethanol và ammonia, chưa thiết lập giới hạn kiểm soát riêng và đang áp dụng khoảng kiểm soát của nhà sản xuất do chưa tham gia ngoại kiểm.

2.2. Xử lý ngoại lai và ước lượng độ không chụm

Ngoại lai được loại bằng quy tắc ±3SD lặp cho tới khi hội tụ, áp dụng đồng nhất cho mọi dãy. Trên chuỗi đã làm sạch, chúng tôi tính trung bình (Mean), SD dài hạn (SD-LT) và hệ số biến thiên dài hạn (CV-LT = 100 × SD-LT / Mean).

Để lượng hóa hệ quả của việc thiết lập giới hạn theo mức tối thiểu của CLSI C24, chúng tôi tính thêm SD-20 từ 20 kết quả đầu tiên theo trình tự thời gian của mỗi dãy (sau khi loại ngoại lai bằng cùng quy tắc). Tỉ số SD-LT/SD-20 phản ánh mức độ sai lệch của giới hạn thiết lập ngắn hạn so với độ biến thiên thực sự của quá trình.

2.3. Đo độ đúng của trung bình nội kiểm

Bias tương đối theo nhà sản xuất được tính là Bias-NSX (%) = 100 × (Mean-PXN − Mean-NSX) / Mean-NSX, trong đó Mean-NSX là giá trị ấn định của nhà sản xuất cho lô vật liệu chứng tương ứng. Đây là bias so với kỳ vọng của nhà sản xuất cho chính hệ thống đó. Bias được so với bias cho phép ở mức mong muốn B-D = 0,25 × $\sqrt{}$ ($CVi^2 + CVg^2$). Vì Mean-NSX phụ thuộc vào phương pháp và lô, chúng tôi kiểm chứng độc lập bằng bias ngoại kiểm (mục 2.6) và trình bày song song hai nguồn bias trong phần Kết quả.

Điểm này nhất quán với thực hành hiện hành trong biểu mẫu nguồn: cột "Bias" trong biểu mẫu thiết lập giới hạn của phòng xét nghiệm được ước lượng là trung bình của các trị tuyệt đối bias qua các đợt ngoại kiểm - phân theo mức nồng độ, kết hợp với CV-LT để tính sigma, phản ánh hiệu năng thực của hệ thống. CV-LT gắn với chỉ số sigma này là một trong ba đại lượng làm căn cứ quyết định hành lang cận trên-cận dưới của độ không chụm - bên cạnh CVh và TEa. Toàn bộ sigma trong nghiên cứu này được tính bằng bias đo được; ở phần Kết quả, sigma còn được tính lại bằng bias ngoại kiểm để kiểm chứng chéo.

2.4. Đặc tả hiệu năng phân tích

Biến thiên sinh học trong cá thể (CVi) và giữa các cá thể (CVg) được lấy từ cơ sở dữ liệu biến thiên sinh học EFLM 2021, bổ sung bằng cơ sở dữ liệu Ricos cho các chất phân tích chưa có trong EFLM. Từ đó suy ra độ chụm mong muốn CV-D = 0,5 × CVi, bias cho phép B-D = 0,25 × $\sqrt{(CVi^2 + CVg^2)}$ và sai số toàn bộ cho phép theo biến thiên sinh học TEa-BV = 1,65 × CV-D + B-D. Song song, chúng tôi giữ nguyên bộ TEa mà phòng xét nghiệm đang áp dụng (TEa-PXN) để phản ánh thực hành hiện tại và cho phép so sánh trực tiếp.

Chỉ số sigma được tính theo σ = (TEa − |Bias|) / CV, với cả hai bộ TEa. Chỉ số mục tiêu chất lượng (quality goal index, QGI) do Parry đề xuất được dùng để xác định yếu tố giới hạn ở những xét nghiệm không đạt mức sigma mong muốn: QGI = |Bias| / (1,5 × CV), trong đó hằng số 1,5 phản ánh mục tiêu độ đúng 1,5×TEa/6 so với mục tiêu độ chụm TEa/6. Diễn giải theo tác giả gốc: QGI < 0,8 - vấn đề nằm ở độ chụm; QGI 0,8-1,2 - cả độ chụm và độ đúng; QGI > 1,2 - vấn đề nằm ở độ đúng. Trong nghiên cứu này, QGI được tính cho toàn bộ các dãy để mô tả phân bố yếu tố giới hạn, và được diễn giải chủ yếu ở nhóm có sigma thấp.

2.5. Khung quyết định:

Hành lang cận trên-cận dưới của độ không chụm

Ý tưởng trung tâm là độ không chụm dùng để dựng giới hạn kiểm soát phải nằm trong một hành lang có hai biên có ý nghĩa khác nhau về bản chất, với ưu tiên xoay quanh CVh - là CV lớn nhất từ lịch sử các lô QC, đủ rộng để phủ các nguyên nhân gây biến thiên.

Cận trên - điều kiện phát hiện được sai số. Để một sai số có độ lớn TEa còn bị phát hiện với xác suất chấp nhận được, độ không chụm không được vượt quá giá trị ứng với σ = 3. Từ σ = (TEa − |Bias|)/CV, ta có CV cận trên = (TEa − |Bias|) /3. Vượt cận trên nghĩa là dù đặt giới hạn thế nào, hệ thống cũng không thể giúp phát hiện được sai số kịp thời - đây là vấn đề của phương pháp, không phải của giới hạn.

Cận dưới - điều kiện không lãng phí nguồn lực. Khi độ không chụm đã được đảm bảo không vượt cận trên, kiểm soát chặt hơn chỉ có ý nghĩa khi tương ứng với mức sigma tối thiểu phòng xét nghiệm mong muốn ở hệ thống của mình, nhưng chặt quá mức hiệu năng thực của hệ thống thì xác suất xuất hiện sai số giả sẽ tăng. Trong trường hợp này, CV-cận dưới nên là CV-LT.

Quy tắc quyết định được phát biểu như sau, với CV-ad là hệ số biến thiên dùng để dựng giới hạn (giới hạn kiểm soát = Mean ± k × CV-ad × Mean / 100):

Nhóm A - CVh ≤ CV-cận trên: CV-ad = CVh. Lấy độ không chụm dài hạn lớn nhất qua lịch sử các lô QC để giới hạn đủ rộng phủ được các nguyên nhân gây biến thiên của hệ thống nhưng không bao giờ vượt cận trên.

Nhóm B - áp dụng khi phòng xét nghiệm muốn kiểm soát ở mức sigma tối thiểu mong muốn trên hệ thống của mình: siết CVh về mức tương ứng, sao cho CV-cận dưới ≤ CV-ad ≤ CV-cận trên; không siết thấp hơn cận dưới vì sẽ quá chặt so với năng lực hiện tại của hệ thống.

Nhóm C - CVh > CV-cận trên: CV-ad = CV-cận trên. Siết giới hạn về cận trên để hệ thống luôn được kiểm soát ở tối thiểu 3 sigma; xét nghiệm được đánh dấu bắt buộc áp dụng đa quy tắc kiểm soát và mở hành động cải tiến phương pháp. Tuyệt đối không nới lỏng giới hạn để dập cảnh báo.

Sau khi CV-ad được xác định, sigma áp dụng σ-ad = (TEa − |Bias|)/CV-ad được dùng để chọn quy tắc Westgard và số mức chứng N theo thang quy ước: σ ≥ 6 dùng 1-3s với N = 2; σ = 5-6 dùng 1-3s/2-2s/R-4s với N = 2; σ = 4-5 thêm 4-1s với N = 4; σ = 3-4 thêm 8-x với N = 4.

2.6. Đối chiếu độ đúng của trung bình bằng ngoại kiểm

Để kiểm định trực tiếp tính hợp lệ của trung bình dùng làm tâm biểu đồ, chúng tôi sử dụng dữ liệu của hai đợt ngoại kiểm thuộc hai chu kỳ liên tiếp (đợt 12 chu kỳ BC19C và đợt 05 chu kỳ BC20C) do Trung tâm Kiểm chuẩn Xét nghiệm Thành phố Hồ Chí Minh (chương trình VEQAS) tổ chức. Giá trị quy chiếu là trung bình của nhóm phương pháp cùng loại (peer group Roche cobas c501), độc lập với dữ liệu nội kiểm và với giá trị ấn định của nhà sản xuất. Bias ngoại kiểm được tính là Bias-EQA (%) = 100 × (kết quả phòng xét nghiệm − giá trị đồng thuận nhóm) / giá trị đồng thuận nhóm, cho từng đợt, rồi lấy trung bình. Với mỗi xét nghiệm, chúng tôi so sánh trực tiếp Bias-EQA với bias tính theo giá trị ấn định của nhà sản xuất (Bias-NSX) và đối chiếu dấu của hai loại bias với dấu của độ lệch trung bình nội kiểm.

Dữ liệu ngoại kiểm còn cho một nguồn sai số toàn bộ cho phép theo trạng thái công nghệ (state of the art), lấy từ chính giới hạn chấp nhận của chương trình: TEa-SOTA (%) = 2 × σp / giá trị đồng thuận × 100, trong đó σp là độ lệch chuẩn dùng để tính z-score của chương trình. Nguồn TEa này phản ánh năng lực thực tế của các hệ thống đang lưu hành, nên phù hợp cho những xét nghiệm mà đặc tả theo biến thiên sinh học quá nghiêm ngặt so với công nghệ hiện có.

Cần nêu rõ giới hạn của bộ dữ liệu ngoại kiểm trong nghiên cứu này: chỉ có hai đợt, mỗi đợt một mức nồng độ, nên bias ngoại kiểm là ước lượng thô và được dùng để minh họa cơ chế hơn là để định lượng chính xác. Trung bình, nhóm phương pháp cũng là giá trị đồng thuận, không phải giá trị của phương pháp quy chiếu đo lường học.

Với giới hạn được dựng trên SD-thiết-lập trong khi độ biến thiên thực của quá trình là SD-LT, xác suất một kết quả chứng vượt giới hạn k-SD là 2Φ (−k × SD-thiết-lập / SD-LT). Xác suất cảnh báo giả cho một lượt nội kiểm với N mức là P-fr = 1 − [1 − 2Φ(−k × SD-thiết-lập / SD-LT)]^N. Chúng tôi tính P-fr cho quy tắc 1-3s (k = 3), N = 2, và quy đổi ra số lần cảnh báo giả dự kiến mỗi năm với giả định một lượt nội kiểm mỗi ngày (365 lượt/năm), so sánh giữa giới hạn thiết lập từ 20 điểm và giới hạn theo khung cận trên-cận dưới.

Phân tích được thực hiện bằng Python 3 (numpy, pandas, scipy).

3. KẾT QUẢ

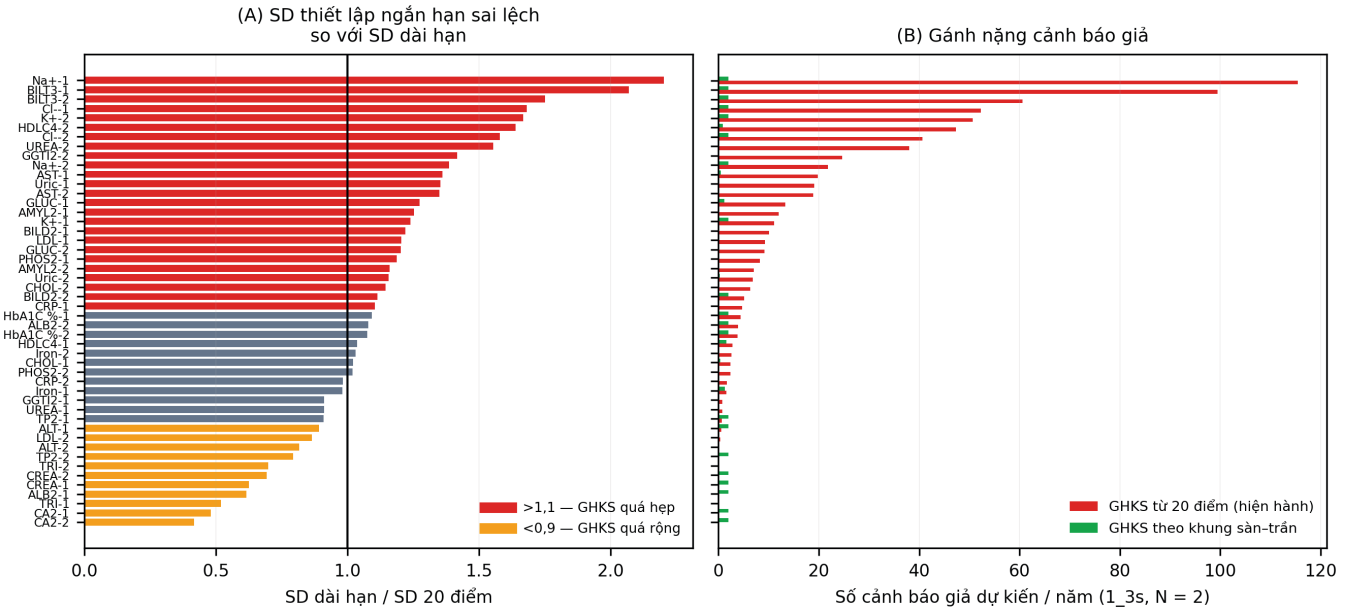
3.1. Độ không chụm và độ đúng của hệ thống

CV dài hạn dao động từ 1,39% đến 5,90%. Có 34/48 dãy (71%) đạt độ chụm mong muốn theo biến thiên sinh học. Bias đo được so với giá trị ấn định của nhà sản xuất dao động từ 0,11% đến 11,38%; 38/48 dãy (79%) đạt bias cho phép ở mức mong muốn. Chỉ số QGI xác định độ chụm là yếu tố giới hạn ở 34 dãy, độ đúng ở 7 dãy và cả hai ở 7 dãy - nghĩa là ở phần lớn các xét nghiệm, cải thiện độ lặp lại sẽ hiệu quả hơn là hiệu chuẩn lại.

3.2. Sai lệch của giới hạn thiết lập theo mức tối thiểu 20 điểm

Tỉ số SD-LT/SD-20 có trung vị 1,11 và trải rộng từ 0,42 đến 2,20. Có 25/48 dãy (52%) có tỉ số > 1,1, tức là SD 20 điểm đánh giá thấp độ biến thiên thực và giới hạn thu được quá hẹp; ngược lại, 11/48 dãy có tỉ số < 0,9, giới hạn quá rộng. Trường hợp cực đoan là Na^+ mức 1 (tỉ số 2,20) và bilirubin toàn phần mức 1 (tỉ số 2,07): giới hạn được dựng từ 20 điểm hẹp hơn độ biến thiên thực khoảng hai lần.

Hệ quả trực tiếp là gánh nặng cảnh báo giả. Với quy tắc 1-3s và N = 2, giới hạn được thiết lập từ 20 điểm tạo ra trung vị 5,0 cảnh báo giả mỗi năm cho mỗi dãy, tổng cộng khoảng 741 lượt cho toàn bộ 48 dãy. Riêng Na^+ mức 1 tạo ra khoảng 115 cảnh báo giả mỗi năm - tức là gần một phần ba số ngày làm việc phải dừng trả kết quả vì một sai số không tồn tại.

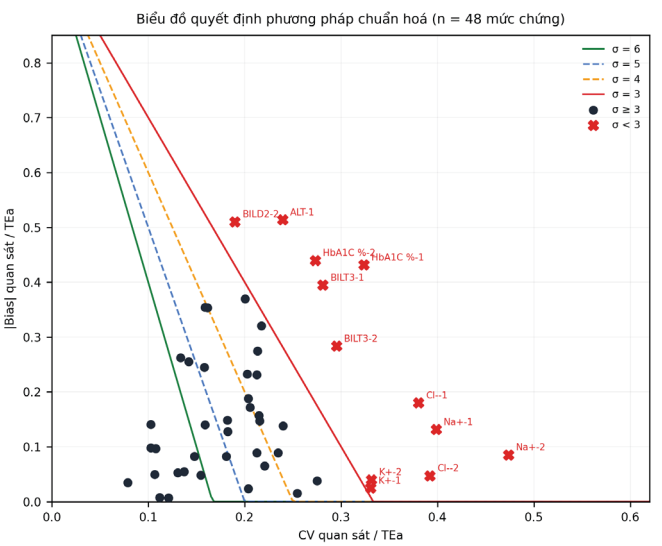


Hình 1. (A) Tỉ số giữa SD dài hạn và SD ước lượng từ 20 điểm đầu tiên cho từng dãy chứng. Giá trị > 1,1 (đỏ) cho giới hạn quá hẹp; < 0,9 (cam) cho giới hạn quá rộng. (B) Số cảnh báo giả dự kiến mỗi năm với quy tắc 1-3s, N = 2, so sánh giữa giới hạn thiết lập từ 20 điểm và giới hạn theo khung cận trên-cận dưới

3.3. Chỉ số sigma và ảnh hưởng của nguồn TEa

Với bộ TEa mà phòng xét nghiệm đang áp dụng và bias đo được, 11/48 dãy đạt σ ≥ 6, 13 dãy có σ = 4-6, 12 dãy có σ = 3-4 và 12 dãy có σ < 3. Các dãy σ < 3 tập trung ở điện giải đồ (K^+, Na^+, Cl^-), bilirubin và HbA1c.

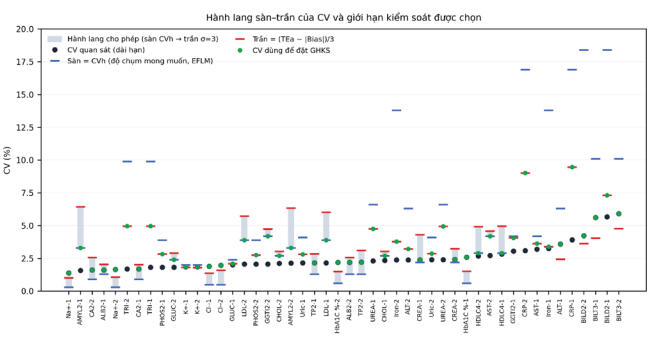
Khi thay bằng TEa mong muốn suy ra từ biến thiên sinh học, số dãy σ < 3 tăng từ 12 lên 22/48. Chênh lệch này không phản ánh thay đổi hiệu năng của máy mà phản ánh mức độ nghiêm ngặt rất khác nhau của hai bộ đặc tả: với Na^+, TEa mong muốn theo biến thiên sinh học chỉ là 0,7% trong khi phòng xét nghiệm đang áp dụng 3,5%; với Cl^- là 1,2% so với 5,0%. Những chất phân tích có biến thiên sinh học rất hẹp, đặc tả theo biến thiên sinh học nằm ngoài tầm với của mọi hệ thống thương mại hiện có.



Hình 2. Biểu đồ quyết định phương pháp chuẩn hoá. Mỗi điểm là một dãy chứng, toạ độ là CV và |Bias| đã chuẩn hoá theo TEa. Các đường chéo là đẳng trị sigma. Điểm nằm dưới đường σ = 3 là chấp nhận được; các dãy có σ < 3 (chữ thập đỏ) được ghi nhãn

3.4. Áp dụng hành lang cận trên-cận dưới

Áp khung quyết định cho 48 dãy: 28 dãy (58%) thuộc nhóm A - CV thực tốt hơn độ chụm mong muốn, giới hạn được nới lên theo CV-D; 8 dãy thuộc nhóm B - giữ nguyên CV thực; và 12 dãy (25%) thuộc nhóm C - vượt cận trên, không được nới giới hạn mà phải cải tiến phương pháp.



Hình 3. Hành lang cận trên-cận dưới của CV cho từng dãy chứng, sắp xếp theo CV quan sát tăng dần. Dải xám là khoảng cho phép, từ độ chụm mong muốn CV-D (gạch xanh) tới cận trên ứng với σ = 3 (gạch đỏ). Chấm đen là CV quan sát dài hạn; chấm xanh lá là CV được chọn để dựng giới hạn kiểm soát

Kết quả về gánh nặng cảnh báo giả là rõ rệt: tổng số cảnh báo giả dự kiến giảm từ khoảng 741 xuống 46 lượt mỗi năm, tương ứng với mức giảm 94%, trong khi năng lực phát hiện sai số có ý nghĩa lâm sàng được bảo toàn nhờ ràng buộc cận trên σ = 3. Trung vị số cảnh báo giả mỗi dãy giảm từ 5,0 xuống 0,7 lượt/năm.

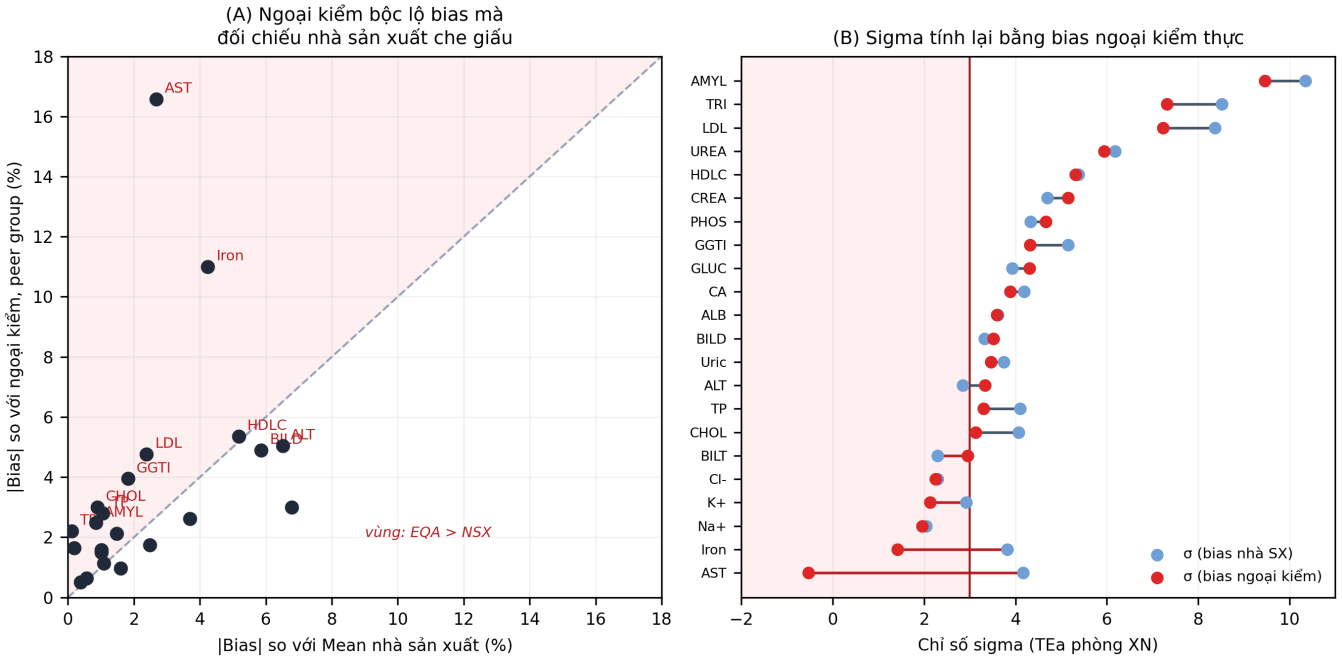
Bảng 1 trình bày toàn bộ thông số và quyết định cho từng dãy chứng.

3.5. Đối chiếu độ đúng bằng ngoại kiểm

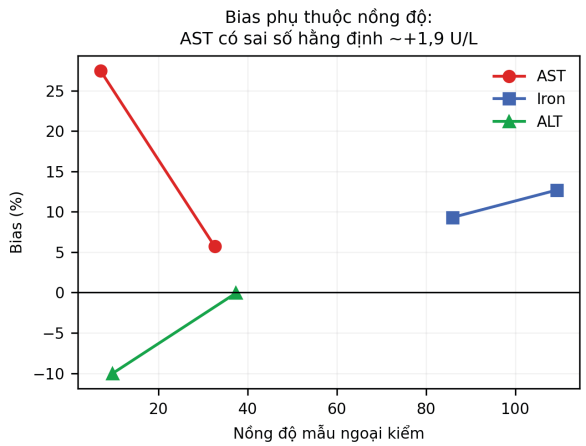
Trên 22 xét nghiệm có dữ liệu ngoại kiểm, bias đo bằng ngoại kiểm lớn hơn bias tính theo giá trị ấn định của nhà sản xuất ở 16/22 xét nghiệm. Nói cách khác, đối chiếu trung bình nội kiểm với nhà sản xuất có xu hướng đánh giá thấp độ lệch thực - đúng như lo ngại rằng một giá trị quy

chiếu gắn với chính hệ thống không bộc lộ được sai số hệ thống dùng chung giữa chất hiệu chuẩn và vật liệu chứng.

Hai xét nghiệm minh họa rõ nhất. AST: đối chiếu nhà sản xuất ở mức trung bình cho bias khoảng 2,7% và sigma 4,17 (được xếp "đạt"); ngoại kiểm cho thấy chênh lệch +27,4% ở nồng độ thấp (khoảng 7 U/L) và +5,7% ở nồng độ trung bình (khoảng 33 U/L). Bản chất là một sai số hằng định khoảng +1,9 U/L (chênh lệch tuyệt đối +1,94 và +1,86 U/L ở hai đợt, gần như trùng khít), làm sigma thực rơi xuống -0,53. Iron: cả hai đợt đều dương (+9,3% và +12,7%), sigma giảm từ 3,82 xuống 1,42. Cả hai đều là sai số mà nội kiểm ở mức trung bình cộng với đối chiếu nhà sản xuất hoàn toàn không nhìn thấy.



Hình 4. (A) So sánh trị tuyệt đối của bias tính theo nhà sản xuất (trục hoành) và theo ngoại kiểm (trục tung). Điểm nằm trong vùng hồng (phía trên đường chéo) là những xét nghiệm ngoại kiểm bộc lộ bias lớn hơn. (B) Chỉ số sigma của từng xét nghiệm khi tính bằng bias nhà sản xuất (xanh) so với bằng bias ngoại kiểm (đỏ); vạch đứng là ngưỡng σ = 3



Hình 5. Bias theo nồng độ ở hai đợt ngoại kiểm. AST thể hiện sai số hằng định (~+1,9 U/L): bias phần trăm rất lớn ở nồng độ thấp và nhỏ dần khi nồng độ tăng - dạng sai số mà kiểm soát ở một mức chứng duy nhất không phát hiện được

Về hướng lệch, dấu của bias nội kiểm (so với nhà sản xuất) chỉ trùng với dấu của bias ngoại kiểm ở 14/22 xét nghiệm. Ở 8 xét nghiệm còn lại (AST, BILT3, CHOL, CREA, GGTI2, GLUC, PHOS2, Uric), hai nguồn cho hướng lệch nhau. Nghĩa là, trung bình nội kiểm đối chiếu với nhà sản xuất không phải chỉ báo tin cậy của hướng sai số thực ở khoảng một phần ba số xét nghiệm - đây là lý do định lượng cho nguyên tắc chỉ chấp nhận trung bình làm tâm biểu đồ sau khi đã đối chiếu ngoại kiểm.

Cuối cùng, sai số toàn bộ cho phép theo trạng thái công nghệ (TEa-SOTA = 2σp/giá trị đồng thuận) giải quyết được bế tắc của nhóm điện giải: với natri, đặc tả mong muốn theo biến thiên sinh học chỉ 0,7% (không hệ thống nào đạt), trong khi TEa-SOTA là 4,3%, cho sigma khả thi 2,45. Cột TEa-SOTA và sigma tương ứng được trình bày trong Bảng 2.

Bảng 1. Độ không chụm, độ đúng, chỉ số sigma và quyết định giới hạn kiểm soát cho 48 dãy chứng

XN	Mức	n	Mean PXN	Mean NSX	CV dài hạn	CV 20 điểm	CV-D (mong muốn)	Bias (%)	B-D (%)	TEa (%)	σ (TEa PXN)	σ (TEa BV)	CV áp dụng	SD áp dụng	NQĐ	Quy tắc đề xuất
ALB2	PCC1	140	39,943	40,700	1,62	2,67	1,30	-1,86	1,20	8,00	3,79	0,89	1,62	0,6478	B	1-3s/2-2s/R-4s/4-1s/8-x (N=4)
ALB2	PCC2	142	31,304	31,400	2,20	2,06	1,30	-0,31	1,20	8,00	3,50	1,36	2,20	0,6891	B	1-3s/2-2s/R-4s/4-1s/8-x (N=4)

XN	Mức	n	Mean PXN	Mean NSX	CV dài hạn	CV 20 điểm	CV-D (mong muốn)	Bias (%)	B-D (%)	TEa (%)	σ (TEa PXN)	σ (TEa BV)	CV áp dụng	SD áp dụng	NQĐ	Quy tắc đề xuất
ALT	PCC1	402	31,380	34,000	3,59	3,99	6,30	-7,71	8,10	15,00	2,03	3,01	3,59	1,1267	**C**	σ<3 - đa quy tắc N≥6 + cải tiến PP
ALT	PCC2	389	123,097	130,000	2,38	2,90	6,30	-5,31	8,10	15,00	4,06	5,53	3,23	3,9760	A	1-3s/2-2s/R-4s/4-1s/8-x (N=4)
AMYL2	PCC1	90	84,584	84,000	1,57	1,24	3,30	0,70	6,30	20,00	12,28	7,00	3,30	2,7913	A	1-3s/2-2s/R-4s (N=2)
AMYL2	PCC2	92	273,699	271,000	2,13	1,81	3,30	1,00	6,30	20,00	8,92	5,03	3,30	9,0321	A	1-3s/2-2s/R-4s (N=2)
AST	PCC1	117	32,601	34,000	3,20	2,36	4,20	-4,12	5,30	15,00	3,40	2,53	3,63	1,1829	A	1-3s/2-2s/R-4s/4-1s/8-x (N=4)
AST	PCC2	113	126,419	128,000	2,71	2,00	4,20	-1,23	5,30	15,00	5,08	4,04	4,20	5,3096	A	1-3s/2-2s/R-4s/4-1s/8-x (N=4)
BILD2	PCC1	102	20,270	20,200	5,67	4,59	18,40	0,34	14,20	22,30	3,87	7,78	7,32	1,4834	A	1-3s/2-2s/R-4s/4-1s/8-x (N=4)
BILD2	PCC2	102	39,093	35,100	4,23	3,80	18,40	11,38	14,20	22,30	2,58	7,83	4,23	1,6544	**C**	σ<3 - đa quy tắc N≥6 + cải tiến PP
BILT3	PCC1	107	25,606	27,800	5,62	2,67	10,10	-7,89	8,00	20,00	2,15	2,99	5,62	1,4388	**C**	σ<3 - đa quy tắc N≥6 + cải tiến PP
BILT3	PCC2	109	78,482	83,200	5,90	3,31	10,10	-5,67	8,00	20,00	2,43	3,22	5,90	4,6334	**C**	σ<3 - đa quy tắc N≥6 + cải tiến PP
CA2	PCC1	332	2,130	2,170	1,68	3,41	0,90	-1,83	0,70	7,90	3,61	0,22	1,68	0,0358	B	1-3s/2-2s/R-4s/4-1s/8-x (N=4)
CA2	PCC2	321	3,064	3,070	1,61	3,76	0,90	-0,19	0,70	7,90	4,79	1,25	1,61	0,0493	B	1-3s/2-2s/R-4s/4-1s (N=4)
CHOL	PCC1	493	3,925	3,960	2,35	2,31	2,70	-0,89	4,10	10,00	3,88	3,29	2,70	0,1060	A	1-3s/2-2s/R-4s/4-1s/8-x (N=4)
CHOL	PCC2	493	7,433	7,500	2,13	1,87	2,70	-0,89	4,10	10,00	4,28	3,63	2,70	0,2007	A	1-3s/2-2s/R-4s/4-1s/8-x (N=4)
CREA	PCC1	505	128,646	126,000	2,38	3,69	2,20	2,10	4,20	15,00	5,41	2,39	2,38	3,0679	B	1-3s/2-2s/R-4s (N=2)
CREA	PCC2	505	373,816	355,000	2,42	3,39	2,20	5,30	4,20	15,00	4,01	1,03	2,42	9,0492	B	1-3s/2-2s/R-4s/4-1s (N=4)
CRP	PCC1	56	5,836	5,930	3,91	3,66	16,90	-1,59	23,20	30,00	7,26	12,62	9,47	0,5526	A	1-3s/2-2s/R-4s/4-1s/8-x (N=4)
CRP	PCC2	55	53,218	51,700	3,08	3,13	16,90	2,94	23,20	30,00	8,78	15,60	9,02	4,8009	A	1-3s/2-2s/R-4s/4-1s/8-x (N=4)
Cl-	PCC1	550	94,243	95,100	1,90	1,11	0,50	-0,90	0,40	5,00	2,16	0,16	1,90	1,7923	C	σ<3 - đa quy tắc N≥6 + cải tiến PP
Cl-	PCC2	549	107,252	107,000	1,96	1,23	0,50	0,24	0,40	5,00	2,43	0,49	1,96	2,1030	**C**	σ<3 - đa quy tắc N≥6 + cải tiến PP
GGTI2	PCC1	101	52,475	54,000	3,06	3,34	4,20	-2,82	11,50	15,00	3,98	5,06	4,06	2,1299	A	1-3s/2-2s/R-4s/4-1s/8-x (N=4)
GGTI2	PCC2	100	183,480	185,000	2,06	1,45	4,20	-0,82	11,50	15,00	6,89	8,49	4,20	7,7062	A	1-3s/2-2s/R-4s/4-1s/8-x (N=4)
GLUC	PCC1	345	5,836	6,060	2,00	1,56	2,40	-3,69	2,30	10,00	3,15	1,25	2,10	0,1227	A	1-3s/2-2s/R-4s/4-1s/8-x (N=4)

XN	Mức	n	Mean PXN	Mean NSX	CV dài hạn	CV 20 điểm	CV-D (mong muốn)	Bias (%)	B-D (%)	TEa (%)	σ (TEa PXN)	σ (TEa BV)	CV áp dụng	SD áp dụng	NQĐ	Quy tắc đề xuất
GLUC	PCC2	338	14,907	15,100	1,82	1,52	2,40	-1,28	2,30	10,00	4,78	2,70	2,40	0,3578	A	1-3s/2-2s/R-4s/4-1s/8-x (N=4)
HDLC4	PCC1	108	1,243	1,310	2,84	2,68	2,90	-5,11	5,50	20,00	5,25	1,80	2,90	0,0360	A	1-3s/2-2s/R-4s (N=2)
HDLC4	PCC2	107	2,994	3,160	2,67	1,60	2,90	-5,24	5,50	20,00	5,52	1,86	2,90	0,0868	A	1-3s/2-2s/R-4s (N=2)
HbA1C (RWD3) %	PCC1	112	5,580	5,780	2,59	2,37	0,60	-3,45	1,40	8,00	1,76	-0,41	2,59	0,1445	**C**	σ<3 - đa quy tắc N≥6 + cải tiến PP
HbA1C (RWD3) %	PCC2	119	8,799	9,120	2,19	2,00	0,60	-3,52	1,40	8,00	2,05	-0,51	2,19	0,1924	**C**	σ<3 - đa quy tắc N≥6 + cải tiến PP
Iron	PCC1	85	117,385	112,000	3,26	3,30	13,80	4,81	9,60	15,00	3,13	8,46	3,40	3,9878	A	1-3s/2-2s/R-4s/4-1s/8-x (N=4)
Iron	PCC2	86	223,936	216,000	2,37	2,28	13,80	3,67	9,60	15,00	4,77	12,10	3,78	8,4543	A	1-3s/2-2s/R-4s/4-1s/8-x (N=4)
K+	PCC1	546	3,976	3,970	1,86	1,50	2,00	0,14	1,70	5,61	2,95	2,57	1,86	0,0738	**C**	σ<3 - đa quy tắc N≥6 + cải tiến PP
K+	PCC2	543	6,104	6,090	1,86	1,11	2,00	0,22	1,70	5,61	2,90	2,51	1,86	0,1135	**C**	σ<3 - đa quy tắc N≥6 + cải tiến PP
LDL	PCC1	64	1,559	1,590	2,16	1,79	3,90	-1,94	5,60	20,00	8,37	4,67	3,90	0,0608	A	1-3s/2-2s/R-4s/4-1s (N=4)
LDL	PCC2	64	2,478	2,550	2,05	2,38	3,90	-2,82	5,60	20,00	8,37	4,47	3,90	0,0966	A	1-3s/2-2s/R-4s/4-1s (N=4)
Na+	PCC1	540	141,346	142,000	1,39	0,64	0,30	-0,46	0,20	3,50	2,18	0,17	1,39	1,9711	**C**	σ<3 - đa quy tắc N≥6 + cải tiến PP
Na+	PCC2	546	155,463	155,000	1,66	1,19	0,30	0,30	0,20	3,50	1,93	0,24	1,66	2,5772	**C**	σ<3 - đa quy tắc N≥6 + cải tiến PP
PHOS2	PCC1	70	1,725	1,700	1,82	1,52	3,90	1,49	3,30	10,00	4,68	4,52	2,84	0,0490	A	1-3s/2-2s/R-4s/4-1s/8-x (N=4)
PHOS2	PCC2	71	2,248	2,210	2,05	1,99	3,90	1,72	3,30	10,00	4,03	3,88	2,76	0,0620	A	1-3s/2-2s/R-4s/4-1s/8-x (N=4)
TP2	PCC1	102	55,273	56,100	2,15	2,37	1,30	-1,47	1,30	10,00	3,96	0,89	2,15	1,1910	B	1-3s/2-2s/R-4s/4-1s/8-x (N=4)
TP2	PCC2	99	44,507	44,800	2,21	2,79	1,30	-0,65	1,30	10,00	4,24	1,25	2,21	0,9814	B	1-3s/2-2s/R-4s/4-1s (N=4)
TRI	PCC1	352	1,081	1,080	1,82	3,39	9,90	0,11	9,90	15,00	8,20	14,37	4,96	0,0537	A	1-3s/2-2s/R-4s/4-1s/8-x (N=4)
TRI	PCC2	354	2,723	2,720	1,68	2,35	9,90	0,11	9,90	15,00	8,87	15,54	4,96	0,1351	A	1-3s/2-2s/R-4s/4-1s/8-x (N=4)
UREA	PCC1	158	7,256	7,350	2,30	2,52	6,60	-1,28	6,00	15,55	6,20	6,79	4,76	0,3451	A	1-3s/2-2s/R-4s/4-1s/8-x (N=4)
UREA	PCC2	159	21,340	21,500	2,40	1,55	6,60	-0,75	6,00	15,55	6,16	6,72	4,93	1,0530	A	1-3s/2-2s/R-4s/4-1s/8-x (N=4)
Uric	PCC1	248	343,315	338,000	2,15	1,56	4,10	1,57	6,00	10,00	3,93	5,14	2,81	9,6445	A	1-3s/2-2s/R-4s/4-1s/8-x (N=4)
Uric	PCC2	252	528,183	521,000	2,40	2,05	4,10	1,38	6,00	10,00	3,59	4,68	2,87	15,1789	A	1-3s/2-2s/R-4s/4-1s/8-x (N=4)

NQĐ: nhóm quyết định (A - CV dài hạn thấp hơn CV-D, nới giới hạn lên CV-D nhưng không vượt cận trên; B - trong hành lang, giữ CV thực; C - vượt cận trên, bắt buộc đa quy tắc và cải tiến phương pháp; hàng tô đỏ). CV-D = 0,5 × CVi (độ chụm mong muốn); B-D = 0,25 × $\sqrt{(CVi^2 + CVg^2)}$ (bias cho phép); TEa: sai số toàn bộ cho phép phòng xét nghiệm đang áp dụng; σ (TEa BV): sigma tính với TEa mong muốn theo biến thiên sinh học. Bias mang dấu, sigma được tính theo trị tuyệt đối của bias.

Bảng 2. Đối chiếu bias và sigma giữa nội kiểm (theo nhà sản xuất) và ngoại kiểm (peer group Roche c501)

Xét nghiệm	Bias NSX (%)	Bias EQA (%)	EQA c1 (%)	EQA c2 (%)	σ (bias NSX)	σ (bias EQA)	TEa SOTA (%)	σ (SOTA)	Đồng dấu IQC-EQA
ALB2	-1,08	-1,14	-1,79	-0,49	3,62	3,59	6,67	2,89	Có
ALT	-6,51	-5,05	-10,04	-0,06	2,84	3,33	13,34	2,77	Có
AMYL2	0,85	1,46	3,94	-1,02	10,35	9,47	20,00	9,47	Có
AST	-2,67	16,57	27,44	5,71	4,17	-0,53	13,34	-1,10	KHÔNG
BILD2	5,86	4,90	8,63	1,17	3,32	3,51	26,49	4,36	Có
BILT3	-6,78	0,39	-2,62	3,39	2,29	2,95	13,33	1,79	KHÔNG
CA2	-1,01	-1,50	-0,57	-2,44	4,19	3,89	9,64	4,95	Có
CHOL	-0,89	1,95	4,95	-1,05	4,07	3,13	6,68	1,65	KHÔNG
CREA	3,70	-2,62	-1,73	-3,50	4,70	5,15	10,00	3,07	KHÔNG
Cl-	-0,33	-0,64	-0,16	-1,13	2,29	2,26	3,33	1,39	Có
GGTI2	-1,82	3,95	5,44	2,45	5,15	4,32	18,14	5,55	KHÔNG
GLUC	-2,49	1,75	1,38	2,11	3,93	4,31	6,66	2,57	KHÔNG
HDLC4	-5,18	-5,36	-9,64	-1,08	5,38	5,32	19,97	5,31	Có
Iron	4,24	11,00	9,31	12,69	3,82	1,42	13,33	0,83	Có
K+	0,18	0,05	-1,59	1,69	2,92	2,14	12,33	5,76	Có
LDL	-2,38	-0,49	4,28	-5,26	8,37	7,23	23,44	8,87	Có
Na+	-0,08	-0,51	-0,31	-0,71	2,04	1,96	4,26	2,45	Có
PHOS2	1,60	-0,96	-	-0,96	4,34	4,67	11,00	5,18	KHÔNG
TP2	-1,06	-2,81	-2,49	-3,12	4,10	3,30	6,67	1,77	Có
TRI	0,11	0,25	2,46	-1,96	8,52	7,32	16,53	8,19	Có
UREA	-1,01	-1,57	-3,08	-0,07	6,18	5,94	13,67	5,14	Có
Uric	1,48	-0,26	1,86	-2,38	3,75	3,47	11,33	4,05	KHÔNG

EQA c1/c2: bias ngoại kiểm ở đợt 12 chu kỳ BC19C và đợt 05 chu kỳ BC20C. TEa SOTA = 2σp/giá trị đồng thuận (trạng thái công nghệ). Hàng tô đỏ: nội kiểm và ngoại kiểm cho hướng lệch ngược nhau. PHOS chỉ có một đợt ngoại kiểm.

4. BÀN LUẬN

Nghiên cứu này cho thấy cách thiết lập giới hạn kiểm soát đang phổ biến - lấy SD của 20 kết quả chứng - tạo ra sai lệch hai chiều và có thể lượng hóa được. Ở hơn một nửa số dãy chứng, SD 20 điểm đánh giá thấp độ biến thiên dài hạn, dẫn tới giới hạn quá hẹp và một gánh nặng cảnh báo giả lớn tới mức làm suy giảm chính năng lực kiểm soát: khi biểu đồ báo động thường xuyên mà mọi truy tìm đều không tìm ra nguyên nhân, nhân viên xét nghiệm dần chấp nhận việc chạy lại chứng như một thao tác hành chính và ngưỡng phản ứng với báo động thật bị bào mòn.

Ràng buộc cận dưới là điểm khác biệt của khung đề xuất so với thực hành thông thường. Lập luận nền tảng là không nên siết giới hạn chặt hơn hiệu năng thực của hệ thống: khi CV dùng để dựng giới hạn thấp hơn CV-LT, xác suất cảnh báo giả tăng mà không mang lại lợi ích lâm sàng tương xứng; hơn nữa, một dao động phân tích nhỏ hơn độ chụm mong muốn theo biến thiên sinh học sẽ bị che khuất hoàn toàn bởi biến thiên sinh học nội tại của người bệnh, nên việc phát hiện nó không làm thay đổi bất kỳ quyết định lâm sàng nào. Cần nói rõ rằng đây là một lựa chọn có đánh đổi và không phải không gây tranh cãi: nới giới hạn lên CVh đồng nghĩa với việc từ bỏ khả năng phát hiện những dịch chuyển nhỏ của quá trình, kể cả khi chúng là dấu hiệu sớm của một hỏng hóc đang hình thành. Chúng tôi cho rằng đánh đổi này chấp nhận được vì cận trên σ = 3 vẫn bảo đảm mọi sai số đạt ngưỡng TEa đều bị phát hiện; tuy vậy, phòng xét nghiệm muốn giữ vai trò cảnh báo sớm của biểu đồ có thể siết CV-ad về mức sigma mong muốn (Nhóm B), miễn không thấp hơn cận dưới CV-LT.

Ràng buộc cận trên có ý nghĩa hoàn toàn khác. Nó không phải là một lựa chọn mà là một ranh giới: khi CV thực vượt (TEa − |Bias|)/3, không tồn tại bất kỳ cách đặt giới hạn nào giúp hệ thống phát hiện được sai số có ý nghĩa lâm sàng một cách kịp thời. Nới giới hạn trong tình huống này chỉ làm biểu đồ trông "đẹp" hơn trong khi kết quả trả cho người bệnh xấu đi - đây chính là kiểu điều chỉnh cảm tính mà khung này được thiết kế để ngăn chặn. 12/48 dãy trong nghiên cứu rơi vào tình huống này và đều phải chuyển sang hành động cải tiến phương pháp.

Về tham số trung bình, đối chiếu ngoại kiểm cho một kết quả trực tiếp và có sức nặng: bias thực lớn hơn bias tính theo nhà sản xuất ở phần lớn các xét nghiệm, và hướng lệch của nội kiểm chỉ trùng với ngoại kiểm ở khoảng hai phần ba số xét nghiệm. Điều này có cơ chế rõ ràng. Giá trị ấn định của nhà sản xuất được xác lập trên chính hệ thống Roche, bằng thuốc thử và chất hiệu chuẩn Roche; nếu cả chất hiệu chuẩn lẫn vật liệu chứng cùng lệch một hướng, bias so với nhà sản xuất vẫn nhỏ, còn sai số hệ thống thật thì bị che. Ngoại kiểm cắt được vòng lặp này vì giá trị quy chiếu đến từ bên ngoài hệ thống.

Trường hợp AST cho thấy một giới hạn thứ hai, độc lập với nguồn quy chiếu: kiểm soát ở một mức chứng duy nhất không phát hiện được sai số hằng định. Chênh lệch

khoảng +1,9 U/L là nhỏ ở mức trung bình nhưng chiếm hơn một phần tư giá trị ở nồng độ thấp. Đối chiếu với nhà sản xuất, tại mức trung bình, AST được xếp vào loại đạt, trong khi ở dải thấp, kết quả bị lệch nghiêm trọng. Bài học không phải là "AST của phòng này sai" - mức lâm sàng quan trọng của AST nằm ở phía cao - mà là nguyên lý: độ đúng phải được kiểm tra ở nhiều mức nồng độ, và ngoại kiểm với các mẫu ở dải rộng làm được điều mà hai mức chứng cố định không làm được.

Từ đó rút ra nguyên tắc vận hành: trung bình nội kiểm chỉ được chấp nhận làm tâm biểu đồ sau khi bias ngoại kiểm đã được chứng minh nằm trong ngưỡng cho phép; nếu không, phải hiệu chuẩn lại trước rồi mới thiết lập giới hạn.

Kết quả về sự phân kỳ giữa các bộ TEa cũng đáng lưu ý cho thực hành tại Việt Nam. Với các chất phân tích có biến thiên sinh học rất hẹp - natri, clorua, canxi, albumin, protein toàn phần, HbA1c - đặc tả mong muốn theo biến thiên sinh học nghiêm ngặt tới mức không có hệ thống thương mại nào hiện đạt được (natri: 0,7%). Áp máy móc bộ đặc tả này sẽ khiến gần như toàn bộ điện giải đồ bị xếp loại "không đạt", một kết luận vô ích về mặt quản lý. Dữ liệu ngoại kiểm cung cấp lối ra định lượng: sai số toàn bộ cho phép theo trạng thái công nghệ, lấy từ chính giới hạn chấp nhận của chương trình (2σp/giá trị đồng thuận), cho natri khoảng 4,3% - một ngưỡng phản ánh năng lực thực của các hệ thống đang lưu hành và cho sigma khả thi. Với nhóm này, TEa nên dựa trên trạng thái công nghệ thay vì biến thiên sinh học. Điều bắt buộc là nguồn TEa phải được công bố minh bạch trong quy trình, vì mọi kết luận về sigma đều phụ thuộc trực tiếp vào lựa chọn này - trong bộ TEa mà phòng xét nghiệm đang dùng, chúng tôi nhận thấy có sự pha trộn giữa nhiều nguồn khác nhau mà không có tài liệu viện dẫn.

Hạn chế

Thứ nhất, bộ dữ liệu ngoại kiểm còn mỏng: chỉ hai đợt, mỗi đợt một mức nồng độ cho mỗi xét nghiệm. Bias ngoại kiểm vì vậy là ước lượng thô với khoảng tin cậy rộng, đủ để minh hoạ cơ chế nhưng chưa đủ để định lượng chính xác hay thiết lập tương quan nội kiểm-ngoại kiểm một cách vững chắc. Mỗi báo cáo ngoại kiểm cuối chu kỳ thực chất chứa dữ liệu z-score của tất cả các đợt trong năm trên biểu đồ Shewhart; khai thác trọn vẹn 10-12 đợt của một chu kỳ cho mỗi xét nghiệm sẽ thu hẹp khoảng tin cậy của bias và mô tả được bias phụ thuộc nồng độ trên nhiều mức. Ngoài ra, giá trị quy chiếu là trung bình đồng thuận của nhóm phương pháp Roche, không phải giá trị của phương pháp quy chiếu đo lường học; nếu toàn bộ nhóm cùng lệch so với phương pháp quy chiếu, bias tính theo nhóm sẽ bằng không. Cuối cùng, nồng độ mẫu ngoại kiểm khác với nồng độ vật liệu chứng nội kiểm, nên sigma tính lại bằng bias ngoại kiểm mang tính đối chiếu chéo hơn là thay thế hoàn toàn cho sigma tại mức chứng.

Thứ hai, ước lượng cảnh báo giả dựa trên giả định phân phối chuẩn và độc lập giữa các lượt nội kiểm; trong thực tế, dữ liệu nội kiểm thường có tự tương quan và đuôi dày, nên con số tuyệt đối nên được hiểu là ước lượng bậc nhất về độ lớn, không phải dự báo chính xác.

Thứ ba, nghiên cứu thực hiện trên một hệ thống phân tích duy nhất tại một cơ sở. Cận trên và cận dưới của hành lang phụ thuộc vào bias và TEa của chính hệ thống đó, nên các con số cụ thể không thể chuyển giao trực tiếp; điều có thể chuyển giao là khung quyết định.

Thứ tư, quy tắc loại ngoại lai ±3SD lặp áp dụng trên chuỗi chứa cả dữ liệu ngoài tầm kiểm soát thực sự có thể loại bỏ chính những sai số cần được ghi nhận. Chúng tôi chấp nhận hạn chế này để giữ tính đồng nhất khi so sánh 48 dãy, nhưng trong triển khai thường quy, việc loại ngoại lai phải gắn với hồ sơ hành động khắc phục.

5. KẾT LUẬN

Giới hạn kiểm soát nội kiểm có thể được đặt bằng một quy tắc định lượng thay vì điều chỉnh cảm tính. Hành lang cận trên - cận dưới - cận trên là độ không chụm ứng với sigma bằng 3, cận dưới là độ không chụm dài hạn thực của hệ thống, với giới hạn ưu tiên đặt theo CVh - ràng buộc đồng thời hai thái cực: giới hạn không quá hẹp để lãng phí nguồn lực vào cảnh báo giả, và không quá rộng để bỏ sót sai số có ý nghĩa lâm sàng. Trên 48 dãy chứng của hệ thống cobas c501, khung này giảm khoảng 94% gánh nặng cảnh báo giả trong khi vẫn bảo toàn năng lực phát hiện sai số, đồng thời nhận diện 12 dãy không thể kiểm soát được bằng cách nới giới hạn mà bắt buộc phải cải tiến phương pháp.

Song song, đối chiếu ngoại kiểm cho thấy trung bình nội kiểm so với nhà sản xuất che giấu bias thực ở 16/22 xét nghiệm và cho hướng lệch không đồng bộ ở 8/22 xét nghiệm; trường hợp AST cho thấy sai số hằng định mà kiểm soát ở một mức chứng duy nhất không phát hiện được. Do đó trung bình nội kiểm chỉ được chấp nhận làm tâm biểu đồ sau khi bias ngoại kiểm đã được chứng minh nằm trong ngưỡng cho phép. Cả hai bước - hành lang cận trên - cận dưới cho giới hạn và đối chiếu ngoại kiểm cho trung bình - đều dùng được với dữ liệu sẵn có, không cần thêm nguồn lực.

6. TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] Clinical and Laboratory Standards Institute. Statistical Quality Control for Quantitative Measurement Procedures: Principles and Definitions. 4th ed. CLSI guideline C24. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2016.

[2] Aarsand AK, Fernandez-Calle P, Webster C, Coskun A, Gonzalez-Lao E, Diaz-Garzon J, et al. The EFLM Biological Variation Database. European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine; 2019. https://biologicalvariation.eu/

[3] Ricos C, Alvarez V, Cava F, Garcia-Lario JV, Hernandez A, Jimenez CV, Minchinela J, Perich C, Simon M. Current databases on biologic variation: pros, cons and progress. Scand J Clin Lab Invest. 1999;59:491-500. doi:10.1080/00365519950185229.

[4] Bio-Rad Laboratories. Biological Variation Values: Desirable Analytical Quality Specifications for Imprecision, Bias and Total Error Upon Biological Variation. Q-1680; 2024. (Tổng hợp từ cơ sở dữ liệu EFLM 2021 và Ricos.)

[5] Westgard JO, Barry PL, Hunt MR, Groth T. A multi-rule Shewhart chart for quality control in clinical chemistry. Clin Chem. 1981;27(3):493-501. doi:10.1093/clinchem/27.3.493.

[6] Westgard JO. Six Sigma Quality Design and Control: Desirable Precision and Requisite QC for Laboratory Measurement Processes. 2nd ed. Madison, WI: Westgard QC; 2006.

[7] Sandberg S, Fraser CG, Horvath AR, Jansen R, Jones G, Oosterhuis W, Petersen PH, Schimmel H, Sikaris K, Panteghini M. Defining analytical performance specifications: Consensus Statement from the 1st Strategic Conference of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Clin Chem Lab Med. 2015;53(6):833-835. doi:10.1515/cclm-2015-0067.

[8] Aarsand AK, Røraas T, Fernandez-Calle P, Ricos C, Díaz-Garzón J, Jonker N, et al. The Biological Variation Data Critical Appraisal Checklist: A Standard for Evaluating Studies on Biological Variation. Clin Chem. 2018;64(3):501-514. doi:10.1373/clinchem.2017.281808.

[9] Miller WG, Jones GRD, Horowitz GL, Weykamp C. Proficiency testing/external quality assessment: current challenges and future directions. Clin Chem. 2011;57(12):1670-1680. doi:10.1373/clinchem.2011.168641.

[10] Parry DM. Quality Goal Index: its use in benchmarking and improving sigma quality performance of automated analytic tests. Westgard QC Guest Essay. St. Boniface General Hospital, Winnipeg, MB, Canada. https://westgard.com/essays/guest-essay/guest34.html

[11] Trung tâm Kiểm chuẩn Xét nghiệm Thành phố Hồ Chí Minh. Chương trình ngoại kiểm tra Sinh hoá (VEQAS), mã chương trình BC19C (đợt 12) và BC20C (đợt 05), máy Roche cobas c501, mã đơn vị 11244. [Báo cáo phân tích kết quả ngoại kiểm.