Vietnam Journal of Community Medicine, Vol. 67, Special Issue 14, 256-259

# VERIFICATION OF CYCLOSPORINE DETERMINATION IN WHOLE BLOOD USING GUIDELINE FROM CLSI

Phan Thi Hang Giang, Tong Thi Anh, Nguyen Thi Luong, Nguyen Thi Hang, Bui Thi Thuy Linh, Pham Thi Thuan, Vu Thi Duyen, Le Thi Yen

*Department of Laboratory Medicine, Vinmec Times City International General Hospital - No. 458 Minh Khai, Vinh Tuy Ward, Hanoi, Vietnam*

Received: 03/06/2026
Reviced: 20/08/2026; Accepted: 08/09/2026

## SUMMARY

Cyclosporine is a potent immunosuppressant that has been widely used as a first-line therapeutic to prevent solid organ rejection after transplantation. Monitoring Cyloclosporine concentrations helps reduce liver and kidney toxicity and the risk of infection due to high doses of cyclosporine. Before testing on patients, it is necessary to verify the method.

**Objective:** verify the use value of the Cyclosporine quantitative test method in whole blood on the Maglumi 800 automated immunoassay system.

**Subjects and methods:** accuracy and precision were assessed according to CLSI EP 15-A3 guidelines. Two levels of QC material were analyzed five times per day for five days.

**Results:** The laboratory's repeatability CV with QC level 1 and QC level 2 was 1.44% and 0.75%, which was lower than the manufacturer's published repeatability CV of 3.89% and 4.88%; the reproducibility CVs for QC level 1 and QC level 2 of the laboratory were 4.29% and 4.68%, respectively, and were lower than the reproducibility CVs of the manufacturer, which were 4.88% and 4.92%. The mean values measured for both concentration levels were not statistically different from the target concentration.

**Conclusion:** The study showed that the method for testing cloclosporine in whole blood on the Maglumi 800 automated immunoassay system had acceptable accuracy and precision.

***Keywords:*** Cyclosporin, method verification, EP15-A3.

*Corresponding author
**Email:** hanggiang.info@gmail.com **Phone**: (+84) 903235989 **DOI:** 10.52163/yhc.v67iCD14.6565

# XÁC NHẬN PHƯƠNG PHÁP ĐỊNH LƯỢNG CYCLOSPORIN TRONG MÁU TOÀN PHẦN TRÊN HỆ THỐNG MÁY MAGLUMI 800 THEO HƯỚNG DẪN CLSI EP15-A3

Phan Thị Hằng Giang, Tòng Thị Anh, Nguyễn Thị Lương, Nguyễn Thị Hằng, Bùi Thị Thùy Linh, Phạm Thị Thuận, Vũ Thị Duyên, Lê Thị Yến

*Khoa Xét nghiệm, Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City - Số 458 Minh Khai, Phường Vĩnh Tuy, Hà Nội, Việt Nam*

Ngày nhận bài: 03/06/2026
Ngày chỉnh sửa: 20/08/2026; Ngày duyệt đăng: 08/09/2026

## TÓM TẮT

Cyclosporin (Cyclosporin A – CSA) là thuốc ức chế miễn dịch điều trị chống thải ghép đầu tay. Việc theo dõi nồng độ thuốc Cyclosporin giúp giảm độc tính gan thận, nguy cơ nhiễm khuẩn... do sử dụng liều cao Cyclosporin. Trước khi đưa vào thực hiện xét nghiệm trên bệnh nhân cần phải thực hiện xác nhận phương pháp.

**Mục tiêu:** xác nhận giá trị sử dụng của phương pháp định lượng Cyclosporin trong máu toàn phần trên hệ thống máy miễn dịch tự động Maglumi 800. Đối tượng và phương pháp: độ đúng, độ chụm đánh giá theo hướng dẫn CLSI EP 15-A3, 2 mức vật liệu QC (quality control) phân tích 5 lần/ ngày trong 5 ngày.

**Kết quả:** Hệ số biến thiên (CV) lặp lại của phòng xét nghiệm với QC mức 1 và QC mức 2 là 1,44% và 0,75% nhỏ hơn giá trị CV lặp lại nhà sản xuất công bổ là 3,89% và 4,88%; CV tái lặp đối với QC mức 1 và QC mức 2 của phòng xét nghiệm (PXN) lần lượt là 4,29% và 4,68% và nhỏ hơn CV tái lặp của nhà sản xuất (NSX) là 4,88% và 4,92%. Giá trị trung bình đo được của cả 2 mức nồng độ không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nồng độ đích.

**Kết luận:** Nghiên cứu cho thấy xét nghiệm Cyclosporin trong máu toàn phần trên hệ thống máy miễn dịch tự động Maglumi 800 có độ đúng, độ chụm chấp nhận được.

***Từ khóa***: Cyclosporin, xác nhận phương pháp, EP15-A3.

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Cyclosporin là loại thuốc ức chế miễn dịch có tác dụng giảm các cytokine gây viêm được tiết ra từ tế bào lympho-T. Cyclosprin được FDA chấp thuận sử dụng trong ghép tạng để tránh thải ghép. Cyclosporin còn được dùng điều trị viêm khớp dạng thấp, viêm loét dạ dày- tá tràng nặng, mày đay tự miễn... không đáp ứng với steroid [6]. Đây là một trong những thuốc cần theo dõi nồng độ vì sự chồng chéo giữa nồng độ điều trị và ngưỡng độc. Liều cao Cyclosporin có thể gây nhiều tác dụng phụ như tăng huyết áp, đau đầu, độc tính gan, thận, tăng nguy cơ nhiễm khuẩn... Theo dõi nồng độ thuốc giúp hạn chế các tác dụng phụ của thuốc [5,7].

Xét nghiệm Cyclosporin có thể thực hiện bằng nhiều nguyên lý như sắc khí lỏng khối phổ hai lần (LC-MS/MS) được coi là phương pháp tham chiếu, ngoài ra còn phương pháp sắc kí lỏng hiệu năng cao (HPLC), miễn dịch hóa phát quang (CLIA), miễn dịch điện hóa phát quang (ECLIA)... [2, 3, 7]. Việc lựa chọn phương pháp tùy thuộc vào từng phòng xét nghiệm. Chúng tôi xem xét xét nghiệm này trên máy Maglumi 800 đạt tiêu chuẩn CE với đóng gói ít (50 test) phù hợp nhu cầu lâm sàng.

Nhà sản xuất đã đánh giá kỹ lưỡng trước khi đưa một phương pháp vào sử dụng, tuy nhiên ở từng phòng xét nghiệm có rất nhiều yếu tố có thể tác động, ảnh hưởng đến các chỉ tiêu chất lượng của phương pháp. Vì vậy, trước khi sử dụng xét nghiệm mới, phòng xét nghiệm cần xác nhận giá trị sử dụng của phương pháp để chứng minh phương pháp này khi được áp dụng thực tế tại phòng xét nghiệm có sự tương đương với các thông số chất lượng của nhà sản xuất. Có nhiều hướng dẫn đánh giá phương pháp được chấp nhận trên thế giới như tiêu chuẩn của tổ chức CLSI, ISO... Trong đó, hướng dẫn EP15A3 của CLSI về xác nhận phương pháp được công nhận và áp dụng rộng rãi với mô hình thực nghiệm tối thiểu là "5 lần x 5 ngày" để đánh giá độ chụm, độ đúng của phương pháp [4]. Hướng dẫn này giúp tiết kiệm thời gian, nguồn lực tại các phòng xét nghiệm mà vẫn đảm bảo tính tin cậy.

Vì vậy, đề tài này được thực hiện với mục tiêu: xác nhận giá trị sử dụng của phương pháp xét nghiệm định lượng Cyclosporin trong máu toàn phần trên hệ thống máy miễn dịch tự động Maglumi 800.

## 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Chất liệu nghiên cứu:

- Hóa chất thực hiện: bộ kit hoá chất kèm chất chuẩn cyclosporin của Snibe.

- Loại mẫu sử dụng: Mẫu QC 2 mức nồng độ khác nhau của nhà sản xuất:Mẫu QC mức 1: MAGLUMI CONTROL 1 LOT 05823021Q1

Mẫu QC mức 2: MAGLUMI CONTROL 2 LOT 05823021Q2

Thiết bị: Hệ thống máy miễn dịch tự động Maglumi 800 mới được mua và đã được chuẩn bởi hãng Snibe. Trang thiết bị được bảo trì tuân thủ theo đúng quy định.

*Tác giả liên hệ
**Email:** hanggiang.info@gmail.com **Điện thoại**: (+84) 903235989 **DOI:** 10.52163/yhc.v67iCD14.6565

Địa điểm và thời gian: Đơn nguyên Hóa sinh- Khoa Xét nghiệm, Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times, tháng 5 năm 2024.

**2.2. Phương pháp nghiên cứu**

Nguyên lý kỹ thuật: xét nghiệm định lượng Cyclosporin máu toàn phần trên máy Maglumi 800 dựa trên nguyên lý miễn dịch hoá phát quang cạnh tranh.

*2.2.1. Phương pháp nghiên cứu*

Đánh giá độ chụm và độ đúng của xét nghiệm định lượng Cyclosporin theo hướng dẫn EP15A3. Phân tích lặp lại 5 lần/ngày đối với mỗi mức QC trong 5 ngày liên tiếp.

*2.2.2. Thực nghiệm đánh giá độ chụm (Precision)*

Bao gồm: Độ lặp lại (Repeatability): độ chụm ngắn hạn

Độ tái lặp (Reproducibility): độ chụm dài hạn.

Phương pháp xử lý số liệu đánh giá độ chụm (theo hướng dẫn EP15A3) gồm 4 bước

- Bước 1: Loại bỏ giá trị ngoại lai sử dụng Grubbs' Test

Loại các giá trị trong bộ số liệu bảng 5x5 nếu nằm ngoài giới hạn

Grubb = $\bar{X} \pm G$

SD = $\bar{X} \pm 3{,}135*SD$

Trong đó $\bar{X}$ là giá trị trung bình, G là hệ số Grubbs tra từ bảng Grubbs B4 trang 73 trong EP15A3, SD là độ lệch chuẩn.

- Bước 2: Dùng bảng ANOVA 1 chiều để tính phương sai trong ngày và giữa các ngày

Tính tổng bình phương SS (Sum of squares), bậc tự do (Degrees of freedom), bình phương của trung bình MS (Mean quares) giữa các ngày chạy ($SS_1$, $DF_1$, $MS_1$) và giữa các giá trị có được trong ngày ($SS_2$, $DF_2$, $MS_2$).

Tính giá trị phương sai giữa các ngày $V_W$ và phương sai trong ngày $V_B$ như sau

Gán $V_W = MS_2$: Nếu $MS_1 \leq MS_2$, $V_B = 0$; Nếu $MS_1 > MS_2$, $V_B = (MS_1 - MS_2)/n_o$

với $n_o$ là trung bình số kết quả thu được trong ngày chạy, ở thực nghiệm này $n_o = 5$

- Bước 3: Ước tính độ lặp lại và tái lặp

Ước tính độ lặp lại

Tính độ lệch chuẩn trong ngày chạy $S_R = \sqrt{V_w}$, chuyển sang $\%CV_R = S_R/\bar{X}$

Ước tính độ tái lặp

Tính độ lệch chuẩn giữa các ngày chạy $S_B = \sqrt{V_B}$, chuyển sang $\%CV_B = S_B/\bar{X}$

- Bước 4: Đánh giá kết quả

+ Độ chụm ước tính của phòng xét nghiệm nhỏ hơn hoặc bằng độ chụm của nhà sản xuất công bố thì độ chụm của phòng xét nghiệm được xác nhận.

+ Độ chụm của phòng xét nghiệm lớn hơn độ chụm của nhà sản xuất công bố thì cần tính giới hạn xác nhận trên UVL (Upper verification limit).

Tính UVL độ lặp lại: Tính $DF_R = N - K$, trong đó N là tổng số kết quả thu được, k là số ngày chạy. Tra cứu hệ số F theo df = $DF_R$ trong bảng 7 trang 29 trong EP15A3 để tính $UVL_R = F.\%CV_R(NSX)$

Tính UVL độ tái lặp: Tính $\rho = \%CV_W(NSX)/\%CV_R(NSX)$ tra cứu $DF_{WL}$ theo ρ cho 5 ngày chạy mẫu trong bảng 6 trang 27 trong EP15A3 (theo ρ và số ngày chạy). Tra cứu hệ số F theo df = $DF_{WL}$ trong bảng 7 trang 29 trong EP15A3 để tính UVLW = F.%CVW (NSX)

Nếu độ lặp lại và độ tái lặp của PXN nhỏ hơn hoặc bằng UVL thì độ chụm của NSX công bố được xác nhận phù hợp với điều kiện của PXN.

*2.2.3. Thực nghiệm đánh giá độ đúng (Trueness)*

- Bước 1: Tính giá trị trung bình $\bar{X}$ và % độ chệch bias = $|\bar{X} - TV|.100\%$
- Bước 2: Tính sai số chuẩn của giá trị trung bình theo công thức

$$se_{\bar{x}} = \sqrt{\frac{1}{nRun}\left[s_{WL}^2 - \left(\frac{nRep-1}{nRep}\right)s_R^2\right]}$$

Trong đó nRun là số ngày chạy mẫu, trong thực nghiệm này nRun = 5

nRep là số lần lặp lại trong 1 ngày, trong thực nghiệm này nRep = 5

Giá trị se$\bar{X}$ phải thỏa mãn điều kiện $\frac{SR}{5} \leq se\bar{X} \leq \frac{SW}{\sqrt{5}}$

- Bước 3: Xác định sai số toàn phần $se_c$

$$se_C = \sqrt{se_{\bar{x}}^2 + se_{RM}^2}$$

Trong đó $se_{RM}$ là sai số của vật liệu phân tích, ở đây là vật liệu QC nên $se_{RM} = 0$, khi đó $se_c = se\bar{X}$

- Bước 4: Tính khoảng xác nhận VI = TV ± m.sec

Trong đó TV – Target value/ giá trị đích là giá trị Mean của vật liệu QC do NSX công bố: m = t (0.9875,dfc) = t (0.9875,4)

- Bước 5: Đánh giá kết quả

Nếu giá trị trung bình $\bar{X}$ nằm trong khoảng VI, độ đúng được xác nhận.

**2.4. Xử lý số liệu**

Sử dụng phần mềm excel 2020 để xử lý và phân tích số liệu.

**2.5. Đạo đức nghiên cứu**

- Nghiên cứu không có sự can thiệp trên người bệnh.
- Số liệu trong nghiên cứu chỉ dùng trong việc xác nhận phương pháp xét nghiệm.

## 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

**Bảng 1. Kết quả thực nghiệm xác nhận phương pháp đo Cyclosporin**

| QC mức 1 Mean NSX: 125 ng/ml | Nồng độ Cyclosporin (ng/ml) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Lần 1 | Lần 2 | Lần 3 | Lần 4 | Lần 5 | $\bar{X}$ |
| Ngày 1 | 117 | 118 | 121 | 119 | 118 | 118.6 |
| Ngày 2 | 129 | 129 | 127 | 127 | 131 | 128.6 |
| Ngày 3 | 123 | 119 | 119 | 121 | 119 | 120.2 |
| Ngày 4 | 126 | 130 | 130 | 128 | 129 | 128.6 |
| Ngày 5 | 130 | 126 | 128 | 132 | 128 | 128.8 |
| Tổng hợp (N = 25) | | | | | | 124.96 |

| QC mức 2 Mean NSX: 321 ng/ml | Nồng độ Cyclosporin (ng/ml) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Lần 1 | Lần 2 | Lần 3 | Lần 4 | Lần 5 | $\bar{X}$ |
| Ngày 1 | 325 | 321 | 322 | 317 | 319 | 320.8 |
| Ngày 2 | 347 | 349 | 349 | 345 | 344 | 346.8 |
| Ngày 3 | 327 | 325 | 326 | 323 | 323 | 324.8 |
| Ngày 4 | 361 | 360 | 354 | 359 | 359 | 358.6 |
| Ngày 5 | 342 | 345 | 338 | 339 | 342 | 341.2 |
| Tổng hợp (N = 25) | | | | | | 338.44 |

Tất cả dữ liệu đều nằm trong giới hạn Grubbs'Test (QC mức 1 giới hạn từ 109.46 – 140.96, QC mức 2 giới hạn từ 293.03 – 282.85) nên không có giá trị nào bị loại bỏ.

**Bảng 2. Kết quả phân tích phương sai một chiều - ANOVA**

| | Nguồn biến thiên | SS | DF | MS |
|---|---|---|---|---|
| QC mức 1 | Trong ngày (Within-run) | 65.2 | 20 | 3.26 (MS2) |
| | Giữa các ngày (Between-run) | 521.76 | 4 | 130.44 (MS1) |
| | Trong phòng xét nghiệm (Within-lab) | 586.96 | 24 | |
| QC mức 2 | Trong ngày (Within-run) | 130.4 | 20 | 6.52 ($MS_2$) |
| | Giữa các ngày (Between-run) | 4905.76 | 4 | 1226.44 ($MS_1$) |
| | Trong phòng xét nghiệm (Within-lab) | 5036.16 | 24 | |

Kết quả phân tích phương sai một chiều ANOVA cho QC mức 1 và QC mức 2 có MS giữa các ngày chạy ($MS_1$) lần lượt là và 130.44 và 1226.44, MS giữa các lần chạy trong ngày ($MS_2$) lần lượt là 3.26 và 6.52.

**Bảng 3. Kết quả so sánh độ chụm với công bố của nhà sản xuất**

| QC | Giá trị trung bình PXN (ng/ml) | N | Độ lặp lại | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | CV ước tính | CV công bố | Giới hạn xác nhận | Đánh giá |
| Level 1 | 124.96 | 25 | 1.44 | 3.89 | 4.86 | Đạt |
| Level 2 | 338.44 | 25 | 0.75 | 4.88 | 6.1 | Đạt |

| QC | Giá trị trung bình PXN (ng/ml) | N | Độ tái lập | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | CV ước tính | CV công bố | Giới hạn xác nhận | Đánh giá |
| Level 1 | 124.96 | 25 | 4.29 | 5.87 | 7.34 | Đạt |
| Level 2 | 338.44 | 25 | 4.68 | 4.92 | 6.15 | Đạt |

CV lặp lại của phòng xét nghiệm với QC mức 1 và QC mức 2 là 1.44% và 0.75% nhỏ hơn giá trị CV lặp lại nhà sản xuất công bổ là 3.89% và 4.88%; CV tái lặp đối với QC mức 1 và QC mức 2 của PXN lần lượt là 4.29% và 4.68% và nhỏ hơn CV tái lặp của NSX là 4.88% và 4.92%. Do vậy, không cần sử dụng giới hạn xác nhận UVL cho độ chụm với thực nghiệm này.

**Bảng 4. Kết quả xác nhận độ đúng xét nghiệm Cyclosporin theo EP15A3**

| | QC mức 1 | QC mức 2 |
|---|---|---|
| Sai số chuẩn của giá trị trung bình/ Standard error of mean se | 2.28 | 7.00 |
| Sai số của vật liệu phân tích $se_{RM}$ | 0 | 0 |
| Sai số toàn phần $se_c$ | 2.28 | 7.00 |
| Hệ số nhân m | 3.5 | 3.5 |
| Khoảng xác nhận (ng/ml) | 117.02 – 132.98 | 296.52 – 345.48 |
| Giá trị trung bình PXN (ng/ml) | 124.96 | 338.44 |
| Độ chệch của xét nghiệm Bias | 0.04 | 17.44 |
| Đánh giá | Đạt | Đạt |

Giá trị trung bình thực nghiệm đối với QC mức 1 là 124.96 ng/ml nằm trong khoảng xác nhận 117.02 – 132.98 ng/ml. Giá trị trung bình thực nghiệm đối với QC mức 2 là 338.44 ng/ml nằm trong khoảng xác nhận 296.52 – 345.48.

## 4. BÀN LUẬN

Hiện nay, LC-MS/MS vẫn là tiêu chuẩn tham chiếu của phương pháp xét nghiệm Cyclosporin do độ chính xác, độ nhạy và độ đặc hiệu cao nhưng đòi hỏi yêu cầu trang thiết bị, quy trình thực hiện phức tạp, giá thành cao [2,7]. Với tình hình thực tế để đáp ứng nhu cầu thực hiện xét nghiệm Cyclosporin cho kết quả nhanh chóng kịp thời, số lượng chỉ định ít, chúng tôi xem xét lựa chọn xét nghiệm này trên máy Maglumi 800 đạt tiêu chuẩn CE với quy cách đóng gói 50 test.

Với các xét nghiệm đã được công nhận bởi FDA hay CE..., trước khi đưa vào sử dụng cần xác nhận phương pháp. Việc xác nhận phương pháp bao gồm độ đúng, độ chụm, khoảng tuyến tính, khoảng báo cáo và các chỉ số khác (nếu cần) trong đó xác nhận độ đúng, độ chụm là yêu cầu bắt buộc theo thông tư 2429 của bộ Y tế [1].

Có nhiều tài liệu hướng dẫn xác nhận độ đúng, độ chụm của phương pháp, CLSI cũng có nhiều phiên bản sửa đổi cập nhật. Hướng dẫn EP15-A3 thiết kế một thực nghiệm duy nhất để xác nhận cả độ chụm và độ đúng vì vậy đơn giản hơn, tiết kiệm chi phí, thời gian mà vẫn đảm bảo độ tin cậy. Nhà sản xuất thực hiện thẩm định phương pháp xét nghiệm ở ở điều kiện chuẩn hóa do đó các phòng xét nghiệm khó xác nhận đạt. EP15-A3 đưa ra chỉ số UVL đã giảm được tỷ lệ thất bại của thực nghiệm xác nhận phương pháp theo công bố của nhà sản xuất do lỗi tình cờ khoảng 5% [4]. Sử dụng hướng dẫn EP15-A3 là phù hợp với phòng xét nghiệm chúng tôi.

CV lặp lại của phòng xét nghiệm với QC mức 1 và mức 2 là 1.44% và 0.75% nhỏ hơn giá trị CV lặp lại nhà sản xuất công bố là 3.89% và 4.88%; CV tái lặp đối với QC mức 1 và mức 2 của PXN lần lượt là 4.29% và 4.68% và nhỏ hơn CV tái lặp của NSX là 4.88% và 4.92%. Như vậy, độ chụm của xét nghiệm được xác nhận. Giá trị trung bình của cả 2 mức nồng độ không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nồng độ đích do đó độ đúng của phương pháp được xác nhận.

## 5. KẾT LUẬN

Đặc tính độ đúng, độ chụm của phương pháp xét nghiệm Cyclosporin trong máu toàn phần trên máy Maglumi 800 được xác nhận theo hướng dẫn CLSI EP15-A3 là phù hợp với công bố của nhà sản xuất và có thể áp dụng tại phòng xét nghiệm.

## 6. TÀI LIỆU THAM KHẢO


[1] **Bộ Y tế.** Tiêu chí đánh giá mức chất lượng phòng xét nghiệm y học; 2017. https://kcb.vn/van-ban/quyet-dinh-so-2429-qd-byt-ngay-12-6-2017-ban-hanh-tieu-chi-danh-gia-muc-chat-luong-phong-xet-nghiem-y-hoc.html

[2] **Becker A, Backman JT, Itkonen O.** Comparison of LC-MS/MS and chemiluminescent immunoassays for immunosuppressive drugs reveals organ dependent variation in blood cyclosporine a concentrations. *Clin Chim Acta*. 2020;508:22–27. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32387638/

[3] **Bjergum MW, Jannetto PJ, Langman LJ.** Simultaneous determination of tacrolimus and cyclosporine A in whole blood by ultrafast LC-MS/MS. *Methods Mol Biol*. 2019;1872:111–118. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30350284/

[4] **Clinical and Laboratory Standards Institute.** User Verification of Precision and Estimation of Bias; Approved Guideline- Third Edition. CLSI document EP15-A3. Wayne, PA, USA: CLSI; 2014. https://clsi.org/shop/standards/ep15/

[5] **Kidney Disease.** Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group: KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) *Kidney Int Suppl*. 2017;7:1–59. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30675420/

[6] **Snibe diagnostic.** Hướng dẫn sử dụng Maglumi CSA (CLIA); 2022. https://hoachatxetnghiem.com.vn/downloads/Catalog_Snibe_Maglumi%20800_vn.pdf

[7] **Ying-Shi Yuan, Jia-Min Liao, Chun-Min Kang, et al.** A simple and accurate LCMS/MS method for monitoring cyclosporin A that is suitable for high throughput analysis. *Experimental and therapeutic medicine*; 2023. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37383376/