

XÂY DỰNG GIÁ TRỊ THAM CHIẾU CHO MỘT SỐ XÉT NGHIỆM MIỄN DỊCH TẠI BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

TRỊNH THỊ PHƯƠNG DUNG¹, ĐẶNG MINH CHÂU²,
NGUYỄN THỊ NGỌC LAN², DƯƠNG THỊ GIANG²,
NGUYỄN QUỲNH GIAO¹, TRẦN THỊ CHI MAI¹
¹Trường Đại học Y Hà Nội
²Bệnh viện Đại học Y

TÓM TẮT

Khoảng tham chiếu xét nghiệm hóa sinh máu rất quan trọng để kiểm soát bệnh, chẩn đoán, theo dõi tiến triển và hiệu quả điều trị.

Mục tiêu nghiên cứu: Xây dựng giá trị tham chiếu của một số xét nghiệm miễn dịch tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, 7348 người trưởng thành khỏe mạnh trong độ tuổi từ 18 đến 60 đến khám sức khỏe định kỳ từ tháng 6 năm 2019 đến tháng 8 năm 2020 tại Khoa Xét nghiệm - Bệnh viện Đại học Y Hà Nội phân nhóm theo tuổi và giới tính được thu thập máu tĩnh mạch để định lượng các xét nghiệm miễn dịch trên máy Cobas 8000.

Kết quả: Khoảng tham chiếu ở nhóm nam của hầu hết các xét nghiệm đều cao hơn nhóm nữ và tương đồng với nhà sản xuất.

Kết luận: Khoảng tham chiếu của 6 thông số Miễn dịch đã được thiết lập và có thể áp dụng trong phòng xét nghiệm Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.

Từ khóa: Giá trị tham chiếu, xét nghiệm Miễn dịch, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Khoảng tham chiếu (KTC) cho các xét nghiệm hóa sinh lâm sàng là một phần quan trọng của thông tin do các phòng thí nghiệm cung cấp để hỗ trợ việc giải thích các kết quả bệnh lý lâm sàng bằng số. Gần 80% quy trình ra quyết định lâm sàng dựa trên thông tin được cung cấp bởi các báo cáo trong phòng thí nghiệm [1]. Kết quả xét nghiệm được đo lường hoặc quan sát trong phòng thí nghiệm từ một người (thường là bệnh nhân) được so sánh với KTC nhằm mục đích đưa ra chẩn đoán y tế, quyết định quản lý điều trị hoặc đánh giá sinh lý khác. Việc cung cấp KTC đáng tin cậy là một nhiệm vụ quan trọng đối với các phòng xét

nghiệm lâm sàng [1], [2], [3]. KTC mô tả sự phân bố điển hình của kết quả được thấy trong một quần thể tham chiếu khỏe mạnh. Chúng được sử dụng như một dữ liệu cơ bản trong các thử nghiệm lâm sàng [4] được coi là điểm chuẩn để so sánh kết quả xét nghiệm của bệnh nhân. Khoảng tham chiếu có thể bị ảnh hưởng bởi nhiều biến số, chẳng hạn như quần thể tham chiếu, phương pháp phòng thí nghiệm, chủng tộc, môi trường địa lý, tình trạng dinh dưỡng, v.v.... Do đó, mỗi phòng thí nghiệm nên thiết lập các KTC của riêng mình và các KTC sinh học cần được xem xét định kỳ, đặc biệt là sự thay đổi xảy ra trong quá trình tiền phân tích hoặc trong quá trình phân tích. Tuy nhiên, việc xây dựng khoảng tham chiếu đòi hỏi phải sàng lọc những người khỏe mạnh làm cá nhân tham chiếu, và quá trình này khá phức tạp, tốn thời gian và kinh phí, khó thực hiện. Dẫn đến sự khan hiếm dữ liệu khoảng tham chiếu ở Việt Nam cho các xét nghiệm miễn dịch phổ biến cho người trưởng thành khỏe mạnh. Do thiếu các giá trị tham chiếu có nguồn gốc địa phương cho các tham số, các bác sĩ lâm sàng sử dụng các giá trị tham chiếu có nguồn gốc khác nhau có thể do nhà sản xuất công bố hoặc tham khảo từ các nghiên cứu trước đó. Khoa Xét nghiệm - Bệnh viện Đại học Y Hà Nội hằng ngày tiếp nhận và xử lý hàng nghìn mẫu bệnh phẩm với số lượng xét nghiệm miễn dịch một ngày khoảng 1000-2000 xét nghiệm. Hiện Khoa Xét nghiệm đang áp dụng KTC của nhà sản xuất hóa chất, việc xây dựng khoảng tham chiếu đặc hiệu cho các xét nghiệm miễn dịch có ý nghĩa rất đặc biệt phục vụ cho việc kiểm tra và chẩn đoán, theo dõi, điều trị và tiên lượng bệnh. Do đó, đề tài này được thực hiện với mục tiêu xây dựng giá trị tham chiếu cho các chỉ số AFP, CA125, CEA, PSA total, FT4, TSH trên hệ thống máy phân tích hóa sinh - miễn dịch tự động Roche Cobas 8000 - Modul Cobas e801 tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội".

ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

7348 người trưởng thành khỏe mạnh (18 - 60

Chịu trách nhiệm: Trịnh Thị Phương Dung

Email: trinhphuongdung@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 24/7/2021

Ngày phản biện: 16/8/2021

Ngày duyệt bài: 06/9/2021

tuổi) kiểm tra sức khỏe định kỳ tại Khoa Xét nghiệm - Bệnh viện Đại học Y Hà Nội được ghi danh vào nghiên cứu. Bảng câu hỏi tiền sử bệnh, khám sức khỏe và xét nghiệm sàng lọc bệnh truyền nhiễm được sử dụng cho những người tham gia nghiên cứu đủ điều kiện được lựa chọn. Tiêu chuẩn loại trừ: Người mắc các bệnh liên quan đến buồng trứng như u nang buồng trứng, ung thư buồng trứng, bệnh về các nội tạng như: dạ dày, ruột, vú, phổi, tuyến tụy, bệnh lý về tuyến tiền liệt như u tiền liệt tuyến, ung thư tiền liệt tuyến, bệnh tuyến giáp và các bệnh gan. Hơn nữa, người đang dùng thuốc, người nghiện rượu mãn tính, người hút thuốc lá, phụ nữ mang thai và cho con bú, và những người có tiền sử vàng da trong vòng 3 tháng và phẫu thuật lớn trong vòng 1 năm cũng bị loại khỏi nghiên cứu.

Phân nhóm: Dựa theo nghiên cứu của Yang và cộng sự năm 2019^[5], đối tượng nghiên cứu được chia nhóm theo tuổi và giới tính.

2. Thiết bị và hóa chất sử dụng

Máy phân tích hóa sinh tự động Roche Cobas 8000 Modul Cobas e801 và kit hóa chất Roche Diagnostic

3. Thời gian nghiên cứu

Từ tháng 6 năm 2019 đến tháng 8 năm 2020.

4. Địa điểm nghiên cứu

Khoa xét nghiệm - Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.

5. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu thực nghiệm trong phòng xét nghiệm.

Thu thập 2ml máu tĩnh mạch của đối tượng nghiên cứu đã phân nhóm vào ống chống đông heparin. Mẫu được ly tâm với tốc độ 3500 vòng/phút (vòng/phút) trong 5 phút để tách huyết tương, bảo quản ở -20°C cho đến khi phân tích.

Nghiên cứu lựa chọn các xét nghiệm miễn dịch AFP, CEA, PSA total, CA 125, FT4, TSH được chỉ định nhiều tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, đồng thời đã đạt tiêu chuẩn ISO 15189:2014 tại Khoa Xét nghiệm - Bệnh viện Đại học Y Hà

Nội, đại diện cho 2 nguyên lý xét nghiệm là Miễn dịch Sandwich và Miễn dịch cạnh tranh. Thiết bị phải được hiệu chuẩn và chạy nội kiểm hàng ngày. Khi kết quả nội kiểm nằm trong khoảng chấp nhận mới tiến hành chạy mẫu phân tích.

Các kết quả thu được sẽ được phát hiện và loại bỏ giá trị ngoại lai bằng phương pháp Tukey. Sử dụng thử nghiệm Kolmogorov-Smirnov để kiểm tra tính chuẩn của bộ dữ liệu. Đối với phân phối chuẩn, giá trị trung bình \bar{X} và độ lệch chuẩn SD được tính toán sau đó khoảng tham chiếu được xác định là $\bar{X} \pm SD$. Phương pháp phi tham số được áp dụng khi bộ dữ liệu không tuân theo phân phối chuẩn. Tất cả các giá trị được sắp xếp theo thứ tự tăng dần. Phân vị thứ 2,5 và phân vị thứ 97,5 được tính tương ứng là giới hạn trên và giới hạn dưới của khoảng tham chiếu^[2].

6. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu tuân thủ theo đạo đức nghiên cứu trong y học. Đối tượng nghiên cứu được giải thích rõ mục đích, ý nghĩa của nghiên cứu và có quyền từ chối tham gia hoặc dừng phỏng vấn khi cần thiết. Các thông tin thu thập từ nghiên cứu được giữ bí mật và chỉ phục vụ cho mục đích nghiên cứu.

KẾT QUẢ

Bảng 8. Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu

| | n | % |
|-----------------|-------------|-------|
| Giới | 7348 | 100 |
| Nam | 4060 | 55,25 |
| Nữ | 3288 | 44,75 |
| Tuổi trung bình | 39,3 ± 11,9 | |
| Nam | 40,01 | |
| Nữ | 39,3 | |

Nhận xét: Trong số 7348 đối tượng tham gia nghiên cứu có 3713 là nam giới chiếm 52,96%. Tuổi trung bình của của những người tham gia nghiên cứu là 39,3 ± 11,9 tuổi. Nam và nữ có độ tuổi trung bình nghiên cứu tương đương nhau và đều ở tầm trung tuổi

Bảng 2. Kết quả giá trị tham chiếu của nhóm xét nghiệm theo giới

| Tên XN | GIỚI | N | Trung bình | SD | 95% CI | KTC |
|-------------------|------|------|------------|-------|--------------|----------------|
| AFP(ng/ml) | Nam | 4060 | 2,659 | 1,029 | 2,627- 2,69 | 1,070- 4,97 |
| | Nữ | 3288 | 2,016 | 0,81 | 1,99-2,04 | 0,91- 4,07 |
| CEA (ng/ml) | Nam | 3056 | 2,138 | 0,957 | 2,103- 2,171 | 0,65- 4,33 |
| | Nữ | 2801 | 1,383 | 0,634 | 1,36- 1,41 | 0,461- 2,840 |
| CA125 (U/mL) | Nữ | 2069 | 13,823 | 5,473 | 13,59- 14,06 | 5,58- 26,6 |
| PSA Total (ng/ml) | Nam | 3819 | 0,822 | 0,359 | 0,81- 0,93 | 0,28- 1,65 |
| FT4 (pmol/l) | Nam | 1307 | 17,037 | 2,062 | 16,92- 17,15 | 12,913- 21,161 |
| | Nữ | 1454 | 15,784 | 1,956 | 15,- 15,89 | 12,1- 19,8 |
| TSH (μU/ml) | Nam | 1237 | 1,715 | 0,716 | 1,675- 1,755 | 0,451- 3,23 |
| | Nữ | 1399 | 1,774 | 0,843 | 1,729- 1,818 | 0,165- 3,56 |

Nhận xét: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nam và nữ trong các chỉ số xét nghiệm miễn dịch ($p < 0,05$). Khoảng tham chiếu của tất cả các xét nghiệm miễn dịch ở nam cao hơn nữ.

Bảng 3. Kết quả giá trị tham chiếu của nhóm xét nghiệm theo tuổi

| TÊN XN | Nhóm tuổi | N | Trung bình | SD | RI | 95%CI | p |
|-------------------|-----------|------|------------|-------|-----------------|-----------------|-------|
| AFP(ng/ml) | 18-29 | 1369 | 1,92 | 0,743 | 0,88 - 3,62 | 1,88 - 1,96 | 0,000 |
| | 30-39 | 2844 | 2,245 | 0,891 | 0,908 - 4,3 | 2,212 - 2,277 | |
| | 40-49 | 1756 | 2,583 | 1,043 | 0,939 - 4,92 | 2,53 - 2,63 | |
| | 50-60 | 1026 | 2,865 | 1,122 | 1,08 - 5,48 | 2,797 - 2,934 | |
| CA125 (U/ml) | 18-29 | 407 | 15,295 | 6,104 | 5,85 - 29,53 | 14,699 - 15,889 | 0,000 |
| | 30-39 | 775 | 14,567 | 5,573 | 6,27 - 27,41 | 14,174 - 14,959 | |
| | 40-49 | 481 | 14,271 | 5,469 | 5,91 - 27,08 | 13,781 - 14,761 | |
| | 50-60 | 309 | 10,618 | 3,784 | 4,94 - 18,9 | 10,195 - 11,042 | |
| CEA (ng/ml) | 18-29 | 961 | 1,575 | 0,741 | 0,491 - 3,23 | 1,528 - 1,622 | 0,000 |
| | 30-39 | 2329 | 1,581 | 0,763 | 0,489 - 3,32 | 1,549 - 1,612 | |
| | 40-49 | 1461 | 1,814 | 0,847 | 0,533 - 3,67 | 1,77 - 1,857 | |
| | 50-60 | 837 | 2,2 | 1,042 | 0,664 - 4,64 | 2,129 - 2,271 | |
| PSA Total (ng/ml) | 18-29 | 615 | 0,806 | 0,331 | 0,3 - 1,6 | 0,789 - 0,842 | 0,000 |
| | 30-39 | 1424 | 0,812 | 0,333 | 0,319 - 1,66 | 0,784 - 0,819 | |
| | 40-49 | 948 | 0,891 | 0,329 | 0,383 - 1,71 | 0,77 - 0,812 | |
| | 50-60 | 645 | 0,954 | 0,402 | 0,417 - 1,77 | 0,823 - 0,885 | |
| FT4 (pmol/l) | 18-29 | 523 | 16,693 | 2,144 | 12,8 - 21,3 | 16,509 - 16,877 | 0,18 |
| | 30-39 | 1281 | 16,495 | 2,102 | 12,6 - 20,7 | 16,38 - 16,611 | |
| | 40-49 | 591 | 16,205 | 2,106 | 11,993 - 20,417 | 16,035 - 16,375 | |
| | 50-60 | 312 | 15,868 | 2,016 | 11,836 - 19,9 | 15,644 - 16,093 | |
| TSH (μ U/ml) | 18-29 | 498 | 1,753 | 0,764 | 0,135 - 3,37 | 1,686 - 1,821 | 0,485 |
| | 30-39 | 1218 | 1,755 | 0,776 | 0,343 - 3,39 | 1,712 - 1,799 | |
| | 40-49 | 569 | 1,637 | 0,761 | 0,204 - 3,3 | 1,575 - 1,699 | |
| | 50-60 | 292 | 1,904 | 0,912 | 0,186 - 4,04 | 1,799 - 2,009 | |

Nhận xét: có sự khác biệt đáng kể ($p < 0,05$) trong các giá trị trung bình của tất cả các xét nghiệm trên hai nhóm tuổi của đối tượng nghiên cứu ngoại trừ FT4 và TSH ($p > 0,05$). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê. Hầu hết kết quả KTC của cả 6 thông số miễn dịch đều tăng dần theo tuổi ngoại trừ CA125 và FT4 ở độ tuổi 50 - 60.

BÀN LUẬN

Khoảng tham chiếu được xác định là khoảng trung tâm 95% các kết quả thu được từ quần thể tham chiếu: Loại bỏ 2,5% phía trên và 2,5% phía dưới khoảng giá trị^[2]. Khoảng tham chiếu rất quan trọng để phân tích diễn giải kết quả, kiểm soát bệnh, chẩn đoán, theo dõi tiến triển và hiệu quả điều trị. Đồng thời nó còn là công cụ quan trọng để xác định các kết quả xét nghiệm bất thường và gợi ý các quyết định trong chăm sóc bệnh nhân^[6]. Nghiên cứu này nhằm mục đích thiết lập các giá trị tham chiếu cho một số xét nghiệm miễn dịch phù hợp với trang thiết bị và phương pháp của phòng xét nghiệm cũng như quần thể người trưởng thành khỏe mạnh tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội. Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trên sáu xét nghiệm miễn dịch và dấu ấn ung thư phổ biến, bao gồm

CA125, AFP, CEA, PSA toàn phần, TSH, FT4. Trong nghiên cứu này, chúng tôi lựa chọn được 7348 người trưởng thành khỏe mạnh đáp ứng đủ các tiêu chuẩn được ghi danh vào nghiên cứu (Bảng 1), có 4060 là nam giới, 3288 là nữ giới. Tỷ lệ nam giới cao hơn so với tỷ lệ nữ giới. Mặc dù số lượng nữ giới và nam giới không tương đương nhau (52,55% so với 44,75%) trong nghiên cứu này, tuy nhiên, số lượng trong mỗi phân nhóm được xác định để thiết lập KTC cho mỗi chất phân tích hoàn toàn đáp ứng yêu cầu của hướng dẫn của CLSI là tối thiểu 120 người. Đối tượng tham gia nghiên cứu của chúng tôi có độ tuổi trung bình ~39,3 tuổi, trong đó tuổi trung bình của nam và nữ lần lượt là 40,01 tuổi và 38,34 tuổi. Những người tham gia nghiên cứu đều là những người trung niên. Trong nghiên cứu này, giới tính và tuổi tác là những yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến mức độ của các giá trị phát hiện. Do đó, chúng tôi phân nhóm theo giới tính và độ tuổi.

Kết quả bảng 2 và bảng 3 thể hiện kết quả giá trị tham chiếu của các xét nghiệm miễn dịch mà chúng tôi xây dựng được theo giới hoặc theo nhóm tuổi. Kết quả bảng 3 có sự khác biệt đáng kể ($p < 0,05$) giữa các giá trị trung bình

của tất cả các xét nghiệm trên tất cả các nhóm tuổi của đối tượng nghiên cứu. Hầu hết kết quả KTC theo nhóm tuổi của 6 thông số xét nghiệm trong nghiên cứu của chúng tôi là thấp hơn so với NSX. Đồng thời kết quả KTC của cả 6 thông số huyết thanh cho thấy một xu hướng tăng dần theo tuổi ngoại trừ CA125 và FT4 ở độ tuổi 50 - 60. Kết quả bảng 2 chỉ ra rằng có sự khác biệt đáng kể giữa khoảng tham chiếu của các xét nghiệm Miễn dịch theo giới tính. Tất cả các khoảng tham chiếu ở nam cao hơn nữ. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các báo cáo trước đây, có sự khác biệt đáng kể đối với phần lớn KTC của các xét nghiệm miễn dịch theo giới tính mặc dù giá trị cao hơn và thấp hơn khác nhau giữa các nghiên cứu cho cả hai giới. Trong nghiên cứu của chúng tôi, hầu hết KTC của các xét nghiệm đều thấp hơn với kết quả nghiên cứu của Yu năm 2019^[7] và nghiên cứu của Yang năm 2019^[5] khi thực hiện thiết lập KTC cho các xét nghiệm miễn dịch ở người dân Trung Quốc.

Trong một nghiên cứu khác, Bjerner và cộng sự^[8] đã báo cáo KTC cho CEA, CA125, AFP trên quần thể người khỏe mạnh ở Bắc Âu. Giới hạn tham chiếu 97,5% trên đối với CEA là 3,59 $\mu\text{g/L}$ ở 50 tuổi và 4,12 $\mu\text{g/L}$ ở 70 tuổi. Các giới hạn tham chiếu trên của AFP là 3,82U/L ở 20 tuổi và 8,70 U/L ở 60 tuổi. Giới hạn tham chiếu trên cho CA125 là 35,8 U/L. Đối với CEA và AFP, Bjerner chỉ thiết lập RI ở hai điểm tuổi, không thể đại diện cho toàn bộ dân số. Trong nghiên cứu của Bjerner, nồng độ CA125 không phụ thuộc vào độ tuổi, khác với nghiên cứu của chúng tôi. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ CA125 trong huyết thanh phụ thuộc vào tuổi và giảm dần theo các nhóm tuổi. Kết quả nghiên cứu của Yang năm 2019 cũng cho kết quả tương tự. Hee-Yeon và cộng sự [9] cũng thực hiện thiết lập các KTC của PSA total, CEA, CA125 ở người trưởng thành Hàn Quốc trong độ tuổi 20–60. Nồng độ cả 3 xét nghiệm đều phụ thuộc vào khoảng tuổi, với PSA total và CEA tăng dần theo các nhóm tuổi, tuy nhiên nồng độ CA125 tăng cao trong độ tuổi 18 - 30 và cao nhất ở độ tuổi 41-50 tuổi, thấp nhất trong độ tuổi 51-60. Kết quả của chúng tôi cũng có sự khác biệt ở các độ tuổi khác nhau tương đồng với nghiên cứu của Hee-Yeon. Tuy nhiên KTC mà chúng tôi xây dựng thấp hơn so với KTC của Hee-Yeon. Sự khác biệt trong dân số nghiên cứu và phương pháp phân tích có thể là nguyên nhân dẫn đến sự khác biệt.

Bên cạnh đó, nghiên cứu của Behbehani [10] đưa ra giới hạn tham chiếu trên đối với CEA là 4,4 g/L ở quần thể người Kuwait khỏe mạnh. Giới hạn tham chiếu của CEA gần với giới hạn

tham chiếu của chúng tôi ở nam thuộc nhóm 31 - 40 tuổi và nữ thuộc nhóm 51 - 60 tuổi. Nghiên cứu của Behbehani cũng chỉ ra không có sự phân biệt giữa người hút thuốc và người không hút thuốc. Người hút thuốc được biết đến từ lâu để thể hiện nồng độ CEA cao hơn.^[11] Các mối quan hệ giữa CEA và sự gia tăng tuổi tác cũng được biết đến.^[12] Hiệu ứng này khá rõ rệt, và được sử dụng trong các nghiên cứu lâm sàng, nồng độ CEA nên được kiểm soát cho cả hút thuốc và độ tuổi của đối tượng nghiên cứu. Tuy nhiên do thời gian ngắn cùng với giới hạn về kinh phí do vậy trong nghiên cứu của chúng tôi chưa đánh giá được KTC có liên quan đến việc hút thuốc. Hy vọng trong tương lai với các nghiên cứu sâu hơn sẽ làm rõ mối tương quan giữa hút thuốc và nồng độ CEA ở Việt Nam.

Nghiên cứu trước đây đã chỉ ra KTC của AFP không có sự khác biệt giữa nam và nữ và tăng nồng độ AFP khi tăng tuổi.^[13] Tuy nhiên, xây dựng KTC cho AFP ở các độ tuổi khác nhau dường như không được thực hiện trong hầu hết các phòng xét nghiệm. Khoảng tham chiếu của AFP mà chúng tôi xây dựng dao động từ 0 đến 5 ng/ml. Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy rằng AFP có liên quan theo tuổi và có xu hướng tăng theo tuổi. Khoảng tham chiếu của AFP mà nghiên cứu của chúng tôi xây dựng cho thấy có sự khác biệt và rộng hơn các nghiên cứu ở trên, đồng thời cho thấy mối quan hệ giữa AFP và tuổi ngày càng cao. Mối quan hệ này khá rõ ràng, và trong các nghiên cứu lâm sàng, nồng độ AFP nên có thể được kiểm soát về độ tuổi của đối tượng.

Nồng độ TSH là xét nghiệm nhạy cảm nhất để phát hiện một cách đáng tin cậy các bất thường về chức năng tuyến giáp và được sử dụng làm xét nghiệm sàng lọc để nghiên cứu chức năng tuyến giáp vì mối quan hệ nghịch đảo log-tuyến tính giữa nồng độ TSH và FT4 trong tuần hoàn.^{[14],[15]} Khoảng tham chiếu cho TSH (0.186 - 4.04 $\mu\text{U/ml}$), FT4 (11.836- 19.9 pmol/l) ở khoảng tuổi 50 - 60 tuổi được tính toán trong nghiên cứu của chúng tôi là thấp hơn như KTC của nhà sản xuất và một số nghiên cứu khác. Các khoảng tham chiếu do nhà sản xuất đề xuất cho TSH (0.27 - 4.2 $\mu\text{U/ml}$), FT4 (12 - 22 pmol/l), được tính toán trên một quần thể người trưởng thành (n = 516, n = 801) không phân theo nhóm tuổi và giới. Khoảng tham chiếu cho TSH cũng đã được xác nhận trong quần thể người Ý là 0,362 - 5,280 $\mu\text{U/ml}$. Nhiều yếu tố có thể ảnh hưởng đến việc thiết lập khoảng tham chiếu của các xét nghiệm chức năng tuyến giáp, chẳng hạn như nhân khẩu học

dân số (bao gồm tuổi, giới tính và dân tộc), tình trạng i-ốt, tình trạng hút thuốc, chỉ số khối cơ thể, sử dụng một số loại thuốc và phương pháp xét nghiệm. Trong nghiên cứu này, chúng tôi quan sát thấy sự khác biệt đáng kể về nồng độ huyết thanh TSH, FT4 giữa nữ và nam, cho thấy rằng giới tính nên được xem xét trong đánh giá chẩn đoán bệnh tuyến giáp ở người dân Việt Nam. Hơn nữa, giá trị khác biệt của TSH và FT4 theo một số khoảng tuổi đã được đánh giá trong nghiên cứu của chúng tôi. Rõ ràng là mối quan hệ giữa TSH và tuổi tác là rất phức tạp và gây tranh cãi. Tuy nhiên, không có sự khác biệt có ý nghĩa về TSH, FT4 giữa các khoảng tuổi khác nhau. Chúng tôi chỉ thấy rằng mức độ FT4 ở những đối tượng có độ tuổi dưới 30 cao hơn đáng kể so với các nhóm khác. Tuy nhiên, theo Benhadi và cộng sự^[15], một mối quan hệ tuyến tính âm được quan sát thấy giữa TSH trong tất cả các giá trị của khoảng tuổi và giá trị TSH trong dân số Ý có xu hướng giảm theo tuổi. Những kết quả mâu thuẫn này có thể được giải thích bằng cách tính đến các điều kiện sinh lý bệnh khác nhau của các cá thể được đăng ký và sự khác biệt lớn giữa các cỡ mẫu. Do TSH là một loại hormone không bền, chỉ một xác định duy nhất có thể là đại diện không đáng tin cậy cho tình trạng tuyến giáp lâu dài, đặc biệt là trong các nghiên cứu lâm sàng bao gồm một số lượng tương đối thấp. Do đó, các đặc điểm lâm sàng và nhân khẩu học của các đối tượng được đưa vào có thể ảnh hưởng mạnh đến kết quả của các nghiên cứu liên quan đến sự phân bố giá trị TSH trong các quần thể tham chiếu. Nghiên cứu trước đây chứng minh rằng FT4 không thay đổi theo tuổi. Những dữ liệu này có thể khó giải thích vì việc đánh giá chức năng tuyến giáp ở người cao tuổi thường phức tạp do tỷ lệ bệnh mãn tính và việc sử dụng thuốc tăng lên. Trong nghiên cứu này, các đối tượng có một hoặc nhiều yếu tố này bị loại trừ. Có bằng chứng cho thấy hormone tuyến giáp hoạt động thấp có thể có lợi ở người cao tuổi. Mức FT4 thấp có liên quan đến khả năng sống sót tốt hơn ở những đối tượng cao tuổi. Mặt khác, ngay cả mức hormone tuyến giáp trong giới hạn bình thường cũng có thể liên quan đến các điểm cuối liên quan đến hormone tuyến giáp. Chính vì vậy, vẫn cần một thử nghiệm lâm sàng đơn giản lớn để xác minh kết quả.

Ngày nay, ung thư tuyến tiền liệt là bệnh ung thư hàng đầu ở nam giới và là nguyên nhân phổ biến thứ hai gây tử vong cho nam giới ở Hoa Kỳ^{[16],[17]}. PSA toàn phần là một xét nghiệm sàng lọc ung thư tuyến tiền liệt ngày càng phổ

biến^{[18],[29]}. Tầm quan trọng của PSA toàn phần được coi như chất chỉ điểm khối u trong đánh giá bệnh nhân có nguy cơ ung thư tuyến tiền liệt đã được ghi nhận. Nghiên cứu này rất có giá trị nhằm thiết lập phạm vi tham chiếu của PSA toàn phần ở nam giới Việt Nam giúp chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt (UTTTL) ở nam giới. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy rằng mức PSA toàn phần có liên quan đến việc gia tăng các nhóm tuổi. Mặc dù, nhiều báo cáo đưa ra gia giá trị PSA toàn phần huyết thanh là 4ng/ml đã được chấp nhận là phạm vi tham chiếu của PSA toàn phần huyết thanh cho tất cả các nhóm tuổi^[4]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, các đối tượng được chia thành 4 nhóm tuổi: 18 - 30, 31-39, 40 - 49 và 50 - 60 tuổi. Có hai phát hiện quan trọng của nghiên cứu này: (i) phân vị thứ 95 của mức PSA huyết thanh ở nam giới khỏe mạnh là 0,93ng/ml, thấp hơn so với các báo cáo của những người khác và (ii) có sự gia tăng dần giá trị trung bình và KTC 95% tương ứng với sự tăng các nhóm tuổi. Khoảng tham chiếu của mức PSA huyết thanh tăng theo nhóm tuổi đang tăng lên. Các tác giả cho rằng sự biến đổi của mức PSA huyết thanh có thể là do tính nhạy cảm di truyền liên quan đến các yếu tố di truyền hoặc các yếu tố khác ảnh hưởng đến mức PSA huyết thanh. Sự gia tăng mức PSA huyết thanh theo nhóm tuổi đang tăng lên được xác định rõ ràng. Tuổi tác là một yếu tố nguy cơ chính của ung thư tuyến tiền liệt. Các tác giả đã chỉ ra rằng giá trị PSA khác nhau ở các khu vực địa lý khác nhau và có sự khác biệt theo độ tuổi và dân tộc. Đàn ông da đen và da trắng có giá trị PSA cao nhất trên thế giới, trong khi giá trị PSA thấp hơn ở đàn ông châu Á và Ả Rập và cao hơn ở đàn ông châu Âu. Các tác giả đã đề cập đúng về sự khác biệt của khoảng tham chiếu chuẩn của mức PSA huyết thanh ở nam giới Ấn Độ không mắc bệnh tuyến tiền liệt và các giá trị đang sử dụng là khoảng tham chiếu được báo cáo trong y văn thế giới. Do đó, phạm vi tham chiếu tiêu chuẩn (4ng/ml) cho PSA huyết thanh có thể không áp dụng cho nam giới Việt Nam. Trước đây, hầu hết các bác sĩ tiết niệu đều coi mức PSA là 4,0 ng/ml và thấp hơn là bình thường. Do đó, nếu một người đàn ông có mức PSA trên 4,0 ng/ml, các bác sĩ thường khuyên nên làm sinh thiết tuyến tiền liệt để xác định xem có bị ung thư tuyến tiền liệt hay không. Trên thực tế cho thấy một số đàn ông có mức PSA dưới 4,0 ng/ml bị ung thư tuyến tiền liệt và nhiều người đàn ông có nồng độ cao hơn không bị ung thư tuyến tiền liệt. Ví dụ, mức PSA của một người đàn ông thường tăng nếu anh ta bị

viêm tuyến tiền liệt hoặc nhiễm trùng đường tiết niệu. Sinh thiết tuyến tiền liệt và phẫu thuật tuyến tiền liệt cũng có thể thay đổi mức PSA. Ngược lại, một số loại thuốc bao gồm Finasteride và dutasteride, được sử dụng để điều trị tăng sản tuyến tiền liệt lành tính làm giảm mức PSA. Mức PSA cũng có thể thay đổi giữa các phòng xét nghiệm khác nhau. Hiện nay tại Việt Nam, chưa có bất kỳ báo cáo nào cung cấp khoảng tham chiếu của PSA huyết thanh cho nam giới khỏe mạnh. Đây là nghiên cứu đầu tiên xây dựng các giá trị tham chiếu PSA toàn phần ở nam giới trưởng thành khỏe mạnh được phân loại dựa trên độ tuổi. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi chưa có thông tin phát hiện thăm khám qua trực tràng/siêu âm về kích thước hoặc bất thường của tuyến tiền liệt và không có sinh thiết tuyến tiền liệt nào được thực hiện để chứng minh rằng những người tham gia không bị ung thư.

KẾT LUẬN

Khoảng tham chiếu của 6 xét nghiệm miễn dịch AFP, CA125, CEA, PSA total, FT4, TSH của Khoa Xét nghiệm, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội đã được xây dựng, có khả năng hữu ích trong chẩn đoán, quản lý và theo dõi tiến triển bệnh. Cần mở rộng nghiên cứu hơn nữa để xây dựng được khoảng giá trị tham chiếu cho người dân Việt Nam.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Katayev A, Balciza C, Seccombe DW.** Establishing reference intervals for clinical laboratory test results: is there a better way? *Am J Clin Pathol.* 2010; 133(2):180 - 186.
2. **Clinical and Laboratory Standards Institute.** Defining, Establishing and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory: Approved Guideline. 2010.
3. **Li S, Liwen L, Mo Z,** et al. Reference values for serum ferritin in Chinese Han ethnic males: Results from a Chinese male population survey. *Clin Biochem.* 2011; 44:1325 - 1328.
4. **Segolodi TM, Henderson FL, Rose CE,** et al. Normal Laboratory Reference Intervals among Healthy Adults Screened for a HIV Pre-Exposure Prophylaxis Clinical Trial in Botswana. *PLOS ONE.* 2014; 9(4):e93034.
5. **Yang J, Tang A, Ma J, Sun X, Ming L.** The reference intervals for CA125, CA15-3, CA19-9, CA72-4, AFP, CEA, NSE and CYFRA21-1. *Scand J Clin Lab Invest.* 2019; 79:1 - 4.
6. **Saathoff E., Schneider P., Kleinfeldt V.,** et al. (2008). Laboratory reference values for healthy adults from southern Tanzania. *Trop Med Int Health,* 13(5), 612 - 625.
7. **Yu H.** Reference intervals for gastrointestinal tumor markers (AFP, CEA, CA199

and CA724) in healthy adults of Han nationality in Chongqing by Roche ECLIA system. *Scand J Clin Lab Invest.* 2019; 79(7):484 - 490.

8. **Bjerner J, Høgetveit A, Akselberg KW,** et al. Reference intervals for carcinoembryonic antigen (CEA), CA125, MUC1, Alfa-foeto-protein (AFP), neuron-specific enolase (NSE) and CA19.9 from the NORIP study. *Scand J Clin Lab Invest.* 2008; 68(8):703 - 713.

9. **Woo H-Y, Kim YJ, Park H.** [Establishment of reference intervals of tumor markers in Korean adults]. *Korean J Lab Med.* 2008; 28(3):179 - 184.

10. **Behbehani AI, Mathew A, Farghaly M, van Dalen A.** Reference levels of the tumor markers carcinoembryonic antigen, the carbohydrate antigens 19-9 and 72-4, and cytokeratin fragment 19 using the Elecsys Relecsys 1010 analyzer in a normal population in Kuwait. The importance of the determination of local reference levels. *Int J Biol Markers.* 2002; 17(1):67 - 70.

11. **Stevens D, Mackay I, Group BPS.** Increased carcinoembryonic antigen in heavy cigarette smoker. *The Lancet.* 1973; 302(7840):1238 - 1239.

12. **Alexander JC, Silverman NA, Chretien PB.** Effect of Age and Cigarette Smoking on Carcinoembryonic Antigen Levels. *JAMA.* 1976; 235(18):1975 - 1979.

13. **Ball D, Rose E, Alpert E.** Alpha-fetoprotein levels in normal adults. *Am J Med Sci.* 1992; 303(3):157 - 159.

14. **Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B,** et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2003; 13(1):3 - 126.

15. **Benhadi N, Fliers E, Visser TJ, Reitsma JB, Wiersinga WM.** Pilot study on the assessment of the setpoint of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in healthy volunteers. *Eur J Endocrinol.* 2010; 162(2):323 - 329.

16. **Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA.** Cancer statistics, 1996. *CA Cancer J Clin.* 1996; 46(1):5 - 27.

17. **Sawyer R, Berman JJ, Borkowski A, Moore GW.** Elevated prostate-specific antigen levels in black men and white men. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* 1996; 9(11):1029 - 1032.

18. **Berman JJ, Moore GW, Alonzoza EL, Brown LA.** Prostate-specific antigen screening for prostate cancer: no reduction in Gleason scores. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* 1994; 7(4):487 - 489.

19. Effects of Aging and Ethnicity on Serum Free Prostate Specific Antigen. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2011; 12(10): 2509 - 2512.