

# SẢN XUẤT THỬ NGHIỆM MẪU NGOẠI KIỂM NƯỚC TIỂU ĐỊNH LƯỢNG DẠNG LÔNG CHO XÉT NGHIỆM ALBUMIN NIỆU VÀ PROTEIN NIỆU

Lê Vũ Huyền Trang<sup>✉</sup>, Nguyễn Trần Phương, Nguyễn Thị Dinh, Ngô Diệu Hoa, Nguyễn Quỳnh Giao, Phạm Thị Hương Trang  
Trường Đại học Y Hà Nội

Tại Việt Nam, mẫu ngoại kiểm nước tiểu định lượng chủ yếu phụ thuộc nhập khẩu với chi phí cao và chưa phù hợp nhu cầu thực tế vốn chỉ tập trung chủ yếu vào albumin và protein niệu. Nghiên cứu này được thực hiện thử nghiệm trong phòng thí nghiệm, sản xuất mẫu ngoại kiểm dạng lông cho xét nghiệm albumin và protein niệu, chất lượng mẫu được đánh giá theo tiêu chuẩn ISO 13528:2022. Kết quả: Ba lô mẫu được tạo ra với nồng độ albumin là 43; 180; 387 mg/L và protein là 0,08; 0,22; 0,42 g/L, bao phủ các mức quyết định lâm sàng. Các lô mẫu đạt độ đồng nhất, độ ổn định vận chuyển và ổn định dài hạn trong 8 tuần ở 2 - 8°C. Nghiên cứu chứng minh tính khả thi của việc sản xuất mẫu ngoại kiểm nước tiểu định lượng trong nước, đáp ứng tiêu chuẩn quốc tế và có tiềm năng ứng dụng thực tế.

**Từ khóa:** Mẫu ngoại kiểm, albumin niệu, protein niệu.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay, bệnh thận mạn là một gánh nặng y tế toàn cầu, với số người mắc tăng nhanh từ 378 triệu năm 1990 lên 788 triệu năm 2023.<sup>1</sup> Theo hướng dẫn của KDIGO và Bộ Y tế Việt Nam, bệnh thận mạn được chẩn đoán khi có bất kỳ tiêu chí được liệt kê trong tiêu chuẩn tồn tại từ 3 tháng trở lên, trong đó có: albumin niệu  $\geq 30$  mg/24h hoặc protein niệu  $\geq 150$  mg/24h.<sup>2,3</sup> Kiểm soát chất lượng cho 2 xét nghiệm này, trong đó có ngoại kiểm, là một hoạt động quan trọng. Ngoại kiểm giúp đánh giá khách quan năng lực của các phòng xét nghiệm thông qua so sánh liên phòng.<sup>4,5</sup> Hơn nữa, tham gia chương trình ngoại kiểm không chỉ là yêu cầu bắt buộc của các tổ chức công nhận quốc tế (ISO 15189, CAP...) mà còn phù hợp với quy định của Bộ Y tế Việt Nam (Tiêu chí đánh giá mức chất lượng phòng xét nghiệm y học theo

Quyết định 2429/QĐ-BYT). Đáng chú ý, albumin niệu thuộc danh mục xét nghiệm áp dụng để liên thông, công nhận kết quả xét nghiệm theo Quyết định số 3148/QĐ-BYT, qua đó càng nhấn mạnh sự cần thiết của việc triển khai và duy trì hoạt động ngoại kiểm trong thực hành xét nghiệm lâm sàng.

Tại Việt Nam, hoạt động ngoại kiểm đã được triển khai rộng rãi, tuy nhiên nguồn mẫu ngoại kiểm nước tiểu định lượng vẫn chủ yếu phụ thuộc vào các tổ chức quốc tế như RIQAS, EQAS, RCPA, CAP... Các bộ mẫu nhập khẩu có chi phí cao, bao gồm đa dạng các chất phân tích nhưng không phù hợp với nhu cầu thực tế của Việt Nam, gây lãng phí nguồn lực. Dữ liệu của Trung tâm Kiểm chuẩn chất lượng xét nghiệm y học - Trường Đại học Y Hà Nội cho thấy, 100% các phòng xét nghiệm tại Việt Nam tham gia ngoại kiểm cho ít nhất một trong hai xét nghiệm albumin niệu và/hoặc protein niệu, tỷ lệ tham gia cho các xét nghiệm khác rất ít.<sup>6</sup> Theo định hướng của Chính phủ tại Quyết định 316/QĐ-TTg (Đề án tăng cường năng lực hệ thống quản lý chất lượng xét nghiệm y học giai

Tác giả liên hệ: Lê Vũ Huyền Trang

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: levuhuyentrang@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 07/04/2026

Ngày được chấp nhận: 28/04/2026

đoạn 2016 – 2025), việc tự chủ sản xuất mẫu ngoại kiểm trong nước là một yêu cầu quan trọng. Tuy nhiên, đến nay chưa có nghiên cứu hệ thống về sản xuất mẫu ngoại kiểm nước tiểu định lượng tại Việt Nam, đặc biệt là bộ mẫu tối ưu theo nhu cầu thực tế chỉ gồm 2 chất phân tích chính là albumin và protein niệu.

Các mẫu ngoại kiểm nước tiểu định lượng quốc tế thường được sản xuất ở một trong hai dạng tùy thuộc nhà cung cấp, bao gồm dạng đông khô (Randox, RCPA, Biorad...) và dạng lỏng (CAP, API, WSLH...). Mẫu đông khô có độ ổn định tốt hơn, tuy nhiên đòi hỏi sự chuẩn hóa trong quy trình chia mẫu và đông khô để đạt độ đồng nhất giữa các lọ mẫu. Mẫu dạng lỏng giúp đơn giản hóa quy trình sản xuất, không đòi hỏi hệ thống đông khô chuyên dụng với chi phí đầu tư và vận hành cao, thuận lợi cho việc chuẩn hóa quy trình sản xuất và mở rộng quy mô. Đồng thời, việc tránh bước hoàn nguyên giúp giảm thêm một nguồn biến thiên kỹ thuật trong đánh giá độ đồng nhất và độ ổn định của mẫu theo yêu cầu của các tiêu chuẩn quốc tế (ISO 13528, ISO 17043).<sup>7,8</sup>

Xuất phát từ nhu cầu thực tiễn và những thách thức nêu trên, chúng tôi bước đầu thực hiện thử nghiệm với mục tiêu: Hoàn thiện quy trình sản xuất mẫu ngoại kiểm nước tiểu định lượng dạng lỏng cho xét nghiệm albumin và protein niệu, đánh giá chất lượng mẫu theo tiêu chuẩn ISO 13528:2022 và khả năng ứng dụng thực tế.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Đối tượng

- Vật liệu nghiên cứu: Mẫu nước tiểu từ người hiến tình nguyện.
- Tiêu chuẩn lựa chọn người hiến nước tiểu: người khỏe mạnh  $\geq 18$  tuổi.
- Tiêu chuẩn loại trừ người hiến nước tiểu: phụ nữ có thai hoặc trong thời kỳ hành kinh; người mắc các bệnh HIV, viêm gan B hoặc

C, nhiễm khuẩn tiết niệu, các bệnh lý cấp tính khác.

### 2. Phương pháp

**Thiết kế nghiên cứu:** nghiên cứu thử nghiệm trong phòng thí nghiệm, sản xuất mẫu ngoại kiểm cho xét nghiệm albumin niệu và protein niệu.

**Thời gian nghiên cứu:** Từ tháng 01/2026 - 04/2026

**Địa điểm nghiên cứu:** Trung tâm Kiểm chuẩn chất lượng xét nghiệm y học - Trường Đại Học Y Hà Nội, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.

**Các biến số/chỉ số nghiên cứu:** nồng độ albumin niệu (mg/L), nồng độ protein niệu (g/L), chất lượng của mẫu ngoại kiểm (độ đồng nhất, độ ổn định vận chuyển, độ ổn định dài hạn).

#### **Một số quy trình thực hiện**

- Thu thập mẫu nước tiểu từ người hiến tình nguyện: mỗi lần thử nghiệm, thu thập tối thiểu 200 mL nước tiểu từ một người hoặc gộp từ nhiều người (nếu cần), bảo quản ngay ở 2 - 8°C và sử dụng trong vòng 4 giờ.

- Thiết kế nồng độ: bổ sung thêm HSA (Human Serum Albumin) để tạo các mức nồng độ ở mức A2 và A3 theo phân loại KDIGO và Bộ Y tế Việt Nam.<sup>2,3</sup>

- Phân phối mẫu: bổ sung chất bảo quản Natri azid (NaN<sub>3</sub>) và trộn đều; chia 1 mL/ống mẫu, 50 ống mẫu/mức. Sau đó mẫu được bảo quản ở 2 - 8°C.

- Phương pháp đo nồng độ các chất: thực hiện trên máy Cobas c502 với phương pháp miễn dịch đo độ đục cho albumin niệu và đo độ đục cho protein niệu. Xét nghiệm được hiệu chuẩn theo đúng khuyến cáo của nhà sản xuất và nội kiểm hàng ngày.

- **Đánh giá chất lượng của mẫu theo tiêu chuẩn ISO 13528:2022, cụ thể như sau:**

+ Độ đồng nhất: thực hiện tại thời điểm T0 (sau khi sản xuất mẫu 1 - 5 ngày). Lấy ngẫu nhiên 10 ống mẫu/mức và xét nghiệm lặp lại 2 lần, loại bỏ giá trị ngoại lai bằng Cochran's C

test. Tính độ lệch chuẩn trong mẫu ( $S_w$ ) và độ lệch chuẩn giữa các mẫu ( $S_s$ ). Độ đồng nhất đạt khi thỏa mãn 1 trong 2 tiêu chí sau:

Tiêu chuẩn cơ bản:  $S_s \leq 0,3 \sigma_{PT}$

Tiêu chuẩn mở rộng:

$$S_s \leq \sqrt{F_1 \times (0,3\sigma_{PT})^2 + F_2 \times S_w^2}$$

Trong đó:

$\sigma_{PT}$  là độ lệch chuẩn trong đánh giá thành thạo:  $\sigma_{PT} = TE_a$  (%) giá trị đích / 100

Giá trị đích của mỗi mức nồng độ được tính bằng là giá trị trung bình của 20 kết quả chạy đồng nhất cho mỗi mức.

Nguồn $TE_a$	RIQAS (Anh) <sup>6</sup>	RCPA (Úc) <sup>9</sup>
Albumin niệu	9,3%	20%
Protein niệu	12,5%	10%

Với thử nghiệm đánh giá độ đồng nhất 10 mẫu/mức x 2 lần lặp lại/mẫu, hệ số  $F_1 = 1,88$  và  $F_2 = 1,01$  tương ứng với 95% khoảng tin cậy.

+ Độ ổn định vận chuyển: lấy ngẫu nhiên 4 ống mẫu/mức, trong đó 2 ống chứng bảo quản ở 2 - 8°C và 2 ống mô phỏng điều kiện vận chuyển (thùng vận chuyển chứa mẫu và 5 túi đá gel, được đặt trong điều kiện nhiệt độ phòng, để nhiệt kế đầu dò bên trong thùng theo dõi nhiệt độ). Sau 72 giờ, cho mẫu vận chuyển vào bảo quản ở 2 - 8°C. Sau 3 ngày, lấy tất cả các mẫu ra xét nghiệm lặp lại 2 lần. Tính độ lệch Bias giữa mẫu chứng (c) và mẫu vận chuyển (v).

+ Độ ổn định dài hạn: từ thời điểm  $T_0$ , cách mỗi tuần thực hiện đánh giá 1 lần ( $T_i$ ). Lấy ngẫu nhiên 2 ống mẫu/mức và xét nghiệm lặp lại 2 lần. Tính độ lệch Bias giữa thời điểm  $T_i$  với thời điểm  $T_0$ .

Độ ổn định vận chuyển và độ ổn định dài hạn đạt khi thỏa mãn 1 trong 2 tiêu chí sau:

Tiêu chuẩn cơ bản:  $|Bias| \leq 0,3 \sigma_{PT}$

Tiêu chuẩn mở rộng:

$$|Bias| \leq 0,3 \sigma_{PT} + 2 \times \sqrt{U_c^2 + U_v^2}$$

(ổn định vận chuyển)

$$|Bias| \leq 0,3 \sigma_{PT} + 2 \times \sqrt{U_{T_0}^2 + U_{T_i}^2}$$

(ổn định dài hạn)

Trong đó:

$\sigma_{PT}$  được xác định tương tự như trong đánh giá độ đồng nhất

$U$  là độ không đảm bảo đo trong thử nghiệm thành thạo, được tính bằng công thức:  $U = SD/\sqrt{n}$  (với  $n$  là số lượng kết quả).

2 là hệ số bao phủ cho độ không đảm bảo đo mở rộng của sự khác biệt, cung cấp độ tin cậy 95%.

### Thống kê và xử lý số liệu

Tất cả số liệu được nhập và xử lý thống kê bằng phần mềm Microsoft Office Excel 365.

### 3. Đạo đức nghiên cứu

Mẫu nước tiểu được thu thập từ người hiến tình nguyện, chỉ sử dụng cho mục đích nghiên cứu. Các thông tin, kết quả nghiên cứu đảm bảo tính trung thực, khách quan. Nhóm nghiên cứu cam kết không có xung đột lợi ích liên quan đến kết quả của nghiên cứu này.

## III. KẾT QUẢ

### 1. Quy trình sản xuất mẫu ngoại kiểm nước tiểu định lượng

Quy trình sản xuất gồm 8 bước thực hiện:

- Thu thập  $V_1$  (mL) mẫu nước tiểu bình thường.

- Pha HSA 1% (10 g/L).

- Bổ sung  $V_2$  (mL) HSA 1% để tạo mức nồng độ Albumin ( $C_{Alb}$ ) dự kiến:

$$- V_2 \text{ (mL)} = C_{Alb} \text{ (mg/L)} \times V_1 \text{ (mL)} / 10^4$$

- Kiểm tra nồng độ mẫu.

- Bổ sung Natri azid ( $NaN_3$ ) tỷ lệ 1% (w/v).

- Trộn đều bằng máy khuấy từ trong vòng 5 phút.

- Chia 1mL mẫu vào mỗi ống chứa mẫu và đóng chặt nắp.

- Bảo quản các ống chứa mẫu ở 2 - 8°C.

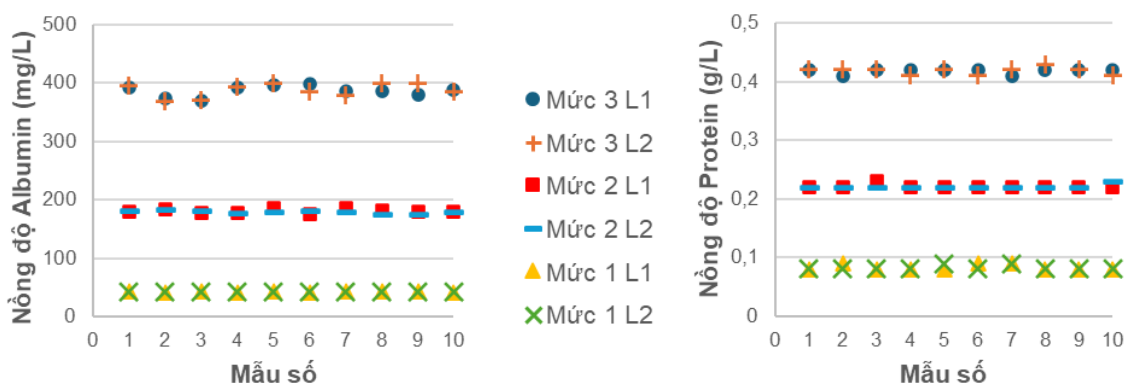
Sản phẩm thu được các ống mẫu thể tích 1 mL, màu vàng nhạt, trong suốt, không vẩn đục.

**Bảng 1. Nồng độ dự kiến và thực tế của mẫu**

Mức	Thiết kế thử nghiệm	Nồng độ	Albumin (mg/L)	Protein (g/L)
1	100 mL nước tiểu nền + 0,5 mL HSA 1%	Dự kiến	50	-
		Thực tế	43	0,08
2	100 mL nước tiểu nền + 2 mL HSA 1%	Dự kiến	200	-
		Thực tế	180	0,22
3	100 mL nước tiểu nền + 4 mL HSA 1%	Dự kiến	400	-
		Thực tế	387	0,42

Nồng độ albumin thực tế đo được ở các mẫu thấp hơn và gần bằng nồng độ dự kiến theo tỷ lệ bổ sung HSA 1%.

**2. Đánh giá chất lượng mẫu**



**Biểu đồ 1. Nồng độ các mẫu chạy độ đồng nhất**

Các giá trị được kiểm định bằng Cochran's C test, kết quả cho thấy không có giá trị ngoại lai, phù hợp sử dụng để đánh giá độ đồng nhất.

**Bảng 2. Kết quả đánh giá độ đồng nhất**

Mức	Xét nghiệm	Albumin niệu (mg/L)		Protein niệu (g/L)	
	Nguồn TE <sub>a</sub>	RIQAS	RCPA	RIQAS	RCPA
1	Mean	42,99		0,08	
	S <sub>s</sub>	0,233		0,003	
	Tiêu chuẩn cơ bản	1,199	2,579	0,003	0,002
	Tiêu chuẩn mở rộng	1,68	3,553	0,006	0,005
	Đánh giá	Đ	Đ	Đ	Đ*

Mức	Xét nghiệm	Albumin niệu (mg/L)		Protein niệu (g/L)	
	Nguồn TE <sub>a</sub>	RIQAS	RCPA	RIQAS	RCPA
2	Mean	180,31		0,22	
	S <sub>s</sub>	2,178		0,002	
	Tiêu chuẩn cơ bản	5,031	10,819	0,008	0,007
	Tiêu chuẩn mở rộng	7,454	15,101	0,012	0,01
	Đánh giá	Đ	Đ	Đ	Đ
	Mean	386,68		0,42	
3	S <sub>s</sub>	9,433		0,004	
	Tiêu chuẩn cơ bản	10,788	23,201	0,016	0,03
	Tiêu chuẩn mở rộng	16,27	32,525	0,022	0,042
	Đánh giá	Đ	Đ	Đ	Đ

Albumin và protein niệu đạt độ đồng nhất ở cả 3 mức nồng độ. Ở mức 1, protein niệu đạt độ đồng nhất khi so sánh với tiêu chuẩn mở rộng (nguồn TE<sub>a</sub> của RCPA).

Điều kiện vận chuyển được mô phỏng trong

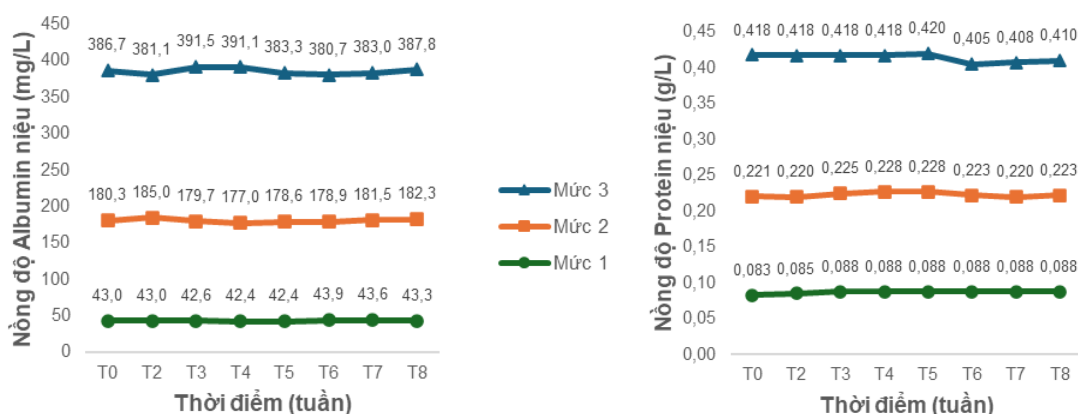
vòng 72h, nhiệt độ trong thùng vận chuyển mẫu tăng dần theo thời gian từ 4°C (ban đầu) lên 23°C (thời điểm lấy mẫu ra khỏi thùng). Sau đó mẫu được đánh giá độ ổn định vận chuyển và cho kết quả như sau:

**Bảng 3. Kết quả đánh giá độ ổn định vận chuyển**

Mức	Xét nghiệm	Albumin niệu (mg/L)		Protein niệu (g/L)	
	Nguồn TE <sub>a</sub>	RIQAS	RCPA	RIQAS	RCPA
1	Mean <sub>c</sub>	42,575		0,09	
	Mean <sub>v</sub>	43,05		0,0825	
	Bias	0,475		0,0075	
	Tiêu chuẩn cơ bản	1,188	2,555	0,003	0,003
	Tiêu chuẩn mở rộng	1,94	3,307	0,008	0,008
	Đánh giá	Đ	Đ	Đ*	Đ*
	Mean <sub>c</sub>	179,675		0,225	
2	Mean <sub>v</sub>	179,025		0,2225	
	Bias	0,65		0,0025	
	Tiêu chuẩn cơ bản	5,013	10,781	0,008	0,007
	Tiêu chuẩn mở rộng	9,649	15,416	0,016	0,014
	Đánh giá	Đ	Đ	Đ	Đ

Mức	Xét nghiệm	Albumin niệu (mg/L)		Protein niệu (g/L)	
	Nguồn TE <sub>a</sub>	RIQAS	RCPA	RIQAS	RCPA
3	Mean <sub>c</sub>	391,475		0,4175	
	Mean <sub>v</sub>	390,15		0,415	
	Bias	1,325		0,0025	
	Tiêu chuẩn cơ bản	10,922	23,489	0,016	0,013
	Tiêu chuẩn mở rộng	16,162	28,728	0,023	0,02
	Đánh giá	Đ	Đ	Đ	Đ

Albumin và protein niệu đạt độ ổn định vận chuyển ở cả 3 mức nồng độ. Ở mức 1, protein niệu ổn định khi so sánh với tiêu chuẩn mở rộng (cả 2 nguồn TE<sub>a</sub>).



**Biểu đồ 2. Nồng độ trung bình của các mức theo thời gian**

Sau 8 tuần bảo quản ở 2-8°C, nồng độ trung bình của các mức có sự dao động tương đối nhỏ. Tác động của những sự thay đổi này đến độ ổn định dài hạn của mẫu được đánh giá ở bảng 4.

**Bảng 4. Kết quả đánh giá độ ổn định dài hạn ở 2 - 8°C**

Nguồn TE <sub>a</sub>	Mức	Độ ổn định dài hạn qua các thời điểm													
		Albumin niệu							Protein niệu						
		T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8
RIQAS	1	Đ	Đ	Đ	Đ	Đ	Đ	Đ	Đ	Đ*	Đ*	Đ*	Đ*	Đ*	Đ*
	2	Đ	Đ	Đ	Đ	Đ	Đ	Đ	Đ	Đ	Đ	Đ	Đ	Đ	Đ
	3	Đ	Đ	Đ	Đ	Đ	Đ	Đ	Đ	Đ	Đ	Đ	Đ	Đ	Đ
RCPA	1	Đ	Đ	Đ	Đ	Đ	Đ	Đ	Đ*	Đ*	Đ*	Đ*	Đ*	Đ*	Đ*
	2	Đ	Đ	Đ	Đ	Đ	Đ	Đ	Đ	Đ	Đ	Đ	Đ	Đ	Đ
	3	Đ	Đ	Đ	Đ	Đ	Đ	Đ	Đ	Đ	Đ	Đ	Đ	Đ	Đ

Albumin và protein niệu ổn định sau 8 tuần ở cả 3 mức nồng độ. Ở mức 1, protein niệu ổn định sau 8 tuần khi so sánh với tiêu chuẩn mở rộng (cả 2 nguồn TE<sub>a</sub>).

#### IV. BÀN LUẬN

Mẫu ngoại kiểm cần có tính tương đồng cao với mẫu bệnh phẩm thực và bao phủ được các mức quyết định lâm sàng quan trọng.<sup>10</sup> Các tổ chức ngoại kiểm lớn trên thế giới như RIQAS, EQAS, RCPA, CAP... đều sử dụng mẫu có nguồn gốc từ nước tiểu người, trong đó phần lớn ở dạng đông khô, một số ở dạng lỏng. Việc sử dụng nước tiểu người làm chất nền giúp đảm bảo mẫu phản ánh đầy đủ các đặc tính của nước tiểu tự nhiên. Tạo các mức nồng độ mục tiêu cho từng chất phân tích là bước then chốt và có thể thực hiện bằng nhiều kỹ thuật khác nhau. Để tăng nồng độ, hai cách tiếp cận thường được sử dụng là (i) bổ sung hóa chất tinh khiết hoặc các chế phẩm có chứa chất phân tích vào mẫu nền và (ii) cô đặc mẫu. Để giảm nồng độ, mẫu có thể được pha loãng bằng nước cất hoặc bằng mẫu nền có nồng độ thấp.<sup>10,11</sup> Việc lựa chọn phương pháp điều chỉnh nồng độ cần được cân nhắc giữa độ chính xác của mức nồng độ đạt được, tính toàn vẹn của nền mẫu và khả năng đảm bảo độ đồng nhất, độ ổn định.

Theo hướng dẫn của KDIGO và Bộ Y tế Việt Nam, các xét nghiệm nước tiểu định lượng được phân thành ba mức A1, A2 và A3: albumin niệu lần lượt là < 30, 30 - 300 và > 300 mg/24h; protein niệu là < 150, 150 - 500 và > 500 mg/24h.<sup>2,3</sup> Nghiên cứu của chúng tôi sử dụng nước tiểu người bình thường làm nền, kết hợp bổ sung albumin huyết thanh người (HSA, độ tinh khiết > 95%), cách thức này giúp kiểm soát chính xác nồng độ albumin, giảm biến thiên nền mẫu. Ba lô mẫu đã được sản xuất với các mức nồng độ bao phủ các ngưỡng quyết định lâm sàng và tương đồng với thiết

kế của các chương trình ngoại kiểm quốc tế như RIQAS (albumin 20 - 400 mg/L; protein 0,1 - 0,4 g/L).<sup>6</sup> Tuy nhiên, nền mẫu này có thể chưa phản ánh đầy đủ độ phức tạp của nước tiểu bệnh lý (chứa nhiều loại protein, các chất nhiễu sinh học...) nên có thể ảnh hưởng khác nhau với các phương pháp đo khác nhau. Vì vậy, dù thuận lợi cho chuẩn hóa sản xuất, nền mẫu nghiên cứu chưa thể hiện hết được hiệu ứng ma trận khi áp dụng trên đa dạng thiết bị trong thực tế.

Theo các tiêu chuẩn ISO 17043:2023 và ISO 13528:2022, mẫu ngoại kiểm cần đáp ứng các yêu cầu về độ đồng nhất (homogeneity) và độ ổn định (stability), đánh giá bằng tiêu chí được xây dựng dựa trên TE<sub>a</sub>.<sup>7,8</sup> Tuy nhiên, hiện nay TE<sub>a</sub> cho hai xét nghiệm này không có sự thống nhất giữa các tổ chức ngoại kiểm. Các giá trị được công bố dao động trong khoảng 9,3 - 30% đối với albumin niệu và 10 - 12,5% đối với protein niệu. Sự khác biệt này là do các tổ chức ngoại kiểm xây dựng TE<sub>a</sub> dựa trên những nền tảng khác nhau như mục tiêu chất lượng lâm sàng, dữ liệu hiệu năng phương pháp, hoặc kinh nghiệm vận hành chương trình ngoại kiểm qua nhiều năm.

Theo hướng dẫn của KDIGO, hệ số biến thiên phân tích (CV) của phương pháp đo lường albumin niệu nên < 15%.<sup>3</sup> Nghiên cứu của chúng tôi lựa chọn TE<sub>a</sub> của albumin và protein niệu từ hai nguồn uy tín là RIQAS (9,3% và 12,5%) và RCPA (20% và 10%).<sup>6,9</sup> Các giá trị này đều đáp ứng mục tiêu lâm sàng của KDIGO (0,3  $\sigma_{PT}$  < 15%). Việc sử dụng đồng thời hai bộ TE<sub>a</sub> trong giai đoạn nghiên cứu nhằm kiểm tra mức độ phù hợp của mẫu sản xuất trong các bối cảnh đánh giá khác nhau, từ nghiêm ngặt đến thực tiễn; đồng thời cung cấp cơ sở dữ liệu cho việc lựa chọn TE<sub>a</sub> phù hợp khi triển khai chính thức chương trình ngoại kiểm trong nước. Từ đó, TE<sub>a</sub> dự kiến áp dụng sẽ được lựa chọn nhằm đảm bảo ý nghĩa lâm sàng của

sai số xét nghiệm, phù hợp với mặt bằng hiệu năng phương pháp của các phòng xét nghiệm tại Việt Nam và tiệm cận với các tiêu chí đang được áp dụng phổ biến trong các chương trình ngoại kiểm quốc tế.

Kết quả nghiên cứu cho thấy ba lô mẫu đạt yêu cầu về độ đồng nhất theo cả hai tiêu chuẩn TE<sub>a</sub>. Độ đồng nhất là yếu tố then chốt nhằm đảm bảo các bộ mẫu được phân phối đến các phòng xét nghiệm là giống nhau, từ đó đảm bảo tính khách quan khi so sánh kết quả liên phòng.<sup>8</sup> Việc sử dụng mẫu dạng lỏng thay vì dạng đông khô giúp đơn giản hóa quy trình thực hiện, loại bỏ nhiều do thể tích mẫu được chia không chính xác, góp phần giảm sự biến thiên giữa các lọ mẫu.

Độ ổn định được kiểm tra nhằm đánh giá mẫu trong các điều kiện có thể ảnh hưởng đến chất lượng mẫu trong suốt vòng ngoại kiểm, bao gồm vận chuyển và bảo quản.<sup>7</sup> Theo thực tế triển khai các chương trình ngoại kiểm khác của chúng tôi, thời gian vận chuyển mẫu tối đa là 72 giờ. Điều kiện vận chuyển trong nghiên cứu được mô phỏng tương tự như vận chuyển thật, đồng thời nhiệt độ trong thùng vận chuyển được theo dõi liên tục và kết quả cho thấy mẫu vẫn duy trì ổn định. Khi bảo quản ở 2 - 8°C, mẫu ổn định trong vòng 8 tuần theo cả hai tiêu chuẩn TE<sub>a</sub>. Theo tuyên bố của các nhà sản xuất (Randox, Biorad, Roche...), các mẫu kiểm soát chất lượng dạng đông khô thường có hạn sử dụng từ 18 - 24 tháng và ổn định sau hoàn nguyên trong 2 - 5 ngày ở 2 - 8°C hoặc 14 ngày ở -20°C, dạng lỏng có hạn sử dụng khoảng 12 - 24 tháng và ổn định trong 1 tháng sau mở nắp. Theo Tổ chức Y tế Thế giới, mẫu ngoại kiểm cần có sự ổn định tối thiểu trong chu kỳ ngoại kiểm đó.<sup>10</sup> Các chương trình ngoại kiểm hiện nay thường có tần suất thực hiện 1 lần/tháng. Do đó, thời gian ổn định 8 tuần có thể đáp ứng yêu cầu triển khai thực tế.

Một điểm đáng lưu ý là độ đồng nhất và

độ ổn định của protein niệu ở mẫu mức 1 chỉ đạt yêu cầu khi áp dụng tiêu chuẩn mở rộng, nguyên nhân chủ yếu liên quan đến mức nồng độ rất thấp của mẫu (0,08 g/L). Kết quả đo của protein niệu với đơn vị g/L thường chỉ được hiển thị đến hai chữ số thập phân, do đó ở dải nồng độ này, một sai khác tuyệt đối rất nhỏ có thể tạo ra biến thiên tương đối đáng kể, ảnh hưởng trực tiếp đến kết quả đánh giá. Vì vậy, khi triển khai thử nghiệm chương trình ngoại kiểm trong tương lai, các mức nồng độ thấp tương tự cần được giám sát và theo dõi chặt chẽ, lựa chọn tiêu chí đánh giá phù hợp nhằm đảm bảo việc đánh giá phản ánh đúng năng lực xét nghiệm, tránh ảnh hưởng bởi những sai số mang tính kỹ thuật hiển thị.

Quy trình sản xuất mẫu trong nghiên cứu được thiết kế theo hướng đơn giản, dễ triển khai, tập trung vào 2 chất phân tích chính theo nhu cầu, do đó có khả năng nhân rộng trong thực tế, giúp tiết kiệm chi phí cho phòng xét nghiệm. Tuy nhiên, nghiên cứu vẫn tồn tại một số hạn chế. Thứ nhất, điều kiện vận chuyển là mô phỏng nên chưa phản ánh đầy đủ các biến động trong thực tế. Thứ hai, thời gian theo dõi độ ổn định dài hạn mới dừng lại ở 8 tuần. Mặc dù hạn sử dụng dài là lợi thế cho phân phối toàn cầu, nhưng với điều kiện thực tế tại Việt Nam, thời gian ổn định 8 tuần là phù hợp để triển khai một chu kỳ ngoại kiểm và đảm bảo tính khả thi trong vận hành. Thứ ba, nghiên cứu chỉ sử dụng một phương pháp đo lường và chưa đánh giá được tính tương thích (commutability) của vật liệu ngoại kiểm so với mẫu bệnh phẩm thật như hướng dẫn của CLSI EP30.<sup>12</sup> Việc chỉ khảo sát trên một hệ thống đo lường chưa cho phép đánh giá đầy đủ nguy cơ sai số đặc thù của từng thiết bị cũng như ảnh hưởng của nền mẫu lên các nguyên lý đo khác nhau. Do đó, mẫu hiện tại chủ yếu phù hợp để so sánh giữa các nhóm đồng đẳng (peer group), chưa đủ cơ sở để thiết lập tính truy nguyên đo lường

như các vật liệu tham chiếu chuẩn và chưa thể thay thế cho các mẫu ngoại kiểm quốc tế. Việc mở rộng đánh giá trên nhiều phương pháp và nghiên cứu tính tương thích của vật liệu là định hướng có thể tiếp tục trong các giai đoạn tiếp theo nhằm nâng cao giá trị sử dụng của mẫu ngoại kiểm.

## V. KẾT LUẬN

Quy trình sản xuất đã tạo được mẫu ngoại kiểm nước tiểu định lượng dạng lỏng cho 2 xét nghiệm albumin niệu và protein niệu đạt yêu cầu về độ đồng nhất, độ ổn định vận chuyển và độ ổn định dài hạn trong 8 tuần ở 2 - 8°C. Kết quả này bước đầu khẳng định tính khả thi của việc sản xuất mẫu ngoại kiểm trong nước và mở ra khả năng thử nghiệm triển khai chương trình ngoại kiểm dựa trên mẫu đã sản xuất cho các phòng xét nghiệm tại Việt Nam.

### Lời cảm ơn

Nhóm nghiên cứu xin trân trọng cảm ơn Trung tâm Kiểm chuẩn chất lượng xét nghiệm y học – Trường Đại học Y Hà Nội đã tài trợ kinh phí thực hiện nghiên cứu và các tình nguyện viên đã tham gia hiến mẫu cho thử nghiệm.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mark PB, Stafford LK, Grams ME, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease in adults, 1990–2023, and its attributable risk factors: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2023. *The Lancet*. 2025;406(10518):2461-2482. doi:10.1016/S0140-6736(25)01853-7
2. Bộ Y tế. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh thận mạn và một số bệnh lý thận (Ban hành kèm theo quyết định số 2388/QĐ-BYT ngày 12/8/2024 của Bộ trưởng Bộ Y tế). Published online 2024.
3. KDIGO. Clinical Practice Guideline for the Management of Anemia in Chronic

Kidney Disease (CKD). Published online 2026. doi:10.1016/j.kint.2025.06.006

4. Valdivieso-Gómez V, Aguilar-Quesada R. Quality Management Systems for Laboratories and External Quality Assurance Programs. In: Zaman GS, ed. *Quality Control in Laboratory*. InTech; 2018. doi:10.5772/intechopen.73052
5. Đặng Thị Ngọc Dung. Tổ Chức và Quản Lý Phòng Xét Nghiệm. 3rd ed. Nhà xuất bản Y học; 2025.
6. Randox. Dữ liệu của chương trình ngoại kiểm Nước tiểu định lượng RIQAS năm 2026. Published online 2026.
7. International Organization for Standardization. ISO 13528:2022 Statistical methods for use in proficiency testing by interlaboratory comparison, Edition 3. Published online 2022.
8. International Organization for Standardization. ISO/IEC 17043:2023 Conformity assessment - General requirements for the competence of proficiency testing providers, Edition 2. Published online 2023.
9. RCPAQAP. Chemical Pathology Analytical Performance Specifications. Published online 2022. <https://rcpaqap.com.au/resources/chemical-pathology-analytical-performance-specifications/>
10. World Health Organization. WHO Manual for Organizing a National External Quality Assessment Programme for Health Laboratories and Other Testing Sites. World Health Organization; 2016. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/250117>
11. IFCC. Fundamentals for External Quality Assessment (EQA). <https://cms.ifcc.org/media/478098/fundamentals-for-external-quality-assessment-eqa.pdf>
12. CLSI. EP30 Characterization and Qualification of Commutable Reference Materials for Laboratory Medicine, Edition 2. Published online 2024.

## Summary

### **DEVELOPMENT OF LIQUID-BASED EXTERNAL QUALITY ASSESSMENT OF URINE SAMPLE FOR ALBUMIN AND PROTEIN QUANTITATIVE TESTING**

In Vietnam, external quality assessment (EQA) materials for urine quantitative tests mostly come from imported products, which are costly and not aligned with actual practices that primarily focus on urine albumin and protein. This laboratory-based experimental study focused on the development of liquid-based EQA materials for urine albumin and protein quantitation, with quality assessment performed in accordance with ISO 13528:2022. Three batches of EQA materials were produced with urine albumin concentrations of 43; 180; and 387 mg/L, and urine protein concentrations of 0.08; 0.22; and 0.42 g/L, respectively, covering all medical decision levels. All batches met requirements for homogeneity, transport stability, and long-term stability for up to 8 weeks at 2 - 8°C. This study demonstrates the feasibility of domestic production of urine chemistry EQA materials that meet international standards and have strong potential for practical implementation.

**Keywords:** EQA materials, urine albumin, urine protein.