

ÁP DỤNG THANG SIGMA TRONG ĐÁNH GIÁ CHẤT LƯỢNG XÉT NGHIỆM HÓA SINH TẠI BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG

Vũ Thị Minh Hiền¹, Nguyễn Anh Mỹ¹,
Nguyễn Thị Lan¹, Trần Thị Trang¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: (1) Đánh giá hiệu năng phân tích của các xét nghiệm hoá sinh lâm sàng bằng thang Sigma. (2) Lựa chọn quy trình nội kiểm hóa sinh phù hợp dựa trên hiệu năng phương pháp.

Phương pháp: Dựa trên dữ liệu nội kiểm, ngoại kiểm trong 6 tháng (1/2020-6/2020), của 26 xét nghiệm hóa sinh thường quy trên hai máy tự động Beckman Coulter AU5800 và AU400, tại phòng Xét nghiệm khoa Khám bệnh Đa khoa, Bệnh viện Nhi Trung ương. Đánh giá độ chụm, độ xác thực, tính giá trị sigma của các xét nghiệm theo công thức $(TEa\% - Bias\%) / CV\%$.

Kết quả: 24/26 xét nghiệm có sigma > 3, số xét nghiệm có sigma ≥ 6 ở hai máy AU5800 và AU400 chiếm 51,9% và 60,9%. Dựa vào hiệu năng phương pháp, lựa chọn quy trình nội kiểm phù hợp với từng xét nghiệm.

Kết luận: Áp dụng thang sigma đánh giá hiệu năng phương pháp, lựa chọn quy trình nội kiểm phù hợp giúp nâng cao chất lượng xét nghiệm và tiết kiệm chi phí thực hiện nội kiểm.

Từ khóa: Thang sigma, sai số toàn bộ cho phép, kiểm tra chất lượng.

SUMMARY

APPLICATION OF SIGMA METRICS IN QUALITY ASSESSMENT OF

¹Khoa Hóa sinh Bệnh viện Nhi Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Vũ Thị Minh Hiền

Email: vuthiminh.hien@yahoo.com

Ngày nhận bài: 25.11.2021

Ngày phản biện khoa học: 27.11.2021

Ngày duyệt bài: 30.11.2021

BIOCHEMICAL TESTS AT NATIONAL CHILDREN'S HOSPITAL

Background: Quality controls are very important and essential for a clinical laboratory for assuring the reliable test results. Six sigma is a quality management strategy that evaluation of the process. Six sigma provides a quantitative frame work for evaluating process performance, with criterion of 3 sigma as the minimum allowable sigma for routine performance, and a sigma of 6 being the goal for world-class quality.

Objectives: (1) To evaluate the analytical process performance of routine tests in our laboratory with six sigma metrics; (2) To choose internal quality control procedures based on analytical process performance.

Method: Internal quality control and external quality control data was analyzed retrospectively over a period of 6 months for 26 analyses on two automated chemistry analyzers Beckman Coulter AU5800 and AU400, in laboratory of Out-Patient department, National Children's Hospital. The precision, accuracy and sigma values were estimated. Process sigma was calculated using the formula "Total allowable Error (TEa) % - Bias% / CV%". TEa values were determined according to CLIA.

Results: Most of analyses (24/26) had sigma value more than 3 for both levels of internal QC. Sigma values more than 6 were 51,9% and 60,9% analyses on AU5800 and AU400. Based on method performance, select the appropriate internal quality control procedure for each assay.

Conclusions: Applying the sigma metrics to evaluate the performance of methods, selecting internal quality control procedures suitable to method performance helps to improve test quality and save costs of performing and reviewing internal quality controls.

Keywords: Six sigma, total allowable error, quality control.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Quản lý chất lượng xét nghiệm vô vùng quan trọng và cần thiết để đảm bảo sự tin cậy của kết quả xét nghiệm. Six sigma là một cuộc cách mạng trong quản lý chất lượng, được áp dụng rộng rãi trong lĩnh vực thương mại và công nghiệp của thiên niên kỷ mới [3]. Trên thế giới, thang sigma (Sigma quality metrics) được áp dụng vào đánh giá hiệu năng phương pháp các xét nghiệm hoá sinh từ những năm 2000, bằng cách sử dụng các thông tin về độ chính xác (CV) và độ xác thực hay độ lệch (Bias) mà phòng xét nghiệm có được trong bước ban đầu thẩm định phương pháp xét nghiệm, tiếp theo là trên các dữ liệu nội, ngoại kiểm tra chất lượng xét nghiệm [6]. Mục tiêu đề ra là đạt được 6 Sigma và 3 Sigma là mức tối thiểu chấp nhận được [7]. Thang Sigma là một chỉ điểm về hiệu năng phương pháp xét nghiệm, cho phép phòng xét nghiệm thực hiện nội kiểm tra chất lượng xét nghiệm theo một cách thức mềm dẻo tùy theo hiệu năng phương pháp [4],[8]. Ở Việt Nam, việc áp dụng thang Sigma trong quản lý chất lượng xét nghiệm chưa được nhiều phòng xét nghiệm thực hiện. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu: Đánh giá hiệu năng phân tích (analytical performance) của các xét nghiệm hoá sinh lâm sàng bằng thang Sigma, và lựa chọn quy trình nội kiểm

phù hợp với từng xét nghiệm dựa trên hiệu năng đánh giá theo thang Sigma.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Vật liệu nghiên cứu: Mẫu chứng đông khô thương mại mức bình thường (L2), mức bệnh lý (L3) của Randox (Anh). Vật liệu ngoại kiểm hóa sinh thường quy của Randox (Anh). Chất chuẩn, thuốc thử của hãng Beckman Coulter(Mỹ) và Dialab(Áo) (p-amylase). Máy xét nghiệm hóa sinh Beckman Coulter AU5800 và AU400 (Nhật).

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu thực nghiệm trong phòng Xét nghiệm.

Mẫu nghiên cứu: Dữ liệu nội kiểm, ngoại kiểm từ tháng 1/2020 đến 6/2020 của 26 xét nghiệm hóa sinh thường quy: Albumin, ALP, ALT, P-Amylase, Amylase, AST, Bilirubin trực tiếp, Bilirubin toàn phần, Canxi, Clo, Cholesterol toàn phần, CK, Creatinin, GGT, Glucose, Sắt, Lactate, LDH, Lipase, Magie, phosphat vô cơ, Kali, Protein toàn phần, Natri, Triglycerid, Urê.

Các biến số và chỉ số trong nghiên cứu:

- Độ chụm (SD, CV) của các xét nghiệm tính từ dữ liệu nội kiểm (xét nghiệm CK, Phosphat vô cơ, Lactat chỉ chạy trên AU5800 vì số lượng mẫu nhỏ).

$$CV(\%) = (SD \times 100) / TB_{pxn}$$

- Độ lệch (Bias) của các xét nghiệm tính từ kết quả ngoại kiểm trong 6 tháng. Bias(%) = $(TB \text{ phòng xn cùng thiết bị và phương pháp} - TB_{pxn}) / TB \text{ phòng xét nghiệm cùng thiết bị và phương pháp} \times 100$.

- Tính giá trị Sigma cho các phương pháp xét nghiệm dựa trên Sai số toàn bộ cho phép TEa(%), CV(%) và Bias(%): Sigma = $(TEa - Bias) / CV$.

TEa xác định theo nguồn CLIA, trừ xét nghiệm P-Amylase, Bilirubin trực tiếp,

GGT, Lactat, Lipase theo nguồn Biến thiên sinh học của Ricos vì nguồn CLIA không có TEa của những xét nghiệm này.

- Căn cứ vào quy tắc Westgard-Sigma, lựa chọn quy trình nội kiểm phù hợp với từng

xét nghiệm dựa trên hiệu năng đánh giá theo thang Sigma [8].

Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu thực hiện vì mục đích khoa học. Vật liệu sử dụng là các mẫu QC và mẫu ngoại kiểm, không phải là mẫu bệnh phẩm.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đánh giá hiệu năng phân tích của các xét nghiệm hoá sinh lâm sàng bằng thang Sigma.

Bảng 1. Giá trị sigma của các xét nghiệm trên máy AU5800, AU400

Xét nghiệm	TEa (%)	Bias (%)	AU5800				AU400			
			CV(%)		Sigma		CV(%)		Sigma	
			L2	L3	L2	L3	L2	L3	L2	L3
ALB (g/l)	10	1,86	1,7	1,9	4,8	4,2	1,5	1,5	5,9	5,6
ALP (U/L)	30	7,54	4,0	4,0	5,6	5,6	2,5	2,5	8,9	8,9
ALT (U/L)	20	3,07	3,3	2,5	5,2	6,9	3,3	1,8	5,4	9,6
P-AMY (U/L)	17,7	2,76	1,6	1,8	9,4	8,1	1,5	1,3	9,4	10,9
AMY (U/L)	30	2,3	3,0	2,0	9,2	13,9	2,4	1,8	12,0	16,2
AST (U/L)	20	3,92	3,3	2,0	4,9	8,0	2,0	1,6	9,0	11,2
D-BIL (µmol/L)	44,5	4,14	3,1	4,2	12,9	9,7	3,0	5,6	13,0	7,1
T-BIL (µmol/L)	20	2,65	2,1	2,1	8,4	8,2	2,0	1,8	8,7	10,1
Ca (mmol/L)	11,7/8,1	1,79	1,4	1,3	7,0	5,0	1,4	1,6	6,7	3,8
Cl (mmol/L)	5	0,60	0,9	1,0	4,7	4,6	1,0	1,0	4,2	4,1
TC (mmol/L)	10	1,64	2,1	1,5	4,0	5,6	1,6	1,4	4,8	5,7
CK (U/L)	30	3,17	2,1	1,6	12,9	16,7				
Cre (µmol/L)	15	2,57	3,3	1,7	3,7	7,4	2,3	1,4	5,4	8,7
GGT (U/L)	22,11	4,90	2,3	2,0	7,4	8,5	1,2	1,0	15,0	17,8
Glu (mmol/L)	10	1,74	1,6	1,5	5,2	5,4	1,6	1,8	5,3	4,8
Fe (µmol/L)	20	1,37	2,6	1,8	7,1	10,2	2,4	1,5	7,2	11,5
LACT (mmol/L)	30,4	1,35	2,6	2,3	11,0	12,8				
LDH (U/l)	20	2,50	3,1	3,2	5,7	5,5	2,4	2,3	7,4	7,9
Lipase (U/L)	37,9	5,18	5,0	3,8	6,5	8,6	3,9	2,9	8,6	11,3
Mg (mmol/L)	25	0,58	2,2	2,4	11,0	10,3	1,9	2,3	12,2	9,8

Xét nghiệm	TEa (%)	Bias (%)	AU5800				AU400			
			CV(%)		Sigma		CV(%)		Sigma	
			L2	L3	L2	L3	L2	L3	L2	L3
IP (mmol/L)	10.1	1,52	2,1	1,8	4,1	4,8				
K (mmol/L)	12,5/8,2	0,64	1,0	1,6	11,9	4,6	1,0	1,6	11,5	4,4
TP (g/L)	10	1,41	2,4	2,4	3,5	3,5	2,3	2,5	3,7	3,4
Na (mmol/L)	2,8/2,5	0,48	0,7	0,9	3,4	2,2	0,7	0,8	3,1	2,3
TG (mmol/L)	25	4,51	2,6	2,3	7,9	8,8	1,8	1,7	13,4	14,0
Ure (mmol/L)	9.0	3,31	3,0	2,8	1,9	2,0	2,3	2,1	3,1	3,4

TEa (%) lấy từ trang web <http://westgard.com/cli.htm> trừ TEa của P-amy, Bilirubin trực tiếp, GGT, Lactat, lipase lấy từ trang web <http://westgard.com/biodatabase.htm>.

Theo mức sigma, hiệu năng phương pháp được chia thành 6 mức: Đẳng cấp thế giới ($\sigma \geq 6$), tuyệt vời ($6 > \sigma \geq 5$), tốt ($5 > \sigma \geq 4$), chấp nhận được ($4 > \sigma \geq 3$), kém ($3 > \sigma \geq 2$), không thể chấp nhận được ($\sigma < 2$).

Máy AU5800: Xét nghiệm đạt $\sigma \geq 6$: 27/52 (51,9%) gồm P-amylase, Amylase, Bilirubin toàn phần, Bilirubin trực tiếp, CK, GGT, Sắt, lipase, lactate, Mg, Triglycerid; Canxi, Kali (L2) và ALT, AST, Creatinin (L3). Xét nghiệm đạt $6 > \sigma \geq 5$: 8/52 (15,4%) gồm ALP, Glucose, LDH; ALT (L2) và Canxi, Cholesterol toàn phần (L3). Xét nghiệm đạt $5 > \sigma \geq 4$: 10/52 (19,2%) gồm Albumin, Cl⁻, phosphate vô cơ; AST, Cholesterol toàn phần (L2) và K⁺ (L3). Xét nghiệm đạt $4 > \sigma \geq 3$: 4/52 (7,7%) gồm Protein toàn phần; Creatinin, Na⁺ (L2). Xét nghiệm Urê và Na⁺ (L3) có $\sigma > 2$, ở mức kém, chiếm 5,8%.

Máy AU 400: 28/46 (60,9%) xét nghiệm đạt $\sigma \geq 6$: ALP, P- Amylase, Amylase, AST, Bilirubin toàn phần. Bilirubin trực tiếp, GGT, Sắt, LDH, Lipase, Mg, Triglycerid;

Canxi, Kali (L2); ALT, Creatinine (L3). 6/46 (13,4%) xét nghiệm đạt $6 > \sigma \geq 5$: Albumin, Creatinine, Glucose (L2) và Cholesterol toàn phần (L3). 5/46 (10,9%) xét nghiệm đạt $5 > \sigma \geq 4$: Cl⁻; Cholesterol toàn phần (L2); và Glucose và Kali (L3). 6/46 (13,4%) xét nghiệm đạt $4 > \sigma \geq 3$: Protein toàn phần, urê; Na⁺ (L2) và Canxi (L3). Natri có $\sigma < 3$ ở L3 chiếm 2,2%.

2. Lựa chọn quy trình nội kiểm hóa sinh phù hợp dựa trên hiệu năng phương pháp.

Căn cứ vào giá trị sigma thu được, trên cả hai mức nồng độ, áp dụng quy tắc Westgard – Sigma với N: Số lượng mẫu QC trong một lần đo; R: Số lần đo QC, các quy trình nội kiểm các xét nghiệm trên AU5800 và AU 400 được lựa chọn như sau:

- Các xét nghiệm đạt sigma ≥ 6 áp dụng đơn quy tắc 1_{3s} với N=2 và R=1

AU 5800: P-AMY, AMY, D-BIL, T-BIL, CK, GGT, Fe, lactat, lipase, Mg và Triglycerid; AU400: ALP, AST, LDH, P-AMY, AMY, D-BIL, T-BIL, GGT, Fe, lipase, Mg và Triglycerid.

- Xét nghiệm đạt sigma ≥ 5 áp dụng quy tắc $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}$ với N=2 và R=1

AU5800: ALP, ALT, Ca²⁺, Glu, LDH; Trên AU400: Albumin, ALT và Creatinin.

- Xét nghiệm đạt $\sigma \geq 4$ áp dụng đa quy tắc $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}/4_{1s}$ với $N=2, R=2$.

AU5800: Kali, Albumin, AST, Clo, Cholesterol toàn phần và phospho; AU400: Kali, Cholesterol toàn phần, Clo và Glucose.

- Các xét nghiệm đạt $\sigma \geq 3$ phải áp dụng đa quy tắc $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}/4_{1s}/8_x$ với $N=4, R=2$ hoặc $N=2, R=4$ và tìm hiểu nguyên nhân gốc rễ để cải thiện phương pháp: Creatinin và Protein toàn phần trên AU5800; Canxi và Protein toàn phần trên AU400.

- Xét nghiệm đạt σ nhỏ hơn 3 trên cả hai máy là Natri, và trên AU5800 là Urê thì cần cải thiện phương pháp vì không có quy tắc nội kiểm nào đảm bảo sự tin cậy của kết quả,.

IV. BÀN LUẬN

Để sử dụng hiệu quả thang sigma thì cần xác định chính xác độ lệch (Bias), độ chụm (CV) và lựa chọn mục tiêu sai số toàn bộ cho phép (TEa) phù hợp. Nghiên cứu của Koen Hens và cộng sự năm 2014 cho thấy TEa dựa trên biến thiên sinh học có thể xem là tiêu chuẩn nghiêm ngặt nhất, tuy nhiên tính thích đáng của chúng vẫn là vấn đề tranh cãi. Koen Hens và cộng sự gợi ý có thể lựa chọn TEa từ nhiều nguồn khác nhau và phòng xét nghiệm có thể dựa trên kinh nghiệm thực tiễn về thực hành và chuyên môn để lựa chọn TEa cho phù hợp [4]. Một số nghiên cứu đánh giá hiệu năng phương pháp dựa trên thang sigma sử dụng tiêu chuẩn TEa của CLIA cho thấy phần lớn các xét nghiệm có $\sigma > 3$ và thực tế chứng minh các xét nghiệm này đáp ứng nhu cầu thực hành lâm sàng [2], [5]. Vì vậy, chúng tôi lựa chọn TEa của hầu hết các xét nghiệm theo nguồn CLIA. Kết quả ở bảng 1 cho thấy hầu hết phương pháp đạt $\sigma > 3$ và khá tương đồng giữa hai mức nồng độ trên cùng một

máy và giữa hai máy. Các xét nghiệm P-Amylase, Amylase, Bilirubin trực tiếp, Bilirubin toàn phần, GGT, Sắt, Lipase, Magie và Triglycerid đạt $\sigma > 6$ trên cả hai máy. Xét nghiệm Urê trên AU5800, Natri QC mức 2 trên cả hai máy có $\sigma < 3$, phòng xét nghiệm cần phải tiến hành phân tích nguyên nhân gốc rễ, thực hiện biện pháp cải tiến chất lượng để cải thiện hiệu năng phương pháp. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của Bingfei Zhou và Yiwu (2019)[1], áp dụng thang sigma trong đánh giá hiệu năng phương pháp xét nghiệm sinh hóa.

Hiện tại, phòng xét nghiệm đang áp dụng đa quy tắc Westgard $1_{2s}/1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}/4_{1s}/8_x/10_x/7_t$ với hai mức nội kiểm cho mỗi lần chạy và thực hiện 2 lần chạy nội kiểm một ngày. Lựa chọn quy trình nội kiểm theo kết quả nghiên cứu thu được, 51,9% xét nghiệm trên máy AU5800, và 60,9% xét nghiệm trên máy AU400 có hiệu năng phương pháp tốt với $\sigma \geq 6$, chỉ cần áp dụng đơn quy tắc $1:3s$ với $N=2$. Các xét nghiệm có $\sigma > 5$, chiếm 15,4% xét nghiệm trên AU 5800 và 13,4% xét nghiệm trên AU400, cũng có quy trình nội kiểm đa quy tắc đơn giản hơn với $1:3s/2:2s/R:4s$ với $N=2$. Như vậy, phòng xét nghiệm sẽ tiết kiệm được đáng kể thời gian, nhân lực và chi phí QC, thuốc thử khi thực hiện quy trình nội kiểm. Tuy nhiên, với những xét nghiệm có $\sigma < 4$, phòng xét nghiệm cần thực hiện nội kiểm nhiều lần hơn, còn những xét nghiệm có $\sigma < 3$ thì cần cải thiện phương pháp kịp thời để đảm bảo sự tin cậy của kết quả.

Kết quả đánh giá theo thang sigma phản ánh hiệu năng phương pháp xét nghiệm tại giai đoạn đánh giá. Cần đánh giá thường xuyên để có thể thực hiện xem xét kịp thời.

Như vậy, cần bổ sung áp dụng tính sigma định kỳ vào quy trình nội kiểm và hướng dẫn, đào tạo nhân viên thực hiện.

V. KẾT LUẬN

Hiệu năng phương pháp đánh giá theo thang sigma đạt mức chất lượng tốt với hầu hết các xét nghiệm hóa sinh (24/26 xét nghiệm) của phòng xét nghiệm có giá trị sigma lớn hơn 3, số xét nghiệm có sigma ≥ 6 ở hai máy AU5800 và AU400 chiếm 51,9% và 60,9%. Áp dụng thang sigma định kỳ đánh giá hiệu năng phương pháp xét nghiệm giúp kịp thời xem xét và lựa chọn quy trình thống kê nội kiểm phù hợp với từng xét nghiệm, nâng cao chất lượng xét nghiệm, đồng thời giúp tiết kiệm vật liệu nội kiểm, hóa chất và nhân lực thực hiện nội kiểm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bingfei Zhou, Yi WU, Hanlin He và cs (2019)**. Practical application of Six Sigma management in analytical biochemistry processes in clinical settings. *J Clin Lab Anal*: 2019;00:e23126.
[Http://doi.org/10.1002/jcla.23126](http://doi.org/10.1002/jcla.23126).
2. **Dilek Iren Emekli, Nergiz Zorbozan, Zubeyde Erbayrakta (2019)**, Evaluation of Analytical process performance by Six Sigma method. *J Basic Clin Health Sci* 2019; 3;177-183. <http://doi.org/10.30621/jbachs.2019.732>
3. **Harry M, Schroeder R (2000)**. Six sigma: The breakthrough management strategy revolutionizing the world's top corporations. New York: Currency.
4. **Koen Hens, Mario Berth, Dave Armbruster và cộng sự,(2013)**.Sigma metrics used to assess analytical quality of clinical chemistry assays: importance of the allowable total error (TEa) target. *Clin Chem Lab Med* 2014;**52(7)**;973–980.
5. **Sunil Kumar Nanda, Lopamudra Ray, (2013)**. Quantitative application of sigma metrics in medical biochemistry. *Journal of clinical and Diagnostics Research*;2013 Dec;Vol -7(12);2689-2691.
6. **Westgard JO, Klee GG (2006)**.Quality management. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, editors. *Tietz textbook of clinical chemistry,4th ed. Philadelphia: Saunders*.
7. **Westgard JO (2006)**. Six sigma quality design & control: Desirable precision and requisite QC for laboratory measurement process. Madison, WI: Westgard QC.
8. **Westgard JO (2018)**, Kiểm soát chất lượng xét nghiệm, Nhà xuất bản khoa học và kỹ thuật.