

Overview

Application of Biological Variation in Medical Practice

Tran Thi Chi Mai^{1,2}¹Hanoi Medical University, No. 1 Ton That Tung, Dong Da, Hanoi, Vietnam²Vietnam National Children's Hospital, 18/879 La Thanh, Dong Da, Hanoi, Vietnam

Received 28 July 2021

Revised 10 August 2021; Accepted 15 January 2022

Abstract

Categories of biological variation include intraindividual variation and interindividual variation. Biological variability is not only fundamental in the interpretation of test results, but also influences clinical decisions. The concept of reference change value (RCV) based on analytical and individual variations are developed to determine whether a difference between consecutive results of one analyte in a patient might have clinical significance. The concept introduces a scientific approach to an area where clinicians have largely relied on their intuition and experience. Index of individuality (II) allows a comparison of intraindividual biological variation to interindividual variation. When II is low (<0.6), values for any individual span only a small part of the reference interval. Reference values will be of little utility, particularly when deciding whether changes in an individual have occurred. In contrast, when II is high (>1.4), values from an individual will cover much of distribution of the reference interval. Thus, conventional reference values will be of significant value in many clinical settings.

Keywords: intraindividual biological variation, interindividual biological variation, reference change value, Index of Individuality.

* Corresponding author.

E-mail address: tranchimai@hmu.edu.vn

<https://doi.org/10.47973/jprp.v6i2.389>

Ứng dụng của biến thiên sinh học trong thực hành lâm sàng

Trần Thị Chi Mai^{1,2}

¹Trường Đại học Y Hà Nội, Số 1 Tôn Thất Tùng, Đống Đa, Hà Nội, Việt Nam

²Bệnh viện Nhi Trung ương, 18/879 La Thành, Đống Đa, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 28 tháng 7 năm 2021

Chỉnh sửa ngày 10 tháng 8 năm 2021; Chấp nhận đăng ngày 15 tháng 1 năm 2022

Tóm tắt

Biến thiên sinh học bao gồm biến thiên cá thể (Intra-individual coefficient of variation) và biến thiên quần thể (Inter-individual coefficient of variation). Biến thiên sinh học có nhiều ứng dụng trong thực hành y khoa. Khái niệm giá trị thay đổi tham chiếu (RCV) dựa trên biến thiên phân tích và biến thiên cá thể được đưa ra nhằm xác định xem sự khác biệt giữa các kết quả liên tiếp của một chất phân tích trên một bệnh nhân có thể có ý nghĩa lâm sàng hay không. Đây là một cách tiếp cận khoa học hơn cho việc đánh giá những thay đổi có ý nghĩa lâm sàng giữa các kết quả xét nghiệm liên tiếp mà trước đây các bác sĩ chủ yếu dựa vào trực giác và kinh nghiệm. Chỉ số cá thể (Index of Individuality) cho phép so sánh sự biến thiên sinh học cá thể và sự biến thiên sinh học quần thể. Khi chỉ số cá thể ở mức thấp ($<0,6$), các giá trị cho bất kỳ cá thể nào chỉ là một phần nhỏ của khoảng tham chiếu. Các giá trị tham chiếu sẽ không có ích, đặc biệt là khi quyết định xem các thay đổi trong một cá thể có xảy ra hay không. Ngược lại, khi II cao ($> 1,4$), các giá trị từ một cá thể sẽ bao gồm phần lớn phân phối của khoảng tham chiếu. Do đó, các giá trị tham chiếu sẽ có giá trị đáng kể trong nhiều tình huống lâm sàng.

Từ khóa: Biến thiên sinh học cá thể, biến thiên sinh học quần thể, giá trị thay đổi tham chiếu, chỉ số cá thể.

I. Đặt vấn đề

Kết quả xét nghiệm được sử dụng cho nhiều mục đích bao gồm sàng lọc, chẩn đoán, theo dõi điều trị, nghiên cứu, cũng như giảng dạy và đào tạo. Các kết quả xét nghiệm bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố như biến thiên sinh học, tình trạng bệnh lý và các sai số trước, trong và sau xét nghiệm [1]. Vì vậy để đánh

giá chính xác một sự thay đổi theo chiều dọc các kết quả xét nghiệm thu được của bệnh nhân, ngoài các yếu tố đảm bảo chất lượng xét nghiệm thì cần phải xem xét biến thiên cá thể và biến thiên quần thể. Trên lâm sàng, các thông tin về biến thiên sinh học là nền tảng quan trọng để giải thích các kết quả xét nghiệm và giúp các bác sĩ nâng cao khả năng phát hiện chính xác những thay đổi quan trọng về tình trạng của bệnh nhân thông qua các kết quả xét nghiệm [2-4].

* Tác giả liên hệ

E-mail address: tranchimai@hmu.edu.vn

<https://doi.org/10.47973/jprp.v6i2.389>

II. NỘI DUNG TỔNG QUAN

1. Biến thiên sinh học

Biến thiên sinh học bao gồm biến thiên cá thể (Intra-individual coefficient of variation - CVI) và biến thiên quần thể (Inter-individual coefficient of variation - CVG) [1]. Các biến đổi gây ra bởi các sự khác nhau về trạng thái cân bằng trong cùng một cá thể được gọi là biến thiên sinh học cá thể, trong khi các biến đổi gây ra bởi sự khác nhau về trạng thái cân bằng giữa các cá thể khác nhau được gọi là biến thiên sinh học quần thể [1]. Ví dụ nồng độ creatinin máu đo được của một cá thể thay đổi giữa các lần xét nghiệm khác nhau gọi là biến thiên sinh học cá thể, sự khác nhau về nồng độ creatinin giữa các cá thể gọi là biến thiên sinh học quần thể.

Biến thiên cá thể có sự khác nhau rất lớn giữa các chất phân tích, thậm chí đối với những chất thuộc cùng nhóm hóa sinh (ví dụ như cholesterol toàn phần 6,1%, triglycerid là 22,6%, HDL-C là 7,4%, và LDL-C là 9,5%) [5]. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng biến thiên sinh học cá thể không thay đổi theo thời gian và không có sự khác biệt đáng kể giữa nam và nữ [6]. Đối với những xét nghiệm bị ảnh hưởng bởi nội tiết thì sự biến thiên có xu hướng ít hơn những xét nghiệm không được điều chỉnh bởi nội tiết, đặc biệt những xét nghiệm bị ảnh hưởng bởi chế độ ăn có sự biến thiên rất lớn [5]. Đối với hầu hết các chất phân tích, biến thiên sinh học cá thể ở các đối tượng khỏe mạnh và trên bệnh nhân là không có sự khác biệt, trừ một số trường hợp đặc biệt như: AFP trong bệnh lý gan, ALP trong bệnh Paget, CA125 trong ung thư buồng trứng, CA153 trong ung thư vú, CEA trong ung thư đại trực tràng, Creatinin trong bệnh thận hoặc sau ghép thận, HbA1C, lipoprotein và albumin nước tiểu buổi sáng

sớm trong bệnh đái tháo đường [7]. Vì vậy có thể sử dụng dữ liệu biến thiên sinh học cá thể thu được từ nghiên cứu trên những đối tượng khỏe mạnh làm cơ sở để giải thích những tình huống lâm sàng liên quan đến sự thay đổi kết quả trên bệnh nhân.

Biến thiên sinh học không chỉ là nền tảng trong việc giải thích các kết quả xét nghiệm mà còn ảnh hưởng đến quyết định lâm sàng [3-4]. Ví dụ Mogadam và cộng sự đã chứng minh là sự biến thiên nồng độ LDL trong cá thể dẫn tới 10% các đối tượng chuyển từ tình trạng nguy cơ cao về tai biến tim mạch sang trạng thái bình thường hoặc ngược lại [8]. Khi mà các bác sĩ lâm sàng chỉ dựa vào kết quả xét nghiệm cao hơn hay thấp hơn giá trị trên hoặc dưới của khoảng tham chiếu thì kết quả sẽ có những bệnh nhân nhận được sự điều trị không cần thiết, có những bệnh nhân cần điều trị lại không được điều trị và theo dõi vì kết quả xét nghiệm của họ vẫn nằm trong khoảng tham chiếu bình thường và gọi ý họ khỏe mạnh [9].

Khoảng tham chiếu thông thường được xây dựng từ kết quả của những người khỏe mạnh cũng chịu nhiều ảnh hưởng của các yếu tố như: nội sinh, ngoại sinh, di truyền, các yếu tố thuộc về phòng xét nghiệm và cả phương pháp thống kê được sử dụng để tính toán khoảng tham chiếu [5]. Không một cá thể nào có kết quả xét nghiệm trải rộng tất cả khoảng tham chiếu. Thực tế các kết quả xét nghiệm của một cá thể khỏe mạnh chỉ bao phủ một phần nhỏ của hầu hết khoảng tham chiếu [2]. Đôi khi cần phải phân chia nhiều khoảng tham chiếu cho phù hợp. Sự phân chia hay dùng nhất là theo tuổi và theo giới tính.

Kết quả xét nghiệm của bệnh nhân có thể bị ảnh hưởng bởi: Biến thiên sinh học, tình trạng bệnh lý, các sai số trước, trong và sau

xét nghiệm. Khi một cá thể khỏe mạnh được thực hiện nhiều phép đo trong những điều kiện được chuẩn hóa thì vẫn có những biến thiên đáng kể trong các kết quả xét nghiệm [5]. Sự khác nhau về kết quả xét nghiệm giữa các cá thể là do biến thiên sinh học cá thể, biến thiên quần thể và yếu tố kỹ thuật [1]. Tuy nhiên một vài nghiên cứu đã chỉ ra sự biến thiên sinh học cá thể (CVI) nhỏ hơn rất nhiều so với sự biến thiên sinh học quần thể (CVG) ở gần như tất cả các chất được phân tích trong phòng xét nghiệm y học [10]. Điều này có nghĩa là khi những biến thiên kỹ thuật là không đổi, một sự thay đổi đáng kể về mặt thống kê trong các kết quả xét nghiệm của một cá thể có thể xảy ra tuy tất cả các giá trị đó vẫn nằm trong dải tham chiếu được xây dựng từ kết quả của nhiều cá thể [11]. Vì vậy việc sử dụng những khoảng tham chiếu dựa trên quần thể thông thường rất hạn chế trong việc đánh giá kết quả của một cá nhân trong quá trình sàng lọc hoặc chẩn đoán và theo dõi điều trị bệnh.

2. Ứng dụng của biến thiên sinh học trong thực hành lâm sàng

Đánh giá ý nghĩa của sự thay đổi giữa các kết quả xét nghiệm

Harris và Yasaka đã đưa ra khái niệm Giá trị thay đổi tham chiếu (Reference change values - RCV) để xác định xem sự khác biệt giữa các kết quả liên tiếp của một chất phân tích trên một bệnh nhân có thể có ý nghĩa lâm sàng hay không [12]. RCV còn được gọi là sự khác biệt có tính quyết định (critical difference), là giá trị phải vượt qua khi một sự thay đổi giữa các kết quả xét nghiệm liên tiếp được xem là có ý nghĩa thống kê với một xác suất được định trước [5]. Khái niệm này đã đưa ra một cách tiếp cận khoa học hơn cho việc đánh giá những thay đổi có ý nghĩa lâm

sàng giữa các kết quả xét nghiệm liên tiếp mà trước đây các bác sĩ chủ yếu dựa vào trực giác và kinh nghiệm. Fraser và cộng sự cũng đã chỉ ra rằng các khác biệt có tính quyết định (RCV) được tính toán một cách hệ thống cho nhiều chất phân tích có xu hướng nhỏ hơn các giá trị về sự thay đổi có ý nghĩa lâm sàng của các bác sĩ [6].

Kết quả xét nghiệm của bất kỳ chất phân tích nào đều bị ảnh hưởng bởi: biến thiên trước phân tích (CV_p), trong phân tích (CV_A) và biến thiên sinh học cá thể (CV_I) [1]. Vì vậy ta có thể tính tổng biến thiên cho một xét nghiệm (CV_T) là:

$$CV_T = (CV_p^2 + CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2}$$

Nếu như những điều kiện về chuẩn bị bệnh nhân, lấy mẫu và xử lý mẫu được chuẩn hóa thì biến thiên trước xét nghiệm là rất nhỏ và tổng biến thiên sẽ được tính bằng tổng biến thiên cá thể và biến thiên trong phân tích:

$$CV_T = (CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2}$$

Khi đánh giá sự thay đổi kết quả xét nghiệm liên tiếp của một cá nhân, một sự thay đổi được xem là có ý nghĩa lâm sàng khi nó vượt qua giá trị RCV được tính theo công thức:

$$RCV = 2^{1/2} \times Z \times (CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2}$$

trong đó: Z = Z- score (được gọi là độ lệch chuẩn bình thường), thay đổi tùy xác suất mong muốn của một khả năng nào đó [1]. Trên thực tế Z- score = 1,65 áp dụng với xác suất 95% hoặc Z- score = 2,33 với xác suất 99% để RCV có ý nghĩa. Xác suất càng cao được sử dụng thì khả năng tất cả các thay đổi được phát hiện sẽ càng là các thay đổi thực sự [4].

RCV có thể tính toán đơn giản vì tất cả các phòng xét nghiệm đều biết rõ sự không chính xác của từng phương pháp phân tích thông qua các dữ liệu nội kiểm và dữ liệu biến thiên sinh học cá thể có sẵn cho nhiều chất [9]. Hơn nữa dữ liệu về biến thiên sinh

học cá thể (CVI) gần như không thay đổi theo thời gian, địa lý và tình trạng sức khỏe nên có thể được áp dụng ở tất cả các phòng xét nghiệm ở mọi nơi mà không bị hạn chế như việc sử dụng các khoảng tham chiếu dựa vào quần thể [4,7,9].

Đánh giá tính hữu dụng của các khoảng tham chiếu

Để hỗ trợ cho việc chẩn đoán và theo dõi tình trạng bệnh nhân, cách tốt nhất là lấy khoảng giá trị của một người khi khỏe mạnh làm giá trị tham chiếu cho chính cá thể đó khi ốm, nhưng điều đó là không thực tế. Khoảng tham chiếu thông thường được xây dựng từ nhiều cá thể, được sử dụng như hướng dẫn để xác định một kết quả cụ thể là bất thường hay bình thường [13]. Tuy nhiên trong trường hợp chất phân tích có biến thiên cá thể rất nhỏ, mà sự biến thiên quần thể lại rất lớn, việc chúng ta hoàn toàn dựa vào khoảng tham chiếu thông thường có thể dẫn đến những sai sót trong chẩn đoán và điều trị [1,14]. Vì vậy việc đánh giá tính hữu ích của các khoảng tham chiếu là thực sự cần thiết.

Chỉ số cá thể II (Index of Individuality) [1,14] cho phép so sánh sự biến thiên sinh học trong cá thể và sự biến thiên sinh học quần thể theo công thức sau: $II = CVI / CVG$, trong đó CVI: Biến thiên trong cá thể và CVG: Biến thiên quần thể. Chỉ số cá thể thấp nghĩa là chất phân tích có tính cá thể và chỉ số cá thể cao thì chất phân tích ít có tính cá thể, ví dụ II của creatinin là 0,3, của sắt là 1,4. Harris đã chứng minh rằng khi chỉ số cá thể thấp ($II < 0,6$), giá trị bất kỳ của một cá nhân riêng lẻ chỉ là một phần nhỏ của khoảng tham chiếu, giá trị tham chiếu thông thường lúc này sẽ có ít giá trị và có thể làm lạc hướng chẩn đoán. Ngược lại khi chỉ số cá thể cao ($II \geq 1,4$) các giá trị từ một cá nhân sẽ bao gồm phần lớn sự phân bố của khoảng tham chiếu và như vậy

khoảng tham chiếu sẽ thích hợp để sử dụng để đưa ra các quyết định lâm sàng.

Biến thiên nhỏ trong kết quả của một chất phân tích trong một cá thể (CVI nhỏ) có nghĩa là cá thể đó có thể có những thay đổi đáng kể có ý nghĩa lâm sàng nhưng các giá trị vẫn nằm trong dải tham chiếu bình thường. Về mặt lý thuyết, những chất phân tích như vậy ít sử dụng để chẩn đoán lâm sàng cho dù những thay đổi đó báo hiệu sự bất thường, nhưng sẽ là phù hợp hơn cho mục đích theo dõi bệnh hoặc theo dõi đáp ứng điều trị, khi mà sự khác biệt giữa các lần đo liên tiếp được sử dụng để xác định một sự thay đổi tình trạng của bệnh nhân [5].

Đánh giá lợi ích lâm sàng của xét nghiệm

Dữ liệu về biến thiên sinh học còn là cơ sở để đánh giá lợi ích lâm sàng của các xét nghiệm và hỗ trợ trong việc lựa chọn các xét nghiệm phù hợp nhất trong các tình huống nhất định [2,4]. Những chất phân tích có CVI thấp nhưng CVG cao (có tính cá thể) sẽ có ích trong việc theo dõi, giám sát bệnh nhân hơn, ngược lại những chất phân tích có CVI cao, CVG thấp lại chỉ thích hợp cho mục đích chẩn đoán, sàng lọc ban đầu [2,4]. Ví dụ để đánh giá ban đầu về chức năng thận của một cá nhân thì tính độ thanh thải creatinin là lựa chọn tốt hơn creatinin huyết thanh vì độ thanh thải creatinin có CVG nhỏ hơn, nhưng creatinin huyết thanh lại là lựa chọn tốt hơn khi theo dõi các cá thể vì RCV của creatinin thấp hơn (CVI thấp hơn).

III. KẾT LUẬN

Biến thiên sinh học có nhiều ứng dụng trong thực hành y khoa. Khái niệm giá trị thay đổi tham chiếu (RCV) dựa trên biến thiên phân tích và biến thiên cá thể được đưa ra nhằm xác định xem sự khác biệt giữa các kết quả liên tiếp của một chất phân tích trên

một bệnh nhân có thể có ý nghĩa lâm sàng hay không. Đây là một cách tiếp cận khoa học hơn cho việc đánh giá những thay đổi có ý nghĩa lâm sàng giữa các kết quả xét nghiệm liên tiếp. Cách tiếp cận này hữu ích hơn việc so sánh mỗi kết quả xét nghiệm với khoảng tham chiếu dựa trên quần thể vì phần lớn các chất phân tích có tính cá thể.

Tài liệu tham khảo

- [1] Fraser CG. Biological Variation: From Principles to Practice. Amer Assoc for Clin-ical Chemistry, Washington 2001.
- [2] Fraser CG, Harris EK. Generation and application of data on biological variation in clinical chemistry. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1989;27(5):409-437. <https://doi.org/10.3109/10408368909106595>
- [3] Aarsand AK, Roraas T, Sandberg S. Biological variation- reliable data is essential. *Clin Chem Lab Med* 2015; 53(2):153-154. <https://doi.org/10.1515/cclm-2014-1141>
- [4] Ricós C, Perich C, Minchinela J et al. Application of biological variation- a review. *Biochemia Medica* 2009;19(3):250-259. <https://doi.org/10.11613/BM.2009.023>
- [5] Young DS. Preanalytical variables and Biological Variation. Tietz textbook of clinical and Molecular diagnostics, fourth edition, Elsevier Saunders 2016; 449-473.
- [6] Fraser CG, Cummings ST, Wilkinson SP et al. Biological variability of 26 clinical chemistry analytes in elderly people. *Clin Chem* 1989;35(5):783-786.
- [7] Ricós C, Iglesias N, García-Lario J-V et al. Within-subject biological variation in disease: collated data and clinical consequences. *Ann Clin Biochem* 2007;44(Pt4):343-352. <https://doi.org/10.1258/000456307780945633>
- [8] Mogadam M, Ahmed SW, Mensch AH et al. Within- person fluctuation of serum cholesterol and lipoprotein. *Arch Inter Med* 1990;150(8):1645- 1648.
- [9] Fraser CG. Reference change values: the way forward in monitoring. *Ann Clin Bio-chem* 2009;46(Pt3):264-265. <https://doi.org/10.1258/acb.2009.009006>
- [10] Minchinela J, Ricós C, Perich C et al. Biological variation database, and quality specifications for imprecision, bias and total error (desirable and minimum). The 2014 update. <http://www.westgard.com/biodatabase-2014-update.htm>
- [11] Ozturk OG. Using Biological Variation Data for Reference Change Values in Clinical Laboratories. *Biochem Anal Biochem* 2012;1(4). <http://dx.doi.org/10.4172/2161-1009.1000e106>
- [12] Harris EK, Yasaka T. On the calculation of a “reference change” for comparing two consecutive measurements. *Clin Chem* 1983;29(1):25-30. Harri
- [13] Ceriotti F, Hinzmann R, Panteghini M. Reference intervals: the way forward. *Ann Clin Biochem* 2009;46(Pt1):8-17. <https://doi.org/10.1258/acb.2008.008170>
- [14] Badrick T. Biological variation: Understanding why it is so important?. *Practical Laboratory Medicine* 2021;23:1-15. <https://doi.org/10.1016/j.plabm.2020.e00199>