

Đánh giá ảnh hưởng của quá trình đông khô và độ ổn định sau hoàn nguyên trên mẫu huyết tương chứa các thông số PT, APTT, Fibrinogen

Lê Văn Chương¹, Ngô Quốc Đạt¹, Nguyễn Kim Trung¹, Đặng Lê Bảo Ngọc¹,
Nguyễn Tiến Huỳnh¹, Nguyễn Khánh Cường¹, Nguyễn Thị Thùy¹, Trần Nhật Nguyên^{1*}

(1) Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá ảnh hưởng của quá trình đông khô và độ ổn định sau hoàn nguyên trên mẫu huyết tương chứa các thông số PT (Prothrombin Time), aPTT (activated Partial Thromboplastin Time), fibrinogen.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu thực nghiệm trên mẫu huyết tương đông khô chứa các thông số: PT, aPTT, fibrinogen. Đánh giá độ đồng nhất của các mẫu trong bộ mẫu trước và sau đông khô, sau đó tiến hành đánh giá ảnh hưởng của quá trình đông khô lên các mẫu qua phép kiểm Paired-samples t-test và đánh giá độ ổn định sau hoàn nguyên của bộ mẫu theo thời gian và điều kiện nhiệt độ khác nhau. **Kết quả:** Mẫu huyết tương chứa 3 thông số PT, aPTT và fibrinogen không bị ảnh hưởng đáng kể bởi quá trình đông khô, được thể hiện qua các lần đo lặp lại với p-value lần lượt là 0,912; 0,699 và 0,334. Mẫu huyết tương đông khô sau khi hoàn nguyên được bảo quản ở nhiệt độ -20°C đạt độ ổn định trong 8 tuần, ở 2 - 8°C ổn định trong 24 giờ, ở nhiệt độ phòng thí nghiệm ổn định trong 8 giờ với cả 3 thông số PT, aPTT, fibrinogen. **Kết luận:** Quá trình đông khô không làm thay đổi giá trị các thông số PT, aPTT, fibrinogen trong mẫu huyết tương nên có thể ứng dụng để sản xuất mẫu ngoại kiểm đông máu bằng phương pháp đông khô. Mẫu sau khi hoàn nguyên ổn định theo thời gian trong các điều kiện nhiệt độ tương ứng, đáp ứng đủ điều kiện lưu trữ lại mẫu sau khi mẫu đông khô được hoàn nguyên.

Từ khóa: đông khô, hoàn nguyên, PT, aPTT, fibrinogen.

Evaluation of the effects of lyophilization and post-reconstitution stability of plasma samples containing PT, APTT, and Fibrinogen parameters

Le Van Chuong¹, Ngo Quoc Dat¹, Nguyen Kim Trung¹, Dang Le Bao Ngoc¹,
Nguyen Tien Huynh¹, Nguyen Khanh Cuong¹, Nguyen Thi Thuy¹, Tran Nhat Nguyen^{1*}
(1) University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh city

Abstract

Objective: To evaluate the effects of lyophilization and post-reconstitution stability of plasma samples containing PT (Prothrombin Time), aPTT (activated Partial Thromboplastin Time), and fibrinogen parameters.

Research method: Experimental study was conducted on lyophilized plasma samples containing PT, aPTT, and fibrinogen parameters. The homogeneity of sample set before and after lyophilization was evaluated, then the stability of the sample set was assessed in variable time and temperature reservation conditions by Paired-samples t-test. **Results:** Plasma samples containing 3 parameters PT, aPTT and fibrinogen were not significantly affected by the lyophilization process, shown through repeated measurements with p-value of 0.912, 0.699 and 0.334 respectively. Lyophilized plasma samples after reconstitution are stored at -20°C to achieve stability for 8 weeks, at 2 - 8°C stable for 24 hours, at laboratory temperature stable for 8 hours with all PT, aPTT, and fibrinogen parameters. **Conclusion:** The freeze-drying process does not change the values of PT, aPTT, fibrinogen parameters in plasma samples, so it can be applied to produce coagulation proficiency testing samples by lyophilization. The reconstituted sample is stable in different time and reservation conditions, met the requirement of reservation condition of reconstituted sample.

Keywords: Lyophilization, reconstitution, PT, aPTT, fibrinogen.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đối với lĩnh vực xét nghiệm y khoa, xét nghiệm đông máu là một trong những xét nghiệm thường quy, các thông số xét nghiệm đông máu cơ bản PT (s), aPTT (s), fibrinogen (g/L) đóng vai trò quan trọng trong theo dõi và điều trị bệnh [1]. Song, kết quả các xét nghiệm đông máu PT, aPTT, fibrinogen có thể xảy ra sai sót ở cả 3 giai đoạn của quá trình xét nghiệm: trước xét nghiệm, trong xét nghiệm và sau xét nghiệm.

Quyết định số 3148/QĐ-BYT của Bộ Y tế ban hành ngày 07/07/2017, quy định các thông số PT, aPTT, fibrinogen thuộc danh mục các xét nghiệm liên thông và việc kiểm soát chất lượng xét nghiệm đông máu là cần thiết. Tuy nhiên, tỉ lệ thực hiện ngoại kiểm tra ở tuyến quận/huyện thấp hơn so với tuyến Trung ương và tỉnh/thành phố do chương trình ngoại kiểm hiện nay ở nước ta phần lớn sử dụng sinh phẩm của nước ngoài, với giá thành cao, việc trao đổi thông tin trong quá trình thực hiện ngoại kiểm còn nhiều khó khăn. Đồng thời, theo Quyết định số 316/QĐ-TTg của Thủ tướng Chính phủ ban hành ngày 27/02/2016 về việc Phê duyệt đề án tăng cường năng lực hệ thống quản lý chất lượng xét nghiệm y học giai đoạn 2016 - 2025, định hướng phát triển đến năm 2025 các Trung tâm Kiểm chuẩn tại Việt Nam phải tự sản xuất tối thiểu 10 loại mẫu ngoại kiểm.

Do đó, việc nghiên cứu sản xuất mẫu ngoại kiểm cho xét nghiệm đông máu tại Trung tâm Kiểm chuẩn chất lượng xét nghiệm y học - Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh là hết sức cần thiết theo định hướng phát triển nâng cao năng lực của Trung tâm, đồng thời đạt được tính độc lập và chủ động nguồn cung trong nước. Xác định các tính chất về độ ổn định của mẫu trước và sau quá trình đông khô cũng như độ ổn định của mẫu sau khi hoàn nguyên rất quan trọng trong việc lưu hành mẫu và triển khai chương trình ngoại kiểm sau này, vì những lí do trên, chúng tôi tiến hành thực hiện nghiên cứu: **“Đánh giá ảnh hưởng của quá trình đông khô và độ ổn định sau hoàn nguyên trên mẫu huyết tương chứa các thông số PT, aPTT, fibrinogen”**.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu thực nghiệm trên đối tượng là mẫu huyết tương đông khô chứa ba thông số: PT, aPTT, fibrinogen tại Trung tâm Kiểm chuẩn chất lượng xét nghiệm y học - Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh. Mẫu huyết tương đông khô được sản xuất từ túi huyết tương tươi đông lạnh thu nhận từ ngân hàng máu Bệnh viện Truyền máu Huyết học thành phố Hồ Chí Minh và thỏa các

tiêu chuẩn sau: được điều chế từ máu toàn phần sử dụng chống đông CPD - A trong vòng 6 - 8 giờ sau lấy máu và được đông lạnh ngay ở nhiệt độ $\leq -25^{\circ}\text{C}$; Mẫu huyết tương đã sàng lọc các bệnh truyền nhiễm HIV1-2, HBV, HCV, HTLV1-2, giang mai theo thông tư 26/2013/TT-BYT; Túi huyết tương không có màu sắc bất thường, không có vẩn, cục đông. Mẫu có dấu hiệu bị rò rỉ và mẫu đã đông trên ba lần sẽ được loại khỏi nghiên cứu.

Theo tiêu chuẩn ISO 13528:2022 về “Phương pháp thống kê dùng trong thử nghiệm thành thạo bằng so sánh liên phòng thí nghiệm” [2], số lượng mẫu cần sản xuất cho quá trình nghiên cứu được tính như sau:

- Đánh giá ảnh hưởng của quá trình đông khô lên các mẫu huyết tương: trước đông khô cần 10 mẫu, sau đông khô cần 10 mẫu. Tổng số lượng mẫu cần là 20 mẫu (a_1).

- Đánh giá độ ổn định sau hoàn nguyên (mỗi thời điểm sẽ lấy 3 mẫu để đánh giá):

- + Ở nhiệt độ -20°C đánh giá trong 8 tuần ở 4 thời điểm (tuần thứ 2, 4, 6, và 8): $03 (\text{mẫu}) \times 04 (\text{thời điểm}) = 12 \text{ mẫu } (b_1)$

- + Ở nhiệt độ $2 - 8^{\circ}\text{C}$ đánh giá trong 24 giờ ở 4 thời điểm (4 giờ, 8 giờ, 16 giờ, và 24 giờ): $03 (\text{mẫu}) \times 04 (\text{thời điểm}) = 12 \text{ mẫu } (b_2)$

- + Ở nhiệt độ phòng thí nghiệm đánh giá trong 8 giờ ở 3 thời điểm (1 giờ, 5 giờ, 8 giờ): $03 (\text{mẫu}) \times 03 (\text{thời điểm}) = 9 \text{ mẫu } (b_3)$

- Vậy, cỡ mẫu trong suốt quá trình nghiên cứu là $[(a_1) + (b_1) + (b_2) + (b_3)] = 53$. Lựa chọn xác suất thất lạc, sai số trong quá trình thực hiện là 10%, nghiên cứu thực hiện sản xuất 60 mẫu.

- Mỗi mẫu trong quá trình nghiên cứu sẽ được đo lặp lại 2 lần, vậy tổng số lần đo là $53 \times 2 = 106$ lần đo.

Các bước được tiến hành trong quá trình nghiên cứu:

- Bước 1: Túi huyết tương tươi đông lạnh tiếp nhận từ Bệnh viện Truyền máu Huyết học thành phố Hồ Chí Minh được kiểm tra thỏa các tiêu chuẩn chọn mẫu.

- Bước 2: Rã đông túi huyết tương và xét nghiệm kiểm tra các chỉ số chỉ số PT (s), aPTT (s), fibrinogen (g/L). Bổ sung các chất bảo quản HEPES, Glycine, Sucrose [3], [4].

Các thông số đông máu PT, aPTT và fibrinogen được đo trên hệ thống máy Sysmex CS - 2000i. Sử dụng phương pháp đo quang cho cả 3 thông số PT, aPTT, fibrinogen.

- Bước 3: Mẫu được phân phối đều vào 60 lọ thủy tinh, mỗi lọ có thể tích là 2 mL.

- Bước 4: Tiến hành đông khô trong vòng 22 - 24 giờ (không bao gồm thời gian đông lạnh mẫu).

Quá trình đông khô gồm có ba giai đoạn:

+ Giai đoạn đông lạnh: ở bước này, dung dịch sẽ được làm đông lạnh trong tủ đông, để đưa nhiệt độ của nó xuống dưới điểm đóng băng.

+ Giai đoạn sấy sơ cấp: tinh thể băng được tạo ra trong quá trình đông lạnh sẽ được loại bỏ nhờ sự thăng hoa. Do đó, áp suất được hạ xuống và nhiệt được tăng vào sản phẩm để nước thăng hoa.

+ Giai đoạn sấy thứ cấp: loại bỏ các phân tử nước có liên kết ion với các phân tử khác bằng cách tăng nhiệt độ lên cao hơn giai đoạn sấy sơ cấp, từ đó các liên kết giữa sản phẩm và nước bị phá vỡ.

Sau khi quá trình đông khô hoàn tất, sản phẩm được niêm phong chặt trong chai, lọ. Có khoảng 95 - 99% nước được loại bỏ khỏi dung dịch ban đầu để tạo thành các tinh thể rắn.

- Bước 5: Thu mẫu và đánh giá chất lượng mẫu đông khô: Chất lượng các mẫu huyết tương đông khô được đánh giá theo nhiều tiêu chí: cảm quan, độ đồng nhất các chỉ số PT (s), aPTT (s), fibrinogen (g/L). Dựa trên phương thức xét tính ổn định của mẫu theo ISO 13528:2022 để xét độ ổn định của mẫu trước và sau đông khô.

- Bước 6: Đánh giá các chỉ số nghiên cứu: PT (s), aPTT (s), fibrinogen (g/L) trước và sau đông khô, độ ổn định theo thời gian của mẫu sau khi hoàn nguyên ở các điều kiện nhiệt độ khác nhau: -20°C, 2 - 8 °C và nhiệt độ phòng thí nghiệm.

Thống kê và xử lý số liệu: tất cả số liệu được nhập liệu và xử lý bằng phần mềm Microsoft Excel 2019: sử dụng để phân tích đánh giá độ đồng nhất và độ ổn định dựa trên ISO 13528:2022 [2]. Phần mềm SPSS 26.0 được dùng để đánh giá ảnh hưởng của quá trình đông khô qua phép kiểm Paired-Samples T-Test.

Mẫu được kiểm tra độ đồng nhất theo hướng dẫn của ISO 13528:2022, thực hiện với 10 mẫu trước đông khô và 10 mẫu sau đông khô, mỗi mẫu được thực hiện chạy máy 2 lần. Tính giá trị trung bình chung (mean), độ lệch chuẩn giữa các mẫu (s_s) và độ lệch chuẩn của đánh giá thành thạo (σ_{pt}). Các mẫu trong bộ mẫu đảm bảo đồng nhất với nhau khi thỏa điều kiện $s_s \leq 0,3\sigma_{pt}$.

Sử dụng phép kiểm định cho 2 trị trung bình giữa bộ mẫu trước và sau đông khô (Paired-Samples T-test) để đánh giá ảnh hưởng của quá trình đông khô, các chỉ số không bị ảnh hưởng bởi quá trình đông khô khi p-value $\geq 0,05$.

3. KẾT QUẢ

Thực hiện đo và thu thập số liệu trên các mẫu huyết tương đông khô được sản xuất theo quy trình thiết kế như trên, thu được kết quả của các mẫu trước và sau khi thực hiện đông khô, cũng như độ ổn định của mẫu theo thời gian sau khi hoàn nguyên ở các điều kiện nhiệt độ khác nhau. Số liệu được phân tích theo tiêu chuẩn ISO 13528:2022.

Bảng 1. Độ đồng nhất của mẫu huyết tương trước và sau đông khô

Thông số	Trước đông khô (n = 20)				Sau đông khô (n = 20)			
	Mean	$0,3\sigma_{pt}$	s_s	Đánh giá	Mean	$0,3\sigma_{pt}$	s_s	Đánh giá
PT (s)	11,63	0,52	0,03	Đồng nhất	11,63	0,52	0,04	Đồng nhất
aPTT (s)	40,00	1,80	0,37	Đồng nhất	40,11	1,80	0,52	Đồng nhất
Fibrinogen (g/L)	2,06	0,12	0,02	Đồng nhất	2,03	0,12	0,06	Đồng nhất

*Mean: Giá trị trung bình chung của 20 lần đo; s_s : độ lệch chuẩn giữa các mẫu; σ_{pt} : độ lệch chuẩn cho phép; n: số lần đo; PT: thời gian prothrombin; aPTT: thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa.

Giá trị trung bình của các mẫu cả ba thông số PT, aPTT, fibrinogen trong cả quá trình trước đông khô và sau đông khô đo được đều thỏa mãn điều kiện $s_s \leq 0,3\sigma_{pt}$. Do đó, bộ mẫu huyết tương được phân phối, đông khô đạt độ đồng nhất ở tất cả các mẫu (Bảng 1).

Bảng 2. Đánh giá ảnh hưởng của quá trình đông khô

Thông số	Mean (SD)		p-value	95% Confidence Interval	Kết luận p $\geq 0,05$
	Trước (n = 20)	Sau (n = 20)			
PT	11,63 $\pm$ 0,13	11,63 $\pm$ 0,09	0,912	(-0,09 - 0,10)	Đạt
aPTT	40,00 $\pm$ 0,81	40,11 $\pm$ 0,93	0,699	(-0,73 - 0,50)	Đạt
Fibrinogen	2,06 $\pm$ 0,10	2,03 $\pm$ 0,08	0,334	(-0,03 - 0,09)	Đạt

*Confidence Interval: khoảng tin cậy; p-value: Giá trị p; Mean (SD): Giá trị trung bình của độ đồng nhất $\pm$ độ lệch chuẩn của 20 lần đo; n: số lần đo.

Kết quả từ Bảng 2 cho thấy giá trị trung bình các chỉ số PT, aPTT, fibrinogen trong mẫu huyết tương sau khi đông khô so với trước khi đông khô với p-value lần lượt là: PT (p-value = 0,912), aPTT (p-value = 0,699) và fibrinogen (p-value = 0,334). Vậy

sự thay đổi của các thông số giữa trước và sau đông khô mẫu huyết tương là không có sự khác biệt, mẫu vẫn giữ được độ ổn định sau khi đông khô (p-value $\geq$ 0,05 ở cả 3 chỉ số).

Bảng 3. Đánh giá độ ổn định của mẫu sau hoàn nguyên

Nhiệt độ	Thời gian	PT (s) –	aPTT (s) –	Fibrinogen (g/L) –
-20°C	2 tuần	0,22	0,79	0,10
	4 tuần	0,05	0,03	0,03
	6 tuần	0,03	0,01	0,02
	8 tuần	0,18	0,86	0,01
2 - 8°C	4 giờ	0,12	1,06	0,05
	8 giờ	0,02	0,77	0,03
	16 giờ	0,11	0,46	0,02
	24 giờ	0,09	0,28	0,04
PTN	1 giờ	0,11	0,54	0,03
	5 giờ	0,11	0,13	0,03
	8 giờ	0,15	0,68	0,03
0,3σ_{pt}		0,52	1,80	0,12
Đánh giá		Ổn định	Ổn định	Ổn định

* : giá trị trung bình đồng nhất của 10 mẫu sau đông khô; : giá trị trung bình tại thời điểm $t=i$; σ_{pt} : độ lệch chuẩn cho phép; PT: thời gian prothrombin; aPTT: thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa, PTN: nhiệt độ phòng thí nghiệm.

Mẫu huyết tương đông khô sau khi hoàn nguyên và bảo quản ở các mức nhiệt độ -20°C trong 8 tuần, 2 - 8°C trong 24 giờ và phòng thí nghiệm trong 8 giờ đều thỏa điều kiện $| - | \leq 0,3\sigma_{pt}$ tại từng thời điểm khảo sát nên đạt độ ổn định với các chỉ số nghiên cứu: PT, aPTT, fibrinogen (Bảng 3).

4. BÀN LUẬN

Dựa vào quy trình vận hành máy đông khô Labconco cũng như xây dựng quy trình sản xuất mẫu huyết tương đông khô theo hướng dẫn của WHO [5], nghiên cứu tiến hành thực hiện đông khô 60 mẫu huyết tương tươi đông lạnh và đánh giá mẫu dựa trên các tiêu chí về cảm quan, độ đồng nhất các thông số đông máu. Các chỉ số PT được đo trên hệ thống máy Sysmex CS-2000i, lặp lại 2 lần để đánh giá độ đồng nhất của mẫu. Theo kết quả thu được ở Bảng 1 cho thấy bộ mẫu thỏa điều kiện $s_s \leq 0,3\sigma_{pt}$ ở cả 3 thông số PT (s), aPTT(s), fibrinogen (g/L), bộ mẫu nghiên cứu đã đạt được độ đồng nhất với các điều kiện bảo quản và lưu trữ giống nhau.

Trong nghiên cứu này, mẫu sau đông khô được hoàn nguyên bằng nước cất, thực hiện đo mẫu cho

kết quả trên Bảng 2 đạt điều kiện giá trị $p \geq 0,05$ ở cả 3 thông số đông máu gồm PT (s), aPTT(s), fibrinogen (g/L), tức sự thay đổi trước và sau đông khô không có ý nghĩa thống kê. Qua đó đánh giá ảnh hưởng của quá trình đông khô, các thông số đông máu ổn định sau khi trải qua giai đoạn làm lạnh sâu và đông khô mẫu. Như vậy, có thể kết luận bộ mẫu đông khô đều đồng nhất và đủ điều kiện để theo dõi độ ổn định cũng như quy trình đông khô được xây dựng đáp ứng yêu cầu sản xuất mẫu kiểm soát chất lượng xét nghiệm đông máu theo ISO 13528:2022.

Đối với độ ổn định sau hoàn nguyên, chúng tôi tiến hành so sánh giá trị trung bình của các mẫu tại thời điểm khảo sát so với giá trị trung bình độ đồng nhất của bộ mẫu sau đông khô, đánh giá sự thay đổi giữa các thông số PT (s), aPTT(s), fibrinogen (g/L) theo thời gian, với điều kiện ổn định thỏa $|\bar{y}_2 - \bar{y}_1| \leq 0,3\sigma_{pt}$. So sánh với một nghiên cứu về bảo quản mẫu huyết tương người, Zhao và cộng sự đã đánh giá thời gian tối ưu để bảo quản mẫu ở 4°C, giữ được độ ổn định cho các thông số PT, fibrinogen trong 24 giờ nhưng aPTT chỉ ổn định được trong 8 giờ [6], vậy nếu xét cả 3 thông số thì mẫu chỉ ổn định được tối

đã 8 giờ. Qua đó thấy được mẫu đông khô sau hoàn nguyên giữ được độ ổn định lâu hơn (lên đến 24 giờ) với cả 3 thông số PT, aPTT, fibrinogen ở nhiệt độ 2 - 8 °C. Bên cạnh đó, các nghiên cứu khác về độ ổn định của mẫu xét nghiệm đông máu ở nhiệt độ phòng thí nghiệm của Zhao và cộng sự [6], Kemkes-Matthes và cộng sự [7], cho thấy mẫu có thể bảo quản tối đa 8 giờ, tương tự với mẫu huyết tương đông khô sau hoàn nguyên cũng ổn định lên đến 8 giờ với các thông số đông máu: PT, aPTT, fibrinogen ở nhiệt độ phòng thí nghiệm. Một nghiên cứu khác của Ogbenna A và cộng sự về đánh giá độ ổn định mẫu máu toàn phần theo thời gian thông qua phép kiểm Paired-samples t-test, cho thấy khi bảo quản mẫu ở nhiệt độ phòng thí nghiệm, giá trị $p \geq 0,05$ (tức sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê) ở thông số PT trong 12 giờ và với aPTT là 6 giờ [8], cho thấy được nếu không có các chất bảo quản thêm vào trước quá trình đông khô, thì thời gian ổn định của aPTT trong mẫu sau hoàn nguyên không thể lên đến 8 giờ ở nhiệt độ phòng.

Qua những so sánh trên, mẫu hoàn nguyên sau đông khô cho thấy được tính bền vững, ổn định được các thông số đông máu theo thời gian dài hơn so với mẫu huyết tương người thông thường. Từ đó,

phù hợp hơn cho mục đích thực hiện sản xuất mẫu ngoại kiểm đông máu. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, quy trình thiết lập để chuẩn bị và đông khô mẫu huyết tương tươi đông lạnh, dùng cho sản xuất bộ mẫu ngoại kiểm chất lượng xét nghiệm đông máu là phù hợp cho sản phẩm đạt tiêu chuẩn.

5. KẾT LUẬN

Quá trình đông khô mẫu huyết tương không làm thay đổi giá trị các thông số đông máu PT, aPTT, fibrinogen, mẫu vẫn giữ được độ ổn định sau quá trình đông khô nên có thể ứng dụng để sản xuất mẫu ngoại kiểm đông máu bằng phương pháp đông khô.

Đối với mẫu huyết tương đông khô sau khi hoàn nguyên được bảo quản ở nhiệt độ -20°C giữ được độ ổn định trong suốt 8 tuần, ở 2 - 8°C ổn định trong 24 giờ, ở nhiệt độ phòng thí nghiệm ổn định trong 8 giờ đối với cả 3 thông số PT, aPTT, fibrinogen, đáp ứng đủ điều kiện lưu trữ lại mẫu sau khi mẫu đông khô được hoàn nguyên.

6. LỜI CẢM ƠN

Chúng tôi xin chân thành cảm ơn Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh đã tài trợ kinh phí cho chúng tôi thực hiện nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- 1.Smock KJ, Moser KA. What have we learned from coagulation laboratory participation in external quality programs? International Journal of Laboratory Hematology. 2019;41(S1):49-55. doi:https://doi.org/10.1111/ijlh.12998
- 2.ISO 13528:2022. Statistical methods for use in proficiency testing by interlaboratory comparison. Journal. 2022 (Issue).
- 3.Hubbard A, Bevan S, and Matejtschuk P. Impact of residual moisture and formulation on Factor VIII and Factor V recovery in lyophilized plasma reference materials. Analytical and bioanalytical chemistry, 2007. 387(7):2503-2507
- 4.Bakaltcheva I, O'Sullivan AM, Hmel P, Ogbu H. Freeze-dried whole plasma: Evaluating sucrose, trehalose, sorbitol, mannitol and glycine as stabilizers. Thrombosis Research. 2007;120(1):105-116. doi:https://doi.org/10.1016/j.thromres.2006.07.005
- 5.Deom A, El Aouad R, Heuck Claus C, Kumari

- Sudarshan, Lewis Shirley Mitchell, et al. Requirements and Guidance for External Quality Assessment Schemes for Health Laboratories; 1999. WHO/DILJLAB/ 99.2
- 6.Feng L, Zhao Y, Zhao H, Shao Z. Effects of storage time and temperature on coagulation tests and factors in fresh plasma. Scientific Reports. 2014;4(1). doi:https://doi.org/10.1038/srep03868
- 7.Kemkes-Matthes, B., Fischer, R. & Peetz, D. Influence of 8 and 24-h storage of whole blood at ambient temperature on prothrombin time, activated partial thromboplastin time, fibrinogen, thrombin time, antithrombin and D-dimer. Blood Coagul Fibrinolysis 2011;22: 215-220.
- 8.Ogbenna A, Oyedele O, Adeyemo T, Oyewole K. Effect of varying storage time and temperature on unspun blood samples for prothrombin time and activated partial thromboplastin time in a tertiary hospital laboratory in the tropics. Sahel Medical Journal. 2022;25(2):41-46. doi: 104103/smj.smj 44_2