DOI: https://doi.org/10.59294/HIUJS2026108

Đánh giá kết quả định lượng fibrinogen bằng phương pháp trực tiếp và nội suy từ thời gian prothrombin tại Trung tâm Y tế huyện Trà Cú

Phan Trương Thuý Oanh[1,2], Hà Thị Anh[1], Vũ Thị Hải Yến[1,*], Lê Phan Vi Na[1], Lê Thảo Phương[1]

[1]Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng

[2]Trung tâm Y tế huyện Trà Cú

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Fibrinogen là yếu tố đông máu quan trọng, có thể được định lượng bằng phương pháp Clauss (Fib-C) hoặc nội suy từ thời gian prothrombin (Fib-Tg). Mục tiêu: Đánh giá mức độ tương quan, độ phù hợp và ý nghĩa lâm sàng giữa Fib-C và Fib-Tg tại Trung tâm Y tế huyện Trà Cú, tỉnh Trà Vinh. Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 252 bệnh nhân từ tháng 12/2024 đến 6/2025. Fibrinogen được đo đồng thời bằng Fib-C và Fib-Tg trên hệ thống Sysmex CA-600. Phân tích: Spearman, Wilcoxon, Bland-Altman, Passing-Bablok regression, Deming regression, Kappa/Se/Sp tại ngưỡng < 1.5; < 2.0; < 4.0 g/L. Kết quả: Fib-C trung bình 3.82 ± 1.60 g/L; Fib-Tg 3.56 ± 1.60 g/L. Spearman r = 0.998 (p < 0.001); Wilcoxon p < 0.001. Bland-Altman: bias = +0.259 g/L; 95% LoA: +0.124 đến +0.393 g/L, Fib-Tg nhất quán thấp hơn Fib-C. Passing-Bablok: slope = 0.998 (95%CI: 0.992-1.000), intercept = 0.271 g/L. Tại ngưỡng < 2.0 g/L: Se = 100%, Sp = 94.9%, PPV = 57.1%, NPV = 100%, Kappa = 0.703. Tại ngưỡng < 1.5 g/L: Kappa = 0.931. Kết luận: Fibrinogen nội suy có tương quan chặt với phương pháp Clauss nhưng giá trị dự đoán dương thấp (57.1%) tại ngưỡng < 2.0 g/L, cần xác nhận bằng Clauss trước khi can thiệp.

Từ khóa: *fibrinogen, phương pháp Clauss, prothrombin time, Bland-Altman, đông máu*

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Fibrinogen là một glycoprotein huyết tương do gan tổng hợp, đóng vai trò quan trọng trong quá trình đông máu, cầm máu và duy trì sự ổn định của hệ thống đông - tiêu sợi huyết. Dưới tác động của thrombin, fibrinogen được chuyển thành fibrin để hình thành cục máu đông, góp phần ngăn chặn tình trạng chảy máu [1]. Ngoài vai trò trong đông máu, fibrinogen còn là một protein pha cấp, thường tăng trong các tình trạng viêm, nhiễm trùng và bệnh lý tim mạch. Định lượng fibrinogen có ý nghĩa quan trọng trong chẩn đoán, theo dõi và tiên lượng nhiều bệnh lý như rối loạn đông máu, đông máu rải rác trong lòng mạch (DIC), bệnh gan, nhiễm trùng nặng, chấn thương, cũng như trong đánh giá nguy cơ chảy máu trước và sau phẫu thuật [1 - 3].

Hiện nay, fibrinogen có thể được xác định bằng nhiều phương pháp khác nhau, trong đó phổ biến nhất là phương pháp Clauss (định lượng fibrinogen trực tiếp), phương pháp nội suy từ thời gian prothrombin (derived fibrinogen) và phương pháp miễn dịch [4]. Phương pháp Clauss được xem là tiêu chuẩn thường quy trong thực hành xét nghiệm đông máu do có độ chính xác và độ tin cậy cao. Tuy nhiên, phương pháp này đòi hỏi hóa chất chuyên biệt, thời gian thực hiện riêng và chi phí xét nghiệm cao hơn. Trong khi đó, fibrinogen nội suy được tính toán từ sự thay đổi quang học của phản ứng thời gian prothrombin trên các hệ thống xét nghiệm đông máu tự động, cho phép ước tính nhanh nồng độ fibrinogen mà không cần thực hiện thêm xét nghiệm riêng biệt. Phương pháp này có ưu điểm về thời gian trả kết quả nhanh, chi phí thấp và thuận lợi trong điều kiện nguồn lực còn hạn chế [4].

Một số nghiên cứu trên thế giới cho thấy fibrinogen nội suy có tương quan tương đối tốt với fibrinogen định lượng bằng phương pháp Clauss trong điều kiện xét nghiệm thường quy [5, 6]. Tuy nhiên, mức độ tương hợp giữa hai phương pháp vẫn còn chưa thống nhất giữa các nghiên cứu. Độ

Tác giả liên hệ: Vũ Thị Hải Yến
Email: yenvth@hiu.vn

chính xác của fibrinogen nội suy có thể bị ảnh hưởng trong các trường hợp người bệnh có rối loạn đông máu, kéo dài thời gian prothrombin, bệnh gan, đông máu rải rác trong lòng mạch hoặc hiện diện các chất ức chế đông máu. Do đó, khả năng sử dụng fibrinogen nội suy thay thế cho fibrinogen trực tiếp trong thực hành lâm sàng hiện vẫn còn nhiều tranh luận [5, 6].

Tại Trung tâm Y tế huyện Trà Cú, số lượng người bệnh được chỉ định xét nghiệm đông cầm máu ngày càng gia tăng, đặc biệt ở các nhóm bệnh nhân nội khoa, ngoại khoa và cấp cứu. Trong bối cảnh điều kiện trang thiết bị, hóa chất và nguồn lực xét nghiệm tại tuyến huyện còn hạn chế, việc tận dụng các thông số xét nghiệm sẵn có nhằm tối ưu hóa chi phí và thời gian trả kết quả là vấn đề cần thiết trong thực hành lâm sàng. Tuy nhiên, hiện nay chưa có dữ liệu cụ thể tại đơn vị về mức độ tương quan và sai khác giữa fibrinogen nội suy từ thời gian prothrombin với fibrinogen định lượng trực tiếp bằng phương pháp Clauss.

Nếu sự khác biệt giữa hai phương pháp không được đánh giá đầy đủ, việc sử dụng kết quả fibrinogen nội suy có thể ảnh hưởng đến việc diễn giải kết quả xét nghiệm và quyết định lâm sàng, đặc biệt ở những trường hợp người bệnh có nguy cơ chảy máu hoặc rối loạn đông máu nặng. Ngược lại, nếu chứng minh được mức độ tương hợp chấp nhận được, fibrinogen nội suy có thể trở thành một giải pháp xét nghiệm phù hợp, kinh tế và khả thi cho các cơ sở y tế tuyến huyện. Xuất phát từ thực tiễn trên, chúng tôi thực hiện nghiên cứu: "Tương quan giữa fibrinogen trực tiếp và fibrinogen nội suy từ thời gian prothrombin tại Trung tâm Y tế huyện Trà Cú" nhằm đánh giá giá trị ứng dụng của fibrinogen nội suy trong thực hành xét nghiệm đông máu thường quy.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu: Mẫu huyết tương được chống đông bằng Natri citrat của bệnh nhân tới khám và điều trị tại trung tâm Y tế Huyện Trà Cú thuộc các nhóm bệnh: Nội khoa, ngoại khoa, ác tính, cấp cứu - hồi sức tích cực.

Cỡ mẫu: Nghiên cứu thu thập 252 mẫu, được lựa chọn liên tiếp và phân bố trên toàn bộ khoảng đo của xét nghiệm theo khuyến cáo của CLSI EP09-A3 đối với nghiên cứu so sánh phương pháp.

Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện, lấy liên tiếp các mẫu đáp ứng tiêu chuẩn chọn mẫu cho đến khi đạt cỡ mẫu nghiên cứu

- Tiêu chuẩn chọn mẫu: Bệnh nhân có chỉ định xét nghiệm đông cầm máu bao gồm PT và Fibrinogen trong cùng một lần lấy mẫu. Chất lượng mẫu đạt yêu cầu (tỷ lệ máu/thuốc chống đông 9:1, không tan huyết, không vỡ hồng cầu, không mỡ máu rõ).
- Tiêu chuẩn loại trừ: Mẫu không đạt tiêu chuẩn chất lượng; bệnh nhân đang dùng thuốc kháng đông trực tiếp (DOAC) hoặc heparin.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 12 năm 2024 đến tháng 06 năm 2025.

Địa điểm nghiên cứu: Trung tâm Y tế huyện Trà Cú tỉnh Trà Vinh.

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang.

Biến số nghiên cứu:

- *Thông tin lâm sàng:* Tuổi, giới tính, nhóm bệnh.
- *Thông tin cận lâm sàng:* Kết quả định lượng Fib-C và Fib-Tg, PT, APTT, PLT.

Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu:

Xét nghiệm được thực hiện trên máy phân tích đông máu tự động Sysmex CA-600 (Sysmex Corporation, Nhật Bản), sử dụng thuốc thử đồng bộ của nhà sản xuất. Giá trị ISI của thuốc thử thromboplastin PT sử dụng trong nghiên cứu là 1.03. Máy được kiểm chuẩn và thực hiện kiểm soát chất lượng nội bộ (IQC) hai mức hàng ngày trước khi phân tích mẫu bệnh nhân, với kết quả nằm trong giới hạn ± 2SD theo quy tắc Westgard. Phòng xét nghiệm tham gia chương trình ngoại kiểm chất lượng (EQA) định kỳ.

Fib-C được định lượng theo nguyên lý Clauss: Huyết tương được pha loãng 1:10 trong đệm imidazole, sau đó bổ sung thrombin nồng độ cao; thời gian hình thành cục đông tỷ lệ nghịch với nồng độ fibrinogen, được tính toán từ đường chuẩn có xác nhận. Fib-Tg được máy tự động tính toán từ biên độ tín hiệu quang học trong quá trình đo PT (clot-based turbidimetry), sử dụng đường chuẩn nội tại của thiết bị. Cả hai kết quả được ghi nhận đồng thời từ cùng một lần đo trong cùng một mẫu bệnh nhân.

2.3. Phân tích số liệu

Số liệu được nhập bằng Microsoft Excel 2016 và xử lý bằng phần mềm MedCalc 22.0. Dữ liệu fibrinogen không tuân theo phân phối chuẩn (kiểm định

Shapiro-Wilk), do đó tương quan được đánh giá bằng hệ số Spearman (r), sự khác biệt bằng Wilcoxon signed-rank test, và mức độ phù hợp bằng phân tích Bland-Altman (bias = Fib-C - Fib-Tg; 95% LoA = bias ± 1.96×ĐLC). Mối quan hệ tuyến tính được kiểm tra bằng Passing-Bablok regression và Deming regression (λ = 1). Khả năng phân loại lâm sàng của Fib-Tg được đánh giá bằng hệ số Kappa, độ nhạy và độ đặc hiệu tại các ngưỡng < 1.5, < 2.0 và < 4.0, > 4 g/L. Ngưỡng ý nghĩa thống kê: $p < 0.05$.

2.4. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành sau khi Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng đã thông qua và phê duyệt theo Phiếu chấp thuận số 200/PCT-HĐĐĐ-SĐH cấp ngày 25 tháng 10 năm 2024. Đây là nghiên cứu thực nghiệm, mô tả, không có can thiệp và không có bất kỳ tác động có hại nào đến bệnh nhân. Các số liệu thu được chỉ phục vụ cho mục đích nghiên cứu. Mục tiêu của đề tài nhằm nâng cao chất lượng xét nghiệm để phục vụ cho công tác chẩn đoán, điều trị bệnh.

3. KẾT QUẢ

Từ tháng 12/2024 đến tháng 6/2025, chúng tôi thu thập được 252 mẫu bệnh phẩm đủ tiêu chuẩn nghiên cứu.

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm dân số nghiên cứu (n = 252)

Đặc điểm nghiên cứu		Tần số	Tỉ lệ (%)
Tuổi	< 18	17	6.7
	≥ 18	235	93.3
Giới tính	Nam	133	52.8
	Nữ	119	47.2
Nhóm bệnh	Ngoại khoa	125	49.6
	Nội khoa	63	25.0
	Ung thư	10	4.0
	CC-HSTC	54	21.4

Nhận xét: Đối tượng nghiên cứu chủ yếu là người ≥ 18 tuổi (93.3%), phản ánh đúng đặc điểm bệnh nhân đến khám và điều trị tại Trung tâm Y huyện Trà Cú. Tỷ lệ nam/nữ tương đối cân bằng (52.8%/47.2%). Nhóm ngoại khoa chiếm tỷ lệ cao nhất (49.6%), tiếp theo là nội khoa (25.0%), CC-HSTC (21.4%) và ung thư (4.0%), cho thấy mẫu nghiên cứu đa dạng về mặt lâm sàng, phù hợp cho việc đánh giá fibrinogen trong các bối cảnh bệnh lý khác nhau.

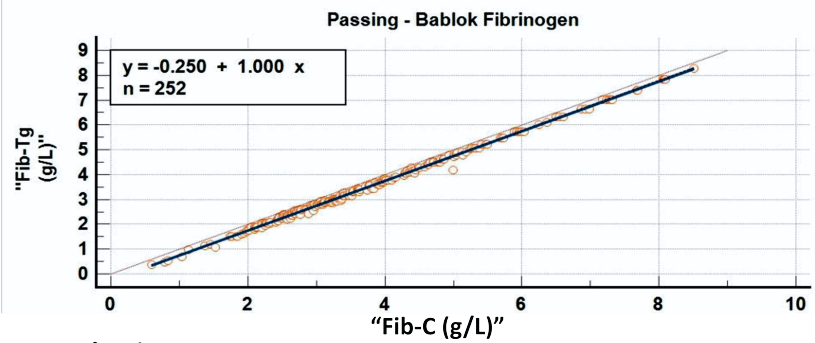
3.2. So sánh kết quả Fib-C và Fib-Tg

3.2.1. Đặc điểm phân bố nồng độ Fibrinogen

Bảng 2. So sánh giá trị Fibrinogen giữa 2 phương pháp

Chỉ số	Fib-C (g/L)	Fib-Tg (g/L)	r (Spearman)	p
Mean ± SD	3.82 ± 1.57	3.56 ± 1.57	0.998	< 0.001
Trung vị (IQR)	3.52 (2.68 - 4.72)	3.28 (2.42 - 4.51)	-	-
Min - Max	0.59 - 8.51	0.39 - 8.29	-	-
Wilcoxon (p)			-	< 0.001

Nhận xét: Nồng độ Fib-C trung bình toàn mẫu là 3.82 ± 1.57 g/L, cao hơn Fib-Tg (3.56 ± 1.57 g/L). Hệ số tương quan Spearman toàn mẫu r = 0.998 (p < 0.001), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (Wilcoxon p < 0.001).



Hình 1. Biểu đồ tương quan Passing- Bablok giữa Fib-C và Fib-Tg (n = 252)

Nhận xét: Biểu đồ tương quan minh họa mối quan hệ đồng biến chặt, các điểm phân bố sát đường hồi quy Passing-Bablok.

Bảng 3. Kết quả hồi quy so sánh 2 phương pháp (n = 252)

Phương pháp	Slope	95% CI Slope	Intercept (g/L)	Nhận định
Passing-Bablok	0.998	0.992 - 1.000	0.271	Không chệch tỷ lệ; có chệch hệ thống
Deming (λ = 1)	0.997	-	0.269	Phù hợp Passing-Bablok

Bảng 4. Phân bố nồng độ fibrinogen theo mức phân loại giữa hai phương pháp (n = 252)

Mức nồng độ Fibrinogen (g/L)	Fib-C n	Fib-C %	Fib-Tg n	Fib-Tg %	Δ%
< 2 (giảm)	16	6.3	28	11.1	+4.8
2 - 4 (bình thường)	148	58.7	143	56.7	-2.0
> 4 (tăng)	88	34.9	81	32.1	-2.8
Tổng:	**252**	**100**	**252**	**100**	

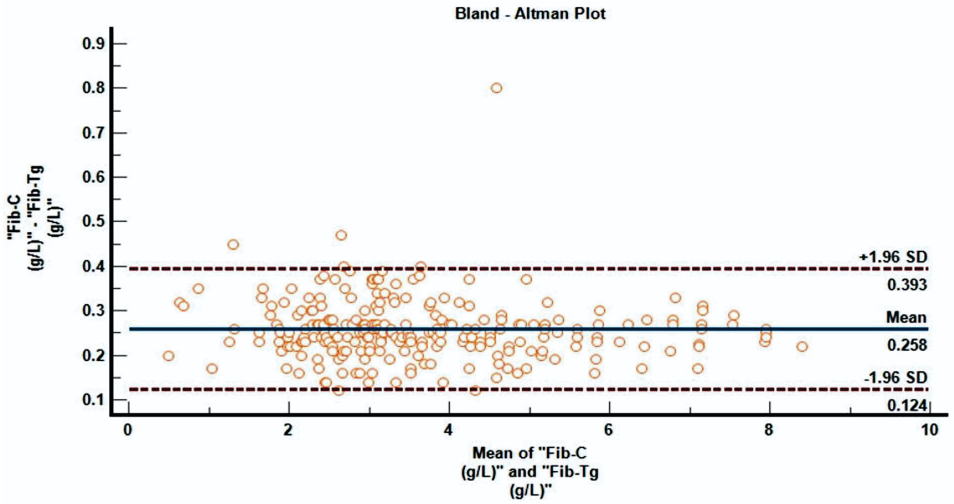
Nhận xét: Ở ngưỡng fibrinogen < 2 g/L, Fib-Tg phân loại số lượng bệnh nhân cao hơn Fib-C (11.1% so với 6.3%; Δ = +4.8%). Ngược lại, ở ngưỡng > 4 g/L, tỷ lệ phân loại tăng fibrinogen của Fib-Tg thấp hơn Fib-C (32.1% so với 34.9%). Kết quả này cho thấy Fib-Tg có xu hướng đánh giá thấp nồng độ fibrinogen so với Fib-C, đặc biệt ở các giá trị thấp, từ đó có thể làm tăng nguy cơ can thiệp bổ sung fibrinogen không cần thiết nếu chỉ sử dụng Fib-Tg.

3.2.2. Phân tích Bland - Altman trên toàn mẫu

Phân tích Bland-Altman trên toàn mẫu (n = 252) cho thấy có sai số hệ thống giữa hai phương pháp, trong đó Fib-Tg thấp hơn Fib-C với bias trung bình là 0.26 g/L (95% LoA: 0.124 đến 0.393 g/L); nghĩa là 95% các giá trị hiệu số giữa hai phương pháp được kỳ vọng sẽ nằm trong khoảng này.

Kiểm định sai số tỷ lệ cho thấy độ chênh lệch giữa hai phương pháp không tăng theo mức nồng độ fibrinogen ở khoảng dải đo phổ biến 2 - 7 g/L (p = 0.14), tuy nhiên ghi nhận xu hướng tăng nhẹ ở các mẫu có nồng độ fibrinogen cao > 7 g/L (r = 0.43; p = 0.03).

Độ chệch duy trì tính nhất quán và ổn định ở hầu hết các phân nhóm lâm sàng (dao động từ 0.24 đến -0.27 g/L.



Hình 2. Biểu đồ Bland-Altman giữa Fib-C và Fib-Tg (n = 252)

Bảng 5. Kết quả phân tích Bland-Altman giữa Fib-C và Fib-Tg theo các phân nhóm

Phân nhóm	n	Bias trung bình (g/L)	SD of difference	LoA dưới (g/L)	LoA trên (g/L)
Toàn mẫu	252	0.259	0.069	0.124	0.393
Tuổi < 18	17	0.273	0.069	0.138	0.407
Tuổi ≥ 18	235	0.258	0.069	0.123	0.393
Nam	133	0.261	0.063	0.137	0.385
Nữ	119	0.256	0.073	0.112	0.400

Phân nhóm	n	Bias trung bình (g/L)	SD of difference	LoA dưới (g/L)	LoA trên (g/L)
Ngoại khoa	109	0.256	0.062	0.134	0.377
Nội khoa	79	0.259	0.085	0.092	0.426
Ung thư*	10	0.272	0.062	0.151	0.394
CC - HSTC	54	0.261	0.056	0.151	0.371
PT < 70%	39	0.253	0.068	0.120	0.387
70% ≤ PT ≤ 140%	212	0.260	0.069	0.124	0.395
APTT < 25 giây	45	0.255	0.067	0.123	0.387
25 ≤ APTT ≤ 45 giây	204	0.259	0.070	0.123	0.396
APTT > 45 giây**	3	0.246	0.062	0.126	0.367
PLT < 200 G/L	14	0.266	0.065	0.138	0.393
200 ≤ PLT ≤ 400 G/L	229	0.257	0.072	0.117	0.398
PLT > 400 G/L	9	0.255	0.048	0.162	0.349

Bias = Fib-C – Fib-Tg. LoA = giới hạn phù hợp 95% (bias ± 1.96×SD). Giá trị dương biểu thị Fib-Tg thấp hơn Fib-C. Nhóm PT > 140% chỉ có 1 mẫu, không đủ điều kiện phân tích

3.3. Phân tích theo nhóm lâm sàng

Bảng 6. So sánh nồng độ fibrinogen theo tuổi

Nhóm tuổi	n	Fib-C (g/L)	Fib-Tg (g/L)	r	p
< 18 tuổi	17	3.15 ± 1.64	2.88 ± 1.65	0.987	< 0.001
≥ 18 tuổi	235	3.87 ± 1.58	3.60 ± 1.59	0.998	< 0.001

Nhận xét: Nhóm ≥ 18 tuổi có nồng độ fibrinogen trung bình cao hơn nhóm < 18 tuổi ở cả Fib-C và Fib-Tg. Hệ số tương quan Spearman giữa hai phương pháp đều ở mức rất mạnh trong cả hai nhóm tuổi (r = 0.987-0.998; p < 0.001). Bias Bland-Altman tương đối tương đồng giữa hai nhóm tuổi (khoảng 0.27 g/L), cho thấy mức độ phù hợp giữa Fib-C và Fib-Tg ít thay đổi theo tuổi.

Bảng 7. So sánh nồng độ fibrinogen theo giới tính

Giới tính	n	Fib-C (g/L)	Fib-Tg (g/L)	r	p
Nam	133	3.54 ± 1.56	3.28 ± 1.56	0.997	< 0.001
Nữ	119	4.12 ± 1.51	3.87 ± 1.60	0.998	< 0.001

Nhận xét: Nhóm nữ có nồng độ fibrinogen trung bình cao hơn nhóm nam ở cả Fib-C và Fib-Tg, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p = 0.04). Hệ số tương quan Spearman giữa hai phương pháp đều ở mức rất mạnh ở cả hai giới (r = 0.997 - 0.998; p < 0.001). Bias Bland-Altman tương đối tương đồng giữa nam và nữ (0.25 đến 0.26 g/L), cho thấy mức độ phù hợp giữa Fib-C và Fib-Tg ít thay đổi theo giới tính.

Bảng 8. So sánh nồng độ fibrinogen theo nhóm bệnh

Nhóm bệnh	n	Fib-C (g/L)	Fib-Tg (g/L)	r	Giá trị p
Ngoại khoa	109	3.81 ± 1.41	3.55 ± 1.42	0.998	< 0.001
Nội khoa	79	3.93 ± 1.48	3.67 ± 1.48	0.998	< 0.001
Ung thư*	10	5.02 ± 2.64	4.75 ± 2.64	0.997	< 0.001
CC - HSTC	54	3.48 ± 1.81	3.22 ± 1.81	0.999	< 0.001

** Nhóm ung thư n = 10, kết quả chỉ tham khảo*

Nhận xét: Nhóm ung thư có fibrinogen cao nhất (Fib-C 5.02 ± 2.64 g/L), nhóm CC-HSTC thấp nhất (3.48 ± 1.81 g/L). Sự khác biệt giữa các nhóm bệnh có ý nghĩa thống kê (p < 0.001). Tương quan r = 0.997 - 0.999 ở tất cả nhóm (p < 0.001). Bias Bland-Altman duy trì ổn định ở 0.26 g/L ở nhóm đủ cỡ mẫu.

Bảng 9. So sánh nồng độ fibrinogen theo nhóm PT%

PT%	n	Fib-C (g/L)	Fib-Tg (g/L)	r	Giá trị p
PT < 70%	39	3.81 ± 2.11	3.59 ± 2.13	0.999	< 0.001
70% ≤ PT ≤ 140%	212	3.81 ± 1.49	3.55 ± 1.49	0.998	< 0.001
PT > 140%*	1	5.69	5.40	-	-

Nhận xét: Hệ số tương quan Spearman đạt r = 0.998 - 0.999 (p < 0.001) ở hai nhóm PT có đủ cỡ mẫu. Bias Bland-Altman duy trì ổn định ở 0.26 g/L ở nhóm đủ cỡ mẫu. Nhóm PT > 140% chỉ có 1 mẫu, không đủ cơ sở đánh giá.

Bảng 10. So sánh nồng độ fibrinogen theo nhóm APTT

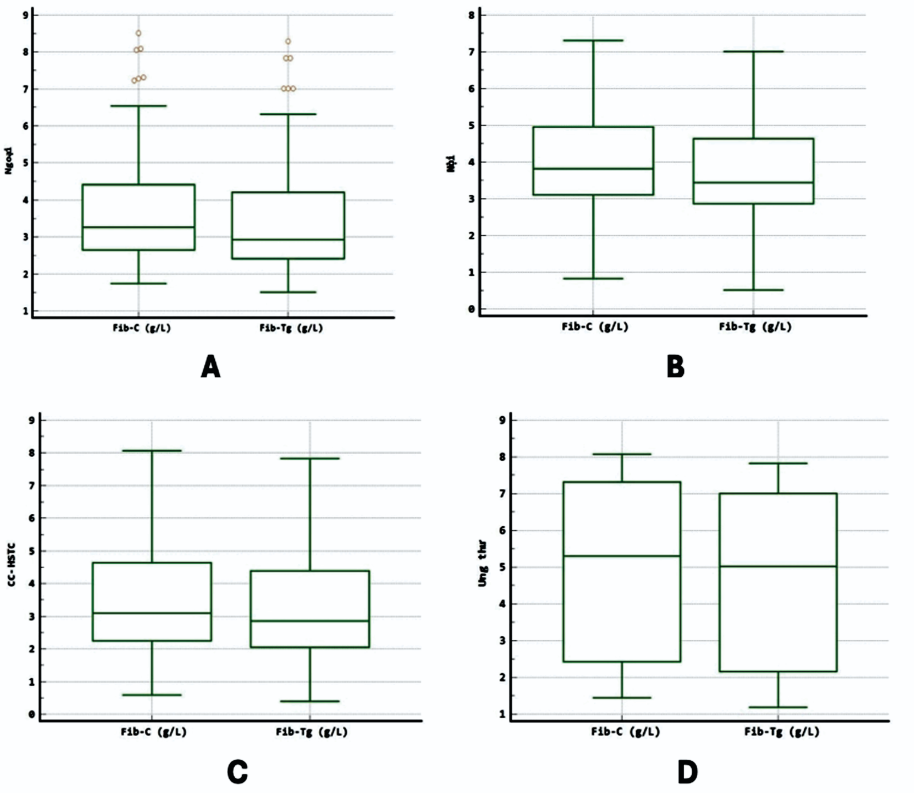
APTT (giây)	n	Fib-C (g/L)	Fib-Tg (g/L)	r	Giá trị p
APTT < 25	45	3.92 ± 1.90	3.66 ± 1.90	0.995	< 0.001
25 ≤ APTT ≤ 45	204	3.90 ± 1.56	3.55 ± 1.56	0.998	< 0.001
APTT > 45	3	3.77 ± 1.60	3.50 ± 1.60	0.997	< 0.001

Nhận xét: Tương quan Spearman r = 0.995 - 0.998 (p < 0.001) nhất quán ở cả ba nhóm APTT. Đáng chú ý, Bias Bland-Altman duy trì ổn định ở 0.26 g/L.

Bảng 11. So sánh nồng độ fibrinogen theo nhóm số lượng tiểu cầu

PLT (G/L)	n	Fib-C (g/L)	Fib-Tg (g/L)	r	Giá trị p
PLT < 200	14	2.61 ± 1.71	2.33 ± 1.74	0.997	< 0.05
200 ≤ PLT ≤ 400	229	3.83 ± 1.53	3.57 ± 1.53	0.997	< 0.05
PLT > 400	9	5.40 ± 2.06	5.14 ± 2.07	0.997	< 0.05

Nhận xét: Nồng độ fibrinogen tăng dần theo PLT ở cả hai phương pháp, phản ánh cơ chế đáp ứng pha cấp đồng hành. Tương quan r = 0.997 ở cả ba nhóm. Bias Bland-Altman tương đương ở nhóm PLT bình thường (0.26 g/L) và có xu hướng giảm (0.25 g/L) hơn ở nhóm PLT < 200 G/L và PLT > 400 G/L do cỡ mẫu nhỏ (14 và 9 mẫu).



Hình 3. Biểu đồ hộp so sánh kết quả Fib-C và Fib-Tg cho từng nhóm bệnh (A) ngoại; (B) nội; (C) HS-CCTC; (D) ung thư

3.4. Kappa, độ nhạy, độ đặc hiệu của Fib-Tg so với Fib-C

Bảng 12. Kappa, Se, Sp, PPV, NPV của Fib-Tg tại các ngưỡng lâm sàng (Fib-C = tham chiếu; n = 252)

Ngưỡng	TP	TN	FP	FN	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	Kappa
< 1.5 g/L	7	244	1	0	100.0	99.6	87.5	100.0	0.931
< 2.0 g/L	16	224	12	0	100.0	94.9	57.1	100.0	0.703
< 4.0 g/L	163	81	8	0	100.0	91.0	95.3	100.0	0.929

TP/TN/FP/FN: true/false positive/negative. FN = 0 ở mọi ngưỡng. PPV = 57.1% tại < 2.0 g/L: 12/28 dương tính là giả. Kappa: > 0.80 = rất tốt; 0.61 - 0.80 = tốt. Tại ngưỡng < 2.0 g/L: Se = 100% và NPV = 100% - Fib-Tg không bỏ sót ca nào. Nhưng PPV = 57.1% - 42.9% dương tính giả. Tại ngưỡng < 1.5 g/L: Kappa = 0.931, PPV = 87.5% - phù hợp trong cấp cứu

4. BÀN LUẬN

4.1. Mối tương quan giữa hai phương pháp đo Fibrinogen

Kết quả nghiên cứu cho thấy Fib-C và Fib-Tg có tương quan rất chặt chẽ trên toàn bộ mẫu nghiên cứu (r = 0.998; p < 0.001), thuộc mức tương quan rất mạnh theo phân loại của Mukaka [7]. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Guven và cộng sự, ghi nhận mối tương quan cao giữa Fib-C và Fib-Tg trên hệ thống đông máu tự động [5]. Tương tự, Zhang và cộng sự cũng cho thấy Fib-Tg có khả năng phản ánh tương đối tốt nồng độ fibrinogen khi được hiệu chuẩn phù hợp với Fib-C [6]. Mức tương quan cao trong nghiên cứu của chúng tôi có thể liên quan đến việc kiểm soát chặt chẽ các yếu tố tiền phân tích và hậu phân tích, bao gồm loại trừ các mẫu tán huyết, duy trì nội kiểm và ngoại kiểm thường quy, và vận hành ổn định hệ thống xét nghiệm.

Tuy nhiên, cần nhấn mạnh rằng hệ số tương quan cao không đồng nghĩa với việc hai phương pháp có thể thay thế hoàn toàn cho nhau trong thực hành lâm sàng. Theo Bland và Altman, phân tích tương quan chỉ phản ánh xu hướng biến thiên đồng thời giữa hai phép đo mà không đánh giá được mức độ phù hợp hay sai số tuyệt đối [8]. Do đó, phân tích Bland-Altman, Passing-Bablok regression và đánh giá khả năng phân loại lâm sàng được bổ sung nhằm đánh giá toàn diện hơn mức độ phù hợp giữa hai phương pháp.

Ngoài ra, một số nghiên cứu ghi nhận mức độ phù hợp giữa Fib-C và Fib-Tg có thể thay đổi trong các tình trạng rối loạn đông máu phức tạp. Gehlen và cộng sự ghi nhận Fib-Tg có xu hướng khác biệt so với Fib-C ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết và dysfibrinogenemia mắc phải [9]. Điều này gợi ý rằng mức độ tương đồng giữa hai phương pháp không chỉ phụ thuộc vào hệ thống máy xét nghiệm mà còn chịu ảnh hưởng bởi đặc điểm sinh học và bệnh lý nền của bệnh nhân.

4.2. Độ chệch hệ thống (Bias) và ý nghĩa lâm sàng

Phân tích Bland-Altman ghi nhận Fib-Tg thấp hơn Fib-C với bias trung bình 0.259 g/L LoA: 0.124 đến và 0.393 g/L. Toàn bộ khoảng LoA nằm phía dương, xác nhận Fib-Tg nhất quán thấp hơn Fib-C trong mọi trường hợp quan sát. Kết quả Passing-Bablok regression (slope = 0.998; 95%CI: 0.992 - 1.000; intercept = 0.271 g/L) xác nhận không có chệch tỷ lệ mà chỉ tồn tại chệch hệ thống cố định, nhất quán với phân tích Bland-Altman.

Độ chệch này tương đối ổn định ở hầu hết các phân nhóm lâm sàng (0.246 - 0.273 g/L), gợi ý đây có thể là đặc tính kỹ thuật của Fib-Tg trên hệ thống Sysmex CA-600 với thuốc thử có ISI = 1.03, không phụ thuộc bệnh lý nền. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu trước đây cho thấy Fib-Tg có xu hướng cho kết quả thấp hơn Fib-C, đặc biệt khi nồng độ fibrinogen nằm ngoài khoảng sinh lý bình thường [5, 6].

Sự khác biệt giữa hai phương pháp có thể liên quan đến nguyên lý đo khác nhau. Trong khi Fib-C định lượng trực tiếp khả năng hình thành fibrin sau khi bổ sung thrombin dư thừa, Fib-Tg được nội suy từ sự thay đổi độ đục quang học trong quá trình đo thời gian prothrombin. Do đó, kết quả Fib-Tg có thể chịu ảnh hưởng bởi động học hình thành fibrin, hoạt tính các yếu tố đông máu đường ngoại sinh cũng như đặc tính cấu trúc của fibrinogen [1, 4]. Bajo và cộng sự cho thấy Fib-Tg có thể xuất hiện sai lệch đáng kể ở bệnh nhân có bất thường chức năng fibrinogen, do sự thay đổi động học hình thành fibrin ảnh hưởng đến tín hiệu quang học trong thuật toán nội suy [10].

Ở ngưỡng fibrinogen < 2.0 g/L, Fib-Tg phân loại tỷ lệ giảm fibrinogen cao hơn Fib-C (11.1% so với 6.3%). Phân tích Kappa tại ngưỡng này cho thấy độ nhạy đạt 100% và giá trị dự đoán âm đạt 100% - Fib-Tg không bỏ sót bất kỳ trường hợp nào thực sự có Fib-C < 2.0 g/L. Tuy nhiên, giá trị dự đoán dương chỉ đạt 57.1% (Kappa = 0.703), nghĩa là trong 28 trường hợp Fib-Tg < 2.0 g/L, có 12 trường hợp (42.9%) thực ra có Fib-C ≥ 2.0 g/L khi xác nhận bằng phương pháp Clauss. Theo hướng dẫn của Spahn và cộng sự, ngưỡng fibrinogen 1.5 - 2.0 g/L thường được sử dụng để cân nhắc bổ sung fibrinogen ở bệnh nhân chảy máu nặng [3]. Vì vậy, việc quyết định can thiệp chỉ dựa vào Fib-Tg tại ngưỡng này có thể dẫn đến can thiệp không cần thiết ở gần một nửa số trường hợp dương tính. Do đó, cần xác nhận lại bằng Fib-C ở các trường hợp Fib-Tg thấp nhằm hạn chế các can thiệp không cần thiết.

Tại ngưỡng < 1.5 g/L, Kappa = 0.931 và PPV = 87.5% - mức phân loại tốt hơn, có thể chấp nhận được trong bối cảnh cấp cứu khi cần quyết định nhanh.

4.3. Biện luận bối cảnh lâm sàng và đặc điểm phân nhóm

Bias ổn định ở các nhóm ngoại khoa, nội khoa và CC-HSTC gợi ý Fib-Tg có thể được cân nhắc trong sàng lọc thường quy tại tuyến cơ sở, với điều kiện kết quả Fib-Tg < 2.0 g/L phải được xác nhận bằng Fib-C trước mọi quyết định can thiệp. Kết quả nhóm ung thư cần diễn giải thận trọng do cỡ mẫu nhỏ (n = 10). Các biến đổi cấu trúc fibrinogen trong bệnh lý ác tính có thể ảnh hưởng đến động học hình thành fibrin và làm tăng sai lệch giữa hai phương pháp [1]. Tương tự, kết quả các nhóm PT > 140% (n = 1) và APTT > 45 giây (n = 3) không đủ cơ sở thống kê để rút kết luận độc lập.

4.4. Hạn chế của nghiên cứu

Mặc dù nghiên cứu đã đạt được các mục tiêu đề ra, vẫn còn một số hạn chế cần được xem xét khi diễn giải kết quả.

- Thiết kế nghiên cứu cắt ngang chưa cho phép đánh giá sự biến thiên động học của nồng độ fibrinogen theo thời gian ở từng bệnh nhân trong quá trình điều trị.
- Cỡ mẫu ở một số phân nhóm đặc thù còn tương đối nhỏ, đặc biệt ở nhóm bệnh nhân ung thư (n = 10) và nhóm có số lượng tiểu cầu tăng cao (PLT > 400 G/L, n = 9), dẫn đến khoảng tin cậy của giới hạn đồng thuận (LoA) còn khá rộng và làm giảm khả năng khái quát hóa kết quả cho các quần thể này.
- Nghiên cứu chưa đánh giá đầy đủ sai số tỷ lệ tại các mức nồng độ fibrinogen quá thấp (< 0.5 g/L) hoặc quá cao (> 10 g/L) do số lượng mẫu gặp trên thực tế tại cơ sở y tế tuyến huyện còn hạn chế.
- Toàn bộ dữ liệu được thực hiện trên một hệ thống thiết bị duy nhất với lô thuốc thử PT có chỉ số ISI cố định (1.03); vì vậy, các thông số sai lệch (bias) có thể thay đổi khi áp dụng trên các hệ thống xét nghiệm hoặc lô thuốc thử khác có độ nhạy khác nhau.

5. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 252 mẫu bệnh nhân tại Trung tâm Y tế huyện Trà Cú, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

- Giá trị Fib-Tg có tương quan rất chặt chẽ với phương pháp Fib-C trên toàn bộ mẫu nghiên cứu cũng như ở tất cả các phân nhóm lâm sàng, với hệ số tương quan Spearman dao động từ 0.987 đến 0.999 ($p < 0.001$).
- Phân tích Bland-Altman cho thấy tồn tại sai lệch hệ thống giữa hai phương pháp, trong đó Fib-Tg cho kết quả thấp hơn Fib-C trung bình 0.26 g/L ((95% LoA: 0.124 đến 0.393 g/L). Passing-Bablok (slope = 0.998; intercept = 0.271 g/L) và Deming (intercept = 0.269 g/L) xác nhận không proportional bias. Bias ổn định ở mọi phân nhóm.
- Ở nồng độ fibrinogen < 2 g/L, Se = 100%, NPV = 100% - Fib-Tg phù hợp loại trừ thiếu fibrinogen; nhưng PPV = 57.1% (Kappa = 0.703) - không thể dùng đơn độc để xác nhận chỉ định truyền fibrinogen. Tại ngưỡng < 1.5 g/L: Kappa = 0.931, PPV = 87.5%.
- Fib-Tg có thể được sử dụng như một phương pháp tầm soát và theo dõi thường quy nồng độ fibrinogen tại cơ sở y tế tuyến huyện nhờ tính thuận tiện và khả năng tương quan cao với Fib-C. Tuy nhiên, phương pháp Clauss vẫn giữ vai trò tiêu chuẩn tham chiếu trong các quyết định lâm sàng quan trọng liên quan đến ngưỡng can thiệp điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] J. W. Weisel and R. I. Litvinov, "Fibrin formation, structure and properties," *Subcellular Biochemistry*, vol. 82, pp. 405-456, 2017, doi: 10.1007/978-3-319-49674-0_13.

[2] S. M. C. Beaupha, N. A. Vũ, H. T. B. Huyền, and N. H. Nhân, "Khảo sát mối liên quan giữa nồng độ fibrinogen và các thông số phân tích dạng sóng đông máu CWA," *Tạp chí Y học Việt Nam*, vol. 546, no. 3, 2025.

[3] D. R. Spahn *et al.*, "The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma," *Critical Care*, vol. 23, no. 1, p. 98, 2019, doi: 10.1186/s13054-019-2347-3.

[4] I. J. Mackie, S. Kitchen, S. J. Machin, and G. D. Lowe, "Guidelines on fibrinogen assays," *British Journal of Haematology*, vol. 121, no. 3, pp. 396-404, 2003, doi: 10.1046/j.1365-2141.2003.04256.x.

[5] B. Guven, M. Can, and A. Tekin, "Comparison of fibrinogen concentrations determined by the Clauss method with prothrombin-derived measurements on an automated coagulometer," *Journal of Applied Laboratory Medicine*, vol. 7, no. 6, pp. 1337-1345, 2022, doi: 10.1093/jalm/jfac066.

[6] Y. Zhang, X. Duan, X. Li, Y. Ling, F. Wu, S. Wang, X. Liu, Y. Chen, H. Tong, and D. Li, "Improving the application of prothrombin time-derived fibrinogen assay through value transfer from the von Clauss method," *Clinical Laboratory*, vol. 70, no. 6, 2024, doi: 10.7754/Clin.Lab.2024.231026.

[7] M. M. Mukaka, "Statistics corner: A guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research," *Malawi Medical Journal*, vol. 24, no. 3, pp. 69-71, 2012.

[8] J. M. Bland and D. G. Altman, "Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement," *The Lancet*, vol. 327, no. 8476, pp. 307-310, 1986, doi: 10.1016/S0140-6736(86)90837-8.

[9] S. R. Gehlen *et al.*, "Investigation of acquired dysfibrinogenaemia in adult patients with sepsis using fibrinogen function vs. concentration ratios: A cross-sectional study," *Frontiers in Medicine*, vol. 10, 2023, doi: 10.3389/fmed.2023.1294301.

[10] E. O. Bajo, "Comparison of the Clauss and prothrombin time-derived fibrinogen methods in patients with dysfibrinogenemia, and verification of their reference interval," *International Journal of Biomed Research*, vol. 2, no. 1, 2022, doi: 10.31579/IJBR-2021/025.

Evaluation of fibrinogen quantification using the Clauss method and prothrombin time-derived method at Tra Cu District Medical Center

Phan Truong Thuy Oanh, Ha Thi Anh, Vu Thi Hai Yen, Le Phan Vi Na, Le Thao Phuong

ABSTRACT

Background: Fibrinogen is an essential coagulation factor that can be measured by the Clauss method (Fib-C) or derived from prothrombin time (Fib-Tg). Objective: To evaluate the correlation, agreement, and clinical significance between Fib-C and Fib-Tg at Tra Cu District Medical Center, Tra Vinh Province. Materials and methods: A cross-sectional descriptive study of 252 patients from December 2024 to June 2025. Both methods were measured simultaneously on the Sysmex CA-600 analyzer. Statistical analyses included Spearman correlation, Wilcoxon signed-rank test, Bland-Altman analysis, Passing-Bablok and Deming regression, and Kappa/sensitivity/specificity at thresholds of 1.5, 2.0 and 4.0 g/L. Results: Mean Fib-C was 3.82 ± 1.60 g/L versus Fib-Tg 3.56 ± 1.60 g/L (Wilcoxon p < 0.001). Spearman r = 0.998 (p < 0.001). Bland-Altman analysis revealed a systematic positive bias of +0.259 g/L (95% LoA: +0.124 to +0.393 g/L), entirely positive across all subgroups. Passing-Bablok regression showed slope = 0.998 (95%CI: 0.992-1.000) and intercept = 0.271 g/L,

confirming systematic bias without proportional bias. At the < 2.0 g/L threshold: sensitivity 100%, specificity 94.9%, PPV 57.1%, NPV 100%, Kappa = 0.703. Conclusion: Fib-Tg correlates strongly with Fib-C but low positive predictive value (57.1%) at the < 2.0 g/L threshold, requiring Clauss confirmation before clinical intervention.

Keywords: *fibrinogen, Clauss method, prothrombin time, Bland-Altman, coagulation*

Received: 26/5/2026
Revised: 08/7/2026
Accepted for publication: 28/7/2026