

SẮC KÝ LỎNG HIỆU NĂNG CAO VÀ ĐIỆN DI MAO QUẢN TRONG ĐỊNH LƯỢNG HbA1c TRÊN MẪU MÁU BỆNH HEMOGLOBIN

Vũ Đình Trung^{1*}, Lê Thị Hoàng Mỹ², Nguyễn Anh Tú³, Trần Đỗ Thảo Trang¹,
Nguyễn Thu Hà⁴, Nguyễn Trọng Nghĩa², Lê Tấn Phát²

1. Bệnh viện Y Dược cổ truyền Kiên Giang
2. Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ
3. Bệnh viện Huyết học-Truyền máu Cần Thơ
4. Bệnh viện Đa khoa Kiên Giang

*Email: wdtspy@gmail.com

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao trao đổi ion (ion exchange High Pressure Liquid Chromatography-HPLC) và điện di mao quản (Capillary Electrophoresis-CE) có kết quả tương hợp tốt, không có sự khác biệt giữa hai phương pháp khi phân tích trên mẫu máu hemoglobin bình thường. Nghiên cứu được thực hiện nhằm so sánh kết quả định lượng HbA1c giữa hai phương pháp trên các mẫu bệnh hemoglobin. **Mục tiêu nghiên cứu:** So sánh độ chênh và độ tương hợp về kết quả giữa phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao trao đổi ion với điện di mao quản trong định lượng HbA1c trên mẫu máu bệnh hemoglobin. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 78 mẫu máu có kết quả bất thường điện di hemoglobin tại Bệnh viện Huyết học-Truyền máu Cần Thơ và Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ từ tháng 4/2021 đến tháng 2/2022. **Kết quả:** Tuổi trung vị trên mẫu máu nghiên cứu là 20 (tuổi nhỏ nhất là 01 và lớn nhất là 70); giới tính nam chiếm tỷ lệ 43,6% và nữ chiếm 56,4%. Trung bình RBC là $5,12 \pm 1,11 \times 10^{12}/L$, HGB là $110 \pm 27,6g/L$, MCV là $70,9 \pm 9,39fL$, MCH là $21,7 \pm 3,93pg$. Số mẫu có biến thể HbE là 23, HbH là 13 mẫu và β -thalassemia là 42 mẫu. Độ chênh lệch kết quả xét nghiệm HbA1c giữa hai phương pháp HPLC và CE trên tổng số mẫu nghiên cứu là $-0,83 \pm 1,19(\%)$, trong nhóm có HbE là $-1,84 \pm 1,43(\%)$, nhóm HbH là $-0,89 \pm 0,82(\%)$ và nhóm β -thalassemia là $-0,26 \pm 0,69(\%)$; hai phương pháp không tương hợp về kết quả định lượng HbA1c trong tất cả các nhóm. **Kết luận:** Kết quả định lượng HbA1c giữa phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao trao đổi

ion với điện di mao quản có độ chênh lệch trung bình là $-0,83\pm 1,19(\%)$; kết quả trung bình HbA1c bằng phương pháp CE cao hơn phương pháp HPLC, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p<0,05$) và không tương hợp trên mẫu máu bệnh hemoglobin.

Từ khóa: Điện di mao quản, bệnh hemoglobin, HbA1c, sắc ký lỏng hiệu năng cao.

ABSTRACT

HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY AND CAPILLARY ELECTROPHORESIS METHODS FOR HbA1c MEASUREMENT IN HEMOGLOBINOPATHY

Vu Dinh Trung^{1*}, Le Thi Hoang My², Nguyen Anh Tu³, Tran Do Thao Trang¹,
Nguyen Thu Ha⁴, Nguyen Trong Nghia², Le Tan Phat²

1. Kien Giang Traditional Medicine Hospital

2. Can Tho University of Medicine and Pharmacy Hospital

3. Can Tho Hematology blood transfusion Hospital

4. Kien Giang General Hospital

Background: In normal hemoglobin, there was no significant difference between the results obtained from both ion exchange High Pressure Liquid Chromatography (HPLC ion exchange) and Capillary Electrophoresis (CE). We do this research for comparison of HbA1c measurement methods between HPLC ion exchange and CE in hemoglobinopathy. **Objectives:** Comparison of the difference and compatibility of results between ion exchange high pressure liquid chromatography and capillary electrophoresis in HbA1c measurement on blood samples with hemoglobinopathy. **Materials and methods:** A cross-sectional descriptive study with analysis of 78 blood samples with abnormal hemoglobin at Can Tho Hematology blood transfusion Hospital and Can Tho University of Medicine and Pharmacy Hospital from April 2021 to February 2022. **Results:** Regarding the general characteristics of the study sample: Median of age was 20 (min 01, max 70), 43.6% blood samples were male and 56.4% were female. RBC was $5.12\pm 1.11\times 10^{12}/L$, HGB was $110\pm 27.6g/L$, MCV was $70.9\pm 9.39fL$, MCH was $21.7\pm 3.93pg$. In this research, there were 23 samples of variant HbE, 13 samples of HbH and 42 samples of β -thalassemia. The different of HbA1c between HPLC and CE in total samples were $-0.83\pm 1.19(\%)$, in group of variant HbE was $-1.84\pm 1.43(\%)$, in group of HbH was $-0.89\pm 0.82(\%)$, in group of β -thalassemia was $-0.26\pm 0.69(\%)$; and incompatibility of results HbA1c assay. **Conclusion:** From this study, the different was $-0.83\pm 1.19(\%)$, mean \pm SD of HPLC and CE was $4.25\pm 1.25(\%)$ and $5.08\pm 0.56(\%)$ respectively, $p<0.05$; incompatibility of results HbA1c measurement between HPLC and CE on blood samples with hemoglobinopathy.

Keywords: Capillary Electrophoresis, HbA1c, hemoglobinopathy, HPLC.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh hemoglobin gồm thalassemia, các biến thể hemoglobin và thể bệnh phối hợp của hai loại trên. Bệnh gây ra do đột biến gen có vai trò kiểm soát quá trình tổng hợp chuỗi globin trong hồng cầu, dẫn đến rối loạn cấu trúc hoặc thiếu hụt chuỗi globin [14]. Đông Nam châu Á là một “vùng dịch tễ” thalassemia và bệnh lý hemoglobin với 4 thể phổ biến là α -thalassemia, β -thalassemia, HbE và Hb Constant Spring (HbCS) [8]. Tỷ lệ mang gen thalassemia và bệnh lý Hb trong cộng đồng dân tộc Khmer đồng bằng sông Cửu Long là 39,4% với 5 thể bệnh: HbE chiếm tỉ lệ cao nhất (22,4%), kế đến là các đột biến α -thalassemia (9,1%), α -thalassemia kết hợp HbE chiếm 6,5%, β -thalassemia chiếm 1,3% và β -thalassemia kết hợp α -thalassemia 0,1% [3].

HbA1c hình thành dựa vào sự kết hợp giữa glucose và hemoglobin, nên khi có bất thường về hemoglobin thì cũng ảnh hưởng tới sự đường hóa này. Một số bất thường liên quan đến nồng độ HbA1c cũng được ghi nhận trong bệnh thalassemia, bệnh hồng cầu hình liềm hoặc các biến thể khác của hemoglobin. Do đó, các phương pháp, thiết bị xét nghiệm không phát hiện ra bất thường của hemoglobin thì có thể đưa ra kết quả HbA1c giảm hoặc tăng giả tạo gây ảnh hưởng đến việc chẩn đoán cũng như điều trị đái tháo đường [4].

Hiện nay, có năm phương pháp định lượng HbA1c: Miễn dịch độ đục, enzyme, sắc ký ái lực boronat, sắc ký lỏng hiệu năng cao trao đổi ion và điện di mao quản; mỗi phương pháp có những ưu nhược điểm riêng [4], [15]. Trong đó, định lượng HbA1c bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao trao đổi ion được Hội đái tháo đường Hoa Kỳ (American Diabetes Association-ADA) công bố là một trong các tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo đường [6]. Điện di mao quản là phương pháp định lượng HbA1c hiện đại phân tích được các thành phần của hemoglobin. Vì thế, bên cạnh xét nghiệm HbA1c thì điện di mao quản còn có ưu điểm là định lượng được HbH, Hb Bart's và HbCS, tách được HbA2 và HbE; qua đó tầm soát được bệnh lý hemoglobin trong mẫu máu [11].

Trên mẫu máu hemoglobin bình thường thì hai phương pháp HPLC và CE có kết quả tương hợp tốt, không có sự khác biệt về kết quả giữa hai phương pháp [1], [2], [13]. Để đánh giá kết quả định lượng HbA1c với hai phương pháp trên các mẫu bất thường hemoglobin, nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu: So sánh độ chênh và độ tương hợp về kết quả giữa phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao trao đổi ion với điện di mao quản trong định lượng HbA1c trên mẫu máu bệnh hemoglobin.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các mẫu máu có kết quả điện di bất thường hemoglobin tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ và Bệnh viện Huyết học - Truyền máu Cần Thơ từ tháng 4/2021 đến tháng 2/2022.

- **Tiêu chuẩn chọn mẫu:** Mẫu máu có một trong các bất thường sau: tăng HbF > 1%, tăng HbA2 > 3,2%, có biến thể HbH, có Hb Bart's, có HbE.

- **Tiêu chuẩn loại trừ:** Mẫu máu không đúng thể tích, máu kết cộm, máu tán huyết.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- **Thiết kế nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang.

- **Cỡ mẫu:** 78 mẫu.

- **Phương pháp chọn mẫu:** Chọn mẫu thuận tiện theo tiêu chuẩn chọn và tiêu chuẩn loại trừ.

- **Nội dung nghiên cứu:**

+ Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu: Tuổi, giới, trung bình RBC (Red Blood Cell), HGB (Hemoglobin), HCT (Hematocrit), MCV (Mean Corpuscular Volume), MCH (Mean Corpuscular Hemoglobin), các bất thường hemoglobin (biến thể hemoglobin, α -thalassemia và β -thalassemia).

+ So sánh độ chênh và độ tương hợp về kết quả giữa phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao trao đổi ion với điện di mao quản trong định lượng HbA1c trên mẫu máu bệnh hemoglobin.

- **Phương pháp thu thập số liệu:** Sử dụng phiếu thu thập số liệu được thiết kế sẵn theo mục tiêu nghiên cứu. Gồm: Thông tin trên mẫu, kết quả huyết học và kết quả định lượng HbA1c bằng hai phương pháp. Mẫu máu sau khi điện di huyết sắc tố trên máy điện di mao quản Minicap Sebia Flex Piercing có kết quả bất thường hemoglobin sẽ được chọn vào nghiên cứu; Tiến hành tổng phân tích tế bào máu ngoại vi bằng máy đếm lazer trên máy Celltac ES; Định lượng HbA1c trên máy Humanex A1c (phương pháp HPLC trao đổi ion) và máy Capillarys 3 Octa (phương pháp CE).

- **Phương pháp xử lý và phân tích số liệu:** Xử lý và phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS 18 để tính tỷ lệ (%), kiểm định so sánh bất cặp t-test (có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$), độ tương hợp theo biểu đồ Bland-Atman [7].

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

Nghiên cứu trên 78 mẫu máu có bất thường hemoglobin, tuổi trung vị trên mẫu là 20 tuổi (tuổi nhỏ nhất là 01, tuổi lớn nhất là 70 tuổi).

Bảng 1. Phân bố mẫu nghiên cứu theo nhóm tuổi và giới

Đặc điểm		Số lượng	Tỷ lệ (%)
Nhóm tuổi	<20 tuổi	35	44,9
	20-49 tuổi	22	28,2
	50-60 tuổi	15	19,2
	>60 tuổi	06	7,70
Giới tính	nam	34	43,6
	nữ	44	56,4

Nhận xét: Nhóm tuổi dưới 20 chiếm tỷ lệ cao nhất 44,9%. Số mẫu có giới tính nữ nhiều hơn nam, chiếm tỷ lệ 56,4%.

Bảng 2. Thông số huyết học

STT	Thông số	Trung bình (mean±SD)	Đơn vị
1	RBC	5,12±1,11	$\times 10^{12}/L$
2	HGB	110±27,6	g/L
3	HCT	36,1±7,99	%
4	MCV	70,9±9,39	fL
5	MCH	21,7±3,93	pg

Nhận xét: Trung bình thông số huyết học MCV, MCH đều thấp, dưới khoảng tham chiếu bình thường.

Bảng 3. Bệnh hemoglobin

STT	Bệnh hemoglobin	Số lượng	Tỷ lệ %
1	HbE	23	29,5
2	HbH	13	16,7
3	β -thalassemia	42	53,8
4	Toàn nghiên cứu	78	100

Nhận xét: Số lượng β -thalassemia 42 mẫu, chiếm tỷ lệ cao nhất 53,8%.

3.2. So sánh độ chênh và độ tương hợp về kết quả HbA1c giữa hai phương pháp

Bảng 4. Độ chênh lệch kết quả giữa hai phương pháp HPLC và CE

Nhóm	HbA1c _{HPLC} (%)	HbA1c _{CE} (%)	Δ HbA1c	p
HbE	3,38±1,44	5,22±0,55	-1,84±1,43	<0,05
HbH	3,62±0,93	4,51±0,36	-0,89±0,82	
β - thalassemia	4,91±0,76	5,18±0,52	-0,26±0,69	
Toàn nghiên cứu	4,25±1,25	5,08±0,56	-0,83±1,19	

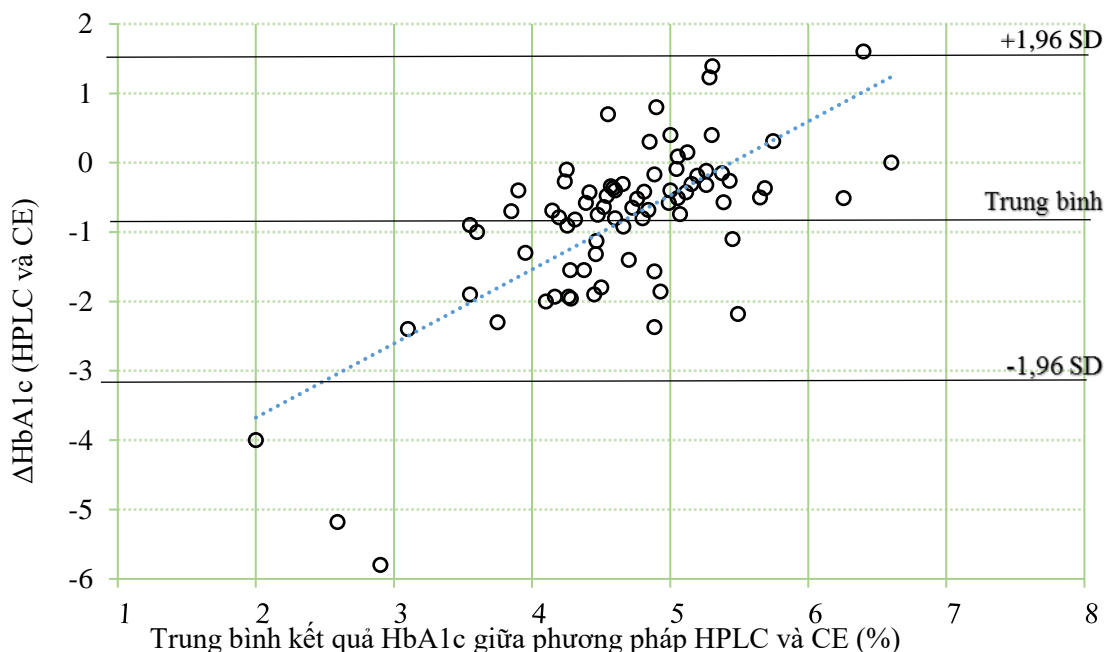
Nhận xét: Trong toàn nghiên cứu, độ chênh lệch HbA1c giữa hai phương pháp HPLC và CE ở mức -0,83±1,19 (%), trung bình HbA1c của phương pháp HPLC thấp hơn CE, có ý nghĩa thống kê p<0,05.

Bảng 5. Độ tương hợp HbA1c giữa phương pháp HPLC và CE

Nhóm	Δ HbA1c	Trung bình HbA1c (HPLC và CE)	% mẫu nằm ngoài khoảng tương hợp	Độ tương hợp (%)*
HbE	-1,84	4,30	1,28	42,8
HbH	-0,89	4,07	3,85	21,9
β - thalassemia	-0,26	5,05	0,00	5,15
Toàn nghiên cứu	-0,83	4,66	5,13	17,9

*Độ tương hợp (%) = % Δ HbA1c/Trung bình HbA1c giữa phương pháp HPLC và CE

Nhận xét: Trong toàn nghiên cứu, độ tương hợp kết quả HbA1c giữa phương pháp HPLC và CE là 17,9%.



Biểu đồ 1. Biểu đồ Bland-Atman so sánh độ tương hợp trong toàn nghiên cứu

Nhận xét: Cặp phương pháp HPLC và CE có kết quả phân tán, xu hướng Δ HbA1c tăng thuận theo nồng độ và có 4 mẫu nằm ngoài $\pm 1,96SD$.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

Nghiên cứu phân tích 78 mẫu máu có bất thường hemoglobin, tuổi trung vị là 20 (01-70). Qua bảng 1 cho thấy nhóm tuổi dưới 20 chiếm tỷ lệ cao nhất 44,9% và nhóm tuổi trên 60 chiếm tỷ lệ thấp nhất 7,7%; 34 mẫu nghiên cứu giới tính nam chiếm tỷ lệ 43,6% và giới tính nữ chiếm 56,4%. Trong nghiên cứu của Gilani M (2020), 100 mẫu được phân tích 68% (n=68) là từ bệnh nhân nam và 32% là nữ [9]. Có sự khác nhau giữa nghiên cứu này và các nghiên cứu khác là do đặc trưng của nghiên cứu này thực hiện trên mẫu có bất thường hemoglobin; Nhóm đối tượng đến khám, tầm soát các bệnh lý huyết học ở độ tuổi thấp; Và do chọn mẫu thuận tiện nên tỷ lệ nam và nữ có thể không đại diện cho tỷ lệ mắc bệnh trên thực tế ở hai giới.

Các chỉ số huyết học trong mẫu nghiên cứu đa số thấp hơn so với khoảng tham chiếu bình thường, điều này có thể lý giải, do đối tượng mẫu nghiên cứu có bất thường hemoglobin nên kèm theo bất thường về các thông số huyết học. Số lượng trung bình hồng cầu (RBC) là $5,12 \pm 1,11 \times 10^{12}/L$, lượng huyết sắc tố (HGB) là $110 \pm 27,6g/L$, thể tích trung bình hồng cầu (MCV) là $70,9 \pm 9,39fL$ và lượng huyết sắc tố trung bình trong hồng cầu (MCH) là $21,7 \pm 3,93pg$.

Bất thường hemoglobin trong nghiên cứu này chia thành 3 nhóm: biến thể HbE, HbH và β -thalassemia. Tỷ lệ HbE là 29,5%, HbH là 16,7% và β -thalassemia là 53,8%. Kết quả được trình bày cụ thể tại bảng 3. Tỷ lệ HbE trong nghiên cứu này tương đồng với nghiên cứu của tác giả Klingenberg O (2017) [12].

4.2. So sánh độ chênh và độ tương hợp về kết quả định lượng HbA1c giữa hai phương pháp

Qua nghiên cứu này, chúng tôi đã ghi nhận độ chênh lệch lớn về kết quả HbA1c và không có sự tương hợp giữa phương pháp HPLC và CE.

Độ chênh lệch kết quả HbA1c giữa phương pháp HPLC và CE là $-0,83 \pm 1,19(\%)$, kết quả định lượng HbA1c của phương pháp HPLC thấp hơn so với phương pháp CE trong toàn nghiên cứu và trong tất cả các nhóm. Trung bình HbA1c của hai phương pháp khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Theo nghiên cứu của Herpol M (2016), phân tích so sánh HPLC và CE trong nhóm có biến thể HbD và HbE độ chênh từ -2,2 đến 0,9 (%) [10]. Nghiên cứu của Altawallbeh G (2020), thì phương pháp HPLC trao đổi ion phân tích được các biến thể HbC, HbS, HbE và HbD có độ chênh với phương pháp khác khoảng -0,39% đến 1,9% [5]. Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với các nghiên cứu khác khi phân tích so sánh HbA1c trên mẫu bệnh hemoglobin.

Trong nhóm HbE, $\Delta HbA1c = -1,84 \pm 1,43(\%)$, kết quả HbA1c bằng HPLC thấp hơn CE đáng kể. Khi quan sát biểu đồ phân tích bằng phương pháp HPLC cho thấy hai peak HbA0 và HbE có phần gốc peak chung, đôi khi chồng lên nhau. Kết quả HbA1c là tỷ số phần trăm giữa peak HbA1c và tổng peak HbA0+HbA1c, do trong mẫu có HbE làm nhiều peak HbA0 gây tăng giả. Điều này lý giải tại sao kết quả HbA1c quá thấp khi có HbE. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của tác giả Klingenberg O (2017), tác giả đã kết luận phương pháp HPLC (máy Tosoh G7) có kết quả HbA1c quá thấp khi có biến thể HbE [12].

Theo chương trình Quốc gia về chuẩn hóa Glycohemoglobin (National Glycohemoglobin Standardization Program-NGSP), sai số tổng thể cho phép của HbA1c

<6%. Phần trăm trung bình sự khác biệt ΔHbA1c với trung bình kết quả giữa hai phương pháp HPLC và CE là 17,9% >6%, nên hai phương pháp HPLC và CE không tương hợp với nhau (bảng 5).

Trong y học, khi so sánh kết quả giữa 2 phương pháp đo lường thường sử dụng biểu đồ “Bland-Altman” [7]. Biểu đồ 1 “Biểu đồ Bland-Altman trong toàn nghiên cứu” cho thấy: Trung bình sự khác biệt ΔHbA1c (HPLC và CE) có giá trị lớn $-0,83\% \pm 1,19\%$. Có 4 mẫu nằm ngoài khoảng tương hợp $\pm 1,96\text{SD}$, chiếm tỷ lệ 5,13%. Quan sát biểu đồ Bland-Altman cho thấy độ chênh lệch giữa CE và phương pháp HPLC có xu hướng tăng khi nồng độ HbA1c tăng lên. Nghiên cứu này của chúng tôi cũng tương đồng với nhiều nghiên cứu khác trên thế giới và Việt Nam [7], [10], [11].

Nghiên cứu của Ke P (2017), phân tích 98 mẫu thalassemia bằng điện di mao quản và cho kết quả tốt [11]. Đồng thời, biểu đồ phân tích tầm soát được các dải bất thường của hemoglobin. Qua nghiên cứu của chúng tôi, mặc dù hai phương pháp có độ tương hợp kém nhưng chúng tôi nhận thấy rằng ưu điểm khi phân tích bằng điện di mao quản là có các đỉnh peak rõ ràng, phân tách được một số biến thể hemoglobin trong mẫu máu, đặc biệt là HbE.

V. KẾT LUẬN

Phân tích 78 mẫu máu tuổi trung vị là 20 (01-70); giới tính nam chiếm 43,6% và nữ chiếm 56,4%; RBC là $5,12 \pm 1,11 \times 10^{12}/\text{L}$, HGB là $110 \pm 27,6\text{g}/\text{L}$, MCV là $70,9 \pm 9,39\text{fL}$ và MCH là $21,7 \pm 3,93\text{pg}$; có 23 mẫu HbE, 13 mẫu HbH và 42 mẫu β -thalassemia. Phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao trao đổi ion và điện di mao quản có độ chênh lệch kết quả trung bình $-0,83 \pm 1,19\%$, và không tương hợp trong xét nghiệm HbA1c trên mẫu máu bệnh hemoglobin.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Thị Thanh Diễm (2020), “So sánh phương pháp định lượng HbA1c bằng kỹ thuật điện di mao quản với kỹ thuật sắc ký lỏng cao áp”, Luận văn thạc sĩ Kỹ thuật xét nghiệm Y học, Trường Đại học Y Dược Tp.HCM.
2. Phạm Thị Thanh Hương, Nguyễn Gia Bình, Đỗ Hồng Quảng và Nguyễn Văn Khoa (2018), “So sánh kết quả định lượng HbA1c bằng 4 phương pháp xét nghiệm thường dùng ở Việt Nam”, *Tạp chí Y học Việt Nam*, tập 470, tr.64-69.
3. Lê Thị Hoàng Mỹ (2018), “Nghiên cứu tần suất, đặc điểm thalassemia và các bệnh hemoglobin trong cộng đồng dân tộc người Khmer ở Đồng bằng sông Cửu Long”, Luận án Tiến sĩ, Đại học Y Hà Nội, tr.62.
4. Vũ Đình Trung, Lê Thị Hoàng Mỹ, Trương Công Khanh (2022), “Tổng quan về các phương pháp định lượng HbA1c”, *Tạp chí Y Dược học Cần Thơ*, số 45, tr.222-232.
5. Altawallbeh G, Makky VF, Saenger AK, Peter JM and Killeen AA (2020), “Evaluation of an Ion-Exchange HPLC Device for HbA1c Measurement”, *The Journal of Applied Laboratory Medicine*, 5(4), pp.695-703.
6. American Diabetes Association (2011), “Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus”, *Diabetes care*, 34(1), pp.62-69.
7. Bland JM, Altman DG (1983), “Measurement in Medicine: the Analysis of Method Comparison Studies”, *The Statistician*, 32, pp. 307-317.
8. Fucharoen S, Winichagoon P (1997), “Hemoglobinopathies in Southeast Asia: Molecular Biology and Clinical Medicine”, *Hematology*, 21(4), pp.299-319.
9. Gilani M, Aamir M, Akram A, Haroon ZH and Khadim MT (2020), “Comparison of Turbidimetric Inhibition Immunoassay, High Performance Liquid Chromatography, and

- Capillary Electrophoresis Methods for Glycated Hemoglobin Determination”, *Lab Medicine*, 51(6), pp.579-584.
10. Herpol M, Lanckmans K, Neyghem SV and *et al.* (2016), “Evaluation of the Sebia Capillarys 3 Tera and the Bio-Rad D-100 Systems for the Measurement of Hemoglobin A1c”, *Am J Clin Pathol*, 146(1), pp.67-77.
11. Ke P, Liu J, Chao Y, Wu X and *et al.* (2017), “Measurement of HbA1c and HbA2 by Capillary 2 Flex Piercing HbA1c programme for simultaneous management of diabetes and screening for thalassemia”, *Biochem Med (Zagreb)*, 27(3), pp.1-7.
12. Klingenberg O, Furuset T, Camilla RH, and *et al.* (2017), “HbA1c analysis by Capillary electrophoresis - comparison with chromatography and an immunological method”, *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 77(6), pp. 458-464.
13. Rollborn N, Nordin G, Aleksandra MH, Lohmander M, Elmgren A and *et al.* (2019), “Good Agreement Between HbA1c Analyzed Using CE, HPLC, Immunological and Enzymatic Methods”, *Journal of Diabetes, Metabolism and its Complications*, 1(1), pp.1-7.
14. Weatherall DJ, Clegg JB (2001), “Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem”, *Bulletin of the World Health Organization*, 79, pp.704-712.
15. Weykamp C. (2013), “HbA1c: a review of analytical and clinical aspects”, *Annals of laboratory medicine*, 33(6), pp.393-400.

(Ngày nhận bài: 01/8/2022 – Ngày duyệt đăng: 14/9/2022)
