

NGHIÊN CỨU GIẢI PHÁP NÂNG CAO HIỆU QUẢ CÔNG TÁC BẢO ĐẢM QUÂN Y TÁC CHIẾN PHÒNG THỦ TỈNH, THÀNH PHỐ

ThS. PHẠM HOÀI GIAO - Cục Quân y
TS. TRẦN QUANG TRUNG - Học viện Quân y
Thẩm định khoa học: PGS.TS. NGUYỄN XUÂN KIÊN
Phó Cục trưởng Cục Quân y

TÓM TẮT: Bảo đảm quân y tác chiến phòng thủ tỉnh, thành phố giữ vai trò rất quan trọng trong bảo đảm sức khỏe và quân số cho các lực lượng tác chiến, góp phần tác chiến thắng lợi. Đây là những vấn đề mới cả trong lý luận và thực tiễn. Trong chiến tranh bảo vệ Tổ quốc (nếu xảy ra), quân y cần phải có những giải pháp để bảo đảm cho các lực lượng tác chiến thắng lợi. Muốn bảo đảm đầy đủ, kịp thời mọi mặt quân y cho tác chiến phòng thủ tỉnh, thành phố giành thắng lợi, phải dựa vào thể trận y tế toàn dân được xây dựng từ thời bình, trong đó nội dung chủ yếu là xây dựng lực lượng quân y tỉnh vững mạnh; tổ chức, bố trí các thành phần y tế tạo thể liên hoàn, vững chắc giữa quân và dân y; tạo và phát huy sức mạnh tổng hợp của các thành phần y tế bảo đảm cho tác chiến. Trên cơ sở lý luận và thực tiễn, nghiên cứu đề xuất giải pháp nâng cao hiệu quả công tác quân y tác chiến phòng thủ tỉnh, thành phố là: chuẩn bị lực lượng quân-dân y, xây dựng thể trận quân-dân y và tăng cường kết hợp quân-dân y.

Từ khóa: Tác chiến phòng thủ, bảo vệ Tổ quốc.

ABSTRACT: Ensuring the military medicine in defensive fighting of the provinces and cities plays very important role in health care and military strength for the combat forces, contributing to the victory in the fighting. There are new issues both in theory and practice. In the war of National defence (if happen), the military medicine should have solutions to ensure the victory of combat forces. In order to fully and promptly ensure all aspects of military medicine for the defensive fighting of the provinces and cities to win, must rely on the health disposition of the whole people built in the peacetime, in with the main contents were developed strong provincial military medical forces; organize and arrange medical staff to create uninterrupted and solid position between military and civil medicine; create and promote the combined strength of the medical staff to ensure combat. On the basis of theory and practice, study and propose solutions to improve the effectiveness of military medicine in defensive fighting of the provinces and cities were: to prepare forces of military - civil medicine, develop the disposition of military - civil medicine and strengthen the combination of military - civil medicine.

Keywords: Defensive fighting, national defense.

Chịu trách nhiệm nội dung: ThS. Phạm Hoài Giao, số điện thoại: 0913022748.

Ngày nhận bài: 10/4/2018; mời thẩm định khoa học: 21/4/2018; chấp nhận đăng: 25/5/2018.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ.

Tác chiến phòng thủ tỉnh, thành phố (sau đây gọi chung là tỉnh) trong chiến tranh bảo vệ Tổ quốc được tiến hành bằng các hình thức và phương pháp chiến đấu rất phong phú, với quy mô khác nhau, theo kế hoạch thống nhất, nhằm bảo vệ vững chắc địa bàn. Bảo đảm quân y tác chiến phòng thủ tỉnh giữ vai trò rất quan trọng trong bảo đảm sức khỏe và quân số cho các lực lượng tác chiến, góp phần vào thắng lợi của tác chiến phòng thủ tỉnh. Trong kháng chiến chống Pháp và chống Mỹ, tuy chưa xác định về mặt lý luận tác chiến phòng thủ tỉnh, nhưng từ thực tiễn bảo đảm quân y cho lực lượng vũ trang địa phương của tỉnh đã đúc rút được nhiều kinh nghiệm quý báu cần được nghiên cứu, vận dụng và phát triển cho phù hợp với tình hình mới. Trong chiến tranh BVTQ, các đặc điểm

về địch, ta và các yếu tố tác động đến bảo đảm quân y tác chiến phòng thủ tỉnh có nhiều phát triển mới, cần được nghiên cứu để đề ra các nội dung, giải pháp bảo đảm cho phù hợp.

Trên cơ sở nghiên cứu, phân tích cơ sở khoa học về bảo đảm quân y tác chiến phòng thủ tỉnh, chúng tôi đề xuất một số giải pháp nâng cao hiệu quả công tác bảo đảm quân y tác chiến phòng thủ tỉnh trong chiến tranh bảo vệ Tổ quốc.

2. ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

- Tài liệu lý luận về phương thức tác chiến trong tình hình mới

- Các chỉ thị, nghị quyết, quyết định, nghị định của Đảng, Chính phủ, liên quan đến tác chiến phòng thủ tỉnh và phương thức bảo đảm.

- Thực tiễn lực lượng quân dân y trên các địa bàn phòng thủ.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

Sử dụng kết hợp các phương pháp nghiên cứu: hệ thống cấu trúc, phương pháp lịch sử - logic, phương pháp điều tra xã hội học, phân tích tổng hợp và phương pháp chuyên gia.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1 Cơ sở lý luận và thực tiễn:

- Cơ sở lý luận:

Đối tượng tác chiến của khu vực phòng thủ tỉnh là kẻ địch rất mạnh (vũ khí, trang bị kỹ thuật hiện đại, khả năng phản kích nhanh, thủ đoạn chiến đấu linh hoạt, có lực lượng phản động tại chỗ hỗ trợ) nên hoạt động chiến đấu diễn ra rất ác liệt, nhiều tình huống ngoài dự kiến; đường vận tải thường bị đánh phá.

Khái niệm về khu vực phòng thủ và tác chiến phòng thủ tỉnh xuất hiện khi Bộ Chính trị ban hành Nghị quyết số 02-NQ/TW, ngày 30/7/1987. Những nội dung cơ bản, cốt lõi về lý luận tác chiến phòng thủ tỉnh trong chiến tranh bảo vệ Tổ quốc bao gồm các vấn đề về: nhiệm vụ, khả năng, hình thức, phương pháp hoạt động tác chiến; thể trận và tổ chức, sử dụng lực lượng trong tác chiến. Trong đó, nhiệm vụ cơ bản của tác chiến phòng thủ tỉnh có thể khái quát là: chủ động đấu tranh phòng, chống “diễn biến hòa bình”, bạo loạn lật đổ; dập tắt gây rối, biểu tình; bảo vệ Đảng, chính quyền, giữ vững an ninh chính trị, trật tự an toàn xã hội địa phương. Phát hiện, ngăn chặn và đánh trả kịp thời địch gây xung đột biên giới, biển đảo; phòng chống đánh trả địch tiến công hòa lực. Sát thương tiêu hao, tiêu diệt rộng rãi, ngăn chặn, kìm giữ, căng kéo phân tán lực lượng địch, trụ bám vững chắc địa bàn, tạo thế, tạo thời cơ và chủ động phối hợp với cấp trên tiến công, phản công tiêu diệt lớn quân địch. Lực lượng tham gia tác chiến phòng thủ tỉnh gồm nhiều thành phần (bộ đội địa phương, bộ đội biên phòng, công an nhân dân, dân quân tự vệ, nhân dân, các tổ chức đoàn thể...); hình thức, phương pháp hoạt động tác chiến rất phong phú.

Đảng, Chính phủ đã có nhiều nghị quyết, chỉ thị về xây dựng và hoạt động của khu vực phòng thủ tỉnh, trong đó Nghị quyết 02-NQ/TW của Bộ Chính trị “Giao cho các tỉnh ủy, thành ủy nhiệm vụ xây dựng tỉnh (thành phố) thành các khu vực phòng thủ vững chắc của Tổ quốc, theo kế hoạch thống nhất của quân khu và cả nước”; Chỉ thị số 20/2000/CT-TTg của Thủ tướng Chính phủ về thực hiện công tác quốc phòng trong tình hình mới, chỉ rõ: “Tạo thế hậu cần vững chắc, xây dựng cơ sở hậu cần tại chỗ vững mạnh, làm nòng cốt bảo đảm hậu cần trên từng khu vực trong tình huống bị chia cắt,

đồng thời phải xây dựng các căn cứ hậu phương trên từng địa bàn chiến lược...”; Chỉ thị 109/CT-HĐBT (1998) nêu rõ: “Bộ Quốc phòng và Bộ Y tế phối hợp chặt chẽ để xây dựng tổ chức y tế phục vụ cấp cứu chiến trường ở từng địa bàn chiến lược và từng khu vực phòng thủ, thường xuyên thực tập kiểm tra chặt chẽ sự phối hợp giữa quân y và dân y theo yêu cầu sẵn sàng phục vụ trong mọi tình huống...”; Nghị định 152/2007/NĐ-CP của Chính phủ quy định: “Bộ Quốc phòng chủ trì, phối hợp với các Bộ, ngành và địa phương hướng dẫn thực hiện nhiệm vụ xây dựng và hoạt động của khu vực phòng thủ...; Bộ Y tế chủ trì, phối hợp với Bộ Quốc phòng xây dựng đề án kết hợp quân y và dân y ở các cấp để từng bước hoàn chỉnh mạng lưới bảo đảm y tế cho các lực lượng của từng khu vực phòng thủ; xây dựng lực lượng dự bị động viên”.

Trên cơ sở nghiên cứu, phân tích lý luận về địch, về tác chiến phòng thủ tỉnh, địa bàn tác chiến... trong chiến tranh bảo vệ Tổ quốc, có thể nhận định: công tác bảo đảm quân y tác chiến phòng thủ tỉnh hết sức khó khăn, do phải bảo đảm cho nhiều lực lượng, nhiều nhiệm vụ, nhiều hình thức và phương pháp tác chiến, trên địa bàn rộng, thời gian bảo đảm dài ngày, số lượng thương binh bệnh binh nhiều, cơ cấu vết thương phức tạp, nhu cầu bảo đảm vật chất quân y lớn; công tác cứu chữa, vận chuyển thương binh bệnh binh và tiếp tế quân y trong điều kiện địch đánh phá ác liệt, dễ bị chia cắt, gián đoạn; công tác chỉ huy điều hành rất khó khăn, phức tạp.

- Cơ sở thực tiễn:

Hiện nay, lực lượng quân y tại bệnh xá bộ chỉ huy quân sự các tỉnh cơ bản đủ so với biên chế thời bình; đã hình thành thể trận quân y trên các hướng phòng thủ của địa phương; gắn với các phương án tác chiến, điều kiện địa bàn và thể bố trí quân y chiến dịch. Tuy nhiên, tổ chức, biên chế các phân đội quân y của bộ chỉ huy quân sự tỉnh không thống nhất; kết quả khảo sát chất lượng bác sĩ của bộ chỉ huy quân sự các tỉnh thuộc khu vực nghiên cứu cho thấy, tỉ lệ bác sĩ sau đại học là 32,8%, thấp hơn nhiều so với toàn quân (58%); tỉ lệ bác sĩ đào tạo ngắn hạn rất cao (76,6%) so với toàn quân (28%); quân y của trên 10% ban chỉ huy quân sự huyện còn do y tá phụ trách, thậm chí có 5% số ban chỉ huy quân sự huyện giao chức danh nhân viên quân y cho điều dưỡng đảm nhiệm. Thể trận quân y tại nhiều địa phương chưa thể hiện rõ thể liên hoàn giữa các phân đội quân y với các cơ sở y tế trong khu vực phòng thủ tỉnh; bố trí thành phần lực lượng quân y chưa thật hợp lý; vấn đề phân cấp bảo đảm, quy định hiệp đồng phối hợp giữa các lực lượng tác chiến tuy được đề cập trong kế hoạch quân y, song chưa đầy đủ, chưa cụ thể; phương án huy động và kết hợp giữa quân y với y tế địa phương chưa thật phù hợp.

3.2. Đề xuất một số giải pháp.

Từ những vấn đề về lí luận và thực tiễn nêu trên, chúng tôi đề xuất một số giải pháp nâng cao hiệu quả công tác bảo đảm quân y tác chiến phòng thủ tỉnh trong chiến tranh bảo vệ Tổ quốc.

- Chuẩn bị lực lượng quân - dân y:

Nguồn lực quân y trong toàn tỉnh cần được xây dựng vững mạnh, đủ khả năng bảo đảm cho tác chiến dài ngày, tác chiến rộng khắp, trên các hướng phòng thủ, trong đó tập trung vào các địa bàn dự kiến tác chiến chủ yếu, khu vực dễ bị chia cắt v.v... Đội ngũ cán bộ cơ quan quân y của bộ chỉ huy quân sự tỉnh và chỉ huy các phân đội quân y cần phải được cải thiện về chất lượng, có đủ khả năng tham mưu, chỉ huy, chỉ đạo và tổ chức bảo đảm quân y cấp chiến thuật, chiến dịch; nhất là bảo đảm quân y cho các đợt chiến đấu, trận then chốt, tình huống phức tạp. Chú trọng thực hiện đồng bộ về tổ chức biên chế, huấn luyện, sẵn sàng chiến đấu, nâng cao năng lực thực hiện nhiệm vụ của phân đội quân y bảo đảm đủ sức thực hiện nhiệm vụ theo phân cấp, đáp ứng yêu cầu tác chiến.

Thực hiện hiệu quả các nội dung trên, quân y bộ chỉ huy quân sự tỉnh cần chú trọng kết hợp với y tế địa phương thực hiện tốt các nội dung:

- Khảo sát, đánh giá tiềm lực, khả năng nguồn lực y tế trên các khu vực, hướng phòng thủ sát với nhu cầu huy động khai thác nguồn lực bảo đảm cho tác chiến phòng thủ tỉnh. Trên cơ sở xây dựng thể trận phòng thủ của địa phương, tính toán nhu cầu vật chất, phương tiện quân y bảo đảm cho tác chiến, dự kiến triển khai các tuyến quân y; xác định nhu cầu kết hợp xây dựng, tạo nguồn nhân lực, phương tiện, vật chất quân y tác chiến phòng thủ với quy hoạch, kế hoạch phát triển kinh tế của tỉnh.

+ Tham mưu với lãnh đạo, chỉ huy đơn vị và chính quyền địa phương về kết hợp phát triển kinh tế xã hội nói chung, phát triển kinh tế vùng nói riêng với xây dựng tiềm lực quân dân y khu vực phòng thủ, đáp ứng yêu cầu tác chiến khu vực phòng thủ tỉnh.

+ Tham mưu xây dựng, củng cố, kiện toàn lực lượng y tế dự bị động viên (các đội phẫu thuật, đội điều trị, bệnh viện dã chiến, lực lượng chuyển thương v.v...) có đủ năng lực tham gia cứu chữa thương binh, bệnh binh, người bị thương, bị nạn trong tác chiến bảo vệ tỉnh.

+ Phối hợp với sở y tế tỉnh xây dựng các tổ chức quân dân y (trạm y tế, phòng khám đa khoa, trung tâm y tế, bệnh viện quân dân y) thực hiện chăm sóc, bảo vệ sức khỏe cho bộ đội trong thời bình, sẵn sàng tham gia cứu chữa thương binh, bệnh binh khi có chiến sự xảy ra.

- Tổ chức huấn luyện, diễn tập các phương án bảo đảm y tế trong một số tình huống có thể xảy ra, trong đó tập trung vào các phương án bảo đảm y tế trong tác chiến phòng thủ tỉnh.

- Xây dựng thể trận quân - dân y:

Bố trí quân y tác chiến phòng thủ tỉnh là quá trình lựa chọn, xác định khu vực bố trí lực lượng quân y trong các căn cứ hậu cần, triển khai các thành phần quân y và chuyển hóa tạo lập thể bố trí trong quá trình tác chiến ở khu vực thích hợp, theo ý định thống nhất, nhằm tạo thành thể trận quân y vững chắc, liên hoàn, thuận tiện cho bảo đảm, bảo vệ kho, trạm quân y. Thể trận quân y trong tác chiến phòng thủ tỉnh là thể bố trí, triển khai các lực lượng quân y - dân y trong khu vực phòng thủ, gồm quân y quân sự địa phương, quân y biên phòng, y tế công an, y tế địa phương phù hợp với ý định tác chiến, tạo thành thể liên hoàn, vững chắc, cơ động và tác chiến.

Xây dựng thể trận quân y khu vực phòng thủ phải căn cứ vào nhiệm vụ quân sự, kế hoạch tác chiến phòng thủ cơ bản, địa hình, địa vật, nhiệm vụ và kế hoạch hậu cần, khả năng của quân y, y tế trong khu vực phòng thủ, mạng lưới y tế nhân dân, mạng đường vận tải trong khu vực. Thể trận quân y tác chiến phòng thủ tỉnh phải được chuẩn bị trước trong thời bình, điều chỉnh bổ sung, chuyển hóa trong quá trình chiến tranh. Ngay trong thời bình, trên cơ sở quy hoạch và kế hoạch kết hợp kinh tế với quốc phòng, quốc phòng với kinh tế, căn cứ vào quyết tâm tác chiến phòng thủ tỉnh, quân y bộ chỉ huy quân sự tỉnh từng bước triển khai xây dựng thể trận quân y.

Lựa chọn khu vực bố trí quân y bộ chỉ huy quân sự tỉnh theo phương án bảo đảm quân y tác chiến phòng thủ tỉnh và theo quy hoạch chi tiết trong các căn cứ hậu cần; căn cứ vào ý định, quyết tâm tác chiến của chỉ huy trưởng và kế hoạch bảo đảm hậu cần; thể bố trí của các lực lượng tác chiến, của y tế khu vực phòng thủ, điều kiện địa hình, khí hậu, thời tiết, tình hình địch và yêu cầu bảo đảm quân y để xác định các vị trí bố trí cho phù hợp. Khu vực bố trí lực lượng quân y trong các căn cứ hậu cần phải đáp ứng được các yêu cầu:

+ Phù hợp với thể bố trí lực lượng tác chiến của tỉnh và các lực lượng khác trên địa bàn, tạo thành thể liên hoàn với quân y chiến dịch, quân y các đơn vị chủ lực của quân khu, y tế khu vực phòng thủ quận, huyện, hình thành bảo đảm quân y theo khu vực hoàn chỉnh, vững chắc.

+ Đủ không gian triển khai các thành phần, lực lượng, kho, trạm quân y.

+ Có điều kiện tận dụng thế lợi, thế hiểm của địa hình, tận dụng công trình sẵn có để triển khai các thành phần lực lượng quân y phân tán hợp lý,

tiện cho các hoạt động bảo đảm, bảo vệ, chỉ huy quân y.

+ Tập trung cho hướng, khu vực phòng thủ chủ yếu, bám sát các khu vực dự kiến tác chiến, tiến hành các trận then chốt, then chốt quyết định, có khoảng cách giữa các đầu mối bảo đảm với cự ly thích hợp.

+ Nơi có mạng đường vận tải thuận lợi, nối liền với các hướng, khu vực tác chiến, tạo sự liên hoàn trong bố trí, có thể ổn định tương đối, ít hoặc không phải di chuyển trong quá trình tác chiến, vừa bảo đảm tốt cho nhiệm vụ trước mắt, vừa có khả năng chuyển hóa nhanh, đáp ứng các tình huống diễn biến phức tạp có thể xảy ra.

Từng bước xây dựng cơ sở hạ tầng quân y trong các căn cứ hậu cần ngay từ thời bình; căn cứ quyết tâm tác chiến phòng thủ tỉnh, tập trung xây dựng, cải tạo, phát triển cơ sở hạ tầng trong khu vực dự kiến bố trí quân y trong các căn cứ hậu cần, gồm: trục đường nối các căn cứ hậu cần với căn cứ hậu phương; xây dựng đường vành đai triển khai căn cứ hậu cần phía sau và phía trước của khu vực phòng thủ; đường trục nội bộ trong các căn cứ hậu cần. Đề xuất hình thành khung pháp lý, ký kết các văn bản quản lý đất quốc phòng; cải tạo địa hình, khoanh vùng khu vực dự kiến bố trí các căn cứ hậu cần phía sau và phía trước.

Tác chiến phòng thủ lày chiến tranh nhân dân làm nền tảng để căng kéo, phân tán, buộc địch phải sa lầy, tạo điều kiện mở các chiến dịch tiến công, phản công nhằm tiêu hao, tiêu diệt lớn quân địch, giành thắng lợi quyết định. Quá trình tác chiến có thể diễn ra theo phương án dự kiến, có thể không diễn ra theo dự kiến, phương án chuẩn bị, nên vấn đề nhanh chóng chuyển hóa thế trận nói chung và chuyển thế trận quân y nói riêng là yêu cầu khách quan của nghệ thuật quân sự và nghệ thuật tổ chức sử dụng, bố trí lực lượng quân y trong tác chiến phòng thủ tỉnh. Do vậy, thế trận quân y cần phải bảo đảm luôn sẵn sàng chuyển hóa phù hợp với tình huống, ý định tác chiến mới và quyết tâm của chỉ huy trưởng, kế hoạch bảo đảm hậu cần; nhằm tạo thế trận quân y có lợi, phát huy cao nhất sức mạnh của các lực lượng quân y, duy trì khả năng bảo đảm đầy đủ, kịp thời, liên tục cho tác chiến thắng lợi.

- Tăng cường kết hợp quân - dân y:

Kết hợp quân dân y là truyền thống quý báu, có tính đặc thù của ngành Y tế Việt Nam, được hình thành từ sau Cách mạng tháng Tám, từng bước phát triển trong suốt chặng đường cách mạng giải phóng dân tộc, xây dựng và bảo vệ Tổ quốc Việt Nam xã hội chủ nghĩa. Trong kháng chiến chống Pháp, kháng chiến chống Mỹ cứu nước cũng như trong các cuộc chiến tranh bảo vệ Tổ quốc ở biên

giới Tây Nam và biên giới phía Bắc, kết hợp quân dân y dồn sức chi viện cho tiền tuyến, cứu chữa thương binh, bệnh binh và phòng chống dịch bệnh. Trong hòa bình, kết hợp quân dân y nhằm tạo ra sức mạnh tổng hợp trong thực hiện chăm sóc sức khỏe nhân dân và bộ đội, xây dựng tiềm lực y tế quốc phòng, xây dựng khu vực phòng thủ của đất nước, sẵn sàng ứng phó kịp thời các tình huống quân sự, thiên tai, thảm họa. Để phát huy tốt hiệu quả kết hợp quân dân y bảo đảm quân y tác chiến phòng thủ tỉnh trong chiến tranh bảo vệ Tổ quốc, ban quân dân y tỉnh cần thực hiện tốt một số nội dung:

+ Quán triệt đầy đủ các nghị quyết, chỉ thị, nghị định của Đảng, Chính phủ về xây dựng và hoạt động khu vực phòng thủ tỉnh; các thông tư, văn bản chỉ đạo của Bộ Y tế, Bộ Quốc phòng về công tác kết hợp quân dân y; chủ động tham mưu cho ủy ban nhân dân tỉnh hoàn thiện hệ thống văn bản hướng dẫn công tác kết hợp quân dân y trong tác chiến phòng thủ tỉnh; xác định rõ cơ chế điều hành, chỉ huy, chỉ đạo, mối quan hệ của ban quân dân y tỉnh, nhằm tổ chức tốt công tác kết hợp quân dân y một cách toàn diện ngay từ trong thời bình. Đó là kết hợp tổ chức các tuyến, các khu vực cứu chữa cho các lực lượng vũ trang và nhân dân địa phương trong bố trí sử dụng, điều động lực lượng y tế và quân y với các tình huống chiến đấu; xác định rõ cơ chế điều hành, chỉ huy, chỉ đạo, mối quan hệ của ban quân dân y tỉnh trong tác chiến phòng thủ. Trong thời chiến, cơ quan quân y của bộ chỉ huy quân sự tỉnh thực hiện tốt vai trò tham mưu cho chỉ huy, cho giám đốc sở y tế xây dựng kế hoạch tổ chức lực lượng quân - dân y bảo đảm cho tình huống liên quan đến an ninh, quốc phòng trong khu vực.

+ Thường xuyên kiện toàn tổ chức và nâng cao hiệu quả hoạt động của ban quân dân y các cấp; xây dựng kế hoạch công tác kết hợp quân dân y trong từng giai đoạn, từng năm; chỉ đạo và tổ chức phối hợp thực hiện tốt công tác y tế quân sự địa phương; tổ chức hiệp đồng, thống nhất chỉ đạo, điều hành các lực lượng quân dân y có trên địa bàn cùng tham gia chăm sóc sức khỏe nhân dân, phòng chống dịch bệnh, sẵn sàng đối phó hiệu quả với các tình huống khẩn cấp xảy ra; tổ chức thực hiện động viên y tế thời chiến khi có lệnh của cấp có thẩm quyền; từng bước xây dựng mạng lưới cứu chữa vận chuyển người bị thương bị bệnh của khu vực phòng thủ bảo đảm đáp ứng tốt nhiệm vụ thời chiến.

+ Triển khai thực hiện hiệu quả công tác xây dựng lực lượng y tế dự bị động viên theo chỉ tiêu được giao; trong đó, tập trung hoàn thiện quy trình xây dựng các lực lượng y tế dự bị động viên; thống nhất kế hoạch, nội dung chương trình và thời gian

huấn luyện, diễn tập cho các đơn vị y tế dự bị động viên. Trong xây dựng đơn vị y tế dự bị động viên, cần quán triệt, vận dụng cơ chế Đảng lãnh đạo, chính quyền điều hành, cơ quan quân sự làm tham mưu và thống nhất chỉ huy các lực lượng vũ trang. Đồng thời, xác định vai trò cơ quan chủ trì xây dựng lực lượng y tế dự bị động viên là của sở y tế; có sự phân công trách nhiệm rõ ràng giữa sở y tế với bộ chỉ huy quân sự tỉnh dưới sự lãnh đạo, điều hành của ủy ban nhân dân tỉnh.

4. KẾT LUẬN.

Bảo đảm quân y cho tác chiến phòng thủ tỉnh trong chiến tranh bảo vệ Tổ quốc là những vấn đề mới cả về lí luận và thực tiễn. Mặc dù đã có những bài học kinh nghiệm vô cùng quý báu về bảo đảm quân y trong các cuộc chiến tranh đã qua, nhưng tác chiến phòng thủ tỉnh trong chiến tranh bảo vệ Tổ quốc (nếu xảy ra), cần phải có những giải pháp để bảo đảm cho các lực lượng tác chiến thắng lợi. Đó là:

- Thường xuyên quan tâm xây dựng, huấn luyện lực lượng quân y vững mạnh, thực hiện đồng bộ về tổ chức, biên chế của các phân đội quân y, cải thiện chất lượng cán bộ quân y của bộ chỉ huy quân sự tỉnh có đủ khả năng tham mưu, chỉ huy, chỉ đạo và tổ chức bảo đảm quân y cấp chiến thuật, chiến dịch, đáp ứng tốt yêu cầu tác chiến phòng thủ.

- Dựa vào thể trận y tế toàn dân được xây dựng từ trong thời bình, trong đó, nội dung chủ yếu là tổ chức, bố trí các thành phần y tế phù hợp với ý định tác chiến, tạo thành thể liên hoàn, vững chắc, cơ động và tác chiến.

- Tăng cường kết hợp quân dân y, phát huy sức mạnh tổng hợp của các thành phần y tế, tạo ra sức mạnh tổng hợp trong thực hiện chăm sóc sức khỏe nhân dân và bộ đội, sẵn sàng ứng phó kịp thời các tình huống quân sự, thiên tai, thảm họa trong thời bình; xây dựng tiềm lực y tế quốc phòng, bảo đảm cho tác chiến phòng thủ khi xảy ra tác chiến.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Bộ Chính trị, Ban Chấp hành Trung ương Đảng Cộng sản Việt Nam (2008), *Nghị quyết số 28-NQ/TW về tiếp tục xây dựng các tỉnh, thành phố trực thuộc Trung ương thành khu vực phòng thủ vững chắc trong tình hình mới*, Hà Nội.
2. Bộ Quốc phòng (2005), *Xây dựng tỉnh, thành phố thành khu vực phòng thủ vững chắc*, Hà Nội.
3. Bộ Tổng Tham mưu (2010), *Tác chiến phòng thủ tỉnh, thành phố trong chiến tranh bảo vệ Tổ quốc*, Hà Nội.

4. Bộ Tổng Tham mưu (2010), *Bảo đảm hậu cần tác chiến phòng thủ tỉnh, thành phố trong chiến tranh bảo vệ Tổ quốc*, Hà Nội.

5. Bộ Y tế - Bộ Quốc phòng (2006), *Lịch sử kết hợp quân dân y Việt Nam*, Nhà xuất bản Quân đội nhân dân, Hà Nội.

6. Bộ Y tế - Bộ Quốc phòng (2006), *Hướng dẫn triển khai thực hiện Chỉ thị số 25/2004/CT-TTg, ngày 29/6/2004 của Thủ tướng Chính phủ về tăng cường công tác kết hợp quân dân y chăm sóc, bảo vệ sức khỏe nhân dân và bộ đội trong giai đoạn mới*, Thông tư số 08/205/TTLB -BYT-BQP, Hà Nội.

7. Chính phủ (2004), *Chỉ thị số 25/2004/CT-TTg, ngày 29/6/2004 của Thủ tướng Chính phủ về tăng cường công tác kết hợp quân dân y chăm sóc, bảo vệ sức khỏe nhân dân và bộ đội trong giai đoạn mới*, Hà Nội.

8. Chính phủ (2007), *Nghị định số 152/2007/NĐ-CP của Chính phủ về khu vực phòng thủ, thành phố trong chiến tranh bảo vệ Tổ quốc*.

9. Lê Văn Bào (2014), *Nghiên cứu bảo đảm quân y tác chiến phòng thủ quân khu trong chiến tranh bảo vệ Tổ quốc*, Đề tài nghiên cứu cấp Bộ Quốc phòng. □

MỘT SỐ NỘI DUNG TỔ CHỨC HỘI THI ĐIỀU DƯỠNG TRƯỞNG KHOA GIỎI, THANH LỊCH...

(Tiếp theo trang 6)

Lưu ý trong phần thi này, thí sinh mang mặc trang phục nghề nghiệp điều dưỡng, thống nhất theo Thông tư số 45/2015/TT-BYT ngày 30/11/2015 của Bộ Y tế (có chấm điểm trang phục nghề nghiệp).

4. TỔ CHỨC THỰC HIỆN.

- Các bệnh viện, viện nghiên cứu có giường bệnh trong toàn quân tiến hành tổ chức hội thi điều dưỡng trưởng khoa cấp bệnh viện và chuẩn bị tốt mọi mặt để tham dự hội thi cấp toàn quân đạt kết quả tốt.

- Danh sách thí sinh dự thi cấp toàn quân gửi về Cục Quân y trước ngày 25/7/2018 (qua Phòng Điều trị), ghi đầy đủ họ tên; giới tính; ngày sinh; cấp bậc; khoa; bản sao quyết định bổ nhiệm điều dưỡng trưởng khoa và báo cáo tóm tắt thành tích cá nhân thí sinh. □

GIÁ TRỊ DẤU ẮN SINH HỌC DKK1 TRONG CHẨN ĐOÁN VÀ THEO DÕI, ĐIỀU TRỊ UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN

GS.TS. LÊ TRUNG HẢI - Cục Quân y

PGS.TS. PHAN QUỐC HOÀN

ThS. LÊ TRUNG HIẾU - Bệnh viện TƯQĐ 108

ThS. NGUYỄN NGỌC ĐẠI LÂM - Bệnh viện E

và các cộng sự

Phản biện khoa học: PGS.TS. HỒ ANH SƠN

Phó Giám đốc Viện Nghiên cứu y dược quân sự

TÓM TẮT: Nghiên cứu 114 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan có nhiễm HBV, điều trị tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 và Bệnh viện Quân y 103, từ tháng 1/2016-3/2018, kết quả:

- Với ngưỡng DKK1 $\geq 2,15$ ng/mL, tỉ lệ nồng độ protein DKK1 huyết thanh dương tính ở các nhóm nghiên cứu tăng cao hơn hẳn so với tỉ lệ dương tính của xét nghiệm AFP (97,37% so với 62,92%).

- Phối hợp 2 xét nghiệm AFP và biểu hiện gen DKK1 sẽ cải thiện tỉ lệ dương tính và giúp chẩn đoán thêm 12,3% số trường hợp ung thư biểu mô tế bào gan. Phối hợp 3 xét nghiệm AFP, nồng độ protein DKK1 huyết thanh và biểu hiện gen DKK1 sẽ giúp chẩn đoán thêm ở các trường hợp ung thư biểu mô tế bào gan có AFP âm tính. Phân tích logistic thấy nguy cơ mắc ung thư biểu mô tế bào gan ở nhóm có DKK1 $\geq 2,15$ ng/mL cao gấp 18,5 lần so với nhóm xơ gan, với $p = 0,005$.

- Mức độ biểu hiện gen DKK1 giảm khi số lượng khối u ≥ 2 so với 1 khối u và khi kích thước khối u ≥ 5 cm so với khối u < 5 cm, tương tự như sự thay đổi giảm của nồng độ AFP liên quan với số lượng và kích thước khối u. Mức độ biểu hiện gen DKK1 giảm ở thời điểm sau điều trị cắt gan do ung thư biểu mô tế bào gan so với trước cắt gan và giảm ở thời điểm sau mổ cắt gan trên 12 tháng so với trước thời điểm này (từ 1-12 tháng).

Từ khóa: Ung thư biểu mô tế bào gan, DKK1.

ABSTRACT: Study on 114 patients with hepatocellular carcinoma (HCC) infected with HBV at Central Military Hospital 108 and Military Hospital 103 (from January 2016 to March 2018), showed:

- With DKK1 ≥ 2.15 ng/mL, the positive rates of serum protein DKK1 were significantly increased when compared with those of AFP (97.37% so với 62.92%).

- Combination AFP and DKK1 gene expression will improved positive rates and help more diagnosis in 12.3% of HCC cases. Logistic regression analysis showed the risk of HCC will incread about 18.5 times (when compared to liver cirrhosis) with DKK1 ≥ 2.15 ng/mL. Combination of AFP, serum protein DKK1 and DKK1 gene expression may help diagnosis for negative AFP of HCC cases.

- The level of DKK1 gene expression reduced in patients with ≥ 2 tumors when compare with one tumor and in cases with size ≥ 5 cm when compare with size < 5 cm. This correlation was the same with reducing of AFP related with quantity and size of tumor. The level of DKK1 gene expressions reduced in post-hepatectomy when compare with those before surgery and in time of more than one year when compare with those of from 1 to 12 months.

Keywords: Hepatocellular carcinoma, DKK1.

Chịu trách nhiệm nội dung: GS.TS. Lê Trung Hải, Email: mgprof.lthai@gmail.com

Ngày nhận bài: 02/5/2018; mời phản biện khoa học: 07/5/2018; chấp nhận đăng: 25/5/2018.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ.

Ung thư biểu mô tế bào gan (UBTG) là một trong những loại ung thư khá phổ biến trên thế giới và ở Việt Nam, gây tỉ lệ tử vong cao cho người bệnh. Một nghiên cứu công bố tháng 11/2017 cho thấy, trong quần thể gần 120.000 trường hợp ung thư (phát hiện tại thành phố Hồ Chí Minh, từ năm 1995-2014), UBND đứng hàng thứ ba, chỉ sau ung

thư phổi và ung thư vú.

Việc chẩn đoán UBND dựa vào các yếu tố chính là chẩn đoán hình ảnh, xét nghiệm các dấu ấn sinh học và mô tế bào học.

Xét nghiệm dấu ấn sinh học không chỉ có vai trò quan trọng trong chẩn đoán mà còn giúp tiên lượng, theo dõi kết quả điều trị, đánh giá nguy cơ tái phát trong UBND. Các dấu ấn sinh học trong

huyết thanh có giá trị và được quan tâm nhiều gồm Alpha foeto-protein (AFP), AFP-L3, Des-Gamma-Carboxyprothrombin (DCP) và các dấu ấn phân tử. Tuy nhiên, việc sử dụng AFP trong chẩn đoán UBTG có thể bị dương tính giả hoặc âm tính giả với một tỉ lệ không nhỏ. Các xét nghiệm AFP-L3 và DCP giúp tăng tỉ lệ chẩn đoán. Khi kết hợp các dấu ấn này với nhau sẽ làm tăng khả năng phát hiện UBTG, nhất là khi khối u có kích thước nhỏ. Tuy vậy, điều này làm gia tăng giá thành chẩn đoán và không phải cơ sở y tế nào cũng có thể thực hiện được. Vì vậy, việc nghiên cứu tìm ra một dấu ấn sinh học mới trong chẩn đoán UBTG nhằm nâng cao độ nhạy, độ đặc hiệu; đặc biệt là bổ trợ cho các dấu ấn đang tồn tại như AFP, trong các trường hợp khối u gan nhỏ; giúp cho tiên lượng và theo dõi hiệu quả điều trị là cần thiết.

DKK1 (Dickkopf-1) là một loại glycoprotein giữ vai trò quan trọng trong sự phát triển của phôi thai. Nó hoạt động như một chất ức chế con đường tín hiệu quan trọng cho phát triển tế bào và đang được nghiên cứu cho liệu pháp trúng đích tiềm năng trong UBTG. Vai trò của DKK1 trong chẩn đoán UBTG đã được quan tâm nghiên cứu trong những năm gần đây và cho kết quả rất khả quan. Qua nghiên cứu đa trung tâm, Shen và cộng sự (2012) cho thấy, sử dụng nồng độ DKK1 huyết thanh có kết quả chẩn đoán UBTG tốt hơn so với AFP. Khi kết hợp đồng thời DKK1 và AFP sẽ cải thiện độ chính xác của chẩn đoán UBTG so với khi chỉ sử dụng một test chẩn đoán đơn thuần. Phân tích tổng hợp nhiều báo cáo của Jie Zhang(2014) cũng cho thấy, DKK1 hoặc kết hợp DKK1 với AFP có giá trị chẩn đoán chính xác cao UBTG. Ở Việt Nam, đã có một số nghiên cứu đi vào lĩnh vực sinh học phân tử liên quan đến UBTG. Tuy nhiên, cho đến nay, có rất ít cơ sở y tế triển khai xét nghiệm ở mức độ phân tử và di truyền đánh giá mức độ biểu hiện gen DKK1 mRNA và protein DKK1 trong huyết thanh.

Với hy vọng có thể góp phần xác định các dấu ấn sinh học mới giúp chẩn đoán, theo dõi, tiên lượng, điều trị UBTG, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu đánh giá giá trị của DKK1 trong chẩn đoán UBTG và theo dõi sau điều trị cắt gan do UBTG; phân tích mối liên quan giữa DKK1 với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trên bệnh nhân (BN) UBTG.

2. ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

Nghiên cứu trên 120BN, gồm 114 BN UBTG và 6 BN xơ gan có nhiễm virút viêm gan B (HBV), điều

trị tại Bệnh viện Trung ương Quân đội (TƯQĐ) 108 và Bệnh viện Quân y 103, thời gian từ tháng 1/2016-3/2018.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

- Thiết kế nghiên cứu: mô tả, tiến cứu.

- Lấy mẫu bệnh phẩm qua sinh thiết gan (bằng súng sinh thiết gan tự động Tru-cut, dưới hướng dẫn của siêu âm), qua phẫu thuật cắt gan (mẫu bệnh phẩm lấy tại khối u với chiều dài ≥ 1 cm). Bảo quản mẫu bệnh phẩm trong hộp bảo ôn và gửi đến Khoa Sinh học phân tử, Bệnh viện TƯQĐ 108 trong vòng 3 giờ sau khi lấy mẫu.

- Các phương pháp xét nghiệm DKK1: các hóa chất, sinh phẩm, trang thiết bị được sử dụng tại Khoa Sinh học phân tử, Bệnh viện TƯQĐ 108. Triển khai xét nghiệm mức độ biểu hiện gen DKK1 và nồng độ protein DKK1 huyết thanh ở các BN UBTG, trong đó, lưu ý các khâu tách ARN, tổng hợp ADN. Lựa chọn gen nội chuẩn, sử dụng kỹ thuật Realtime PCR với đầu dò Taqman để xác định mức độ biểu hiện gen DKK1. Sử dụng kỹ thuật ELISA (kit của Công ty R&D Systems, Inc) xác định nồng độ protein DKK1 huyết thanh.

- Xử lý số liệu: số liệu nghiên cứu được quản lý và phân tích bởi phần mềm SPSS 15.0, với p-value $< 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN.

3.1. Nồng độ protein DKK1 huyết thanh:

Bảng 1. Nồng độ protein DKK1 huyết thanh với kỹ thuật Elisa của các BN UBTG.

Đối tượng BN UBTG		Nồng độ DKK1 (ng/mL)			DKK1 trung bình (nhỏ-lớn nhất)
		< 2,15	$\geq 2,15$	Tổng số	
Cắt gan	Số BN	2	31	33	133,3 $\pm$ 94,48 (0-336,39)
	Tỉ lệ	6,06%	93,94%	100%	
Sinh thiết gan	Số BN	1	80	81	123,68 $\pm$ 96,19 (0-456,02)
	Tỉ lệ	1,23%	98,77%	100%	
Chung 2 nhóm	Số BN	3	111	114	126,47 $\pm$ 94,83 (0-456,02)
	Tỉ lệ	2,63%	97,37%	100%	

Bảng 2. Nồng độ protein DKK1 huyết thanh với kỹ thuật Elisa ở các BN xơ gan.

Đối tượng BN	Số BN	Tỉ lệ
DKK1 <2,15 ng/mL	2	33,33%
DKK1 $\geq 2,15$ ng/mL	4	66,67%
Tổng số	6	100%
Giá trị trung bình (nhỏ nhất-lớn nhất)	37,04 $\pm$ 33,96 (0-44,64)	

Trong nghiên cứu của chúng tôi, với ngưỡng $\geq 2,15$ ng/mL thì tỉ lệ nồng độ protein DKK1 huyết

thanh dương tính ở các nhóm cắt gan, nhóm sinh thiết gan và chung cả 2 nhóm trên lần lượt là 93,94%, 98,77% và 97,37%.

Tỉ lệ này vượt hẳn lên so với tỉ lệ dương tính của xét nghiệm AFP (với nồng độ ≥ 20 ng/mL) của các nhóm tương ứng nói trên lần lượt là 51,52%, 69,64% và 62,92%. So sánh (tham khảo) với nhóm xơ gan, các giá trị trung bình nồng độ protein DKK1 huyết thanh của nhóm UBTG ($126,47 \pm 94,83$ ng/mL) đã tăng cao rõ rệt so với giá trị này ở nhóm xơ gan ($37,04 \pm 33,96$ ng/mL). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,024$.

Các nghiên cứu của Tung E.K-K và cộng sự (2012), Prieto P.A và cộng sự (2013), Jie Zhang và cộng sự (2014), Yasser M, Fouad và cộng sự (2016) cũng cho rằng, xét nghiệm AFP đã được sử dụng từ lâu. Tuy nhiên, độ đặc hiệu trong chẩn đoán còn thấp, nên cần cấp thiết nghiên cứu tìm ra các xét nghiệm chính xác và nhạy hơn để sàng lọc UBTG. Các tác giả cho rằng, với ngưỡng dương tính là 2,15 ng/mL giúp cho chẩn đoán và DKK1 là một biện pháp bổ trợ với AFP trong chẩn đoán UBTG. Nó giúp cải thiện chẩn đoán với các BN UBTG có AFP âm tính.

3.2. Mức độ biểu hiện gen DKK1:

Trong số 6 BN cắt gan, mức độ biểu hiện gen DKK1 $> 2,15$ ng/mL (dương tính) thì 5 BN có nồng độ AFP âm tính. Giá trị trung bình mức độ biểu hiện gen DKK1 là $10,03 \pm 1,7$ (từ 3,76-20,11). Chung cả 2 nhóm, 12/57 BN (21,05%) có mức độ biểu hiện gen DKK1 $> 2,15$ ng/mL (dương tính). Đặc biệt, trong đó 7/57 BN (12,3%) có kèm theo nồng độ AFP âm tính với giá trị trung bình mức độ biểu hiện gen DKK1 là $14,51 \pm 4,64$ (từ 3,76-48,17).

Như vậy, nếu phối hợp cả 2 xét nghiệm AFP, DKK1 sẽ giúp cải thiện tỉ lệ dương tính và giúp chẩn đoán thêm (12,3%) số trường hợp UBTG. Việc cải thiện tỉ lệ chẩn đoán chính xác UBTG (thêm 12,3%) có ý nghĩa quan trọng, nhất là ở các trường hợp UBTG có xét nghiệm AFP âm tính. Đây cũng là những đóng góp đáng khích lệ về giá trị của DKK1 trong chẩn đoán UBTG.

Trong một nghiên cứu năm 2017, Mona Watany và cộng sự xét nghiệm biểu hiện gen DKK1 ở 50 trường hợp UBTG và 10 ca chứng cho thấy, DKK1 là một dấu ấn sinh học rất hứa hẹn, ngay cả khi ở BN có AFP âm tính. Việc phối hợp 2 xét nghiệm AFP với DKK1 giúp cải thiện tỉ lệ chẩn đoán chính xác UBTG có liên quan đến viêm gan B. Tác giả đề xuất: vấn đề này cần được nghiên cứu thêm với số lượng BN lớn hơn và ở nhiều trung tâm hơn.

3.3. Mối liên quan giữa nồng độ protein DKK1 huyết thanh với một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng:

Khảo sát mối liên quan của mức độ biểu hiện gen DKK1 với số lượng, kích thước khối u ở nhóm cắt gan do UBTG cho thấy: mức độ biểu hiện gen DKK1 giảm khi số lượng u ≥ 2 với giá trị $0,28 \pm 0,38$ so với ở 1 u là $2,76 \pm 6,41$. Sự thay đổi giảm này cũng thấy khi kích thước u ≥ 5 cm với giá trị $0,48 \pm 0,85$ so với u < 5 cm là $3,70 \pm 7,53$. Trong khi đó, sự thay đổi giảm này cũng thấy tương tự ở nồng độ AFP.

Phối hợp mức độ biểu hiện gen DKK1 hoặc protein DKK1 huyết thanh trong chẩn đoán khi AFP âm tính ở nhóm BN cắt gan: 16 BN AFP âm tính đều có nồng độ AFP < 20 ng/mL, với nồng độ trung bình là $5,11 \pm 1,31$ ng/mL thì cả 16 BN này đều có nồng độ Protein DKK1 huyết thanh $> 2,15$ ng/mL (dương tính) với giá trị trung bình $129,82 \pm 15,4$ ng/mL; so với nhóm xơ gan có nồng độ protein DKK1 huyết thanh trung bình là $37,04 \pm 3,78$ ng/mL. Như vậy, nếu sử dụng phối hợp cả 2 xét nghiệm AFP và nồng độ protein DKK1 huyết thanh cũng như biểu hiện gen DKK1 sẽ giúp chẩn đoán thêm trong các trường hợp AFP âm tính ở nhóm BN cắt gan.

Kết quả phân tích logistic cho thấy, nguy cơ mắc UBTG ở nhóm có DKK1 $\geq 2,15$ ng/mL cao gấp 18,5 lần so với nhóm BN xơ gan, với $p = 0,005$.

3.4. Giá trị theo dõi điều trị UBTG và mối liên quan của DKK1:

Trong tổng số 33 ca điều trị cắt gan do UBTG, có 19 ca đến kiểm tra và được làm các xét nghiệm protein DKK1 huyết thanh và xác định mức độ biểu hiện gen DKK1. Thời gian sau điều trị cắt gan từ 4-20 tháng (trung bình 11,68 tháng). Kết quả cho thấy, có sự thay đổi về mức độ biểu hiện gen DKK1 ở thời điểm theo dõi kiểm tra sau điều trị cắt gan ($0,98 \pm 2,10$) giảm so với trước cắt gan ($2,23 \pm 6,49$). Đồng thời, mức độ biểu hiện gen DKK1 ở thời điểm sau mổ cắt gan trên 12 tháng ($0,22 \pm 0,09$) giảm so với trước thời điểm này (từ 1-12 tháng) với mức độ biểu hiện gen DKK1 là $1,28 \pm 0,59$. Nồng độ protein DKK1 không có sự thay đổi giữa trước và sau cắt gan. Tỉ lệ dương tính của protein DKK1 ($\geq 2,15$ ng/mL) tăng lên sau cắt gan (100%) so với lúc trước cắt gan (89,47%), song chưa có ý nghĩa thống kê (với $p > 0,05$).

Tương quan giữa mức độ biểu hiện gen DKK1 và AFP trước và sau mổ cắt gan cho thấy: các BN có AFP âm tính hay AFP dương tính trước mổ thì mức độ biểu hiện gen DKK1 sau mổ cắt gan đều giảm so với thời điểm trước mổ. Trong khi nồng độ

protein DKK1 huyết thanh có giảm đi ở thời điểm sau mổ ở các BN có AFP âm tính trước mổ thì giá trị này lại tăng lên ở thời điểm sau mổ ở các BN có AFP dương tính trước mổ. Những khác biệt này đều không có ý nghĩa thống kê (với $p > 0,05$).

Trong số 23 trường hợp được kiểm tra sau mổ cắt gan, tỉ lệ có AFP âm tính với nồng độ < 20 ng/mL là 17/23 BN (73,91%), AFP dương tính là 6/23 BN (26,09%). So sánh với kết quả AFP trước mổ (tỉ lệ AFP âm tính trước mổ là 48,48%, AFP dương tính trước mổ là 51,51%) thì thấy có sự tăng rõ rệt tỉ lệ AFP âm tính và giảm rõ rệt tỉ lệ AFP dương tính sau mổ. Đáng lưu ý, ở 17/23 BN AFP âm tính sau mổ nói trên, có 10 BN kết quả AFP cũng âm tính trước mổ, còn 7 BN AFP dương tính trước mổ. Trong số 6/23 BN AFP dương tính sau mổ, có 5/6 BN AFP dương tính trước mổ. Ở 3/5 ca này, nồng độ AFP tuy còn dương tính, nhưng đã giảm nhiều và chỉ có 1/6 ca AFP dương tính nhẹ sau mổ với nồng độ 22,5 ng/mL thì trước mổ là âm tính.

Nghiên cứu của Jeng J.E và cộng sự (2014) ở Đài Loan cho thấy, mức độ DKK1 thực sự giảm sau phẫu thuật cắt gan. AFP huyết thanh được xác định là một trong những yếu tố tiên lượng ở UBTG. Với UBTG nguyên phát giai đoạn muộn, nồng độ AFP có tương quan với kích thước khối u và mức tăng AFP sẽ làm tăng nguy cơ tái phát sớm và tiên lượng xấu sau điều trị triệt căn. Tuy nhiên, những nghiên cứu gần đây chỉ ra rằng, AFP không có vai trò tiên lượng với các UBTG nhỏ và mức độ DKK1 huyết thanh là một dấu ấn tiên lượng trong UBTG chưa có xâm lấn. Mức tăng DKK1 huyết thanh hoặc biểu hiện gen DKK1 cho thấy kết quả lâm sàng không tốt, đặc biệt, khi UBTG giai đoạn sớm và UBTG mà AFP âm tính. Vì vậy, các BN UBTG có biểu hiện gen DKK1 cao thường có tiên lượng xấu. Đây chính là yếu tố tiên lượng mới trong UBTG.

4. KẾT LUẬN.

Nghiên cứu các BN UBTG có nhiễm virus HBV, điều trị tại Bệnh viện TƯQĐ 108, Bệnh viện Quân y 103 và Bệnh viện Quân y 175, thời gian từ năm 2016-2017, kết quả:

4.1. Giá trị của DKK1 trong chẩn đoán và theo dõi điều trị UBTG:

- Với ngưỡng DKK1 $\geq 2,15$ ng/mL, tỉ lệ nồng độ protein huyết thanh dương tính ở các nhóm cắt gan, nhóm sinh thiết gan và chung cả 2 nhóm trên lần lượt là 93,94%, 98,77% và 97,37%; cao hơn hẳn so với tỉ lệ dương tính của xét nghiệm AFP (với nồng độ ≥ 20 ng/mL) của các nhóm tương ứng trên lần lượt là 51,52%, 69,64% và 62,92%. So sánh với nhóm xơ gan thì các giá trị trung bình nồng độ

protein DKK1 huyết thanh nhóm UBTG tăng cao rõ rệt. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- Phối hợp xét nghiệm AFP và biểu hiện gen DKK1 sẽ cải thiện tỉ lệ dương tính và giúp chẩn đoán thêm ở 12,3% số trường hợp UBTG. Phân tích logistic cho thấy, nguy cơ mắc UBTG ở nhóm có DKK1 $\geq 2,15$ ng/mL cao gấp 18,5 lần so với nhóm BN xơ gan với $p = 0,005$.

- Mức độ biểu hiện gen DKK1 ở thời điểm theo dõi kiểm tra sau điều trị cắt gan do UBTG giảm so với trước cắt gan. Đồng thời mức độ biểu hiện gen DKK1 ở thời điểm sau mổ cắt gan trên 12 tháng cũng giảm hơn so với trước thời điểm này (từ 1-12 tháng).

4.2. Mối liên quan của DKK1 với một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng:

Mức độ biểu hiện gen DKK1 giảm khi số lượng u > 2 so với mức độ biểu hiện gen DKK1 ở BN có 1 khối u. Sự thay đổi giảm này cũng thấy được khi kích thước u ≥ 5 cm so với kích thước khối u < 5 cm và giảm tương tự như nồng độ AFP liên quan với số lượng u và kích thước khối u.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Nguyễn Thị Thu Huyền (2017), *Nghiên cứu hiệu quả điều trị UBTG bằng phương pháp đốt nhiệt sóng cao tần sử dụng kim điện cực Cool-Tip*, Luận án tiến sĩ y học, Viện Nghiên cứu khoa học y dược lâm sàng 108.
2. Trần Công Duy Long (2016), *Đánh giá vai trò phẫu thuật nội soi cắt gan điều trị ung thư tế bào gan*, Luận án tiến sĩ y học, Đại học Y dược thành phố Hồ Chí Minh.
3. Đào Đức Tiến (2018), *Đánh giá hiệu quả điều trị UBTG bằng phương pháp tắc mạch xạ trị với hạt vi cầu gắn YTTRIUM-90*, Luận án tiến sĩ y học, Viện Nghiên cứu khoa học y dược lâm sàng 108.
4. Jie Zhang et al (2014), "Sensitivity and specificity of Dickkopf-1 protein in serum for diagnosing HCC: a meta-analysis", *Int J Biol Markers*, Dec 9, 29(4):e403-10.
5. Mona Watany et al (2017), "Study of Dickkopf-1 (DKK-1) Gene Expression in HCC Patients", *JCDR* 2017 Feb; 11:2: OC32-OC34.
6. Shen Q, Fan J, Yang X.R (2012), "Serum DKK1 as a protein biomarker for the diagnosis of HCC: a large-scale, multicenter study", *Lancet Oncol*, 13: 817-26.
7. Yasser M, Fouad et al (2016), "Clinical significance and diagnostic value of serum dickkopf-1 in patients with HCC", *Scand J Gastroenterol*, Sep, 51(9):1133-7. □

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ U HỖN HỢP TUYẾN MANG TAI BẰNG PHẪU THUẬT CẮT TOÀN BỘ TUYẾN VÀ BẢO TỒN DÂY THẦN KINH SỐ VII

BS. NGUYỄN VĂN DÂN, TS. LÊ ĐỨC TUẤN
ThS. HOÀNG GIA BẢO, BSCKII. LƯU XUÂN QUYẾT
Bệnh viện Quân y 103

Phản biện khoa học: PGS.TS. VŨ NGỌC LÂM
Phó Chủ nhiệm Khoa Phẫu thuật hàm mặt và tạo hình,
Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

TÓM TẮT: *Mục tiêu:* Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng u hỗn hợp tuyến mang tai và đánh giá kết quả điều trị bằng phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến nước bọt, bảo tồn dây thần kinh số VII. *Đối tượng và phương pháp:* Nghiên cứu 22 bệnh nhân u hỗn hợp tuyến mang tai, điều trị bằng phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến mang tai và bảo tồn dây thần kinh số VII. *Kết quả:* Tuổi mắc bệnh trung bình là 46,86, tỉ lệ nam/nữ là 1,44/1. Thời gian diễn biến lâm sàng chủ yếu từ 1-5 năm (50%). Kết quả ngay sau phẫu thuật: 2 bệnh nhân liệt ngoại vi dây thần kinh số VII, 1 bệnh nhân tụ máu vết mổ. Kết quả sau 6 tháng: 2 bệnh nhân có hội chứng Frey (9,1%); không có bệnh nhân tái phát u. *Kết luận:* U hỗn hợp tuyến nước bọt mang tai có đặc điểm lâm sàng đa dạng. Phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến nước bọt, bảo tồn dây thần kinh số VII có tỉ lệ tái phát thấp, ít biến chứng.

Từ khóa: U hỗn hợp, tuyến nước bọt mang tai.

ABSTRACT: *Objective:* Describe some clinical, subclinical characteristics of mixed tumors of parotid gland and evaluate the results of treatment of parotidectomy and preservation of nerve VII. *Subjects and methods:* Study on the 22 patients with mixed tumors of parotid gland, treated by surgery of all parotidectomy and preservation of the nerve VII. *Results:* The average age of patients was 46.86, the rate male/female was 1.44/1. Duration of the clinical evolution was 1-5 years (50%). The immediate results after surgery: 2 patients with peripheral facial paralysis, 1 patient with hematoma in incised wound. The results after 6 months: 2 patients with Frey syndrome (9.1%); there was no patient with tumors recurrence. *Conclusions:* The mixed tumors of parotid gland had a variety of clinical characteristics. The surgery of all parotidectomy and preservation of the nerve VII with low rate of recurrence, less complications.

Keywords: Mixed tumors, parotid gland.

Chịu trách nhiệm nội dung: TS. Lê Đức Tuấn, Email: drtuan103@yahoo.com.vn

Ngày nhận bài: 01/4/2017; mời phản biện khoa học: 10/4/2017; chấp nhận đăng: 15/6/2017.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ.

Trong các bệnh lý tuyến nước bọt mang tai (còn gọi là tuyến mang tai), u hỗn hợp tuyến là loại u hay gặp, chiếm khoảng 50% các u tuyến nước bọt, chiếm 90% u lành tính tuyến mang tai. U hỗn hợp tuyến mang tai là loại u lành tính, tiến triển chậm, dễ tái phát và có thể tiến triển thoái hóa ác tính nếu không được điều trị kịp thời [5]. Phẫu thuật là phương pháp điều trị u hỗn hợp tuyến mang tai duy nhất hiện nay.

Việc lựa chọn phương pháp phẫu thuật cắt bỏ thùy nông hay cắt toàn bộ tuyến, bảo tồn dây thần kinh số VII (để phòng tái phát) vẫn còn là lựa chọn khó khăn cho nhiều phẫu thuật viên. Tuy nhiên, qua nhiều nghiên cứu, các tác giả thấy mổ lấy u, cắt toàn bộ tuyến, bóc tách dây thần kinh số VII

là kỹ thuật khó, liên quan đến các giải phẫu phức tạp, có nguy cơ gây nên những biến chứng nặng nề [4], [5].

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu mô tả một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân u hỗn hợp tuyến mang tai và đánh giá kết quả điều trị bằng phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến, bảo tồn dây thần kinh số VII tại Bệnh viện Quân y 103.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

22 bệnh nhân (BN) u hỗn hợp tuyến mang tai (có kết quả giải phẫu bệnh lý trước và sau mổ), được phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến mang tai và bảo tồn dây thần kinh số VII, tại Khoa Phẫu thuật hàm mặt và tạo hình, Bệnh viện Quân y 103.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

- Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, kết hợp hồi cứu và tiền cứu. Trong đó, hồi cứu 16 BN (từ 1/2012-12/2015) và tiền cứu 6 BN (từ 1/2016-10/2017).

- Trình tự nghiên cứu:

+ Thăm khám lâm sàng các BN, chụp cắt lớp vi tính, chọc hút u bằng kim nhỏ và sinh thiết u.

+ Sau khi có chẩn đoán mô bệnh học là u hỗn hợp tuyến mang tai, tiến hành phẫu thuật cắt u, cắt toàn bộ tuyến mang tai và bảo tồn dây thần kinh số VII.

+ Đánh giá kết quả phẫu thuật ngay sau mổ và sau mổ 6 tháng.

- Phương pháp xử lý số liệu: số liệu nghiên cứu được xử lý bằng chương trình SPSS 22.0.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.

3.1. Đặc điểm chung:

- Giới tính: 13 BN (59,1%) nam, 9 BN (40,9%) nữ.

- Tuổi đời: BN phân bố từ 21-75 tuổi, trung bình là 46,86 tuổi. Trong đó:

+ Từ 18-30 tuổi: 5 BN (22,7%).

+ Từ 31-45 tuổi: 3 BN (13,6%).

+ Trên 45 tuổi: 14 BN (63,7%).

3.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng:

3.2.1. Thời gian từ khi xuất hiện khối u đến khi vào viện:

- Dưới 1 năm: 2 BN (9,1%).

- Từ 1-5 năm: 11 BN (50%).

- Từ 5-10 năm: 5 BN (22,7%).

- Trên 10 năm: 4 BN (18,2%).

Thời gian diễn biến lâm sàng chủ yếu khoảng từ 1-5 năm (50%) và trên 5 năm (40,9%).

3.2.2. Đặc điểm về vị trí, kích thước, mật độ u:

- Vị trí: bên trái 12 BN (54,5%); bên phải 10 BN (45,5%).

- Kích thước:

+ Dưới 2 cm: 1 BN (4,5%).

+ Từ 2-4 cm: 19 BN (86,4%).

+ Trên 4 cm: 2 BN (9,1%).

- Mật độ khối u:

+ Chắc: 2 BN (9,1%).

+ Cứng: 20 BN (90,9%).

+ Mềm: 0 BN.

Về vị trí, tỉ lệ u phân bố bên phải và bên trái tương đối đồng đều (54,5% và 45,5%). Về kích thước, nhiều nhất là khối u từ 2-4 cm (86,4%), ít nhất là khối u dưới 2 cm (4,5%). Về mật độ, khối u cứng chiếm 90,9%, chắc chiếm 9,1%.

3.2.3. Đặc điểm hình thái khối u:

- Bề mặt:

+ Nhẵn: 15 BN (68,2%).

+ Gồ ghề: 7 BN (31,8%).

- Ranh giới:

+ Rõ: 16 BN (72,7%).

+ Không rõ: 6 BN (27,3%).

- Di động:

+ Dễ: 17 BN (77,3%).

+ Ít: 5 BN (22,7%).

Đa số khối u có bề mặt nhẵn (68,2%), ranh giới rõ (72,7%) và di động dễ (77,3%).

3.2.4. Giá trị của các phương pháp chẩn đoán cận lâm sàng:

- Siêu âm: 14/22 BN (63,6%).

- Chụp cắt lớp vi tính: 6/8 BN (75%).

- Chọc hút tế bào bằng kim nhỏ (FNA): 20/22 BN (90,9%).

Các phương pháp đều có giá trị chẩn đoán chính xác khối u hỗn hợp với tỉ lệ tương đối cao, đặc biệt là chọc hút tế bào bằng kim nhỏ (90,9%).

3.3. Phương pháp phẫu thuật bóc tách dây thần kinh số VII:

- Phẫu thuật bóc tách dây thần kinh số VII từ gốc đến ngọn: 20 BN (90,9%).

- Phẫu thuật bóc tách dây thần kinh số VII ngược dòng: 0 BN (0,0%).

- Kết hợp hai phương pháp phẫu thuật: 2 BN (9,1%).

3.4. Kết quả phẫu thuật:

- Kết quả gần sau phẫu thuật:

+ Liệt nhánh dây VII tạm thời: 2 BN (9,1%).

+ Tụ máu vết mổ: 1 BN (4,5%).

- Kết quả sau phẫu thuật 6 tháng:

+ Hội chứng Frey: 2 (9,1%).

+ Không có BN nào liệt dây thần kinh số VII, không liền vết mổ hay tái phát u.

4. BÀN LUẬN.

- Tỷ lệ BN nam/nữ trong nghiên cứu của chúng tôi là $13/9 = 1,44/1$, cao hơn so với nghiên cứu của Phạm Hoàng Tuấn (nam/nữ là $1/1,69$ [2]) và Đinh Văn Trực (nam/nữ là $1/1,28$ [1]), song khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

- BN ở nhiều lứa tuổi, trung bình 46,86 tuổi, hay gặp trên 45 tuổi (63,7%). Theo nghiên cứu của Đinh Văn Trực, tuổi trung bình 49,7 tuổi, hay gặp trên 40 tuổi (78,2%) [1]. Theo Đinh Xuân Thành, tuổi trung bình 49 tuổi, hay gặp 45-60 tuổi [3]. Như vậy, độ tuổi trong nghiên cứu của chúng tôi tương đối phù hợp với các nghiên cứu trên.

- Thời gian diễn biến lâm sàng chủ yếu khoảng từ 1-5 năm (50%). Kết quả nghiên cứu này phù hợp với nghiên cứu của Phạm Hoàng Tuấn, thời gian diễn biến lâm sàng từ 1-5 năm (62,86%) [2]. U tuyến mang tai, dù ác tính cũng tiến triển chậm, bệnh tại chỗ là chính, do hoàn cảnh và thói quen ngại đi khám bệnh, nên đa số BN đi khám khi triệu chứng lâm sàng rõ ràng và u gây biến dạng cổ-mặt.

- Tỷ lệ u phân bố bên phải và bên trái tương đương (45,5%, 54,5%). Theo nghiên cứu Phạm Hoàng Tuấn, tỷ lệ u phân bố bên phải 68,57% và bên trái 31,43% [2]. Đa số khối u kích thước 2-4 cm (86,4%). Theo nghiên cứu của Phạm Hoàng Tuấn kích thước khối u 2-4 cm chiếm 65,71% [2]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, kích thước khối u 2-4 cm có tỷ lệ gặp cao hơn, điều này có thể do BN thường đi khám khi u đã to, gây ra biến dạng vùng cổ-mặt.

- Các triệu chứng lâm sàng khác, đa số là khối u có mật độ cứng (90,9%), ranh giới rõ (72,7%), di động dễ (77,3%). Các đặc điểm lâm sàng này đều đã được đề cập rất nhiều trong các tài liệu liên quan.

- So sánh sự phù hợp giữa chẩn đoán cận lâm sàng và giải phẫu bệnh lý: tỷ lệ phù hợp của siêu âm là 63,6%, cắt lớp vi tính là 75%, chọc hút tế bào bằng kim nhỏ là 90,9%. Như vậy, các phương pháp cận lâm sàng đều có giá trị chẩn đoán khối u, tuy nhiên, chọc hút tế bào bằng kim nhỏ cho kết quả cao hơn.

- Phương pháp phẫu thuật: 90,9% BN được phẫu thuật bóc tách dây thần kinh số VII từ gốc đến ngọn, 9,1 BN phẫu thuật bóc tách dây thần kinh số VII từ gốc đến ngọn kết hợp bóc tách ngược dòng.

- Đánh giá kết quả ngay sau mổ: 2 BN (9,1%) có biểu hiện liệt ngoại vi dây thần kinh số VII. Đây là những trường hợp khối u kích thước lớn 5 cm, dính vào tổ chức xung quanh, trong phẫu thuật không tránh khỏi đụng dập các nhánh của dây thần kinh (sau mổ BN được chống phù nề tích cực, đồng thời dùng các thuốc điều trị nội khoa; hẹn sau 6 tháng

đến kiểm tra lại). 1 BN (4,54%) tụ máu vết mổ (BN có tiền sử tăng huyết áp), ngay sau mổ huyết áp tăng, các điểm chảy máu đã được cầm máu trong mổ trở lại (BN đã tiến hành mở vết mổ, kiểm soát chảy máu, đồng thời kiểm soát huyết áp, sau mổ lại BN ổn định, không có biểu hiện chảy máu, tụ máu). Theo nghiên cứu của Phạm Hoàng Tuấn, tỷ lệ liệt ngoại vi dây thần kinh số VII là 26,47%; tỷ lệ tụ máu vết mổ sau mổ là 5,88% [2].

- Kết quả điều trị sau 6 tháng: 2 BN có hội chứng Frey (9,1%) và kéo dài quá 3 năm. Theo Lehmann, tỷ lệ này thay đổi trong khoảng 5-80% [4]. Phạm Hoàng Tuấn thấy 14,71% BN có hội chứng Frey từ sau phẫu thuật đến 2 năm. Để đánh giá tình trạng tái phát và diễn biến của hội chứng Frey, cần tiếp tục theo dõi lâu dài, khám lại BN sau 5 năm, vì theo nghiên cứu của các tác giả trên thế giới, tỷ lệ tái phát lần đầu thường nằm trong khoảng 5-10 năm. Trong số BN của chúng tôi mới chỉ theo dõi được thời gian xa nhất là 3 năm.

5. KẾT LUẬN.

Nghiên cứu 22 BN u hỗn hợp tuyến mang tai, chẩn đoán và điều trị tại Khoa Phẫu thuật hàm mặt và tạo hình, Bệnh viện Quân y 103 chúng tôi nhận thấy:

- U hỗn hợp tuyến mang tai có đặc điểm lâm sàng đa dạng. Việc thăm khám chính xác các dấu hiệu lâm sàng có ý nghĩa sàng lọc chẩn đoán và tiên lượng phẫu thuật. Các phương pháp chẩn đoán cận lâm sàng đều có giá trị chẩn đoán khối u hỗn hợp với tỷ lệ tương đối cao.

- Phương pháp cắt toàn bộ tuyến mang tai, bảo tồn dây thần kinh số VII cho tỷ lệ tái phát thấp, ít biến chứng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Đinh Văn Trực (2013), "Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, kết quả phẫu thuật u hỗn hợp tuyến nước bọt mang tai tại Bệnh viện Thanh Nhàn", *Tạp chí Y học thực hành*, tập 1, trang 56-59.
2. Phạm Hoàng Tuấn (2007), *Nghiên cứu lâm sàng, X quang, giải phẫu bệnh trong chẩn đoán và điều trị u hỗn hợp tuyến nước bọt mang tai*, Luận án tiến sĩ, Trường Đại học Răng Hàm Mặt, Hà Nội.
3. Đinh Xuân Thành (2013), *Nghiên cứu chẩn đoán và điều trị phẫu thuật u tuyến nước bọt mang tai*, Luận án tiến sĩ, Đại học Y Hà Nội.
4. Lehmann W(1999), "Parotidectomy complication", *Universite de geneve*, pp. 100-24.
5. M Quiriny, C Dekeyser, M Moreau(2017), "Benign tumors of the parotid gland: a retrospective study of 339 patients". *Acta Chir Belg*, 117(4), pp. 227-231. □

ĐẶC ĐIỂM BỆNH LÝ RĂNG TRÊN CHIẾN SĨ MỚI TUYỂN QUÂN TỪ 10 HUYỆN MIỀN NÚI TỈNH THANH HÓA

BSCKI. LÊ HẢI QUÂN và CS

Bộ Chỉ huy Bộ đội Biên phòng tỉnh Thanh Hóa

Phản biện khoa học: TS. LÊ ĐỨC TUẤN

Chủ nhiệm Bộ môn Phẫu thuật hàm mặt và tạo hình,
Học viện Quân y

TÓM TẮT: Nghiên cứu hồi cứu, mô tả cắt ngang 719 chiến sĩ mới, tuyển quân từ 10 huyện miền núi tỉnh Thanh Hóa, vào Bộ đội Biên phòng, từ năm 2014-2018. **Kết quả:** 73,5% chiến sĩ mới tuyển từ các huyện miền núi cao (Mường Lát: 17,9%, Lang Chánh: 13,9%, Quan Sơn: 12,5%, Như Thanh: 10,4%, Như Xuân: 9,0%, Quan Hóa: 5,6%, Cẩm Thủy: 4,2%). 69% chiến sĩ mới là người dân tộc thiểu số (Thái: 40,6%, Mường: 18,1%, Dao: 1%, Mông: 7,1%, Thổ: 1,5%, Khơ-mú: 0,5%). 543/719 chiến sĩ mới (75,5%) mắc các bệnh lý về răng; trong đó, người dân tộc Thái chiếm 34,8%, dân tộc Kinh 19,5% và dân tộc Mường 13,8%. 458/543 người (84,3%) mắc bệnh mảng bám, cao răng, viêm lợi. 85/458 người (15,7%) có tổn thương răng (68,2% là sâu răng, 31,8% là mất răng). Tỷ lệ mắc các bệnh răng của chiến sĩ mới có xu hướng giảm dần theo thời gian: tỷ lệ mắc chung 83,3% năm 2014, giảm còn 66,7% năm 2018; mảng bám, cao răng, viêm lợi 92% năm 2014 giảm còn 60% năm 2018; tổn thương răng 19,3% năm 2014 giảm còn 12,9% năm 2018.

Từ khóa: Bệnh lý răng, tổn thương răng.

ABSTRACT: Retrospective and descriptive study on the 719 recruits from 10 districts of mountain regions, Thanh Hoa province, who have admitted into the Border guard from 2014-2018. **Result:** There were 73.5% of recruits from high mountain districts (MuongLat: 17.9%, LangChanh: 13.9%, QuanSon: 12.5%, NhuThanh: 10.4%, NhuXuan: 9.0%, QuanHoa: 5.6%, CamThuy: 4.2%). There were 69% of recruits ethnic minorities (Thai: 40.6%, Muong: 18.1%, Dao: 1%, Mong: 7.1%, Tho: 1.5%, Khomu: 0.5%). There were 543/719 new soldiers (75.5%) suffering from dental diseases; among them, Thai ethnic minority accounted for 34.8%, Kinh ethnic accounted 19.5% and Muong ethnic minority accounted 13.8%. There were 458/543 new soldiers (84.3%) suffering from plaque, tartar, gingivitis. There were 85/458 new soldiers (15.7%) with teeth lesions (68.2% were dental caries, 31.8% were teeth loss). The incidence of dental diseases among new soldiers had a tendency to decrease according to time: the general incidence was 83.3% in 2014, reduced to 66.7% in 2018; plaque, tartar, gingivitis were 92% in 2014 reduced to 60% in 2018; teeth lesions were 19.3% in 2014 decreased to 12.9% in 2018.

Keywords: Dental diseases, teeth lesions.

Chịu trách nhiệm nội dung: BSCKI. Lê Hải Quân, Email: quanlinh_bp@yahoo.com

Ngày nhận bài: 03/4/2018; mời phản biện khoa học: 10/5/2018; chấp nhận đăng: 30/5/2018.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ.

Tại Việt Nam, các bệnh lý răng rất phổ biến với tỉ lệ mắc tăng dần theo lứa tuổi. Nhiều nghiên cứu trong nước cho thấy, các bệnh như sâu răng, viêm lợi, viêm quanh răng, mất răng... có tỉ lệ mắc cao trong cộng đồng; thậm chí có nơi 90% dân số sâu răng và viêm nha chu. Theo điều tra sức khỏe răng miệng toàn quốc năm 2001, viêm quanh răng ở lứa tuổi dưới 18 là 16,7%, từ 18-34 tuổi là 21,9%, từ 35-44 tuổi là 36,4%.

Tuy nhiên, các dịch vụ chăm sóc sức khỏe răng miệng ở tuyến huyện nhiều tỉnh thành nước ta còn rất hạn chế, nhất là các khu vực nông thôn, miền núi. Tại đây, mạng lưới chăm sóc sức khỏe răng miệng ban đầu hoạt động chưa hiệu quả, người dân chưa thực sự quan tâm đến việc chăm sóc răng miệng, can thiệp điều trị chủ yếu là nhổ răng do đau hay do nhiễm trùng.

Tại các huyện miền núi tỉnh Thanh Hóa, hằng năm, tỉ lệ thanh niên không đủ điều kiện sức khỏe thực hiện nghĩa vụ quân sự hoặc vào học tại các trường quân đội do mắc các bệnh lý về răng khá cao. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm khảo sát một số đặc điểm bệnh lý răng trên chiến sĩ mới (CSM), tuyển quân từ 10 huyện miền núi tỉnh Thanh Hóa, từ năm 2014-2018. Trên cơ sở đó, đề xuất một số kiến nghị nâng cao chất lượng chăm sóc sức khỏe răng miệng cho bộ đội và dự phòng các bệnh lý răng miệng cho thanh thiếu niên khu vực nông thôn, miền núi.

2. ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

719 CSM tuyển quân từ 10 huyện miền núi tỉnh Thanh Hóa, nhập ngũ vào Bộ đội Biên phòng tỉnh, từ năm 2014-2018.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

- Thiết kế nghiên cứu: hồi cứu, mô tả cắt ngang.

- Các chỉ tiêu nghiên cứu:

+ Một số đặc điểm chung về phân bố đối tượng nghiên cứu theo tuổi đời; địa phương tuyển quân; dân tộc; kết quả phân loại sức khỏe tại địa phương và phúc tra sức khỏe tại đơn vị.

+ Một số đặc điểm bệnh lý răng miệng trên đối tượng nghiên cứu.

- Phương pháp khám phúc tra sức khỏe chuyên khoa răng-hàm-mặt tại đơn vị: thực hiện bởi 1 bác sĩ và 1 y sĩ chuyên khoa thuộc hội đồng phúc tra sức khỏe CSM, tổ chức khám tập trung tuần đầu sau khi nhập ngũ vào đơn vị.

- Phân loại sức khỏe và bệnh lý răng miệng theo Thông tư số 36/TTLT-BYT-BQP.

- Xử lý số liệu: thu thập và xử lý số liệu bằng phương pháp thống kê y học thông thường.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.

3.1. Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu:

- Phân bố CSM theo tuổi đời (n = 719):

+ Từ 18-20 tuổi: 504 CSM (70,1%).

+ Trên 20-25 tuổi: 215 CSM (29,9%).

- Phân bố CSM theo địa phương tuyển quân:

Địa phương	Số lượng	Tỉ lệ
Mường Lát	129	17,9%
Lang Chánh	100	13,9%
Quan Sơn	90	12,5%
Như Thanh	75	10,4%
Bá Thước	70	9,7%
Như Xuân	65	9,0%
Ngọc Lặc	60	8,4%
Thường Xuân	60	8,4%
Quan Hóa	40	5,6%
Cầm Thủy	30	4,2%
Tổng	719	100%

- Phân bố CSM theo dân tộc:

Dân tộc	Số lượng	Tỉ lệ
Kinh	225	31,3%
Thái	293	40,6%
Mường	130	18,1%
Mông	51	7,1%
Thổ	11	1,5%
Dao	6	1,0%
Khơ-mú	3	0,5%
Tổng	719	100%

- Phân bố CSM theo phân loại chung sức khỏe:

Cơ quan kết luận	Sức khỏe	Số lượng (tỉ lệ)
Hội đồng khám tuyển sức khỏe nhập ngũ của địa phương	Loại 1	329 (45,8%)
	Loại 2	334 (46,5%)
	Loại 3	56 (7,7%)
Hội đồng phúc tra sức khỏe CSM của đơn vị	Loại 1	342 (47,6%)
	Loại 2	335 (46,6%)
	Loại 3	42 (5,8%)

Phân loại chung sức khỏe CSM trước và sau nhập ngũ khác nhau không có ý nghĩa thống kê.

3.2. Đặc điểm bệnh lý răng miệng của CSM:

3.2.1. Tỉ lệ mắc chung:

Có 543/719 CSM (75,5%) mắc các bệnh lý về răng miệng, trong đó:

- Mảng bám, cao răng, viêm lợi: 458/543 CSM (84,3%).

- Có tổn thương răng: 85/458 CSM (15,7%).

- Sâu răng các loại: 58/85 CSM (68,2%).

+ Sâu 1-3 răng: 45/85 CSM (52,9%).

+ Sâu > 3 răng: 13/85 CSM (15,3%).

- Mất răng: 27/85 CSM (31,8%).

+ Từ 1-3 cái: 25/85 CSM (31,8%).

+ Trên 3 cái: 2/85 CSM (1,8%).

+ Đã tạo hình răng: 10/27 CSM (37%).

3.2.1. Phân bố tỉ lệ mắc bệnh theo dân tộc:

- Phân bố tỉ lệ mắc các bệnh theo dân tộc:

Dân tộc	Mắc chung (n = 719)	Mảng bám, cao răng, viêm lợi (n = 543)	Tổn thương răng (n = 543)
Kinh	140 (19,5%)	115 (21,2%)	25 (4,6%)
Thái	246 (34,2%)	203 (37,4%)	43 (7,9%)
Mường	99 (13,8%)	83 (15,3%)	16 (3,0%)
Mông	39 (5,4%)	38 (7,0%)	1 (0,2%)
Thổ	10 (1,4%)	10 (1,8%)	-
Dao	6 (0,8%)	6 (1,1%)	-
Khơ-mú	3 (0,4%)	3 (0,6%)	-
Tổng	543 (75,5%)	458 (84,3%)	85 (15,7%)

- Phân bố tổn thương răng và xử lý theo dân tộc:

Dân tộc	Tổn thương răng (n = 85)		Đã tạo hình (n = 27)
	Sâu răng	Mất răng	
Kinh	11 (12,9%)	7 (8,2%)	6 (22,2%)
Thái	30 (35,3%)	12 (14,2%)	2 (7,4%)
Mường	16 (18,8%)	8 (9,4%)	2 (7,4%)
Mông	1 (1,2%)	-	-
Tổng	58 (68,2%)	27 (31,8%)	10 (37%)

- Phân bố tỉ lệ mắc các bệnh theo thời gian:

Năm	Số lượng	Mắc chung	Mảng bám, cao răng, viêm lợi	Tổn thương răng
2014	180	150 (83,3%)	138 (92,0%)	29 (19,3%)
2015	220	168 (76,4%)	148 (88,1%)	26 (15,7%)
2016	155	110 (71,0%)	96 (87,3%)	15 (13,6%)
2017	59	45 (76,3%)	34 (75,6%)	6 (13,3%)
2018	105	70 (66,7%)	42 (60,0%)	9 (12,9%)
Tổng	719	543 (75,5%)	458 (84,3%)	85 (15,7%)

4. BÀN LUẬN.

4.1. Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu:

- Nghiên cứu đặc điểm bệnh lý răng miệng của 719 CSM, từ 18-25 tuổi, thuộc 10 huyện miền núi tỉnh Thanh Hoá, nhập ngũ vào Bộ đội Biên phòng từ năm 2014-2018 cho thấy, CSM thuộc các huyện miền núi cao (Mường Lát, Lang Chánh, Quan Sơn, Như Thanh, Như Xuân, Quan Hóa, Cẩm Thủy) chiếm đa số (73,5%); chủ yếu CSM thuộc dân tộc thiểu số (các dân tộc Thái, Mường, Dao, Mông, Thổ và Khơ-mú chiếm 69%), dân tộc Kinh chiếm 31%.

- Phân loại chung sức khỏe CSM trước và sau nhập ngũ khác nhau không có ý nghĩa thống kê. Trong đó, tỉ lệ sức khỏe theo chuyên khoa răng-hàm-mặt cũng không có sự khác biệt.

4.2. Đặc điểm bệnh lý răng miệng của CSM:

- CSM mắc các bệnh răng miệng chiếm tỉ lệ khá cao (75,5%). Trong đó, dân tộc Thái chiếm 34,8%, dân tộc Kinh và dân tộc Mường chiếm lần lượt 19,5% và 13,8%. So với số liệu mới nhất của Viện Răng-hàm-mặt quốc gia, tỉ lệ người 18-30 tuổi mắc các bệnh răng miệng ở Việt Nam khá cao (21,9%). Nghiên cứu điều tra sức khỏe răng miệng của John Spencer và Trần Văn Trường cũng cho biết, vùng nông thôn Việt Nam còn hạn chế hiểu biết về chăm sóc sức khỏe răng miệng; người dân chủ yếu đi nhổ răng khi đã bị đau lâu ngày hay nhiễm trùng.

- 458/543 CSM (84,3%) có mảng bám, cao răng hoặc viêm lợi. Trong đó, 37,4% CSM là người dân tộc Thái, 21,2% CSM là người dân tộc Kinh, 15,3% CSM người dân tộc Mường. Kết quả thu được phù hợp với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Cẩn, Ngô Đồng Khanh, 78-96% bị viêm lợi và vôi răng thuộc lứa tuổi từ 15-19 (phân tích dịch tể và nha chu ở Việt Nam năm 2007).

- 85/458 CSM (15,7%) có tổn thương răng. Trong đó, 58/85 CSM (68,2%) sâu răng, 27/85 CSM (31,8%) mất răng.

- Trong số 15,7% CSM có tổn thương răng, thì có tới 11,1% CSM thuộc dân tộc thiểu số (Thái,

Mường, Mông), dân tộc Kinh chiếm 4,9%. CSM có tổn thương mất răng đã được tạo hình, tập trung chủ yếu ở dân tộc Kinh (6/10 CSM). Kết quả trên cho thấy, việc ít quan tâm chăm sóc sức khỏe răng miệng tập trung ở các CSM là người dân tộc thiểu số.

- Tỉ lệ mắc các bệnh răng miệng của CSM theo từng năm có xu hướng giảm dần, năm 2014 có 83,3% CSM mắc các bệnh răng miệng, đến năm 2018 chỉ còn 66,7%. Mảng bám, cao răng, viêm lợi cũng giảm từ 92% năm 2014 xuống còn 60% năm 2018, tổn thương răng giảm từ 19,3% năm 2014 xuống còn 12,9% năm 2018. Có thể do công tác y tế cơ sở các năm về sau đã được quan tâm, tuyên truyền có hiệu quả tốt hơn.

5. KẾT LUẬN.

Nghiên cứu 719 CSM từ 18-25 tuổi, tuyển quân từ 10 huyện miền núi tỉnh Thanh Hóa, nhập ngũ vào Bộ đội Biên phòng tỉnh, từ năm 2014-2018, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

- Đa số CSM (73,5%) thuộc các huyện miền núi cao (Mường Lát, Lang Chánh, Quan Sơn, Như Thanh, Như Xuân, Quan Hóa, Cẩm Thủy); chủ yếu CSM là người dân tộc thiểu số (Thái, Mường, Dao, Mông, Thổ và Khơ-mú), chiếm 69%.

- CSM mắc các bệnh răng miệng chiếm tỉ lệ khá cao (75,5%). Trong đó, dân tộc Thái chiếm 34,8%, dân tộc Kinh và dân tộc Mường chiếm lần lượt 19,5% và 13,8%.

- 458/543 CSM (84,3%) có mảng bám, cao răng hoặc viêm lợi. 85/458 CSM (15,7%) có tổn thương răng (trong đó, 68,2% sâu răng, 31,8% mất răng). Các tổn thương này tập trung chủ yếu ở CSM là người dân tộc thiểu số (60/85 CSM). CSM có tổn thương mất răng đã được tạo hình là người dân tộc Kinh chiếm 37% (6/10 CSM).

- Tỉ lệ mắc các bệnh răng miệng của CSM theo từng năm có xu hướng giảm dần, năm 2014 có 83,3% CSM mắc các bệnh răng miệng, đến năm 2018 chỉ còn 66,7% CSM mắc các bệnh răng miệng. Trong đó, mảng bám, cao răng, viêm lợi giảm từ 92% năm 2014 xuống còn 60% năm 2018, tổn thương răng giảm từ 19,3% năm 2014 xuống còn 12,9% năm 2018

Từ kết quả trên, chúng tôi có một số kiến nghị:

- Cần tăng cường công tác tuyên truyền, giáo dục cho bộ đội những kiến thức cơ bản và cách phòng tránh các bệnh lý răng miệng.

- Quân y chủ động phối hợp với các ngành chức năng khác như chính quyền địa phương, hội chữ thập đỏ, các ban ngành..., cùng với gia đình các đối tượng có bệnh lý răng miệng tiến hành

(Xem tiếp trang 27)

KHẢO SÁT TỈ LỆ VÀ ĐẶC ĐIỂM HỘI CHỨNG CHUYỂN HÓA Ở QUÂN NHÂN TRÊN 30 TUỔI, TẠI HỌC VIỆN Q.

BSCKII. ĐẶNG THỊ HƯỜNG
ThS. PHẠM THANH BÌNH
PGS.TS. NGUYỄN MINH NÚI
Học viện Quân y

Phản biện khoa học: PGS.TS. CẦN VĂN MÃO
Phó Chủ nhiệm Bộ môn Sinh lý, Học viện Quân y

TÓM TẮT: Khảo sát tỉ lệ và đặc điểm hội chứng chuyển hóa ở 571 quân nhân trên 30 tuổi, công tác tại Học viện Q., từ tháng 03-04/2017. **Kết quả:** Tuổi trung bình là $42,1 \pm 6,9$ tuổi, nam giới (64,62%) nhiều hơn nữ giới (35,58%). Tỉ lệ mắc hội chứng chuyển hóa theo tiêu chuẩn IDF-2005 là 9,46%, theo NCEP-ATPIII là 16,46%, theo Hội nội tiết học Nhật Bản là 15,41%. Chẩn đoán hội chứng chuyển hóa theo tiêu chuẩn của IDF-2005: đủ 5 tiêu chuẩn chiếm 0,88%, có 4 tiêu chuẩn chiếm 4,55%, có 3 tiêu chuẩn chiếm 11,03%. Tăng triglycerid chiếm tỉ lệ cao nhất (49,56%), tiếp theo là rối loạn glucose và giảm HDL-C (lần lượt chiếm 31,2% và 32,75%).

Từ khóa: Hội chứng chuyển hóa, IDF - 2005.

ABSTRACT: Investigate the rate and characteristics of metabolic syndrome in 571 military staffs over 30 years old, working at Q. Academy, from March to April, 2017. **Results:** The mean age was 42.1 ± 6.9 years, men (64.62%) and women (35.58%). The incidence of metabolic syndrome according to the IDF-2005 standard is 9.46%, according to the NCEP-ATPIII is 16.46%, according to the Association of Japanese Endocrinology is 15.41%. Diagnosis of metabolic syndrome according to IDF-2005 standard: the number of people with 5 criteria are 0.88%, 4 standards are 4.55%, 3 standards are 11.03%. The ratio of hypertriglyceridemia was highest (49.56%), followed by glucose intolerance and low HDL cholesterol level (31.2% and 32.75%, respectively).

Keywords: Metabolic syndrome, IDF-2005.

Chịu trách nhiệm nội dung: PGS.TS. Nguyễn Minh Núi, Email: minhnuinguyen@gmail.com

Ngày nhận bài: 04/4/2018; mời phản biện khoa học: 20/4/2018; chấp nhận đăng bài: 02/5/2018.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ.

Hội chứng chuyển hóa (HCCH) bao gồm một tập hợp các yếu tố nguy cơ ảnh hưởng đến tim mạch và rối loạn chuyển hóa. Các yếu tố thường xuất hiện trong HCCH bao gồm rối loạn dung nạp glucose, béo phì (đặc biệt là béo bụng), rối loạn chuyển hóa lipid máu gây vữa xơ động mạch, tăng huyết áp. Nếu kết hợp các yếu tố nguy cơ này với nhau sẽ làm tăng nguy cơ bệnh tim mạch, đái tháo đường típ 2 và một số bệnh liên quan đến chuyển hóa khác. Tỉ lệ đối tượng có HCCH, các bệnh tim mạch có liên quan đang ngày càng gia tăng ở nhiều lứa tuổi, thuộc cả nam và nữ, ở khắp mọi nơi trên thế giới.

Hiện nay, có nhiều hiệp hội và tổ chức (như WHO, IDF, EGIR, ACCE, NCEP ATPIII...) đưa ra tiêu chuẩn khác nhau để chẩn đoán HCCH phù hợp với điều kiện thực tế của từng vùng lãnh thổ, châu lục, chủng tộc... Tỉ lệ chẩn đoán HCCH trên cùng nhóm đối tượng thay đổi khi sử dụng các tiêu chuẩn khác nhau, song đều hướng tới mục đích phục vụ sàng lọc hoặc điều trị, dự phòng.

Kết quả khám sức khỏe định kỳ những năm gần

đây tại Học viện Q. (Bộ Quốc phòng) cho thấy, tình hình bệnh tăng huyết áp, bệnh đái tháo đường, tăng acid uric, rối loạn chuyển hóa lipid máu, tình trạng thừa cân... của cán bộ, nhân viên ở đây ngày một tăng. Vì vậy, việc nghiên cứu, xác định tỉ lệ, đặc điểm HCCH trong các quân nhân công tác tại Học viện Q. sẽ cung cấp cơ sở khoa học quan trọng, cần thiết cho việc dự phòng, điều trị HCCH và đề xuất các biện pháp chăm sóc, quản lý sức khỏe quân nhân được tốt hơn.

Chúng tôi nghiên cứu đề tài này nhằm khảo sát tỉ lệ, đặc điểm HCCH ở quân nhân trên 30 tuổi đang công tác tại Học viện Q..

2. ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

571 người trên 30 tuổi (gồm sĩ quan, quân nhân chuyên nghiệp, công nhân - viên chức quốc phòng) đang công tác tại Học viện Q., từ tháng 3 đến tháng 4/2017.

Loại trừ những người không đồng ý tham gia nghiên cứu; người mắc bệnh hiểm nghèo, mắc bệnh cấp tính đang điều trị tại bệnh viện; người không đủ các tiêu chí, xét nghiệm nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

Thiết kế nghiên cứu: điều tra cắt ngang và đánh giá ở thời điểm hiện tại.

- Nghiên cứu được tiến hành theo phương pháp dịch tễ học quan sát, mô tả, cắt ngang; mô tả sự phân bố của bệnh; mô tả tiền sử bệnh lý và tình hình điều trị các bệnh mạn tính của đối tượng nghiên cứu thông qua phỏng vấn và hồ sơ sức khỏe cá nhân. Trên cơ sở đó, phân tích xác định mối liên quan giữa HCCH với tuổi, giới tính, tăng huyết áp, tăng glucose máu, rối loạn lipid máu và một số yếu tố nguy cơ khác.

- Dự kiến cỡ mẫu theo công thức ước lượng tỉ lệ:

$$n = \frac{z_{1-\alpha/2}^2}{d^2} \cdot p \cdot q$$

Trong đó: n là cỡ mẫu tối thiểu; $Z_{(1-\alpha/2)}$ là hệ số tin cậy (ứng với độ tin cậy 95%, thì $Z_{(1-\alpha/2)} = 1,96$); d là sai số cho phép (chọn d = 0,04); p là tỉ lệ ước đoán mắc HCCH, dự kiến 20%; q = 1 - p; thay các giá trị vào công thức trên thì số đối tượng nghiên cứu tối thiểu là 196 người.

Thực tế, do quần thể nghiên cứu tập trung, điều kiện nghiên cứu thuận lợi, nên chúng tôi đã thu thập được 571 mẫu đưa vào phân tích, bao gồm các cán bộ công tác tại các phòng, khoa, bộ môn, trung tâm, hệ quản lý học viên trong Học viện Q., trên cơ sở kết hợp với khám sức khỏe định kỳ.

- Các bước tiến hành nghiên cứu:

+ Lập phiếu điều tra nghiên cứu.

+ Phỏng vấn trực tiếp đối tượng nghiên cứu.

+ Khám lâm sàng và làm xét nghiệm sinh hóa máu.

+ Hồi cứu hồ sơ quản lý sức khỏe của đơn vị, ghi đầy đủ thông tin trong phiếu điều tra.

+ Tổng hợp số liệu, phân tích, đánh giá kết quả.

- Tiêu chuẩn sử dụng trong nghiên cứu:

+ Chẩn đoán đái tháo đường theo tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế thế giới, 1998.

+ Chẩn đoán và phân loại tăng huyết áp theo Hội Tim mạch Việt Nam, 2008.

+ Chẩn đoán HCCH theo tiêu chuẩn IDF-2005.

- Xử lý số liệu: số liệu được lưu trữ trên excell và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.

3.1. Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu:

- Tuổi: đối tượng nghiên cứu từ 31-62 tuổi, trung bình $42,1 \pm 6,9$ tuổi, nhóm tuổi từ 40-49 chiếm tỉ lệ 41,33%.

- Giới tính: 369 đối tượng nghiên cứu (64,62%) là nam và 202 đối tượng (35,38%) là nữ.

3.2. Chẩn đoán HCCH:

Bảng 1. Tỉ lệ mắc HCCH ở ĐTNC.

Chẩn đoán HCCH	Nam (n=369)	Nữ (n=202)	Tổng (n=571)
Có mắc	43 (11,65%)	11 (5,45%)	54 (9,46%)
Không mắc	326 (88,35%)	191 (94,55%)	517 (90,54%)

Trong 571 đối tượng nghiên cứu, có 9,46% người mắc HCCH và 90,54% người không mắc HCCH. Trong đó, nam giới (11,65%) mắc HCCH cao hơn nữ giới (5,45%).

Bảng 2. Tỉ lệ mắc HCCH theo một số tiêu chuẩn chẩn đoán.

Tiêu chuẩn chẩn đoán	Số lượng	Tỉ lệ %
IDF-2005	54	9,46
NCEP-ATPIII	94	16,46
Nhật Bản	88	15,41

Chẩn đoán HCCH theo tiêu chuẩn của NCEP-ATPIII chiếm tỉ lệ cao nhất (16,46%), thấp nhất là theo tiêu chuẩn IDF-2005 (9,46%).

Bảng 3. Tỉ lệ HCCH theo số tiêu chuẩn của IDF-2005.

Số tiêu chuẩn có mắc	Số lượng	Tỉ lệ %
0	127	22,24
1	191	33,45
2	159	27,85
3	63	11,03
4	26	4,55
5	5	0,88
Cộng	571	100

Chẩn đoán HCCH theo tiêu chuẩn của IDF-2005: đủ 5 tiêu chuẩn chiếm 0,88%, có 4 tiêu chuẩn chiếm 4,55% và có 3 tiêu chuẩn là 11,03%.

Bảng 4. Phân bố tỉ lệ các chỉ số theo tiêu chuẩn IDF-2005.

Các chỉ số		Số lượng	Tỉ lệ %
Vòng bụng	Bình thường	473	82,84
	Tăng (nam ≥ 90 cm; nữ ≥ 80 cm)	98	17,16
Huyết áp tâm thu	Bình thường	533	93,35
	Tăng (≥ 130 mmHg)	38	6,65

Các chỉ số		Số lượng	Tỉ lệ%
Huyết áp tâm trương	Bình thường	514	90,02
	Tăng (≥ 85 mmHg)	57	9,98
Glucose máu	Bình thường	393	68,8
	Rối loạn glucose máu ($\geq 5,6$ mmol/l)	178	31,2
Triglycerid máu	Bình thường	287	51,7
	Tăng ($\geq 1,7$ mmol/l)	283	49,56
HDL-C	Bình thường	384	67,25
	Giảm (nam $< 1,03$; nữ $< 1,29$ mmol/l)	187	32,75

Tăng triglycerid máu chiếm tỉ lệ cao nhất (49,56%), tiếp theo là rối loạn glucose máu và giảm HDL-C (lần lượt là 31,2% và 32,75%), tăng huyết áp tâm thu chiếm tỉ lệ thấp nhất (6,65%).

4. BÀN LUẬN.

- Trong nghiên cứu của chúng tôi, độ tuổi trung bình đối tượng nghiên cứu là $42,1 \pm 6,9$ tuổi. Các đối tượng nghiên cứu phân bố không đồng đều ở các nhóm tuổi. Nhóm tuổi phổ biến nhất là từ 31-40 tuổi (40,9%) và từ 40-49 tuổi (41,33%). Đây là nhóm tuổi thường gặp ở các cơ quan, nhà trường quân đội và cũng là độ tuổi có nguy cơ về thay đổi chỉ số nhân trắc (thừa cân, béo phì, tăng chu vi vòng bụng), chịu nhiều áp lực từ chế độ làm việc căng thẳng, thói quen sinh hoạt chưa khoa học, chưa quan tâm rèn luyện thể lực, dễ mắc HCCH. Trong nghiên cứu này, có 35,38% là nữ và 64,62% là nam. Đây cũng là đặc điểm chung của các đơn vị quân đội, tỉ lệ nữ thường thấp hơn nam khá nhiều.

- Có nhiều tiêu chuẩn để chẩn đoán HCCH, có tiêu chuẩn áp dụng chẩn đoán hội chứng ở một số bệnh hoặc trong điều kiện bệnh viện; có những tiêu chuẩn áp dụng cho việc sàng lọc HCCH trong cộng đồng. Trong các tiêu chuẩn chẩn đoán HCCH áp dụng cho nghiên cứu dịch tễ học trong cộng đồng, phải kể đến tiêu chuẩn của Liên đoàn đái tháo đường quốc tế IDF-2005 và tiêu chuẩn NCEP-ATPIII. Hai tiêu chuẩn chẩn đoán này nói riêng và các tiêu chuẩn chẩn đoán HCCH nói chung đều có một số tiêu chí trùng hợp nhau, một số tiêu chí khác nhau ở mức độ. Đặc điểm này ảnh hưởng đến việc xác định tỉ lệ HCCH và sẽ cho những kết quả khác nhau.

- Tỉ lệ mắc HCCH (bảng 1 và 2) theo tiêu chuẩn IDF-2005 ở quân nhân tại Học viện Q. là 9,46%, trong đó, 11,65% đối tượng là nam và 5,45% đối tượng là nữ. Theo tiêu chuẩn NCEP-ATPIII, tỉ lệ này là 16,46%, và theo tiêu chuẩn Hội nội tiết học Nhật Bản là 15,4%. Sự khác biệt về tiêu chuẩn

chẩn đoán đã dẫn đến khác biệt về tỉ lệ HCCH trên cùng một ĐTNC. Kết quả nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước cho thấy, tỉ lệ HCCH khác nhau tùy thuộc vào vùng miền, quốc gia, tuổi và giới tính. Nhìn chung, tỉ lệ HCCH tăng dần theo tuổi là kết quả của mọi nghiên cứu. Ở Việt Nam, các nghiên cứu điều tra về dịch tễ học HCCH trong cộng đồng còn ít. Chúng ta chưa có số liệu về tỉ lệ mắc HCCH trên phạm vi toàn quốc, do vậy, chưa có số liệu tương tự để so sánh. Một số nghiên cứu điều tra trên một số đối tượng hẹp như nhồi máu não [3], bệnh thận mạn tính [2], ngưng thở khi ngủ [1]... cho thấy các tỉ lệ khá cao.

- Chẩn đoán HCCH theo tiêu chuẩn của IDF-2005 (bảng 3): có 22,24% trường hợp không mắc tiêu chuẩn chẩn đoán HCCH nào. Số người mắc 1 và 2 tiêu chuẩn chẩn đoán HCCH chiếm tỉ lệ cao (33,45% và 27,85%). Số mắc 3 tiêu chuẩn chẩn đoán HCCH chiếm 11,03% và mắc 5 tiêu chuẩn chiếm tỉ lệ thấp nhất (0,88%).

- Phân bố các chỉ số theo tiêu chuẩn của IDF-2005 (bảng 4): tăng triglycerid chiếm tỉ lệ cao nhất (49,56%), tiếp theo là giảm HDL-C là (32,75%) và rối loạn glucose máu (31,2%), tăng huyết áp tâm thu chiếm tỉ lệ thấp nhất (6,65%). Tăng triglycerid máu tác động như một yếu tố nguy cơ tim mạch độc lập hay không vẫn còn nhiều tranh cãi. Dầu vậy, nồng độ triglyceride máu cao và HDL-C thấp liên quan chặt chẽ có ý nghĩa thống kê đến biến cố bệnh động mạch vành và tỉ lệ tử vong do bệnh động mạch vành.

Trong một nghiên cứu lớn, theo dõi dọc 7 năm trên bệnh nhân đái tháo đường típ 2 [5], thấy mối liên quan giữa nồng độ glucose máu với các chỉ số khác trong HCCH thể hiện thông qua kháng insulin mà đứng đầu là thừa cân, béo phì. Béo phì là nguyên nhân hàng đầu gây đái tháo đường típ 2. Khi cơ thể béo, lớp mỡ dưới da bụng dày sẽ xuất hiện tình trạng kháng insulin, và khi có kháng insulin thì nồng độ glucose máu sẽ tăng dần. Kháng insulin cũng là một cơ chế chủ yếu, quan trọng gây ra những rối loạn chuyển hóa khác ngoài bệnh đái tháo đường típ 2. Khi kháng insulin, cơ thể bị quá tải lipid do các acid béo chưa este hóa trong huyết tương tăng lên, chúng sẽ thâm nhiễm vào gan gây nhiễm mỡ gan, tăng lipid máu và cuối cùng là vữa xơ động mạch [4].

- Từ những kết quả này và so sánh với nghiên cứu của các tác giả khác, chúng tôi thấy tỉ lệ mắc riêng rẽ từng tiêu chí ở quân nhân Học viện Q. là khá cao. Các tiêu chí này đều là nguy cơ xuất hiện các bệnh lý tim mạch và chuyển hóa. Sự khác biệt về tỉ lệ các tiêu chí của chúng tôi so với các nghiên

cứu khác có thể do đối tượng nghiên cứu nam giới nhiều hơn nữ giới, tuổi trung bình trẻ, đặc thù nghề nghiệp, chế độ sinh hoạt, rèn luyện khác nhau. Ngoài ra, còn có thể do cỡ mẫu điều tra của chúng tôi ít, nên cũng ảnh hưởng tới tỉ lệ các tiêu chí. Kết quả nghiên cứu này cũng cho thấy, các đối tượng có tăng chu vi vòng bụng mà có thêm một tiêu chí khác như tăng huyết áp, tăng glucose hoặc tăng triglycerid sẽ có nguy cơ cao xuất hiện HCCH trong tương lai. Điều này cũng cảnh báo cho họ cần phải có kế hoạch luyện tập thể dục, thể thao, chế độ ăn uống và điều trị ngay đối với các yếu tố nguy cơ để ngăn ngừa mắc HCCH và các bệnh lý tim mạch về sau.

5 KẾT LUẬN.

Khảo sát tỉ lệ, đặc điểm HCCH ở 571 quân nhân trên 30 tuổi, đang công tác tại Học viện Q., từ tháng 3-4/2017, kết quả:

- Đối tượng nghiên cứu có tuổi trung bình là $42,1 \pm 6,9$ tuổi, nam giới (64,62%) nhiều hơn nữ giới (35,58%).

- Tỉ lệ mắc HCCH theo tiêu chuẩn IDF-2005 là 9,46%, theo NCEP-ATPIII là 16,46%, theo Hội nghị tiết học Nhật Bản là 15,41%.

- Chẩn đoán HCCH theo tiêu chuẩn của IDF-2005: đủ 5 tiêu chuẩn chiếm 0,88%, có 4 tiêu chuẩn chiếm 4,55%, có 3 tiêu chuẩn chiếm 11,03%. Tăng triglycerid chiếm tỉ lệ cao nhất (49,56%), tiếp theo là rối loạn glucose và giảm HDL-C (lần lượt chiếm 31,2% và 32,75%), tăng huyết áp tâm thu chiếm tỉ lệ thấp nhất (6,65%).

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Đặng Thị Mai Khuê (2012), *Khảo sát tỉ lệ hiện mắc của HCCH trên bệnh nhân ngưng thở khi ngủ*, Luận văn thạc sĩ y học, Đại học Y dược thành phố Hồ Chí Minh.

2. Nguyễn Ngọc Hoàn Mỹ Tiên (2010), *Mối liên quan giữa HCCH và bệnh thận mạn tính ở người lớn tuổi*, Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú, Đại học Y dược thành phố Hồ Chí Minh.

3. Nguyễn Thị Tiệp (2012), *Tần suất của HCCH và các thành phần của nó ở bệnh nhân nhồi máu não tại Bệnh viện Đa khoa Kiên Giang*, Luận văn thạc sĩ y học, Đại học Y dược thành phố Hồ Chí Minh.

4. Einhorn D et al (2003), "American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome", *Endocr Pract*, 9 (3), 237-52.

5. Grundy S.M et al (1999), "Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association", *Circulation*, 100 (10), 1134-46. □

ĐẶC ĐIỂM BỆNH LÝ RĂNG TRÊN CHIẾN SĨ MỚI...

(Tiếp theo trang 23)

điều trị nhằm nâng cao sức khỏe cho chính bản thân và cho cộng đồng.

- Nâng cao hơn nữa chất lượng và số lượng các dịch vụ chăm sóc răng miệng ở y tế tuyến cơ sở khu vực miền núi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. *Tuyển tập Công trình nghiên cứu khoa học răng-hàm-mặt*, Nhà xuất bản Y học, 2010.

2. Trương Mạnh Dũng, Vũ Mạnh Tuấn (2011), "Khảo sát thực trạng bệnh sâu răng và hành vi chăm sóc răng miệng của người dân xã Xuân Quang, huyện Chiêm Hóa, tỉnh Tuyên Quang năm 2011", *Tạp chí Y học thực hành*, 798 (12), tr. 145-147.

3. Bộ môn Răng miệng, Học viện Quân y (2003), *Bệnh học răng-miệng*, Nhà xuất bản Quân đội Nhân dân, tr. 53-92.

4. Cao Khánh Chương (2012), *Nghiên cứu tình hình mắc bệnh răng miệng và các yếu tố liên quan đến bệnh răng miệng của học sinh Trường Trung học cơ sở Sơn Tây, huyện Hương Sơn, tỉnh Hà Tĩnh năm 2011*, Luận văn bác sĩ chuyên khoa I, Đại học Y dược Huế, tr. 28-38.

5. Nguyễn Hoài Bắc (2008), *Nghiên cứu tình trạng sâu răng, bệnh quanh răng, mất răng và nhu cầu điều trị của công nhân Nhà máy Giấy Bãi Bằng, tỉnh Phú Thọ*, Luận văn bác sĩ chuyên khoa II răng-hàm-mặt.

6. Trương Mạnh Dũng, Ngô Văn Toàn (2013), *Nha khoa cộng đồng*, Nhà xuất bản Giáo dục Việt Nam, tr. 33-40, 107-113.

7. Lương Thị Kim Liên (2007), *Tình trạng bệnh quanh răng của nông dân huyện Đông Anh, Hà Nội*, Luận văn bác sĩ chuyên khoa II.

8. Trần Thanh Sơn (2007), *Đánh giá tình trạng bệnh răng miệng, K.A.P và nhu cầu điều trị ở người cao tuổi tại quận Hoàng Mai, thành phố Hà Nội*, Luận văn bác sĩ chuyên khoa II răng-hàm-mặt.

9. Đỗ Quang Trung (2001), *Bệnh học quanh răng*, Bộ môn Răng-hàm-mặt, Trường đại học Y Hà Nội, tr. 63.

10. Trần Văn Trường, Lâm Ngọc Ân, Trịnh Đình Hải và cộng sự (2001), *Điều tra sức khỏe răng miệng toàn quốc*, Nhà xuất bản Y học, Hà nội, tr. 67-75. □

NHẬN XÉT ĐẶC ĐIỂM HÌNH ẢNH CT VÀ MRI SỌ NÃO Ở BỆNH NHÂN NHỒI MÁU NÃO 72 GIỜ ĐẦU TẠI KHOA ĐỘT QUY, BỆNH VIỆN QUÂN Y 103

ThS. PHẠM QUỐC HUY
PGS.TS. NGUYỄN MINH HIỆN,
TS. PHÙNG ANH TUẤN
Bệnh viện Quân y 103

Phản biện khoa học: PGS.TS. PHẠM ĐÌNH ĐÀI
Chủ nhiệm Khoa Đột quy, Bệnh viện Quân y 103

TÓM TẮT: Nghiên cứu mô tả cắt ngang hình ảnh CT và MRI sọ não 60 bệnh nhân đột quy nhồi máu não trong 72 giờ đầu tại Bệnh viện Quân y 103. **Kết quả:**

- Bệnh nhân nam 63,3%, nữ 36,7%; tuổi trung bình $65,05 \pm 13,18$ năm; thời gian nhập viện (tính từ khi khởi phát) trong 4,5 giờ đầu chiếm 41,7%, từ 4,5-6 giờ chiếm 16,7%, sau 6 giờ chiếm 41,6%, trung bình $8,85 \pm 8,59$ giờ.

- Trên phim chụp CT, thấy dấu hiệu sớm ở 16,7% bệnh nhân; chưa thấy dấu hiệu tổn thương ở 83,3% bệnh nhân.

- Thời gian chụp MRI sọ não (tính từ khi khởi phát) trung bình $41,02 \pm 18,75$ giờ. Trên phim MRI, thấy rõ hình ảnh tổn thương ở 83,3% bệnh nhân. Về số lượng ổ tổn thương: nhồi máu não 1 ổ chiếm 63,3%. Về vị trí tổn thương: nhồi máu não trên lều 80%, nhồi máu trong vùng cấp máu động mạch não giữa 92,7%. Về độ nhạy: chuỗi xung khuếch tán (DW) có độ nhạy với nhồi máu não cấp 83,3%, phát hiện tắc mạch não trên xung TOF 3D 35%; không phát hiện được tổn thương giai đoạn cấp (4,5 giờ đầu sau khởi phát) trên xung FLAIR.

Kết luận: Chuỗi xung khuếch tán (DW) và xung FLAIR có độ nhạy cao hơn so với chụp CT trong phát hiện tổn thương nhồi máu não cấp.

Từ khóa: CT, MRI, nhồi máu não.

ABSTRACT: Cross-sectional descriptive study on CT and MRI of 60 patients diagnosed with acute infarction during 72 hours after onset at Military Hospital 103. **Results:**

- Male: 63.3%, mean age 65.60 ± 10.33 . Hospitalization time from onset under 4.5 hours accounted for 41.7%, the average time was 8.85 ± 8.59 hours.

- On CT, early signs of infarction were seen in 16.7%; false negative on 83.3%.

- The average time of performing MRI from onset was 41.02 ± 18.75 hours. On MRI the lesions appear in 83.3%. Number of lesions: 63.3% had a one local infarction. Location of infarction: supratentorial infarct accounted for 80%, MCA zone accounted for 92.7%. The sensitivity: 80% of acute infarction was detected on DW, 35% occlusion of cerebral arteries were showed on TOF 3D. After 6 hours, FLAIR detects 41/60 (68,3%) while CT scans detects 10/60 (16.7%).

Conclusion: DW imaging and FLAIR imaging were more sensitive in detecting ischemia than CT imaging with acute cerebral infarct stroke.

Keywords: Computed tomography, magnetic resonance imaging, acute ischemic stroke.

Chịu trách nhiệm nội dung: PGS.TS. Nguyễn Minh Hiện, Email: hienstroke@gmail.com

Ngày nhận bài: 02/4/2018; mời phản biện khoa học: 20/4/2018; chấp nhận đăng: 21/5/2018.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ.

Đột quy nhồi máu não là bệnh lý gây ra do tắc nghẽn mạch máu não tại một khu vực, gây ngừng cung cấp oxy và glucose cho mô não, dẫn đến giảm quá trình trao đổi chất của khu vực não bị thiếu máu. Đột quy não là bệnh lý gây tử vong nhiều thứ

hai trên thế giới sau các bệnh về tim mạch. Trong các trường hợp đột quy não, nhồi máu não chiếm từ 80-85%.

Đột quy nhồi máu não giai đoạn cấp luôn được coi là trường hợp cấp cứu. Chẩn đoán bệnh cần dựa vào đặc điểm lâm sàng và chẩn đoán hình

ảnh. Để có phương pháp điều trị thích hợp với mỗi bệnh nhân (BN) đột quy nhồi máu não, một trong những yêu cầu đặt ra là phải có một phương pháp chẩn đoán sớm, nhanh và chính xác vùng nhồi máu, vị trí mạch máu não bị tắc và đánh giá tính sống còn của nhu mô não.

Chụp cắt lớp vi tính (computed tomography - CT) giúp phân biệt được nhồi máu não, xuất huyết não và xuất huyết dưới màng nhện.

Chụp cộng hưởng từ (magnetic resonance imaging - MRI) khuếch tán có thể giúp đánh giá nhóm tổn thương của vùng bị nhồi máu và các mô có nguy cơ bị tổn thương, thậm chí thấy cả các nhồi máu nhỏ ở cuống não. Chụp MRI với các xung khuếch tán (DW), MRI tưới máu và MRI dựng mạch não đáp ứng được các yêu cầu hỗ trợ chẩn đoán chính xác. Tuy nhiên, ở Việt Nam, chưa có nhiều công trình nghiên cứu sâu trong lĩnh vực này.

Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với mục tiêu nhận xét đặc điểm hình ảnh của chụp CT và MRI trong chẩn đoán đột quy nhồi máu não 72 giờ đầu.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

60 bệnh nhân (BN) có chẩn đoán xác định đột quy nhồi máu não, điều trị nội trú tại Khoa Đột quy, Bệnh viện Quân y 103, từ tháng 9/2016 đến tháng 6/2017.

Tiêu chuẩn chọn BN:

- Lâm sàng: chẩn đoán đột quy não theo định nghĩa WHO (1989); thang điểm NIHSS từ 5-20 điểm; vào viện trong 72 giờ đầu từ khi khởi phát; có đủ thông tin theo bệnh án mẫu.

- Cận lâm sàng: chụp CT không có hình ảnh chảy máu não, có dấu hiệu sớm của NMN hoặc chưa rõ hình ảnh tổn thương; có hình ảnh chụp MRI sọ não trong 72 giờ đầu từ khi khởi phát.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

- Thiết kế nghiên cứu: phương pháp tiến cứu, mô tả cắt ngang.

- Thăm khám các BN nghiên cứu, thu thập số liệu theo mẫu nghiên cứu. Trên hình ảnh CT, tìm các dấu hiệu tổn thương sớm. Trên hình ảnh MRI (máy 1,5Tesla Intera, hãng Philips), đánh giá tổn thương qua các xung T1, T2, FLAIR, xung khuếch tán (Diffusion), bản đồ ADC, xung mạch TOF.

- Phân tích và xử lý số liệu: nhập và xử lý số liệu theo chương trình phần mềm SPSS Statistics 22 của Tổ chức Y tế thế giới.

3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN.

3.1 Đặc điểm chung:

- Giới tính BN: BN nam chiếm 63,3%, BN nữ chiếm 36,7%.

- Tuổi đời:

Bảng 1. Phân bố BN nghiên cứu theo tuổi đời (n = 60).

Tuổi	Số BN	Tỉ lệ %
<50	7	11,7
Từ 50-59	13	21,7
Từ 60-69	18	30,0
Từ 70-79	14	23,3
>80	8	13,3
Trung bình	65,05 ± 13,18	

BN phân bố từ 36-95 tuổi, trung bình là 65 tuổi; nhóm tuổi từ 60-69 chiếm tỉ lệ cao nhất (30%) và hầu hết các BN tuổi từ 50-79 (84%). Tỉ lệ BN nam/nữ là 1,72.

Kết quả nghiên cứu này tương đương với nhiều nghiên cứu khác của các tác giả trong và ngoài nước (đột quy não thường gặp ở người trên 50 tuổi và tuổi trung bình thường trên 60 tuổi; tỉ lệ BN nam/nữ dao động từ 1,3 đến 2,2).

- Thời gian từ lúc khởi phát đến khi vào viện:

Bảng 2. Thời gian từ khi đột quy não đến khi vào viện (n=60).

Thời gian	Số BN	Tỉ lệ%
≤ 4,5 giờ	25	41,7
4,5-6 giờ	10	16,6
> 6 giờ	25	41,7
Trung bình	8,8 ± 8,59	

Thời gian trung bình từ khi khởi phát đến khi vào viện là 8,8 giờ. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 25 BN vào viện trước 4,5 giờ, 10 BN vào viện từ 4,5-6 giờ, và 25 BN vào viện sau 6 giờ (chiếm tỉ lệ lớn nhất, 41,7%).

Theo thống kê ở Mỹ và Pháp, tỉ lệ BN đột quy não vào viện trong vòng 3 giờ đầu sau khi mắc bệnh là 33%. Theo Nguyễn Văn Chương, thời gian BN vào viện trong 3 giờ đầu là 4,76%, từ 3-6 giờ là 11,1% . Như vậy, kết quả của chúng tôi có khác biệt so với nghiên cứu của các tác giả khác. Có thể do cách lấy mẫu nghiên cứu và đối tượng nghiên cứu của chúng tôi khác các tác giả trên. Thời gian BN vào viện trong nghiên cứu này còn khá trễ so với thời gian mong muốn (trước 4,5 giờ) để có kết quả điều trị tốt hơn.

3.2. Đặc điểm hình ảnh CT sọ não ở BN nghiên cứu:

Bảng 3. Hình ảnh CT sọ não của các BN nghiên cứu (n = 60).

Hình ảnh CT		Số BN	Tỉ lệ%
Chưa thấy tổn thương		50	83,3
Có dấu hiệu tổn thương sớm	Mờ nhân đậu	4	
	Xóa mờ rãnh cuộn não	1	
	Giảm đậm quá 1/3 phân bố động mạch não giữa	2	
	Động mạch não tăng tỉ trọng	3	
	Tổng	10	16,7

Chỉ 16,7% BN phát hiện được các dấu hiệu sớm của tổn thương nhồi máu não; trong đó, dấu hiệu mờ nhân đậu chiếm tỉ lệ cao nhất (4BN). Theo các nghiên cứu của Von Kummer và J.N Scott, tỉ lệ xuất hiện các dấu hiệu sớm trong 3 giờ đầu khá cao, lần lượt là 89% và 64%. Khi có dấu hiệu giảm đậm độ quá 1/3 vùng phân bố của động mạch não giữa thì tiên lượng nhồi máu diện rộng sau đó, diễn biến lâm sàng nặng nề, tỉ lệ tử vong và chảy máu trong ổ nhồi máu cao (trong nghiên cứu của chúng tôi, 2 BN có dấu hiệu này). Động mạch não tăng tỉ trọng là dấu hiệu gián tiếp, chúng tôi gặp trên 3 BN. Tỉ lệ BN đột quy nhồi máu não có dấu hiệu này theo Nguyễn Văn Chương là 14,29%; theo các tác giả trên thế giới dao động từ 5-47%.

Chúng tôi gặp 83,3% BN chưa thấy dấu hiệu tổn thương trên CT. Như vậy, CT là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán chảy máu não, song, đối với nhồi máu não, cần phải chụp lại CT lần 2 sau 48-72 giờ hoặc phải chụp MRI sọ não mới xác định rõ tổn thương.

3.3. Đặc điểm hình ảnh MRI ở BN nghiên cứu:

- Thời gian từ khi BN khởi phát bệnh đến khi chụp MRI:

Bảng 4. Thời gian từ khi khởi phát bệnh tới khi chụp MRI.

Thời gian	Số BN	Tỉ lệ%
≤ 4,5 giờ	2	3,3
4,5-6 giờ	2	3,3
> 6 giờ	56	93,4
Trung bình	41,02 ± 18,75	

Thời gian từ khi khởi phát đến khi BN được chụp MRI trong nghiên cứu này từ 3-71 giờ, trung bình là 41,02±18,75giờ. Trong đó, các BN được chụp trước 6 giờ chiếm tỉ lệ thấp (6,6%); chủ yếu được chụp trong khoảng 24-48 giờ. Theo Nguyễn Duy Trinh, thời gian từ khi khởi phát đến khi BN được chụp MRI từ 60-1.440 phút, trung bình là

243,5 ± 276 phút; các BN chụp trước 3 giờ chiếm tỉ lệ 65,5% và gần 87% BN được chụp MRI trước 6 giờ. Sở dĩ có sự khác biệt này do BN đến với chúng tôi muộn, chưa nhận thức được tầm quan trọng của yếu tố thời gian trong điều trị đột quy não.

- Vị trí nhồi máu não cấp trên MRI:

Bảng 5. Phân bố vị trí nhồi máu não theo vùng cấp máu động mạch (n= 60).

Vị trí nhồi máu		Số BN	Tỉ lệ%
Hệ động mạch cảnh	Não trước	2	3,3
	Não giữa	38	63,3
	Phối hợp não trước-não giữa	1	1,7
Hệ động mạch sống nền		9	15,0
Vùng chuyển tiếp		0	0
Không thấy tổn thương		10	16,7

Trong 60 BN được chụp MRI, có 51BN phát hiện được nhồi máu não (trong đó, có 1 BN chụp lần mới phát hiện ra) và 10 BN chưa thấy hình ảnh nhồi máu não trên MRI. Trong các BN có hình ảnh tổn thương, trên 80% BN vị trí tổn thương trên lều và nhồi máu thuộc hệ động mạch cảnh chiếm đa số, với 63,3% tổn thương thuộc vùng cấp máu của động mạch não giữa. Lê Văn Thính (1995) nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, hình ảnh của chụp động mạch não và chụp CT ở 99 BN thiếu máu não cục bộ hệ động mạch cảnh trong, tắc động mạch não giữa chiếm tỉ lệ cao nhất và triệu chứng lâm sàng nặng nề nhất; tổn thương thường gặp ở bán cầu trái (50%) so với bán cầu phải (45%). Nghiên cứu của Albert J trên 34 BN nhồi máu não hệ tuần hoàn trước, tỉ lệ tổn thương bán cầu trái là 62%. Theo chúng tôi, nguyên nhân có thể do một phần huyết khối từ tim vì cấu trúc giải phẫu động mạch cảnh trái xuất phát trực tiếp từ quai động mạch chủ, nên dễ dàng hơn cho huyết khối di chuyển lên gây tắc mạch.

3.4. Khả năng phát hiện tổn thương nhồi máu não cấp trên MRI đối với các chuỗi xung khác nhau:

Bảng 6. Tỉ lệ phát hiện nhồi máu não cấp trên các chuỗi xung MRI.

Xung		Thời gian (phút)			Tổng
		≤ 4,5	4,5-6	> 6	
Flair	(+)	0	1	41	42
	(-)	1	2	15	18
DW	(+)	1	3	46	50
	(-)	0	0	10	10

- *Chuỗi xung khuếch tán (DW)*: có độ nhạy cao nhất 50/60 BN (83,3%) trong chẩn đoán nhồi máu não. Độ nhạy của xung DW thay đổi theo thời gian từ khi khởi phát bệnh đến khi chụp MRI. Các BN chụp MRI sau khởi phát bệnh dưới 4,5 giờ và từ 4,5-6 giờ cho tỉ lệ phát hiện tổn thương tương đương nhau. Song, sau khởi phát bệnh trên 6 giờ, có thể phát hiện 100% tổn thương. Nghiên cứu của Chang, Wei-Lun, Lai trên 38 BN, độ nhạy xung DW là 95%. Nguyễn Duy Trinh thấy có sự liên quan mật thiết giữa tắc mạch trên xung mạch não và tỉ lệ phát hiện nhồi máu trên xung DW; chỉ 2/104 BN (1,9%) có tắc mạch không quan sát thấy nhồi máu, 11/41 BN (26,8%) không có tắc mạch ($p < 0,01$). Chúng tôi thấy rằng, trong 50 BN có hình ảnh tổn thương trên DW, chỉ 19 trường hợp có hình ảnh tắc mạch, như vậy chưa thấy rõ được sự liên quan. Lý giải điều này, chúng tôi cho rằng có thể do BN tắc động mạch nhỏ mà hình ảnh TOF không được, hoặc cũng có thể do kỹ thuật chụp, dựng hình ảnh chưa được tốt. Các nghiên cứu khác trên thế giới khẳng định chuỗi xung DW có độ nhạy rất cao trong phát hiện nhồi máu não sớm, cao hơn hẳn CT trong chẩn đoán xác định nhồi máu não.

- *Giá trị chẩn đoán của chuỗi xung FLAIR*: mục đích của chuỗi xung FLAIR là để xóa dịch. Người ta cho rằng, khi vùng nhồi máu quan sát thấy tăng tín hiệu trên xung FLAIR, đồng nghĩa với nhu mô não đã hoại tử, không còn khả năng hồi phục. Trong nghiên cứu của chúng tôi, độ nhạy của xung FLAIR thấp (sau 6 giờ chỉ đạt 70%). Độ nhạy của xung FLAIR cũng tùy thuộc thời gian, nếu càng muộn, tỉ lệ phát hiện càng cao. Đối với giai đoạn tối cấp, độ nhạy của xung FLAIR là rất thấp, đặc biệt giai đoạn sau tổn thương dưới 4,5 giờ, độ nhạy là 0%; sau tổn thương dưới 6 giờ, độ nhạy của xung FLAIR là 2% (1/50 BN).

- *Nhận xét các trường hợp chưa phát hiện được tổn thương trên MRI*: trong số BN nghiên cứu, có 10 trường hợp (16%) chưa thấy tổn thương trên phim MRI. Trong đó, 8 trường hợp liệt nhẹ, 1 trường hợp rối loạn vận động ngôn ngữ, 1 trường hợp có hội chứng tiểu não, 1 trường hợp được chụp MRI sau điều trị tiêu sợi huyết. Thời gian BN được chụp sớm nhất là 24 giờ, muộn nhất là 71 giờ. Theo nghiên cứu của một số tác giả trên thế giới, tỉ lệ âm tính trên xung DW dao động từ 1,5-25,6%. Tỉ lệ âm tính này có thể do tổn thương nhỏ, tổn thương ở hố sọ sau... nên đều khó phát hiện. Các BN hầu hết chưa được chụp lại lần 2 để đánh giá thêm. Các BN chưa phát hiện được tổn thương trên MRI, khi có nghi ngờ tổn thương vùng thân não cũng chưa được khảo sát thêm các bình diện khác như

Coronal, Sagital, vì vậy, có thể chưa đánh giá hết được tổn thương.

4. KẾT LUẬN.

Nghiên cứu 60 BN có chẩn đoán xác định đột quỵ nhồi máu não, điều trị nội trú tại Khoa Đột quỵ, Bệnh viện Quân y 103, từ tháng 9/2016 đến tháng 6/2017, kết quả:

- Tỉ lệ BN nam 63,3%, BN nữ 36,7%; tuổi trung bình $65,05 \pm 13,18$ năm. Thời gian nhập viện kể từ khi khởi phát: trước 4,5 giờ chiếm 41,7%, từ 4,5-6 giờ chiếm 16,6%, sau 6 giờ chiếm 41,7%, trung bình là $8,85 \pm 8,59$ giờ.

- Trên phim chụp CT, thấy dấu hiệu sớm ở 16,7% BN; chưa thấy dấu hiệu tổn thương sớm ở 83,3% BN.

- Thời gian chụp MRI sọ não kể từ khi khởi phát trung bình $41,02 \pm 18,75$ giờ, thấy rõ hình ảnh tổn thương trên 83,3% BN. Vị trí tổn thương: nhồi máu não trên lều 80%, nhồi máu trong vùng cấp máu động mạch não giữa 92,7%. Số lượng ổ tổn thương: nhồi máu não 1 ổ chiếm 63,3%. Độ nhạy của chuỗi xung khuếch tán (DW) đối với nhồi máu não cấp là 83,3%, phát hiện tắc mạch não trên xung TOF 3D chiếm 35%. Xung FLAIR không phát hiện được tổn thương giai đoạn cấp trước 4,5 giờ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Nguyễn Văn Chương, Nguyễn Huy Ngọc, Đoàn Văn Đệ (2010), "Nghiên cứu một số yếu tố nguy cơ ở nhóm bệnh nhân nhồi máu não tại Bệnh viện đa khoa tỉnh Phú Thọ", *Tạp chí Y dược lâm sàng* 108, tr. 186-192.
2. Nguyễn Duy Trinh (2015), *Nghiên cứu đặc điểm hình ảnh và giá trị của cộng hưởng từ 1,5 Tesla trong chẩn đoán và tiên lượng nhồi máu não cấp tính*, Luận án tiến sĩ y học, Đại học Y Hà Nội.
3. Lê Văn Thính (1995), *Đặc điểm lâm sàng, hình ảnh chụp động mạch não và chụp cắt lớp vi tính ở BN tai biến thiếu máu não cục bộ hệ động mạch cảnh trong*, Luận án phó tiến sĩ khoa học y-dược, Học viện Quân y.
4. Chang, Wei, Lai et al (2017), "Case report of false negative diffusion weighted image of brain magnetic resonance imaging in acute ischemic stroke", *The American Journal of case reports*. 18, pp 76.
5. Lai, Ping Hong, Jieh Yuan et al (2001), "Sensitivity of diffusion weighted magnetic resonance imaging in the diagnosis of acute lacunar infarcts", *Journal of the Formosan Medical Association*, 100(6) pp 370-376. □

NGHIÊN CỨU XÂY DỰNG KỸ THUẬT PCR CHẨN ĐOÁN *LEPTOSPIRA SPP.* GÂY BỆNH XOẮN KHUẨN VÀNG DA TRÊN NGƯỜI

ThS. NGUYỄN DUY HÀ

ThS. LÊ HẢI YẾN

ThS. PHẠM THỊ KIM NHUNG

ThS. TRIỆU PHI LONG

Viện Y học dự phòng Quân đội

Phản biện khoa học: TS. NGUYỄN CHÍNH PHONG

Trưởng phòng Vệ sinh phòng dịch, Cục Quân y

TÓM TẮT: Xây dựng thành công kỹ thuật PCR chẩn đoán *Leptospira spp.* gây bệnh xoắn khuẩn vàng da trên người. Ngưỡng phát hiện của kỹ thuật là 10^1 copies/ μ l tương đương 10^2 CFU/ml. Độ nhạy PCR trên chủng vi khuẩn là 100%. Độ nhạy PCR trên mẫu huyết thanh của người có chứa vi khuẩn *Leptospira spp.* là 93%. Độ đặc hiệu đạt 100%. Kỹ thuật có thể đáp ứng được yêu cầu xét nghiệm sàng lọc chẩn đoán sớm ca bệnh hoặc giám sát tỉ lệ lưu hành của xoắn khuẩn *Leptospira spp.* tại các tuyến quân y cơ sở, nơi có cơ sở vật chất phòng thí nghiệm chưa được phát triển.

Từ khóa: *Leptospira spp.*, PCR.

ABSTRACT: Successfully conducting PCR method identifying *Leptospira spp.* that causes leptospirosis on human. The threshold of detection is 10^1 copies/ μ l corresponding to 10^2 CFU/ml. The sensitivities on bacteria and human sera with *Leptospira spp.* inoculated were respectively 100% and 93% (26 positive out of 28). The specificity reached 100%. The method can be met the demand of screening examination for early diagnostic of case or surveillance of *Leptospira spp.*'s circulating rate in army units whose laboratory facilities undeveloped.

Keywords: *Leptospira spp.*, PCR.

Chịu trách nhiệm nội dung: ThS. Lê Hải Yến, Email: nanglin2010@yahoo.com

Ngày nhận bài: 17/02/2018; mời phản biện khoa học: 10/3/2018; chấp nhận đăng: 10/4/2018.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ.

Bệnh xoắn khuẩn vàng da là bệnh từ động vật truyền sang người do *Leptospira spp.* gây ra, với các thể lâm sàng đa dạng từ nhiễm khuẩn thể ẩn, thể nhẹ không có vàng da hoặc không có biểu hiện viêm màng não đến thể lâm sàng cấp tính điển hình.

Thể bệnh nặng (còn gọi là hội chứng Weil), ngoài các triệu chứng cơ năng như thể bệnh không vàng da, còn có vàng da, vàng mắt, nước tiểu sẫm màu, xuất huyết và có thể gây tử vong. Theo Tổ chức Y tế thế giới (2007), ước tính hằng năm, trên thế giới có từ 7-9 triệu ca nhiễm *Leptospira*, trong đó, có 58.900 ca tử vong [1]. Ở Việt Nam, thường gặp 12 serovar gây bệnh, phổ biến nhất là *L. interrogans*, có độc lực cao, gây bệnh xoắn khuẩn vàng da.

Hiện nay, quá trình điều trị, điều tra và giám sát dịch do *Leptospira* còn nhiều khó khăn do hạn chế của các kỹ thuật xét nghiệm, các xét nghiệm kinh điển chỉ phát hiện được bệnh ở giai đoạn muộn. Đặc biệt, trong quân đội, nhiều lực lượng thường

xuyên phải hành quân trên những địa bàn có nguy cơ nhiễm bệnh cao, nhưng một số xét nghiệm kinh điển để phát hiện chính xác tác nhân gây bệnh do *Leptospira* còn nhiều hạn chế về thời gian, kỹ thuật, giá thành..., gây khó khăn cho việc chẩn đoán ca bệnh và giám sát dịch.

Xuất phát từ nhu cầu thực tiễn này, chúng tôi tiến hành nghiên cứu xây dựng kỹ thuật PCR cơ bản chẩn đoán *Leptospira spp.* nhằm mục đích phát hiện nhanh, chính xác tác nhân gây bệnh xoắn khuẩn vàng da ở giai đoạn sớm và phục vụ công tác giám sát dịch với giá thành không quá cao.

2. ĐỐI TƯỢNG, VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

- Huyết thanh người thu thập tại Viện Y học dự phòng Quân đội.

- Mồi (primer) phát hiện *Leptospira spp.* được thiết kế trên trình tự gen lfb nằm trên locus LA0322 của *L. interrogans* Lai [5] [6].

2.2. Vật liệu, thiết bị sử dụng nghiên cứu:

- Vật liệu nghiên cứu:

+ Chứng dương: 1 chủng chuẩn *L. interhaemorrhagiae* gây bệnh do Viện Pasteur thành phố Hồ Chí Minh cung cấp.

+ Chứng âm: 1 chủng *L. biflexa* không gây bệnh do Viện Pasteur thành phố Hồ Chí Minh cung cấp.

+ Các chủng *Neisseria meningitidis*, *Salmonella*, *Staphylococcus aureus*, *Shigella*, *Leptospira biflexa* (không gây bệnh) lưu giữ tại Khoa Vi sinh vật, Viện Y học dự phòng Quân đội.

+ Đầu côn các loại 10, 20, 100, 200 µl; ống nghiệm eppendorf các loại 0,2 ml, 1,5 ml; găng tay không bột tan.

- Thiết bị: máy PCR Techni (Trung Quốc), máy lắc vortex, máy ủ nhiệt, máy li tâm, bộ điện di, hệ thống đọc gel, tủ an toàn sinh học.

- Sinh phẩm hóa chất: sinh phẩm tách chiết DNA của hãng QIAGEN (Đức), Taq PCR Master mix của hãng QIAGEN (Đức), thạch Agarose, dung dịch TBE 10X và các hóa chất điện di.

2.3. Phương pháp nghiên cứu:

- Thiết kế nghiên cứu: thực nghiệm và mô tả.

- Nội dung nghiên cứu và kỹ thuật thực hiện:

+ Tiêu chí lựa chọn cặp mồi cho PCR: (1) có độ nhạy và độ đặc hiệu cao; (2) phù hợp với chẩn đoán các loài *Leptospira* gây bệnh hiện đang lưu hành ở Việt Nam; (3) có độ phù hợp cao nhất với các chủng *Leptospira* gây bệnh trên ngân hàng gen.

Phương pháp lựa chọn: tham khảo các nghiên cứu đã công bố trên thế giới. Sử dụng các cộng cụ tin sinh học như phần mềm thiết kế mồi Primer3 và BLAST để kiểm tra các tham số của cặp mồi.

+ Tách chiết và tinh sạch DNA: các mẫu chủng nghiên cứu được tách chiết theo hướng dẫn của sinh phẩm tách chiết DNA Mini Kit của hãng QIAGEN (Đức).

+ Tối ưu phản ứng PCR: tiến hành khảo sát để lựa chọn nồng độ $MgCl_2$ phù hợp lần lượt là 1,5 mM, 2mM, 2,5mM, 3 mM. Các thành phần khác của phản ứng PCR thực hiện theo hướng dẫn trong bộ sinh phẩm Taq PCR Master Mix của hãng QIAGEN.

Tiến hành khảo sát lựa chọn nhiệt độ bắt cặp mồi phù hợp, lần lượt là 53°C, 55°C, 57°C, 60°C. Thành phần phản ứng PCR sau tối ưu: 2X Master Mix (25 µl); cặp mồi có nồng độ 20 µM (1 µl); hỗn dịch DNA tách chiết (10 µl); $MgCl_2$ nồng độ 25 mM

(1 µl); nước (12 µl). Tổng thể tích 50 µl; điều kiện phản ứng PCR: 94°C - 3 phút; 35 chu kỳ gồm 3 bước: 94°C - 30 giây, 57°C - 45 giây, 72°C - 45 giây; và 72°C - 10 phút, giữ ở 4°C.

+ Xác định ngưỡng phát hiện phản ứng PCR: pha loãng mẫu DNA của chủng chuẩn *Leptospira* gây bệnh từ 10^6 - 10^0 copies/µl. Thực hiện phản ứng PCR (đã được tối ưu) lần lượt trên các mẫu DNA đã pha loãng như trên (mỗi thử nghiệm lặp lại 3 lần).

+ Xác định độ đặc hiệu: tiến hành phản ứng PCR trên các mẫu DNA được tách chiết từ các chủng *Neisseria meningitidis*; *Salmonella*; *Staphylococcus aureus*; *Shigella*; *L. biflexa* (không gây bệnh) và *L. interhaemorrhagiae* (mỗi thử nghiệm được lặp lại 3 lần).

+ Độ nhạy của kỹ thuật PCR: xác định độ nhạy trên các mẫu huyết thanh người, pha các mẫu chứa chủng chuẩn *Leptospira* gây bệnh với nồng độ 10^4 vi khuẩn/ml vào 28 tube, mỗi tube chứa 0,5 ml huyết thanh. Thực hiện tách chiết và phản ứng PCR theo quy trình đã nêu trên. Cách tính độ nhạy, độ đặc hiệu:

Phản ứng	Panel		Tổng
	(+)	(-)	
PCR (+)	a (dương tính thật)	c (dương tính giả)	a + c
PCR (-)	b (âm tính giả)	d (âm tính thật)	b + d
Tổng	a + b	c + d	N = a + b + c + d

- Công thức tính độ nhạy:

$$Se = \frac{a}{a + b} \times 100$$

- Công thức tính độ đặc hiệu:

$$Sp = \frac{d}{c + d} \times 100$$

+ Điện di sản phẩm khuếch đại PCR: phát hiện sản phẩm PCR bằng phương pháp điện di trên gel thạch (1,2-1,5%), cường độ dòng điện 100V và đọc sản phẩm trên đèn UV.

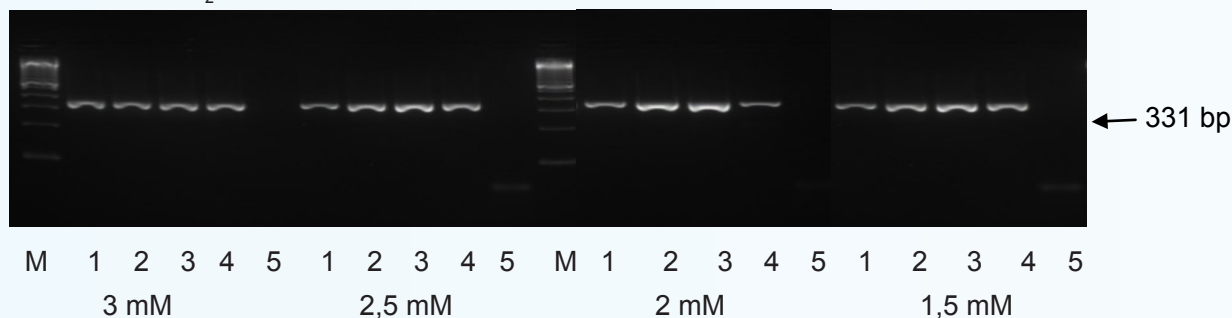
3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.

3.1. Kết quả lựa chọn cặp mồi:

Lựa chọn cặp mồi của tác giả Merien (2005), được thiết kế trên trình tự gen locus LA0322 của *L. interrogans* Lai. Mồi xuôi: LFB1-F5'-CATTCATGTTTCGAATCATTTCAAA-3'; mồi ngược: LFB1-R5'-GGCCCAAGTTCTCTTCTAAAAG-3'; sản phẩm khuếch đại 331 bp.

3.2. Kết quả tối ưu phản ứng PCR:

- Nồng độ $MgCl_2$ tối ưu cho phản ứng PCR: 2 mM.



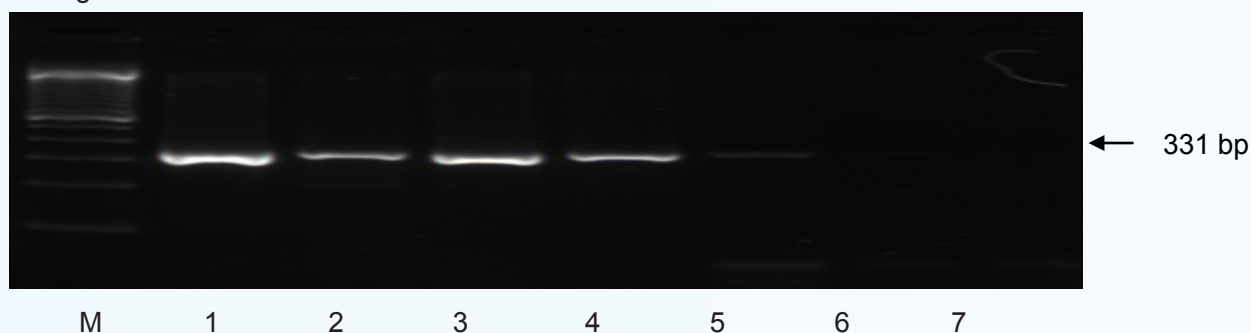
Hình 1: Kết quả khảo sát nồng độ $MgCl_2$, nhiệt độ gắn mồi của phản ứng PCR.

- Nhiệt độ bắt cặp tối ưu cho PCR: 57°C.

M	1	2	3	4	5
Thang chuẩn	53°C	55°C	57°C	60°C	Chứng âm

3.3. Kết quả xác định ngưỡng phát hiện của phản ứng PCR:

Ngưỡng phát hiện của phản ứng PCR là 10^1 copies/phản ứng, tương đương với 10^2 vi khuẩn/ml mẫu. Kết quả ở hình 2 cho thấy nồng độ DNA thấp nhất cho hình ảnh sản phẩm điện di rõ nét là 10 copies/phản ứng.



Hình 2: Kết quả điện di xác định ngưỡng phát hiện của phản ứng PCR.

M	1	2	3	4	5	6	7
Thang chuẩn 100 bp	10^5 copies/ phản ứng	10^4 copies/ phản ứng	10^3 copies/ phản ứng	10^2 copies/ phản ứng	10^1 copies/ phản ứng	1 copies/ phản ứng	Chứng âm

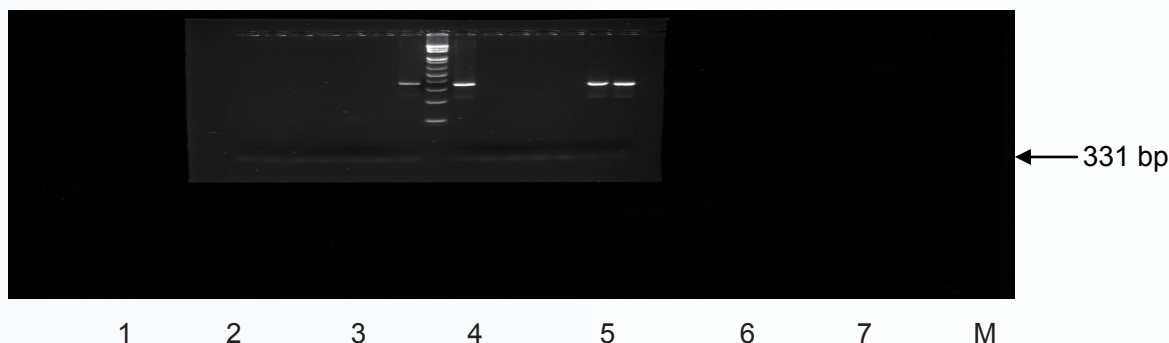
3.4. Kết quả xác định độ đặc hiệu của phản ứng PCR:

- Kết quả xác định độ đặc hiệu của kĩ thuật.

Tên chủng	Số lượng	Kết quả	
		Dương tính	Âm tính
<i>N. meningitidis</i>	7	0	7
<i>Salmonella</i>	5	0	5
<i>S. aureus</i>	6	0	6
<i>Shigella</i> ;	5	0	5
<i>L. biflexa</i>	7	0	7
Tổng	30	0	30

Độ đặc hiệu của phản ứng PCR trên các chủng thử nghiệm là 100%.

- Kết quả ở hình 3 cho thấy, không hình ảnh sản phẩm điện di trên các mẫu thử nghiệm. Điều đó chứng tỏ không có sự bắt cặp chéo giữa cặp mồi sử dụng chẩn đoán *Leptospira* gây bệnh với các trình tự DNA của các loài vi khuẩn khác.



Hình 3: Kết quả điện di độ đặc hiệu của phản ứng PCR.

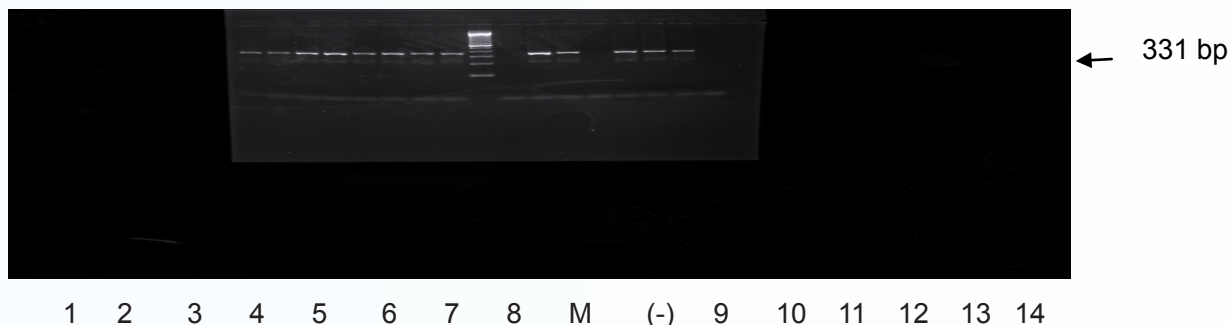
Ghi chú: (1) chứng âm; (2) *N. meningitidis*; (3) *Salmonella*; (4) *S. aureus*; (5) *Shigella*; (6) *L. biflexa*; (7) *L. interrogans*; (M) thang chuẩn 100 bp.

3.5. Kết quả xác định độ nhạy của phản ứng PCR trên mẫu huyết thanh:

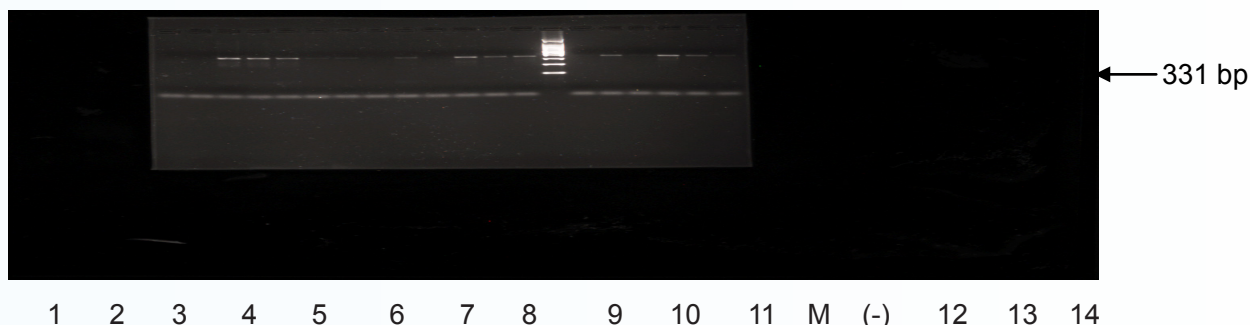
- Kết quả độ nhạy của kỹ thuật.

Tổng số mẫu thử	Kết quả	
	Dương tính thật	Âm tính giả
28	26	2
Tỉ lệ	93%	7%

Độ nhạy của kỹ thuật PCR trên các mẫu huyết thanh chứa chủng *Leptospira* gây bệnh trên người là 26/28 (93%). Kết quả điện di ở hình 4 và hình 5 cho thấy, có 26 mẫu dương tính và 2 mẫu âm tính (giếng 11 trên hình 4 và giếng 8 trên hình 5) với phản ứng PCR trên tổng số 28 mẫu huyết thanh của bệnh nhân.



Hình 4. Kết quả điện di của phản ứng PCR trên mẫu huyết thanh.
(M) Thang chuẩn 100 bp; (-) chứng âm; các số còn lại là mẫu thử nghiệm



Hình 5. Kết quả điện di của phản ứng PCR trên mẫu huyết thanh chứa vi khuẩn *Leptospira* gây bệnh.
(M) thang chuẩn 100 bp; (-) chứng âm; các số còn lại là mẫu thử nghiệm.

4. BÀN LUẬN.

Cặp mồi được lựa chọn sử dụng trong nghiên cứu thiết kế trên vùng gen locus LA0322 của *L. interrogans* Lai, là vùng gen bảo thủ, đặc hiệu đối với nhóm *Leptospira interrogans sensu lato*, bao

gồm 7 loài (phân loại theo gen) gây bệnh đã được xác nhận. Trong số 24 serovar *Leptospira* đại diện cho 24 nhóm huyết thanh đã được F merien và cộng sự (2005) nghiên cứu với cặp mồi này,

(Xem tiếp trang 55)

XÂY DỰNG PHƯƠNG PHÁP ĐỊNH TÍNH, ĐỊNH LƯỢNG ĐỒNG THỜI ATROPIN SULFAT VÀ BENZALKONIUM CLORID TRONG BƠM TIÊM TỰ TIÊM

TS. NGUYỄN DUY CHÍ, TS. TÔ MINH HÙNG
DS. KHUẤT BÁ LINH, DS. ĐÀO THỊ THANH THÙY
Viện KN-NC dược và TTBYT Quân đội
Phản biện khoa học: TS. PHẠM XUÂN CHUNG
Trưởng phòng Dược, Cục Quân y

TÓM TẮT: Xây dựng được phương pháp định tính, định lượng đồng thời atropin sulfat và benzalkonium clorid trong bơm tiêm tự tiêm atropin sulfat bằng kỹ thuật sắc ký lỏng hiệu năng cao.

- Điều kiện sắc ký gồm: pha động là acetonitril và dung dịch natri acetat 0,1M, pH 5,0, theo chương trình gradient, cột phenomenex C18 (250 mm x 4,6 mm; 5 μ m), detector UV ở bước sóng 210 nm, tốc độ dòng 1,0 ml/phút, thể tích tiêm mẫu 20 μ l, thời gian phân tích mẫu 20 phút.

- Phương pháp có độ đặc hiệu tốt, độ tuyến tính cao (hệ số tương quan của atropin sulfat và benzalkonium clorid lần lượt là 0,9993 và 0,9992); khoảng tuyến tính của atropin sulfat từ 0,5-3,0 mg/ml, benzalkonium clorid từ 0,025-0,15 mg/ml; độ đúng của atropin sulfat từ 98,50-101,38%, benzalkonium clorid từ 99,53-102,36%; độ lặp lại của atropin sulfat và benzalkonium clorid lần lượt là 0,82% và 1,29%.

Từ khóa: Sắc ký lỏng hiệu năng cao, atropin sulfat, benzalkonium clorid.

ABSTRACT: The high performance liquid chromatography method has been developed for simultaneous qualitative and quantitative determination of atropine sulfate and benzalkonium chloride in auto-injector of atropine sulfate.

- Chromatographic conditions include the mobile phase using acetonitrile and 0.1M sodium acetate, pH 5.0 following linear gradient programme; column phenomenex C18 (250 mm x 4.6 mm; 5 μ m), UV detector at 210 nm, flow rate of 1.0 ml/min, volume injection of 20 μ l, time for analysis is about 20 min.

- The results show that analytical method is specific, high linear (the correlation coefficients of atropine sulfate and benzalkonium chloride are 0.9993 and 0.9992, respectively); the linear range of atropine sulfate from 0.5 to 3.0 mg/ml and benzalkonium chloride from 0.025 to 0.15 mg/ml; the trueness of atropine sulfate from 98.50% to 101.38% and benzalkonium chloride of 99.53% to 102.36%; the repeatability of atropine sulfate and benzalkonium chloride are 0.82% and 1.29%, respectively.

Keywords: High performance liquid chromatography, atropine sulfate, benzalkonium chloride.

Chịu trách nhiệm nội dung: TS. Nguyễn Duy Chí, Email: duychi1273@gmail.com

Ngày nhận bài: 17/4/2018; mời phản biện khoa học: 15/5/2018; chấp nhận đăng: 30/5/2018.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ.

Bơm tiêm tự tiêm atropin sulfat là sản phẩm rất cần thiết trong cơ sở thuốc cá nhân để trang bị cho bộ đội tham gia chiến đấu. Trên chiến trường, khi bị nhiễm độc chất độc thần kinh, bơm tiêm tự tiêm được sử dụng để bộ đội tự cứu chữa hoặc cứu chữa lẫn nhau [2]. Lúc này, chỉ cần những thao tác sử dụng đơn giản, thuốc trong bơm tiêm sẽ được tự động bơm vào cơ thể. Trước đây, quân đội ta đã từng được trang bị sản phẩm này từ nguồn viện trợ của nước ngoài. Hiện nay, việc tạo nguồn gặp rất nhiều khó khăn, trong khi nhu cầu về loại bơm tiêm tự tiêm là rất cấp thiết.

Từ yêu cầu đó, Viện Kiểm nghiệm - nghiên cứu dược và trang thiết bị y tế Quân đội đã và đang tiến hành nghiên cứu sản xuất bơm tiêm tự tiêm atropin

sulfat, tạo nguồn dự trữ sẵn sàng chiến đấu và phục vụ huấn luyện. Trong công thức bơm tiêm tự tiêm đang nghiên cứu, có atropin sulfat và chất bảo quản benzalkonium clorid, nhưng chưa có phương pháp phân tích.

Vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm xây dựng phương pháp định tính, định lượng đồng thời atropin sulfat và benzalkonium clorid trong bơm tiêm tự tiêm atropin sulfat bằng kỹ thuật sắc ký lỏng hiệu năng cao, kiểm soát chất lượng và xây dựng tiêu chuẩn cơ sở cho bơm tiêm tự tiêm đang được nghiên cứu.

2. VẬT LIỆU, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.

2.1. Vật liệu nghiên cứu:

- Acetonitril HPLC (J.T Baker), natri acetat (Merck), acid acetic băng (Merck).

- Chuẩn atropin sulfat - Trung Quốc (lô SX: 20160511; hàm lượng: 100,5% khan; độ ẩm 2,63%); chuẩn benzalkonium clorid - Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung ương (lô SX: WS0116327.01; hàm lượng: 92,1% nguyên trạng; thành phần C12: 65,99%; C14: 34,01%); nguyên liệu benzalkonium clorid 50% - Nhật Bản (lô SX: 704B2277).

- Bơm tiêm tự tiêm atropin sulfat.

- Các hóa chất và dung môi là loại tinh khiết phân tích, đạt tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam IV.

2.2. Dụng cụ và thiết bị:

- Máy sắc ký lỏng hiệu năng cao Shimadzu 10Avp với detector UV-VIS, Nhật Bản.

- Máy sắc ký lỏng hiệu năng cao HP 1100 với detector DAD, Hoa Kỳ.

- Cân phân tích XS 204, Mettler-Toledo, Thụy Sĩ.

- Máy đo pH Seven Compact S220, Mettler - Toledo, Thụy Sĩ.

- Bình định mức, pipet loại Glass A, Đức.

2.3. Phương pháp nghiên cứu:

- Khảo sát điều kiện sắc ký:

+ Dung dịch chuẩn: cân các chất chuẩn và pha loãng bằng pha động để được dung dịch chuẩn có nồng độ atropin sulfat khoảng 2 mg/ml, benzalkonium clorid khoảng 0,1 mg/ml.

+ Dung dịch thử: pha loãng gấp 2 lần dung dịch chế phẩm bằng pha động.

+ Mẫu trắng: là nước cất điều chỉnh đến pH 4,0 bằng acid sulfuric 0,1N (TT).

+ Tiến hành: quét phổ UV-VIS của dung dịch chuẩn atropin sulfat và benzalkonium clorid để lựa chọn bước sóng phát hiện, khoảng nồng độ định lượng. Tiến hành sắc ký dung dịch chuẩn, dung dịch thử và mẫu trắng theo các điều kiện sắc ký khác nhau để tìm điều kiện tách riêng phù hợp.

- Thẩm định phương pháp phân tích: tiến hành

thẩm định tính tương thích của hệ thống và độ đặc hiệu, độ tuyến tính và khoảng xác định, độ lặp lại, độ đúng của phương pháp theo hướng dẫn của USP 38 [6] và ICH [5].

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.

3.1. Kết quả khảo sát điều kiện sắc ký:

- Pha động: dung dịch natri acetat 0,1M, pH 5,0 - acetonitril theo chương trình gradient:

Thời gian (phút)	Tỉ lệ acetonitril
0,01	32%
3,00	78%
12,00	78%
14,00	32%
20,00	32%

- Cột Phenomenex C18 (250 mm x 4,6 mm; 5 µm).

- Detector UV: 210 nm.

- Tốc độ dòng: 1,0 ml/ phút .

- Thể tích tiêm mẫu: 20 µl.

- Thời gian phân tích cho một mẫu: 20 phút.

Tiến hành sắc ký với điều kiện nêu trên, kết quả cho thấy, trên sắc ký đồ atropin sulfat có 1 pic, benzalkonium clorid có 2 pic C12 và C14. Tất cả các pic của atropin sulfat, benzalkonium clorid C12 và benzalkonium clorid C14 đều cân xứng, tách riêng biệt. Do vậy, chúng tôi lựa chọn điều kiện này để thẩm định phương pháp.

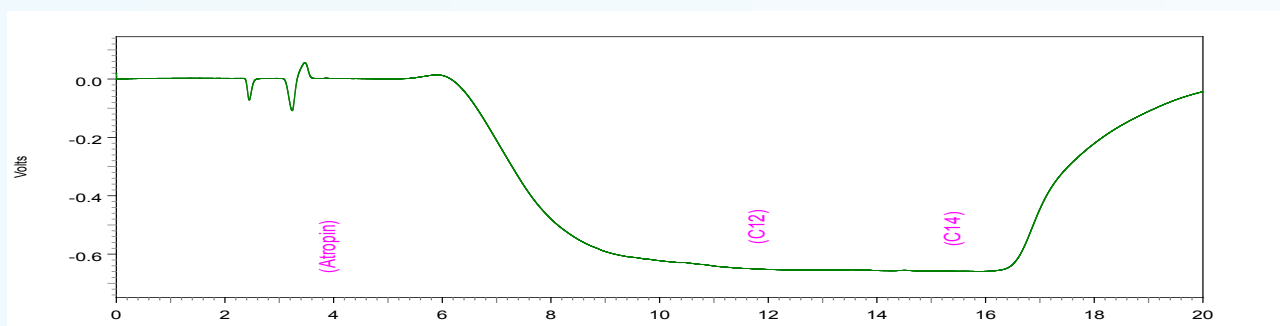
3.2. Kết quả thẩm định phương pháp:

3.2.1. Tính tương thích của hệ thống và độ đặc hiệu của phương pháp:

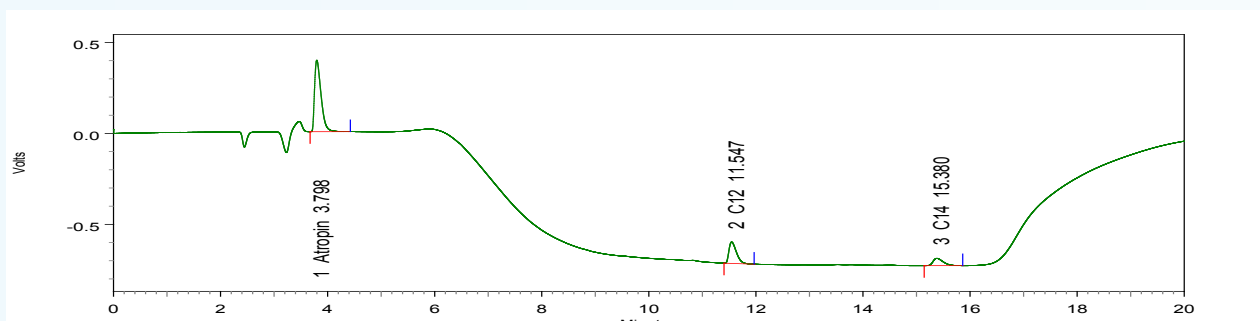
Tiêm lặp lại 6 lần mẫu trắng, dung dịch chuẩn, dung dịch thử để xác định thời gian lưu, diện tích pic và hệ số bất đối xứng của atropin sulfat, benzalkonium clorid C12 và C14. Đồng thời, so sánh phổ DAD của các pic chuẩn và pic thử tương ứng để định tính và xác định tính đặc hiệu của phương pháp.

Bảng 1. Tính tương thích của hệ thống (n = 6, thời gian lưu: phút; đơn vị diện tích pic: µAU.s).

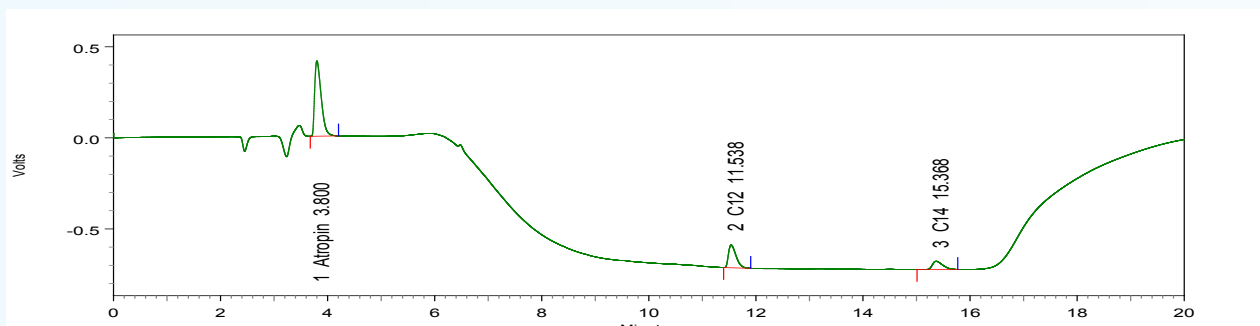
Số thứ tự	Atropin sulfat			Benzalkonium clorid C12			Benzalkonium clorid C14		
	Thời gian lưu	Diện tích pic	Hệ số bất đối xứng	Thời gian lưu	Diện tích pic	Hệ số bất đối xứng	Thời gian lưu	Diện tích pic	Hệ số bất đối xứng
1	3,798	3.222.847	1,80	11,572	1.143.378	1,79	15,432	527.904	1,56
2	3,800	3.272.269	1,80	11,562	1.149.496	1,77	15,417	545.059	1,59
3	3,802	3.293.613	1,78	11,563	1.144.075	1,74	15,407	531.200	1,55
4	3,802	3.278.802	1,80	11,555	1.141.477	1,76	15,395	534.184	1,60
5	3,798	3.305.925	1,80	11,547	1.144.747	1,77	15,380	525.226	1,52
6	3,797	3.310.443	1,69	11,528	1.165.256	1,75	15,353	530.252	1,62
Tr.bình	3,800	3.280.650	1,78	11,555	1.148.072	1,76	15,397	532.304	1,57
RSD%	0,06	0,97		0,13%	0,77		0,18	1,30	



Hình 3.1. Sắc ký đồ của mẫu trắng.



Hình 3.2. Sắc ký đồ của dung dịch chuẩn atropin sulfat 2 mg/ml và benzalkonium clorid 0,1 mg/ml.



Hình 3.3. Sắc ký đồ của dung dịch thử.

Trên sắc ký đồ của mẫu thử các pic tách nhau hoàn toàn, cùng thời gian lưu với các pic của atropin sulfat, benzalkonium clorid C12 và C14 trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn (tương ứng là 3,8 phút, 11,5 phút và 15,4 phút). Trên sắc ký đồ của mẫu trắng không xuất hiện pic tại thời gian lưu của các pic chính. Khi so sánh phổ DAD của các pic tương ứng với atropin sulfat, benzalkonium clorid C12 và C14 cho thấy, phổ của chuẩn và thử gần như chồng khít lên nhau với hệ số match tương ứng là 999,96; 999,97 và 999,74. Các pic được tách riêng cân xứng, thời gian lưu và diện tích pic ổn định (RSD < 2%). Như vậy, phương pháp có độ đặc hiệu cao, phù hợp để định tính, định lượng đồng thời atropin sulfat và benzalkonium clorid trong chế phẩm.

3.2.2. Độ tuyến tính và khoảng xác định:

Pha dãy dung dịch chuẩn có nồng độ atropin sulfat từ 0,5-3,0 mg/ml; benzalkonium clorid từ 0,025-0,15 mg/ml. Tiến hành sắc ký theo điều kiện đã khảo sát, lập phương trình đường chuẩn để xác định mối tương quan giữa nồng độ và diện tích pic. Tiến hành 5 đường chuẩn riêng biệt, tính đường chuẩn trung bình. Kết quả thu được như trong bảng 3.2 và 3.3:

Bảng 2. Kết quả khảo sát khoảng tuyến tính của atropin sulfat.

Nồng độ (mg/ml)		0,5	1	1,5	2	2,5	3
Diện tích pic (μAU.s)	Trung bình	997.006	1.705.640	2.362.068	2.934.286	3.523.005	4.150.780
	SD	4.669,6	17.122,7	16.542,8	28.299,4	37.832,1	35.542,6
Phương trình hồi quy		$y = 1.245.324,72x + 432.812,64$					
Hệ số tương quan r		0,9993					

Bảng 3. Kết quả khảo sát khoảng tuyến tính của benzalkonium clorid.

Nồng độ (mg/ml)		0,025	0,05	0,075	0,1	0,125	0,15
Diện tích pic (tổng diện tích pic của C ₁₂ và C ₁₄)(μ AU.s)	Trung bình	389.047	786.861	1.227.816	1.597.739	1.956.073	2.311.530
	SD	6.145,2	14.744,3	18.812,6	17.165,4	20.100,1	28.784,4
Phương trình hồi quy		$y = 15.417.109,15x + 29.180,75$					
Hệ số tương quan r		0,9992					

Kết quả cho thấy, có sự tương quan tuyến tính chặt chẽ giữa nồng độ và diện tích pic của atropin sulfat trong khoảng nồng độ từ 0,5-3,0 mg/ml và của benzalkonium clorid trong khoảng nồng độ từ 0,025-0,15 mg/ml, với hệ số tương quan tương ứng là $r = 0,9993$ và $0,9992$.

3.2.3. Độ lặp lại:

Độ lặp lại được tiến hành dựa trên việc định lượng 6 lần riêng biệt mẫu thử có nồng độ atropin sulfat khoảng 2 mg/ml, benzalkonium clorid khoảng 0,1 mg/ml. Tính nồng độ của các chất trong mẫu thử dựa trên phương trình đường chuẩn, từ đó tính độ lệch chuẩn tương đối (RSD%). Kết quả được trình bày trong bảng 4.

Bảng 4. Kết quả đánh giá độ lặp lại của phương pháp ($n = 6$).

Số thứ tự	Atropin sulfat		Benzalkonium clorid	
	Diện tích pic (μ AU.s)	Nồng độ (mg/ml)	Tổng diện tích pic của C12 và C14 (μ AU.s)	Nồng độ (mg/ml)
1	3.181.789	2,2074	1.811.197	0,0984
2	3.245.475	2,2586	1.817.527	0,0988
3	3.231.514	2,2474	1.812.707	0,0985
4	3.228.004	2,2445	1.820.583	0,0990
5	3.205.885	2,2268	1.821.535	0,0991
6	3.208.144	2,2286	1.769.930	0,0957
Trung bình		2,236		0,098
SD		0,018		0,001
RSD%		0,82		1,29

Phương pháp có độ lặp lại tốt với cả atropin sulfat (RSD = 0,82%) và benzalkonium clorid (RSD = 1,29%).

3.2.4. Độ đúng:

Kết quả đánh giá độ đúng của phương pháp khi tiến hành lặp lại 3 lần thêm chuẩn với nồng độ atropin sulfat khoảng 1,0; 1,5 và 2,0 mg/ml; benzalkonium clorid khoảng 0,025; 0,050 và 0,075 mg/ml vào mẫu thử (đã pha loãng 4 lần). Kết quả thu được:

Bảng 5. Kết quả đánh giá độ đúng của atropin sulfat.

Số thứ tự	Diện tích pic (μ AU.s)	Lượng cân mẫu chuẩn (mg)	Lượng có sẵn (mg)	Lượng thêm vào (mg)	Lượng tìm lại (mg)	% tìm lại	Trung bình % tìm lại	RSD%
1	3.014.217	253,1	21,37	19,81	20,09	101,38	100,28	0,96
2	2.987.402	252,1	21,37	19,74	19,66	99,60		
3	2.977.903	249,5	21,37	19,53	19,50	99,86		
4	3.594.855	253,1	21,37	29,72	29,41	98,96	99,11	0,28
5	3.596.210	252,1	21,37	29,60	29,43	99,43		
6	3.568.325	249,5	21,37	29,30	28,99	98,93		
7	4.219.585	253,1	21,37	39,63	39,45	99,54	99,50	0,99
8	4.184.260	252,1	21,37	39,47	38,88	98,50		
9	4.207.017	249,5	21,37	39,07	39,24	100,46		

Bảng 6. Kết quả đánh giá độ đúng của benzalkonium clorid.

Số thứ tự	Tổng diện tích pic của C12 và C14 (μ AU.s)	Lượng cân mẫu chuẩn (mg)	Lượng có sẵn (mg)	Lượng thêm vào (mg)	Lượng tìm lại (mg)	% tìm lại	Trung bình % tìm lại	RSD%
1	1.361.038	62,7	1,148	0,577	0,579	100,34	100,23	0,54
2	1.353.033	62,0	1,148	0,571	0,569	99,65		
3	1.379.184	65,0	1,148	0,599	0,603	100,72		
4	1.814.927	62,7	1,148	1,155	1,168	101,15	101,18	1,14
5	1.815.495	62,0	1,148	1,142	1,169	102,36		
6	1.837.781	65,0	1,148	1,197	1,198	100,05		
7	2.263.414	62,7	1,148	1,732	1,750	101,02	100,64	0,97
8	2.252.937	62,0	1,148	1,713	1,736	101,36		
9	2.292.310	65,0	1,148	1,796	1,788	99,53		

Kết quả cho thấy độ đúng của atropin sulfat từ 98,50-101,38%; của benzalkonium clorid từ 99,53-102,36% với độ lệch chuẩn tương đối đều < 2%. Như vậy, phương pháp có độ đúng cao, đáp ứng được yêu cầu về độ đúng của một phương pháp phân tích.

4. KẾT LUẬN.

Nghiên cứu xây dựng và thẩm định phương pháp định tính, định lượng đồng thời atropin sulfat cùng benzalkonium clorid trong bơm tiêm tự tiêm atropin sulfat bằng kỹ thuật sắc ký lỏng hiệu năng cao, kiểm soát chất lượng và xây dựng tiêu chuẩn cơ sở cho bơm tiêm tự tiêm đang được nghiên cứu, cho kết quả:

- Điều kiện sắc ký gồm: pha động là acetonitril và dung dịch natri acetat 0,1M, pH 5,0, theo chương trình gradient, cột phenomenex C18 (250 mm x 4,6 mm; 5 μ m), detector UV ở bước sóng 210 nm, tốc độ dòng 1,0 ml/phút, thể tích tiêm mẫu 20 μ l, thời gian phân tích mẫu 20 phút.

- Phương pháp đáp ứng đầy đủ các yêu cầu của một phương pháp phân tích với độ đặc hiệu cao, khoảng tuyến tính của atropin sulfat từ 0,5-3,0 mg/ml, benzalkonium clorid từ 0,025-0,15 mg/ml; độ lặp lại tốt với cả atropin sulfat (RSD = 0,82%) và benzalkonium clorid (RSD = 1,29%); độ đúng của atropin sulfat từ 98,50-101,38%, benzalkonium clorid từ 99,53-102,36%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Bộ Y tế - Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung ương (2007), *Đảm bảo chất lượng thuốc và một số phương pháp kiểm nghiệm thuốc*, Tài liệu đào tạo (lưu hành nội bộ), Hà Nội.

2. Học viện Quân y - Bộ môn Độc học và phóng xạ quân sự (2002), *Độc học và phóng xạ quân sự*, Nhà xuất bản Quân đội nhân dân, Hà Nội.

3. Phạm Thị Hà, Phạm Hồng Minh, Trần Thúy Hạnh (2016), "Định lượng Benzalkonium clorid trong dung dịch dùng ngoài Medigyno có chứa tá dược natri lauryl sulfat bằng phương pháp HPLC", *Tạp chí Kiểm nghiệm thuốc*, số 3, tập 14 (53), trang 13-16.

4. British Pharmacopoeia (2010), Vol I, Vol III, pp. 193-195; 231-235. pp. 2.385-2.386.

5. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human (2005), *Validation of Anatical Procedures: Text and Methodology Q2 (R1)*, ICH Harmonised Tripartite Guideline.

6. The United States Pharmacopoeia 38 (2015).

7. Vaghasiya Vivek, Kashyap Raval (2016), "HPLC method development and validation for simultaneous estimation of atropine sulfate and dexamethasone", *Journal of Advance Research in Biology & Pharmacy Research*, Vol 2, Issue 3, pp. 14.□

TIẾP TỤC THỰC HIỆN HIỆU QUẢ CÔNG TÁC PHÒNG, CHỐNG...

(Tiếp theo trang 8)

Chế độ báo cáo. Đến nay, tình hình SR trên cả nước và trong toàn quân đã giảm mạnh. Nhiều đơn vị trong thời gian dài không có ca bệnh SR. Do đó, chế độ báo cáo về công tác PCSR thực hiện như sau:

- Các đơn vị nằm trong vùng SR lưu hành vừa và nặng (các tỉnh khu vực miền Trung - Tây Nguyên; miền Đông Nam Bộ): thực hiện báo cáo theo tháng như quy định.

- Các đơn vị khác: thực hiện báo cáo 6 tháng, 12 tháng và báo cáo khi có ca bệnh SR.

- Đơn vị có bệnh nhân SR: phải có phiếu báo cáo ca bệnh từng trường hợp kèm theo.□

NGHIÊN CỨU XÂY DỰNG VÀ THẨM ĐỊNH PHƯƠNG PHÁP SẮC KÝ LỒNG HIỆU NĂNG CAO ĐỊNH LƯỢNG ATORVASTATIN TRONG CHẾ PHẨM

DS. DƯƠNG ĐÌNH CHUNG

ThS. NGUYỄN THỊ NGỌC YẾN

TS. BẠCH LONG GIANG

Trường Đại học Nguyễn Tất Thành

Phản biện khoa học: TS. TÔ MINH HÙNG

Giám đốc Viện KN-NC dược và TBYT Quân đội

TÓM TẮT: Nghiên cứu đã xây dựng được phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao định lượng Atorvastatin trong chế phẩm. Phương pháp sử dụng cột Gemini NX RP-C18 (250 x 4,6 mm, 5 μ m) làm pha tĩnh; hai dung môi là acetonitril và dung dịch nước (tỉ lệ 63:37 về thể tích) làm pha động; pH được điều chỉnh $2,5 \pm 0,2$ bằng acid acetic; tốc độ dòng duy trì 1 ml x phút⁻¹ ở nhiệt độ phòng trong suốt thí nghiệm; thể tích tiêm mẫu 20 μ l. Phát hiện bằng đầu dò dãy diod quang (PAD) ở bước sóng 240 nm. Khoảng tuyến tính nằm trong khoảng nồng độ từ 3-120 μ g x ml⁻¹ với hệ số tương quan $R^2 = 0,9997$. Phương pháp định lượng được thẩm định theo hướng dẫn của ICH (2006) thể hiện được tính đặc hiệu, độ chính xác, độ đúng, giới hạn phát hiện (LOD) và giới hạn định lượng dưới (LLOQ). Vì vậy, phương pháp này có thể áp dụng để xác định hàm lượng Atorvastatin trong các chế phẩm đang lưu hành trên thị trường Việt Nam. Kết quả kiểm tra các mẫu chế phẩm, hàm lượng Calcium Atorvastatin đều nằm trong khoảng từ 98,0-101,5%.

Từ khóa: Atorvastatin, thẩm định phương pháp, Rp-HPLC.

ABSTRACT: This research established a simple method for determination of Atorvastatin in pharmaceutical dosage form by HPLC-PAD method. It was developed by selecting Gemini NX-C18 (250 x 4.6 mm, 5 μ m) column as stationary phase and acetonitrile : water (63:37 v/v) as mobile phase, pH adjusted at 2.5 ± 0.2 with acetic acid and flow rate of mobile phase was maintained at 1 ml.min⁻¹ at room temperature throughout the experiment; Injection volume 20 μ l. Quantification was achieved with Photodiode Arrays (PAD) detection at 240 nm. A good linearity was observed in the concentration range of 3-120 μ g x ml⁻¹ with a correlation coefficient ($R^2 = 0.9997$). This method has been validated according to ICH guidelines and shown to be Specificity, Precise, Accurate, Limit of Detection (LOD) and Lower Limit of Quantitation (LLOQ). Hence, this method can be applied for determination of Atorvastatin in dosage form currently available in local market. For the tested samples, the content of Calcium Atorvastatin was 98.0-101.5%.

Keywords: Atorvastatin, validation, Rp-HPLC.

Chịu trách nhiệm nội dung: DS. Dương Đình Chung, Email: ddchung@ntt.edu.vn.

Ngày nhận bài: 25/10/2018; mời phản biện khoa học: 03/11/2017; chấp nhận đăng: 26/4/2018.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ.

Bệnh lý tim mạch là nguyên nhân bệnh lý gây tử vong hàng đầu trên thế giới. Có nhiều yếu tố nguy cơ dẫn đến bệnh tim mạch, trong đó rối loạn chuyển hóa lipid được coi là một trong nhóm yếu tố nguy cơ quan trọng nhất. Trong các nhóm thuốc điều trị rối loạn chuyển hóa lipid, nhóm statin (đặc biệt là Atorvastatin Calci trihydrat - ATV), cho thấy nhiều ưu điểm khi sử dụng với các mức liều từ phòng ngừa đến điều trị rối loạn chuyển hóa lipid vừa và nặng. Đồng thời, thuốc phối hợp dự phòng trong các phác đồ điều trị đột quỵ và nhồi máu cơ tim nhờ khả năng ức chế enzyme HMG - CoA (3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA) làm giảm đáng kể cholesterol toàn phần và LDL-cholesterol. Việc định lượng ATV được nghiên cứu trong các tài liệu

chính thức như Dược điển Anh [2]. Ngoài ra còn có các phương pháp phân tích khác như quang phổ [3], [4], [5], sắc ký lỏng hiệu năng cao pha đảo (Rp-HPLC) [6], [7], [8], [9], hay UHPLC [10]. Tuy vậy, Dược điển Việt Nam IV cũng chưa có chuyên luận này.

Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm bổ sung thêm một phương pháp có thể định lượng Atorvastatin Calci trong một số chế phẩm có trên thị trường bằng Rp-HPLC.

2. ĐỐI TƯỢNG, NGUYÊN LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

Viên nén chứa hoạt chất ATV đang lưu hành trên thị trường Việt Nam, gồm: Atorlip của Công

ty Dược Hậu Giang (ATV1); AtorHASAN của Công ty Dược Hasan (ATV2); Atorvastatin của Công ty Dược Domesco (ATV3); Lipitor của Công ty Dược Pfizer (ATV4); pms-ATORVASTATIN của Công ty Dược Inmexpharm (ATV5).

2.2. Nguyên liệu:

- Dung môi, hóa chất:

+ Chất chuẩn: Atorvastatin (hàm lượng 94,6%, độ ẩm 0,3%, cung cấp bởi Viện Kiểm nghiệm thuốc thành phố Hồ Chí Minh).

+ Hóa chất: đạt tiêu chuẩn tinh khiết dùng cho Rp-HPLC (Merck, Đức).

+ Thiết bị: hệ thống sắc ký lỏng của Agilent 1260 Infinity với đầu dò PAD (Agilent, Mỹ), cân phân tích 5 số MS105DU (Mettler Toledo), bể siêu âm Elma S60H (Elma, Đức).

2.3. Xây dựng phương pháp:

- Điều kiện sắc ký: dựa vào tính chất hóa lý của ATV cố định cột sắc ký Gemini NX-C18 (250 x 4,6 mm, 5 μ m), hay tương đương; đầu dò dẫn quang (PAD); tốc độ dòng 1 ml x phút⁻¹ tại nhiệt độ phòng và thể tích tiêm mẫu là 20 μ l. Tiến hành khảo sát pha động với các dung môi methanol (MeOH), acetonitril (MeCN), nước điều chỉnh pH với các tỉ lệ khác nhau.

- Chuẩn bị pha động: MeCN với nước cất đã điều chỉnh pH đến 2,5 bằng acid acetic bằng; lọc qua màng lọc milipore 0,45 μ m; siêu âm khử khí trước khi sử dụng.

- Chuẩn bị dung dịch chuẩn: dung dịch chuẩn gốc ATV 600 μ g x ml⁻¹ trong MeOH, từ dung dịch

trên pha các dung dịch chuẩn có nồng độ từ 3-120 μ g x ml⁻¹.

- Chuẩn bị mẫu phân tích: cân 20 viên, tính khối lượng trung bình 1 viên, nghiền thành bột mịn. Cân lượng bột cốm tương ứng khối lượng trung bình 1 viên, chuyển vào bình định mức 50 ml, thêm 35 ml dung dịch MeOH, siêu âm 15 phút, định mức vừa đủ. Lọc bỏ dịch lọc đầu, lấy 1 ml dịch lọc pha loãng vừa đủ thành 10 ml với pha động và lọc qua màng lọc milipore 0,45 μ m làm mẫu để tiêm sắc ký.

- Thẩm định phương pháp: phương pháp được thẩm định theo hướng dẫn của ICH năm 2006 về độ đặc hiệu, khoảng tuyến tính, độ lặp lại, độ đúng, giới hạn phát hiện và giới hạn định lượng dưới.

2.4. Xử lý số liệu:

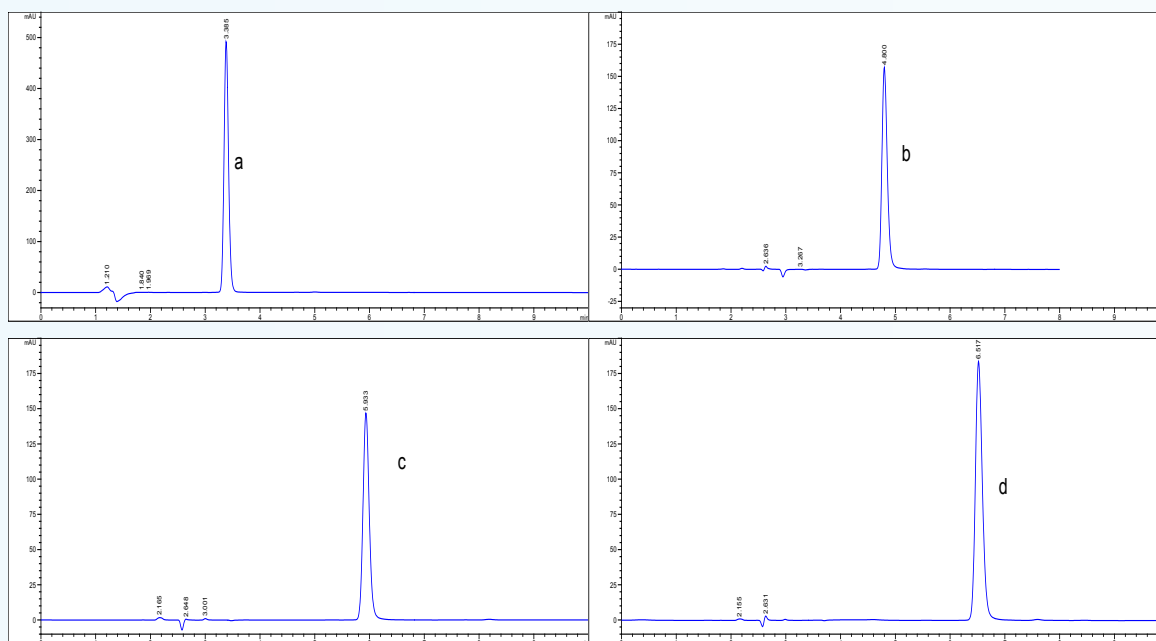
Số liệu thí nghiệm được nhập và xử lý bằng thuật toán thống kê ANOVA trên phần mềm Microsoft Office Excel. Số liệu được biểu diễn dưới dạng $\bar{X} \pm SD$. Kiểm định các giá trị bằng t-test Student. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN.

3.1. Xây dựng điều kiện sắc ký:

- Khảo sát các điều kiện sắc ký:

Dựa vào cấu trúc hóa học của Atorvastatin là chất rất dễ hấp thụ ánh sáng trong vùng tử ngoại, đồng thời tham khảo chuyên luận Atorvastatin từ Dược Điển Anh [2] và các tài liệu [6], [7], [8], [9], [10]. Tiến hành khảo sát trên mẫu thử với các tỉ lệ dung môi hữu cơ tăng dần và pH thay đổi khác nhau, sắc ký đồ thu được như hình 2.



Hình 1. Sắc ký đồ của khảo sát điều kiện sắc ký, trong đó (a) MeOH: nước (pH 2,5), (80:20); (b) MeCN: nước (pH 2,5), (70:30); (c) MeCN: nước (pH 2,5), (63:37); (d) MeCN: nước (pH 2,5), (50:50).

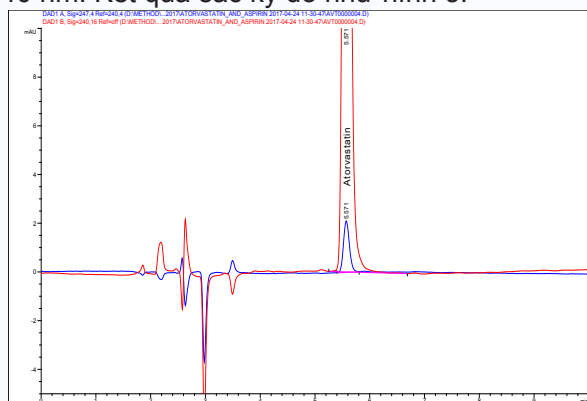
- Khảo sát các hệ pha động:

Bảng 1. Kết quả khảo sát các hệ pha động.

STT	Pha động	Thông số sắc ký			
		Thời gian lưu (tR)	Hệ số kéo đuôi (USP Tailing)	Độ tinh khiết pic (Purity %)	Hiệu lực cột (N)
1	MeOH: nước (pH 2,5), (80:20 v/v)	3,39	1,32	98,67	8461
2	MeCN: nước (pH 2,5), (70:30 v/v)	4,80	1,58	96,46	10579
3	MeCN: nước (pH 2,5), (63:37 v/v)	5,93	1,10	99,98	13361
4	MeCN: nước (pH 2,5), (50:50 v/v)	6,52	1,62	95,15	13584

Kết quả cho thấy, thay đổi tỉ lệ dung môi hữu cơ sẽ làm thay đổi khả năng phân bố của ATV giữa pha động và pha tĩnh. Với pha động (3) MeCN: nước (pH 2,5), (63:37 v/v) cho kết quả tách tốt, đỉnh cân đối, độ tinh khiết pic rất cao và thời gian lưu tương đối ngắn (dưới 12 phút) giúp tiết kiệm thời gian phân tích. Do đó, chúng tôi lựa chọn tỉ lệ pha động này để tiếp tục khảo sát thí nghiệm.

- Khảo sát bước sóng: qua tham khảo một số tài liệu [1], [2], [5], [6], [7], [8], dựa trên cấu trúc của Atorvastatin, kết hợp khả năng ghi phổ của đầu dò PAD, chúng tôi quyết định chọn ghi nhận tín hiệu đo trên cùng 1 mẫu thử ở 2 bước sóng 247 nm và 240 nm. Kết quả sắc ký đồ như hình 3.



Hình 2. Sắc ký đồ của khảo sát bước sóng phát hiện.

Trên cùng một nồng độ, mẫu thử ATV tại bước sóng 240 nm trên hệ thống sắc ký cho đáp ứng cao hơn nhiều lần so với bước sóng 247 nm. Nhận thấy độ đáp ứng của tín hiệu đo càng lớn cũng đồng nghĩa tăng độ nhạy của phương pháp. Vì vậy, chúng tôi lựa chọn bước sóng 240 nm làm bước sóng phát hiện.

- Điều kiện lựa chọn sắc ký: qua các thí nghiệm khảo sát chúng tôi lựa chọn điều kiện sắc ký sau: cột sắc ký Gemini NX-C18 (250 x 4,6 mm, 5 µm); cột bảo vệ Zorbax SB-C18 (4,6 x 15 mm, 5 µm); pha động MeCN: nước (63:37 v/v) pH điều chỉnh tới $2,5 \pm 0,2$; thể tích tiêm mẫu 20 µl; tốc độ dòng 1 ml x phút⁻¹; bước sóng phát hiện: 240 nm.

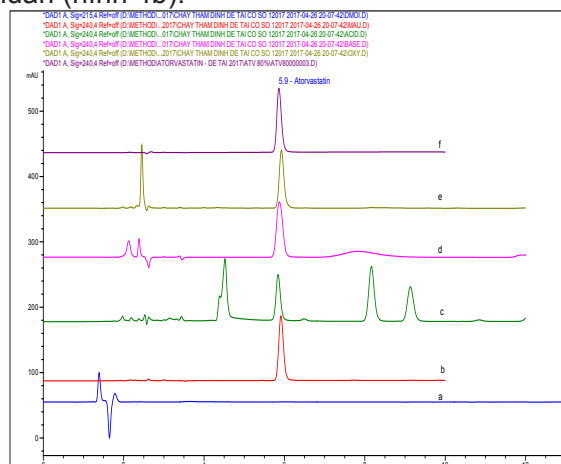
Tóm lại, qua khảo sát thực nghiệm, chúng tôi nhận thấy quá trình sắc ký sử dụng các dung môi, hóa chất thường quy, điều kiện sắc ký không quá ngặt nghèo (không cần ổn nhiệt cột), các pic sắc ký

nhọn, gọn và các thông số đạt yêu cầu. Mặt khác, chương trình sắc ký đẳng dòng trong nghiên cứu này đơn giản hơn chương trình sắc ký gradient của Dược điển Anh 2013. Hệ pha động rửa giải không sử dụng dung dịch đậm sẽ thuận lợi, tiết kiệm thời gian hơn cho giai đoạn rửa cột sau phân tích.

3.2. Thẩm định phương pháp:

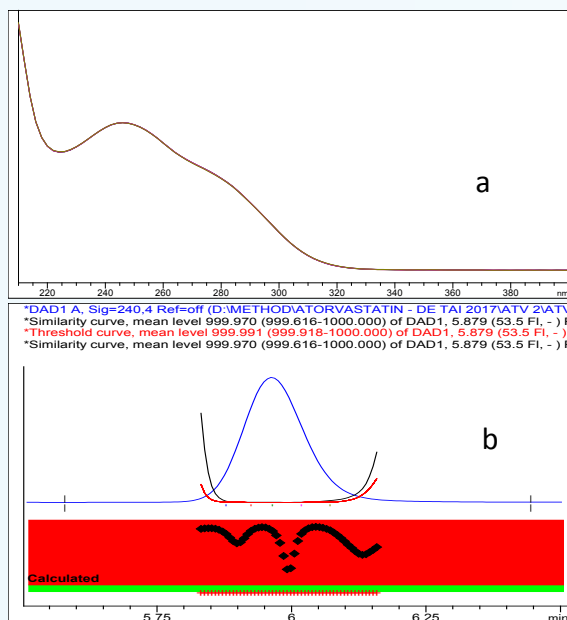
3.2.1. Tính đặc hiệu:

- Quy trình phân tích được chứng minh đặc hiệu bằng cách so sánh kết quả thu được mẫu chuẩn, mẫu trắng với mẫu thử có chứa các sản phẩm giáng hóa được pha chế trong các điều kiện khắc nghiệt (acid HCl 2M, NaOH 2M, H₂O₂ 3%, chiếu tia UV trong 24 giờ). Sắc ký đồ của mẫu có chứa các sản phẩm phân hủy (hình 4 c, d, e, f) có các pic tách rời nhau so với pic của tín hiệu của ATV tại thời gian lưu (5,916 phút) trong mẫu chuẩn (hình 4b).



Hình 3. Sắc ký đồ của mẫu có chứa các sản phẩm phân hủy: a. Pha động; b. Mẫu chuẩn; c. ATV pha trong acid HCl 2M; d. ATV pha trong NaOH 2M; e. ATV pha trong H₂O₂ 3%; f. Mẫu chuẩn để ở nhiệt độ phòng.

- Độ tinh khiết pic và phổ hấp thu của pic ATV được đánh giá bằng đầu dò PAD cho và kết quả đáp ứng trên 99,99% (hình 5a, b). Trong khi mẫu trắng (hình 4a) không có pic trùng với thời gian lưu của chất khảo sát, chứng tỏ quy trình phân tích rất chọn lọc với hoạt chất ATV, cho dù có nhiều ảnh hưởng của nền mẫu chứa chất phân hủy.



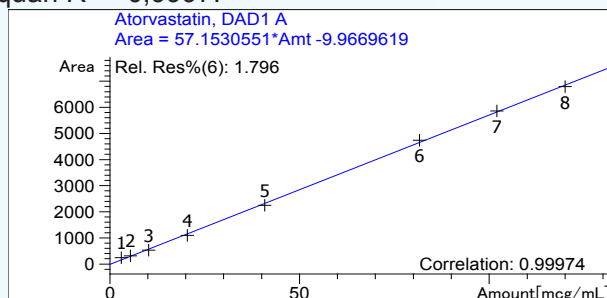
Hình 4. Phổ hấp thu của tín hiệu ATV đo bằng đầu dò PAD (a) và độ tinh khiết tín hiệu, phân tích với điều kiện sắc ký thiết lập (b).

3.2.2. Khoảng nồng độ tuyến tính:

Bảng 2. Khoảng nồng độ tuyến tính.

STT	Nồng độ ($\mu\text{g} \times \text{ml}^{-1}$); X	Diện tích pic (mAU x giây); Y
1	3,0	244,190
2	5,4	312,530
3	10,2	530,030
4	20,4	1099,900
5	40,8	2245,100
6	81,6	4737,300
7	102,0	5859,400
8	120,0	6794,300
Phương trình hồi quy:		$Y = 57,15 \times X - 9,97$
Hệ số tương quan:		$R^2 = 0,9997$

Kết quả cho thấy, tương quan tuyến tính giữa nồng độ và diện tích pic của ATV trong khoảng nồng độ khảo sát $3-120 \mu\text{g} \times \text{ml}^{-1}$, với hệ số tương quan $R^2 = 0,9997$.



Hình 5. Đồ thị tương quan giữa diện tích pic ATV với nồng độ.

3.2.3. Giới hạn phát hiện (LOD) và giới hạn định lượng dưới (LLOQ):

Dựa vào độ lệch chuẩn của đáp ứng và độ dốc của đường tuyến tính, chúng tôi xác định được LOD và LLOQ của ATV lần lượt là $0,14 \mu\text{g} \times \text{ml}^{-1}$ và $1,4 \mu\text{g} \times \text{ml}^{-1}$.

3.2.4. Độ lặp lại:

- Tính tương thích của hệ thống sắc ký: chuẩn bị một mẫu thử có nồng độ $20 \mu\text{g} \times \text{ml}^{-1}$, tiêm lặp lại 6 lần.

Bảng 3. Kết quả phân tích tính tương thích hệ thống.

Đặc điểm	Giới hạn theo USP	ATV (n = 6)
Thời gian lưu (tR)	-	5,91
% RSD của (tR)	$\leq 2,0$	0,014
Độ phân giải (Rs)	-	10,61
% RSD của diện tích pic	$\leq 2,0$	0,034
Hệ số kéo đuôi (As)	0,8-1,5	1,13
Hệ số (k')	0,5-20	1,372
Số đĩa lý thuyết (N)	≥ 2000	13112

Kết quả thu được RSD% của thời gian lưu là 0,014%, diện tích pic 0,034%. Hệ số kéo đuôi từ 1,117-1,171, RSD là 1,87%, chứng tỏ hệ thống sắc ký phù hợp để tiến hành định lượng. Giá trị hàm lượng kết quả định lượng hoạt chất ATV có trong các mẫu đều đạt từ 98,0-102,0%.

- Độ lặp lại của phương pháp: phân tích trên 6 mẫu thử bằng cách cân lượng bột thuốc, xử lý mẫu và tiến hành sắc ký, mỗi mẫu 1 lần. Kết quả tóm tắt trong bảng 4 cho thấy, phương pháp phân tích cho kết quả lặp lại tốt với RSD 0,84%.

Bảng 4. Kết quả xác định độ lặp lại (n = 6).

Khối lượng (mg)	mAU.s	Hàm lượng % so với nhãn
15,144	1082,48547	101,30
15,168	1076,47266	101,09
15,441	1074,09814	99,13
15,267	1077,98464	100,62
15,165	1074,17517	100,94
15,178	1080,35315	101,43
$\bar{X} \pm SD$		$100,75 \pm 0,84$
% RSD		0,84

3.2.5. Độ đúng:

Chuẩn bị 9 mẫu thử thêm chuẩn ở 3 mức nồng độ 80%, 100% và 120% so với mức nồng độ định lượng ($20 \mu\text{g} \times \text{ml}^{-1}$) của ATV. Mỗi mức nồng độ chuẩn bị 3 mẫu, mỗi mẫu tiến hành sắc ký 1 lần. Kết quả xác định độ đúng của phương pháp phân tích biểu diễn theo bảng 3.

Bảng 5. Kết quả xác định độ đúng của phương pháp phân tích (n = 3).

Mẫu	Nồng độ 80% (16 µg x ml ⁻¹)		Nồng độ 100% (20 µg x ml ⁻¹)		Nồng độ 120% (24 µg x ml ⁻¹)	
	Nồng độ tìm lại (µg x ml ⁻¹)	Độ đúng (%)	Nồng độ tìm lại (µg x ml ⁻¹)	Độ đúng (%)	Nồng độ tìm lại (µg x ml ⁻¹)	Độ đúng (%)
1	16,37	102,3	20,40	102,0	24,02	100,1
2	16,26	101,6	20,34	101,7	24,19	100,8
3	16,21	101,3	20,38	101,9	24,08	100,4
TB		101,7		101,8		100,4
SD		0,51		0,16		0,37
RSD%		0,50%		0,16%		0,37%

Độ đúng của phương pháp phân tích nằm trong khoảng 98,0-102,0% và giá trị RSD ≤ 2,0%. Vậy, quy trình định lượng ATV đạt yêu cầu về độ đúng.

3.2.6. Ứng dụng quy trình định lượng ATV đã được thẩm định để kiểm nghiệm các đối tượng nghiên cứu:

Bảng 6. Kết quả phân tích hàm lượng so sánh giữa 2 phương pháp.

Mẫu ATV2	Phương pháp HPLC xây dựng	Phương pháp TCCS
1	101,74	101,80
2	103,37	102,08
3	101,82	103,36
4	100,74	102,82
5	101,50	104,02
6	102,14	103,77
TB	101,89	102,98
SD	0,87	0,90
RSD%	0,85%	0,88%
T-test = 2,02 < 2,57 T tra bảng (0,05; Df = 5)		

Theo kết quả phân tích hàm lượng ATV trên mẫu thử ATV2 so với hàm lượng ghi trên nhãn bằng phương pháp HPLC mới xây dựng và phương pháp HPLC đã được đăng ký trong TCCS [1] của thuốc viên nang Atorvastatin 10 mg của Công ty Hasan-Dermapharm (tại bảng 6), cho thấy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với mức độ tin cậy 95%.

Chúng tôi ứng dụng phương pháp HPLC đã xây dựng để tiến hành định lượng Atorvastatin trong 5 chế phẩm thuốc nghiên cứu, được cung cấp bởi 5 nhà sản xuất khác nhau đã được phép lưu hành trên thị trường Việt Nam, gồm ATV1 (Công ty Dược Hậu Giang), ATV2 (Công ty Dược Hasan), ATV3 (Công ty Dược Domesco), ATV4 (Công ty Dược Pfizer), ATV5 (Công ty Dược Inmexpharm). Kết quả thể hiện ở bảng 7.

Bảng 7. Kết quả phân tích các chế phẩm đang lưu hành.

Mã số mẫu	Thứ tự mẫu	Hàm lượng % so với nhãn	Trung bình ± SD
AVT1	1	101,52	101,00 ± 0,76
	2	100,13	
	3	101,35	
AVT2	1	97,97	99,00 ± 0,92
	2	99,29	
	3	99,74	
AVT3	1	98,19	98,58 ± 0,39
	2	98,62	
	3	98,94	
AVT4	1	101,35	100,75 ± 0,81
	2	99,83	
	3	101,06	
AVT5	1	98,18	98,72 ± 0,56
	2	99,29	
	3	98,72	

Từ kết quả định lượng 5 mẫu chế phẩm thuốc chứa Atorvastatin 10 mg đang lưu hành trên thị trường Việt Nam, mỗi mẫu thực hiện 3 lần cho thấy kết quả định lượng đều đạt yêu cầu cho phép về giới hạn hàm lượng thuốc ở Phụ lục 11.1, Dược Điển Việt Nam IV.

Sắc ký đồ thể hiện kết quả thẩm định tính đặc hiệu của phương pháp (hình 4) cho thấy điều kiện sắc ký có tính chọn lọc rất cao. Mặc dù, có sự hiện diện của các tạp chất phân hủy từ ATV trong các mẫu pha trong acid, pha trong base hay trong pha trong oxy già, nhưng với điều kiện sắc ký này đã tách hoàn toàn ATV ra khỏi nền mẫu với độ tinh khiết trên 99,99% (hình 5). Hơn nữa, phương pháp xây dựng với khoảng tuyến tính rộng 3-20 µg x ml⁻¹ có thể áp dụng để phân tích định tính, định lượng trong phép thử độ hòa tan và theo dõi độ ổn định chế phẩm.

(Xem tiếp trang 64)

KHẢO SÁT THỰC TRẠNG THỰC HÀNH QUY CHẾ GIAO TIẾP CỦA ĐIỀU DƯỠNG ĐỐI VỚI NGƯỜI BỆNH TẠI BỆNH VIỆN QUÂN Y 87

CNDD. LÊ BÁ VĨNH
CNDD. NGUYỄN MINH THẮNG
CNDD. ĐÀO QUANG ÁNH
Bệnh viện Quân y 87

Phản biện khoa học: BSCCKII. TRẦN DUY HƯNG
Phó Trưởng phòng Điều trị, Cục Quân y

TÓM TẮT: Tiến cứu, mô tả, cắt ngang 500 người bệnh đến khám và điều trị tại Bệnh viện Quân y 87, từ tháng 8/2015-4/2016 cho thấy:

- Thực hành quy chế giao tiếp của điều dưỡng với người bệnh giữa hai khối khám bệnh và điều trị tương đối ngang nhau. Khối khám bệnh trung bình tốt và rất tốt chiếm 70,88%; khối điều trị trung bình tốt và rất tốt chiếm 70,48%; trung bình toàn viện đạt 70,68%. Thực hành quy chế giao tiếp ở mức chưa tốt còn chiếm tỉ lệ cao (khối khám bệnh chiếm 29,1%; khối điều trị chiếm 29,5%; trung bình toàn bệnh viện chiếm 29,3%).

- Sự hài lòng của người bệnh với điều dưỡng tại Khoa Khám bệnh: rất hài lòng 45,6%, hài lòng 50%, không hài lòng 4,4%; tại khối điều trị: rất hài lòng 22%, hài lòng 77,6%, không hài lòng 0,4%.

Từ khóa: Quy chế giao tiếp của điều dưỡng, thực trạng.

ABSTRACT: A prospective, cross-sectional study on the 500 patients, who had examined and treated at the Military hospital 87 from August 2015 to April 2016. The results showed that:

- The practice of communicative regulations of nursing with the patients between two blocks: medical examination unit and treatment block relatively equal. At the medical examination unit: the average of good and excellence accounted for 70.88%; at the treatment block: the average of good and excellence accounted for 70.48%; the average of the whole hospital reached 70.68%. The practice of communicative regulations of poor also accounted for a high proportion (medical examination unit - 29.1%, treatment block - 29.5% and the average of the whole hospital - 29.3%).

- The satisfaction level of patients with nursing at the Department of medical examination: very satisfied 45.6%, satisfied 50%, dissatisfied 4.4%; at the treatment block: very satisfied 22%, satisfied 77.6%, dissatisfied 0.4%.

Keywords: Nursing communicative regulations, real situation.

Chịu trách nhiệm nội dung: CNDD. Lê Bá Vĩnh, Email: thuoctayvinhhuong@gmail.com

Ngày nhận bài: 15/11/2017; mời phản biện khoa học: 15/12/2017; chấp nhận đăng: 03/01/2018.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ.

Tại các bệnh viện, điều dưỡng là những nhân viên y tế đầu tiên tiếp xúc với người bệnh (NB), cũng là người theo dõi, chăm sóc trong suốt quá trình NB khám chữa bệnh, cho tới khi ra viện. Ngoài phẩm chất đạo đức và năng lực chuyên môn, việc thực hành giao tiếp của điều dưỡng với NB là rất quan trọng, góp phần quyết định đến chất lượng thu dung, chăm sóc, điều trị; tạo nên uy tín của bệnh viện.

Giao tiếp là yếu tố ảnh hưởng không nhỏ đến sự hài lòng của NB. Theo nghiên cứu của Đinh Ngọc Toàn tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Ninh Bình, năm 2012, phần lớn NB đánh giá tốt và thấy hài

lòng với việc thực hiện quy chế giao tiếp của điều dưỡng, tỉ lệ hài lòng và rất hài lòng đạt trên 89%. Tuy nhiên, một số ít NB không hài lòng do điều dưỡng còn có thái độ chưa phù hợp khi trả lời các câu hỏi của NB; không giới thiệu hoặc giới thiệu không đầy đủ tên mình và nội quy của bệnh viện, của khoa điều trị; không chia sẻ, động viên khi NB lo sợ, đau đớn [3].

Nghiên cứu thực trạng giao tiếp của điều dưỡng tại Bệnh viện Bạch Mai, tháng 9/2004, Ngô Thị Ngoãn và cộng sự thấy đa số NB cho rằng thái độ của điều dưỡng đối với NB trong quá trình khám và nhập viện là chu đáo (82,7% trong tổng số 300 phiếu), song vẫn còn một số NB cho rằng thái độ

giao tiếp của điều dưỡng bình thường (17%) hoặc thờ ơ lạnh nhạt (0,3%).

Cabe M (2004) nghiên cứu về giao tiếp giữa điều dưỡng và NB dựa trên những trải nghiệm của NB cho thấy, có 4 chủ đề liên quan tới việc giao tiếp giữa điều dưỡng và NB, đó là: sự thiếu thông tin, sự quan tâm, sự cảm thông và thái độ thân thiện của điều dưỡng với NB. Nghiên cứu cũng chỉ ra rằng, có sự ảnh hưởng lớn từ mô hình chăm sóc đến sự giao tiếp của điều dưỡng với NB.

Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm khảo sát thực trạng thực hành quy chế giao tiếp của điều dưỡng với NB; đánh giá sự hài lòng của NB đối với điều dưỡng trong suốt quá trình đến khám và điều trị tại Bệnh viện Quân y 87; từ đó, đề xuất các giải pháp nâng cao kỹ năng giao tiếp của điều dưỡng với NB.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

500 NB, bao gồm 250 người được khám tại Khoa Khám bệnh và 250 người được thu dung điều trị ít nhất 3 ngày, tại các khoa lâm sàng của Bệnh viện Quân y 87, từ tháng 8/2015 đến tháng 4/2016.

Loại trừ những NB không có khả năng ngôn ngữ và hành vi trả lời câu hỏi; NB dưới 18 tuổi; NB là người nước ngoài.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

- Thiết kế nghiên cứu: mô tả, cắt ngang.
- Phương tiện và dụng cụ nghiên cứu: sử dụng bộ câu hỏi điều tra theo mục đích nghiên cứu.
- Các bước tiến hành:
 - + Tiến hành phát phiếu khảo sát.
 - + Thu phiếu khảo sát, tổng hợp kết quả, xử lý số liệu, đánh giá kết quả.
- Chỉ tiêu đánh giá: dựa theo tiêu chuẩn quy định tại Thông tư số 07/2014-BYT của Bộ Y tế.
- + Đánh giá chất lượng phục vụ của điều dưỡng viên khi NB đến Khoa Khám bệnh.

3.2. Đánh giá chất lượng phục vụ NB của điều dưỡng:

3.2.1. Đánh giá chất lượng phục vụ khi NB đến Khoa Khám bệnh (n = 250):

Các tiêu chí đánh giá		Số lượng	Tỉ lệ %
Điều dưỡng chủ động tiếp đón với thái độ niềm nở và sẵn sàng giúp đỡ	Có	229	91,6
	Không	21	8,4

+ Đánh giá chất lượng phục vụ của điều dưỡng viên khi NB vào các khoa lâm sàng.

+ Đánh giá chất lượng phục vụ của điều dưỡng khi NB điều trị tại các khoa lâm sàng.

+ Đánh giá chất lượng phục vụ của điều dưỡng khi cho NB dùng thuốc và làm các thủ thuật.

+ Đánh giá sự hài lòng của NB về thái độ và cách chăm sóc của điều dưỡng viên.

- Phương pháp xử lý số liệu: theo phương pháp thống kê y học.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.

3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu:

3.1.1. Phân bố NB theo tuổi (n = 500):

Tuổi	Số lượng	Tỉ lệ %
Từ 18-25	191	38,2
Từ 26-45	182	36,4
Từ 46-65	84	16,8
Trên 65	43	8,6

3.1.2. Phân bố NB theo giới tính (n = 500):

Giới tính	Số lượng	Tỉ lệ %
Nam	285	57
Nữ	215	43

3.1.3. Phân bố NB theo diện đối tượng phục vụ (n = 500):

Đối tượng NB	Số lượng	Tỉ lệ %
Quân nhân tại ngũ	204	40,8
Bảo hiểm y tế	250	50
Dịch vụ y tế	46	9,2

3.1.4. Phân bố NB theo nghề nghiệp (n = 500):

Nghề nghiệp	Số lượng	Tỉ lệ %
Quân nhân tại ngũ	204	40,8
Nông dân, ngư dân	97	19,4
Công nhân	139	27,8
Công chức	28	5,6
Hưu trí	13	2,6
Lao động tự do	19	3,8

Các tiêu chí đánh giá		Số lượng	Tỉ lệ %
Điều dưỡng trả lời đầy đủ các câu hỏi của NB	Có đầy đủ	218	87,2
	Không đầy đủ	32	12,8
	Không trả lời	0	0
Thái độ của điều dưỡng khi trả lời các câu hỏi của NB	Ân cần, quan tâm, lịch sự	130	52
	Cáu gắt, không nhiệt tình	18	7,2
	Bình thường	102	40,8
NB được điều dưỡng hướng dẫn làm thủ tục khám bệnh, nhập viện	Đầy đủ	207	82,8
	Chưa đầy đủ	43	17,2
	Không hướng dẫn	0	0

Trung bình các tiêu chí khảo sát được đánh giá tốt và rất tốt chiếm 70,88%.

3.2.2. Đánh giá chất lượng phục vụ khi NB vào điều trị tại các khoa lâm sàng (n = 250):

Các tiêu chí đánh giá		Số lượng	Tỉ lệ %
Điều dưỡng tiếp nhận và xếp giường ngay khi NB vào khoa điều trị	Rất tốt	119	47,6
	Tốt	124	49,6
	Trung bình	7	2,8
Điều dưỡng giới thiệu các quy định cụ thể của bệnh viện, của khoa	Đầy đủ	203	81,2
	Chưa đầy đủ	42	16,8
	Không giới thiệu	5	2
Điều dưỡng phụ trách giới thiệu tên và chức danh, thăm hỏi, làm quen với NB khi vào khoa điều trị	Đầy đủ	185	74
	Chưa đầy đủ	55	22
	Không giới thiệu	10	4

Trung bình các tiêu chí khảo sát được đánh giá tốt và rất tốt chiếm 68,24%.

3.2.3. Đánh giá chất lượng phục vụ khi NB điều trị tại các khoa lâm sàng (n = 250):

Các tiêu chí đánh giá		Số lượng	Tỉ lệ %
Điều dưỡng xưng hô lịch sự, phù hợp với tuổi hoặc quan hệ xã hội	Rất tốt	61	24,4
	Tốt	178	71,2
	Chưa tốt	09	3,6
	Không xưng hô	02	0,8
Điều dưỡng phụ trách giáo dục sức khỏe	Có, rất đầy đủ	104	41,6
	Có, chưa đầy đủ	103	41,2
	Không thực hiện	43	17,2
Hướng dẫn NB thực hiện chế độ điều trị, chăm sóc	Có	230	92
	Không thực hiện	20	8,0
Điều dưỡng trực ngoài giờ hành chính có mặt ngay tại giường bệnh khi được NB hoặc người nhà NB gọi	Có	248	99,2
	Không có mặt	2	0,8
Điều dưỡng giải quyết kịp thời các vấn đề chuyên môn cần thiết khi được yêu cầu như thay dịch truyền, đo huyết áp, lấy nhiệt độ...	Rất tốt	193	77,2
	Tốt	45	18
	Chưa tốt	12	4,8
Điều dưỡng có những cử chỉ, lời nói thể hiện sự gợi ý nhận tiền, quà biếu của người bệnh	Không	240	96
	Có	10	4

Trung bình các tiêu chí khảo sát được đánh giá tốt và rất tốt chiếm 64,95%.

3.2.4. *Đánh giá chất lượng phục vụ khi cho NB dùng thuốc và làm các thủ thuật tại các khoa lâm sàng (n = 250):*

Các tiêu chí đánh giá		Số lượng	Tỉ lệ (%)
Điều dưỡng hướng dẫn cho NB cách dùng thuốc, những vấn đề cần theo dõi và chú ý trong quá trình dùng thuốc	Có, rất đầy đủ	157	62,8
	Có, chưa đầy đủ	88	35,2
	Không	5	2,0
Điều dưỡng công khai số lượng thuốc, loại thuốc dùng cho NB mỗi lần và hằng ngày	Có, rất đầy đủ	142	56,8
	Có, chưa đầy đủ	96	38,4
	Không	12	4,8
Điều dưỡng thông báo và hướng dẫn những điều cần thiết trước khi làm thủ thuật	Có	226	90,4
	Không	24	9,6
Điều dưỡng giải thích cho NB và người nhà khả năng rủi ro có thể xảy ra khi làm thủ thuật	Có	240	96
	Không	10	4,0
Thái độ của điều dưỡng khi NB lo sợ, đau đớn	Cảm thông, động viên	213	85,2
	Thờ ơ, lạnh nhạt	0	0
	Không tỏ thái độ	37	14,8

Trung bình các chỉ tiêu khảo sát được đánh giá tốt và rất tốt chiếm 78,24%.

3.2.5. *Thực trạng thực hành quy chế giao tiếp của điều dưỡng đối với NB.*

Nội dung	Rất tốt và tốt	Chưa tốt
Tại Khoa Khám bệnh	70,88%	29,1%
Tại các khoa lâm sàng	70,48%	29,5%
Trung bình toàn bệnh viện	70,68%	29,3%

3.2.6. *Đánh giá sự hài lòng của NB về thái độ, cách chăm sóc NB của điều dưỡng:*

Nội dung	Rất hài lòng	Hài lòng	Chưa hài lòng
Tại Khoa Khám bệnh (n = 250)	114 (45,6%)	125 (50%)	11 (4,4%)
Tại các khoa lâm sàng (n = 250)	55 (22%)	194 (77,6%)	1 (0,4%)

4. BÀN LUẬN.

4.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu:

Trong số 500 NB được khảo sát, nam giới chiếm 57%, nữ giới chiếm 43%. Về tuổi, có hai nhóm tuổi 18-25 và 26-45 chiếm tỉ lệ cao nhất (38,5% và 36,4%), nhóm tuổi trên 65 chiếm 8,6%.

4.2. Đánh giá chất lượng phục vụ NB của điều dưỡng viên:

Tại Khoa Khám bệnh, kết quả tương đối khả quan. Hầu hết các tiêu chí tốt đều đạt gần 80%, tuy nhiên thái độ ân cần, quan tâm, lịch sự của nhân viên y tế khi trả lời các câu hỏi của NB chỉ đạt 50%, trong khi đó thái độ bình thường là 40,8% và vẫn còn tới 7,2% cáu gắt, không nhiệt tình với NB. Các tiêu chí không đạt chiếm tỉ lệ nhỏ (từ 7,2-8,4%), nhưng lại ảnh hưởng rất lớn tới sự hài lòng của NB cũng như uy tín của bệnh viện. Điều này cần được khắc phục sớm và triệt để, từ đó, tạo sự hài lòng cho thương bệnh binh và nhân dân tới khám, điều trị tại bệnh viện, cũng như thực hiện tốt bộ quy tắc

ứng xử đang được bệnh viện áp dụng theo Thông tư 07/2014-BYT.

Khi NB vào các khoa lâm sàng điều trị, việc giới thiệu chưa đầy đủ và không giới thiệu các nội quy, quy định của bệnh viện, của khoa còn ở mức cao (16,8%). Điều dưỡng phụ trách giới thiệu tên và chức danh, thăm hỏi làm quen với NB chưa đầy đủ chiếm 22%, không giới thiệu chiếm 4%. Điều này cần được khắc phục ngay để tạo nên sự gần gũi giữa điều dưỡng với thương bệnh binh và nhân dân, góp phần vào sự hài lòng của NB.

Khi NB điều trị tại các khoa lâm sàng, điều dưỡng tiếp xúc đều xưng hô tốt và rất tốt ở mức cao (95,6%). Tuy nhiên, vẫn còn điều dưỡng chưa thật sự chú trọng cách xưng hô với NB (xưng hô chưa tốt chiếm 3,6%, không xưng hô 0,8%), tạo cho NB có ấn tượng không tốt. Phần lớn NB đang điều trị tại các khoa được giáo dục sức khỏe, hướng dẫn thực hiện chế độ điều trị, chăm sóc, được giải quyết kịp thời các vấn đề chuyên môn.

Tuy nhiên, vẫn có đánh giá thấp như giáo dục sức khỏe chưa đầy đủ chiếm 41,2%, không giáo dục sức khỏe 17,2%. Điều này có thể được lý giải là do nhân lực điều dưỡng phục vụ còn thiếu, khối lượng công việc lớn, mô hình chăm sóc lạc hậu (chăm sóc theo công việc), nên vẫn có một tỉ lệ không nhỏ NB chưa được quan tâm đầy đủ.

Đặc biệt vẫn có 4% NB cho rằng điều dưỡng có những cử chỉ, lời nói thể hiện sự gọi ý nhận tiền, quà biếu. Thực tế, có thể điều dưỡng không có chủ ý như vậy, nhưng những hành động, lời nói không tốt, sự khác biệt về văn hóa vùng miền sẽ làm cho NB hiểu sai vấn đề. Việc này cần được khắc phục triệt để trong thời gian sớm nhất.

Khi dùng thuốc và làm các thủ thuật, NB được công khai và hướng dẫn cách dùng thuốc đầy đủ đạt tỉ lệ chưa cao (56,8% và 62,8%), không công khai và không hướng dẫn chiếm 2% và 4,8%. Số NB không được thông báo, hướng dẫn, giải thích trước khi làm thủ thuật chiếm 9,6%. Điều này dẫn tới sự hoài nghi, lo lắng, mất lòng tin ở NB. Có 14,8% NB cho rằng điều dưỡng không tỏ thái độ khi NB lo sợ, đau đớn. Kết quả này cho thấy vẫn còn những điều dưỡng chưa thực sự thấu hiểu, chia sẻ, cảm thông với NB, chưa xem nỗi đau của NB như chính nỗi đau của mình.

Về thái độ và cách chăm sóc của điều dưỡng, mức độ hài lòng và rất hài lòng của NB ở mức cao (các khoa điều trị: rất hài lòng 22%, hài lòng 77,6%; Khoa Khám bệnh: rất hài lòng 45,6%, hài lòng 50%). Mặc dù trung bình rất hài lòng và hài lòng cao, nhưng các tiêu chí đánh giá được nhận xét không đồng đều, có những yếu tố không đạt ở mức cao. Chưa hài lòng tại Khoa Khám bệnh và các khoa điều trị lần lượt là 4,4% và 0,4%. Sở dĩ có sự chênh lệch giữa hai khối là do khối khám bệnh thời gian ngắn, số khám bệnh đông, áp lực công việc lớn, dẫn tới việc giao tiếp của điều dưỡng với NB có phần còn hạn chế; ngược lại, khối điều trị, số lượng NB tại các khoa vừa phải, thời gian tiếp xúc giữa điều dưỡng và NB dài hơn, ít áp lực hơn, nên quá trình giao tiếp tốt hơn.

Từ kết quả trên, chúng tôi thiết nghĩ, để làm giảm sự đau đớn, lo lắng, khó chịu cho người bệnh, các điều dưỡng cần làm thật tốt khâu giải thích trước khi tiến hành thủ thuật cũng như làm các xét nghiệm, hướng dẫn tận tình và chu đáo, sớm và từng bước áp dụng mô hình chăm sóc "lấy NB làm trung tâm". Ngoài ra, cũng cần phải cải thiện thái độ, cách giao tiếp ứng xử để tạo sự hài lòng cao nhất cho NB tới khám, điều trị, từ đó tạo được lòng tin và uy tín của bệnh viện.

5. KẾT LUẬN.

Khảo sát 500 NB đến khám và điều trị tại Bệnh viện Quân y 87, từ tháng 8/2015 đến tháng 4/2016, chúng tôi rút ra kết luận:

- Đối với thực hành quy chế giao tiếp của điều dưỡng với NB:

+ Thực trạng thực hành quy chế giao tiếp của điều dưỡng với NB giữa hai khối khám bệnh và điều trị là tương đương nhau. Mức tốt và rất tốt của khối khám bệnh đạt 70,88%; của khối điều trị đạt 70,48%; trung bình toàn bệnh viện đạt 70,68%.

+ Thực hành quy chế giao tiếp ở mức chưa tốt còn chiếm tỉ lệ cao: khối khám bệnh chiếm 29,1%; khối điều trị chiếm 29,5%; trung bình toàn bệnh viện chiếm 29,3%.

- Đối với sự hài lòng của NB với điều dưỡng:

+ Tại Khoa Khám bệnh: rất hài lòng 45,6%; hài lòng 50%; không hài lòng 4,4%.

+ Khối điều trị: rất hài lòng 22%; hài lòng 77,6%; không hài lòng 0,4%.

Từ kết quả nghiên cứu này, chúng tôi kiến nghị:

- Chỉ huy các cấp tạo điều kiện cho đội ngũ điều dưỡng được học tập về kỹ năng giao tiếp, quy chế giao tiếp theo quy định; ngoài ra cần làm tốt công tác kiểm tra, giám sát công tác thực hiện chế độ bệnh viện, giám sát chặt chẽ việc thực hành chế độ giao tiếp trong điều trị, chăm sóc NB.

- Các điều dưỡng viên không ngừng học tập để nâng cao trình độ chuyên môn cũng như những kỹ năng ứng xử, giao tiếp; phải nắm chắc các chế độ quy định của bệnh viện, quy định của ngành, nhất là thực hiện tốt quy tắc ứng xử đã được ban hành.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Nguyễn Văn Lợi và cộng sự (2014), *Đánh giá thực trạng điều dưỡng và y đức tại Bệnh viện Quân y 6, Quân khu 2*.

2. Nguyễn Bá Quỳnh, Lê Minh Tuất (2013), *Đánh giá sự hài lòng của bệnh nhân đến khám tại Khoa Khám bệnh, Bệnh viện Quân y 87*.

3. Đinh Ngọc Toàn (2012), *Khảo sát thực trạng thực hành quy chế giao tiếp của điều dưỡng viên đối với NB tại Bệnh viện đa khoa tỉnh Ninh Bình*.

4. Thông tư số 07/2014/TT-BYT ngày 25 tháng 2 năm 2014 của Bộ Y tế ban hành Quy tắc ứng xử tại các cơ sở y tế.

5. Tài liệu Hội nghị khoa học điều dưỡng toàn quân năm 2014. □

LOUIS PASTEUR VÀ HỆ THỐNG CÁC VIỆN PASTEUR TRÊN THẾ GIỚI

ThS. BÙI THỊ HÀ
Viện Sử học

TÓM TẮT: Tên tuổi của Louis Pasteur (1822-1895) gắn liền với các công trình nghiên cứu về vi khuẩn, bệnh truyền nhiễm, vắc-xin và đặt nền móng cho ngành y sinh học hiện đại phát triển. Mỗi phát hiện của Louis Pasteur đều mở ra một lĩnh vực nghiên cứu mới, đi trước thời đại. Viện nghiên cứu dịch tễ học đầu tiên tại Paris mang tên ông - Viện Pasteur Paris - được xây dựng và khánh thành vào tháng 11/1888. Gặt hái được nhiều thành công trong lĩnh vực nghiên cứu khoa học và thực nghiệm dịch tễ, Viện Pasteur Paris sau đó đã phát triển thêm nhiều phòng thí nghiệm, viện nghiên cứu thực nghiệm mang tên Pasteur tại Pháp và nhiều quốc gia, vùng lãnh thổ khác trên toàn thế giới. Hệ thống các viện Pasteur trên toàn thế giới đã thực hiện thành công nhiều nghiên cứu phát minh và sản xuất các vắc-xin phòng, chống bệnh truyền nhiễm, cùng nền y tế thế giới góp phần kiểm soát nhiều bệnh nguy hiểm như dại, uốn ván, bạch hầu, bệnh lao, bại liệt, cúm, sốt vàng da.

Từ khóa: Louis Pasteur, vắc-xin, bệnh dại.

ABSTRACT: The name of Louis Pasteur (1822-1895) was associated with the scientific researches of bacteria, infectious diseases, vaccines and laid the foundations for the development of modern biomedical branch. Every discovery by Louis Pasteur opened up a new field of studies, was well in advance of the age. The first epidemiological research institute in Paris bears the name of Pasteur - the Paris Pasteur Institute, was built and inaugurated in November 1888. Achieved much success in the field of scientific researches and epidemiological experiments, the Paris Pasteur Institute had subsequently developed more laboratories and research institutes bore Pasteur in France and many other countries. other territories around the world. The system of Pasteur institutes around the world has successfully carried out many researches to invent and produce vaccines against infectious diseases and together with the world's health, contributing to the control of many dangerous diseases such as rabies, tetanus, diphtheria, tuberculosis, polio, influenza, leptospirosis.

Keywords: Louis Pasteur, vaccines, rabies.

Chịu trách nhiệm nội dung: ThS. Bùi Thị Hà, Email: habuivsh@gmail.com

Ngày nhận bài: 03/4/2017; chấp nhận đăng: 30/5/2018.

1. VÀI NÉT VỀ TIỂU SỬ LOUIS PASTEUR.

Louis Pasteur sinh ngày 27/12/1822, tại vùng Dole (Cộng hòa Pháp) và bắt đầu đi học tại Arbois. Là người có năng khiếu nghệ thuật, nhưng Louis Pasteur lại muốn dấn thân vào sự nghiệp nghiên cứu khoa học cơ bản. Hoạt động nghiên cứu khoa học của Louis Pasteur có thể chia thành 3 thời kỳ (từ 1847-1862, từ 1862-1877 và từ 1877-1887), gắn liền với những dấu mốc quan trọng trong sự nghiệp của ông.

Ngay từ khi bước chân vào giảng đường Trường Sư phạm Paris (École normale supérieure), Louis Pasteur đã bắt đầu việc học tập và nghiên cứu hóa học. Ông chứng minh phân tử giống hệt nhau và có thể tồn tại như hình ảnh trong gương. Ông phát hiện thực phẩm hỏng do nhiễm vi khuẩn trong không khí và vi khuẩn này có thể gây bệnh. Louis Pasteur nhận thấy nguyên nhân khiến rượu vang của nước Pháp bị hỏng là do vi khuẩn gây ra và nếu làm nóng rượu đến 55°C, vi khuẩn sẽ bị tiêu diệt mà không làm hỏng mùi vị rượu. Luận cứ khoa học này đã làm thay đổi tư duy của nhân loại về ngành

vi sinh học hiện đại, góp phần bảo quản thực phẩm và là tiền đề tạo nên phương pháp tiệt trùng trong y học cũng như ngành công nghiệp thực phẩm sau này [1]. Sau rượu vang, Louis Pasteur phát hiện tằm bị bệnh do ký sinh trùng. Ông khuyên những người nuôi tằm nên cách ly, loại bỏ những cá thể mang bệnh. Phát hiện này đã góp phần tăng năng suất, giảm thiểu những rủi ro trong sản xuất, tạo nên bước đột phá mới cho nền kinh tế Pháp lúc bấy giờ [2]. Nhờ những đóng góp và thành tựu trong nghiên cứu khoa học, ngày 8/12/1862, ông trở thành thành viên chính thức của Viện Hàn lâm khoa học Pháp [3].

Vào giữa thế kỷ XIX, một số căn bệnh truyền nhiễm đã cướp đi sinh mạng của nhiều người dân châu Âu, trong đó có 3 cô con gái của Louis Pasteur. Đau đớn trước những mất mát trong cuộc sống và áp lực công việc, ông bị đột quỵ, dẫn đến liệt nửa cơ thể bên trái. Bị kịch gia đình trở thành động lực để ông bắt đầu cuộc chiến chống lại bệnh truyền nhiễm. Những công trình nghiên cứu của Louis Pasteur có thể kể đến như nghiên cứu về

rượu vang (năm 1866), về giấm (năm 1868), về bệnh tằm tơ (năm 1870), một số phản ánh về khoa học Pháp (năm 1871), những nghiên cứu về bia (năm 1876), tổ chức vi sinh vật cùng vai trò của chúng trong việc lên men, thối rữa, và nhiễm trùng (năm 1878)... Năm 1885, Louis Pasteur nhận ra khi truyền một mầm bệnh yếu vào cơ thể động vật thì có thể giúp chúng tăng cường miễn dịch. Từ đó, ông tìm ra được vắc-xin phòng ngừa bệnh dại, một trong những căn bệnh nguy hiểm nhất thời bấy giờ. Có thể nói, tên tuổi của Louis Pasteur gắn liền với các công trình nghiên cứu về vi khuẩn, bệnh truyền nhiễm và vắc-xin, đặt nền móng cho ngành y sinh học hiện đại phát triển. Mỗi phát hiện của ông đều mở ra một lĩnh vực nghiên cứu mới, đi trước thời đại.

Ngoài những đóng góp trong lĩnh vực nghiên cứu, Louis Pasteur còn tham gia hoạt động giảng dạy và đã tạo ra một thế hệ các nhà khoa học lớn nối tiếp ông, như Renoux (tìm ra thuốc chữa bệnh bạch cầu), Laveran (tìm ra vi sinh vật gây bệnh sốt rét từ muỗi Anophen), Alexandre Yersin (tìm ra vi khuẩn dịch hạch), Albert Calmette (tìm ra thuốc chữa rắn độc cắn) [4]... Sau này, những học trò của Louis Pasteur đều trở thành những “nhà Pasteur” nổi tiếng, đóng góp cho sự phát triển của ngành dịch tễ nước Pháp và nền y học hiện đại trên toàn thế giới.

Suốt cuộc đời hiến thân cho khoa học, Louis Pasteur luôn tâm niệm rằng: “Tôi mong các bạn dành sự quan tâm cho những lãnh địa thiêng liêng rất nhạy cảm có tên là phòng thí nghiệm... Nơi đây, loài người sẽ học cách đọc được sự phát triển và sự hài hòa cá nhân trong những công việc của thiên nhiên. Trong khi đó, công việc của chính loài người lại thường là man rợ, cuồng tín và phá hoại”. Khi nhận xét về ông, có người đã viết rằng “Louis Pasteur không chỉ là người thức tỉnh ý nghĩ mà còn kích thích những điều lớn lao. Không có ông ấy, mọi thứ đều trở nên lỗi thời và già nua”. [2]

Có thể nói, Louis Pasteur đã tạo ra những nền tảng cơ bản cho sự phát triển của ngành dịch tễ học ở Pháp cuối thế kỷ XIX. Những thành quả nghiên cứu của ông đã đặt nền móng cho ngành dịch tễ ở các nước thuộc địa phát triển, là cơ sở của các chuyên ngành y tế dự phòng và y tế cộng đồng ngày nay.

2. VIỆN PASTEUR PARIS VÀ HỆ THỐNG VIỆN PASTEUR NGOÀI NƯỚC PHÁP.

Vào cuối thế kỷ XIX, bệnh dại là một căn bệnh chưa có phương thuốc chữa trị và dự phòng. Các bác sĩ thời đó chỉ biết dùng một loại axit mạnh đổ vào vết thương, nhưng cách chữa này không hiệu quả, bệnh nhân phải chịu những cơn đau đớn rồi tử vong. Louis Pasteur là người đầu tiên tiến hành

những cuộc thử nghiệm cách điều trị và dự phòng bệnh dại. Ông cho rằng có thể phòng ngừa cho một người trước khi bị chó dại cắn, nhưng sau khi người đó đã bị nhiễm độc vì bệnh dại, thì mọi cách cách điều trị đều không còn hữu hiệu. Pasteur nghiên cứu và tìm ra cách lấy virút dại từ tủy sống của chó bị dại, rồi tiêm một hàm lượng vừa đủ cho con vật bị bệnh để cơ thể chúng tự sinh ra kháng thể tự nhiên chống lại virút gây bệnh. Các thử nghiệm này được ông xúc tiến liên tục. Tháng 5/1884, một ủy ban phụ trách kiểm soát theo dõi công trình nghiên cứu trên đã được thành lập. Ngày 6/7/1885, chú bé chăn cừu Joseph Meister bị chó dại cắn 14 vết ở chân, đùi và tay. Bằng phương pháp lấy virút dại cấy từ tủy sống chó tiêm vào cơ thể cậu bé, Louis Pasteur đã cứu được Joseph Meister thoát khỏi thần chết. Liều vắc-xin đầu tiên chống bệnh dại này đã khiến nước Pháp và cả thế giới biết đến Louis Pasteur. Ngày 14/10/1885, J.B Jupille cũng bị chó dại cắn, được đưa đến viện Pasteur và đã khỏi bệnh. Sau Meister và Jupille, những người bị chó cắn từ nhiều vùng ở nước Pháp, Mỹ, Nga, Algeria, Phần Lan, Hungari cũng đã chuyển đến khoa dại ở trường Vauquelin (Pháp) để chữa trị theo phương pháp của Louis Pasteur. Đến ngày 12/4/1886, đã có 722 người được chữa khỏi hoàn toàn sau khi bị nhiễm virút bệnh dại, chỉ có 4 ca tử vong vì đến quá chậm. Với việc chữa bệnh dại thành công, Louis Pasteur đã mở ra phương pháp lấy huyết thanh trâu, bò, tủy sống của chó và các động vật khác để điều chế vắc-xin, tiêm cho người và súc vật để tạo ra sức miễn dịch chống lại bệnh truyền nhiễm. Phương pháp này được đặt theo tên người phát hiện ra nó - phương pháp Pasteur. Từng bước, phương pháp Pasteur được nhân rộng ra khắp châu Âu, đến các thuộc địa của Pháp và đến mọi nơi trên toàn thế giới từ cuối thế kỷ XIX trở đi.

Sau khi Louis Pasteur cho công bố kết quả các công trình nghiên cứu và các cuộc thử nghiệm của ông về căn bệnh dại, tháng 3/1886, Viện Hàn lâm khoa học Pháp bắt đầu vận động để gây quỹ thành lập một viện nghiên cứu chuyên về các bệnh truyền nhiễm, tiến hành các nghiên cứu chế tạo vắc-xin và bảo đảm các chiến dịch tiêm chủng cho đại chúng để chống lại các bệnh truyền nhiễm. Năm 1887, Louis Pasteur phát động phong trào quyên góp với mong muốn chung tay lập ra một cơ sở nghiên cứu và sản xuất vắc-xin đầu tiên cho nước Pháp. Ngày 04/6/1887, mong ước của Louis Pasteur trở thành hiện thực khi Tổng thống Pháp Sadi Carnot ký sắc lệnh cho xây dựng viện nghiên cứu dịch tễ học đầu tiên tại Paris mang tên ông. Viện Pasteur Paris được khánh thành vào ngày 14/11/1888. Khi được mời đến dự lễ khánh thành những phòng thí nghiệm mới của viện Pasteur Paris, tổng thống Cộng hòa Pháp Sadi Carnot đã

nói với Louis Pasteur: “Tôi sẽ luôn nhớ điều này, rằng viện nghiên cứu của ngài sẽ luôn là niềm vinh dự của nước Pháp” [3].

Louis Pasteur mong muốn viện Pasteur sẽ tạo môi trường thuận lợi để Louis Pasteur mở rộng sản xuất vắc-xin ngừa bệnh dại, phát triển hoạt động nghiên cứu bệnh lây, tuyên truyền những kiến thức mang tính giải pháp cho cộng đồng. Theo tinh thần đó, nhiệm vụ của viện Pasteur Paris bao gồm:

1. Nghiên cứu khoa học, y học, đặc biệt là lĩnh vực các bệnh nhiễm trùng.

2. Y tế công cộng, giám sát sức khỏe và dịch tễ (épidémiologique).

3. Tổ chức các trung tâm thống kê sinh học, các phòng thí nghiệm vệ sinh thực phẩm và môi trường, trung tâm vắc-xin, phòng khám chuyên khoa.

4. Đào tạo trong lĩnh vực khoa học và kỹ thuật, trên phạm vi khu vực và quốc tế.

Louis Pasteur đã quy tụ về viện những nhà nghiên cứu vừa có tài, vừa đam mê và luôn tuân thủ phương pháp làm việc đặc biệt, dựa trên hai nguyên tắc cơ bản là tính chính xác và tính thử nghiệm, như Émile Duclaux, Elie Metchnikoff, Charles Chamberland, Émile Roux cộng tác trong môn vi sinh vật, hay bác sĩ Joseph Grancher để chung tay cùng đẩy lùi bệnh dại. Ngay từ khi mới thành lập, viện Pasteur Paris gồm hai ban là ban khoa học và ban thực nghiệm. Ban thực nghiệm được điều hành bởi Grancher và Chambeland, là hai bác sĩ chuyên về điều chế vắc-xin chữa bệnh dại do động vật cắn. Ban khoa học được chỉ đạo bởi 3 bác sĩ là Duclaux (chuyên nghiên cứu về hóa sinh), Metchnikoff (chuyên nghiên cứu về miễn dịch học) và Roux (chuyên nghiên cứu và giảng dạy vi sinh vật, nổi tiếng với công trình “Tập bài giảng kỹ thuật vi sinh” - giảng dạy cho học sinh tại tất cả các nước châu Âu). Hai ban này được chia thành 5 phòng thí nghiệm, nhân sự gồm có 5 trưởng phòng, 14 điều chế viên. Năm 1910, viện Pasteur Paris thành lập ra bệnh viện Pasteur ngay tại Paris với những khoa khám bệnh, gồm 120 giường, chuyên khám chữa các bệnh lây theo phương pháp của Pasteur [5].

Louis Pasteur luôn chủ trương đưa viện Pasteur Paris trở thành một trung tâm nghiên cứu và giảng dạy đa khoa cho toàn nước Pháp, tập trung vào các nghiên cứu về sinh học, vi sinh vật, dịch bệnh và vắc-xin. Trong hơn một thế kỷ, viện Pasteur Paris đã đi đầu trong cuộc chiến chống bệnh truyền nhiễm, trên cả lĩnh vực nghiên cứu và thực nghiệm. Nhiều công trình nghiên cứu khoa học uy tín của viện đã góp phần dự phòng và đẩy lùi được nhiều bệnh dịch lớn, như phát hiện ra vắc-xin chủng ngừa bệnh dại của Louis Pasteur (1885), nghiên cứu về sự viêm và miễn dịch của Elie Metchnikoff (1889),

các nhà khoa học Emilie Roux, Louis Martin và Auguste Chaillou tìm ra cách chữa bệnh bạch hầu theo liệu pháp huyết thanh (1894) [1], cơ chế vận hành hệ thống miễn dịch có liên quan đến kháng thể và cơ chế hoạt động bổ sung bởi Jules Bordet (1896), bác sĩ Alphonse Laveran đạt giải Nobel y học nhờ phát hiện ra loại ký sinh trùng gây bệnh sốt rét (1907), 8 nhà khoa học của viện Pasteur Paris đã được trao giải Nobel sinh lý và y khoa (1908).

Mùa thu năm 1914, khi chiến tranh thế giới thứ nhất nổ ra, các quân nhân của Pháp đều được tiêm chủng ngừa bệnh thương hàn bằng vắc-xin của viện Pasteur Paris. Có lần, chỉ trong 3 tháng, viện Pasteur Paris đã sản xuất và cung cấp đủ 10.000 túi đựng huyết thanh chẩn đoán, 680.000 liều vắc-xin theo yêu cầu. Viện cũng cung cấp 860.000 liều vắc-xin ngừa thương hàn T.A.B cho quân đội Pháp, 370.000 liều cho quân đội Ý, 142.000 liều cho Séc-bi, 22.000 liều cho quân đội Hoa Kỳ, cung cấp 1,2 triệu liều malleine chống lại bệnh loét mũi truyền nhiễm của ngựa cho các phòng thú y của quân đội. Vào giai đoạn cuối của cuộc chiến tranh thế giới thứ nhất, viện Pasteur Paris đã sản xuất 6 triệu liều Tétanos phòng bệnh uốn ván, trong đó có 3,7 triệu liều miễn phí cho quân đội và cứu trợ y tế cho dân chúng Ý, Hoa Kỳ, Bỉ, Rumania, Séc-bi. Áp dụng các biện pháp ngừa sốt rét của viện Pasteur Paris, bác sĩ Sergent đã điều trị và phòng ngừa thành công bệnh sốt rét, căn bệnh hoành hành trong quân đội ở mặt trận phía Đông, giảm 60.000 trường hợp sốt rét vào năm 1916 còn 8.000 trường hợp vào năm 1918. Tháng 3 và tháng 4/1918, trong khi đang bị quân đội Đức tấn công, năng suất sản xuất huyết thanh Tétanos của viện vẫn đạt 20.000 lọ mỗi ngày. Viện cũng cung cấp 518.000 lọ huyết thanh ngừa bệnh lý, 390.000 lọ huyết thanh ngừa viêm màng não tủy, huyết thanh ngừa nọc độc rắn [5]. Ngoài ra, viện Pasteur Paris còn chế tạo các công cụ, thiết bị y tế cho các bệnh viện, trạm cứu thương và các cơ sở y tế tại Pháp.

Đến năm 1922, số phòng thí nghiệm của viện Pasteur Paris đã nâng lên thành 22, với 70 viên chức gồm các trưởng phòng, các điều chế viên và các trợ lý [5]. Các phòng thí nghiệm này gồm có: Phòng thí nghiệm bệnh dại (từ 1886-1949 đã chữa khỏi cho 54.371 người bệnh); những phòng thí nghiệm điều chế vắc-xin cho người, chuẩn bị tất cả những vắc-xin cần thiết cho y tế dự phòng; Phòng thí nghiệm vắc-xin thú y; Phòng thí nghiệm vắc-xin giải độc tố anatoxine ngừa bệnh lý; Phòng thí nghiệm độc tố và giải độc tố hoại thư; Phòng thí nghiệm chống lao BCG; Phòng thí nghiệm vắc-xin Laroche-Beaulieu. Sau này, một số viện Pasteur khác cũng được lập ra ở các tỉnh của Pháp như viện Pasteur Lille đặt tại thành phố cùng tên, viện

Pasteur Cayenne, đặt tại Guyane, viện Pasteur Point à Pitre đặt tại Guadeloupe...

Sau chiến tranh thế giới thứ nhất, viện Pasteur Paris tiếp tục gặt hái nhiều thành công trong lĩnh vực nghiên cứu khoa học và thực nghiệm dịch tễ như: phát hiện vắc-xin BCG điều trị bệnh lao (1921); phát minh thuốc chủng ngừa sốt vàng da (1932); Jacques, Thérèse Tréfouel và Federico Nitti phát hiện ra tác dụng kháng khuẩn của nhóm thuốc Sulfamide (1936) [6]. Sau này, viện có thêm những thành tựu mới như phát minh thuốc chủng ngừa bệnh bại liệt, giải Nobel y học được trao cho phát hiện căn bệnh HIV (các nhà khoa học FBarre Sinoussi, LMontagnier và cộng sự tại viện Pasteur Paris đã lần đầu phát hiện virút gây bệnh từ những người bị sưng hạch lympho, virút liên quan đến bệnh bạch huyết, hay còn gọi là HIV-1), xác định những gen, nguyên nhân gây bệnh di truyền, giải mã vi khuẩn bệnh phong, xác định quá trình phát triển của virút chikungunya...

Nhà khoa học Louis Pasteur không chỉ sáng lập và góp phần duy trì hoạt động của viện Pasteur Paris mà còn là người truyền cảm hứng để lập ra hệ thống các viện Pasteur ở ngoài nước Pháp. Louis Pasteur đã nghĩ đến việc cử người của viện tỏa ra các vùng lãnh thổ và các nước khác, thành lập các viện Pasteur trực thuộc, với mục đích là thực hiện những phát minh trong nghiên cứu, sản xuất một số loại vắc-xin phòng, chống bệnh truyền nhiễm, đặc biệt là bệnh dại và một số mầm bệnh phát triển ở xứ nhiệt đới như Đông Dương, châu Phi; phổ biến uy tín của viện Pasteur Paris và ảnh hưởng của y học Pháp ra toàn thế giới. Đồng thời, hỗ trợ phòng dịch, bảo đảm sức khỏe và chữa bệnh cho viên chức quân đội Pháp tại các thuộc địa. Chủ trương này nhanh chóng nhận được sự đồng thuận của chính phủ Pháp. Từ đó, mạng lưới các viện Pasteur tại các vùng lãnh thổ bên ngoài nước Pháp bắt đầu được hình thành. Tại châu Âu, viện có 6 cơ quan trực thuộc ở Lille (Pháp), Hellenique (Hy Lạp), Cantacuzène (Rumanie), Stefan Angeloff (Bungari), Cenci Bolognetti Rome (Ý), Saint-Petersbourg (Nga). Tại Trung Đông, viện có 1 chi nhánh ở Iran. Tại châu Phi, viện có 9 chi nhánh phân bố tại Angiêri, Maroc, Tunisie, Bangui, Côte d'Ivoire, Dakar, Cameroun, Niger, Madagascar. Viện Pasteur Tunisie thành lập năm 1893, khởi điểm là phòng thí nghiệm nghiên cứu nông nghiệp và 1 trung tâm vắc-xin, dưới sự lãnh đạo của viện trưởng nổi tiếng Charles Nicolle, người từng đoạt giải Nobel về các công trình nghiên cứu khoa học, nhất là bệnh sốt chấy rận ngoại ban [5]. Tại châu Mỹ, viện Pasteur có 4 chi nhánh là viện nghiên cứu Armand Frappier (Laval, Canada), viện Pasteur Guadeloupe, viện Pasteur Guyane, viện Pasteur Montevideo Uruguay. Châu Á, Thái Bình Dương

là nơi có nhiều chi nhánh của viện nhất, với các cơ sở tại Campuchia, Hàn Quốc, Lào, Nouvelle-Calédonie, Hồng Kông, Thượng Hải, Sài Gòn, Nha Trang, Hà Nội, Đà Lạt (Việt Nam). Bên cạnh các viện nghiên cứu, hệ thống viện Pasteur này còn bao gồm các tổ chức, cơ quan nghiên cứu tương đương như viện Khoa học y tế công cộng Bỉ, Tổ chức Oswaldo Cruz (Braxin) [7]...

Theo thời gian, đã có những thay đổi nhất định trong hệ thống các viện Pasteur ngoài nước Pháp. Một số viện Pasteur đã chuyển sang hình thức khác, như viện Pasteur Lisboa, viện Pasteur Brazzaville (Công gô, 1908) đến năm 1958 trở thành Phòng thí nghiệm y tế quốc gia Công gô; viện Marchoux (1935) trở thành trung tâm nghiên cứu CNAM (Bamako)... Một số khác đã không còn hoạt động, như trung tâm Muraz (Bobo Dioulasso, Burkina Faso), viện Pasteur Thượng Hải (Trung Quốc), Phòng thí nghiệm vi sinh Huế (Việt Nam), viện Louis Malardé (Papeete), viện sinh học Altura (La Paz, Bolivie). Bên cạnh đó, có một sự biến đổi theo chiều ngược lại, là những cơ quan, trung tâm nghiên cứu khác lại chuyển thành viện Pasteur như Phòng thí nghiệm vi sinh Fort (Pháp, 1910) trở thành viện Pasteur Martinique năm 1938, Phòng thí nghiệm vi sinh Phnômpenh (1912) chuyển thành viện Pasteur Campuchia (bị phá hủy năm 1975), Phòng thí nghiệm vi sinh Pointe-à-Pitre (1924) trở thành viện Pasteur Guadeloupe (1948) [7]... Tuy có những thay đổi nhất định trong hoạt động và chức năng nhiệm vụ, nhưng các viện Pasteur ngoài nước Pháp và các tổ chức trực thuộc đều đã góp phần thúc đẩy sự phát triển của ngành y tế, dịch tễ ở chính nước sở tại nơi họ đứng chân, cũng như tuyên truyền mở rộng ảnh hưởng của viện Pasteur Paris và y học Pháp trong hệ thống thuộc địa và các nước khác trên thế giới.

Ngày nay, viện Pasteur Paris là một trong những trung tâm nghiên cứu hàng đầu thế giới với hơn 100 cơ sở nghiên cứu và gần 2.700 nhân viên, với gần 500 nhà khoa học thường trực và 600 nhà khoa học cộng tác từ 70 quốc gia mỗi năm. Viện Pasteur Paris cũng có mạng lưới toàn cầu với 24 viện nghiên cứu dành cho các vấn đề y tế ở các nước đang phát triển, 1 trung tâm nghiên cứu sau đại học và 1 đơn vị kiểm dịch y tế; hơn nữa số phòng thí nghiệm dành cho nghiên cứu các bệnh truyền nhiễm (AIDS, cúm, cúm gia cầm, viêm màng não, chikungunya, sốt rét...). Số phòng thí nghiệm còn lại dành cho nghiên cứu các bệnh có yếu tố di truyền (tự kỷ, điếc), bệnh suy thoái thần kinh, ung thư, nghiên cứu cơ bản về miễn dịch và sinh học...

3. MỘT VÀI NHẬN XÉT.

Ra đời và đã tồn tại suốt hơn một thế kỷ, viện Pasteur Paris đã thực hiện một khối lượng lớn các công trình nghiên cứu trong ngành dịch tễ và

y được thế giới. Đúng như mong muốn của người sáng lập, nhà bác học Louis Pasteur, viện Pasteur Paris là một tổ chức tư nhân, phi lợi nhuận, nơi dành cho các hoạt động nghiên cứu, sản xuất vắc-xin phòng ngừa bệnh truyền nhiễm, phổ biến các giải pháp phòng bệnh cho cộng đồng. Viện Pasteur Paris đã đưa những phát minh y học đến đại chúng, không chỉ tập trung vào những bệnh dịch tại Pháp, mà còn mở rộng hoạt động ra toàn thế giới, cùng nền y tế thế giới góp phần kiểm soát các bệnh truyền nhiễm nguy hiểm như dại, uốn ván, bạch hầu, bệnh lao, bại liệt, cúm, sốt vàng da... Viện Pasteur Paris vẫn giữ quan hệ khăng khít và có cơ chế phối hợp với tất cả các viện Pasteur trên thế giới nhằm cung cấp những thông tin, nghiên cứu về các loại bệnh và cùng nhau thúc đẩy công tác dịch tễ, y tế dự phòng, ngăn ngừa sự lan truyền các bệnh do virus hay vi khuẩn, những bệnh dịch mới đe dọa sức khỏe toàn cầu (như H5N1, virus chikungunya, SARS, HIV...). Trong hệ thống các viện Pasteur đã nêu, cho đến nay, vẫn còn nhiều viện Pasteur hoạt động và phát triển tại các quốc gia, trong đó có những nước từng là thuộc địa của Pháp. Điều đó chứng tỏ sự thành công của Louis Pasteur và viện Pasteur Paris trong việc mở rộng mô hình viện Pasteur ra các thuộc địa của Pháp và trên toàn thế giới.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Ch Goupillon (1923), *Louis Pasteur 1822-1895*, Imprimerie J.Viêt, Sài Gòn, 1923.
2. *L'institut Pasteur* - <https://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/notre-histoire>.
3. L Gallin (1935), "Pasteur (1822-1895)", *Bulletin de la Société d'enseignement mutuel du Ton kin*, tome XV, N°2.
4. Imprimerie Le-Van-Tan 130-138, Rue du Coton, Hanoi.
5. *L'institut Pasteur*, S.i:Sn, Tài liệu lưu trữ tại Thư viện Quốc gia.
6. *Les grandes découvertes* -
7. *Réseau international des instituts Pasteur*. □

NGHIÊN CỨU XÂY DỰNG KỸ THUẬT PCR CHẨN ĐOÁN *LEPTOSPIRA SPP.* ...

(Tiếp theo trang 35)

có 12 serovar gây bệnh phổ biến (tương ứng với các serovar lưu hành ở Việt Nam) và 12 serovar không gây bệnh, cùng 16 chủng của các loài vi khuẩn khác. Kết quả cho thấy, cặp mồi có độ đặc hiệu 100%. Phản ứng PCR đã được tối ưu hóa trên hai tham số chính là nhiệt độ bắt cặp và nồng độ $MgCl_2$. Kết quả, nhiệt độ bắt cặp tối ưu là $57^{\circ}C$ và nồng độ $MgCl_2$ là 2 mM (khuyến cáo của hãng QIAGEN là 1,5 mM). Ngưỡng phát hiện của phản ứng là 10^1 copies/ μ l; tương đương với khoảng 10^2 vi khuẩn/ml mẫu huyết thanh pha vi khuẩn ban đầu. Theo F merien thì nồng độ vi khuẩn trong máu, nước tiểu ở những ca bệnh nhiễm *Leptospira* có biểu hiện lâm sàng rõ rệt là $\geq 10^4$ vi khuẩn/ml. Như vậy, với ngưỡng phát hiện như trên, kỹ thuật PCR được xây dựng có thể phát hiện được vi khuẩn *Leptospira* trong máu, hoặc nước tiểu của tất cả ca bệnh lâm sàng, thậm chí còn phát hiện được ở giai đoạn trước khởi phát. Độ nhạy (93%) và độ đặc hiệu (100%) của phản ứng PCR tương đương với một số nghiên cứu trên thế giới (độ nhạy dao động từ 90-95%; độ đặc hiệu là 100%).

Nghiên cứu ứng dụng kỹ thuật PCR trong xét nghiệm phát hiện nhanh tác nhân gây bệnh nói chung và *Leptospira* nói riêng giúp tăng cường năng lực chẩn đoán sớm dịch bệnh trong quân đội. Mặt khác, kỹ thuật cũng mang tính khả thi cao do có thể tiết kiệm được giá thành so với các kỹ thuật như realtime PCR hoặc Nested PCR mà vẫn bảo đảm được độ nhạy và độ đặc hiệu dùng cho chẩn đoán.

5. KẾT LUẬN.

Xây dựng thành công kỹ thuật PCR chẩn đoán *Leptospira spp.* gây bệnh xoắn khuẩn vàng da trên người. Ngưỡng phát hiện của kỹ thuật là 10^1 copies/ μ l tương đương 10^2 CFU/ml. Độ nhạy PCR trên chủng vi khuẩn là 100%. Độ nhạy PCR trên mẫu huyết thanh của người có chứa vi khuẩn *Leptospira spp.* là 93%. Độ đặc hiệu đạt 100%.

Kỹ thuật có thể đáp ứng được yêu cầu xét nghiệm sàng lọc chẩn đoán sớm ca bệnh hoặc giám sát tỉ lệ lưu hành của xoắn khuẩn *Leptospira spp.*

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Nguyễn Hoàng Tuấn (2005), *Bệnh học truyền nhiễm*, NXB Y học, tr. 101-105.
2. Nguyễn Thái Sơn (2011), *Vi sinh vật y học*, Học viện Quân y, NXB Quân đội nhân dân, tr. 214-217.
3. Nông Văn Hải, Quyền Đình Thi (2008), *Những kỹ thuật PCR và ứng dụng trong phân tích DNA*, Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam, NXB Khoa học tự nhiên và công nghệ, tr. 15-82.
4. Ben Adler (2015), "Leptospira and Leptospirosis", *Microbiology an Immunology*, pp. 79 -81.
5. F merien, P amouriaux , P perolat, G baranton (2005), "Polymerase Chain Reaction for Detection of *Leptospira spp.* in Clinical Samples", *journal of clinical microbiology*, pp. 2219-24.
6. F Merien, D Portno, P Bourhy, F Charavay, A Berlioz-Arthaud, G Baranton (2005), "A rapid and quantitative method for the detection of *Leptospira* species in human leptospirosis", *FEMS Microbiology Letters*, 249, pp. 139-147. □

CUỘC CÁCH MẠNG CÔNG NGHIỆP LẦN THỨ TƯ VÀ NHỮNG ỨNG DỤNG TIỀM NĂNG TRONG Y HỌC

TS. NGUYỄN MẠNH CƯỜNG
Chủ nhiệm Khoa Vật lý y sinh,
Học viện Kỹ thuật Quân sự

TÓM TẮT: Nhân loại đang bước vào một cuộc cách mạng công nghiệp mới, có khả năng thay đổi cơ bản cả lối sống, phương pháp làm việc và cách thức giao tiếp - cuộc cách mạng công nghiệp lần thứ tư. Quy mô, phạm vi và sự phức tạp của lần chuyển đổi này không giống bất kỳ điều gì loài người đã từng trải qua. Nảy nở từ cuộc cách mạng công nghiệp trước đó, cuộc cách mạng công nghiệp lần thứ tư đã kết hợp các công nghệ lại với nhau, làm mờ đi ranh giới giữa vật lý, kỹ thuật số và sinh học, tạo nên hệ thống liên kết toàn cầu. Sự kết hợp giữa công nghệ kỹ thuật số (với những ứng dụng cốt lõi như dữ liệu lớn, trí tuệ nhân tạo, internet kết nối vạn vật), thành tựu của các lĩnh vực vật lý (với robot thế hệ mới, máy in 3D, xe tự lái, vật liệu mới, công nghệ nano) và công nghệ sinh học (với những đột phá về nông nghiệp, thủy sản, y dược, chế biến thực phẩm, bảo vệ môi trường) đã mở ra nhiều tiềm năng cho sự bứt phá ngoạn mục của các lĩnh vực y dược học.

Từ khóa: Cách mạng công nghiệp, internet vạn vật, công nghệ sinh học, trí tuệ nhân tạo

ABSTRACT: We stand on the brink of a technological revolution that will fundamentally alter the way we live, work, and relate to one another. In its scale, scope, and complexity, the transformation will be unlike anything humankind has experienced before. The possibilities of billions of people connected by mobile devices, with unprecedented processing power, storage capacity, and access to knowledge, are unlimited. And these possibilities will be multiplied by emerging technology breakthroughs in fields such as artificial intelligence, robotics, the Internet of Things, autonomous vehicles, 3-D printing, nanotechnology, biotechnology, materials science, energy storage. The paper presents potential applications of fourth industrial revolution in biomedical sector.

Keywords: Industrial revolution, internet of things, biotechnology, artificial intelligence.

Chịu trách nhiệm nội dung: TS. Nguyễn Mạnh Cường, Email: nmcuong@mta.edu.vn

Ngày nhận bài: 03/4/2017; chấp nhận đăng: 30/5/2018.

1. KHÁI NIỆM VỀ CUỘC CÁCH MẠNG CÔNG NGHIỆP LẦN THỨ TƯ.

Khái niệm về cuộc cách mạng công nghiệp lần thứ tư (CMCN4.0) xuất hiện lần đầu tiên tại hội chợ Hannover Messe, năm 2011 và sau đó được đề cập trong báo cáo chiến lược phát triển công nghiệp của chính phủ Đức. Giáo sư Klaus Schwab - Chủ tịch sáng lập Diễn đàn kinh tế thế giới - cho rằng: "CMCN4.0 đang nảy nở từ cuộc cách mạng công nghiệp lần thứ ba. Nó kết hợp các công nghệ lại với nhau, làm mờ ranh giới giữa vật lý, kỹ thuật số và sinh học" [7].

Cũng theo Klaus Schwab, cuộc cách mạng công nghiệp đầu tiên kéo dài từ cuối thế kỷ XVIII đến nửa đầu thế kỷ XIX, đánh dấu bằng việc sử dụng năng lượng từ hơi nước để cơ giới hóa sản xuất. Khi các động cơ hơi nước, tàu chạy hơi nước... ra đời, năng suất lao động được nâng cao vượt bậc. Các sản phẩm lao động cũng từ đó mà làm ra nhiều hơn, trong khi sức người được giải phóng đáng kể. Cuộc cách mạng công nghiệp lần thứ hai bắt đầu từ nửa sau thế kỷ XIX đến đầu thế kỷ XX,

với đặc điểm nổi bật là sử dụng điện năng để phục vụ sản xuất công nghiệp. Máy phát điện đầu tiên được phát minh trong giai đoạn này. Khái niệm dây chuyền sản xuất và sản xuất hàng loạt cũng được bắt đầu từ đây. Cuộc cách mạng công nghiệp lần thứ ba bắt đầu từ thập niên 60 của thế kỷ XX với những sáng chế, ứng dụng điện tử và công nghệ thông tin trong tự động hóa sản xuất. Máy tính điện tử được phát minh và liên tục cải tiến để thực hiện các công việc thay cho trí óc con người. Thời kỳ này không thể không nhắc đến sự ra đời của internet vào những năm 1990.

CMCN4.0 chính là sự kế thừa và kết hợp những thành quả đáng kinh ngạc của loài người trong cuộc cách mạng công nghiệp lần thứ ba, làm mờ đi ranh giới giữa vật lý, kỹ thuật số và sinh học, tạo nên hệ thống liên kết toàn cầu. Sự kết hợp giữa công nghệ kỹ thuật số (với những ứng dụng cốt lõi như dữ liệu lớn, trí tuệ nhân tạo, internet kết nối vạn vật), thành tựu của các lĩnh vực vật lý (với robot thế hệ mới, máy in 3D, xe tự lái, vật liệu mới, công nghệ nano) và công nghệ sinh học (với những đột phá về nông

nghiệp, thủy sản, y dược, chế biến thực phẩm, bảo vệ môi trường) đã mở ra nhiều tiềm năng cho sự bứt phá ngoạn mục của các lĩnh vực y dược học. So với cuộc cách mạng công nghiệp lần thứ ba, CMCN4.0 có những khác biệt vượt trội bởi ba yếu tố đặc trưng chính: tốc độ, phạm vi và lĩnh vực tác động. Tốc độ đột phá của CMCN4.0 sẽ không có tiền lệ trong lịch sử (được đánh giá tăng theo hàm số mũ chứ không chỉ tăng tuyến tính như trước đây). Hơn thế, nó dường như đang thâm nhập, “phá vỡ” lối mòn truyền thống của mọi ngành công nghiệp; lan rộng vào mọi lĩnh vực sản xuất, quản trị, mọi “ngõ ngách” cuộc sống con người trên toàn thế giới. CMCN4.0 đã, đang và sẽ tác động trực tiếp, sâu sắc, toàn diện đến các nghiên cứu, ứng dụng thực tiễn trong nền y dược toàn cầu với nhiều tiềm năng mới đầy hứa hẹn và những thách thức ngày càng đa dạng, phức tạp.

2. MỘT SỐ ỨNG DỤNG TIỀM NĂNG CỦA CMCN4.0 TRONG Y HỌC.

2.1. Thành tựu công nghệ kỹ thuật số:

Dữ liệu lớn (Big data). Các quy mô dữ liệu được số hóa, lưu trữ ngày càng lớn. Năm 2007, người ta ước tính có hơn 300 exa dữ liệu (1018 byte), thì đến năm 2013, con số này đã là 1.200 exa. Đây là một con số khổng lồ và nó tiếp tục tăng nhanh theo từng năm. Để xử lý nguồn dữ liệu khổng lồ đó, cần có những công cụ đặc biệt, cấp đầu tiên là những thuật toán. Những tương quan trong tập hợp dữ liệu lớn đã trở thành tài nguyên vô giá trong y học, giúp tìm ra các phương pháp chữa bệnh mới [3].

Dữ liệu lớn đã thay đổi cách quản lý, phân tích và sử dụng dữ liệu trong bất kỳ lĩnh vực nào. Một trong những lĩnh vực hứa hẹn nhất mà dữ liệu lớn có thể được áp dụng để thực hiện thay đổi là chăm sóc sức khỏe. Phân tích chăm sóc sức khỏe có khả năng giảm chi phí điều trị, dự đoán bùng phát dịch bệnh, tránh các bệnh có thể phòng ngừa và nâng cao chất lượng cuộc sống nói chung... Tuổi thọ trung bình của con người đang gia tăng cùng với dân số thế giới. Điều này đặt ra những thách thức mới cho phương pháp điều trị ngày nay. Các chuyên gia chăm sóc sức khỏe có khả năng thu thập một lượng lớn dữ liệu và tìm kiếm các phương án tốt nhất để sử dụng những dữ liệu này trong tương lai không xa.

Trí tuệ nhân tạo (artificial intelligence). Trí tuệ nhân tạo được xem là “thành tựu vĩ đại nhất từ khi con người tạo ra máy tính”. Giáo sư Christophe Bishop - chuyên gia về khoa học máy tính thuộc Trường Đại học Edingburgh - cho rằng: “Trong trái tim của tin học, có một điều gì đó rất cơ bản đã xảy

ra. Phần mềm không còn nảy sinh từ bàn tay con người, mà nó tự phát triển bằng cách học hỏi từ dữ liệu”. Đã xuất hiện các cỗ máy thông minh, robot thông minh... có khả năng “tư duy” độc lập, làm con người vừa mừng, vừa lo.

Các ý tưởng và thành tựu ứng dụng trí tuệ nhân tạo phục vụ cho lĩnh vực y học ngày càng trở nên hiện hữu, thiết thực, như tạo ra phác đồ điều trị, tổng hợp thuốc điều trị ung thư, đọc mã bộ gen... [1]. Trí tuệ nhân tạo còn được đưa vào trong các thiết bị y tế, hỗ trợ chẩn đoán bệnh. Hệ thống này giúp phát hiện sớm tế bào ung thư thông qua quét đọc các hình ảnh cận lâm sàng, như chụp X quang, chụp cộng hưởng từ hay chụp cắt lớp vi tính. Công nghệ đọc phim trong chẩn đoán hình ảnh đang có những cơ hội rõ ràng. Bởi thế, Giám đốc Viện chẩn đoán hình ảnh, Trường Đại học Goettingen (Đức) - ông J Lozt - cho rằng: kết luận chẩn đoán thông thường chưa hẳn là một kết luận tốt nhất. Với mắt thường, các bác sĩ chuyên khoa chỉ có thể đọc được khoảng 5% thông tin chứa trong các hình ảnh chẩn đoán đã nêu. Tuy nhiên, máy móc khi đã được “học” sẽ có thể đọc chính xác đến 95% thông tin ẩn chứa trong các bức ảnh và đưa ra kết luận với những thông số cụ thể. Điều này có ý nghĩa hết sức quan trọng trong chẩn đoán và điều trị. Một ví dụ minh chứng, như trong thực hiện xạ trị bệnh ung thư, việc xác định ranh giới khối u là hết sức quan trọng. Nó cho phép tính toán để thiết lập chùm tia xạ có cường độ và đường đi phù hợp, gây ra tác dụng cao nhất giết chết tế bào ung, nhưng lại ít tác động nhất tới các tế bào lành. Với khả năng quan sát có hạn, các thầy thuốc sẽ mất rất nhiều thời gian để xác định ranh giới của khối u, hơn nữa, độ chính xác cũng không cao. Ngược lại, với các phần mềm ứng dụng trí tuệ nhân tạo, máy móc có thể giúp người thầy thuốc giải quyết chính xác yêu cầu này chỉ trong thời gian vài phút.

Internet kết nối vạn vật (internet of things). Internet kết nối vạn vật là khái niệm phản ánh một tập hợp kết nối của mọi thứ, vào bất cứ thời điểm nào, ở bất cứ nơi nào. Các thiết bị y tế, cảm biến, các thiết bị chẩn đoán, điều trị... của các bệnh nhân, thầy thuốc, cơ sở y tế được kết nối và tương tác với nhau. Những bệnh nhân có bệnh mạn tính, bệnh nhân cần chẩn đoán sớm hoặc các trường hợp khẩn cấp khác được theo dõi thường xuyên, liên tục và được nhận cảnh báo về tình trạng sức khỏe hoặc hỗ trợ y tế ngay lập tức khi có tình huống xấu. Kết nối giữa các cơ sở y tế cho phép thực hiện hoàn hảo sự phối hợp giữa các thầy thuốc trong chẩn đoán, điều trị, thậm chí cả việc hỗ trợ những phẫu thuật chuyên sâu thông qua cánh tay robot điều khiển từ xa.

Sự phát triển của internet kết nối vạn vật đã tạo ra bước chuyển đổi đột phá lớn trong y khoa, tạo ra ngành công nghiệp chăm sóc sức khỏe hiệu quả với chi phí thấp. Hơn thế nữa, mọi người có thể tiếp cận những kiến thức y học phát triển, kết hợp dữ liệu lịch sử và dữ liệu thời gian thực của bệnh nhân để đưa ra những nghiên cứu, khuyến cáo phòng tránh, chẩn đoán và có phác đồ điều trị phù hợp cho từng người bệnh.

Có thể kể đến ứng dụng trong hệ thống y tế một số quốc gia có nền công nghệ số phát triển là bệnh án điện tử (electronic health records). Mỗi bệnh nhân có hồ sơ kỹ thuật số của riêng mình, bao gồm nhân khẩu học, lịch sử y tế, dị ứng, kết quả xét nghiệm... Hồ sơ được chia sẻ thông qua hệ thống thông tin an toàn và có sẵn cho các nhà cung cấp dịch vụ y tế, ở cả khu vực công lập và tư nhân. Mỗi bản ghi bao gồm một tệp dữ liệu, bác sĩ có thể thực hiện các thay đổi theo thời gian mà không cần giấy tờ, song vẫn bảo đảm độ an toàn, chống nguy cơ sao chép dữ liệu. Bệnh án điện tử cũng có thể kích hoạt các cảnh báo và nhắc nhở khi bệnh nhân nên có xét nghiệm mới hoặc theo dõi đơn thuốc để kiểm soát xem bệnh nhân có tuân thủ hướng dẫn của bác sĩ hay không. Mặc dù bệnh án điện tử là một ý tưởng tuyệt vời, song nhiều quốc gia vẫn đang trong quá trình nghiên cứu để triển khai và ứng dụng đầy đủ chúng. Theo nghiên cứu HITECH, Hoa Kỳ là quốc gia đã có bước nhảy vọt với 94% bệnh viện áp dụng hệ thống bệnh án điện tử; song EU vẫn còn đang bước ở phía sau dù cũng đã đặt quyết tâm hiện thực hóa hệ thống hồ sơ y tế điện tử tập trung vào năm 2020 [4].

2.2. Thành tựu vật lý học:

Trong lĩnh vực vật lý có 4 đại diện xu hướng lớn là phương tiện tự hành, công nghệ in 3D, robot và vật liệu mới. Trong 4 xu hướng này, có thể nói phương tiện tự hành và in 3D đang trở nên hiện hữu hơn cả trong cuộc sống của chúng ta. Theo dự báo, trong thập kỷ tới, nhiều loại máy bay và tàu ngầm không người lái với chi phí thấp sẽ được sử dụng rộng rãi, hỗ trợ nhiều công việc khó khăn của con người, các phương tiện vận tải mặt đất tự động cũng có thể tạo ra một cuộc cách mạng trong vận tải đường bộ. Theo đó, các phương tiện tìm kiếm, cứu hộ trong các thảm họa y tế cũng được phát triển, giúp con người tiếp cận nhanh nhất với các nạn nhân để thực hiện việc cứu chữa khẩn cấp ban đầu.

Công nghệ in 3D là công nghệ tạo ra một đối tượng vật lý bằng cách in từng lớp từ một bản vẽ

kỹ thuật số 3D. Với công nghệ in 3D, một ý tưởng có thể được in trực tiếp từ một thiết kế 3D thành sản phẩm hoàn thiện, bỏ qua nhiều bước sản xuất truyền thống, nhờ đó giảm chi phí cho nhà sản xuất. Các nhà khoa học thậm chí còn "in sinh học" các bộ phận cơ thể con người thông qua việc sử dụng kỹ thuật in phun nhằm phủ các lớp tế bào gốc con người lên khung đỡ [2].

2.3. Thành tựu công nghệ sinh học:

Nếu trước đây phải mất 10 năm, với chi phí hàng tỉ USD để hoàn thành dự án hệ gen người, thì ngày nay, nhờ công nghệ máy tính, người ta đã thành công trong việc giải mã gen chỉ trong vài giờ với chi phí không đến một ngàn USD. Sinh học tổng hợp - công nghệ giúp chúng ta có khả năng tùy biến cơ thể bằng cách sửa lại ADN đã có bước đột phá mạnh mẽ. Những tiến bộ này không chỉ tác động đến y học mà còn đến nông nghiệp và sản xuất nhiên liệu. Nhiều căn bệnh khó chữa, từ bệnh tim cho đến ung thư đều chứa đựng yếu tố di truyền. Do đó, khả năng xác định cấu trúc di truyền cá nhân một cách hiệu quả và hợp lý thông qua máy giải mã sẽ cách mạng hóa việc chăm sóc sức khỏe theo hướng cá nhân hóa. Việc kết hợp giữa công nghệ in 3D và công nghệ chỉnh sửa gen có thể tạo ra các mô sống với mục đích sửa chữa và tái sinh mô, nó cho phép tái tạo da, xương, mô mạch... phục vụ quá trình điều trị [2].

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Vũ Công Lập (2018): "Y học và kỹ thuật y tế thời đại 4.0", *Kỷ yếu hội nghị khoa học lần thứ IV, Hội Thiết bị y tế Việt Nam*, 25/1/2018.
2. "Các xu hướng đặc trưng của cuộc cách mạng công nghiệp lần thứ 4", *Tạp chí Khoa học và Công nghệ Việt Nam*, 4/2017.
3. Three ways big data is transforming the medical field,
4. 9 Examples of big data analytics in healthcare that can save people,
5. Why you need to think seriously about industry 4.0,
6. Industry 4.0 in the medical technology and pharmaceutical industry sectors,
7. The Fourth Industrial Revolution: what it means, how to respond <https://www.weforum.org/agenda/2016/01/the-fourth-industrial-revolution-what-it-means-and-how-to-respond/>
8. The Impact of Industry 4.0 on the Pharma Industry, Eli Pelleg, Ilanan Weissberg Doron.□

2. Định chỉ lưu hành và thu hồi trong toàn quân thuốc không đạt tiêu chuẩn chất lượng:

- Thuốc tiêm truyền Glucose 20%-500ml, SL: 86KAN001, NSX: 11/01/2016, HD: 11/01/2019, SĐK: VD-12492-10, Công ty CP dược phẩm Fresenius Kabi Bidiphar sản xuất, do không đạt yêu cầu chất lượng về pH theo Dược điển Anh (BP 2007).

- Thuốc tiêm Triviron-3ml (Vitamin B1 100mg, Vitamin B6 100mg, Vitamin B12 1000mcg) SL: P2300116, NSX: 21/03/2016, HD: 18/03/2019, SĐK: VD-23401-15, Công ty TNHH SX Dược phẩm Medlac pharma Italy sản xuất, do không đạt yêu cầu chất lượng về định lượng Vitamin B12 theo TCCS của Công ty TNHH Dược phẩm Medlac pharma Italy.

PHÒNG DƯỢC, CỤC QUÂN Y

NGHIÊN CỨU XÂY DỰNG VÀ THẨM ĐỊNH PHƯƠNG PHÁP SẮC KÝ...

(Tiếp theo trang 45)

4. KẾT LUẬN.

Đã nghiên cứu xây dựng thành công phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao định lượng Atorvastatin trong chế phẩm.

- Phương pháp sử dụng cột Gemini NX RP-C18 (250 x 4,6 mm, 5 μ m) làm pha tĩnh; hai dung môi là acetonitril và dung dịch nước (tỉ lệ 63:37 về thể tích) làm pha động; pH được điều chỉnh $2,5 \pm 0,2$ bằng acid acetic; tốc độ dòng duy trì 1 ml x phút⁻¹ ở nhiệt độ phòng trong suốt thí nghiệm; thể tích tiêm mẫu 20 μ l. Phát hiện bằng đầu dò dây diod quang (PAD) ở bước sóng 240 nm. Khoảng tuyến tính nằm trong nồng độ từ 3-120 μ g x ml⁻¹ với hệ số tương quan $R^2 = 0,9997$. Thẩm định phương pháp định lượng theo hướng dẫn của ICH (2006) thể hiện được tính đặc hiệu, độ chính xác, độ đúng, giới hạn phát hiện (LOD) và giới hạn định lượng dưới (LLOQ).

- Kiểm tra các mẫu chế phẩm đang lưu hành trên thị trường Việt Nam, thấy hàm lượng calcium Atorvastatin đều nằm trong khoảng từ 98,0% đến 101,5%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Công ty Trách nhiệm hữu hạn Hasan-Dermapharm (2015), *Tiêu chuẩn kỹ thuật viên nén bao phim Atorhasan 10*.

2. British Pharmacopoeia Vol I, II (2013), *The H.M Stationery Office*, U.K, pp. 113.

3. Sahu R, Patel V.B (2007), "Simultaneous spectrophotometric determination of amlodipine besylate and atorvastatin calcium in binary mixture", *Indian J. Pharm Sci*, 69, pp. 110-111.

4. Yehia Z, Baghdady, Medhat A, Al-Ghobashy, Abdel-Aziz E, Abdel-Aleem, Soheir A, Weshahy (2013), "Two New Spectrophotometric Approaches to the Simultaneous Determination of Ezetimibe and Atorvastatin Calcium", *International Journal of Chemical Studies*, 1 (2), pp. 14-25.

5. Safwan Ashour (2013), "New Kinetic Spectrophotometric method for determination of atorvastatin in pure and pharmaceutical dosage forms", *Pharmaceutica analytica acta*, 4 (5), pp. 1-6.

6. Vijayalakshmi R, Kalyani P, Sandya P, Dhanaraju M.D (2012), "RP-HPLC method for Simultaneous estimation of Atorvastatin and Losartan in tablet formulations", *Int J Res Phar Chem*, 2 (3), pp. 2231-2781.

7. Antaryami Jena, M Madhu, S Latha (2010), "Analytical Method Development And Validation Of Simultaneous Determination Of Atorvastatin Calcium And Amlodipine Besilate In Tablet Dosage Form By Rp-Hplc", *International Journal Of Pharmaceutical Sciences And Research*, 1 (11), pp. 100-106.

8. Meghana Reddy, Regalla, Thaduvai, Venkata Ravindranath (2013), "Method Development and Validation for Simultaneous Estimation of Metformin, Glimepiride and Atorvastatin in Combined Tablet Dosage Form by Means of High-Performance Liquid Chromatography". *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 5 (5), pp. 359-364.

9. A.K Kolsure, B.B Chavan, A.R Chabukswar, B.S Kuchekar (2014), "Development and Validation of an HPLC Method for Simultaneous Estimation of Atorvastatin Calcium and Losartan Potassium in Combined Dosage Form". *Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*, 4 (32), pp. 57-61.

10. Meghana Reddy, Regalla, Thaduvai, Venkata Ravindranath (2010), "Method Development and Validation for Simultaneous Estimation of Metformin, Glimepiride and Atorvastatin in Combined Tablet Dosage Form by UHPLC". *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2 (6), pp. 5229-5247. □