

cao nhất (24,2%), thiếu kinh phí (22,5%), thiếu kỹ năng (14,5%), thiếu thời gian (12,6%), thiếu trang thiết bị (12,1%), thiếu thuốc (7,7%), thiếu tài liệu chuyên môn (1,9%) và thiếu người hướng dẫn (0,6%). Chính vì vậy cần có giải pháp khắc phục trong tổ chức đào tạo. Tỷ lệ không gặp khó khăn khi tham gia đào tạo liên tục chiếm 3,9%.

V. KẾT LUẬN

5.1. Xác định nhu cầu đào tạo liên tục cựu sinh viên Trường Đại học Y Dược-ĐHQGHN

- Tỷ lệ cựu sinh viên có nhu cầu tham gia đào tạo liên tục chiếm 75,3%.

- Về nội dung đào tạo

+ Ngành Y khoa: Siêu âm cơ bản (15,3%), Nội soi cơ bản (11,7%), Cập nhật phác đồ (8,8%), Thẩm mỹ da nội khoa (6,6%), Hỗ trợ sinh sản (5,1%), Nhi khoa (3,6%).

+ Ngành Dược học: Cập nhật kiến thức (13,9%), Dược lâm sàng (6,6%), Sản xuất & bảo quản thuốc (5,1%), Kiểm nghiệm thuốc (2,2%), ADR bệnh viện (2,2%).

- Về thời gian đào tạo: 6 tháng (39,4%), 3 tháng (29,1%), 1 tuần (18,3%), 1 tháng (6,6%) và 9 tháng (6,6%).

- Về địa điểm đào tạo: tại bệnh viện (38,7%), tại cơ quan/ đơn vị đào tạo (25,5%), tại trường ĐHY Dược (16,1%) và online (19,7%).

5.2. Một số khó khăn của cựu sinh viên liên quan đến đào tạo liên tục. Trong quá trình tham gia đào tạo liên tục, cựu sinh viên gặp phải một số khó khăn: thiếu kiến thức (24,2%), thiếu kinh phí (22,5%), thiếu kỹ năng (14,5%), thiếu thời gian (12,6%), thiếu trang thiết bị (12,1%). Tỷ lệ không gặp khó khăn khi tham gia đào tạo liên tục chỉ chiếm 3,9%.

VI. LỜI CẢM ƠN

Nhóm nghiên cứu xin gửi lời cảm ơn đến Trường ĐHY Dược, ĐHQGHN, cơ quan chủ trì đề tài "Nhu cầu đào tạo y khoa liên tục của cựu sinh viên Trường ĐHY Dược, ĐHQGHN và một số yếu tố liên quan" với mã số CS.22.10 đã hỗ trợ một phần về kinh phí để đề tài được tiến hành.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Hải Hà (2017), "Thực trạng đào tạo liên tục cho các bộ Dược sĩ ở các Bệnh viện tại Thành phố Hải Dương năm 2017".
2. Nguyễn Ngọc Huân (2019), "Thực trạng và nhu cầu đào tạo liên tục của nhân viên y tế tại Trung tâm Y tế huyện Sóc Sơn năm 2019".
3. Bộ Y tế (2009), "Luật Khám bệnh, chữa bệnh", tr. 15, 16, 38.
4. Bộ Y tế (2013), "Thông tư số 22/2013/TT-BYT ngày 9 tháng 8 năm 2013 của Bộ Y tế về Hướng dẫn đào tạo liên tục trong lĩnh vực y tế".
5. Viện Chiến lược và Chính sách y tế (2012), "Phân tích các yếu tố ảnh hưởng tới khả năng thu hút và duy trì nhân lực y tế ở khu vực miền núi".

ĐÁNH GIÁ ĐỘC TÍNH TẾ BÀO CỦA KHỚP LIÊN ĐỐT NGÓN TAY SILICONE DO VIỆN NGHIÊN CỨU VÀ PHÁT TRIỂN VẬT LIỆU Y SINH CHẾ TẠO

Lê Thị Hồng Nhung¹, Lê Thị Thùy Dương², Nguyễn Văn Hoàng³

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá độc tính tế bào in vitro của khớp liên đốt ngón tay silicone do Viện Nghiên cứu và Phát triển vật liệu y sinh chế tạo. **Đối tượng và phương pháp:** Đánh giá hoạt tính gây độc tế bào dòng HEK-293 (ATCC® CRL-1573™) được thực hiện dựa trên phương pháp MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium) trên 20 mẫu thử lấy từ khớp liên đốt ngón tay silicone do Viện Nghiên cứu và Phát triển vật liệu y sinh chế tạo. **Kết quả và kết luận:** Sau khi test bằng kit MTT và tính toán các giá

trị OD, kết quả cho thấy mẫu thử không gây độc cho tế bào dòng HEK-293. **Từ khóa:** độc tính tế bào, MTT, khớp nhân tạo silicone

SUMMARY

TO ASSESS THE IN VITRO TOXICITY OF SILICONE INTERVERTEBRAL JOINTS MANUFACTURED BY THE BIOMEDICAL MATERIALS RESEARCH AND DEVELOPMENT INSTITUTE

Objective: To assess the in vitro toxicity of silicone intervertebral joints manufactured by the Biomedical Materials Research and Development Institute. **Subjects and methods:** Evaluation of HEK-293 line cytotoxic activity (ATCC® CRL-1573™) was carried out based on MTT method (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium) on 20 samples of silicone intervertebral joints manufactured by the Biomedical Materials Research and Development Institute. **Results and conclusions:** After testing with MTT kit, calculating OD values, the

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Viện Công nghệ sinh học

³Viện Nghiên cứu và Phát triển Vật liệu Y sinh

Chịu trách nhiệm chính: Lê Thị Hồng Nhung

Email: nhunglebqx@gmail.com

Ngày nhận bài: 7.6.2023

Ngày phản biện khoa học: 20.7.2023

Ngày duyệt bài: 9.8.2023

results show that the specimens were not cytotoxic to the HEK-293 line. **Keywords:** cytotoxic, MTT, silicone artificial joints

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh lý liên quan đến các khớp liên đốt ngón tay, bàn tay khá phức tạp. Mặc dù không quá nguy hiểm đến tính mạng nhưng đau đớn, hạn chế cầm nắm, biến dạng bàn tay, ngón tay làm cho chất lượng cuộc sống suy giảm đáng kể. Điều trị nội khoa chỉ làm giảm các triệu chứng.

Thương tích bàn tay cũng là một trong những cấp cứu thường gặp. Theo thống kê tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức hằng năm có trên 1000 ca cấp cứu xử lý thương tích bàn tay. Các tai nạn thường do các nguyên nhân tai nạn lao động, tai nạn sinh hoạt, tai nạn giao thông.... Các thương tổn thường tổn thương cả phần gân và phần khớp bàn ngón hoặc khớp liên đốt gần. Với những thương tổn này thường để lại di chứng cứng khớp, biến dạng khớp, ảnh hưởng lớn đến chức năng bàn tay và sinh hoạt của bệnh nhân sau mổ. Thoái hóa khớp bàn ngón tay, liên đốt gần ở bệnh nhân viêm đa khớp dạng thấp và sau chấn thương bàn tay được phân độ mức độ chủ yếu dựa trên phân độ của Kellgren.

Thay khớp nhân tạo là giải pháp đã được thế giới sử dụng và mang lại hiệu quả nhất hiện nay. Tuy nhiên hiện chưa có nguồn khớp để đáp ứng cho nhu cầu trong nước. Việc nhập khẩu thường bị động, đặc biệt trong điều kiện dịch bệnh như hiện nay. Trong khi đó, công nghệ chế tạo khớp mềm liên đốt ngón tay, bàn tay từ silicone không quá phức tạp khi chúng ta đã làm chủ được công nghệ 3D, công nghệ CNC, công nghệ gia công bằng điện hóa ECM để làm ra các khuôn đúc silicone có độ chính xác cao.

Với một số kết quả ban đầu đã đạt được như lựa chọn vật liệu (loại silicone), thiết kế các mẫu khớp, thiết kế, chế tạo khuôn (sử dụng công nghệ CNC ăn mòn điện hóa) Viện Nghiên cứu và Phát triển vật liệu y sinh đã chế tạo thành công 5 loại khớp có kích cỡ phù hợp với khớp ngón tay người Việt Nam. Sản phẩm nghiên cứu cũng đã được thử nghiệm trên động vật (cấy ghép tại chỗ), trong phòng thí nghiệm (độc tính tế bào) và độ bền cơ học với số lần gấp, duỗi đáp ứng nhu cầu hoạt động cho người bình thường. Đặc biệt các chỉ tiêu sinh học của sản phẩm phải được thử nghiệm theo tiêu chuẩn sản phẩm cấy ghép y tế nhóm D.

Thử nghiệm độc tính của tế bào là một yêu cầu bắt buộc, là một bước đi đầu tiên để đánh giá sự tương thích sinh học của một sản phẩm cấy ghép y tế trước khi áp dụng trên lâm sàng.



Hình 1. Khớp liên đốt ngón tay silicone do Viện Nghiên cứu và Phát triển vật liệu y sinh chế tạo

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Chuẩn bị thí nghiệm

- Dòng tế bào HEK-293 (ATCC® CRL-1573™)
- Mẫu thử cắt ra từ khớp silicone (Hình 1)

Dòng tế bào được lưu giữ trong nitơ lỏng, hoạt hóa và duy trì trong các môi trường dinh dưỡng như DMEM (Dulbeccos Modified Eagle Medium) hoặc MEME (Minimum Essential Medium with Eagle salt) có bổ sung 7-10% FBS (Fetal Bovine Serum) và một số thành phần thiết yếu khác. Tế bào được nuôi trong các điều kiện tiêu chuẩn (5% CO₂, độ ẩm 98%, nhiệt độ 37°C, vô trùng tuyệt đối).

Mẫu thử được cắt nhỏ và được thử ở nồng độ ban đầu là 20 mg/ml. Tiến hành chuẩn bị dãy nồng độ thử từ cao xuống thấp lần lượt là 20, 10, 5, 1 và 0,1 mg/ml và nồng độ chất thử trong các giếng thử nghiệm tương ứng như trên. Quá trình tiến hành trong điều kiện vô trùng.

2.2. Tiến hành thí nghiệm

- Trypsin hóa tế bào thí nghiệm để làm rời tế bào và đếm trong buồng đếm tế bào. Tiếp đó, pha tế bào bằng môi trường nuôi cấy tế bào và điều chỉnh mật độ cho phù hợp với thí nghiệm (khoảng 1-3x10⁴ tế bào/ml tùy theo từng dòng tế bào).

- Cho vào mỗi giếng các nồng độ chất thử đã chuẩn bị ở trên.

- Đĩa thí nghiệm được ủ ở điều kiện tiêu chuẩn.

- Sau 72 giờ mỗi giếng thí nghiệm được tiếp tục ủ với 10 µl MTT (5 mg/ml) trong 4h. Sau khi loại bỏ môi trường, tinh thể formaran được hòa tan bằng 100 µl DMSO 100%.

- Kết quả thí nghiệm được xác định bằng giá trị OD đo ở bước sóng 540 nm trên máy quang phổ Biotek. Thí nghiệm được lặp lại 3 lần.

2.3. Xử lý kết quả thực nghiệm. Giá trị IC₅₀ được xác định thông qua giá trị % ức chế tế bào phát triển và phần mềm máy tính Rawdata.

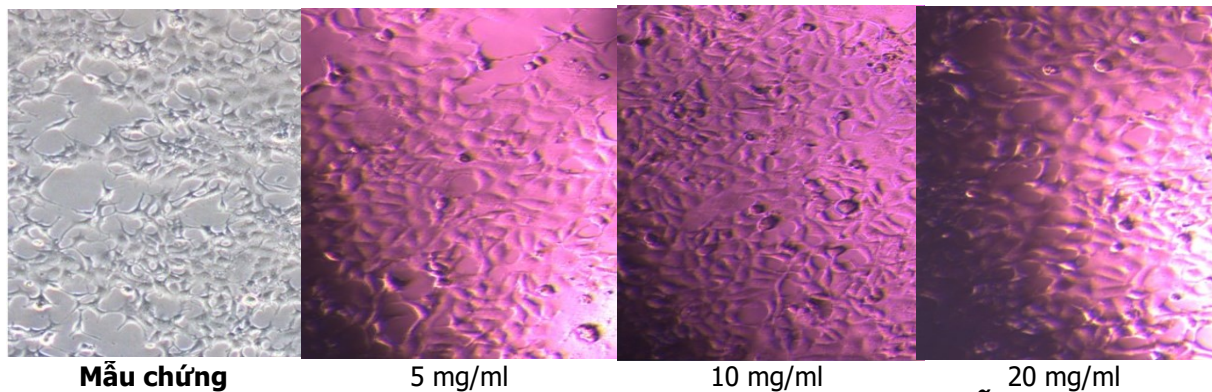
$$\% \text{ ỨC CHẾ TẾ BÀO} = \frac{(OD_{\text{chứng (+)}} - OD_{\text{mẫu thử}})}{(OD_{\text{chứng (+)}} - OD_{\text{chứng (-)}}) \times 100\%}$$

$$IC_{50} = High_{\text{Conc}} - \frac{(High_{\text{Inh}\%} - 50) \times (High_{\text{Conc}} - Low_{\text{Conc}})}{High_{\text{Inh}\%} - Low_{\text{Inh}\%}}$$

Trong đó, $High_{Conc}/Low_{Conc}$: chất thử ở nồng độ cao/chất thử thấp ở nồng độ thấp; $High_{Inh\%}/Low_{Inh\%}$: % ức chế ở nồng độ cao/% ức chế ở nồng độ thấp.

2.4. Đánh giá hoạt tính. Giá trị $IC_{50} \leq 20 \mu g/ml$ (với dịch chiết thô) và $IC_{50} \leq 4 \mu g/ml$ (với chất sạch) được đánh giá là có hoạt tính gây độc tế bào.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU



Mẫu chứng

5 mg/ml

10 mg/ml

20 mg/ml

Hình 2. Hình ảnh tế bào tại các nồng độ chất thử cao nhất và mẫu chứng (không có chất thử)

Nhận xét: mẫu thử không gây chết tế bào tại các nồng độ thử và thời gian tăng dần.

IV. BÀN LUẬN

Hoạt tính gây độc tế bào được thực hiện dựa trên phương pháp MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium) được mô tả lần đầu tiên bởi tác giả Tim Mosman, 1983. Đây là phương pháp đánh giá khả năng sống sót của tế bào qua khả năng khử MTT (màu vàng) thành một phức hợp formazan (màu tím) bởi hoạt động của enzym dehydrogenase trong ty thể. Sản phẩm formazan được hòa tan bằng DMSO và đo mật độ quang (OD) ở bước sóng 540 nm. Giá trị thể hoạt tính là IC_{50} (nồng độ chất thử ức chế 50% sự phát triển của tế bào).

Các mô hình thử nghiệm độc tính in vitro khác nhau đều sẽ dựa trên sự thay đổi khả năng sống của các dòng tế bào khác nhau. Các phương pháp xác định này cần phải đặc trưng và dự đoán tốt các ảnh hưởng in vivo với tỷ lệ kết quả âm tính hoặc dương tính giả thấp. Các phương pháp phải có khả năng đánh giá các phân tử khác nhau trong một khoảng thời gian ngắn với một lượng hợp chất tối thiểu. Các kết quả phải cung cấp thông tin về các cơ chế độc tính tiềm ẩn và cả các đích tác động ở mức độ dưới tế bào. Những kết quả này có thể đảm bảo dữ liệu hữu ích cho các nhà phát triển vật liệu,

Kết quả mẫu tế bào tại các nồng độ thử (tăng dần) đều không thấy hiện tượng tế bào chết hoặc biến dạng (đối chiếu với mẫu chứng). Sự sinh trưởng và phát triển của tế bào vẫn diễn ra bình thường (Hình 2).

Kết quả mẫu tế bào tại các mốc thời gian (tăng dần) đều không thấy hiện tượng tế bào chết hoặc biến dạng (đối chiếu với mẫu chứng). Sự sinh trưởng và phát triển của tế bào vẫn diễn ra bình thường.

thuốc để sửa đổi cấu trúc, lượng hoặc thành phần tá dược, bổ trợ được sử dụng. Các chế phẩm đã sửa đổi có thể được sàng lọc lại để tìm độc tính mà không tốn kém chi phí lớn. Bước quyết định đầu tiên là lựa chọn dòng tế bào. Các nhóm nghiên cứu có thể chọn các dòng tế bào thích hợp nhất cho các đánh giá in vitro. Ngày nay, một loạt các mô hình tế bào khác nhau có sẵn để đánh giá độc tính trong in vitro. Tuy nhiên, việc lựa chọn sử dụng dòng tế bào nào cần phải xem xét những điểm mạnh và điểm yếu chính của chúng. Quy trình kiểm tra độc tính thường yêu cầu một dòng có thể được nuôi cấy có thể dễ dàng trong chai và đĩa nuôi cấy 96 giếng. Các tế bào phải ổn định về mặt di truyền và các kết quả đánh giá phải có tính lặp lại. Các tế bào phải được đặc trưng tốt về thời gian nhân đôi, điều kiện phát triển tối ưu. Đã có rất nhiều dòng tế bào khác nhau được sử dụng thường xuyên để đánh giá độc tính. Ví dụ: Caco-2, HaCaT, CaLu, HeLa, 3 T3, HEK293, và nhiều hơn nữa. Trong quá trình chọn lọc dòng tế bào, điều quan trọng là phải mô tả toàn bộ đặc điểm hình thái và hiểu rõ về sinh hóa liên quan của tế bào. Những dữ liệu này được yêu cầu để hiểu cơ chế của độc tính tiềm tàng. Các xét nghiệm về độc tính tế bào trong in vitro cung cấp khả năng xác định sớm và đặc biệt về khả năng gây độc tế bào của các hợp chất, đặc tính có thể dẫn đến kích

ứng trong quá trình ứng dụng. Các thử nghiệm độc tính trong in vitro đem lại nhiều lợi ích trong các nghiên cứu tiền lâm sàng vì khả năng đáp ứng các điều kiện sàng lọc, hiệu quả chi phí và khả năng lặp lại thí nghiệm của chúng. Các xét nghiệm về khả năng tồn tại của tế bào được phát triển để đo lường các hoạt động liên quan đến sự duy trì và tồn tại của tế bào. Bên cạnh các dấu ấn sinh học chuyển hóa, chẳng hạn như men khử ty thể, men chuyển hóa ATP, v.v., các hoạt động của enzym nội môi cũng có thể được theo dõi. Trong các phép đo này, các hợp chất khác nhau có thể được khảo sát thường xuyên với thời gian ủ tương đối ngắn. Trong trường hợp xét nghiệm độc tính tế bào, xét nghiệm tập trung vào việc phát hiện mất tính toàn vẹn của màng liên quan đến quá trình chết tế bào.

Kỹ thuật MTT là một trong các kỹ thuật cơ bản đánh giá khả năng gây độc cho tế bào của các chất thử. Trong trường hợp này chất thử là silicone nên việc nghiên cứu thành bột thường không khả thi nên chúng tôi đã tạo những mẫu nhỏ nhất có thể để mẫu thử không đè lên tế bào, đảm bảo độ chính xác cho kết quả. Với 20 mẫu thử ở các dải nồng độ và thời gian tăng dần, kết quả cho thấy tất cả các mẫu đều không có hiện tượng chết tế bào. Hình dạng, sự phát triển tế bào diễn ra bình thường. Có thể kết luận mẫu thử không gây độc cho dòng tế bào HEK 290.

V. KẾT LUẬN

Sau khi test bằng kit MTT, và tính toán các giá trị OD, kết quả cho thấy mẫu khớp silicone không gây độc cho dòng tế bào HEK-293 (ATCC® CRL-1573™).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Merle M, Villani F, Lallemand B, Vaienti L.** Proximal interphalangeal joint arthroplasty with silicone implants (NeuFlex) by a lateral approach: a series of 51 cases (2012). *J Hand Surg Eur*; 37:50 – 55
2. **Stahlenbrecher A, Hoch J.** Proximal interphalangeal joint silicone arthroplasty: comparison of Swanson and NeuFlex implants using a new evaluation score (2009). *Handchir Mikrochir Plast Chir*; 41:156–165.
3. **Tim Mosmann (1983)** Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assay. *Journal of immunological methods* 65: 55-63.
4. **Scudiero D.A., Shoemaker R.H., Kenneth D.P., Monks A., Tierney S., Nofziger T.H., Currens M.J., Seniff D., Boyd M.R. (1988)** Evaluation of a soluble tetrazolium/formazan assay for cell growth and drug sensitivity in culture using human and other tumor cell lines. *Cancer Res* 48: 4827-4833.
5. **Malacrida, A., Cavalloro, V., Martino, E., Cassetti, A., Nicolini, G., Riqolio, R., Miloso, M. (2019).** Anti-Multiple Myeloma Potential of Secondary Metabolites from *Hibiscus sabdariffa*. *Molecules*. 24(13), 2500. doi:10.3390/molecules24132500

KẾT QUẢ PHỤC HỒI RĂNG VĨNH VIỄN PHÍA TRƯỚC HÀM TRÊN BẰNG MẶT DÁN SỨ EMAX TRÊN BỆNH NHÂN TẠI BỆNH VIỆN HUYỆN CỬ CHI THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH, NĂM 2022-2023

Phạm Văn Nội^{1,2}, Trương Nhật Khuê¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Ở Việt Nam, hiện nay vật liệu sứ Emax đã được đưa vào sử dụng trong lâm sàng nhưng chưa có nhiều nghiên cứu. **Mục tiêu nghiên cứu:** Đánh giá kết quả phục hồi răng vĩnh viễn phía trước hàm trên bằng mặt dán sứ Emax tại Bệnh viện huyện Củ Chi, Thành phố Hồ Chí Minh, năm 2022-2023. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** nghiên cứu mô tả cắt ngang trên tổng 30 bệnh nhân với tổng 74 răng vĩnh viễn trước trên được chỉ định phục hình. **Kết quả:** Lý do phục hình hay gặp nhất là sâu răng

(56,8%); Số lượng răng được phục hình ở răng trước hàm trên bên phải là 54,1%, bên trái là 45,9%. Ngay sau khi phục hình, 100% các răng được đánh giá tốt về thẩm mỹ và chức năng. Tuy nhiên khi tái khám sau 7 ngày có 01 răng xuất hiện đường nứt vỡ và 01 răng bị súc phục hình. Sau 1 và 3 tháng lắp răng, về thẩm mỹ: 100% răng có độ khít sát, độ lưu giữ và độ bền phục hình đạt tốt; 100% răng không bị đổi màu và đường viền nướu rất hài hòa; về chức năng: tất cả các răng đều có khớp cắn bình thường, khả năng nhai đạt mức tốt, sự tiếp xúc giữa răng phục hình với răng bên cạnh cũng đạt mức tốt và 100% răng đối bình thường ko bị mòn do phục hình. **Kết luận:** Kỹ thuật sử dụng mặt dán sứ trên răng trước có nhiều ưu điểm và hiệu quả cũng được bác sĩ và bệnh nhân đánh giá tốt. Tuy nhiên cần theo dõi thời gian dài hơn để đánh giá toàn diện kết quả mặt dán sứ Emax trên nhóm răng vĩnh viễn phía trước, hàm trên.

Từ khoá: mặt dán sứ, E.max, phục hình.

¹Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

²Bệnh viện huyện Củ Chi, Thành phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Trương Nhật Khuê

Email: tnkhue@ctump.edu.vn

Ngày nhận bài: 2.6.2023

Ngày phản biện khoa học: 18.7.2023

Ngày duyệt bài: 4.8.2023