

EVALUATION OF THE INFLUENCE OF INJECTION SITE ON GUINEA PIGS IN SPECIFIC SAFETY TESTS FOR DPT, TT VACCINES

Nguyen Chi Hieu*, Hoang Trung Hung, Nguyen Dang Khue, Man Thi Thanh, Tran Thi Hong, Quach Thu Thao, Ngo Phi Phuong, Nguyen Phuong Lien, Tran Hong Tram

National Institute for Control of Vaccine and Biologicals

Received 07 February 2025

Accepted 26 June 2025

Abstract: The specific safety test on guinea pigs is conducted to confirm the absence of residual toxins and the reversion to toxicity of the diphtheria and tetanus components in vaccines. At the National Institute for Control of Vaccines and Biologicals (NICVB), approximately 500 guinea pigs are used annually for this test. However, related documents do not specify the exact injection site, only stating that the injection is subcutaneous. Moreover, studies on the influence of injection site on post-injection reactions in guinea pigs remain limited. This study was conducted to evaluate the impact of injection site on guinea pig health, based on physical manifestations during the observation period and necropsy findings at the end of the experiment, with the aim of proposing a more optimal injection site for this test. A cross-sectional descriptive experimental design was used. The study identified and compared physical responses in two groups of guinea pigs injected with TT or DPT vaccines at two different subcutaneous sites: the inner thigh and the shoulder-neck area. The results indicated no significant differences in weight gain between the experimental and control groups. Non-specific symptoms were fewer in the experimental animals compared to the controls. Subcutaneous injection at the shoulder-neck area was found to be more suitable than the inner thigh site.

Keywords: *Guinea pig, specific safety test, NICVB*

*Corresponding author:

E-mail address: Nguyenhieu210.nicvb@gmail.com

<https://doi.org/10.56086/jcvb.v2i5.212>

ĐÁNH GIÁ ẢNH HƯỞNG CỦA VỊ TRÍ TIÊM TỚI CHUỘT LANG TRONG THỬ NGHIỆM AN TOÀN ĐẶC HIỆU ĐỐI VỚI VẮC XIN DPT, TT

Nguyễn Chí Hiếu*, Hoàng Trung Hưng, Nguyễn Đăng Khuê, Mẫn Thị Thành, Trần Thị Hồng, Quách Thu Thảo, Ngô Phi Phương, Nguyễn Phương Liên, Trần Hồng Trâm
Viện Kiểm định Quốc Gia Vắc xin và Sinh phẩm y tế

Nhận ngày 07 tháng 02 năm 2025

Chấp nhận đăng ngày 26 tháng 06 năm 2025

Tóm tắt: Thử nghiệm an toàn đặc hiệu trên chuột lang nhằm đánh giá độc tính còn sót lại và sự hồi độc của 2 thành phần bạch hầu và uốn ván trong vắc xin. Mỗi năm có khoảng 500 con chuột lang cho thử nghiệm này tại NICVB. Tuy nhiên, trong các tài liệu hướng dẫn hiện hành không chỉ rõ vị trí tiêm cụ thể, chỉ mô tả chung là tiêm dưới da và các nghiên cứu về ảnh hưởng của vị trí tiêm đối với phản ứng sau tiêm trên chuột lang còn hạn chế. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm đánh giá ảnh hưởng tác động của vị trí tiêm tới sức khỏe của chuột lang qua các biểu hiện của cơ thể trong thời gian theo dõi và tình trạng mổ khám khi kết thúc, từ đó đề xuất vị trí tiêm tối ưu hơn cho thử nghiệm. Nghiên cứu sử dụng phương pháp thực nghiệm mô tả cắt ngang. Xác định các biểu hiện của hai nhóm chuột sau khi tiêm vắc xin uốn ván (TT) hoặc vắc xin bạch hầu-ho gà-uốn ván (DPT) tại vị trí dưới da mặt trong đùi và dưới da vai cổ. Kết quả nghiên cứu chỉ ra rằng, tăng trọng của chuột thí nghiệm và đối chứng không có sự khác biệt, các biểu hiện không đặc hiệu ở chuột thí nghiệm thấp hơn so với chuột chứng. Vị trí tiêm dưới da vai cổ phù hợp hơn so với dưới da mặt trong đùi.

Từ khóa: *Chuột lang thí nghiệm, thử nghiệm an toàn đặc hiệu, NICVB*

1. Đặt vấn đề

Chuột lang (*Cavia porcellus*) là một trong những mô hình động vật phổ biến được sử dụng trong nghiên cứu y sinh học, đặc biệt trong thử nghiệm kiểm định chất lượng vắc xin [3, 9, 11, 12, 22]. Chúng nhạy cảm với một số bệnh truyền nhiễm như: lao, bạch hầu, uốn ván, leptospirosis... Theo số liệu báo cáo của Viện Kiểm định Quốc gia Vắc xin và Sinh phẩm y tế (Viện) mỗi năm có khoảng 500 chuột lang được sử dụng trong thử nghiệm An toàn đặc hiệu (ATĐH) nhằm đánh giá tính an toàn của các lô vắc xin trước khi lưu hành.

Hiện nay, hướng dẫn về vị trí tiêm vắc xin trong thử nghiệm an toàn đặc hiệu (ATĐH) trên chuột lang chưa rõ ràng. Theo Dược điển Việt Nam chỉ mô tả chung là tiêm dưới da[1], hướng dẫn của tổ chức Y tế Thế giới có nêu vị trí tiêm vùng vai cổ hoặc dưới da vùng bụng [25]. Tại NICVB vị trí tiêm thường quy đang áp dụng là dưới da mặt trong đùi [19-20]. Việc lựa chọn vị trí tiêm phù hợp có thể giúp giảm các phản ứng không mong muốn, tăng độ chính xác của thử nghiệm và nâng cao tính tái lập của kết quả. Xuất phát từ lý do nêu trên, khoa Động vật thực nghiệm và khoa Kiểm định Vắc xin vi khuẩn phối hợp triển khai đề tài “Đánh giá ảnh hưởng của vị trí tiêm tới chuột lang trong thử nghiệm an toàn đặc hiệu trên chuột lang đối với vắc xin DPT, TT”.

Với mục tiêu đánh giá ảnh hưởng tác động của vị trí tiêm tới chuột lang. Thông qua theo dõi các biểu hiện lâm sàng, tăng trưởng, tỷ lệ tử vong và tổn thương mô, nghiên cứu sẽ giúp xác định vị trí tiêm phù hợp nhất, góp phần cải thiện quy trình thử nghiệm và tối ưu hóa việc sử dụng động vật thí nghiệm.

2. Phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Chuột lang thí nghiệm đạt tiêu chuẩn kiểm định vắc xin.

2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Địa điểm nghiên cứu: Khoa Động vật thực nghiệm, Viện Kiểm định Quốc gia Vắc xin và Sinh phẩm y tế

Thời gian nghiên cứu: Nghiên cứu được thực hiện từ tháng 06 năm 2024 đến hết tháng 11 năm 2024

2.3. Thiết bị , nguyên vật liệu sử dụng trong nghiên cứu

2.3.1. Cỡ mẫu

120 chuột lang thí nghiệm đạt tiêu chuẩn [18], trọng lượng 250-350g chia thành 4 nhóm.

+ Nhóm chứng (nhóm tiêm đùi): 30 chuột tiêm vắc xin DPT, 30 chuột tiêm vắc xin TT

+ Nhóm thí nghiệm (tiêm vai cổ): 30 chuột tiêm vắc xin DPT, 30 chuột tiêm vắc xin TT .

2.3.2. Thiết bị, nguyên vật liệu

Thiết bị: Tủ an toàn sinh học cấp 2, LH27-TN; Cân điện tử (EB- 09TN); Máy lắc Vortex (IKA, VT09-VK), các thiết bị được hiệu chuẩn, bảo dưỡng hàng năm theo tiêu chuẩn ISO/IEC 17025.

Cồn 70⁰, 90⁰; Khay inox, bộ dụng cụ mổ khám; Tuýp nhựa loại dung tích 50 ml; Pipét loại 5 ml vô khuẩn: (Corning, 4487) ; Bơm tiêm 3 ml vô khuẩn; Bông cotton: 01 hộp; Khay đựng dụng cụ, giá để tuýp.

Vắc xin DPT cùng lô do IVAC sản xuất: 300 liều, còn hạn sử dụng

Vắc xin TT cùng lô do IVAC sản xuất: 300 liều, còn hạn sử dụng

2.4. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu thực nghiệm mô tả cắt ngang.

2.5. Nội dung nghiên cứu

Xác định các chỉ số: tăng trọng của chuột, triệu chứng đau chân, xuất hiện khối u cục (trên da và khi mổ khám), tình trạng viêm sưng hạch bẹn hoặc nách, viêm khớp, viêm phổi, tỉ lệ chuột chết.

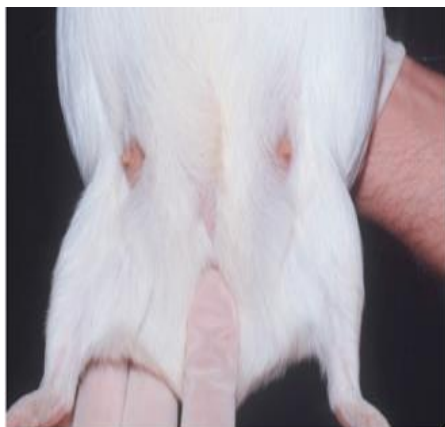
2.6. Quy trình nghiên cứu và thu thập số liệu

Cân, chăm sóc theo dõi trọng lượng của chuột thí nghiệm theo Quy trình chuẩn VK: 03-01 và Quy trình chuẩn VK 02-02 [19-20].

*Chuẩn bị và động vật cho 1 lần thử nghiệm:

+ Chuột lang đạt yêu cầu về trọng lượng 10 con, phân làm 2 nhóm, 05 con/ nhóm.

Nhóm chứng: Tiêm 2,5 ml vắc xin cho mỗi chuột vào dưới da mặt trong đùi. (Tiêm ở 2 bên, mỗi bên khoảng 1,25 ml vắc xin) [1, 19, 20].



Hình 1a. Mặt trong đùi chuột lang



Hình 1b. Tiêm dưới da mặt trong đùi trái



Hình 1c. Tiêm dưới da mặt trong đùi phải

Nhóm thí nghiệm: Tiêm 2,5 ml vắc xin cho mỗi chuột vào dưới da vùng vai cổ (Tiêm ở 2 vị trí hai bên, mỗi bên tiêm khoảng 1,25 ml vắc xin)[1,19,20]. Theo dõi hàng ngày trong vòng 3 tuần đối với vắc xin TT và 6 tuần đối với vắc xin DPT. Hàng tuần cân trọng lượng chuột, kiểm tra tổng thể chuột, mô tả tình trạng vị trí tiêm. Mỗi loại vắc xin tiến hành 06 lần thí nghiệm. Sau đó tiến hành mổ toàn bộ chuột khi kết thúc thí nghiệm và chuột chết trong quá trình theo dõi: kiểm tra cơ quan nội tạng, hạch bẹn, hạch nách, đánh giá tình trạng tổ chức mô vị trí tiêm [17].



Hình 2: Cố định và tiêm dưới da vùng vai cổ chuột lang

Các chỉ tiêu theo dõi bao gồm: Tăng trọng của chuột trong quá trình theo dõi, đau chân, khối u cục có lỗ dò, khối u cục mổ khám, sưng hạch, viêm phổi, viêm khớp, chết.

- Điều kiện nuôi chuột: Chuột lang trong quá trình theo dõi được bố trí tại khu nuôi động vật thí nghiệm, môi trường nuôi được kiểm soát: nhiệt độ $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$, độ ẩm $55 \pm 10\%$, chu kỳ chiếu sáng 12 giờ sáng/12 giờ tối, độ ồn $< 60\text{dB}$. Chế độ ăn, uống được kiểm soát theo quy định[11, 15].

Các nội dung: Cân động vật, Hủy động vật, Mổ khám động vật, xử lý rác thải tuân thủ theo các quy định và quy trình chuẩn tại Viện.

2.7. Xử lý và phân tích số liệu

Số liệu được tổng hợp và xử lý bằng phần mềm Microsoft Excel 2016, phần mềm SPSS.

2.8. Sai số trong nghiên cứu và cách khống chế

Con người: được đào tạo, đánh giá tay nghề, hướng dẫn, nêu rõ mục tiêu trước khi tiến hành.

Động vật: Chọn động vật theo mục tiêu của đề tài, theo dõi và kiểm tra lâm sàng trước và trong khi thực hiện, chăm sóc và quản lý theo quy định.

Mẫu vắc xin: Các mẫu vắc xin được chuẩn bị tại Labo khoa Kiểm định vắc xin vi khuẩn và tiêm tại khu nuôi động vật thí nghiệm tại khoa Động vật thực nghiệm theo quy trình chuẩn VK02-02 và VK03-01.

Thời gian: tiêm, theo dõi động vật theo quy trình chuẩn VK02-02 và VK03-01; thời gian mổ khám: 14-17 giờ các ngày kết thúc thí nghiệm.

3. Kết quả và thảo luận

3.1. Ảnh hưởng của vị trí tiêm đến tình trạng chung của chuột

Kết quả theo dõi được thể hiện ở các bảng sau

Bảng 1. Tăng trọng của chuột lang trong thử nghiệm ATĐH vắc xin TT

Ngày	Tiêm Vai cổ				Tiêm mắt trong đùi			
	N (con)	P trung bình (gam)	SD	% tăng trọng	N (con)	P trung bình (gam)	SD	% tăng trọng
Ngày 0	30	328,53	19,54		30	330,93	18,35	

Ngày 7	30	377,76	26,65	14,98	30	381,46	25,89	15,27
Ngày 14	30	436,90	34,31	32,98	30	419,03	42,60	26,62
Ngày 21	30	489,77	42,72	49,08	27	470,59	36,46	42,20

Bảng 2. So sánh thống kê trọng lượng chuột lang tại các thời điểm theo dõi VX TT

	Ngày 0		Ngày 7		Ngày 14		Ngày 21	
	V0	Đ0	V7	Đ7	V14	Đ14	V21	Đ21
Mean	328,53	330,93	377,76	381,46	436,9	419,03	489,77	470,59
P(F<=f) one-tail	0,36		0,31		0,04		0,03	
P(T<=t) two-tail	0,62		0,62		0,08		0,07	

Ghi chú: V: vai cổ; Đ: đùi

Bảng 3. Tăng trọng của chuột lang trong thử nghiệm ATĐH vắc xin DPT

Ngày	Tiêm Vai cổ				Tiêm mắt trong đùi			
	N (con)	P trung bình (gam)	SD	% tăng trọng	N (con)	P trung bình (gam)	SD	% tăng trọng
Ngày 0	30	334,51	11,14		30	338,00	10,41	
Ngày 7	30	366,93	17,01	9,69	29	365,57	16,79	8,16
Ngày 14	30	421,65	38,45	26,05	28	416,57	23,81	23,25
Ngày 21	29	481,91	43,12	44,06	28	474,61	31,85	40,42
Ngày 28	29	514,63	39,55	53,84	27	521,59	45,53	54,32
Ngày 35	29	569,24	49,97	70,17	27	564,05	53,50	66,88
Ngày 42	29	602,64	50,67	80,15	27	605,38	55,85	78,96

Bảng 4. So sánh thống kê trọng lượng chuột lang tại các thời điểm theo dõi vắc xin DPT

Ngày		Mean	P(F<=f) one-tail	P(T<=t) two-tail
Ngày 0	V0	334,51	0,07	0,14
	Đ0	338,00		
Ngày 7	V7	366,93	0,47	0,95

	Đ7	365,57		
Ngày 14	V14	421,65	0,29	0,59
	Đ14	416,57		
Ngày 21	V21	481,91	0,29	0,59
	Đ21	474,61		
Ngày 28	V28	514,63	0,32	0,64
	Đ28	521,59		
Ngày 35	V35	569,24	0,43	0,87
	Đ35	564,05		
Ngày 42	V42	602,64	0,42	0,84
	Đ42	605,38		

Ghi chú: V: vai cổ; Đ: đùi

Bảng 5. Các biểu hiện của chuột trong quá trình theo dõi vắc xin TT

Tình trạng	Tiêm Vai cổ		Tiêm đùi	
	Số lượng tính	Số phát hiện	Số lượng tính	Số phát hiện
Đau chân	60	1	60	10
Khối u cục có lỗ dò	60	1	60	6
Khối u cục khi mổ khám	60	38	60	50
Sung hạch	60	0	60	7
Viêm khớp	60	0	60	6
Viêm phổi	30	2	30	3
Chết	30	0	30	3

Bảng 6. Các biểu hiện của chuột trong quá trình theo dõi vắc xin DPT

Tình trạng	Tiêm Vai cổ		Tiêm đùi	
	N	Số lượng	N	Số lượng
Đau chân	60	0	60	24
Khối u cục có lỗ dò	60	2	60	9
Khối u cục khi mổ khám	60	42	60	48
Sung hạch	60	0	60	4
Viêm khớp	60	0	60	2

Viêm phổi	30	1	30	2
Chết	30	1	30	3

3.1.1. Ảnh hưởng đến tăng trưởng của chuột

Kết quả theo dõi trọng lượng chuột lang trong suốt quá trình thử nghiệm không cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm tiêm dưới da vai cổ và mặt trong đùi ($p > 0,05$). Cụ thể trọng lượng trung bình của chuột tại các thời điểm 0, 7, 14, 21 ngày với cả 2 loại vắc xin và tới 42 ngày đối với vắc xin DPT sau tiêm đều tăng dần theo thời gian ở cả 2 nhóm, cho thấy rằng vị trí tiêm không ảnh hưởng đến sự phát triển của chuột.

3.1.2. Tình trạng đau chân và khả năng vận động của chuột

Chuột trong nhóm tiêm dưới da mặt trong đùi có tỷ lệ đau chân cao hơn đáng kể so với nhóm tiêm dưới da vai cổ. Trong thử nghiệm với vắc xin TT, trên 30 chuột thí nghiệm có 10/60 chân tiêm vắc xin ở đùi ($\approx 16,7\%$) có biểu hiện đau chân, trong khi chỉ có 01 chuột có biểu hiện đau ở 1 chân ở nhóm tiêm vai cổ gặp tình trạng này. Đối với thử nghiệm với vắc xin DPT, con số này cao hơn với 24/60 chân tiêm bị đau (chiếm 40%) ở nhóm tiêm đùi, trong khi nhóm tiêm vai-cổ không ghi nhận trường hợp nào.

Tình trạng đau chân trong quá trình thử nghiệm có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm tiêm dưới da vai cổ và mặt trong đùi ($p < 0,05$). Nguyên nhân có thể do vắc xin gây kích ứng cục bộ, hình thành ổ viêm và hình thành khối u cục, đặc biệt khi tiêm vào mặt trong đùi – vị trí có nhiều dây thần kinh và mạch máu lớn. Điều này có thể dẫn đến chèn ép dây thần kinh đùi, ảnh hưởng đến khả năng vận động của chuột. Ngược lại, vùng vai-cổ có cấu trúc mô lỏng lẻo hơn, ít dây thần kinh lớn, giúp hạn chế ảnh hưởng đến chức năng vận động.

3.1.3. Tình trạng hình thành khối u cục của chuột

Một trong những phản ứng phổ biến tại vị trí tiêm là sự hình thành các khối u cục, số liệu thống kê cho thấy khi mổ khám, tổng số khối u cục ghi nhận ở nhóm tiêm tại vùng đùi là 50, cao hơn so với 38 ổ ở nhóm tiêm tại vùng vai cổ.

Trong thử nghiệm với vắc xin TT, nhóm tiêm dưới da đùi ghi nhận 50 khối u cục và 35 ở nhóm tiêm tại vai cổ. Với vắc xin DPT số lượng u cục ghi nhận lần lượt là 48 ở nhóm tiêm đùi và

38 khối u cục tại vị trí tiêm vai cổ. Tuy nhiên, phân tích thống kê không cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa giữa hai nhóm tiêm ($P > 0,05$).

Thử nghiệm với vắc xin TT, có 6 trường hợp ở nhóm tiêm đùi xuất hiện khối u cục dò qua da, trong khi chỉ có 1 trường hợp ở nhóm tiêm vai-cổ. Tương tự, với vắc xin DPT, tỷ lệ dò qua da tại vị trí tiêm ở nhóm tiêm đùi là 9/60 (15%), cao hơn rõ rệt so với nhóm tiêm vai-cổ (2/60, tương đương 3,3%). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($P < 0,05$).

Điều này có thể giải thích do tá chất nhôm ($AlPO_4$) trong vắc xin có xu hướng gây phản ứng viêm cục bộ, dẫn đến hình thành các u hạt và khối u cục. Việc hình thành u cục tại vị trí tiêm là dấu hiệu thông thường khi tiêm 2 loại vắc xin trên. Khi tiêm dưới da mặt trong đùi, mô liên kết chặt chẽ hơn, khả năng thoát dịch thấp hơn, khiến phản ứng viêm kéo dài và dễ hình thành khối u. Trong khi đó, vùng vai-cổ có cấu trúc mô lỏng hơn, giúp phân tán vắc xin nhanh hơn và giảm nguy cơ hình thành ổ viêm lớn. Với giả thuyết vùng da đùi mỏng hơn, diện tích hẹp rất dễ gây tình trạng dò qua da khi u cục có kích thước quá lớn cũng rất phù hợp.

3.1.4. *Tình trạng viêm hạch và viêm khớp của chuột*

Tình trạng viêm hạch ben chỉ xuất hiện ở nhóm tiêm dưới da mặt trong đùi: Trong thử nghiệm với vắc xin TT, có 7 vị trí hạch ben bị viêm (11,67%) khi tiêm đùi, trong khi không có trường hợp nào ở nhóm tiêm vai-cổ. Trong thử nghiệm với vắc xin DPT, con số này là 4 vị trí hạch ben bị viêm (6,67%) ở nhóm tiêm đùi. Tương tự, viêm khớp cũng chỉ xuất hiện ở nhóm tiêm đùi với 6 trường hợp trong thử nghiệm vắc xin TT và 2 trường hợp trong thử nghiệm vắc xin DPT. Khi mổ khám, các trường hợp viêm khớp đều có liên quan đến sự hình thành ổ áp xe lớn gần khớp, gây chèn ép và phản ứng viêm lan tỏa. Viêm hạch ben và viêm khớp có thể do phản ứng viêm kéo dài tại vị trí tiêm lan đến các cấu trúc lân cận. Trong khi đó, vùng vai-cổ không có các hạch lớn cũng như ít liên kết với các khớp vận động quan trọng, do đó hạn chế được các tác dụng không mong muốn này, khi so sánh có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (với $P < 0,05$). Như vậy, có sự khác biệt về tình trạng viêm khớp và viêm hạch ở 2 vị trí tiêm này, vị trí vai cổ có ưu thế hơn so với vùng đùi.

3.1.5. *Tình trạng viêm phổi và tỷ lệ tử vong của chuột*

Viêm phổi được ghi nhận ở một số chuột trong cả hai nhóm, tuy nhiên không có sự khác biệt đáng kể giữa hai vị trí tiêm. Điều này cho thấy viêm phổi có thể không liên quan đến vị trí

tiêm mà do yếu tố bên ngoài hoặc sức đề kháng của từng cá thể chuột. Tỷ lệ tử vong trong quá trình thử nghiệm cũng cho thấy sự khác biệt giữa hai nhóm: Trong thử nghiệm với vắc xin TT, nhóm tiêm đùi có 3/30 chuột (10%) chết, trong khi nhóm tiêm vai-cổ không có trường hợp nào tử vong. Trong thử nghiệm với vắc xin DPT, tỷ lệ tử vong ở nhóm tiêm đùi là 3/30 (10%), trong khi nhóm tiêm vai-cổ chỉ có 1/30 chuột chết (3,3%). Các chuột chết trong nhóm tiêm đùi khi mổ khám đều có biểu hiện gầy yếu, suy kiệt, cơ đùi teo nhỏ do viêm kéo dài, làm giảm khả năng di chuyển và ăn uống, dẫn đến tử vong.

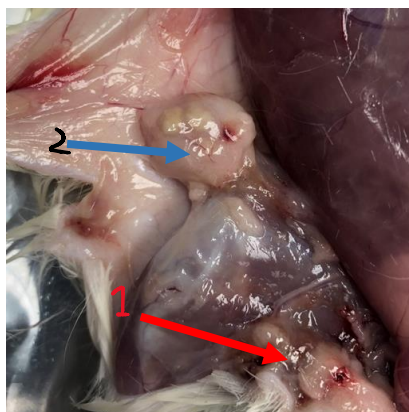
3.2. Thảo luận

Kết quả nghiên cứu cho thấy vị trí tiêm có ảnh hưởng đáng kể đến phản ứng sau tiêm của chuột lang, đặc biệt là các triệu chứng đau chân, hình thành khối u, viêm hạch và viêm khớp.

Vị trí tiêm dưới da mặt trong đùi có nhiều bất lợi hơn do các yếu tố sau: Về cấu trúc giải phẫu: Mặt trong đùi lớp da mỏng, diện tích nhỏ, có nhiều dây thần kinh và mạch máu lớn [23], khi bị chèn ép do phản ứng viêm có thể gây đau chân, viêm khớp. Về khả năng thoát dịch kém: Vắc xin có tá chất nhôm khi tiêm có tác dụng tăng hấp thu bạch cầu và các yếu tố sinh miễn dịch đến vùng tiêm có thể dẫn đến viêm kéo dài, tăng nguy cơ hình thành khối u lớn. Trong thành phần của các vắc xin này có chứa thành phần $AlPO_4$ là tá chất giúp cho việc bảo quản và nâng cao hiệu quả của vắc xin, nó cũng là thành phần giúp cho việc cản trở việc lấy đi kháng nguyên từ vị trí tiêm và khả năng lôi kéo bạch cầu ưa bazo đến nhiều hơn, tăng cường tiết ra các lymphokines hóa học ưa bazo, đặc biệt là hình thành các ổ viêm thu hút các tế bào có thẩm quyền miễn dịch [6]. Đối với việc ảnh hưởng đến vận động của chuột: Đau chân, viêm khớp làm giảm khả năng di chuyển, ảnh hưởng đến quá trình ăn uống, gây suy kiệt và tăng tỷ lệ tử vong.



Hình 3a. Vùng đùi bình thường



Hình 3b. Vùng đùi bị viêm, xuất huyết cơ đùi (1), viêm tại hạch

bẹn (2)



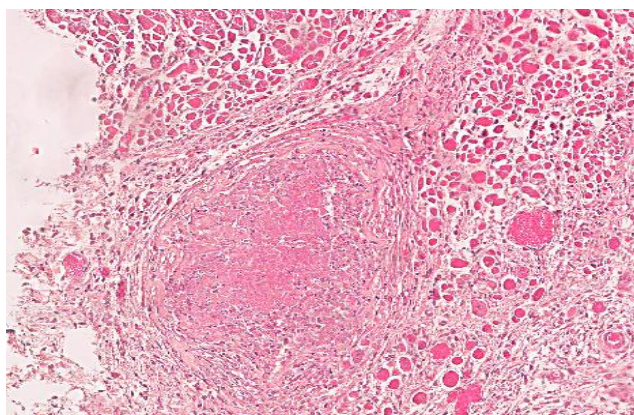
Hình 4c. Tình trạng hình thành khối u xuất huyết



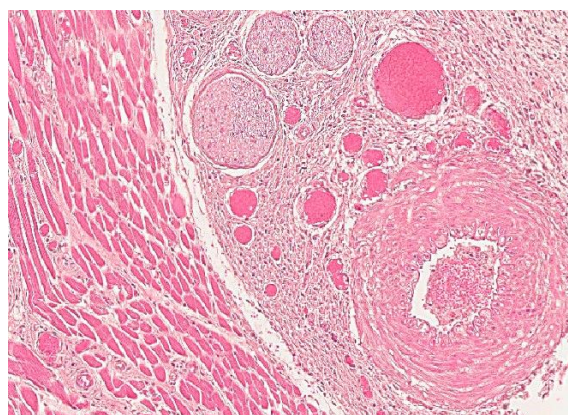
Hình 4d: Khối u gây tổn thương trực tiếp tại dây thần kinh và mạch máu

Khu vực tiêm hình thành ổ viêm và khối u cục bộ, xung quanh khối u các tế bào cơ đùi bị chèn ép, thay đổi cấu trúc. Tại vị trí khối u, bạch cầu tập trung, tế bào hồng cầu xâm nhập mạch máu. Khu vực viêm hình thành lớp vách phân cách với vùng xung quanh. Khi cấu trúc vách bị phá hủy sẽ hình thành khối u có dò qua da.

Ngược lại, tiêm dưới da vùng vai-cổ có nhiều ưu điểm hơn đó là: Ít dây thần kinh lớn từ đó làm giảm nguy cơ đau cục bộ sau tiêm. Cấu trúc mô lỏng lẻo hơn giúp vắc xin phân tán nhanh hơn, giảm nguy cơ hình thành ổ áp xe lớn. Vị trí tiêm có thể không ảnh hưởng đến vận động đặc biệt ảnh hưởng tới chân của chuột: Chuột có thể di chuyển bình thường, giúp giảm tác động tiêu cực lên sức khỏe tổng thể.



Hình 5a. Ổ viêm tại vị trí tiêm



Hình 5b. Ổ áp xe tại vị trí tiêm

Những phát hiện này phù hợp với các nghiên cứu trước đây về phản ứng viêm do vắc xin có chứa tá chất nhôm. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng tá chất nhôm có thể gây u hạt hoặc ổ áp xe khi tiêm dưới da hoặc trong da, và tiêm bắp thường được khuyến cáo hơn trong trường hợp này. Tuy nhiên, do yêu cầu của thử nghiệm an toàn đặc hiệu trên chuột lang, tiêm dưới da vẫn là phương pháp bắt buộc, do đó, việc lựa chọn vị trí tiêm phù hợp là rất quan trọng.

Trong quá trình làm việc và tiến hành nghiên cứu, nhóm tác giả khi phát hiện các khối u cục kín các bác sĩ thú y tại khoa đã tiến hành lấy mẫu nuôi cấy trên các môi trường thạch tuy nhiên không phát hiện sự có mặt của vi khuẩn, điều kiện chăm sóc tuân thủ quy trình vệ sinh khử trùng và đánh giá yếu tố vi sinh môi trường nuôi, do đó việc hình thành các khối u cục không phải do tác động từ yếu tố vi sinh bên ngoài.

4. Kết luận và khuyến nghị

4.1. Kết luận

Kết quả nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt đáng kể về tăng trưởng giữa hai nhóm chuột lang. Tuy nhiên, các phản ứng viêm tại vị trí tiêm được ghi nhận nhiều hơn ở nhóm tiêm dưới da vùng đùi, bao gồm tỷ lệ đau chân, hình thành khối viêm u cục, viêm hạch và viêm khớp cao hơn đáng kể so với nhóm tiêm vùng vai-cổ. Tỷ lệ tử vong cũng cao hơn ở nhóm tiêm đùi, chủ yếu do các yếu tố thứ phát.

Vị trí tiêm dưới da vùng vai-cổ được đánh giá là tối ưu hơn, góp phần làm giảm các phản ứng không mong muốn mà vẫn đảm bảo tính hiệu quả và độ tin cậy của thử nghiệm.

Các kết quả này gợi ý rằng quy trình thử nghiệm an toàn đặc hiệu trên chuột lang nên được điều chỉnh để ưu tiên vị trí tiêm dưới da vùng vai-cổ thay vì mặt trong đùi nhằm nâng cao độ chính xác và giảm thiểu tác động tiêu cực lên động vật thí nghiệm.

4.2. Khuyến nghị

Điều chỉnh quy trình thử nghiệm an toàn đặc hiệu trên chuột lang đối với vắc xin TT và DPT, bổ sung vị trí tiêm dưới da vùng vai-cổ thay vì mặt trong đùi. Tiến hành các nghiên cứu mở rộng trên các loại vắc xin khác có thành phần tương tự nhằm đánh giá toàn diện hơn.

Tài liệu tham khảo

- [1] Dược điển Việt Nam, lần xuất bản thứ 5, tập 2, NXB Y học
- [2] Eita Sasaki, Keiko Furuhata, Takuo Mizukami and Isao Hamaguchi, 2022, The Journal of Toxicological Sciences (J. Toxicol. Sci.) Vol.47, No.11, 439-451,
- [3] Katherine E. Quesenberry, Thomas M. Donnelly, Christoph Mans. Biology, Husbandry, and Clinical Techniques of Guinea-pigs and Chinchillas. Chapter 22 January 2012, SECTION III Guinea Pigs and Chinchillas (292)
- [4] Lê Huy Chính, 2001, Vi sinh y học, Vắc xin học những vấn đề cơ bản, NXB Y học (55-62)
- [5] Nguyễn Đình Nguyên (2008). Chuột và vai trò của nó trong nghiên cứu y sinh học. Truy tập từ <http://vietsciences.free.fr/timhieu/khoahoc/ykhoa/chuotvavaitro.htm> ngày 25/2/2020.
- [6] Nguyễn Phước Cẩm Anh, 2009, Tá chất cho Vắc xin, NXB Y học
- [7] Nguyễn Đình Bảng, Nguyễn Thị Kim Hương, Vắc xin và chế phẩm miễn dịch trong phòng và điều trị, Y học (124-128)
- [8] Nirah H Shomer a, Hilda Holcombe b, John E Harkness, Biology and Diseases of Guinea Pigs Laboratory Animal Medicine. 2015 Jul 10:247–283. doi: 10.1016/B978-0-12-409527-4.00006-7
- [9] Noonan D. (1994). The Guinea Pig (*Cavia porcellus*). Australian & New Zealand Council for the Care of Animals in Research and Teaching News, 7, Insert.

- [10] Quesenberry K. E., Donnelly T. M. & Mans C. (2012). Chapter 22 - Biology, Husbandry, and Clinical Techniques of Guinea Pigs and Chinchillas. In K. E. Quesenberry & J. W. Carpenter (Eds.), *Ferrets, Rabbits, and Rodents (Third Edition)* (279-294). W.B. Saunders. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-6621-7.00022-1](https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-6621-7.00022-1).
- [11] Rivm (2000). *Laboratory Animal Science and Husbandry in Vaccine Quality Control*.
- [12] Roonan Denise (1994). *The Guinea Pig (Cavia porcellus)*. ANZCCART Fact Sheet. Vol 7, No 3, The University of Adelaide, Australia.
- [13] Shomer N. H., Holcombe H. & Harkness J. E. (2015). Chapter 6 - Biology and Diseases of Guinea Pigs. In J. G. Fox, L. C. Anderson, G. M. Otto, K. R. Pritchett-Corning, & M. T. Whary (Eds.), *Laboratory Animal Medicine (Third Edition)* (247-283). Academic Press. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-409527-4.00006-7](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-409527-4.00006-7).
- [14] SOP: “Subcutaneous Injections in the Guinea Pig: - Virginia Tech Office of the University Veterinarian and Animal Resources, version 1, 12/12/2017
- [15] SOP số TN 02-02: Chăm sóc động vật thí nghiệm dùng cho kiểm định vắc xin và sinh phẩm, Quy trình chuẩn nội bộ khoa Động vật thực nghiệm – Viện Kiểm định Quốc gia Vắc xin và Sinh phẩm y tế, 2021.
- [16] SOP số TN 10-03: Gây mê và hủy động vật, Quy trình chuẩn nội bộ khoa Động vật thực nghiệm – Viện Kiểm định Quốc gia Vắc xin và Sinh phẩm y tế, 2021.
- [17] SOP số TN02-11: Mổ khám động vật, Quy trình chuẩn nội bộ khoa Động vật thực nghiệm – Viện Kiểm định Quốc gia Vắc xin và Sinh phẩm y tế, 2021.
- [18] SOP số TN 02-08: Tiêu chuẩn ĐVTN dùng cho kiểm định vắc xin và sinh phẩm, Quy trình chuẩn nội bộ khoa Động vật thực nghiệm – Viện Kiểm định Quốc gia Vắc xin và Sinh phẩm y tế, 2021.
- [19] SOP số VK 02-02: An toàn đặc hiệu thành phần bạch hầu trong vắc xin DPT, DT, Td, Quy trình chuẩn nội bộ khoa Kiểm định vắc xin Vi khuẩn – Viện Kiểm định Quốc gia Vắc xin và Sinh phẩm y tế, 2021.
- [20] SOP số VK 03-01: An toàn đặc hiệu thành phần uốn ván trong vắc xin DPT, DT, Td, TT Quy trình chuẩn nội bộ khoa Kiểm định vắc xin Vi khuẩn – Viện Kiểm định Quốc gia Vắc xin và Sinh phẩm y tế, 2021

- [21] Tài liệu khóa đào tạo đánh giá chất lượng động vật, Trung tâm động vật thí nghiệm, trường đại học Mahidol, Thái lan, 2016
- [22] The all-purpose guinea pig. Lab Anim 43, 79 (2014). <https://doi.org/10.1038/labam.486>
- [23] Thomas O.Mc Cracken and Robert A.kainen with David Carlson. First edition, 2008. Color atlas of small animal anatomy. (95, 97, 104)
- [24] Yarto-Jaramillo, E. (2011). “ Respiratory system anatomy, physiology, and disease: Guinea pigs and chinchillas,” Veterin. Clin. North Am. 14, 339–355.
- [25] World Health Organization, Manual for Quality Control of Diphtheria, Tetanus and Pertussis Vaccines, Chapter I, (10-11), Chapter II, (24-30), Chapter III, (144-146).