

SỰ PHÂN BỐ SEROTYPE VIRUS DENGUE Ở BỆNH NHÂN TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG HUẾ

Nguyễn Thị Nam Liên¹, Nguyễn Văn Hòa², Châu Thị Mỹ Dung¹,
Phan Nữ Diệu Hồng¹, Nguyễn Thị Thu Thủy³

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định sự phân bố các serotype virus Dengue tại Bệnh viện Trung ương Huế.

Đối tượng và Phương pháp nghiên cứu: Bệnh nhân được chẩn đoán xác định Sốt xuất huyết Dengue từ các khoa lâm sàng của Bệnh viện Trung ương Huế có kết quả xét nghiệm huyết thanh học dương tính với kháng nguyên NS1 và/hoặc IgM từ 1/2013-12/2015. Chẩn đoán xác định serotype virus Dengue bằng phương pháp Real time RT-PCR.

Kết quả: Trong 3 năm, có 586 bệnh nhân được xác định serotype virus Dengue với tỷ lệ 64,6% dương tính. Type D1 năm 2014 và 2015 (40,6% và 50,0%). Type D4 chiếm gần 50% trong 3 năm. Hàng năm type D2, D3 cũng xuất hiện nhưng với tỷ lệ thấp. Tỷ lệ xác định được các serotype ở người lớn cao gấp nhiều lần so với trẻ em. Tỷ lệ dương tính với các serotype ở nam và nữ tương đương nhau. Số bệnh nhân tại thành phố Huế chiếm đến 2/3. Khả năng xác định được serotype cao nhất vào ngày thứ 2-3, sau đó có xu hướng giảm.

Từ khóa: Serotype virus Dengue, Real time RT-PCR, Bệnh viện Trung ương Huế.

ABSTRACT

THE RATE OF VIRUS DENGUE SEROTYPE IN PATIENTS AT HUE CENTRAL HOSPITAL

Nguyen Thi Nam Lien¹, Nguyen Van Hoa², Chau Thi My Dung¹,
Phan Nu Dieu Hong¹, Nguyen Thi Thu Thuy³

Objective: Identify the rate of Dengue virus serotypes at Hue Central Hospital.

Subjects and Method Study: Patients diagnosed and identified with dengue fever in the clinical departments of Hue Central Hospital have been tested with positive serological NS1 antigen and / or IgM from 1/2013 to 12/2015. The identification diagnosis of Dengue virus serotype with Real time RT-PCR technique.

Results: For three years, there were 586 patients identified with Dengue serotype at the rate of 64.6% positive. Type D1 in 2014 and 2015 (40.6% and 50.0%, respectively). Type D4 reached nearly 50% for 3 years. Annually type D2, D3 are also identified, but at the lower rate. The proportion of serotypes were identified in adults, much more times than children. The percentage of positive test for the serotypes are equally shown men and women. The patients of Hue city accounted for 2/3. The serotype can be mostly identified for the second or third day, then its identification tend to be decreased.

Key words: Dengue virus serotype, Real time RT-PCR, Hue Central Hospital.

1. Khoa Vi sinh, BVTW Huế

2. Bộ môn Dịch tễ, Trường Đại học Y
Dược Huế

3. Khoa Virus, Viện Vệ sinh Dịch tễ
Trung ương.

- Ngày nhận bài (received): 29/9 /2016; Ngày phản biện (revised): 25/11/2016.;

- Ngày đăng bài (Accepted): 5/12/2016

- Người phản biện: Mai Văn Tuấn

- Người phản hồi (Corresponding author): Nguyễn Thị Nam Liên

- Email: nguyenthinamlien@gmail.com; ĐT: 0914263789

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh Sốt xuất huyết Dengue (SXHD) là một bệnh nhiễm virus cấp tính và có thể gây dịch theo chu kỳ. Cho tới thời điểm hiện nay chưa có thuốc đặc trị và vaccin phòng ngừa nên SXHD vẫn đang là vấn đề y tế quan trọng trên toàn cầu, đặc biệt các nước có khí hậu nhiệt đới và cận nhiệt đới.

Theo ước tính của Tổ chức Y tế thế giới, có khoảng 1/2 dân số toàn cầu có nguy cơ mắc SXHD với khoảng 3,9 tỷ người tại 128 quốc gia [16]. Các tác giả nghiên cứu gánh nặng bệnh tật và kinh tế của SXHD tại 12 quốc gia khu vực Đông Nam Á cho thấy trong giai đoạn từ 2001 – 2010 đã ghi nhận 2,9 triệu ổ dịch SXHD với 5.906 trường hợp tử vong, gánh nặng kinh tế hàng năm là 950 triệu USD, bình quân đầu người là 1,65 USD [10].

SXHD tại Việt Nam được ghi nhận lưu hành quanh năm, nhưng đỉnh thường xảy ra từ tháng 6 – 11. Tuy nhiên, tùy theo đặc điểm vùng miền mà khoảng thời gian này có thể thay đổi [14]. Bệnh trở thành dịch lưu hành địa phương ở vùng châu thổ sông Hồng, sông Cửu Long và dọc theo bờ biển miền Trung. Trước năm 1990, bệnh SXHD mang tính chất chu kỳ tương đối rõ nét, với khoảng cách trung bình 3-4 năm. Sau năm 1990, bệnh xảy ra liên tục với cường độ và quy mô ngày một gia tăng [2]. Đặc biệt năm 1998 dịch SD/SXHD đã bùng nổ với qui mô lớn, 234.920 trường hợp mắc và 377 tử vong, nguyên nhân chính là Dengue type 3. Số mắc SXHD ở trẻ lớn và người lớn có xu hướng tăng 37,5% [13].

Cả 4 type virus *Dengue* đã được phân lập. Trong vụ dịch lớn nhất ở Việt Nam năm 1987 type DEN-2 chiếm ưu thế 90,5%. Type DEN-1 chiếm 50% trong các vụ dịch 1990 và dao động từ 47,3% đến 62,5% trong thời gian 1991-1994. Type DEN-1, DEN-2 chiếm ưu thế trong những năm 1991- 1995. Type DEN-3 phân lập ở miền Nam 1987, 3,7%, sau đó không thấy xuất hiện trong thời kỳ 1988-1990, nhưng DEN-3 xuất hiện ở miền Bắc năm 1991, xuất hiện trở lại miền Nam năm 1994 và trở thành type gây dịch chủ yếu trong thời kỳ 1994-1997 và với

tỷ lệ cao nhất 76,1% năm 1998. Trong khi đó type DEN-4 chiếm tỷ lệ thấp năm 1991, vắng mặt trong thời kỳ 1992-1997, nhưng xuất hiện trở lại năm 1998 cùng với DEN-1 và trở thành type chủ yếu gây dịch trong năm 1990 [3,6,7,9,11,12].

Dịch Sốt xuất huyết do type DEN-1 đã xảy ra tại miền Bắc năm 2009 và DEN-4 đã gia tăng đáng kể từ năm 2010. Từ 2006-2011, Hà Nội ghi nhận sự lưu hành của cả 4 type, trong đó DEN-1, DEN-2 và DEN-3 chiếm ưu thế. Tuy nhiên, theo dõi diễn biến sự lưu hành cho thấy DEN-1 và DEN-3 đang có xu hướng giảm dần và nhường chỗ cho sự trỗi lên của DEN-2 [2].

Bệnh viện Trung ương Huế hàng năm tiếp nhận và điều trị một số lượng lớn bệnh nhân Sốt xuất huyết Dengue của khu vực miền Trung, tuy nhiên chưa có nghiên cứu về serotype virus *Dengue* nên chúng tôi thực hiện đề tài: “**Sự phân bố các serotype virus *Dengue* ở bệnh nhân tại Bệnh viện Trung ương Huế**” với mục tiêu:

Xác định sự phân bố các serotype virus *Dengue* tại Bệnh viện Trung ương Huế.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định Sốt xuất huyết Dengue từ các khoa lâm sàng của Bệnh viện Trung ương Huế có kết quả xét nghiệm huyết thanh học dương tính với kháng nguyên NS1 và/hoặc IgM.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Thời gian nghiên cứu: 01/01/2013 đến 31/12/2015.

Thu thập mẫu: Huyết thanh/huyết tương/ máu toàn phần. Qui trình thu thập, bảo quản và vận chuyển mẫu được thực hiện theo thường qui của Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương. Giữ bệnh phẩm ở 4°C cho đến khi có thể vận chuyển tới cơ sở có tủ - 20°C trong vòng 24 giờ.

Thu thập các thông tin của bệnh nhân đầy đủ,

Bệnh viện Trung ương Huế

chính xác theo phiếu điều tra bằng phương pháp hồi cứu hồ sơ bệnh án.

Phương pháp huyết thanh học: Phương pháp MAC – ELISA, phát hiện kháng thể IgM. Phương pháp miễn dịch sắc ký phát hiện kháng nguyên NS1.

Chẩn đoán xác định serotype virus *Dengue*: Thực hiện các mẫu của bệnh nhân giai đoạn sớm (các mẫu huyết thanh/huyết tương đủ thể tích 500 μ l và trong vòng 5 ngày đầu tiên sau khi xuất hiện sốt của bệnh) bằng phương pháp Real time RT-PCR thực hiện tại Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương.

Xử lý số liệu: Tất cả các phiếu thu thập thông tin được làm sạch và kiểm tra trước khi nhập vào máy tính bằng phần mềm Microsoft Excel được sử

dụng để nhập số liệu và tổng hợp. Số liệu được kiểm tra và làm sạch trước khi phân tích bằng phần mềm SPSS 20 được sử dụng để phân tích số liệu. Thống kê mô tả được sử dụng.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong 3 năm, 907 mẫu có kết quả xét nghiệm huyết thanh học dương tính với kháng nguyên NS1 và/hoặc IgM được thực hiện chẩn đoán với kỹ thuật Real time RT – PCR để xác định serotype virus *Dengue* có 586 mẫu dương tính với tỷ lệ 64,6%.

Đặc điểm dịch tễ học của những bệnh nhân xác định được serotype virus *Dengue*.

Bảng 1: Sự phân bố serotype theo thời gian

Năm	Dương tính	D1		D2		D3		D4	
		n	%	n	%	n	%	n	%
2013	501	141	28,1	52	10,4	63	12,6	245	48,9
2014	69	28	40,6	1	1,4	23	33,3	17	24,6
2015	16	8	50,0	0	0,0	4	25,0	4	25,0
Tổng	586	177	30,2	53	9,0	90	15,4	266	45,4

Tỷ lệ D1 cao trong 2 năm 2014 và 2015 (40,6% và 50,0%). Tỷ lệ D4 trong 3 năm chiếm 45,4%, trong đó cao nhất ở năm 2013 (48,9%). D2, D3 cũng xuất hiện trong 3 năm nhưng ở tỷ lệ thấp.

Bảng 2: Sự phân bố serotype theo độ tuổi

Tuổi	Dương tính	%	D1		D2		D3		D4	
			n	%	n	%	n	%	n	%
≤ 15	50	8,5	21	11,9	6	11,3	9	10,0	14	5,3
> 15	536	91,5	156	88,1	47	88,7	81	90,0	252	94,7
Tổng	586	100	177	100	53	100	90	100	266	100

Tỷ lệ xác định được các serotype ở người lớn cao gấp nhiều lần so với trẻ em.

Bảng 3: Sự phân bố serotype theo giới

Giới	Dương tính	%	D1		D2		D3		D4	
			n	%	n	%	n	%	n	%
Nam	265	45,2	81	45,8	22	41,5	36	40,0	126	47,4
Nữ	321	54,8	96	54,2	31	58,5	54	60,0	140	52,6
Tổng	586	100	177	100	53	100	90	100	266	100

Tỷ lệ ở nam và nữ tương đương nhau.

Bảng 4: Sự phân bố các serotype theo địa dư

Địa dư	Dương tính	%	D1		D2		D3		D4	
			n	%	n	%	n	%	n	%
Thành phố Huế	374	63,8	109	61,6	41	77,4	50	55,6	174	65,4
Huyện lân cận	171	29,2	60	33,9	10	18,9	27	30,0	74	27,8
Các tỉnh khác	41	7,0	8	4,5	2	3,8	13	14,4	18	6,8
Tổng	586	100,0	177	100,0	53	100,0	90	100,0	266	100,0

Số bệnh nhân tại thành phố Huế chiếm đến 2/3.

Bảng 5: Tỷ lệ xác định serotype theo ngày sốt

Ngày sốt	Tổng mẫu xét nghiệm	Mẫu dương tính	
		n	%
Ngày 1	26	14	53,8
Ngày 2	136	107	78,7
Ngày 3	234	189	80,8
Ngày 4	246	142	57,7
Ngày 5	265	134	50,6
Tổng	907	586	64,6

Tỷ lệ xét nghiệm dương tính cao nhất vào ngày thứ 2 - 3 (~80%), sau đó có xu hướng giảm.

IV. BÀN LUẬN

Phân bố serotype theo thời gian

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi từ năm 2013 đến 2015, tỷ lệ type D4 trong 3 năm chiếm 45,4%. Tỷ lệ D1 cao trong 2 năm 2014 và 2015 (40,6% và 50,0%), D2, D3 cũng xuất hiện trong 3 năm nhưng ở tỷ lệ thấp.

Năm 2013, Thừa Thiên Huế có sự hiện diện của cả 4 serotype nhưng trong đó DEN-4 đã chiếm ưu thế rất lớn (48,9%) so với DEN-1 (28,1%). Kết quả nghiên cứu tại các tỉnh phía Nam năm 2011 của Vũ Thị Quế Hương cho thấy DEN-4 cũng chiếm ưu thế sau một thời gian dài xuất hiện với tần suất thấp [4]. Tại Thái Lan, DEN-4 mặc dù xuất hiện với tỷ lệ thấp nhưng được cho là chịu trách nhiệm khoảng 10% các cas Dengue xuất huyết ở những bệnh nhi có nhiễm trùng thứ phát với type Virus này. DEN-4

cũng được ghi nhận xuất hiện trở lại ở Trung Quốc, Ấn Độ trong năm 2010-2011 sau một khoảng thời gian dài xuất hiện với tần suất thấp [1].

Tỷ lệ type D1 cao trong 2 năm 2014 và 2015 (40,6% và 50,0%) phù hợp với kết quả nghiên cứu của Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương, tác giả Trần Như Dương. Ở nước ta, DEN-1 lưu hành phổ biến từ năm 2007 đến nay. Type DEN-1 cũng là type huyết thanh lưu hành phổ biến ở các nước Đông Nam Á như Thái Lan, Campuchia, Singapore, Malaysia [2,4,5].

Theo nghiên cứu của các tác giả trong nước, cả 4 type virus *Dengue* đã được phân lập. Trong vụ dịch lớn nhất ở Việt Nam năm 1987 type DEN-2 chiếm ưu thế 90,5%. Type DEN-1 chiếm 50% trong các vụ dịch 1990 và dao động từ 47,3% đến 62,5% trong thời gian 1991-1994. Type DEN-1, DEN-2 chiếm

ưu thế trong những năm 1991- 1995. Type DEN-3 phân lập ở miền Nam 1987, 3,7%, sau đó không thấy xuất hiện trong thời kỳ 1988-1990, nhưng DEN-3 xuất hiện ở miền Bắc năm 1991, xuất hiện trở lại miền Nam năm 1994 và trở thành type gây dịch chủ yếu trong thời kỳ 1994-1997 và với tỷ lệ cao nhất 76,1% năm 1998. Trong khi đó type DEN-4 chiếm tỷ lệ thấp năm 1991, vắng mặt trong thời kỳ 1992-1997, nhưng xuất hiện trở lại năm 1998 cùng với DEN-1 và trở thành type chủ yếu gây dịch trong năm 1990 [3,6,7,9,11,12].

Dịch Sốt xuất huyết do type DEN-1 đã xảy ra tại miền Bắc năm 2009 và DEN-4 đã gia tăng đáng kể từ năm 2010. Nghiên cứu dịch tễ học phân tử bệnh SD/SXHD đã được tiến hành để phân tích đa dạng di truyền của virus *Dengue* lưu hành tại Việt Nam. Nghiên cứu trên DEN-1 cho thấy kiểu gen-1 đã được lưu hành chủ yếu tại Việt Nam trong thập kỷ qua. Tuy nhiên trong cùng một kiểu gen, sự khác nhau của các nhóm phụ đã xuất hiện và lưu hành trong một thời gian ngắn, nhưng cũng có một số nhóm phụ được ghi nhận đã hoạt động trong một thời gian dài tại Việt Nam. Đột biến axit amin được tìm thấy trong các mẫu vi rút DEN-1 phân lập trong năm 2009, những đột biến này có thể liên quan đến tăng khả năng lây truyền virus từ vector (muỗi) sang người hoặc ngược lại là nguyên nhân gây ra dịch DEN-1 lớn. Theo nghiên cứu của tác giả Trần Như Dương, trong giai đoạn từ 2006-2011, Hà Nội ghi nhận sự lưu hành của cả 4 type virus *Dengue* trong đó DEN-1, DEN-2 và DEN-3 chiếm ưu thế. Tuy nhiên, theo dõi diễn biến sự lưu hành cho thấy DEN-1 và DEN-3 có xu hướng giảm dần và nhường chỗ cho sự trỗi lên của DEN-2 [2]. Nghiên cứu trên DEN-4 cho thấy kiểu gen I của DEN-4, được tìm thấy lưu hành rộng rãi trong khu vực Đông Nam Á, và là kiểu gen chiếm ưu thế tại Việt Nam trong 20 năm qua. Type DEN-4 phân lập được hình thành một nhóm riêng biệt và tương đồng di truyền với các virus phân lập từ các nước khác (Thái Lan, Malaysia, Sri Lanka, Ấn Độ, Philippines), ngoại trừ đối với một số chủng phân lập trong năm 2010 và 2011 ở cả hai miền Nam và

miền Bắc Việt Nam. Điều này gợi ý về khả năng phân tách và tiến hóa độc lập của quần thể DEN-4 tại từng khu vực và dễ dàng phát hiện sự du nhập của virus *Dengue* từ Thái Lan vào Việt Nam [4].

Lứa tuổi mắc bệnh

Kết quả chúng tôi cho thấy tỷ lệ ở người lớn (91,5%) cao gấp nhiều lần so với trẻ em (8,5%). Tương tự kết quả của Trần Như Dương về tình hình SXHD tại Hà Nội giai đoạn 2006-2011, đối tượng mắc bệnh >15 tuổi chiếm tỷ lệ 88,05% [2]. Trước đây, bệnh SXHD có tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong cao ở trẻ em [15]. Tuy nhiên theo một số nghiên cứu gần đây, bệnh có xu hướng gia tăng ở đối tượng >15 tuổi và người trưởng thành [5].

Giới

Kết quả của chúng tôi cho thấy chưa có sự khác biệt đáng kể về giới tương tự với ghi nhận của các nghiên cứu khác [8].

Phân bố theo địa dư

Số bệnh nhân tại thành phố Huế chiếm đến 2/3. Theo nghiên cứu của nhiều tác giả trong và ngoài nước, đa phần dịch SXHD xảy ra ở những vùng đô thị và ven đô thị [2,15].

Tỷ lệ xác định serotype theo ngày sốt

Tỷ lệ xác định được serotype cao nhất vào ngày thứ 2-3 (~80%), sau đó có xu hướng giảm.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

Tỷ lệ D1 cao trong 2 năm 2014 và 2015 (40,6% và 50,0%).

Tỷ lệ D4 trong 3 năm 45,4%, trong đó cao nhất ở năm 2013 (48,9%).

D2, D3 cũng xuất hiện trong 3 năm nhưng ở tỷ lệ thấp.

Tỷ lệ xác định được các serotype ở người lớn cao gấp nhiều lần so với trẻ em.

Chưa có sự khác biệt đáng kể về giới.

Đa phần bệnh xảy ra ở thành phố.

Tỷ lệ xác định được serotype cao nhất vào ngày thứ 2-3, sau đó có xu hướng giảm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Dash, PK; Sharma et al (2011), "Emergency of dengue virus type 4 (genotype I) in India", *Epidemiology and infection*, 139 (6), pp. 857-61.
2. Trần Như Dương (2011), "Tình hình sốt xuất huyết Dengue tại Hà Nội 2006-2011", *Tạp chí Y học dự phòng*, 6 (23), tr. 142.
3. Do Quang Ha, Vu Thi Que Huong, Huynh Thi Kim Loan, Phan Kim Sac (1996), "Dengue hemorrhagic fever South Vietnam, 1991-1994", *Dengue Bulletin, WHO*, 20, pp. 55-61.
4. Vũ Thị Quế Hương (2011), "Giám sát dịch tễ học phân tử virus Dengue type 4 lưu hành ở khu vực phía Nam Việt Nam năm 2011", *Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh*, 16(2), tr. 16- 23.
5. Limkittikul, K., J. Brett, and M. L'Azou (2014), "Epidemiological Trends of Dengue Disease in Thailand (2000–2011): A Systematic Literature Review", *PLoS neglected tropical diseases*, 8(11): pp. e3241.
6. Lê Quỳnh Mai (2000), *Giám sát dịch tễ, vi rút học, huyết thanh học bệnh SD/SXHD tại một số tỉnh miền Bắc Việt Nam, 1994-1998*, Luận án Tiến sĩ.
7. Nguyễn Đỗ Nguyên (1997), "Sốt xuất huyết Dengue/ hội chứng sốc Dengue; một vấn đề sức khỏe công cộng quan trọng hiện nay của Việt Nam", *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 1(1), tr. 15-21.
8. Lê Thị Kim Nhung (2011), "Khảo sát lâm sàng bệnh sốt xuất huyết tại khoa truyền nhiễm bệnh viện Thống Nhất năm 2008", *Y học TP. Hồ Chí Minh*, 15(2), tr. 20 – 28.
9. Trương Uyên Ninh, Nguyễn Thị Thu Thủy, Phạm Thị Bích Ngọc, Nguyễn Thị Phương Anh, Futoshi Hasebe và Trương Thừa Thắng (2009), "Nhận xét tình hình dịch Sốt Dengue/ Sốt xuất huyết Dengue và sự xuất hiện virút Chikungunya tại một số tỉnh miền Bắc Việt nam trong năm 2008", *Tạp chí Y học dự phòng*, 2(101), tr. 7-13.
10. Shepard, D.S., E.A. Undurraga, and Y.A. Halasa (2013), "Economic and disease burden of dengue in Southeast Asia" *PLoS Negl Trop Dis*, 7(2): pp. e2055.
11. Nguyễn Thị Thu Thủy, Nguyễn Bảo Ngọc, Trịnh Thị Ngọc, Phạm Thanh Thủy, Trần Thị Thu Thủy, Lê Thị Quỳnh Mai (2010), "Một số đặc điểm vi rút học bệnh SD/SXHD tại Hà nội, 2009", *Tạp chí Y học dự phòng*, tập XX, 6(114), tr. 198-203.
12. Trần Thị Thúy, Vũ Thị Quế Hương, Kenji Hirayama (2007), "Mối liên quan giữa gen và biểu hiện lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhi sốt xuất huyết Dengue tại bệnh viện Nhi đồng II", *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 11(4), tr. 11-16.
13. Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương (2007), *Báo cáo tổng kết Dự án Phòng chống SD/ SXHD khu vực phía Bắc năm 2007*.
14. Xuan, L.T.T., et al., *Estimates of meteorological variability in association with dengue cases in a coastal city in northern Vietnam: an ecological study*. Global Health Action, 2014.7
15. WHO (2009), *Dengue: Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control*, Geneva: World Health Organization.
16. WHO. *Dengue and severe dengue - Factsheet N^o 117*. 2014 [cited 2014 June 9]; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>.