

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	2
2.1. MỤC TIÊU 1.....	2
2.1.1. Đối tượng, địa điểm, thời gian nghiên cứu.....	2
2.1.2. Thiết kế nghiên cứu	2
2.1.3. Nội dung và phương pháp nghiên cứu	3
2.2. MỤC TIÊU 2.....	8
2.2.1. Nghiên cứu xây dựng công thức và quy trình bào chế viên nang KARDI Q10.....	8
2.2.2. Nghiên cứu xây dựng công thức và quy trình bào chế trà túi lọc CyraKontum	9
2.2.3. Nghiên cứu xây dựng công thức và quy trình bào chế trà túi lọc CraKontum	9
2.2.4. Nghiên cứu xây dựng quy trình tạo sản phẩm hỗ trợ điều trị Đột quỵ từ bài thuốc Chông đột quỵ.....	10
2.2.5. Phương pháp nghiên cứu xây dựng quy trình tạo sản phẩm hỗ trợ điều trị say nóng từ bài thuốc Bạch hồ nhân sâm thang gia vị.....	10
CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	12
3.1. MÔ HÌNH BỆNH TẬT CỘNG ĐỒNG VÙNG BIÊN GIỚI TÂY NGUYÊN.....	12
3.1.1. Kết quả điều tra một số đặc điểm cơ cấu bệnh của cộng đồng dân cư 28 xã biên giới Tây Nguyên	12
3.1.2. Kết quả điều tra tình hình tử vong của cộng đồng dân cư 28 xã biên giới Tây Nguyên	13
3.1.3. Mô hình bệnh tật bệnh nhân điều trị nội trú tại bệnh viện huyện khu vực biên giới Tây Nguyên.....	14
3.2. THỰC TRẠNG MỘT SỐ BỆNH TRUYỀN NHIỄM HAY GẶP KHU VỰC BIÊN GIỚI TÂY NGUYÊN	15
3.2.1. Một số đặc điểm nhiễm <i>Orientia tsutsugamushi</i> , ấu trùng sốt mò và phân bố bệnh sốt mò tại khu vực Tây Nguyên.....	15
3.2.2. Một số đặc điểm bệnh do <i>Leptospira</i> khu vực biên giới Tây Nguyên .	18
3.2.3. Một số đặc điểm dịch tễ học sốt xuất huyết dengue tại khu vực Tây Nguyên	20
3.2.4. Thực trạng nhiễm ký sinh trùng sốt rét ở cộng đồng dân cư vùng biên giới Tây Nguyên.....	22

3.3. KẾT QUẢ PHÂN TÍCH MỘT SỐ BỆNH DỊCH LIÊN QUAN TỚI DI BIẾN ĐỘNG DÂN CƯ	25
3.3.1. Kết quả phân tích đa biến các nhân tố ảnh hưởng đến sức khỏe của đối tượng di cư.....	25
3.3.2. Kết quả phân tích hiện tượng giao lưu biên giới và bệnh sốt rét.....	28
3.3.3. Kết quả phân tích hiện tượng di cư và bệnh não mô cầu	29
3.4. KẾT QUẢ PHÂN TÍCH ẢNH HƯỞNG CỦA CÁC HIỆN TƯỢNG THỜI TIẾT KHÍ HẬU CỰC ĐOAN TỚI BỆNH DỊCH KHU VỰC BIÊN GIỚI TÂY NGUYÊN	29
3.4.1. Mối liên quan giữa yếu tố nhiệt độ và sức khỏe cộng đồng tại các khu vực nghiên cứu	29
3.4.2. Mối liên quan giữa yếu tố khí tượng và một số bệnh truyền nhiễm tại các khu vực nghiên cứu	32
3.5. HIỆU QUẢ MÔ HÌNH CAN THIỆP NÂNG CAO NĂNG LỰC HOẠT ĐỘNG CHĂM SÓC SỨC KHỎE CỦA TRẠM Y TẾ XÃ BIÊN GIỚI TÂY NGUYÊN	37
3.5.1. Hiệu quả các giải pháp can thiệp theo hoạt động của trạm y tế xã.....	37
3.5.2. Hiệu quả các giải pháp can thiệp tại hộ gia đình.....	38
3.6. HIỆU QUẢ MÔ HÌNH KẾT HỢP QUÂN DÂN Y TRONG PHÒNG CHỐNG SÓT RÉT KHU VỰC BIÊN GIỚI TÂY NGUYÊN	40
3.6.1. Kết quả xây dựng mô hình	40
3.6.2. Hiệu quả biện pháp kết hợp Quân dân y phòng chống sốt rét vùng biên giới tỉnh Đắk Nông	41
3.7. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU SẢN XUẤT CÁC SẢN PHẨM TỪ NGUỒN DƯỢC LIỆU BẢN ĐỊA	43
3.7.1. Kết quả xây dựng công thức và quy trình bào chế viên nang Kardi Q1043	
3.7.2. Kết quả xây dựng công thức và quy trình bào chế trà túi lọc Cynakontum	46
3.7.3. Kết quả xây dựng công thức và quy trình bào chế trà túi lọc Crakontum51	
3.7.4. Kết quả xây dựng công thức bào chế viên nang cứng craton.....	55
3.7.5. Kết quả nghiên cứu xây dựng công thức và quy trình bào chế viên nang Coolsun từ cao CSNĐC.....	58
KẾT LUẬN	64
1. MỤC TIÊU 1	64
1.1. Một số đặc điểm cơ cấu bệnh và tử vong của cộng đồng dân cư khu vực biên giới Tây Nguyên	64

1.2. Thực trạng một số bệnh truyền nhiễm hay gặp tại khu vực biên giới Tây Nguyên	64
1.2.1. Tình hình bệnh sốt xuất huyết dengue tại Tây Nguyên.....	64
1.2.2. Tình hình bệnh sốt rét ở cộng đồng dân cư vùng biên giới Tây Nguyên (2017-2018)	64
1.2.3. Thực trạng bệnh sốt mò khu vực biên giới Tây Nguyên.....	65
1.2.4. Thực trạng bệnh nhiễm khuẩn do Leptospira tại khu vực biên giới Tây Nguyên	65
1.3. Ảnh hưởng của giữa hiện tượng di biến động dân cư đến bệnh dịch khu vực biên giới Tây Nguyên	65
1.4. Ảnh hưởng của yếu tố nhiệt độ môi trường đến sức khỏe cộng đồng khu vực biên giới Tây Nguyên	66
1.4.1. Ảnh hưởng của yếu tố nhiệt độ môi trường đến sức khỏe cộng đồng tại khu vực biên giới Tây Nguyên	66
1.4.2. Ảnh hưởng của yếu tố nhiệt độ môi trường đến một số bệnh truyền nhiễm dễ phát sinh tại cộng đồng tại khu vực biên giới Tây Nguyên	66
1.5. Hiệu quả mô hình can thiệp nâng cao năng lực hoạt động chăm sóc sức khỏe của các trạm y tế xã biên giới Tây Nguyên	66
1.5.1. Hiệu quả các giải pháp can thiệp đối với trạm y tế xã.....	66
1.5.2. Hiệu quả của các giải pháp can thiệp đối với cộng đồng	67
1.6. Hiệu quả mô hình kết hợp Quân dân y trong phòng chống sốt rét cho người dân vùng biên giới Tây Nguyên.....	67
2. MỤC TIÊU 2.....	67
2.1. Nghiên cứu quy trình công nghệ sản xuất nang KARDI Q10.....	67
2.2. Nghiên cứu quy trình công nghệ sản xuất trà túi lọc Cynakontum	68
2.3. Nghiên cứu quy trình công nghệ sản xuất trà túi lọc Crakontum.....	68
2.4. Nghiên cứu quy trình công nghệ sản xuất viên nang Craton dự phòng điều trị đột quy từ cơ bản các dược liệu bản địa.....	68
2.5. Đã xây dựng được quy trình công nghệ sản xuất viên nang Coolsun dự phòng điều trị say nóng từ cơ bản các dược liệu bản địa	69
KIẾN NGHỊ	70

DANH MỤC BẢNG

Bảng 3.1. Phân bố cơ cấu bệnh trong tháng của hộ gia đình (%).....	12
Bảng 3.2. Cơ cấu bệnh mạn tính (%)	12
Bảng 3.3. Phân bố tỷ lệ người mắc bệnh bệnh cấp tính đã được điều trị (%)	13
Bảng 3.4. Tỷ suất tử vong thô trong 3 năm (2016 - 2018).....	13
Bảng 3.5. Phân bố nguyên nhân tử vong trẻ em (<15 tuổi) theo các nhóm bệnh	13
Bảng 3.6. Phân loại mô hình bệnh tật theo chương và lứa tuổi.....	14
Bảng 3.7. Tỷ lệ người có kháng thể kháng <i>O. tsutsugamushi</i> theo tỉnh.....	15
Bảng 3.8. Tỷ lệ người có kháng thể kháng <i>Orientia tsutsugamushi</i> theo nghề nghiệp.....	15
Bảng 3.9. Tỷ lệ người có kháng thể kháng <i>Orientia tsutsugamushi</i> theo đặc điểm sinh cảnh khu vực sinh sống	16
Bảng 3.10. Tỷ lệ chuột nhiễm ấu trùng mò	16
Bảng 3.11. Thành phần loài mò tại từng điểm nghiên cứu	17
Bảng 3.12. Kết quả xét nghiệm huyết thanh phát hiện kháng thể kháng <i>Orientia tsutsugamushi</i> trên chuột	17
Bảng 3.13. Tỷ lệ nhiễm <i>Leptospira</i> trên chuột theo giống	18
Bảng 3.14. Tỷ lệ nhiễm các chủng <i>Leptospira</i> trên chuột.....	18
Bảng 3.15. Kết quả điều tra huyết thanh học phát hiện kháng thể kháng <i>Leptospira</i>	19
Bảng 3.16. Phân bố tỷ lệ mang kháng thể kháng <i>Leptospira</i> theo giới.....	19
Bảng 3.17. Tỷ lệ mắc sốt rét và tỷ lệ lách sưng (n=1320).....	22
Bảng 3.18. Tỷ lệ người có ký sinh trùng sốt rét dương tính (n=1320).....	22
Bảng 3.19. Phân bố ký sinh trùng sốt rét ở người làm nương..... ngủ rẫy (n=1320)	23
Bảng 3.20. Tỷ lệ ký sinh trùng sốt rét có giao bào sau 4 đợt điều tra	23
Bảng 3.21. Kết quả mô hình hồi quy phân tích các nhân tố ảnh hưởng đến tình trạng sức khỏe của người di cư	25
Bảng 3.22. Phân bố ký sinh trùng sốt rét ở người giao lưu	28
qua biên giới (n=1320)	28
Bảng 3.23. Diễn biến mắc sốt rét theo đường giao lưu biên giới sau 4 đợt điều tra.....	28
Bảng 3.24. Mối tương quan giữa bệnh SXH và yếu tố nhiệt độ	32
Bảng 3.25. Mối tương quan giữa bệnh SXH và yếu tố khí hậu cực đoan tại các khu vực nghiên cứu.....	32

Bảng 3.26. Môi tương quan giữa yếu tố nhiệt độ và bệnh Zika.....	33
Bảng 3.27. Môi tương quan giữa hiện tượng sóng nhiệt và bệnh Zika	33
Bảng 3.28. Môi tương quan giữa bệnh sốt rét và yếu tố thời tiết tại các khu vực nghiên cứu	34
Bảng 3.29. Môi tương quan giữa bệnh sốt rét và yếu tố khí hậu cực đoan tại các khu vực nghiên cứu.....	34
Bảng 3.30. Môi tương quan giữa yếu tố nhiệt độ và bệnh do <i>Leptospira</i>	35
Bảng 3.31. Môi tương quan giữa hiện tượng sóng và bệnh do <i>Leptospira</i>	35
Bảng 3.32. Môi tương quan giữa bệnh sốt mò và yếu tố nhiệt độ tại các khu vực nghiên cứu	36
Bảng 3.33. Môi tương quan giữa bệnh sốt mò và yếu tố khí hậu cực đoan tại các khu vực nghiên cứu.....	37
Bảng 3.34. Cách xử trí ban đầu của người dân khi bị ốm.....	38
Bảng 3.35. Hiệu quả can thiệp về tỷ lệ người dân tới cơ sở y tế khi bị ốm....	38
Bảng 3.36. Sự hài lòng của người dân đối với trạm y tế xã	39
trước và sau can thiệp.....	39
Bảng 3.37. Hiệu quả can thiệp về sự hài lòng của người dân	39
đối với trạm y tế xã.....	39
Bảng 3.38. Đánh giá HQCT đối với tỷ lệ mắc sốt rét	41
Bảng 3.39. Đánh giá hiệu quả can thiệp về tỷ lệ người có KSTSR trước và sau can thiệp	41
Bảng 3.40. Đánh giá về giảm tỷ lệ mắc KSTSR ở người có giao lưu biên giới trước và sau can thiệp.....	41
Bảng 3.41. Đánh giá về giảm tỷ lệ mắc KSTSR ở người dân có giao lưu biên giới tự do (theo đường tiểu ngạch) trước và sau can thiệp.....	42
Bảng 3.42. Đánh giá hiệu quả can thiệp về nâng cao kiến thức đúng về phòng chống sốt rét của người dân sau can thiệp.....	42
Bảng 3.43. Đánh giá hiệu quả can thiệp về tỷ lệ thực hành đúng về phòng chống sốt rét đúng cho người dân sau can thiệp	43
Bảng 3.44. Công thức bào chế cho 01 viên nang	43
Bảng 3.45. Chỉ số sinh hóa lipid máu chuột sau 42 ngày nuôi.....	44
Bảng 3.46. Thay đổi trọng lượng cơ thể chuột sau khi dùng thuốc (n=6).....	44
Bảng 3.47. Chỉ số Cholesterol máu trước và sau dùng thuốc (n=6).....	45
Bảng 3.48. Chỉ số triglycerid máu chuột sau khi dùng thuốc (n=6).....	45
Bảng 3.49. Chỉ số LDL-cholesterol máu chuột sau khi dùng thuốc (n=6).....	45
Bảng 3.50. Chỉ số HDL-cholesterol máu sau khi dùng thuốc (n=6).....	46

Bảng 3.51. Ảnh hưởng của cao trà Cynakontum đến khối lượng gan chuột..	48
Bảng 3.52. Ảnh hưởng của Cao trà Cynakontum đến hoạt độ AST	49
Bảng 3.53. Hoạt độ ALT trong máu ở các lô nghiên cứu	49
Bảng 3.54. Nồng độ Bilirubin toàn phần trong máu của các lô nghiên cứu ..	50
Bảng 3.55. Ảnh hưởng của Cao trà Cynakontum đến nồng độ MDA.....	50
Bảng 3.56. IC50 của cao cồn và cao nước của trà crakontum trong thử nghiệm DPPH và MDA.....	52
Bảng 3.57. Ảnh hưởng của cao cồn và cao nước của trà crakontum trên số lượng bạch cầu, số lượng hồng cầu, số lượng tiểu cầu	53
Bảng 3.58. Ảnh hưởng của cao cồn và cao nước của trà crakontum trên các chỉ số hồng cầu.....	53
Bảng 3.59. Sự thay đổi hàm lượng MDA trong gan sau khi tiêm cyclophosphamide	54
Bảng 3.60. Hàm lượng MDA trong gan ở lô cho uống cao cồn và cao nước của trà crakontum trong 8 ngày.....	54
Bảng 3.61. Thành phần dược chất, tá dược trong các công thức khảo sát	55
Bảng 3.62. Kết quả đánh giá mức độ suy giảm hoạt động vận động theo thang điểm của Clark	56
Bảng 3.63. Kết quả đánh giá tác dụng của các chế phẩm nghiên cứu lên hoạt động của chuột nhắt trắng dùng mô hình băng đục lỗ	57
Bảng 3.64. Thành phần dược chất, tá dược trong các công thức khảo sát	58
Bảng 3.65. Nhiệt độ trung tâm của chuột tại các thời điểm thí nghiệm.....	60

DANH MỤC HÌNH

Hình 3.1. Phân bố của bệnh nhân sốt mò theo tháng	16
Hình 3.2. Số mắc/100.000 dân tại 4 tỉnh Tây Nguyên, 2009-2018.....	20
Hình 3.3. Số mắc SXHD trung bình theo tháng của 4 tỉnh, 2009-2018.....	20
21	
Hình 3.4. Chỉ số DI trung bình theo tháng tại một số điểm giám sát 4 tỉnh Tây Nguyên (2017-2018)	21
Hình 3.5. Chỉ số BI trung bình theo tháng tại một số điểm giám sát 4 tỉnh Tây Nguyên (2017-2018)	21
Hình 3.6. Cơ cấu ký sinh trùng sốt rét.....	22
Hình 3.7. Diễn biến ký sinh trùng sốt rét theo mùa (n=1320).....	23
Hình 3.8. Phân bố thành phần loài <i>Anopheles</i> khu vực biên giới Tây Nguyên	24
Hình 3.9. Phân bố <i>Anopheles</i> theo sinh cảnh ở khu vực biên giới Tây Nguyên	25
Hình 3.10. Phân bố bệnh nhân não mô cầu giai đoạn 2008 – 2018 theo nhóm nghề nghiệp (n=35)	29
Hình 3.11. Ảnh hưởng của ngày nắng nóng > 35 ⁰ C lên tỷ lệ khám/100.000 dân của các bệnh phổ biến.....	30
Hình 3.12. Ảnh hưởng của ngày nắng nóng > 35 ⁰ C lên tổng số khám các bệnh phổ biến theo tuổi và giới tại các tỉnh nghiên cứu	31
Hình 3.13. Mô hình kết hợp quân - dân y phòng chống SR tại xã Quảng Trục	40
Hình 3.14. Đồ thị thể hiện sự biến đổi về tần số tìm của chuột trong thử nghiệm.....	61
Hình 3.15. Đồ thị thể hiện sự biến đổi huyết áp động mạch của chuột trong thử nghiệm.....	62
Hình 3.16. Đồ thị biểu diễn thời gian sống trung bình của chuột trong thử nghiệm.....	63

ĐẶT VẤN ĐỀ

Một trong những thách thức lớn của y tế Việt Nam là sự khác biệt về tình trạng sức khỏe và chất lượng công tác chăm sóc sức khỏe nhân dân giữa các vùng, miền trong nước, giữa các nhóm thu nhập. Sự thay đổi mô hình bệnh tật với nguy cơ gia tăng các bệnh không lây nhiễm và tai nạn thương tích, trong khi một số bệnh truyền nhiễm vẫn có nguy cơ phát triển, đặc biệt là những dịch bệnh nguy hiểm, tái nguy hiểm và dịch bệnh mới trong bối cảnh hội nhập và biến đổi khí hậu. Trong khi đó, các nguồn lực của y tế cơ sở vẫn còn hạn chế, đặc biệt là ở khu vực biên giới, vùng sâu, vùng xa và vùng khó khăn. Bác sĩ, cán bộ y tế dự phòng ở tuyến xã còn thiếu, trình độ chuyên môn còn nhiều bất cập với sự thay đổi mô hình bệnh tật, hệ thống y tế thôn bản chưa hoàn chỉnh... Hệ quả là, với khối lượng công việc ngày càng tăng, các hoạt động và chương trình y tế quốc gia được triển khai nhiều nhưng hiệu quả chưa đồng đều, còn có hiện tượng quá tải công việc ở tuyến cơ sở. Bên cạnh đó, nguy cơ tổn thất các nguồn lực của y tế cơ sở khi xảy ra thiên tai, thảm họa là rất lớn. Do đó, đề tài được tiến hành sẽ nghiên cứu thực trạng mô hình bệnh tật và mối liên quan với các hiện tượng thời tiết khí hậu cực đoan, tình trạng di biến động dân cư tại khu vực vùng biên giới Tây Nguyên cũng như tiếp tục xây dựng các mô hình quân dân y kết hợp cho khu vực vùng biên để đáp ứng nhiệm vụ và yêu cầu đặc thù cho các xã vùng biên giới trong tình hình mới.

Tây Nguyên là khu vực có diện tích đất canh tác nông nghiệp lớn, có điều kiện khí hậu và thổ nhưỡng thuận lợi cho phát triển các cây công nghiệp cũng như các loại cây dược liệu. Diện tích trồng dược liệu cũng như nguồn dược liệu bản địa là rất phong phú. Trong khuôn khổ đề tài này, dự định bước đầu hiện đại hóa một số bài thuốc sử dụng nguồn dược liệu phong phú này, chuyên dạng bào chế thành dạng bán thành phẩm là cao khô, từ đó có thể phát triển thành các dạng viên nén, viên nang. Thực sự đi sâu giải quyết các nhiệm vụ chăm sóc bảo vệ sức khỏe nhân dân. Thực hiện nội dung này, cũng phần nào nâng cao thương hiệu của bài thuốc cổ truyền Tây Nguyên, sử dụng các dược liệu hiện có của Tây Nguyên để phục vụ đồng bào Tây Nguyên và cả nước.

Mục tiêu nghiên cứu:

1. Xác định mô hình bệnh tật và giải pháp tăng cường năng lực bảo vệ chăm sóc sức khỏe cộng đồng vùng biên giới Tây Nguyên do tác động của di, biến động dân số và hiện tượng thời tiết khí hậu cực đoan.

2. Xây dựng quy trình chuyên giao công nghệ tạo sản phẩm hàng hóa từ nguồn dược liệu bản địa, góp phần xóa đói giảm nghèo đảm bảo an ninh biên giới.

CHƯƠNG 2 ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. MỤC TIÊU 1

2.1.1. Đối tượng, địa điểm, thời gian nghiên cứu

2.1.1.1. Đối tượng nghiên cứu

* Đối tượng nghiên cứu mô tả

- Người dân sống tại 28 xã biên giới khu vực Tây Nguyên.
 - Người bị ốm trong vòng 4 tuần trước ngày điều tra (hoặc là người nắm rõ thông tin về tình hình sức khỏe của người ốm nếu người ốm là trẻ em dưới 15 tuổi hoặc người cao tuổi không có khả năng trả lời phỏng vấn).

- Cơ sở dữ liệu về dân số học; Thời tiết khí hậu, thủy văn của 4 tỉnh nghiên cứu.

- Hệ thống sổ sách, bệnh án, cơ sở dữ liệu thứ cấp các trường hợp khám và điều trị tại các bệnh viện huyện biên giới từ 1/1/2017-31/12/2018.

- Bệnh nhân điều trị bệnh sốt mò, bệnh sốt *Leptospira*, sốt rét, sốt xuất huyết, Zika tại các bệnh viện tuyến tỉnh.

- Hệ thống sổ sách, bệnh án, cơ sở dữ liệu thứ cấp các trường hợp mắc bệnh sốt mò, bệnh sốt *Leptospira*, sốt rét, sốt xuất huyết, Zika tại các bệnh viện tuyến tỉnh của 4 tỉnh nghiên cứu.

- Những loài động vật nuôi và động vật hoang dại là nguồn chứa mầm bệnh gây bệnh sốt mò và bệnh sốt xoắn khuẩn.

- Trung gian truyền bệnh: Ấu trùng mò, muỗi truyền bệnh sốt xuất huyết, Zika, sốt rét thu được tại điểm nghiên cứu.

* Đối tượng nghiên cứu can thiệp

- *Mô hình nâng cao năng lực y tế xã:*

+ Cán bộ y tế tuyến xã.

+ Cơ sở y tế tuyến xã.

+ Các hoạt động liên quan đến CSSK, công tác y tế được triển khai tại 28 xã khu vực biên giới Tây Nguyên.

+ Người dân sống tại xã can thiệp.

- *Mô hình kết hợp quân dân y:* hệ thống y tế quân dân y gồm quân y đồn biên phòng, Bệnh xã Bình đoàn kinh tế, y tế thôn bản và xã.

2.1.1.2. Địa điểm, thời gian nghiên cứu

* **Địa điểm nghiên cứu:** nghiên cứu được triển khai tại 28 xã khu vực biên giới Tây Nguyên, cụ thể:

- **Thời gian nghiên cứu:** nghiên cứu tiến hành trong 36 tháng (từ 12/2016 đến 12/2019).

2.1.2. Thiết kế nghiên cứu

Gồm các nghiên cứu sau:

- Nghiên cứu mô tả cắt ngang hồi cứu có phân tích:

+ Nghiên cứu thực trạng di biến động dân số của khu vực biên giới Tây Nguyên.

+ Nghiên cứu thực trạng hiện tượng thời tiết khí hậu cực đoan của khu vực biên giới Tây Nguyên.

+ Nghiên cứu thực trạng mô hình bệnh tật của dân cư sống tại khu vực biên

giới Tây Nguyên.

+ Phân tích mối liên quan giữa bệnh dịch với hiện tượng di biến động dân cư và các hiện tượng thời tiết khí hậu cực đoan khu vực biên giới Tây Nguyên.

- Nghiên cứu can thiệp:

+ Xây dựng mô hình kết hợp quân dân y khu vực vùng biên giới Tây Nguyên phòng chống dịch bệnh do di biến động dân cư và giao lưu biên giới.

+ Xây dựng mô hình nâng cao năng lực khám chữa bệnh cho y tế cơ sở nhằm kiểm soát tai nạn thương tích, dịch bệnh cho y tế tuyến cơ sở trong điều kiện di biến động dân cư và các hiện tượng thời tiết khí hậu cực đoan khu vực biên giới Tây Nguyên.

2.1.3. Nội dung và phương pháp nghiên cứu

2.1.3.1. Nghiên cứu thực trạng mô hình bệnh tật của dân cư sống tại khu vực biên giới Tây Nguyên

a, Nghiên cứu cơ cấu bệnh tại cộng đồng

Điều tra 1680 hộ gia đình. Cỡ mẫu điều tra ở mỗi tỉnh: tỉnh Kon Tum (600 hộ gia đình), tỉnh Gia Lai (420 hộ gia đình), tỉnh Đắk Lắk (240 hộ gia đình), tỉnh Đắk Nông (420 hộ gia đình).

b, Nghiên cứu mô hình bệnh trong cơ sở y tế

* **Nghiên cứu mô hình bệnh tật:**

+ Tất cả các hồ sơ bệnh án bệnh nhân điều trị nội trú tại 12 BV tuyến huyện biên giới, Tây Nguyên trong thời gian từ 1/1/2017 – 31/12/2018.

+ Hồ sơ bệnh án bệnh nhân tuổi từ 0 - > 60 tuổi.

* **Nghiên cứu mô hình tử vong:** Tất cả những trường hợp bị TV từ 0h ngày 01/01/2017 đến 24h ngày 31/12/2018 tại 12 BV tuyến huyện khu vực biên giới, có hộ khẩu tại các tỉnh Tây Nguyên.

2.1.3.2. Nghiên cứu thực trạng một số bệnh truyền nhiễm dễ phát sinh tại khu vực biên giới Tây Nguyên

a, Thực trạng bệnh sốt mò tại khu vực biên giới Tây Nguyên

* **Đánh giá thực trạng lưu hành mầm bệnh sốt mò tại cộng đồng dân cư:** Khám lâm sàng, phỏng vấn và lấy máu của những người được chọn để xét nghiệm xác định tỷ lệ người dân có miễn dịch với *Orientia tsutsugamushi*.

* **Đánh giá một số đặc điểm phân bố bệnh sốt mò tại 4 tỉnh:** Tra cứu, chọn hồ sơ bệnh nhân được chẩn đoán bị bệnh sốt mò điều trị tại bệnh viện 4 tỉnh từ ngày 01/01/2017 đến ngày 31/12/2018.

* **Nghiên cứu đặc điểm, phân bố vật chủ và trung gian truyền bệnh sốt mò**

+ Thu thập chuột bằng bẫy trong nhà và ngoài nhà: Xác định tỷ lệ, thành phần loài, mật độ, sự phân bố của chuột tại điểm nghiên cứu. Xác định tỷ lệ chuột có kháng thể kháng *Orientia tsutsugamushi* tại các địa điểm nghiên cứu.

+ Đánh giá thực trạng nhiễm mò ở chuột tại các địa điểm nghiên cứu. Xác định thành phần loài, sự phân bố mò tại các địa điểm nghiên cứu.

b, Thực trạng bệnh do *Leptospira* khu vực biên giới Tây Nguyên

- Thu thập mẫu máu, phát hiện kháng thể kháng *Leptospira* trong cộng đồng bằng kỹ thuật xét nghiệm Elisa.

- Điều tra các yếu tố nguy cơ (tự nhiên và xã hội liên quan tới tình trạng nhiễm *Leptospira*) bằng mẫu phiếu điều tra.

c, Thực trạng bệnh sốt rét khu vực biên giới Tây Nguyên

*** *Cỡ mẫu nghiên cứu***

Điều tra 3 đợt khác trong năm 2016: Tháng 6/2016 điều tra 1300 người, tháng 8/2016 điều tra 1320 người và tháng 10/2016 điều tra 1310 người.

*** *Nội dung nghiên cứu***

- Đánh giá một số chỉ số sốt rét: Sốt rét lâm sàng, ký sinh trùng sốt rét, lách sưng, loài và cơ cấu ký sinh trùng sốt rét theo tuổi, giới, dân tộc, địa điểm, làm nương ngủ rẫy, giao lưu biên giới.

- Xác định thành phần loài, mật độ các loài muỗi truyền bệnh sốt rét chính và phụ ở các sinh cảnh khác nhau tại các điểm nghiên cứu.

- Xác định tỷ lệ loài muỗi truyền bệnh nhiễm ký sinh trùng sốt rét.

d, Thực trạng bệnh sốt xuất huyết khu vực biên giới Tây Nguyên

*** *Thiết kế nghiên cứu:*** Nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu số liệu từ các báo cáo.

*** *Nội dung nghiên cứu:*** Ghi nhận các trường hợp SXHD tại 4 tỉnh trong giai đoạn 2009-2018: Số lượng mắc theo địa phương, theo năm, tháng, tuổi, thể lâm sàng; kết quả xét nghiệm huyết thanh, phân lập vi rút dengue và một số thông tin về muỗi *Aedes aegypti*, véc tơ truyền bệnh tại Tây Nguyên.

2.1.3.3. Phân tích mối liên quan giữa bệnh dịch với hiện tượng di biến động dân cư khu vực biên giới Tây Nguyên

a, Phân tích mối liên quan giữa di cư và sức khỏe

*** *Lựa chọn biến phụ thuộc***

Các mô hình hồi quy logistic, hồi quy logistic đa biến và hồi quy theo phương pháp bình phương nhỏ nhất được xây dựng để phân tích tác động của các biến độc lập đến các kết quả về sức khỏe. Biến phụ thuộc được lựa chọn là tình trạng có bệnh của người dân trong vòng 4 tuần.

*** *Phương pháp phân tích***

Phân tích sâu di dân và sức khỏe sử dụng nhiều phương pháp khác nhau và được tổng hợp bằng phương pháp đa biến. Các phân tích đa biến sử dụng hồi quy logistic và hồi quy bình phương nhỏ nhất nhằm xác định các tác động riêng rẽ của các biến độc lập tới biến đầu ra sức khỏe (tình trạng ốm trong vòng 4 tuần).

b, Phân tích mối liên quan giữa bệnh dịch với hiện tượng di biến động dân cư khu vực biên giới Tây Nguyên

Phân tích 2 bệnh điển hình do ảnh hưởng của hiện tượng di biến động dân cư ở khu vực biên giới Tây Nguyên, gồm: bệnh não mô cầu và bệnh sốt rét.

- Bệnh sốt rét: đánh giá ảnh hưởng của hiện tượng giao lưu biên giới (không qua cửa khẩu và qua cửa khẩu có kiểm soát) tới tình trạng bệnh sốt rét ở khu vực biên giới Tây Nguyên.

- Bệnh não mô cầu: đánh giá ảnh hưởng của hiện tượng di dân trong nước tới nguy cơ mắc bệnh não mô cầu ở nhóm đối tượng di dân.

2.1.3.4. Phân tích mối liên quan giữa bệnh dịch với hiện tượng thời tiết khí hậu cực đoan khu vực biên giới Tây Nguyên

a, Phân tích mối liên quan giữa hiện tượng thời tiết khí hậu cực đoan với một số bệnh không truyền nhiễm

*** *Thiết kế nghiên cứu***

Thiết kế nghiên cứu theo dõi dọc thu thập các dữ liệu về sức khỏe và các dữ liệu về thời tiết tại khu vực nghiên cứu từ đó phân tích nhằm tổng hợp và mô tả mối tương quan giữa các yếu tố thời tiết với các nhóm bệnh phổ biến tại cộng đồng dân

cur 12 huyện biên giới khu vực Tây Nguyên trong giai đoạn 2017-2018.

*** Các nhóm biến số chính**

- Các nhóm biến số về bệnh

- Tổng số khám theo tuần của một số bệnh và nhóm bệnh phổ biến
- Tỷ suất khám ngoại trú/10.000 dân theo tuần.
- Tỷ suất khám các bệnh/100.000 dân theo tuần.

- Các nhóm biến số về thời tiết

- Tx theo tuần
- Tmin trung bình tuần
- Tmax trung bình tuần

- Nhóm hiện tượng cực đoan: Số ngày nắng nóng trong tháng ($T_x \geq 35^\circ\text{C}$)

*** Phân tích số liệu**

- Áp dụng phương pháp phân tích chuỗi thời gian để xác định tương quan giữa tính mùa và chu kỳ của bệnh so với tính mùa và tính chu kỳ của các một số yếu tố khí hậu.

- Áp dụng phương pháp phân tích hồi quy tuyến tính đơn biến nhằm xác định mối tương quan giữa số mắc của bệnh và một số chỉ số khí hậu cực đoan, mức ý nghĩa thống kê được áp dụng với $p < 0,05$.

- Phương pháp phân tích sóng (Wavelet), bao gồm cả khoảng trễ thời gian (time lag) và xác định mối tương quan tự động giữa số liệu tháng trước và tháng sau.

b, Phân tích mối liên quan giữa hiện tượng thời tiết khí hậu cực đoan với một số bệnh truyền nhiễm dễ phát sinh khu vực biên giới Tây Nguyên

*** Phân tích mối liên quan giữa hiện tượng thời tiết khí hậu cực đoan với một số bệnh truyền nhiễm khu vực biên giới Tây Nguyên**

- *Thiết kế nghiên cứu*

Sử dụng phương pháp dịch tễ học có phân tích nhằm tổng hợp và mô tả chiều hướng và phân bố của BTN và mối tương quan với các yếu tố khí hậu tại 4 tỉnh của khu vực Tây Nguyên.

- *Các nhóm biến số chính*

+ Các nhóm biến số về bệnh

Tỷ lệ mắc/100.000 dân bệnh sốt mò

Tỷ lệ mắc/100.000 dân sốt do *Leptospira*

Tỷ lệ mắc/100.000 dân bệnh sốt rét

Tỷ lệ mắc/100.000 dân bệnh sốt xuất huyết

Tỷ lệ mắc/100.000 dân bệnh Zika.

+ Các nhóm biến số về thời tiết:

Tx tháng (Tx)

Tmin trung bình tháng (Tmin)

Tmax trung bình tháng (Tmax)

Số ngày nắng nóng (Hotday)

* **Quản lý và phân tích số liệu:** giống phân tích liên quan giữa các hiện tượng thời tiết, khí hậu với bệnh không truyền nhiễm.

2.1.3.5. Xây dựng mô hình kết hợp quân dân y khu vực vùng biên giới Tây Nguyên phòng chống dịch bệnh do di biến động dân cư và giao lưu biên giới.

*** Nội dung biện pháp kết hợp Quân dân y trong phòng chống sốt rét cho người dân vùng biên giới**

- Nội dung các biện pháp:

Xây dựng chức năng, nhiệm vụ của các lực lượng phối hợp.

Xây dựng tổ chức và biên chế của các lực lượng phối hợp.

Xây dựng cơ chế hoạt động và bảo đảm vật tư y tế của các lực lượng phối hợp.

- Đối tượng tập huấn kết hợp quân dân y

Toàn bộ cán bộ, nhân viên y tế xã Quảng Trục, quân y Trung đoàn 726 và quân y sĩ biên phòng huyện Tuy Đức. Tổng số: 24 người, cụ thể:

+ Y tế xã Quảng Trục: 11 người (4 nhân viên y tế xã, gồm 1BS, 2YS, 1YT; 7 nhân viên y tế thôn).

+ Quân y Trung đoàn 726: 10 người (2BS, 4YS, 4YT).

+ Quân y Đồn biên phòng tại xã Quảng Trục: 3 YS.

- Nguyên tắc thực hiện biện pháp can thiệp

+ Can thiệp theo hướng dự phòng: Các hoạt động đáp ứng được nhu cầu thực tế đặc trưng của đồng bào dân tộc xã biên giới về quản lý, theo dõi giám sát về phát hiện sớm, điều trị sớm và chủ động bệnh sốt rét.

+ Đảm bảo đủ nguồn lực để thực hiện các hoạt động quản lý, theo dõi giám sát về phát hiện sớm, điều trị sớm và chủ động bệnh sốt rét: Tổ chức quản lý mạng lưới cơ sở, kinh phí, phương tiện kỹ thuật cơ bản: lam kính, kim chích máu, test chẩn đoán nhanh, các loại sổ sách biểu mẫu báo cáo.

+ Phù hợp với năng lực và tinh thần trách nhiệm của cán bộ trạm y tế xã, bệnh xá quân y, nhân viên YTTB và sự quan tâm của chính quyền, đoàn thể về xã hội hoá công tác y tế.

+ Các hoạt động có tính khả thi và duy trì, nhân rộng cho các xã khác có cùng điều kiện.

*** Đánh giá hiệu quả biện pháp kết hợp Quân dân y phòng chống sốt rét**

- Các chỉ số đánh giá hiệu quả biện pháp kết hợp Quân dân y phòng chống sốt rét vùng biên giới

+ Chỉ số đánh giá tổ chức quản lý

Người dân khai báo cho nhân viên YTTB, Quân y biên phòng sớm về bệnh sốt rét, gồm:

Số người có triệu chứng sốt rét của hộ gia đình.

Số người trong gia đình có ngủ màn.

Số hộ có bếp lửa giữa nhà.

Số hộ có chuồng gia súc dưới sàn nhà.

Số hộ dời chuồng gia súc xa nhà > 50m.

Số hộ không có bụi rậm cách nhà > 50m.

Số người có qua lại Campuchia có ngủ lại.

Số người đi Campuchia về bị sốt rét.

Số người Campuchia sang ngủ lại nhà, số có mắc sốt rét.

Số người có đi rừng ngủ rẫy.

+ Chỉ số đánh giá hiệu quả phát hiện và điều trị tại cộng đồng

Số lượng, tỷ lệ BNSR, KSTSR được phát hiện và xét nghiệm tại cộng đồng.

Số lượng, tỷ lệ người sốt, có KST được tư vấn và theo dõi, điều trị SR.

Số lượng, tỷ lệ người giao lưu và mắc sốt rét do giao lưu biên giới (sang Campuchia) được xét nghiệm, điều trị và quản lý.

Số lượng, tỷ lệ mắc sốt rét do đi rừng, ngủ rẫy được phát hiện và quản lý tại cộng đồng.

+ Chỉ số về truyền thông GDSK phòng chống sốt rét:

Số lượng, tỷ lệ hộ gia đình, số người được tuyên truyền trực tiếp, gồm các chỉ số sau:

Tỷ lệ có kiến thức đúng về phòng chống sốt rét: là tỷ lệ % người dân hiểu nguyên nhân bệnh sốt rét, triệu chứng bệnh SR và cách phòng chống bệnh sốt rét.

Tỷ lệ có thái độ đúng về phòng chống sốt rét: là tỷ lệ % người dân hiểu phòng chống bệnh sốt rét là phải ngủ màn hoặc phun tồn lưu hóa chất diệt muỗi trên tường nhà, khi bị sốt đến có sở y tế để được điều trị.

Tỷ lệ có thực hành phòng chống sốt rét đúng: Là tỷ lệ % người dân có nằm màn; có thuốc sốt rét khi qua biên giới, đi rừng; Khi đi rừng ngủ rẫy, qua lại biên giới có mang theo màn và có ngủ màn.

+ Chỉ số về phối hợp phòng chống sốt rét tại vùng biên giới

Số người, số lần, số đêm ngủ lại tại Campuchia. Số lượng, tỷ lệ mắc sốt rét (%).

Số người Campuchia bị sốt rét, số được điều trị sốt rét tại trạm y tế, tại các gia đình phía Việt Nam. Số lượng, tỷ lệ mắc sốt rét (%).

Tỷ lệ hiện mắc sốt rét các thôn đối diện 2 bên biên giới.

Số BNSR, số KSTSR được phát hiện và điều trị 2 bên biên giới.

2.1.3.6. Xây dựng mô hình nâng cao năng lực khám chữa bệnh cho y tế cơ sở nhằm kiểm soát tai nạn thương tích, dịch bệnh khu vực biên giới Tây Nguyên

*** Đối tượng, nội dung và chỉ số đánh giá hiệu quả can thiệp**

Dựa trên kết quả của nghiên cứu điều tra cơ bản, nghiên cứu sinh đã cùng nhóm chuẩn bị các hoạt động can thiệp có tính phù hợp nhằm tăng cường năng lực hoạt động CSSK của trạm y tế xã và khả năng tiếp cận và sử dụng dịch vụ CSSK tại trạm y tế xã của người dân.

- Đối tượng can thiệp

Các đối tượng được tham gia vào các hoạt động can thiệp trong phạm vi của nghiên cứu này bao gồm:

(1) Toàn bộ các hộ gia đình trong địa bàn xã Ia-Púch;

(2) Trạm y tế xã Ia-Púch, huyện Chư Prông, tỉnh Gia Lai.

- Nội dung can thiệp

Yêu cầu về nội dung, chương trình can thiệp: (1) Nội dung, chương trình can thiệp cho TYTX phải cơ bản đáp ứng nhu cầu can thiệp, đầu tư cả về cơ sở hạ tầng, cung cấp TTB, đào tạo tập huấn CBYT xã; (2) Đối với công tác truyền thông: Nâng cao nhận thức của người dân về phòng chống một số bệnh phổ biến qua các tài liệu truyền thông như pano, áp phích, tờ rơi. Công tác truyền thông qua loa đài, truyền thanh của thôn xã được tăng cường thực hiện.

Nội dung can thiệp toàn diện đối với cả bên cung cấp DVYT, bên sử dụng DVYT và công tác truyền thông.

+ Đối với bên cung cấp dịch vụ CSSK:

Xuất phát từ hiện trạng, nhu cầu thực tế của các cơ sở y tế, sự phản ánh và ý kiến của người dân, sự phản ánh và ý kiến của các CBYT, cần đầu tư cho TYTX về

CSVC, TTB và đào tạo nâng cao trình độ chuyên môn CBYT để cải thiện các dịch vụ CSSK, thu hút và tăng cường khả năng tiếp cận của người dân đối với các dịch vụ CSSK.

Cung cấp các bộ dụng cụ KCB thông thường để trạm có đủ trang thiết bị KCB thông thường theo đúng chức năng nhiệm vụ của trạm; sửa chữa, tu bổ cơ sở nhà trạm để các TYTX có đủ điều kiện đạt chuẩn quốc gia về y tế xã.

Tăng cường kết hợp quân dân y: Với đặc thù của xã can thiệp là ở khu vực địa bàn xa xôi, sự tiếp cận của người dân với DVYT còn thấp, nguồn lực y tế của TYTX còn nhiều hạn chế. Do vậy, để huy động nguồn lực sẵn có, tăng cường năng lực CSSK của y tế tuyến cơ sở, ngoài các giải pháp tăng cường nguồn lực cho TYTX, giải pháp xây dựng bệnh xá quân dân y là một giải pháp được sử dụng trong nghiên cứu. Kết hợp quân dân y (KHQDY) đã và đang là một chủ trương lớn của Nhà nước nhằm tận dụng tối đa các nguồn lực về y tế. Sau Dự án 1026, KHQDY đã được xây dựng là một chương trình mục tiêu quốc gia. Các mô hình KHQDY đã phát huy hiệu quả trong một thời gian dài với những nỗ lực của cả ngành y tế, trong đó có lực lượng quân y.

+ *Đối với bên sử dụng dịch vụ CSSK:*

Đầu tư cho công tác truyền thông: In các tài liệu truyền thông như pano, áp phích, tờ rơi.

Tập huấn cho cán bộ truyền thông của xã về nghiệp vụ truyền thông và các nội dung cần truyền thông.

Tăng cường truyền thông qua loa đài, truyền thanh của thôn xã, lồng ghép vào các buổi họp của thôn, xã để tuyên truyền phổ biến cho người dân về phòng chống một số bệnh phổ biến.

- ***Các chỉ số đánh hiệu quả can thiệp***

+ *Hiệu quả các giải pháp can thiệp theo hoạt động của trạm y tế xã*

Số lượt đến khám bệnh tại trạm y tế xã.

Tỷ lệ đẻ tại trạm y tế của sản phụ.

Tỷ suất tử vong ở trẻ em dưới 5 tuổi.

+ *Hiệu quả các giải pháp can thiệp tại hộ gia đình*

Cách xử trí ban đầu của người dân khi bị ốm.

Tỷ lệ người dân tới cơ sở y tế khi bị ốm.

Địa điểm mua thuốc của người dân khi bị ốm.

Tỷ lệ người dân tới mua thuốc tại trạm y tế xã khi bị ốm.

Sự hài lòng của người dân đối với trạm y tế xã.

2.2. MỤC TIÊU 2

2.2.1. Nghiên cứu xây dựng công thức và quy trình bào chế viên nang KARDI Q10

2.2.1.1. Nguyên liệu

- Cao Tỏi đen của Học viện Quân y cung cấp 2/2017.

- Lá sen mua ở phố Lãn Ông vào tháng 11/2010.

- L-Coenzyme Q10 fumarat: đạt tiêu chuẩn USP 30.

2.2.1.2. Phương pháp nghiên cứu

* Kiểm định nguyên liệu đầu vào: Kiểm định bột cao khô tỏi đen, lá sen theo phương pháp của DĐVN V.

* Nghiên cứu điều chế cao khô lá sen: Nghiên cứu lựa chọn quy trình điều chế cao.

* Nghiên cứu xây dựng TCCS của viên nang KARDI Q10: Dựa vào kết quả kiểm nghiệm lô viên nang Kardi Q10 để đề xuất, xây dựng và thẩm định TCCS của viên nang đã bào chế được.

* Nghiên cứu đánh giá độ ổn định của viên nang KARDI Q10

- Theo dõi độ ổn định ở điều kiện thường.
- Theo dõi độ ổn định ở điều kiện lão hoá cấp tốc.

* Đánh giá tính an toàn của chế phẩm

- Thử độc tính cấp.
- Thử độc tính bán trường diễn.

* Đánh giá tác dụng giảm cân, hạ lipid máu của viên nang cứng KARDI Q10 trên động vật thực nghiệm.

2.2.2. Nghiên cứu xây dựng công thức và quy trình bào chế trà túi lọc CyraKontum

2.2.2.1. Nguyên liệu

Các dược liệu Actiso, Diệp hạ châu, Cà gai leo, nhân trần và Cỏ ngọt được thu mua tại khu vực Tây nguyên và kiểm nghiệm đạt tiêu chuẩn cơ sở hoặc tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam IV.

2.2.2.2. Phương pháp nghiên cứu

* Xây dựng công thức bào chế trà túi lọc CynaKontum.

* Xây dựng quy trình bào chế trà túi lọc CynaKontum.

* Xây dựng TCCS và kiểm nghiệm trà cynakontum.

* Nghiên cứu đánh giá độ ổn định của trà CynaKontum.

- Theo dõi độ ổn định ở điều kiện thường.
- Theo dõi độ ổn định ở điều kiện lão hoá cấp tốc.

* Nghiên cứu đánh giá tính an toàn và tác dụng bảo vệ gan của trà CynaKontum trên mô hình động vật thực nghiệm.

- Xác định độc tính cấp.

- Đánh giá độc tính bán trường diễn.

- Đánh giá tác dụng bảo vệ tế bào gan trên động vật thực nghiệm.

2.2.3. Nghiên cứu xây dựng công thức và quy trình bào chế trà túi lọc CraKontum

2.2.3.1. Nguyên liệu

Các dược liệu Đò ngon, Đan sâm, Đương quy, Hoa hòe và Cỏ ngọt được thu mua tại khu vực Tây nguyên và kiểm nghiệm đạt tiêu chuẩn cơ sở hoặc tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam IV.

2.2.3.2. Phương pháp nghiên cứu

* Xây dựng công thức và quy trình bào chế trà túi lọc Crakontum

* Xây dựng TCCS trà crakontum: Căn cứ vào kết quả kiểm nghiệm trên các lô trà Crakontum để xây dựng TCCS của sản phẩm và thẩm định TCCS đã xây dựng được.

* Nghiên cứu độ ổn định của trà Crakontum

- Theo dõi độ ổn định ở điều kiện thường.

- Theo dõi độ ổn định ở điều kiện lão hoá cấp tốc.
- * Đánh giá tính an toàn của trà Crakontum
- Thử độc tính cấp
- Thử độc tính bán trường diễn
- * Đánh giá tác dụng chống oxy hóa của chế phẩm trà crakontum.
- Nghiên cứu in vitro
- Nghiên cứu in vivo

2.2.4. Nghiên cứu xây dựng quy trình tạo sản phẩm hỗ trợ điều trị Đột quy từ bài thuốc Chống đột quy

2.2.4.1. Nguyên liệu

Các dược liệu gồm địa long, trần bì, đậu đen, rau ngót, đương quy, đan sâm, hoàng kỳ sử dụng trong bài thuốc được cung cấp bởi Công ty dược liệu Sơn Lâm, thu mua tại khu vực Tây Nguyên.

2.2.4.2. Phương pháp nghiên cứu

* Nghiên cứu xây dựng quy trình chiết xuất vào bào chế cao khô chống đột quy định chuẩn từ bài thuốc Chống đột quy

- Định lượng hypoxanthin trong dịch chiết bài thuốc Chống đột quy
- Xây dựng quy trình chiết xuất hoạt chất từ bài thuốc Chống đột quy

* Phương pháp nghiên cứu đánh giá tính an toàn và tác dụng điển hình của cao CĐQĐC

- Nghiên cứu độc tính cấp
- Nghiên cứu độc tính bán trường diễn
- Nghiên cứu tác dụng điều trị nhồi máu não trên thực nghiệm

* Nghiên cứu độ ổn định của cao CĐQĐC

* Nghiên cứu xây dựng công thức và quy trình bào chế viên nang Craton từ cao CĐQĐC

- Xây dựng công thức bào chế viên nang Craton
- Xây dựng và thẩm định quy trình bào chế viên nang Craton quy mô 50.000 viên/mẻ

- Thẩm định quy trình bào chế viên nang Craton

* Xây dựng TCCS viên nang Craton

* Nghiên cứu đánh giá tính an toàn và tác dụng dược lý của viên nang craton

- Độc tính cấp.

- Độc tính bán trường diễn.

- Phương pháp đánh giá tác dụng điều trị nhồi máu não.

2.2.5. Phương pháp nghiên cứu xây dựng quy trình tạo sản phẩm hỗ trợ điều trị say nóng từ bài thuốc Bạch hổ nhân sâm thang gia vị

2.2.5.1. Nguyên liệu

Các vị dược liệu sử dụng trong nghiên cứu được liệt kê trong **Error! Reference source not found.** được thu hái và cung cấp bởi các cơ sở ở các tỉnh Tây Nguyên, đã được chuẩn hóa đầu vào dựa vào các kết quả kiểm nghiệm đạt theo TCCS đã nâng cấp xây dựng. Các vị dược liệu được nghiên mịn, hoặc nghiên thô tùy theo từng loại được phối trộn theo tỉ lệ sử dụng trong bài thuốc.

2.2.5.2. Các phương pháp nghiên cứu

* Xây dựng quy trình chiết xuất bào chế cao CSNĐC từ bài thuốc BHNSTGV

- Khảo sát lựa chọn các yếu tố ảnh hưởng đến chiết xuất hoạt chất từ bài thuốc Bạch hổ nhân sâm thang gia vị (cao lỏng CSNĐC)
 - * Khảo sát lựa chọn các thông số ảnh hưởng đến quá trình loại tạp
 - * Nghiên cứu quy trình bào chế bột cao khô bằng phương pháp phun sấy
 - * Xây dựng và thẩm định quy trình chiết xuất bào chế cao CSNĐC
- Xây dựng quy trình.
- Thẩm định quy trình.
 - * Xây dựng TCCS cao CSNĐC: kiểm nghiệm một số chỉ tiêu chất lượng của cao CSNĐC, từ kết quả thu được, xây dựng TCCS của cao CSNĐC.
 - * Nghiên cứu xây dựng công thức và quy trình bào chế viên nang Coolsun chứa cao CSNĐC
 - * Xây dựng TCCS viên nang Coolsun
 - * Nghiên cứu độ ổn định của viên nang Coolsun
 - * Nghiên cứu độc tính cấp, bán trường diễn và tác dụng dự phòng điều trị say nóng của viên nang Coolsun trên thực nghiệm.
- Độc tính cấp.
- Độc tính bán trường diễn.

CHƯƠNG 3 KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. MÔ HÌNH BỆNH TẬT CỘNG ĐỒNG VÙNG BIÊN GIỚI TÂY NGUYÊN 3.1.1. Kết quả điều tra một số đặc điểm cơ cấu bệnh của cộng đồng dân cư 28 xã biên giới Tây Nguyên

Bảng 3.1. Phân bố cơ cấu bệnh trong tháng của hộ gia đình (%)

Nhóm bệnh	Tỉnh				Chung 4 tỉnh (n=1680)
	Đắk Lắk (n=240)	Đắk Nông (420)	Gia Lai (n=420)	Kon Tum (n=600)	
Bệnh hô hấp	31,67	34,29	34,05	29,00	31,96
Bệnh tim mạch	10,00	8,33	9,05	7,17	8,33
Bệnh tiêu hóa	26,25	29,52	31,43	25,33	28,04
Bệnh tiết niệu	6,25	4,52	7,62	5,50	5,89
Mắt, RHM, TMH	7,92	7,14	7,62	5,83	6,90
Tâm thần kinh	11,25	10,95	10,00	8,50	9,88
Chấn thương – Xương khớp	10,42	10,95	10,00	8,17	9,64
Da liễu	5,83	11,67	6,67	8,50	8,45
Nội tiết	4,28	3,41	3,53	2,66	3,38
Khác	11,67	14,05	13,10	12,50	12,92

Các bệnh có tỷ lệ mắc cao là bệnh hô hấp chiếm 31,96% (cúm, viêm phổi, viêm phế quản) và các bệnh đường tiêu hoá chiếm 28,04%.

Bảng 3.2. Cơ cấu bệnh mạn tính (%)

Loại bệnh mạn tính	Tỉnh				Chung 4 tỉnh (n=516)
	Đắk Lắk (n=83)	Đắk Nông (n=142)	Gia Lai (n=145)	Kon Tum (n=146)	
Tim mạch	28,92	24,65	26,21	29,45	27,13
Xương khớp	22,89	25,35	23,45	25,34	24,42
Dạ dày	21,69	24,65	30,34	29,45	27,13
Gan mật	4,82	4,93	7,59	4,79	5,62
Đại tràng	8,43	10,56	13,10	13,70	11,82
VPQ mạn	6,02	8,45	9,66	5,48	7,56
Hen	8,43	6,34	4,83	8,90	6,98
Thần kinh	14,46	13,38	13,79	13,01	13,57
Tâm thần	4,82	3,52	3,45	2,05	3,29
Ngoài da	6,02	19,01	9,66	17,81	13,95
Thận - Tiết niệu	13,25	10,56	17,93	15,75	14,53
Nội tiết	9,64	7,75	7,59	8,90	8,33
Khác	14,46	24,65	17,24	26,71	21,51

Trong số các bệnh mạn tính thường gặp thì nhóm bệnh tim mạch và dạ dày chiếm tỷ lệ cao hơn (27,13%); xương khớp (24,42%). Các bệnh khác có tỷ lệ thấp hơn.

Bảng 3.3. Phân bố tỷ lệ người mắc bệnh cấp tính đã được điều trị (%)

Loại bệnh phải điều trị	Tỉnh				Chung 4 tỉnh (n=619)
	Đắk Lắk (n=96)	Đắk Nông (n=163)	Gia Lai (n=157)	Kon Tum (n=203)	
Cảm cúm	26,04	33,13	28,66	27,59	29,08
Viêm phổi, viêm PQ	13,54	20,86	15,92	17,24	17,29
Tiêu chảy	11,46	14,72	14,01	10,34	12,60
Gan mật	3,13	6,13	3,82	6,40	5,17
Thận - Tiết niệu	1,04	1,23	1,27	2,46	1,62
Tai - Mũi - Họng	3,13	2,45	4,46	2,96	3,23
RHM	5,21	4,91	4,46	3,45	4,36
Mắt	3,13	2,45	1,91	0,99	1,94
Tâm thần kinh	5,21	6,75	6,37	6,40	6,30
Da, niêm mạc	5,21	8,59	6,37	7,39	7,11
Chấn thương	1,04	3,68	1,27	1,48	1,94
Không rõ nguyên nhân	7,29	4,91	9,55	6,90	7,11

Tỷ lệ mắc các bệnh cấp tính đã được điều trị là các nhóm bệnh hô hấp và tiêu hóa như hội chứng cảm cúm 29,08%; viêm phổi viêm phế quản 17,29% và tiêu chảy 12,60%; bệnh da và niêm mạc 7,11%. Các bệnh khác chiếm tỷ lệ thấp hơn.

3.1.2. Kết quả điều tra tình hình tử vong của cộng đồng dân cư 28 xã biên giới Tây Nguyên

Bảng 3.4. Tỷ suất tử vong thô trong 3 năm (2016 - 2018)

Năm	Tỷ suất %
2016	8,09
2017	7,91
2018	8,25

Tỷ suất tử vong thô trong 3 năm thống kê (2016 – 2018) tại khu vực biên giới Tây Nguyên là khá cao từ 7,91-8,25%. Năm 2018 có tỷ suất tử vong cao nhất (8,25%).

Bảng 3.5. Phân bố nguyên nhân tử vong trẻ em (<15 tuổi) theo các nhóm bệnh

STT	Tên bệnh, nguyên nhân tử vong	Nam		Nữ		Chung	
		n	%	n	%	n	%
1	Tai nạn, ngộ độc	236	27,60	151	27,21	387	27,45
2	Tử vong chu sinh	225	26,32	95	17,12	320	22,70
3	Bệnh hô hấp	101	11,81	81	14,59	182	12,91
4	Bệnh thần kinh	66	7,72	68	12,25	134	9,50
5	Khối u	81	9,47	43	7,75	124	8,79
6	Nguyên nhân khác	146	17,08	117	21,08	263	18,65
Tổng số		855	60,64	555	39,36	1410	100

Nguyên nhân tử vong hàng đầu ở trẻ em là nhóm tai nạn, ngộ độc, tiếp theo là các nhóm: Tử vong chu sinh, bệnh hô hấp, bệnh thần kinh, khối u, còn lại là các nguyên nhân khác.

3.1.3. Mô hình bệnh tật bệnh nhân điều trị nội trú tại bệnh viện huyện khu vực biên giới Tây Nguyên

Bảng 3.6. Phân loại mô hình bệnh tật theo chương và lứa tuổi

CHƯƠNG	0-30 ng	1-12th	1-5 tuổi	6-10 tuổi	11-15 tuổi	16-20 tuổi	21-30 tuổi	31-40 tuổi	41-50 tuổi	51-60 tuổi	>60 tuổi	Tổng
I	1.425	21.950	8.146	5.482	6.542	5.643	4.050	4.254	8.100	6.576	6.900	79.068
II	158	2.352	7.100	950	1.250	1.900	5.054	3.655	2.893	15.758	21.850	62.920
III	0	800	9.245	3.254	850	550	732	750	653	300	653	17.787
IV	0	150	400	100	250	250	2.155	3.142	3.900	3.250	4.852	18.449
V	0	50	150	150	3.462	100	563	150	657	6.543	1.124	12.949
VI	222	2.556	9.300	2.250	2.650	200	1.368	2.444	7.832	1.542	5.782	36.146
VII	0	850	1.100	900	3.428	3.248	1.932	3.365	4.850	4.600	25.782	50.055
VIII	0	250	1.617	350	3.236	4.328	2.145	1.671	1.883	1.609	1.873	18.962
IX	50	200	350	312	750	1.476	4.550	2.357	3.453	9.864	12.750	36.112
X	12.856	8.650	75.055	9.856	9.788	5.956	7.750	8.538	8.300	7.800	18.673	173.222
XI	2.250	569	9.674	6.550	8.255	9.875	9.734	3.452	5.450	28.645	15.832	100.286
XII	750	1.350	8.332	6.562	2.345	500	1.235	818	4.325	1.151	1.252	28.620
XIII	0	0	800	632	4.327	300	1.850	2.456	3.950	3.653	4.297	22.265
XIV	150	800	7.550	3.462	4.568	5.200	9.746	4.643	2.550	16.186	22.862	77.717
XV	0	0	0	0	865	7.345	5.132	9.643	8.632	574	543	32.734
XVI	12.525	750	0	0	0	0	0	0	0	0	0	13.275
XVII	11.580	3.456	6.656	2.650	3.256	450	678	652	3.246	150	435	33.209
XVIII	50	5.256	6.856	2.250	4.532	6.562	5.842	3.443	5.673	3.874	3.854	48.192
XIX	2.289	1.502	8.258	6.644	7.018	9.650	5.912	5.358	2.353	4.652	4.912	58.548
XX	5.552	300	950	256	150	900	2.656	2.346	3.246	509	1.124	17.989
XXI	2.113	200	350	567	451	6.544	8.155	3.752	4.325	400	1.112	27.969
Tổng	51.970	51.991	161.889	53.177	67.973	70.977	81.239	66.889	86.271	117.636	156.462	966.474

Chương bệnh nhiễm khuẩn và ký sinh vật: Chủ yếu vẫn là bệnh giun và tiêu chảy cấp, viêm gan do virus.

Chương khối u: u phổ biến như u cơ trơn tử cung, u mô liên kết.

Chương bệnh máu và cơ quan tạo máu: Ban xuất huyết, thiếu máu huyết tán là bệnh phổ biến.

Chương bệnh nội tiết dinh dưỡng và chuyển hoá: rối loạn nước điện giải đứng hàng đầu.

Chương bệnh rối loạn tâm thần và hành vi chưa được chú ý chẩn đoán nhiều, số lượng bệnh nhân còn ít.

Chương các bệnh hệ thần kinh: bệnh phổ biến là động kinh và thiếu máu, tai biến mạch não.

Chương các bệnh hệ tuần hoàn toàn: bệnh phổ biến tăng huyết áp, thiếu nặng tuần hoàn não và tai biến động mạch não.

3.2. THỰC TRẠNG MỘT SỐ BỆNH TRUYỀN NHIỄM HAY GẶP KHU VỰC BIÊN GIỚI TÂY NGUYÊN

3.2.1. Một số đặc điểm nhiễm *Orientia tsutsugamushi*, ấu trùng sốt mò và phân bố bệnh sốt mò tại khu vực Tây Nguyên

3.2.1.1. Kết quả điều tra huyết thanh phát hiện kháng thể *Orientia tsutsugamushi* lưu hành trong cộng đồng dân cư

Qua điều tra cắt ngang tại 28 xã biên giới của 4 tỉnh Gia Lai, Đắk Nông, Đắk Lắk, Kon Tum có 1.520 người được xét nghiệm huyết thanh phát hiện kháng thể kháng *Orientia tsutsugamushi*, kết quả như sau:

Bảng 3.7. Tỷ lệ người có kháng thể kháng *O. tsutsugamushi* theo tỉnh

Tỉnh	Mẫu điều tra (n)	Số mẫu (+)	Tỷ lệ (%)	p
Gia Lai ⁽¹⁾	329	55	16,72	p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₄ <0,05 p ₂₋₃ <0,05 p ₃₋₄ <0,05
Đắk Nông ⁽²⁾	431	39	9,05	
Đắk Lắk ⁽³⁾	437	63	14,42	
Kon Tum ⁽⁴⁾	323	28	8,67	
Cộng	1520	185	12,17	

Ghi chú: p₁₋₂: giá trị p của ⁽¹⁾ và ⁽²⁾.

Kết quả tại bảng trên cho thấy: Tỷ lệ người có kháng thể kháng *Orientia tsutsugamushi* chung là 12,17%; Cao nhất ở Gia Lai 16,72%, tiếp đến là Đắk Lắk 14,42%. Hai tỉnh Đắk Nông và Kon Tum có tỷ lệ người có kháng thể kháng *Orientia tsutsugamushi* thấp hơn (lần lượt là 9,05% và 8,67%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, p <0,05.

Bảng 3.8. Tỷ lệ người có kháng thể kháng *Orientia tsutsugamushi* theo nghề nghiệp

Nghề nghiệp	Mẫu điều tra (n)	Số mẫu (+)	Tỷ lệ (%)	p
Quân nhân ⁽¹⁾	308	31	10,06	p _{1,2,4,5-3} < 0,01
Làm rừng, rẫy ⁽²⁾	801	88	10,98	
Làm ruộng ⁽³⁾	154	38	24,68	
Tự do ⁽⁴⁾	112	11	9,82	
Nghề khác ⁽⁵⁾	145	17	11,72	
Cộng	1.520	185	12,17	

Kết quả bảng trên cho thấy: Tỷ lệ nhiễm *Orientia tsutsugamushi* ở nhóm người làm nghề nông nghiệp cao nhất 24,68%, cao hơn có ý nghĩa thống kê so với các nhóm nghề khác ($p < 0,01$).

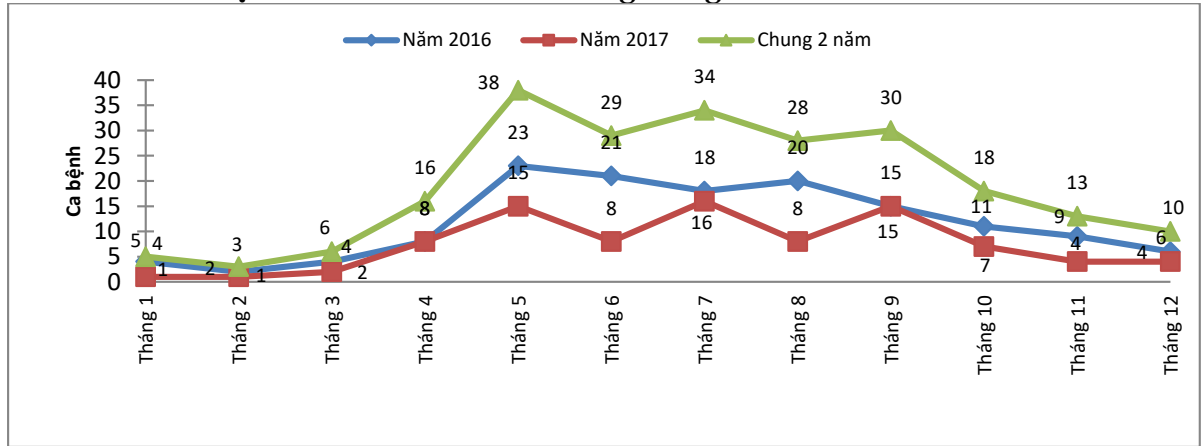
Bảng 3.9. Tỷ lệ người có kháng thể kháng *Orientia tsutsugamushi* theo đặc điểm sinh cảnh khu vực sinh sống

Vùng sinh thái	Số mẫu điều tra (n)	Mẫu (+)	Tỷ lệ (%)	p
Savan ⁽¹⁾	428	65	15,19	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
Rừng tái sinh ⁽²⁾	670	94	14,03	
Rừng nguyên sinh ⁽³⁾	422	26	6,16	
Cộng	1.520	185	12,17	

Kết quả bảng trên cho thấy tỷ lệ người có kháng thể kháng *Orientia tsutsugamushi* trong cộng đồng dân cư sống trong các khu vực có đặc điểm sinh cảnh Savan và rừng tái sinh tương ứng là 14,03% đến 15,19% cao hơn cộng đồng dân cư sống trong vùng rừng nguyên sinh (6,16%) có ý nghĩa thống kê, $p < 0,05$.

3.2.1.2. Một số đặc điểm phân bố bệnh sốt mò

* Phân bố của bệnh nhân sốt mò theo tháng trong năm



Hình 3.1. Phân bố của bệnh nhân sốt mò theo tháng

Bệnh sốt mò xuất hiện vào tất cả các tháng trong năm, cao điểm là từ tháng 5 đến tháng 10 (năm 2017) và từ tháng 5 đến tháng 9 (năm 2018) là các tháng mùa mưa. Bệnh giảm thấp nhất vào tháng một và tháng hai hàng năm.

3.2.1.3. Kết quả điều tra vật chủ và vector truyền bệnh sốt mò

Bảng 3.10. Tỷ lệ chuột nhiễm ấu trùng mò

TT	Tên loài chuột	Tỷ lệ chuột nhiễm ấu trùng mò (%)							
		Gia Lai		Đắk Nông		Đắk Lắk		Kon Tum	
		TN n=152	NN n=155	TN n=153	NN n=304	TN n=241	NN n=423	TN n=157	NN n=122
1	Chuột nhắt	13,16	-	9,80	-	13,51	-	14,65	-
2	Chuột rừng	-	95,70	-	0,00	-	89,19	-	5,88
3	Chuột mốc	-	-	-	96,32	-	-	-	88,64
4	Chuột đất bé	-	40,32	-	-	7,14	52,52	-	-
5	Tỷ lệ nhiễm chung	43,65		60,61		48,04		38,71	

Ghi chú: TN: Trong nhà, NN: Ngoài nhà

Kết quả ở bảng trên cho thấy: Tỷ lệ nhiễm ấu trùng mò của các loài chuột

sống gần rừng như chuột rừng, chuột mốc cao hơn những loài sống gần nhà và trong nhà như chuột đất bé và chuột nhắt.

Loài chuột mốc ở Đắk Nông có tỷ lệ nhiễm ấu trùng mò 96,32%, ở Kon Tum 88,64%. Loài chuột rừng ở Gia Lai có tỷ lệ nhiễm ấu trùng mò 95,7%, ở Đắk Lắk 89,19% và ở Kon Tum chỉ có 5,88%. Tỷ lệ chung của các loài chuột nhiễm ấu trùng mò cao nhất tại Đắk Nông 60,61%, tiếp đến là Đắk Lắk 48,04%, tại Gia Lai là 43,65% và thấp nhất là Kon Tum 38,71%.

Bảng 3.11. Thành phần loài mò tại từng điểm nghiên cứu

TT	Tên loài mò	Tỷ lệ các loài mò (%)			
		Gia Lai (n=134)	Đắk Nông (n=277)	Đắk Lắk (n=319)	Kon Tum (n=108)
1	<i>Ascoschoengastia (Laurentella) indica</i>	70,90	51,62	66,46	55,56
2	<i>Garliepia (Walchia) ewingi</i>	3,73	1,81	8,15	5,56
3	<i>G. (W.) lupella</i>	23,88	23,47	20,38	20,37
4	<i>Leptotrombidium (Lep.) deliense</i>	1,49	23,10	5,02	18,52

Tại 4 tỉnh khảo sát đều thu được 4 loài mò là *Ascoschoengastia (Laurentella) indica*, *Garliepia (Walchia) ewingi*, *G. (W.) lupella* và *Leptotrombidium (Lep.) deliense*. Trong đó có 2 loài mò có khả năng truyền bệnh sốt mò ở Việt Nam là *Leptotrombidium (Lep.) deliense* và *Ascoschoengastia (Laurentella) indica*.

Tại Gia Lai thu được 2 loài mò chiếm ưu thế về số lượng cá thể là *Ascoschoengastia (Laurentella) indica* (70,90%), *G. (W.) lupella* (23,88%).

Tại Đắk Nông thu được 3 loài mò chiếm ưu thế về số lượng cá thể là *Ascoschoengastia (Laurentella) indica* (51,62%), *G. (W.) lupella* (23,47%) và *Leptotrombidium (Lep.) deliense* (23,10%).

Tại Đắk Lắk thu được 2 loài mò chiếm ưu thế về số lượng cá thể là *Ascoschoengastia (Laurentella) indica* (66,46%), *G. (W.) lupella* (20,38%).

Tại Kon Tum thu được 3 loài mò chiếm ưu thế về số lượng cá thể là *Ascoschoengastia (Laurentella) indica* (55,56%), *G. (W.) lupella* (20,37%) và *Leptotrombidium (Lep.) deliense* (18,52%).

Bảng 3.12. Kết quả xét nghiệm huyết thanh phát hiện kháng thể kháng *Orientia tsutsugamushi* trên chuột

TT	Loài chuột	Kháng thể kháng <i>Orientia tsutsugamushi</i>							
		Gia Lai		Đắk Nông		Đắk Lắk		Kon Tum	
		Mẫu XN	Tỷ lệ % (+)	Mẫu XN	Tỷ lệ % (+)	Mẫu XN	Tỷ lệ % (+)	Mẫu XN	Tỷ lệ % (+)
1	Chuột nhắt	152	13,16	153	5,23	185	7,03	157	5,10
2	Chuột rừng	93	36,56	32	31,25	185	42,16	34	5,88
3	Chuột mốc	-	-	272	64,71	-	-	88	36,36
4	Chuột đất bé	62	20,97	-	-	294	15,99	-	-
	Tổng cộng	307	21,82	457	42,45	664	20,78	279	15,77

Kết quả phân tích tại bảng trên cho thấy: Huyết thanh chuột ở cả bốn điểm nghiên cứu đều có kháng thể kháng *Orientia tsutsugamushi*.

Tại Gia Lai: Các loài chuột có kháng thể kháng thể kháng *Orientia tsutsugamushi* gồm chuột nhắt (13,16%), chuột rừng (36,56%), chuột đất bé

(20,97%). Tỷ lệ chung là 21,82%.

Tại Đăk Nông: Các loài chuột có kháng thể kháng *Orientia tsutsugamushi* gồm chuột nhắt (5,23%), chuột sóc (68,38%). Tỷ lệ chung là 42,45%.

Tại Đăk Lăk: Các loài chuột có kháng thể kháng *Orientia tsutsugamushi* gồm chuột rừng (42,16%), chuột đất bé (15,99%) và chuột nhắt (7,03%). Tỷ lệ chung là 20,78%.

Tại Kon Tum: Các loài chuột có kháng thể kháng *Orientia tsutsugamushi* gồm chuột sóc (36,36%), chuột rừng (5,88%) và chuột nhắt (5,10%). Tỷ lệ chung là 15,77%.

3.2.2. Một số đặc điểm bệnh do *Leptospira* khu vực biên giới Tây Nguyên

3.2.2.1. Đặc điểm vật chủ và yếu tố nguy cơ mắc bệnh sốt do *Leptospira*

- Tỷ lệ nhiễm *Leptospira* theo giống

Bảng 3.13. Tỷ lệ nhiễm *Leptospira* trên chuột theo giống

TT	Loài chuột	Kháng thể kháng <i>Leptospira</i>							
		Gia Lai		Đăk Nông		Đăk Lăk		Kon Tum	
		Mẫu XN	Tỷ lệ % (+)	Mẫu XN	Tỷ lệ % (+)	Mẫu XN	Tỷ lệ % (+)	Mẫu XN	Tỷ lệ % (+)
1	Chuột nhắt	152	30,92	153	11,76	185	7,03	157	30,57
2	Chuột rừng	93	36,56	32	43,75	185	30,81	34	41,18
3	Chuột sóc	-		272	42,65	-		88	36,36
4	Chuột đất bé	62	37,10	-		294	19,39	-	
	Tổng cộng	307	33,88	457	32,39	664	19,13	279	33,69

Kết quả phân tích tại bảng trên cho thấy: Huyết thanh chuột ở cả bốn điểm nghiên cứu đều có kháng thể kháng *Leptospira*.

Tại Gia Lai: Các loài chuột có kháng thể kháng thể kháng *Leptospira* gồm chuột nhắt (30,92%), chuột rừng (36,56%), chuột đất bé (37,10%). Tỷ lệ chung là 33,88%.

Tại Đăk Nông: Các loài chuột có kháng thể kháng *Leptospira* gồm chuột nhắt (11,76%), chuột rừng (chuột rừng (36,56%), chuột sóc (42,65%). Tỷ lệ chung là 32,39%.

Tại Đăk Lăk: Các loài chuột có kháng thể kháng *Leptospira* gồm chuột rừng (30,81%), chuột đất bé (19,39%) và chuột nhắt (7,03%). Tỷ lệ chung là 19,13%.

Tại Kon Tum: Các loài chuột có kháng thể kháng *Leptospira* gồm chuột sóc (36,36%), chuột rừng (41,18%) và chuột nhắt (30,57%). Tỷ lệ chung là 33,69%.

- Tỷ lệ nhiễm các chủng *Leptospira* trên chuột

Bảng 3.14. Tỷ lệ nhiễm các chủng *Leptospira* trên chuột

TT	Chủng <i>Leptospira</i>	Chuột rừng	Chuột nhắt	Chuột sóc	Chuột đất bé	Số lượt	Tỷ lệ (%)
1	<i>L. australis Ballico</i>	8			3	11	1,94
2	<i>L. autumnalis Akiyami A</i>	4	12	3	3	22	3,88
3	<i>L. bataviae Van Tienen</i>	8			3	11	1,94
4	<i>L. canicola Hond Utrecht IV</i>	8	8	4	2	22	3,88
5	<i>L. castellanis Castellon 3</i>	0				0	0,00
6	<i>L. copenhageni Wijnberg</i>	20	17	7	6	50	8,98
7	<i>L. pyrogenes Salinem</i>	4			1	5	0,97
8	<i>L. tonkini LT 9668</i>	16	2	4		22	3,88
9	<i>L. icterohaemorrhagiae Verdun</i>	24	36	13	8	81	14,56

TT	Chủng <i>Leptospira</i>	Chuột rừng	Chuột nhắt	Chuột mốc	Chuột đất bé	Số lượt	Tỷ lệ (%)
10	<i>L. cynopterie</i> 3522 C	4	36	8	6	54	9,71
11	<i>L. gryppotyphosa</i> Moskva V	8	32	8	6	54	9,71
12	<i>L. hardjo</i> Hardjo Bovis	16		4	2	22	3,88
13	<i>L. hebdomadis</i> Hebdomadis	12		4		16	2,91
14	<i>L. javanica</i> Veldrat Bataviae 46	20		7		27	4,85
15	<i>L. panama</i> CZ 214K	12	9		7	28	5,10
16	<i>L. patoc</i> Patoc 1	6			2	8	1,46
17	<i>L. pomona</i> Pomona	12	16	4	6	38	6,80
18	<i>L. tarassovi</i> Mitis Johnson	0				0	0,00
19	<i>L. vughia</i> LT 09 68	4			1	5	0,97
20	<i>L. hardjo</i> Hardjoprajitno	4		1		5	0,97
21	<i>L. saxkoebing</i> Mus 24	0				0	0,00
22	<i>L. canicola</i> Chiffon	22	10		11	43	7,77
23	<i>L. louisiana</i> LSU 1945	4	16		7	27	4,85
24	<i>L. husbridge</i> Husbridge	4			1	5	0,97
	Tổng cộng	220	194	67	75	558	100,00

Kết quả bảng trên cho thấy, thành phần các chủng *Leptospira* nhiễm trên chuột rất đa dạng và phức tạp, trong 24 chủng *Leptospira* dùng chẩn đoán huyết thanh học thì có 21 chủng dương tính với chuột.

3.2.2.2. Kết quả điều tra huyết thanh học phát hiện kháng thể lưu hành trong cộng đồng dân cư

Bảng 3.15. Kết quả điều tra huyết thanh học phát hiện kháng thể kháng *Leptospira*

Tỉnh	Mẫu điều tra (n)	Số mẫu (+)	Tỷ lệ (%)	p
Gia Lai ⁽¹⁾	329	50	15,20	p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₄ <0,05 p ₂₋₃ <0,05 p ₃₋₄ <0,05
Đắk Nông ⁽²⁾	431	35	8,12	
Đắk Lắk ⁽³⁾	437	57	13,04	
Kon Tum ⁽⁴⁾	323	23	7,12	
Cộng	1520	165	10,86	

Tỷ lệ người mang kháng thể kháng *Leptospira* là 10,86%. Trong đó, cao nhất tại Gia Lai là 15,20%, tiếp đến là Đắk Lắk 13,04% và thấp nhất là Đắk Nông 8,12%.

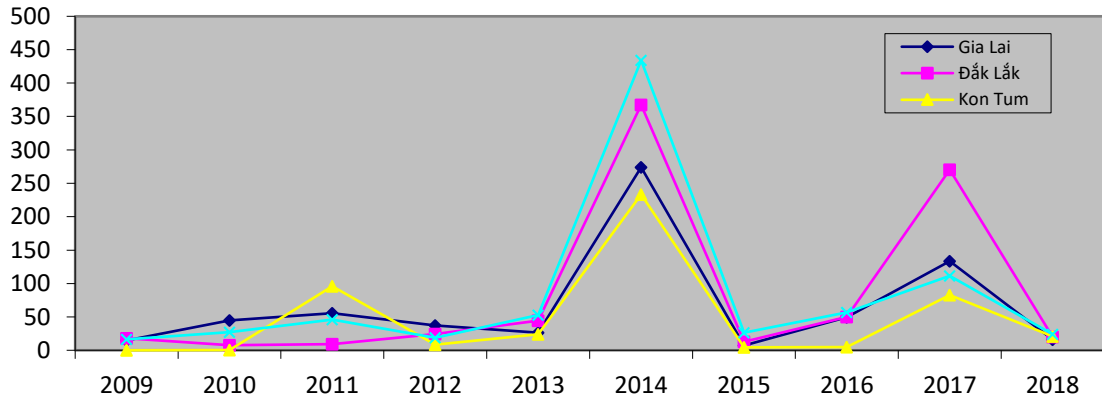
Bảng 3.16. Phân bố tỷ lệ mang kháng thể kháng *Leptospira* theo giới

Giới tính	Số mẫu xét nghiệm (n)	Kháng thể kháng <i>Leptospira</i>		p
		Số mẫu (+)	Tỷ lệ %	
Nam ⁽¹⁾	796	98	12,31	<0,05
Nữ ⁽²⁾	724	67	9,25	
Cộng	1.520	165	10,86	

Tỷ lệ mang kháng thể kháng *Leptospira* của nam (12,31%) cao hơn nữ (9,25%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, với p < 0,05.

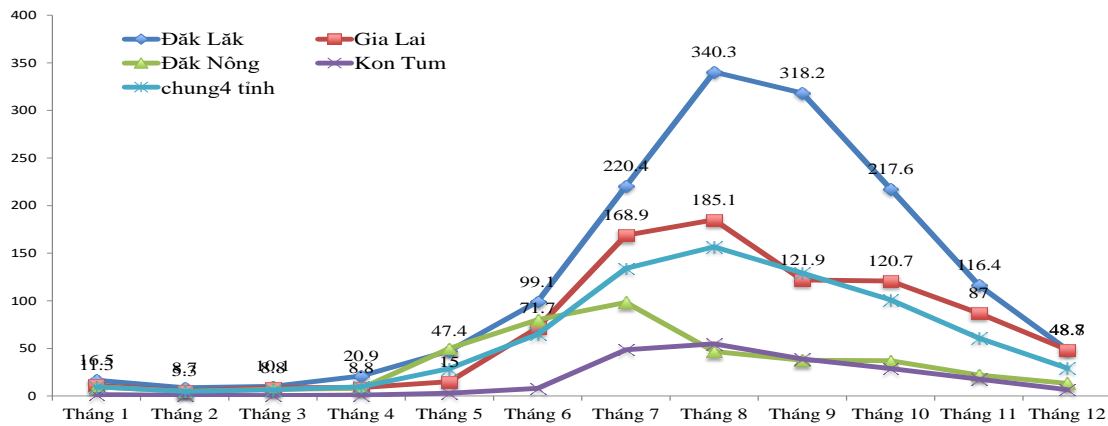
3.2.3. Một số đặc điểm dịch tễ học sốt xuất huyết dengue tại khu vực Tây Nguyên

3.2.3.1. Tình hình bệnh nhân SXHD tại 4 tỉnh Tây Nguyên, 2009-2018



Hình 3.2. Số mắc/100.000 dân tại 4 tỉnh Tây Nguyên, 2009-2018

Kết quả cho thấy, năm 2014 và 2017 có dịch SXHD xảy ra ở cả 4 tỉnh Tây Nguyên, trong đó năm 2014 số mắc/100.000 dân cao nhất là tỉnh Đắk Nông, kế đến là tỉnh Đắk Lắk, thấp hơn là tỉnh Gia Lai và Kon Tum. Năm 2017, số mắc/100.000 dân cao nhất là tỉnh Đắk Lắk, kế đến là Gia Lai và thấp hơn là Đắk Nông và Kon Tum.

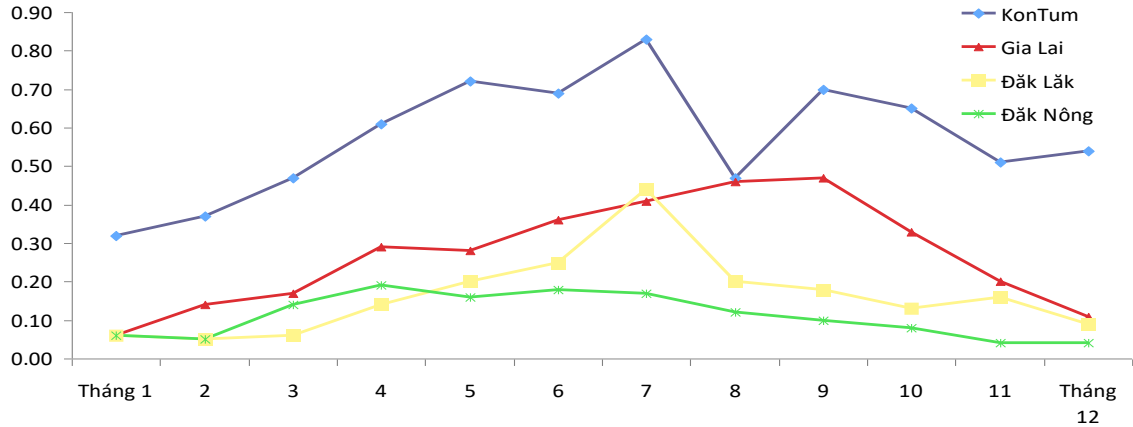


Hình 3.3. Số mắc SXHD trung bình theo tháng của 4 tỉnh, 2009-2018

Nhìn chung, bệnh SXHD xuất hiện tất cả các tháng trong năm, những tháng đầu năm có số ca mắc thấp, tăng cao dần vào những tháng mùa mưa, số mắc đạt đỉnh vào tháng 7, tháng 8 và tháng 9, sau đó giảm dần tới những tháng cuối năm.

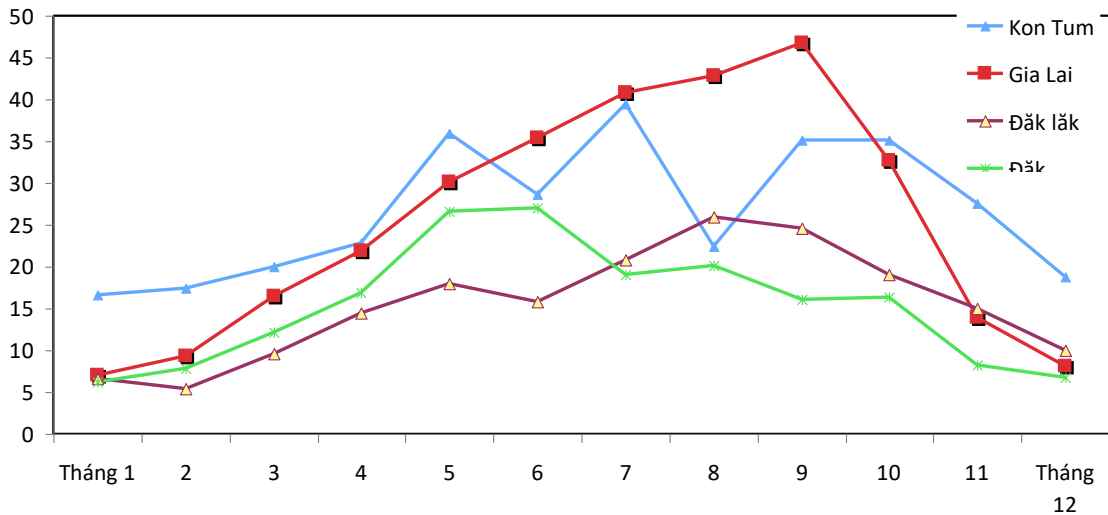
3.2.3.2. Kết quả giám sát vector truyền bệnh SXHD ở khu vực Tây nguyên 2017-2018

* Kết quả giám sát véc tơ tại một số điểm ở 4 tỉnh Tây Nguyên (2017 - 2018)



Hình 3.4. Chỉ số DI trung bình theo tháng tại một số điểm giám sát 4 tỉnh Tây Nguyên (2017-2018)

Kết quả giám sát định kỳ chỉ số mật độ muỗi (DI) trong các năm từ 2017 - 2018 tại 4 tỉnh cho thấy: nhìn chung DI thấp vào những tháng mùa khô (từ tháng 12 năm trước đến tháng 4 năm sau) và có xu hướng tăng dần, đạt đỉnh vào tháng 7 (Kon Tum và Đắk Lắk), tháng 9 (Gia lai). DI tại 2 tỉnh Kon Tum và Gia Lai chỉ số này luôn cao hơn các tỉnh còn lại ở hầu hết các tháng trong năm. Riêng tỉnh Đắk Nông, chỉ số này không cao, tăng sớm và đạt đỉnh vào tháng 4, sau đó giảm dần đến những tháng cuối năm.



Hình 3.5. Chỉ số BI trung bình theo tháng tại một số điểm giám sát 4 tỉnh Tây Nguyên (2017-2018)

Kết quả giám sát chỉ số Breteau (BI) cho thấy: BI bắt đầu có xu hướng tăng từ tháng 4, tỉnh Gia Lai luôn có chỉ số BI cao nhất, đạt đỉnh vào tháng 8; 9, sau đó giảm nhanh vào tháng 9;10. Kon Tum chỉ số này đạt đỉnh vào tháng 5, 7. Đắk Nông BI tăng cao vào tháng 5 và 6, sau đó giảm dần đến những tháng cuối năm. Chỉ số BI tại Đắk Lắk đạt đỉnh vào tháng 8, sau đó cũng giảm dần sau đó.

3.2.4. Thực trạng nhiễm ký sinh trùng sốt rét ở cộng đồng dân cư vùng biên giới Tây Nguyên

3.2.4.1. Thực trạng mắc sốt rét tại cộng đồng vùng biên giới Tây Nguyên

Bảng 3.17. Tỷ lệ mắc sốt rét và tỷ lệ lách sưng (n=1320)

Xã nghiên cứu	Số khám	BNSR (SRLS + KST)		Lách sưng (Lách sưng độ 1)	
		Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Gia Lai	335	9	2,69	3	0,90
Đắk Lắk	325	5	1,54	1	0,31
Đắk Nông	335	6	1,79	2	0,60
Kon Tum	325	4	1,23	2	0,62
Tổng	1320	24	1,82	8	0,61

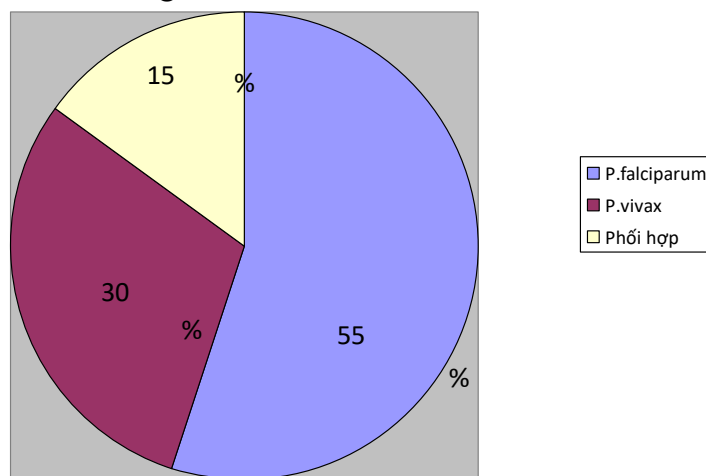
Nghiên cứu tiến hành khám để phát hiện bệnh nhân sốt rét trong cộng đồng vào mùa khô (4/2017) cho thấy, với 1320 người được khám tại 4 khu vực biên giới. Có 24/1320 người được chẩn đoán sốt rét, chiếm 1,82%.

Tỷ lệ Lách sưng của 4 xã nghiên cứu là 0,61%. Gia Lai là 0,90%; Đắk Lắk là 0,31% ; Đắk Nông là 0,60% ; Kon Tum là 0,62%.

Bảng 3.18. Tỷ lệ người có ký sinh trùng sốt rét dương tính (n=1320)

Tên tỉnh	Số XN	Dương tính	
		n	%
Gia Lai	335	8	2,39
Đắk Lắk	325	4	1,23
Đắk Nông	335	5	1,49
Kon Tum	325	3	0,92
Tổng	1320	20	1,52

Kết quả khảo sát tỷ lệ người có ký sinh trùng sốt rét dương tính vào mùa khô năm 2016 (4/2016) cho thấy, tỷ lệ người dân khu vực biên giới Tây Nguyên có ký sinh trùng sốt rét (+) chiếm 1,52%. Trong đó, tỷ lệ (+) với ký sinh trùng sốt rét cao nhất tại Gia Lai và Đắk Nông.



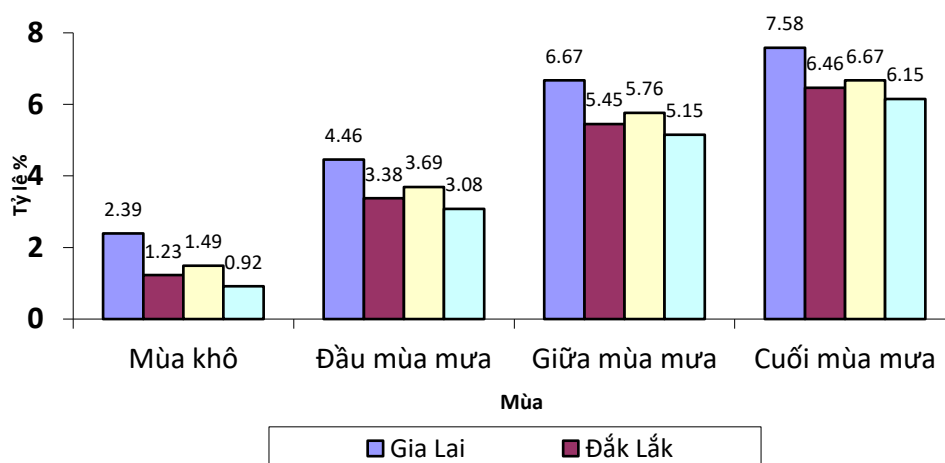
Hình 3.6. Cơ cấu ký sinh trùng sốt rét

Kết quả phân tích cơ cấu KSTSR cho thấy loài *P.falciparum* chiếm 55,00%; *P.vivax* chiếm 30,00% và phối hợp chiếm 15,00%.

**Bảng 3.19. Phân bố ký sinh trùng sốt rét ở người làm nương
ngủ rẫy (n=1320)**

Tên tỉnh	Số khám	Số người làm nương ngủ rẫy	Số KST (+)	Tỷ lệ KST
Gia Lai	335	321	8	2,49
Đắk Lắk	325	257	4	1,56
Đắk Nông	335	301	5	1,66
Kon Tum	325	325	3	0,92
Cộng	1320	1204	20	1,66

Tỷ lệ có ký sinh trùng sốt rét ở người làm nương ngủ rẫy là 1,66%. Trong đó, tỷ lệ người làm nương ngủ rẫy có ký sinh trùng sốt rét cao nhất ở Gia Lai (2,49%) và thấp nhất là Kon Tum (0,92%).



Hình 3.7. Diễn biến ký sinh trùng sốt rét theo mùa (n=1320)

Kết quả điều tra cắt ngang tại 4 thời điểm theo mùa trong năm 2016 cho thấy, tỷ lệ có ký sinh trùng sốt rét khu vực biên giới Tây Nguyên cao nhất vào cuối mùa mưa (6,72%), tiếp đến là vào giữa mùa mưa tỷ lệ có ký sinh trùng sốt rét là 5,76% và thấp nhất vào mùa khô 1,52%. Tỷ lệ có ký sinh trùng sốt rét chung cả năm của toàn khu vực biên giới Tây Nguyên là 4,42%. Sự khác biệt giữa các mùa có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Tỷ lệ có ký sinh trùng sốt rét ở Gia Lai cao hơn các khu vực biên giới khác của Tây Nguyên ở tất cả các mùa trong năm.

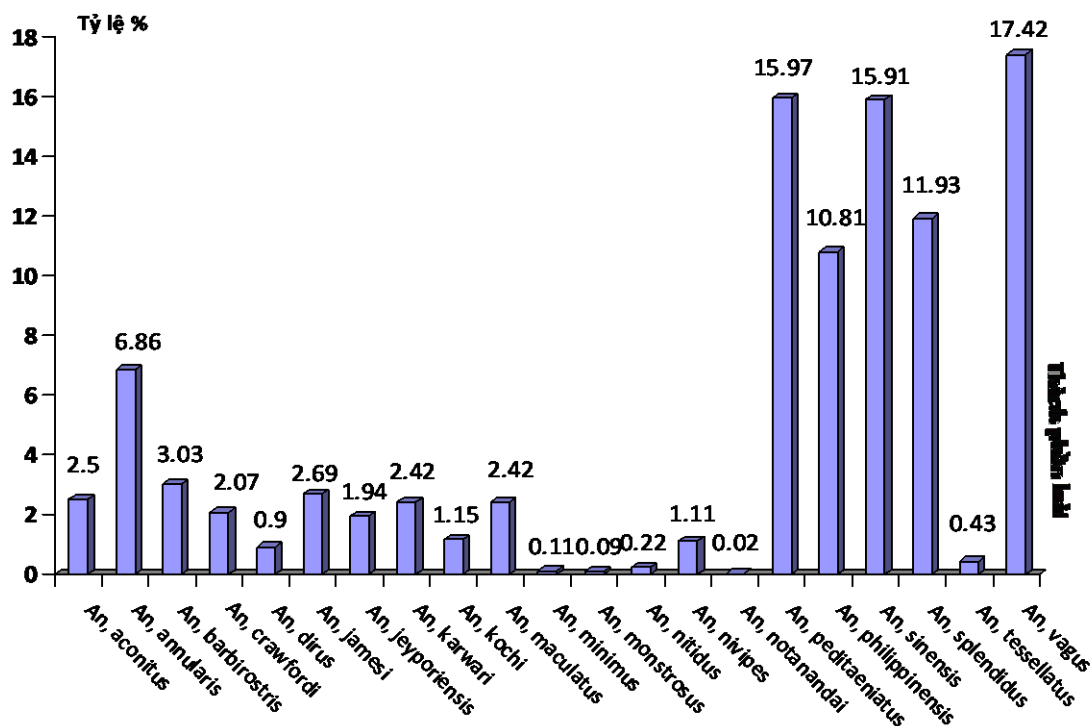
Bảng 3.20. Tỷ lệ ký sinh trùng sốt rét có giao bào sau 4 đợt điều tra

Xã	Tổng số KST	<i>P.falciparum</i>		<i>P.vivax</i>		Phối hợp	
		TS	Số GB (%)	TS	Số GB (%)	TS	Số GB (Tần số)
Gia Lai	70	35	20(57,14)	31	31(100)	4	3/4
Đắk Lắk	54	29	10(34,48)	23	23(100)	2	2/2
Đắk Nông	58	30	16(53,33)	24	24(100)	4	3/4
Kon Tum	50	26	11(42,31)	21	21(100)	3	3/3
Tổng	232	120	57(47,50)	99	99(100)	13	9/13

Tất cả bệnh nhân nhiễm KST *P.vivax* đều có giao bào. Tỷ lệ mẫu bệnh nhân nhiễm KST *P.falciparum* có giao bào chiếm 47,50%. Tỷ lệ này cao hơn ở Gia Lai và Đắk Nông.

3.2.4.2. Kết quả điều tra thành phần loài, mật độ và tỷ lệ của muỗi *Anopheles* tại các điểm nghiên cứu

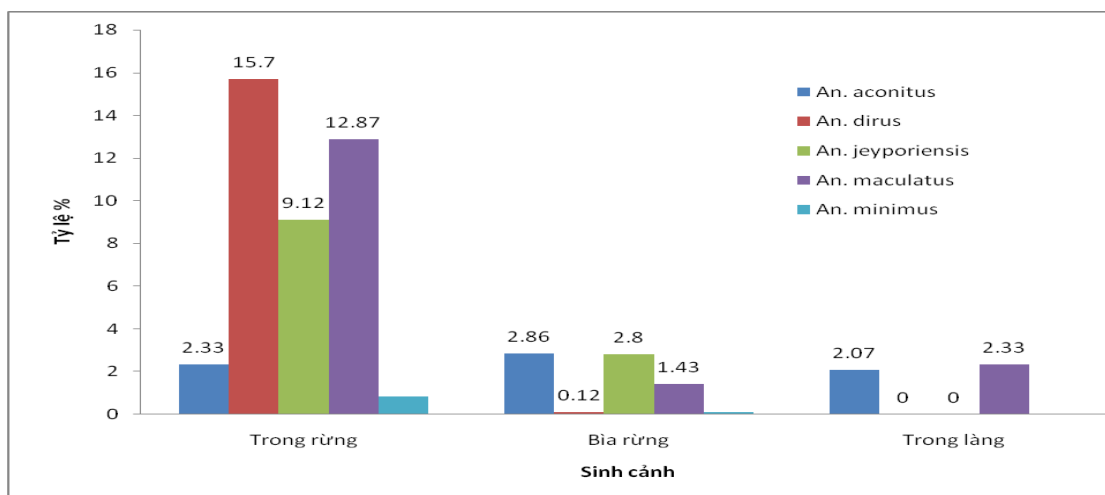
* Thành phần loài *Anopheles* ở các điểm nghiên cứu



Hình 3.8. Phân bố thành phần loài *Anopheles* khu vực biên giới Tây Nguyên

Tổng số loài *Anopheles* thu thập được ở khu vực biên giới Tây Nguyên là 21 loài. Trong đó ở Gia Lai thu thập được số loài *Anopheles* cao nhất là 19 loài và ở Đắk Lắk thu thập được 18 loài. Số loài *Anopheles* thu thập được ở Đắk Nông 16 loài và Kon Tum là 14 loài.

Tại khu vực biên giới Đắk Nông, có mặt 5 loài trong danh sách các loài véc tơ sốt rét chính và phụ ở vùng rừng núi Việt Nam là: hai véc tơ sốt rét chính là *An. dirus* và *An. minimus*. Bên cạnh đó có mặt 3 loài véc tơ phụ vùng rừng núi là: *An. aconitus*, *An. jeyporiensis* và *An. maculatus*. Chiếm tỷ lệ cao nhất trong thành phần loài là các loài *An. vagus* (17,42%), *An. sinensis* (15,91%), *An.*



Hình 3.9. Phân bố *Anopheles* theo sinh cảnh ở khu vực biên giới Tây Nguyên

Tại sinh cảnh trong rừng số lượng loài *Anopheles* 13 loài, có mặt cả 05 véc tơ sốt rét chính, phụ với tỷ lệ của véc tơ chính *An. dirus* chiếm rất cao (15,70%); tại sinh cảnh bia rừng số lượng loài *Anopheles* cao nhất trong 03 sinh cảnh (21 loài), có mặt cả 05 véc tơ sốt rét chính, phụ với tỷ lệ thấp; tại sinh cảnh trong làng, số lượng loài *Anopheles* thấp với 13 loài, và chỉ có mặt 02 véc tơ sốt rét phụ với tỷ lệ thấp và không có mặt 02 véc tơ chính *An. minimus*, *An. dirus*.

3.3. KẾT QUẢ PHÂN TÍCH MỘT SỐ BỆNH DỊCH LIÊN QUAN TỚI DI BIẾN ĐỘNG DÂN CƯ

3.3.1. Kết quả phân tích đa biến các nhân tố ảnh hưởng đến sức khỏe của đối tượng di cư

Bảng 3.21. Kết quả mô hình hồi quy phân tích các nhân tố ảnh hưởng đến tình trạng sức khỏe của người di cư

Biến độc lập	Di cư			Không di cư			Tổng mẫu		
	B	Sig	Exp(B)	B	Sig	Exp(B)	B	Sig	Exp(B)
Tình trạng di cư									
Không di cư	-	-	-	-	-	-	ĐC	ĐC	ĐC
Di cư	-	-	-	-	-	-	-0,55	0,000	0,58
Giới tính									
Nam	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC
Nữ	0,44	0,0317	1,55	-0,01	0,9492	0,98	0,17	0,1935	1,16
Tuổi									
15-29	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC
30-44	0,72	0,000	2,04	0,84	0,00	2,28	0,77	0,000	2,16
45-59	1,76	0,000	5,87	1,65	0,000	5,16	1,67	0,000	5,24
Tình trạng hôn nhân									
Chưa có vợ/chồng	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC
Đang có vợ/chồng	0,35	0,1287	1,41	0,22	0,5181	1,24	0,31	0,0756	1,35
Goá, ly thân, ly hôn	-0,25	0,5138	0,78	0,23	0,5143	1,26	0,21	0,3443	1,23
Trình độ học vấn									
Chưa biết đọc	0,18	0,5593	1,22	-0,26	0,3418	0,79	-0,09	0,6455	0,92

Biến độc lập	Di cư			Không di cư			Tổng mẫu		
	B	Sig	Exp(B)	B	Sig	Exp(B)	B	Sig	Exp(B)
Nước máy riêng	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC
Nước máy chung	-0,82	0,4372	0,45	0,85	0,0292	2,38	0,46	0,1857	1,58
Nước riêng	0,24	0,4422	1,27	0,13	0,4268	1,14	0,15	0,2897	1,16
Nước ao hồ	0,05	0,9243	1,06	-0,38	0,3141	0,68	-0,25	0,3943	0,79
Nước khác	0,68	0,1164	1,96	0,44	0,2473	1,55	0,44	0,1056	1,54
Công trình vệ sinh									
Hồ xí tự hoại riêng	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC
Hồ xí tự hoại chung	0,24	0,2538	1,27	-0,52	0,0538	0,61	-0,04	0,7955	0,97
Hồ xí hai ngăn	-1,02	0,0168	0,36	0,01	0,9491	1,02	-0,26	0,1487	0,78
Hồ xí thô sơ	0,14	0,6913	1,15	0,37	0,0988	1,45	0,27	0,1377	1,31
Không có hồ xí	0,37	0,2783	1,45	0,12	0,6728	1,13	0,25	0,2309	1,27
Điều kiện sống trong gia đình (tính theo số loại tài sản)									
Có từ 0-2 tài sản	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC
Có từ 34 tài sản	-0,06	0,7295	0,95	-0,56	0,0002	0,59	-0,37	0,0004	0,68
Có từ 5 tài sản trở lên	-1,17	0,0004	0,32	-0,65	0,0002	0,54	-0,64	0,0000	0,54
Hạng số	-3,67	0,0000	0,03	-2,80	0,000	0,06	-3,05	0,000	0,05
Nagelkerke R ²		0,2150			0,1820			0,1930	

Chú ý: ĐC là nhóm so sánh.

Biến phụ thuộc: mắc bệnh trong vòng 4 tuần gần đây

Sức khỏe được đo bằng có mắc hoặc không mắc bệnh trong vòng 4 tuần trước điều tra. Các kết quả phân tích được trình bày trong bảng trên. Tỷ lệ người di cư mắc bệnh trong vòng 4 tuần cao hơn 42% so với người không di cư.

Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê. Kết quả phân tích kiểm chứng đối với các đặc trưng nhân khẩu, kinh tế, xã hội khác cho thấy người di cư được chọn lọc từ bộ phận có sức khỏe tốt hơn trong dân số.

Kết quả trong bảng trên cũng chỉ ra rằng, có sự khác biệt giữa nhóm người di cư và không di cư về tình trạng mắc bệnh trong vòng 4 tuần. Đối với người di cư, phụ nữ bị bệnh trong vòng 4 tuần nhiều hơn nam giới, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê. Đối với người không di cư, sự khác biệt về giới không có ý nghĩa thống kê. Nguyên nhân có thể là do phụ nữ di cư phải làm việc trong những điều kiện có nhiều áp lực đến sức khỏe của họ hơn nam giới.

Các ảnh hưởng của yếu tố tuổi ở cả nhóm di cư và không di cư là tương tự nhau. Độ tuổi càng tăng, tỷ lệ người tự nhận định mình không khỏe cũng tăng với hệ số chênh lệch (odds) vượt quá 5 khi so sánh nhóm tuổi 45-59 với nhóm tuổi 15-29.

Điều đáng ngạc nhiên là những khác biệt về trình độ học vấn lại ảnh hưởng tương đối nhỏ và hoàn toàn không có ý nghĩa thống kê đến tình trạng bệnh lý. Song, đối với yếu tố tình trạng việc làm, những người không di cư không có việc làm hoặc có việc làm nhưng không có hợp đồng lao bị bệnh nhiều hơn những người có việc

làm và có hợp đồng lao động. Sự khác biệt này có ý nghĩa. Những ảnh hưởng của yếu tố này trong nhóm di cư không rõ nét, chỉ có người di cư không có việc làm có tỷ lệ bị bệnh nhiều hơn so với người có việc làm nhưng không có hợp đồng lao động.

Đối với người di cư, cả tình trạng đăng ký hộ khẩu lẫn những hành vi nguy cơ đối với sức khỏe như hút thuốc, uống rượu đều là những nhân tố có ý nghĩa đối với tình trạng bị bệnh. Tuy nhiên, đối với người không di cư, tình trạng uống rượu lại đi kèm với hệ số chênh lệch thấp hơn về tình trạng bị bệnh.

Điều kiện nhà ở, vệ sinh không ảnh hưởng đến tình trạng bị bệnh của người di cư, ở mức có ý nghĩa. Tuy nhiên, đối với cả người di cư và không di cư, số loại tài sản hiện có trong hộ gia đình là những nhân tố quan trọng ảnh hưởng đến tình trạng bị bệnh. Khi số loại tài sản hiện có trong hộ gia đình tăng lên thì tỷ lệ bị bệnh cũng giảm đi. Điều đó cho thấy là thu nhập được phản ánh thông qua sở hữu tài sản là nhân tố bảo vệ.

Mô hình phân tích đa nhân tố dành cho người di cư có ý nghĩa cao hơn so với mô hình phân tích đa nhân tố dành cho người không di cư (Hệ số R^2 là 0,2150 đối với mô hình của người di cư và 0,1820 đối với người không di cư).

3.3.2. Kết quả phân tích hiện tượng giao lưu biên giới và bệnh sốt rét

Bảng 3.22. Phân bố ký sinh trùng sốt rét ở người giao lưu qua biên giới (n=1320)

Tên tỉnh	Số khám	Số không giao lưu qua biên giới		Số có giao lưu qua biên giới	
		Số lượng	KST (+) (%)	Số lượng	KST (+) (%)
Gia Lai	335	228	4(1,76)	107	4(3,74)
Đắk Lắk	325	122	1(0,82)	203	3(1,48)
Đắk Nông	335	226	2(0,88)	109	3(2,75)
Kon Tum	325	247	2(0,81)	78	1(1,28)
Tổng	1320	823	9(1,10)	497	11(2,21)
p		<0,05			

Tỷ lệ có ký sinh trùng sốt rét ở người có giao lưu qua biên giới (2,21%) cao hơn rất nhiều ở nhóm không giao lưu biên giới (1,10%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

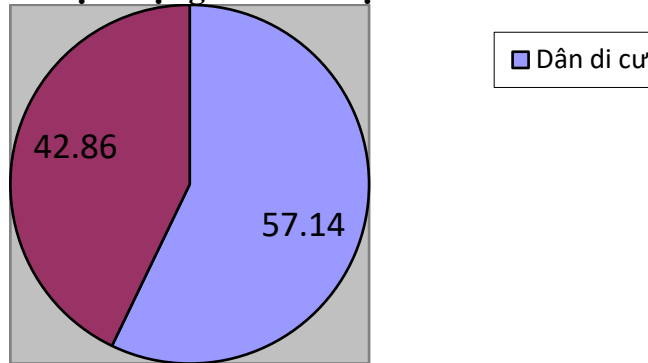
Tỷ lệ có ký sinh trùng sốt rét ở người có giao lưu qua biên giới cao nhất ở Gia Lai (3,74%), tiếp đến là Đắk Nông (2,75%), thấp nhất là Kon Tum (1,28%).

Bảng 3.23. Diễn biến mắc sốt rét theo đường giao lưu biên giới sau 4 đợt điều tra

Xã	KSTSR (+)	Không qua cửa khẩu (Tiểu ngạch)		Qua cửa khẩu có kiểm soát	
		SL	%	SL	%
Gia Lai	39	29	74,36	10	25,64
Đắk Lắk	21	13	61,90	8	38,10
Đắk Nông	22	15	68,18	7	31,82
Kon Tum	24	14	58,33	10	41,67
Tổng	106	71	66,98	35	33,02
p		<0,05			

Phân tích số nhiễm KSTSR ở người có giao lưu biên giới cho thấy, tỷ lệ nhiễm KSTSR ở nhóm người đi theo đường tiểu ngạch (67,98%) cao hơn nhiều nhóm đi qua cửa khẩu (33,02%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.3.3. Kết quả phân tích hiện tượng di cư và bệnh não mô cầu

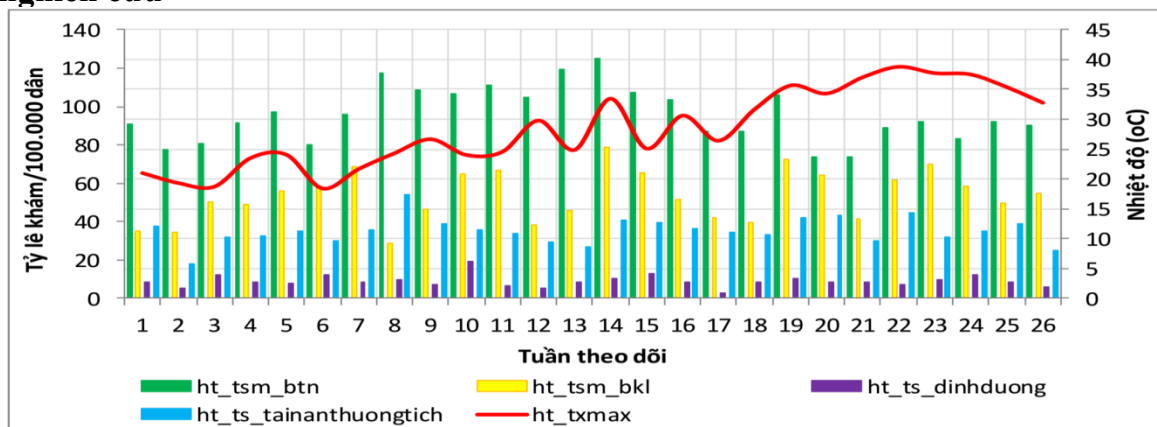


Hình 3.10. Phân bố bệnh nhân não mô cầu giai đoạn 2008 – 2018 theo nhóm nghề nghiệp (n=35)

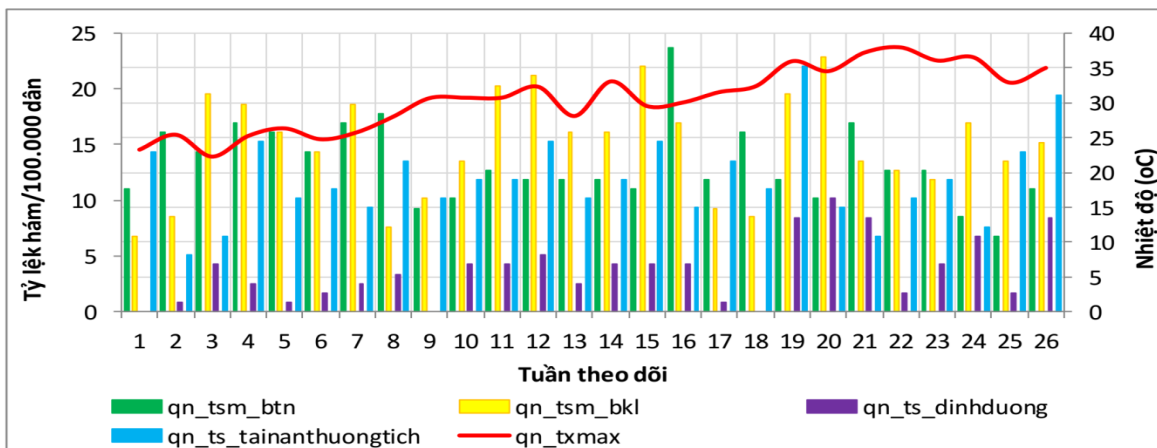
Các ca bệnh tập trung nhiều nhất ở nhóm đối tượng di dân chiếm 20/35 ca (57,14%).

3.4. KẾT QUẢ PHÂN TÍCH ẢNH HƯỞNG CỦA CÁC HIỆN TƯỢNG THỜI TIẾT KHÍ HẬU CỰC ĐOẠN TỚI BỆNH DỊCH KHU VỰC BIÊN GIỚI TÂY NGUYÊN

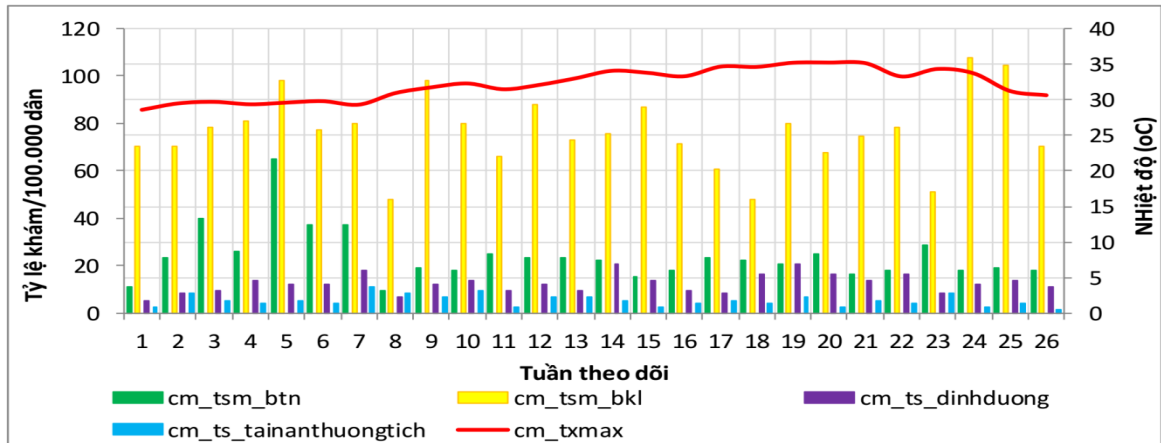
3.4.1. Mối liên quan giữa yếu tố nhiệt độ và sức khỏe cộng đồng tại các khu vực nghiên cứu



11a



11b



11c

Hình 3.11. Ảnh hưởng của ngày nắng nóng > 35°C lên tỷ lệ khám/100.000 dân của các bệnh phổ biến

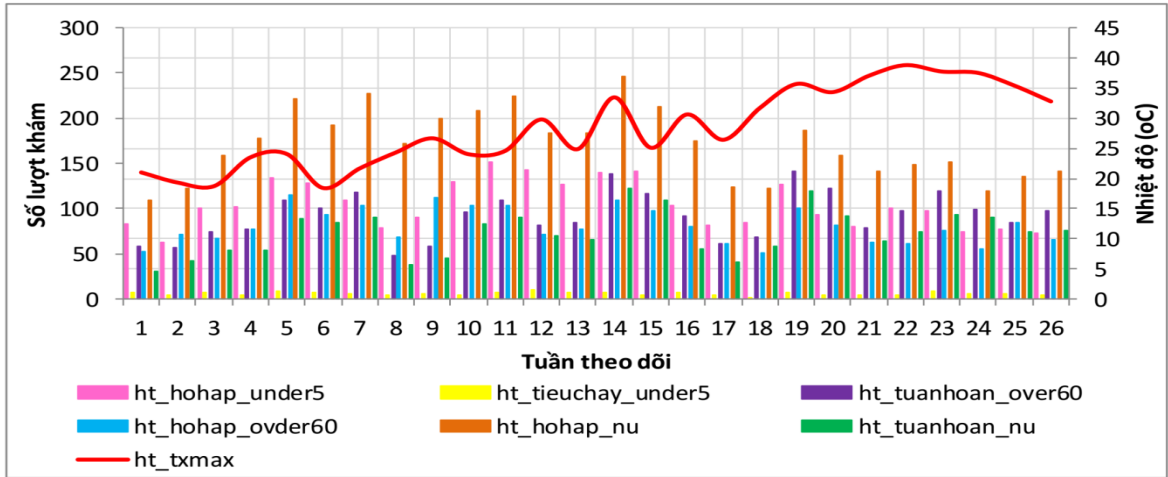
Nghiên cứu theo dõi dọc 26 tuần của năm 2018 vào thời điểm nắng nóng của năm 2018, đỉnh điểm là vào tháng 4 năm 2018. Theo quan sát số liệu tại Hình trên cho thấy, mặc dù tỷ lệ khám bệnh/10.000 dân nói chung, và tổng số khám theo tuổi, giới không có tính chất chu kỳ trong một năm theo dõi, và không có tương quan có ý nghĩa thống kê với nhiệt độ như những phân tích ở trên, tuy nhiên có thể thấy tại những thời điểm xảy ra đợt nắng nóng >35°C, tỷ lệ khám bệnh/10.000 dân nói chung và tổng số khám bệnh theo tuổi, giới có xu hướng tăng hơn so với thời điểm trước đợt nắng nóng xảy ra.

Tại khu vực biên giới Gia Lai có thể thấy ở tuần 19, năm 2018, khi Tmax tăng đột ngột từ 31,6°C lên 35,6°C thì tỷ lệ khám bệnh nói chung đã tăng từ 50/10.000 dân ở tuần 18 lên 90,9/10.000 dân ở tuần 19. Sự gia tăng này cũng nhìn thấy ở những nhóm tuổi khác nhau và ở nữ giới khi tổng số lượt khám ở tuần 19 tăng 2 lần so với tuần 18 ở trẻ dưới 5 tuổi, tăng 2 lần so với tuần trước đó ở nhóm trên 60 và 1,7 lần ở nữ giới. Sự gia tăng này cũng được ghi nhận tương tự tại khu vực biên giới của tỉnh Đắk Lắk, Đắk Nông và Kon Tum.

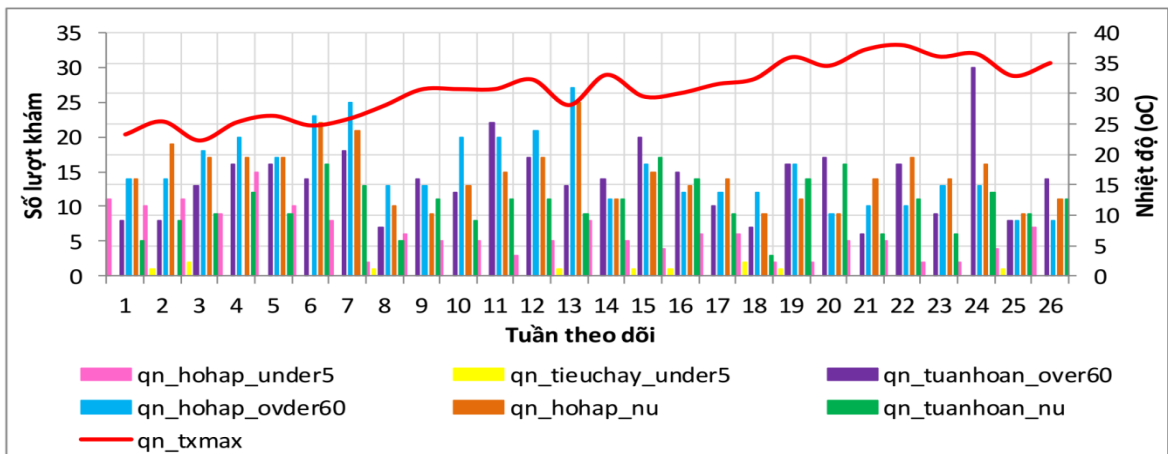
Tuy nhiên sự gia tăng này chỉ xảy ra ở tuần đầu tiên của đợt nắng nóng và theo quan sát, tỷ lệ khám bệnh/10.000 dân nói chung và tổng số khám theo tuổi và giới sau đó giảm dần trong cả một chu kỳ nắng nóng. Ghi nhận sự giảm đi này ở cả 4 tỉnh nghiên cứu.

Sự gia tăng dưới tác động của đợt nắng nóng >35°C cũng được ghi nhận theo quan sát đối với các nhóm bệnh chính xảy ra tại địa phương như nhóm bệnh truyền nhiễm, nhóm bệnh không lây, nhóm bệnh liên quan đến dinh dưỡng và các tai nạn thương tích xảy ra tại địa bàn.

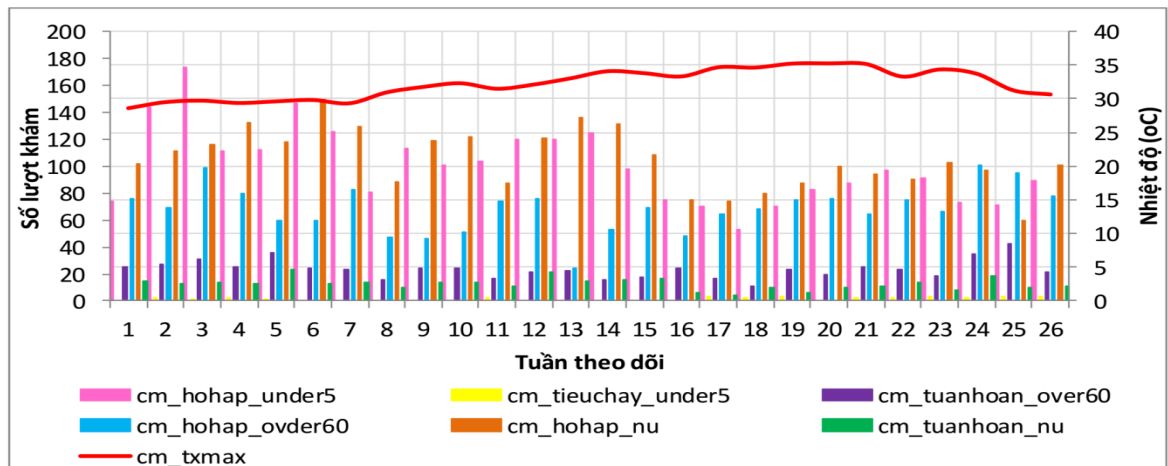
Tại khu vực biên giới tỉnh Gia Lai, ở tuần 19, năm 2018, khi Tmax tăng đột ngột từ 31,6°C lên 35,6°C thì tỷ lệ khám bệnh truyền nhiễm đã tăng từ 86,9/100.000 dân ở tuần 18 lên 105,9/100.000 dân ở tuần 19. Sự gia tăng này cũng nhìn thấy ở những nhóm bệnh và tai nạn thương tích khác như không lây nhiễm tăng từ 39,6/100.000 lên 72,5/100.000 dân hay dinh dưỡng từ 8,2/100.000 dân lên 10,3/100.000 dân và tai nạn thương tích là 33,4/100.000 dân lên 42,2/100.000 dân. Sự gia tăng này cũng được ghi nhận tương tự tại Đắk Lắk, Đắk Nông và Kon Tum với các nhóm bệnh không lây nhiễm, dinh dưỡng và tai nạn thương tích.



12a



12b



12c

Hình 3.12. Ảnh hưởng của ngày nắng nóng > 35⁰C lên tổng số khám các bệnh phổ biến theo tuổi và giới tại các tỉnh nghiên cứu

Tổng số khám các bệnh có tỷ lệ mắc cao theo tuổi giới theo quan sát cũng chịu tác động của đợt nắng nóng >35⁰C.

Tại khu vực biên giới tỉnh Gia Lai, ở tuần 19, năm 2018, khi Tmax tăng đột ngột từ 31,6⁰C lên 35,6⁰C thì tổng số khám bệnh hệ hô hấp ở trẻ em tăng từ 85 lượt tuần 18 lên 127 lượt tuần 19, hay như bệnh hệ tuần hoàn ở lứa tuổi trên 60, cũng đã tăng từ 68 lượt lên 141 lượt, và số khám bệnh hệ tuần hoàn nữ cũng tăng gần

gấp đôi, từ 69 lên 119 lượt. Sự gia tăng này cũng được quan sát thấy đối với các nhóm bệnh khác là bệnh tiêu chảy ở trẻ dưới tuổi, bệnh hệ hô hấp ở nhóm trên 60 và bệnh hệ hô hấp ở nữ giới.

Sự gia tăng số lượt khám các bệnh này cũng thấy ở Đắk Lắk, Đắk Nông và Kon Tum. Tuy nhiên tại Đắk Lắk, Đắk Nông và Kon Tum, sau tuần bắt đầu nắng nóng thì số lượt khám các bệnh lại có xu hướng giảm ở những tuần sau đó mặc dù nhiệt độ ghi nhận vẫn trên 35°C. Tuy nhiên, riêng ở Đắk Nông, số lượt khám các bệnh chính này vẫn tiếp tục ở mức cao và tăng nhẹ ở các tuần có đợt nắng nóng diễn ra.

3.4.2. Mối liên quan giữa yếu tố khí tượng và một số bệnh truyền nhiễm tại các khu vực nghiên cứu

3.4.2.1. Mối tương quan giữa các yếu tố khí hậu tới bệnh sốt xuất huyết

Bảng 3.24. Mối tương quan giữa bệnh SXH và yếu tố nhiệt độ

Khu vực	Coef	r	R2	95%CI	P value
Tx					
Kon Tum	1,17				0,12
Đắk Lắk	12,94	0,3	0,06	3,86 - 22,01	0,01
Đắk Nông	4,13				0,34
Gia Lai	110,42	0,3	0,04	11,93 - 208,9	0,03
Tmin					
Kon Tum	1,27	0,3	0,03	-0,004 - 2,5	0,05
Đắk Lắk	13,21	0,4	0,09	5,9 - 20,5	0
Đắk Nông	6,08				0,12
Gia Lai	138,79	0,3	0,07	48,7 - 228,9	0,00
Tmax					
Kon Tum	0,61				0,44
Đắk Lắk	5,47				0,27
Đắk Nông	1,35				0,70
Gia Lai	41,29				0,32

Yếu tố nhiệt độ trung bình và nhiệt độ thấp nhất trung bình có mối tương quan thuận chiều mức độ trung bình với tỷ lệ mắc SXH. Mối tương quan này có ý nghĩa thống kê với $p < 0.05$. Sự biến thiên của yếu tố nhiệt độ tại khu vực Đắk Lắk có thể giải thích khoảng 6-9% sự biến thiên của tỷ lệ mắc SXH tại khu vực này.

Bảng 3.25. Mối tương quan giữa bệnh SXH và yếu tố khí hậu cực đoan tại các khu vực nghiên cứu

Khu vực	Coef	r	R2	95%CI	P value
Số ngày nắng nóng					
Kon Tum	-0,56				0,29
Đắk Nông	-1,64				0,37
Gia Lai	-12,89				0,58
Đắk Lắk	-3,01				0,38
ONI					
Kon Tum	8,17				0,09
Đắk Nông	-5,01	0,06		-675,1 - (-133,8)	0,04
Gia Lai	-48,51	0,07		-80,04 - (-16,98)	0,000
Đắk Lắk	-404,44	0,09		-60,06 - (-15,65)	0,000

Không có mối tương quan giữa số ngày nắng nóng với tỷ lệ mắc bệnh sốt xuất huyết/100.000 dân, $p > 0,05$.

Trong mối tương quan với chỉ số ENSO, tại ba khu vực là Đắk Lắk, Gia Lai và Đắk Nông đã thấy được mối tương quan tỷ lệ nghịch, yếu với tỷ lệ mắc bệnh sốt xuất huyết ($p < 0,05$). Sự biến thiên của chỉ số ENSO đã giải thích từ 6-9% sự biến thiên của tỷ lệ mắc bệnh, và khi chỉ số ngày tăng lên 1 đơn vị thì khiến tỷ lệ mắc bệnh sốt xuất huyết/100.000 giảm từ 5.01/100.000 tới 404.44/100.000 dân.

3.4.2.2. Mối tương quan giữa yếu tố nhiệt độ và bệnh Zika

Bảng 3.26. Mối tương quan giữa yếu tố nhiệt độ và bệnh Zika

Khu vực	Coef	r	R2	95%CI	P value
Tx					
Kon Tum	0,04				0,05
Đắk Lắk	1,33	0,5	0,17	0,81 - 1,84	0
Đắk Nông	0,12	0,2			
Gia Lai	1,14	0,3	0,08	0,47- 1,82	0
Tmin					
Kon Tum	0,02				0,14
Đắk Lắk	1,05	0,5	0,16	0,63 - 1,47	0
Đắk Nông	0,08	0,36			
Gia Lai	0,74	0,2	0,04	0,01 - 1,38	0,02
Tmax					
Kon Tum	0,05	0,2	0,05	0,012 - 0,09	0,01
Đắk Lắk	1,24	0,4	0,14	0,7 - 1,78	0
Đắk Nông	0,11				0,15
Gia Lai	1,31	0,4	0,15	0,78 -1,85	0

Nhìn chung yếu tố nhiệt độ có mối tương quan thuận chiều mức độ trung bình khá với tỷ lệ mắc Zika tại 4 tỉnh khu vực Tây Nguyên. Tại khu vực trên, sự biến thiên của yếu tố nhiệt độ có thể giải thích khoảng 17% (tại Đắk Lắk) hay 8-15% (tại Gia Lai) sự biến thiên của tỷ lệ mắc Zika.

Bảng 3.27. Mối tương quan giữa hiện tượng sóng nhiệt và bệnh Zika

Khu vực	Coef	r	R2	95%CI	P value
Số ngày nắng nóng					
Kon Tum	0,02				0,11
Đắk Lắk	0,92	0,5	0,15	0,54 - 1,29	0
Đắk Nông	0,06				0,14
Gia Lai	0,73	0,4	0,15	0,43 - 1,03	0
ONI					
Kon Tum	0,21				0,08
Đắk Lắk	1,53				0,36
Đắk Nông	0,26				0,48
Gia Lai	2,02	0,2	0,03	0,09 - 3,95	0,04

Mối tương quan giữa tỷ lệ mắc Zika/100.000 dân và số ngày nắng nóng chỉ được ghi nhận ở Đắk Lắk và Gia Lai. Đây là mối tương quan ở mức độ trung bình, giải thích 15% sự biến thiên của tỷ lệ mắc bệnh tại hai khu vực này. Khi số ngày nắng nóng tăng thêm 1 ngày thì tỷ lệ mắc bệnh Zika/100.000 dân tại Đắk Lắk tăng lên 0.92/100.000 dân và tại Gia Lai là 0.73/100.000 dân.

Tương quan có ý nghĩa thống kê với chỉ số Oni (ENSO) chỉ được ghi nhận ở Gia Lai, tuy nhiên đây là tương quan tỷ lệ thuận yếu, và chỉ giải thích được 3% sự biến thiên của tỷ lệ mắc bệnh tại khu vực này. Và khi chỉ số ENSO thay đổi 1 đơn vị thì tỷ lệ mắc bệnh Zika/100.000 dân ở Gia Lai tăng 2.02/100.000 dân trong giai đoạn 2008-2018.

3.4.2.3. Mối tương quan giữa các yếu tố nhiệt độ tới bệnh sốt rét

Bảng 3.28. Mối tương quan giữa bệnh sốt rét và yếu tố thời tiết tại các khu vực nghiên cứu

Khu vực	Coef	r	R2	95%CI	P value
Tx					
Kon Tum	0,01				0,56
Đắk Nông	4,61	0,2	0,04	0,69 - 8,5	0,02
Gia Lai	18,57	0,2	0,05	4,7 - 32,4	0,01
Đắk Lắk	5,11	0,2	0,04	5,5 - 22,6	
Tmin					
Kon Tum	0,02				0,54
Đắk Nông	3,98	0,2	0,04	0,59 - 7,36	0,02
Gia Lai	18,23	0,2	0,06	5,71 - 30,74	0,01
Đắk Lắk	14,72	0,2	0,05	4,76 - 28,56	0,04
Tmax					
Kon Tum	0,28				0,28
Đắk Nông	4,49	0,2	0,03	0,38 - 8,59	0,03
Gia Lai	11,73	0,1	0,03	0,33 - 23,13	0,04
Đắk Lắk	11,79	0,2	0,04	0,45 - 9,12	0,04

Yếu tố nhiệt độ (bao gồm cả nhiệt độ trung bình, nhiệt độ thấp nhất và nhiệt độ cao nhất) có mối tương quan thuận chiều mức độ yếu với tỷ lệ mắc bệnh sốt rét tại ba tỉnh Đắk Lắk, Gia Lai và Đắk Nông. Mối tương quan này có ý nghĩa thống kê với $p < 0.05$. Sự biến thiên của yếu tố nhiệt độ cũng chỉ có thể giải thích khoảng 3-6% sự biến thiên của tỷ lệ mắc bệnh sốt rét tại 3 tỉnh này. Trong khi đó tại tỉnh Kon Tum: yếu tố nhiệt độ hầu như không có mối tương quan có ý nghĩa thống kê với tỷ lệ mắc bệnh sốt rét.

Bảng 3.29. Mối tương quan giữa bệnh sốt rét và yếu tố khí hậu cực đoan tại các khu vực nghiên cứu

Khu vực	Coef	r	R2	95%CI	P value
Số ngày nắng nóng					
Kon Tum	0,02				0,55
Đắk Nông	2,08				0,14
Gia Lai	5,68				0,06
Đắk Lắk	7,76				0,04
ONI					

Khu vực	Coef	r	R2	95%CI	P value
Kon Tum	0,34				0,32
Đắk Nông	33,29	0,3	0,05	8,27 - 58,3	0,010
Gia Lai	47,49	0,4	0,1	45,7 - 149,3	0,000
Đắk Lắk	57,27	0,2	0,1	41,8 - 132,8	0,000

Tỷ lệ mắc bệnh sốt rét/100.00 dân không có mối tương quan với số ngày nắng nóng. Trong mối tương quan với chỉ số ENSO, tương quan có ý nghĩa thống kê được ghi nhận ở ba tỉnh Đắk Lắk, Gia Lai và Đắk Nông. Đây là mối tương quan thuận chiều mức độ trung bình. Và sự thay đổi của chỉ số ENSO giải thích từ 1-5% sự biến thiên của tỷ lệ mắc bệnh sốt rét/100.000 dân. Khi chỉ số này thay đổi 1 đơn vị, thì tỷ lệ mắc bệnh ở Đắk Nông tăng 33.29/100.000 dân, tại Gia Lai tăng thêm 47.49/100.000 dân và tại Đắk Lắk tăng 57.27/100.000 dân.

3.4.2.4. Mối tương quan giữa yếu tố nhiệt độ và bệnh do *Leptospira*

Bảng 3.30. Mối tương quan giữa yếu tố nhiệt độ và bệnh do *Leptospira*

Khu vực	Coef	r	R2	95%CI	Pvalue
Tx					
Kon Tum	14,2	0,2	0,06	3,98 - 24,41	0,006
Đắk Nông	117	0,4	0,20	75,75 - 158,17	0
Gia Lai	44,7	0,3	0,11	23,85 - 66,28	0
Đắk Lắk	202,8	0,3	0,08	82,73 - 322,84	0,001
Tmin					
Kon Tum	10,4	0,2	0,04	1,48 - 19,28	0,023
Đắk Nông	77,6	0,4	0,13	42,64 - 112,52	0
Gia Lai	32,1	0,3			0,002
Đắk Lắk	95,1				0,1
Tmax					
Kon Tum	16,7	0,2	0,07	6,11 - 27,27	0,002
Đắk Nông	132,9	0,5	0,23	90,99 - 174,71	0
Gia Lai	41,1	0,4	0,15	23,85 - 58,41	0
Đắk Lắk	202,7	0,3	0,12	105,73 - 299,64	0

Kết quả phân tích tại các 4 tỉnh khu vực Tây Nguyên cho thấy, yếu tố nhiệt độ có mối tương quan thuận chiều mức độ trung bình với tỷ lệ mắc bệnh do *Leptospira*. Mối tương quan này có ý nghĩa thống kê với $p < 0.05$.

Dựa trên phương trình hồi quy, có thể kết luận khi tăng thêm 1°C thì tỷ lệ mắc bệnh do *Leptospira* tại Kon Tum tăng thêm 14,2-16,7/100.000 dân, ở Đắk Nông tăng thêm 117-132/100.000 dân, tại Gia Lai là 41,1-44,7/100.000 dân và tại Đắk Lắk là 202,8/100.000 dân.

Bảng 3.31. Mối tương quan giữa hiện tượng sóng và bệnh do *Leptospira*

Khu vực	Coef	r	R2	95%CI	p
Ngày có Tx ≥ 35°C					
Kon Tum	9,16	0,2	0,04		0,01
Đắk Nông	94,22	0,5	0,24		0,000

Khu vực	Coef	r	R2	95%CI	p
Gia Lai	15,87	0,4	0,08		0,001
Đắk Lắk	90,25	0,3	0,07		0,003
Oni					
Kon Tum	139,15	0,4	0,127	76,16 - 202,13	0,000
Đắk Nông	266,08	0,2	0,03	-2,25 - 534,41	0,046
Gia Lai	66,73				0,093
Đắk Lắk	573,86	0,3	0,09	239,75 - 907,97	0,001

Hiện tượng nắng nóng ($T_x > 35^{\circ}\text{C}$) cũng có mối tương quan với bệnh do *Leptospira* với mức thống kê $p < 0.05$. Khi số ngày nắng nóng tăng thêm 1 ngày thì tỷ lệ bệnh do *Leptospira* /100.000 dân tại Kon Tum tăng 9.2/100.000 dân, ở Đắk Nông là 94.2/100.000 dân, Gia Lai là 15.8/100.000 dân và tại khu vực Đắk Lắk là 90.3/100.000 dân.

Tỷ lệ mắc bệnh do *Leptospira*/100.000 dân tại 4 tỉnh nghiên cứu có liên quan tỷ lệ thuận, có ý nghĩa thống kê đến hiện tượng ENSO ($p < 0.05$). Ngoài trừ mối tương quan ở Kon Tum là mối tương quan trung bình, tương quan ở các khu vực khác là tương quan yếu. Khi chỉ số Oni thay đổi 1 đơn vị (0,1) thì tỷ lệ tiêu chảy cấp tại Kon Tum tăng thêm 139,2/100.000 dân, tại Đắk Nông là 266,1/100.000 dân, tại Đắk Lắk tăng thêm 573/100.000 dân và tại Gia Lai tăng thêm 66,73/100.000 dân.

3.4.2.5. Mối tương quan giữa các yếu tố khí hậu tới bệnh sốt mò

Bảng 3.32. Mối tương quan giữa bệnh sốt mò và yếu tố nhiệt độ tại các khu vực nghiên cứu

Khu vực	Coef	r	R2	95%CI	P value
T_x					
Kon Tum	0,02				0,53
Đắk Lắk	0,58	0,2	0,05	0,13 - 1,04	0,01
Đắk Nông	0,09				0,39
Gia Lai	0,77				0,24
T_{min}					
Kon Tum	0,02				0,46
Đắk Lắk	0,46	0,2	0,04	0,09 - 0,83	0,02
Đắk Nông	0,01				0,90
Gia Lai	-0,12				0,85
T_{max}					
Kon Tum	0,02				0,48
Đắk Lắk	0,47	0,1	0,05	-0,007 - 0,94	0,05
Đắk Nông	0,14				0,11
Gia Lai	1,21	0,2	0,04	0,16 - 2,26	0,03

Phân tích cho thấy yếu tố nhiệt độ trung bình tháng có mối tương quan thuận chiều mức độ yếu với tỷ lệ mắc sốt mò tại khu vực Đắk Lắk và Gia Lai. Sự biến thiên của yếu tố nhiệt độ trung bình tháng cũng chỉ có thể giải thích khoảng 5% sự biến thiên tỷ lệ mắc sốt mò ở khu vực này.

Bảng 3.33. Mối tương quan giữa bệnh sốt mò và yếu tố khí hậu cực đoan tại các khu vực nghiên cứu

Khu vực	Coef	r	R2	95%CI	P value
Số ngày nắng nóng					
Kon Tum	0,01				0,58
Đắk Lắk	0,36	0,1	0,03	0,027 - 0,69	0,03
Đắk Nông	0,03				0,50
Gia Lai	0,64	0,1	0,03	0,06 - 1,23	0,03
ONI					
Kon Tum	0,24				0,24
Đắk Lắk	4,39	0,3	0,08	1,74 - 7,04	0,000
Đắk Nông	1,43	0,3	0,10	0,67 - 2,18	0,000
Gia Lai	7,90	0,5	0,14	4,55 - 11,25	0,000

Tỷ lệ mắc bệnh sốt mò/100.000 dân có tương quan tỷ lệ thuận, yếu, có ý nghĩa thống kê với số ngày nắng nóng >35°C tại khu vực Đắk Lắk và Gia Lai với $p < 0.05$. Trong khi tại các khu vực khác mối tương quan này không có ý nghĩa thống kê khi $p > 0.05$. Và 3% sự biến thiên của tỷ lệ mắc bệnh sốt mò/100.000 dân ở hai khu vực này được giải thích bởi sự gia tăng của số ngày nắng nóng >35°C tại khu vực trong giai đoạn 2008-2018. Tại hai khu vực này, khi số ngày nắng nóng tăng thêm 1 ngày thì tỷ lệ mắc bệnh sốt mò/100.000 dân tăng thêm 0.36/100.000 dân tại Đắk Lắk và 0.64/100.000 dân tại Gia Lai.

Trong mối tương quan với chỉ số ENSO, tại các tỉnh nghiên cứu ghi nhận tương quan tỷ lệ thuận có ý nghĩa thống kê với chỉ số này. Ngoại trừ Đắk Lắk là tương quan yếu, ba khu vực còn lại có mối tương quan trung bình với $r = 0.3 - 0.5$. Chỉ số này giải thích từ 8-11% sự biến thiên của tỷ lệ mắc bệnh sốt mò/100.000 dân tại các khu vực này. Với sự gia tăng thêm 1 đơn vị của chỉ số ENSO, thì tỷ lệ mắc bệnh sốt mò/100.000 dân tăng thêm 4.39/100.000 dân tại Đắk Lắk, 1.43/100.000 dân tại Đắk Nông, 7.9/100.000 dân tại Gia Lai.

3.5. HIỆU QUẢ MÔ HÌNH CAN THIỆP NÂNG CAO NĂNG LỰC HOẠT ĐỘNG CHĂM SÓC SỨC KHỎE CỦA TRẠM Y TẾ XÃ BIÊN GIỚI TÂY NGUYÊN

3.5.1. Hiệu quả các giải pháp can thiệp theo hoạt động của trạm y tế xã

*** Hiệu quả can thiệp về số lượt đến khám bệnh tại trạm y tế xã /người/năm**

Bảng trên cho thấy, số lượng người trung bình đến khám tại trạm y tế xã ở nhóm đối chứng trước và sau can thiệp gần như không thay đổi. Ngược lại, ở nhóm can thiệp, số lượng người trung bình đến khám tại trạm y tế trước và sau can thiệp tăng từ 0,73 lên 0,92 lượt khám/người/năm (tăng 0,19 lượt khám/người/năm). Hiệu quả can thiệp đạt 19,45%.

*** Hiệu quả can thiệp về tỷ lệ đẻ tại trạm y tế của sản phụ**

Trong nhóm can thiệp tỷ lệ đẻ tại trạm y tế xã của sản phụ tại thời điểm trước và sau can thiệp tăng cao hơn nhiều so với nhóm đối chứng (31,28% so với 3,00%). Hiệu quả can thiệp 28,28%. Hiệu quả của công tác chăm sóc thai sản và chăm sóc sức khỏe bà mẹ trẻ em đã giảm đáng kể tỷ lệ tử vong trẻ em < 5 tuổi tại xã can

thiệt. Trước can thiệp, tỷ lệ tử vong trẻ em < 5 tuổi theo dõi trong 3 năm tại xã can thiệp thường rất cao (38,6% - 39,8%), sau can thiệp tỷ lệ tử vong trẻ em < 5 giảm còn 20,4%.

3.5.2. Hiệu quả các giải pháp can thiệp tại hộ gia đình

* Sự lựa chọn dịch vụ y tế của người dân

Bảng 3.34. Cách xử trí ban đầu của người dân khi bị ốm

Thông tin NC	Nhóm đối chứng				Nhóm can thiệp			
	Trước can thiệp (n=86)		Sau can thiệp (n=114)		Trước can thiệp (n=104)		Sau can thiệp (n=108)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Không điều trị gì	6	6,98	4	3,51	17	16,35	5	4,63
Mua thuốc ở hiệu	33	38,37	29	25,44	34	32,69	7	6,48
Dùng thuốc có tại nhà	15	17,44	12	10,53	18	17,31	8	7,41
Tới y tế thôn bản	6	6,98	12	10,53	3	2,88	8	7,41
Tới TYT xã	13	15,12	36	31,58	20	19,23	54	50,0
Tới PKĐK khu vực	1	1,16	1	0,88	0	0,0	1	0,93
Bệnh viện huyện	5	5,81	2	1,75	4	3,85	3	2,78
Bệnh viện tỉnh	1	1,16	0	0,0	1	0,96	3	2,78
Bệnh viện trung ương	2	2,33	2	1,75	0	0,0	2	1,85
Lang y	3	3,49	1	0,88	0	0,0	1	0,93
Mời thầy thuốc tới nhà	0	0,0	2	1,75	1	0,96	4	3,70
Khác	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	1,85

*n = 86; 114; 104; 108 là số người dân có trả lời câu hỏi về cách xử trí ban đầu khi bị ốm

Kết quả bảng trên cho thấy, tỷ lệ người dân bị ốm lựa chọn trạm y tế xã làm nơi khám chữa bệnh tăng lên rõ rệt ở nhóm can thiệp (trước can thiệp: 19,23%; sau can thiệp: 50,00%). Tỷ lệ này cũng tăng nhưng thấp hơn nhiều ở nhóm đối chứng (trước can thiệp: 15,12%; sau can thiệp: 31,58%).

Tỷ lệ người dân mua thuốc tự chữa giảm rõ rệt ở nhóm can thiệp (trước can thiệp: 32,69%; sau can thiệp: 6,48%). Tỷ lệ này cũng giảm nhưng không đáng kể ở nhóm đối chứng (trước can thiệp: 38,37%; sau can thiệp: 25,44%).

Bảng 3.35. Hiệu quả can thiệp về tỷ lệ người dân tới cơ sở y tế khi bị ốm

Nhóm	Trước can thiệp (%)	Sau can thiệp (%)	CSHQ (%)
Can thiệp	29,81	67,60	126,77
Đối chứng	26,74	47,36	77,11
Hiệu quả can thiệp (%)			49,66

Kết quả bảng trên cho thấy, tỷ lệ đi khám chữa bệnh tại cơ sở y tế công (trạm y tế xã, bệnh viện huyện, bệnh viện tỉnh và trung ương) trong cả 2 nhóm can thiệp và đối chứng đều tăng (29,81% và 67,60% so với 26,74% và 47,36%). Mức độ tăng sử dụng dịch vụ y tế công tăng ở nhóm can thiệp là 37,79% và ở nhóm đối chứng là 20,62%. Hiệu quả can thiệp đạt 49,66%.

* Sự hài lòng của người dân đối với trạm y tế xã

Bảng 3.36. Sự hài lòng của người dân đối với trạm y tế xã trước và sau can thiệp

Thông tin NC		Trước can thiệp				Sau can thiệp			
		Nhóm chứng		Nhóm CT		Nhóm chứng		Nhóm CT	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Thời gian phải chờ trước khi khám	Hài lòng	115	47,92	121	50,42	139	57,92	201	83,75
	Không hài lòng	40	16,67	34	14,17	40	16,67	1	0,42
	Không ý kiến	85	35,42	85	35,41	61	25,41	38	15,83
	p sau can thiệp	0,001							
Thủ tục khám bệnh	Hài lòng	102	42,50	107	44,58	125	52,08	199	82,92
	Không hài lòng	48	20,00	60	25,00	46	19,17	0	0,00
	Không ý kiến	90	37,50	73	30,42	69	28,75	41	17,08
	p sau can thiệp	0,001							
Trang thiết bị	Hài lòng	82	34,17	86	35,83	74	30,83	102	42,5
	Không hài lòng	42	17,50	43	17,92	91	37,92	82	34,17
	Không ý kiến	116	48,33	111	46,25	75	31,25	56	23,33
	p sau can thiệp	0,022							
Mức độ có sẵn của thuốc	Hài lòng	93	38,75	95	39,58	104	43,33	115	47,92
	Không hài lòng	41	17,08	49	20,42	80	33,33	64	26,67
	Không ý kiến	106	44,17	96	40,00	56	23,34	61	25,41
	p sau can thiệp	0,280							
Thái độ phục vụ của nhân viên	Hài lòng	93	38,75	95	39,58	104	43,33	115	47,92
	Không hài lòng	41	17,08	49	20,42	80	33,33	64	26,67
	Không ý kiến	106	44,17	96	40,00	56	23,34	61	25,41
	p sau can thiệp	0,001							
Giá KCB	Hài lòng	76	31,67	85	35,42	93	38,75	173	72,08
	Không hài lòng	65	27,08	61	25,42	60	25,00	0	0,0
	Không ý kiến	99	41,25	94	39,16	87	36,25	67	27,92
	p sau can thiệp	0,001							

Bảng 3.37. Hiệu quả can thiệp về sự hài lòng của người dân đối với trạm y tế xã

Thông tin nghiên cứu	Nhóm	Trước CT (%)	Sau CT (%)	CSHQ (%)
Thời gian phải chờ trước khi khám	Can thiệp	50,42	83,75	66,15
	Đối chứng	47,92	57,92	20,87
	Hiệu quả can thiệp (%)			45,28
Thủ tục khám bệnh	Can thiệp	44,58	82,92	86,00
	Đối chứng	42,50	52,08	22,54
	Hiệu quả can thiệp (%)			63,46
Trang thiết bị	Can thiệp	35,83	42,50	18,62
	Đối chứng	34,17	30,83	-9,78
	Hiệu quả can thiệp (%)			28,40
Mức độ sẵn có của thuốc	Can thiệp	39,58	47,92	21,07
	Đối chứng	38,75	43,33	11,82
	Hiệu quả can thiệp (%)			9,25
Thái độ phục vụ của nhân viên	Can thiệp	46,67	95,42	104,46
	Đối chứng	39,17	46,25	18,08

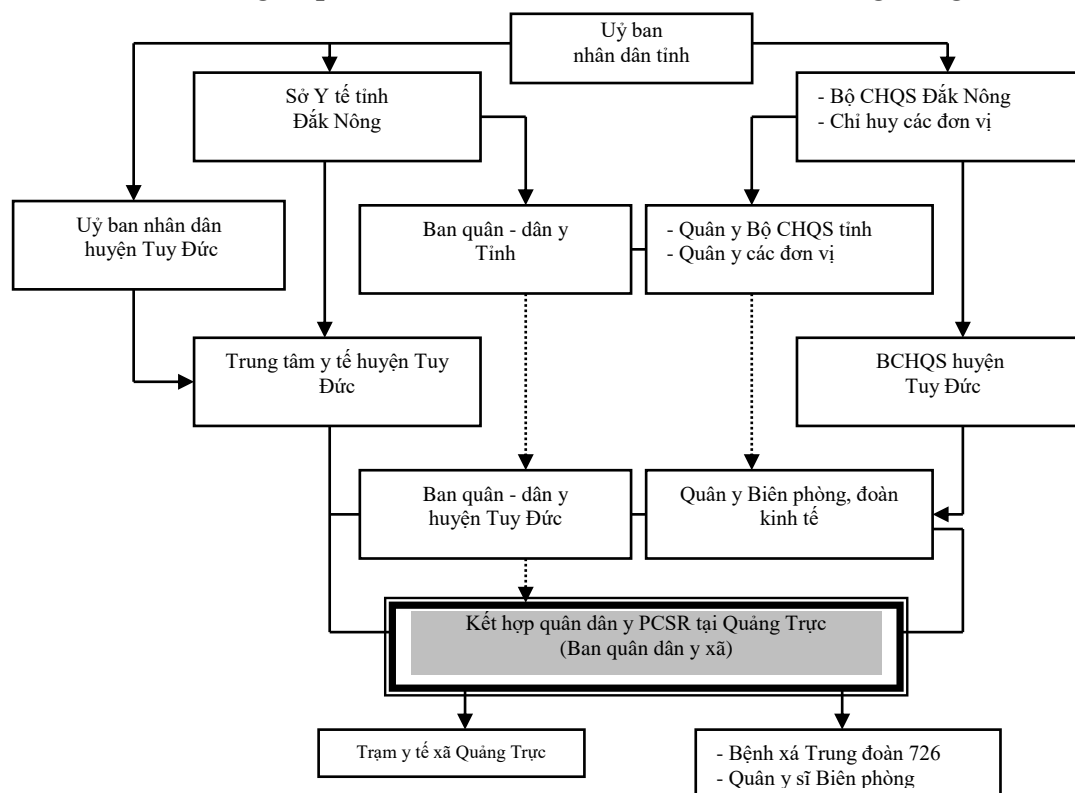
Thông tin nghiên cứu	Nhóm	Trước CT (%)	Sau CT (%)	CSHQ (%)
	Hiệu quả can thiệp (%)			86,38
Giá KCB	Can thiệp	35,42	72,08	103,50
	Đối chứng	31,67	38,75	22,36
	Hiệu quả can thiệp (%)			81,14

Kết quả của 2 bảng trên cho thấy, mức độ hài lòng của người dân được tính toán trên 6 chỉ số: thời gian chờ để được khám bệnh, thủ tục khám bệnh, sự sẵn có của trang thiết bị, thuốc chữa bệnh, thái độ phục vụ và giá thành khám chữa bệnh. Kết quả cho thấy: sự hài lòng của người dân về trang thiết bị y tế tại trạm y tế xã đã tăng lên ở nhóm can thiệp so với nhóm chứng sau khi can thiệp, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Sự hài lòng của người dân về thời gian phải chờ trước khi khám bệnh, thủ tục khám bệnh, mức độ sẵn có của thuốc, giá cả khám chữa bệnh, thái độ phục vụ của cán bộ y tế đều tăng lên nhưng chưa có ý nghĩa thống kê.

3.6. HIỆU QUẢ MÔ HÌNH KẾT HỢP QUÂN DÂN Y TRONG PHÒNG CHỐNG SỐT RÉT KHU VỰC BIÊN GIỚI TÂY NGUYÊN

3.6.1. Kết quả xây dựng mô hình

Mô hình kết hợp quân - dân y xã Quảng Trục được thành lập trên cơ sở lồng ghép toàn diện về biên chế, tổ chức và nhiệm vụ giữa Trạm y tế xã và Bệnh xá Trung đoàn 726 và Quân y sĩ Đoàn Biên phòng 769, 771 và 775. Trạm y tế xã, Bệnh xá Trung đoàn 726 và Quân y sĩ Đoàn Biên phòng 769, 771 và 775 chịu sự quản lý trực tiếp của Trung tâm y tế huyện Tuy Đức và Quân y cấp trên về chuyên môn nghiệp vụ và kinh phí. Trạm y tế xã, Bệnh xá quân y ngoài chức năng khám bệnh, điều trị bệnh còn tăng cường các hoạt động kiểm soát, khám, phát hiện, điều trị và theo dõi các trường hợp bệnh sốt rét cho bộ đội và toàn bộ cộng đồng.



Hình 3.13. Mô hình kết hợp quân - dân y phòng chống SR tại xã Quảng Trục

3.6.2. Hiệu quả biện pháp kết hợp Quân dân y phòng chống sốt rét vùng biên giới tỉnh Đắk Nông

- Hiệu quả giải pháp KHQDY trong giảm tỷ lệ mắc sốt rét

Bảng 3.38. Đánh giá HQCT đối với tỷ lệ mắc sốt rét

	Nhóm chứng			Nhóm can thiệp			HQCT	p
	Số XN	Số KST (+)	Tỷ lệ %	Số XN	Số KST (+)	Tỷ lệ %		
Trước CT	1320	58	4,39	1320	70	5,30	23,91%	>0,05
Sau CT	1328	50	3,17	1330	34	2,56		<0,05
CSHQ	27,79%			51,70%				
p	<0,05							

CSHQ về tỷ lệ bệnh nhân sốt rét ở nhóm đối chứng là 27,79%. Đây là hiệu quả của các hoạt động phòng chống sốt rét thường quy.

CSHQ về tỷ lệ bệnh nhân sốt rét ở nhóm can thiệp là 51,70%. Đây là hiệu quả của sự phối hợp các hoạt động phòng chống sốt rét thường quy và hiệu quả giải pháp kết hợp quân dân y tại khu vực biên giới.

HQCT của biện pháp kết hợp quân dân y tại khu vực biên giới: 23,91%.

- Hiệu quả giải pháp KHQDY trong giảm tỷ lệ có ký sinh trùng sốt rét

Bảng 3.39. Đánh giá hiệu quả can thiệp về tỷ lệ người có KSTSR trước và sau can thiệp

	Nhóm chứng			Nhóm can thiệp			HQCT	p
	Số XN	Số KST (+)	Tỷ lệ %	Số XN	Số KST (+)	Tỷ lệ %		
Trước CT	1320	58	4,39	1320	70	5,30	37,58%	>0,05
Sau CT	1328	50	3,77	1330	34	2,56		<0,05
CSHQ	14,12%			51,70%				
p	<0,05							

CSHQ về tỷ lệ người có ký sinh trùng sốt rét ở nhóm can thiệp so với trước can thiệp: CSHQ = 51,70%.

CSHQ về tỷ lệ người có ký sinh trùng sốt rét ở nhóm chứng so với trước can thiệp: CSHQ = 14,12%.

HQCT về tỷ lệ người có ký sinh trùng sốt rét ở nhóm can thiệp so với nhóm chứng là: HQCT = 51,70% - 14,12% = 37,58%.

- Hiệu quả biện pháp kết hợp QDY trong PCSR do giao lưu biên giới.

Bảng 3.40. Đánh giá về giảm tỷ lệ mắc KSTSR ở người có giao lưu biên giới trước và sau can thiệp

	Nhóm chứng			Nhóm can thiệp			HQCT	p
	Số XN	Số KST (+)	Tỷ lệ %	Số XN	Số KST (+)	Tỷ lệ %		
Trước CT	435	22	5,06	655	39	5,95	64,47 %	>0,05
Sau CT	543	32	5,89	712	22	3,09		<0,05
CSHQ	-16,40%			48,07%				
p	<0,05							

Trước can thiệp: Tỷ lệ nhiễm ký sinh trùng sốt rét ở nhóm người giao lưu biên giới không có sự khác biệt giữa nhóm can thiệp và nhóm đối chứng ($p > 0,05$).

Sau can thiệp: Ở nhóm đối chứng, tỷ lệ nhiễm ký sinh trùng sốt rét ở nhóm người giao lưu biên giới có chiều hướng gia tăng, chỉ số hiệu quả -16,40%. Ở nhóm can thiệp, tỷ lệ có nhiễm ký sinh trùng sốt rét ở nhóm người giao lưu biên giới giảm đáng kể, chỉ số hiệu quả 48,07%.

HQCT của biện pháp kết hợp Quân dân y trong kiểm soát tỷ lệ mắc KSTSR do giao lưu biên giới đạt 64,47%.

Bảng 3.41. Đánh giá về giảm tỷ lệ mắc KSTSR ở người dân có giao lưu biên giới tự do (theo đường tiểu ngạch) trước và sau can thiệp

	Nhóm chứng			Nhóm can thiệp			HQCT	p
	Số XN	Số KST (+)	Tỷ lệ %	Số XN	Số KST (+)	Tỷ lệ %		
Trước CT	22	15	68,18	39	29	74,36	27,48%	>0,05
Sau CT	32	22	68,75	22	12	54,55		<0,05
CSHQ	-0,84%			26,64%				
p	<0,05							

Trước can thiệp: Tỷ lệ có ký sinh trùng sốt rét ở nhóm người giao lưu tự do qua biên giới không có sự khác biệt giữa nhóm can thiệp và nhóm đối chứng ($p > 0,05$).

Sau can thiệp: Ở nhóm đối chứng, tỷ lệ có ký sinh trùng sốt rét ở nhóm người giao lưu tự do qua biên giới gia tăng, chỉ số hiệu quả -0,84%. Ở nhóm can thiệp, tỷ lệ nhiễm ký sinh trùng sốt rét ở nhóm người giao lưu tự do biên giới giảm đáng kể, chỉ số hiệu quả 26,64%.

HQCT của biện pháp kết hợp Quân dân y trong kiểm soát tỷ lệ mắc KSTSR do giao lưu tự do qua biên giới đạt 27,48%.

- Hiệu quả giải pháp KHQDY trong nâng cao năng lực thực hành phòng chống sốt rét của cộng đồng

Bảng 3.42. Đánh giá hiệu quả can thiệp về nâng cao kiến thức đúng về phòng chống sốt rét của người dân sau can thiệp

	Nhóm chứng			Nhóm can thiệp			HQC T	p
	Phòng vấn	Trả lời đúng	%	Phòng vấn	Trả lời đúng	%		
Trước CT	82	43	52,44	82	42	51,22	33,13 %	>0,05
Sau CT	82	67	81,71	82	80	97,56		<0,05
CSHQ	54,88%			88,01%				
p	<0,05							

CSHQ về nâng cao kiến thức của cộng đồng trong phòng chống sốt rét ở nhóm đối chứng (hiệu quả của các hoạt động phòng chống sốt rét thường quy) là 54,88%.

CSHQ về nâng cao kiến thức của cộng đồng trong phòng chống sốt rét ở nhóm can thiệp (hiệu quả của sự phối hợp các hoạt động phòng chống sốt rét thường quy và hiệu quả giải pháp kết hợp quân dân y tại khu vực biên giới) là 88,01%.

HQCT về nâng cao kiến thức ở nhóm can thiệp so với nhóm chứng: = 88,01% - 54,88% = 33,13%.

Bảng 3.43. Đánh giá hiệu quả can thiệp về tỷ lệ thực hành đúng về phòng chống sốt rét đúng cho người dân sau can thiệp

	Nhóm chứng			Nhóm can thiệp			HQCT	p
	Phòng vấn	Trả lời đúng	%	Phòng vấn	Trả lời đúng	%		
Trước CT	82	41	50,00	82	41	50,00	46,82%	>0,05
Sau CT	82	67	81,71	82	78	95,12		<0,05
CSHQ	43,42%			90,24%				
p	<0,05							

CSHQ về nâng cao thực hành của cộng đồng trong phòng chống sốt rét ở nhóm đối chứng (hiệu quả của các hoạt động phòng chống sốt rét thường quy) là 43,42%.

CSHQ về nâng cao thực hành của cộng đồng trong phòng chống sốt rét ở nhóm can thiệp (hiệu quả của sự phối hợp các hoạt động phòng chống sốt rét thường quy và hiệu quả giải pháp kết hợp quân dân y tại khu vực biên giới) là 90,24%.

HQCT về tỷ lệ thực hành đúng: 46,82%.

3.7. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU SẢN XUẤT CÁC SẢN PHẨM TỪ NGUỒN DƯỢC LIỆU BẢN ĐỊA

3.7.1. Kết quả xây dựng công thức và quy trình bào chế viên nang Kardi Q10

3.7.1.1. Kết quả nghiên cứu xây dựng công thức bào chế chế phẩm

Bảng 3.44. Công thức bào chế cho 01 viên nang

STT	Thành phần	Hàm lượng
1	Bột tỏi đen (mg)	250
2	Cao khô lá sen (mg)	100
3	Coenzyme Q10 fumarat	50
4	Lactose (mg)	70
5	Avicel (mg)	10
6	Cồn PVP 10% (ml)	9
7	Talc (tính theo khối lượng hạt)	3%

3.7.1.2. Kết quả đánh giá tính an toàn của chế phẩm

a, Độc tính cấp

Chuột nhắt trắng được chia thành các lô. Từng lô chuột được cho uống hỗn dịch bột thuốc KARDI Q10 với mức liều tăng dần. Theo dõi tình trạng chuột, tỷ lệ sống chết ở mỗi lô trong thời gian 72 giờ sau khi uống thuốc.

Sau khi dùng KARDI Q10 đến mức liều cao nhất có thể cho chuột nhắt uống 14g TLCT/24h, đây cũng là hỗn dịch đặc nhất còn có thể qua kim cho chuột nhắt uống và đây cũng là lượng thuốc lớn nhất mà chuột có thể uống được trong 24h. Sau 72 giờ không thấy chuột thí nghiệm nào chết ở tất cả các lô nghiên cứu.

b, Độc tính bán trường diễn.

Thử nghiệm ảnh hưởng của viên nang KARDI Q10 đến trọng lượng thỏ thí nghiệm khi dùng dài ngày cho thấy, so sánh trọng lượng cơ thể của thỏ ở hai lô dùng KARDI Q10 với lô chứng sinh học tại các thời điểm thấy thay đổi không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. So sánh giữa các thời điểm sau so với trước thấy TLCT thỏ của ba lô tăng, sự thay đổi có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

*** Kết quả nghiên cứu ảnh hưởng đối với chức năng gan, thận thỏ thực nghiệm.**

Từ bảng trên, so sánh trong từng lô giữa các thời điểm thí nghiệm và so sánh giữa các lô ở cùng một thời điểm, hàm lượng ure máu thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

*** Mô bệnh học gan, thận và lách của thỏ thí nghiệm:**

Kết thúc đợt nghiên cứu, thỏ được gây mê nhẹ bằng ketamin, sau đó phẫu tích bóc tách các cơ quan gan, lách và thận. Quan sát và so sánh đại thể bằng mắt thường và dưới kính lúp có độ phóng đại 25 lần thấy: màu sắc, hình thái của gan, lách và thận ở hai lô dùng KARDI Q10 không khác so với lô chứng.

KARDI Q10 dùng đường uống liên tục trong 42 ngày, không gây tổn thương trên gan, thận, lách của thỏ.

3.7.1.3. Kết quả đánh giá tác dụng giảm cân, hạ Lipid máu của viên nang Kardi Q10 trên động vật thực nghiệm

Kết quả đánh giá các chỉ số sinh hóa máu chuột sau 42 ngày nuôi được trình bày ở bảng sau:

Bảng 3.45. Chỉ số sinh hóa lipid máu chuột sau 42 ngày nuôi

Chỉ số sinh hóa máu chuột	Lô chuột ăn thức ăn bình thường (lô 1)	Lô chuột ăn thức ăn có hàm lượng lipid cao (lô 2)	Tỷ lệ % thay đổi của lô 2 so với lô 1
Cholesterol (mM/l)	3,4 ± 0,4	5,7 ± 0,6	67,65
Triglycerid (mM/l)	0,7 ± 0,2	1,3 ± 0,4	85,71
Thống kê	$P_{i,j} < 0,05$		

Trong đó: $i, j = 1, 2, 3$.

Kết quả bảng trên cho thấy, ở các lô chuột ăn thức ăn có hàm lượng lipid cao đều có chỉ số lipid máu cao hơn hẳn lô chuột ăn thức ăn thường. Cụ thể, hàm lượng cholesterol và triglycerid ở lô chuột được nuôi béo phì tăng lần lượt là 67,65% và 85,71% so với các chỉ số này của lô chuột ăn thức ăn thường.

* Kết quả đánh giá ảnh hưởng của thuốc đến trọng lượng cơ thể chuột được trình bày ở bảng sau:

Bảng 3.46. Thay đổi trọng lượng cơ thể chuột sau khi dùng thuốc (n=6)

Lô chuột	TLCT chuột sau điều trị (g)	Tỷ lệ % thay đổi so với lô 1	Tỷ lệ % thay đổi so với lô 2
Lô 1	29,8	(-)	34,07
Lô 2	45,2	51,68	(-)
Lô 3	41,2	38,26	8,85
Lô 4	37,6	26,17	16,81
Thống kê	$P_{1-i} < 0,05; p_{2-j} < 0,05; p_{3-4} < 0,05$		

Trong đó: $i = 2, 3, 4; j = 1, 3, 4$.

Kết quả bảng trên cho thấy, sau 2 tuần cho chuột uống thuốc, trọng lượng cơ thể của chuột ở các lô 3 và 4 đã giảm lần lượt là 8,85% và 16,81% so với lô 2, sự thay đổi có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Tỷ lệ giảm trọng lượng cơ thể chuột ở lô 3 thấp hơn so với ở lô 4 khoảng 2,38 lần, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Tuy nhiên, sau 2 tuần dùng thuốc, trọng lượng cơ thể của chuột ở 2 lô 3 và 4 vẫn

cao hơn so với chuột ở lô 1 lần lượt là 38,26% và 26,17%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

* Kết quả đánh giá ảnh hưởng của thuốc đến chỉ số Cholesterol toàn phần:

Bảng 3.47. Chỉ số Cholesterol máu trước và sau dùng thuốc (n=6)

Lô chuột	Cholesterol toàn phần máu chuột (mM/l)	Tỷ lệ % thay đổi so với lô 1	Tỷ lệ % thay đổi so với lô 2
Lô 1	3,45 ± 0,4	(-)	39,79
Lô 2	5,73 ± 0,5	66,09	(-)
Lô 3	5,28 ± 0,6	53,04	7,85
Lô 4	4,42 ± 0,4	28,11	22,86
Thông kê	$P_{1-i} < 0,05; p_{2-j} < 0,05; p_{3-4} < 0,05$		

Trong đó: $i = 2,3,4; j = 1,3,4$.

Kết quả bảng trên cho thấy, sau 2 tuần cho chuột uống thuốc, hàm lượng cholesterol toàn phần máu của chuột ở các lô 3 và 4 đã giảm lần lượt là 7,85% và 22,86% so với lô 2, sự thay đổi có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Hàm lượng cholesterol toàn phần máu của chuột ở lô 3 thấp hơn so với ở lô 4 khoảng 2,92 lần, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Tuy nhiên, sau 2 tuần dùng thuốc, hàm lượng cholesterol toàn phần máu của chuột ở 2 lô 3 và 4 vẫn cao hơn so với chuột ở lô 1 lần lượt là 53,04% và 28,11%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

* Kết quả đánh giá ảnh hưởng của thuốc đến chỉ số triglycerid máu:

Bảng 3.48. Chỉ số triglycerid máu chuột sau khi dùng thuốc (n=6)

Lô chuột	Triglycerid máu chuột (mM/l)	Tỷ lệ % thay đổi so với lô 1	Tỷ lệ % thay đổi so với lô 2
Lô 1	0,76 ± 0,2	(-)	51,61
Lô 2	1,55 ± 0,5	106,67	(-)
Lô 3	1,17 ± 0,3	56,01	24,52
Lô 4	0,89 ± 0,4	18,67	42,58
Thông kê	$P_{1-i} < 0,05; p_{2-j} < 0,05; p_{3-4} < 0,05$		

Trong đó: $i = 2,3,4; j = 1,3,4$.

Kết quả bảng trên cho thấy, sau 2 tuần cho chuột uống thuốc, hàm lượng triglycerid máu chuột ở các lô 3 và 4 đã giảm lần lượt là 24,52% và 42,58% so với lô 2, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Tỷ lệ giảm hàm lượng triglycerid của chuột ở lô 3 thấp hơn so với ở lô 4 khoảng 1,74 lần, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Tuy nhiên, sau 2 tuần dùng thuốc, hàm lượng triglycerid máu của chuột ở 2 lô 3 và 4 vẫn cao hơn so với chuột ở lô 1 lần lượt là 56,01 và 18,67%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

* Kết quả đánh giá ảnh hưởng của thuốc đến chỉ số LDL-cholesterol máu được thể hiện ở bảng sau:

Bảng 3.49. Chỉ số LDL-cholesterol máu chuột sau khi dùng thuốc (n=6)

Lô chuột	LDL-cholesterol máu chuột (mM/l)	Tỷ lệ % thay đổi so với lô 1	Tỷ lệ % thay đổi so với lô 2
Lô 1	1,59 ± 0,25	(-)	42,81
Lô 2	2,78 ± 0,38	74,84	(-)
Lô 3	1,85 ± 0,41	16,35	33,45
Lô 4	1,74 ± 0,43	9,43	37,41
Thông kê	$P_{1-i} < 0,05; p_{2-j} < 0,05; p_{3-4} > 0,05$		

Trong đó: $i = 2,3,4; j = 1,3,4$.

Kết quả bảng trên cho thấy, sau 2 tuần cho chuột uống thuốc, hàm lượng LDL-cholesterol máu chuột ở các lô 3 và 4 đã giảm lần lượt là 33,45% và 37,41% so với lô 2, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Sự khác biệt về tỷ lệ giảm hàm lượng LDL-cholesterol máu của chuột giữa 2 lô 3 và 4 là không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Tuy nhiên, sau 2 tuần dùng thuốc, hàm lượng LDL-cholesterol máu của chuột ở 2 lô 3 và 4 vẫn cao hơn so với chuột ở lô 1 lần lượt là 16,35 và 9,43%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

* Kết quả đánh giá ảnh hưởng của thuốc đến chỉ số HDL-cholesterol máu được trình bày ở bảng sau:

Bảng 3.50. Chỉ số HDL-cholesterol máu sau khi dùng thuốc (n=6)

Lô chuột	HDL-cholesterol máu chuột (mM/l)	Tỷ lệ % thay đổi so với lô 1	Tỷ lệ % thay đổi so với lô 2
Lô 1	2,80 ± 0,31	(-)	30,84
Lô 2	2,14 ± 0,24	23,57	(-)
Lô 3	2,47 ± 0,26	11,79	15,42
Lô 4	2,53 ± 0,23	9,64	18,22
Thống kê	$P_{1-i} < 0,05; p_{2-j} < 0,05; p_{3-4} > 0,05$		

Trong đó: $i = 2,3,4; j = 1,3,4$.

Kết quả bảng trên cho thấy, sau 2 tuần cho chuột uống thuốc, hàm lượng HDL-cholesterol máu chuột ở các lô 3 và 4 đã tăng lần lượt là 15,42% và 18,22% so với lô 2, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Sự khác biệt về tỷ lệ tăng hàm lượng HDL-cholesterol máu của chuột giữa 2 lô 3 và 4 là không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Tuy nhiên, sau 2 tuần dùng thuốc, hàm lượng HDL-cholesterol máu của chuột ở 2 lô 3 và 4 vẫn thấp hơn so với chuột ở lô 1 lần lượt là 11,79% và 9,64%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Qua các kết quả nghiên cứu trên cho thấy, chế phẩm KARDI Q10 ở liều nghiên cứu có tác dụng làm giảm cholesterol toàn phần, triglycerid và LDL-cholesterol máu chuột, đây là những chỉ số thể hiện tình trạng xấu của bệnh béo phì và tim mạch khi các chỉ số này tăng cao hơn so với bình thường. Ngược lại, chế phẩm KARDI Q10 có tác dụng làm tăng HDL-cholesterol máu chuột, kết quả này rất có ý nghĩa bởi HDL có vai trò lấy cholesterol ra khỏi máu và ngăn không cho cholesterol xâm nhập vào thành mạch dẫn đến làm giảm nguy cơ mắc các bệnh tim mạch.

3.7.2. Kết quả xây dựng công thức và quy trình bào chế trà túi lọc Cynakontum

3.7.2.1. Kết quả xây dựng công thức bào chế trà túi lọc CynaKontum

Qua khảo sát tài liệu và đặc điểm các dược liệu cho tác dụng hiệp đồng với Actiso, chúng tôi chọn ra được 4 dược liệu gồm có: diệp hạ châu, cà gai leo, nhân trần và cỏ ngọt để phối hợp tạo trà túi lọc cynakontum.

Nghiên cứu xây dựng 12 công thức khác nhau. Từ các công thức trên, nghiên cứu và lựa chọn được công thức 12 cho các nghiên cứu tiếp theo.

3.7.2.2. *Kết quả đánh giá tính an toàn*

a, Kết quả nghiên cứu xác định độc tính cấp

*** Kết quả nghiên cứu xác định LD₅₀ theo đường uống**

Chuột nhắt trắng được chia thành các lô. Từng lô chuột được cho uống Hỗn dịch cao Trà Cynakontum với mức liều tăng dần. Theo dõi tình trạng chuột, tỷ lệ sống chết ở mỗi lô trong thời gian 72 giờ sau khi uống thuốc và kéo dài cho đến ngày thứ 14.

Sau khi dùng hỗn dịch cao trà cynakontum đến mức liều cao nhất có thể cho chuột nhắt uống 60 g /kg TLCT/24h (tối đa cho chuột uống 0,3ml hỗn dịch đặc/10 gram thể trọng x 4 lần/ngày), đây cũng là hỗn dịch đặc nhất còn có thể qua kim cho chuột nhắt uống và đây cũng là lượng thuốc lớn nhất mà chuột có thể uống được trong 24h.

Trước 72 giờ sau khi uống chế phẩm không thấy chuột thí nghiệm nào chết ở tất cả các lô nghiên cứu. Từ kết quả nghiên cứu trên, chúng tôi kết luận chế phẩm an toàn chuột nhắt trắng dù dùng với liều tối đa có thể.

Các lô chuột được uống theo các mức liều tăng dần từ 0,1 đến 60 g/kgTLCT/24h, quan sát hình ảnh đại thể các tạng gan, lách thận và các tạng khác trong ổ bụng không thấy có biểu hiện bất thường.

Độc tính cấp của thuốc là độc tính xảy ra sau khi dùng thuốc một lần hoặc nhiều lần trong ngày. Nghiên cứu độc tính của thuốc trên động vật thực nghiệm, chủ yếu là xác định liều chết trung bình tức là liều làm chết 50% số con vật thí nghiệm trong những điều kiện nhất định và được kí hiệu là LD₅₀.

LD₅₀ là một thông số rất quan trọng để đánh giá độc tính của thuốc. Biết LD₅₀ sẽ có phương hướng dùng liều thí nghiệm được lý một cách đúng đắn. Liều LD₅₀ và liều có tác dụng được lý trên động vật thực nghiệm là một trong những cơ sở để suy ra liều dùng trong điều trị ở người dựa vào một số phương pháp tính toán ngoại suy.

Biết LD₅₀ mới xác định được chỉ số điều trị là một thông số rất quan trọng để quyết định xem có nên đưa thuốc vào dùng trên người hay không.

Kết quả thí nghiệm cho thấy: Không tìm thấy được LD₅₀ của chế phẩm Trà Cynakontum do Trung tâm nhiệt đới Việt Nga gia cung cấp trên chuột nhắt trắng theo đường uống dù với liều tối đa.

b, Kết quả nghiên cứu độc tính bán trường diễn

*** Ảnh hưởng của Cao trà Cynakontum đến trọng lượng chuột**

Thử nghiệm ảnh hưởng của Cao trà Cynakontum trên trọng lượng chuột thí nghiệm khi dùng dài ngày: so sánh trọng lượng cơ thể của chuột ở hai lô dùng Cao trà Cynakontum với lô chứng sinh học tại các thời điểm thấy thay đổi không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. So sánh giữa các thời điểm sau so với trước thấy TLCT chuột của ba lô tăng, sự thay đổi có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

*** Ảnh hưởng đến một số chỉ tiêu về huyết học của chuột**

Thử nghiệm ảnh hưởng của cao trà Cynakontum đối với một số chỉ tiêu về huyết học của chuột kết quả so sánh trong từng lô giữa các thời điểm thí nghiệm và so sánh giữa các lô ở cùng một thời điểm thấy số lượng HC, hàm lượng HST, số lượng BC và số lượng TC thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

*** Kết quả nghiên cứu ảnh hưởng đối với chức năng gan, thận chuột thực nghiệm**

Kết quả nghiên cứu ảnh hưởng của Cao trà Cynakontum đối với chức năng gan, thận chuột thí nghiệm, kết quả so sánh trong từng lô giữa các thời điểm thí nghiệm và giữa các lô ở cùng một thời điểm cho thấy, hoạt độ enzyme AST, hoạt độ enzyme ALT, hàm lượng creatinin máu và hàm lượng ure máu thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

*** Mô bệnh học gan, thận và lách của chuột thí nghiệm**

Kết thúc đợt nghiên cứu, chuột được gây mê nhẹ bằng ketamin, sau đó phẫu tích bóc tách các cơ quan gan, lách và thận. Quan sát và so sánh đại thể bằng mắt thường và dưới kính lúp có độ phóng đại 25 lần thấy: màu sắc, hình thái của gan, lách và thận ở hai lô dùng Cao trà Cynakontum không khác so với lô chứng.

Cao trà Cynakontum dùng đường uống liên tục trong 42 ngày, không gây tổn thương trên gan, thận, lách của chuột.

3.7.2.3. Kết quả đánh giá tác dụng bảo vệ gan trên động vật thực nghiệm của cao trà CynaKontum

*** Sự thay đổi khối lượng gan của các lô chứng và thử thuốc**

Kết quả nghiên cứu ảnh hưởng của Cao trà Cynakontum đến khối lượng gan của chuột nhắt trắng gây độc với CCl₄ được trình bày ở bảng sau:

Bảng 3.51. Ảnh hưởng của cao trà Cynakontum đến khối lượng gan chuột

Lô nghiên cứu	n	Khối lượng gan trung bình (g)	Tỷ lệ % tăng so với (1)	Tỷ lệ % giảm so với (2)
Chứng sinh học (1)	12	1,1124 ± 0,1567	-	32,52
Gây độc, không trị (2)	12	1,6486 ± 0,1664	48,20	-
Gây độc + Eganin (3)	12	1,3614 ± 0,1612	22,38	17,42
Gây độc + Cao trà Cynakontum liều 1 (4)	12	1,3202 ± 0,1251	18,68	19,91
Gây độc + Cao trà Cynakontum (5)	12	1,2994 ± 0,1302	16,81	21,18
<i>p</i>		$p_{-1} < 0,05, p_{-2} < 0,05, p_{5-3}; p_{4-3} > 0,05$		

- Khối lượng gan chuột ở các lô gây độc với CCl₄ đều lớn hơn so với nhóm chứng sinh học, tỷ lệ phần trăm tăng so với lô chứng sinh học lần lượt là 48,20%; 22,38%; 18,68 % và 16,81 %. Sự khác biệt giữa các lô có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- So với lô gây độc + không trị, khối lượng gan chuột ở các lô gây độc có điều trị đều giảm hơn, tỷ lệ phần trăm giảm so với lô gây độc + không trị tương ứng là 17,42%; 19,91% và 21,18%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- So sánh giữa lô dùng Cao trà Cynakontum và lô dùng Eganin không thấy có sự khác biệt ($p > 0,05$).

*** Sự thay đổi hoạt độ AST trong máu chuột nhắt trắng.**

Kết quả nghiên cứu ảnh hưởng của Cao trà Cynakontum đến nồng độ AST trong máu của chuột nhắt trắng được trình bày ở bảng sau:

Bảng 3.52. Ảnh hưởng của Cao trà Cynakontum đến hoạt độ AST

Lô nghiên cứu	<i>n</i>	Hoạt độ AST _{TB} (UI/L)	Tỷ lệ % tăng so với (1)	Tỷ lệ % giảm so với (2)
Chứng sinh học (1)	12	96,5 ± 17,6	-	71,46
Gây độc, không trị (2)	12	338,1 ± 30,2	250,36	-
Gây độc + Eganin (3)	12	146,6 ± 20,7	51,92	56,64
Gây độc + Cao trà Cynakontum liều 1 (4)	12	143,2 ± 20,8	48,39	57,65
Gây độc + Cao trà Cynakontum liều 2 (5)	12	138,6 ± 17,8	43,63	59,01
<i>p</i>		$p_{-1} < 0,05, p_{-2} < 0,05, p_{5-3}; p_{4-3} > 0,05$		

- Hoạt độ AST trong máu chuột ở lô có gây độc tăng rõ so với lô chứng sinh học, tỷ lệ phần trăm tăng so với lô chứng sinh học lần lượt là 250,36%, 51,92%; 48,39% và 43,63%. Sự khác biệt giữa các lô có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- So với lô gây độc + không trị, hoạt độ AST trong máu chuột ở các lô gây độc có dùng thuốc Cao trà Cynakontum liều 1, liều 2 và Eganin đều giảm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Tỷ lệ phần trăm giảm so với lô gây độc + không trị tương ứng là 57,65%, 59,01% và 56,64%.

- So sánh giữa lô dùng Cao trà Cynakontum và lô dùng Eganin không thấy có sự khác biệt ($p > 0,05$).

*** Sự thay đổi hoạt độ ALT trong máu ở các lô nghiên cứu.**

Kết quả nghiên cứu ảnh hưởng của Cao trà Cynakontum đến hoạt độ ALT trong máu của chuột nhắt trắng được trình bày ở bảng sau:

Bảng 3.53. Hoạt độ ALT trong máu ở các lô nghiên cứu

Lô nghiên cứu	<i>n</i>	Hoạt độ ALT _{TB} (UI/L)	Tỷ lệ % tăng so với (1)	Tỷ lệ % giảm so với (2)
Chứng sinh học (1)	12	114,0 ± 16,9	-	68,63
Gây độc, không trị (2)	12	363,4 ± 24,6	218,77	-
Gây độc + Eganin (3)	12	178,9 ± 35,5	56,93	50,77
Gây độc + Cao trà Cynakontum liều 1 (4)	12	169,8 ± 37,4	48,95	53,27
Gây độc + Cao trà Cynakontum liều 2 (5)	12	164,6 ± 34,9	44,39	54,71
<i>p</i>		$p_{-1} < 0,05, p_{-2} < 0,05, p_{5-3}; p_{4-3} > 0,05$		

- Hoạt độ ALT trong máu chuột ở các lô có gây độc tăng, tỷ lệ phần trăm tăng so với lô chứng sinh học lần lượt là 218,77%, 56,93%, 48,95% và 44,39%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- So với lô gây độc + không trị, hoạt độ ALT trong máu chuột ở các lô gây độc có dùng thuốc Cao trà Cynakontum liều 1, liều 2 và Eganin đều giảm, tỷ lệ phần trăm tăng so với lô gây độc + không trị tương ứng là 53,27%; 54,71% và 50,77%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

- So sánh giữa lô dùng Cao trà Cynakontum và lô dùng Eganin không thấy có sự khác biệt ($p > 0,05$).

*** Sự thay đổi nồng độ Bilirubin toàn phần trong máu của chuột nhắt trắng**

Kết quả nghiên cứu ảnh hưởng của Cao trà Cynakontum đến nồng độ Bilirubin toàn phần máu chuột nhắt trắng được thể hiện ở bảng dưới đây:

Bảng 3.54. Nồng độ Bilirubin toàn phần trong máu của các lô nghiên cứu

Lô nghiên cứu	<i>n</i>	Nồng độ Bilirubin toàn phần (mg/L)	Tỷ lệ % tăng so với (1)	Tỷ lệ % giảm so với (2)
Chứng sinh học (1)	12	0,98 ± 0,05	-	78,51
Gây độc, không trị (2)	12	4,56 ± 0,06	365,31	-
Gây độc + Eganin (3)	12	1,45 ± 0,04	47,96	68,20
Gây độc + Cao trà Cynakontum liều 1 (4)	12	1,42 ± 0,05	44,90	68,86
Gây độc + Cao trà Cynakontum liều 2 (5)	12	1,40 ± 0,06	42,86	69,30
<i>p</i>			$p_{-1} < 0,05, p_{-2} < 0,05, p_{5-3}; p_{4-3} > 0,05$	

- Nồng độ Bilirubin toàn phần trong máu chuột ở các lô có gây độc tăng, tỷ lệ phần trăm tăng so với lô chứng sinh học lần lượt là 365,31%, 47,96%, 44,90% và 42,86%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- So với lô chứng gây độc + không trị, nồng độ Bilirubin toàn phần trong máu chuột ở các lô gây độc có dùng Cao trà Cynakontum liều 1, liều 2 và Eganin đều giảm, tỷ lệ phần trăm giảm so với lô gây độc + không trị tương ứng là 68,86 %, 69,30 % và 68,20%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

- So sánh giữa lô dùng Cao trà Cynakontum và Eganin không thấy có sự khác biệt ($p > 0,05$).

*** Sự thay đổi nồng độ MDA trong gan chuột nhắt trắng.**

Kết quả nghiên cứu ảnh hưởng của Cao trà Cynakontum đến nồng độ MDA trong gan của chuột nhắt trắng được trình bày ở bảng sau:

Bảng 3.55. Ảnh hưởng của Cao trà Cynakontum đến nồng độ MDA

Lô nghiên cứu	<i>n</i>	MDA (nmol/mg tổ chức)	Tỷ lệ % tăng so với (1)	Tỷ lệ % giảm so với (2)
Chứng sinh học (1)	12	188,71 ± 11,91	-	63,30
Gây độc, không trị (2)	12	514,20 ± 12,24	172,48	-
Gây độc + Eganin (3)	12	250,32 ± 13,92	32,65	51,32
Gây độc + Cao trà Cynakontum liều 1 (4)	12	245,43 ± 13,94	30,06	52,27
Gây độc + Cao trà Cynakontum liều 2 (5)	12	237,08 ± 12,88	25,63	53,89
<i>p</i>			$p_{-1} < 0,05, p_{-2} < 0,05, p_{5-3}; p_{4-3} > 0,05$	

- Nồng độ MDA trong gan chuột ở các lô gây độc + không trị, lô gây độc có điều trị tăng cao hơn so với nhóm chứng sinh học, tỷ lệ phần trăm tăng so với lô chứng sinh học lần lượt là 172,48%; 32,65%; 30,06% và 25,63%. Sự khác biệt giữa các lô có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- So với lô gây độc + không trị, nồng độ MDA trong gan chuột ở các lô gây độc có điều trị đều giảm hơn, tỷ lệ phần trăm giảm so với lô gây độc + không trị tương ứng là 51,32%; 52,27% và 53,89%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- So sánh giữa lô dùng Cao trà Cynakontum và lô dùng Eganin không thấy có sự khác biệt ($p > 0,05$).

Từ các kết quả trên, chúng tôi thấy rằng, chế phẩm Cao trà Cynakontum có tác dụng cải thiện chức năng gan trên mô hình gây độc với CCl₄, tác dụng này tương tự với Eganin.

3.7.3. Kết quả xây dựng công thức và quy trình bào chế trà túi lọc Crakontum

3.7.3.1. Kết quả xây dựng công thức bào chế trà túi lọc Crakontum

Qua khảo sát tài liệu và đặc điểm các dược liệu cho tác dụng hiệp đồng với đồ ngon, chúng tôi chọn ra được 4 dược liệu gồm có: hoa hòe, đương quy, đan sâm và cỏ ngon để phối hợp tạo trà túi lọc crakontum.

Tiến hành khảo sát các công thức khác nhau, đóng gói túi lọc 1,5 g/ túi, pha vào 100 ml nước sôi, để 2 phút. Tiến hành quan sát màu sắc và mùi vị của các công thức thu được. Trà thu được phải cho màu sắc đẹp, đậm, trong, mùi vị dễ chịu;

3.7.3.2. Kết quả đánh giá tính an toàn của chế phẩm trên mô hình động vật thực nghiệm

a, Kết quả nghiên cứu xác định LD₅₀ theo đường uống

Chuột nhắt trắng được chia thành các lô. Từng lô chuột được cho uống cao crakontum với mức liều tăng dần. Theo dõi tình trạng chuột, tỷ lệ sống chết ở mỗi lô trong thời gian 72 giờ sau khi uống thuốc và kéo dài cho đến ngày thứ 14.

Các lô chuột được uống theo các mức liều tăng dần từ 3,40 đến 12,40 g/kg TLCT/24 h. Sau thời gian 72 giờ không có chuột nào chết. Không chuột nào biểu hiện ngộ độc.

b, Kết quả đánh giá độc tính bán trường diễn của chế phẩm cao CRAKONTUM

Tiến hành nghiên cứu độc tính bán trường diễn của cao CRAKONTUM trên 3 lô thử thực nghiệm, kết quả như sau:

*** Ảnh hưởng của cao CRAKONTUM đến trọng lượng thỏ**

Ảnh hưởng của cao CRAKONTUM trên trọng lượng thử thí nghiệm khi dùng dài ngày: kết quả so sánh trọng lượng cơ thể của thỏ ở hai lô dùng CAO CRAKONTUM với lô chứng sinh học tại các thời điểm thấy thay đổi không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. So sánh giữa các thời điểm sau so với trước thấy TLCT thỏ của ba lô tăng, sự thay đổi có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

*** Ảnh hưởng đến điện tim thỏ**

Ảnh hưởng của cao CRAKONTUM đối với điện tim thỏ ở đạo trình D_{II}: so sánh trong từng lô giữa các thời điểm thí nghiệm và so sánh giữa các lô ở cùng một thời điểm, tần số và biên độ của điện tim thỏ thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Không có sóng bất thường trên điện tim của các lô thử tại các thời điểm nghiên cứu.

*** Ảnh hưởng đến một số chỉ tiêu về huyết học của thỏ**

Ảnh hưởng của cao CRAKONTUM đối với một số chỉ tiêu về huyết học của thỏ: so sánh trong từng lô giữa các thời điểm thí nghiệm và so sánh giữa các lô ở cùng một thời điểm, số lượng HC, hàm lượng HST, số lượng BC và số lượng TC thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

*** Kết quả nghiên cứu ảnh hưởng đối với chức năng gan, thận thỏ thực nghiệm**

Kết quả nghiên cứu ảnh hưởng của cao CRAKONTUM đối với chức năng gan,

thận thử nghiệm: so sánh trong từng lô giữa các thời điểm thí nghiệm và so sánh giữa các lô ở cùng một thời điểm, hoạt độ enzyme AST, hoạt độ enzyme ALT, hàm lượng creatinin máu và hàm lượng ure máu thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

*** Mô bệnh học gan, thận và lách của thử nghiệm**

Kết thúc đợt nghiên cứu, thử được gây mê nhẹ bằng ketamin, sau đó phẫu tích bóc tách các cơ quan gan, lách và thận. Quan sát và so sánh đại thể bằng mắt thường và dưới kính lúp có độ phóng đại 25 lần thấy: màu sắc, hình thái của gan, lách và thận ở hai lô dùng CAO CRAKONTUM không khác so với lô chứng.

CAO CRAKONTUM dùng đường uống liên tục trong 42 ngày, không gây tổn thương trên gan, thận, lách của thử.

Từ các kết quả nghiên cứu độc tính bán trường diễn của CAO CRAKONTUM trên thử thực nghiệm cho thấy:

Thử uống CAO CRAKONTUM với liều dùng 3,0 g và 4,5g /kg/24 giờ, uống liên tục trong 42 ngày đã làm không ảnh hưởng đến sự phát triển trọng lượng thử, không biến đổi điện tim thử, không biến đổi các chỉ số huyết học như hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu và hàm lượng hemoglobin, các chỉ số đánh giá chức năng gan (hoạt độ AST, ALT), thận (nồng độ ure, creatin) trong giới hạn bình thường. Hình ảnh mô bệnh học gan, thận và lách thử bình thường.

3.7.3.3. Kết quả đánh giá tác dụng chống oxy hóa của trà túi lọc CRAKONTUM

*** Hoạt tính chống oxy hóa in vitro**

Trong thử nghiệm DPPH, các mẫu thử tác dụng với DPPH làm giảm màu của DPPH chứng tỏ trong cao cồn và cao nước của Trà crakontum có các nhóm chất có hoạt tính chống oxy hóa, kết hợp với gốc tự do của DPPH dẫn đến hiện tượng giảm màu. Trong thử nghiệm MDA, các mẫu thử cao cồn, cao nước trà crakontum làm giảm màu phức hợp của MDA và acid thiobarbituric, chứng tỏ trong mẫu thử này có các nhóm chất có hoạt tính ức chế quá trình peroxy hóa lipid màng tế bào nên đã làm giảm hàm lượng MDA trong dịch não chuột, dẫn đến hiện tượng giảm màu của của phức hợp này.

Bảng 3.56. IC₅₀ của cao cồn và cao nước của trà crakontum trong thử nghiệm DPPH và MDA

Cao	IC ₅₀ (ug/ml) thử nghiệm DPPH	IC ₅₀ (ug/ml) thử nghiệm MDA
Cao cồn	715 $Y=0,0583 \pm 8,7427$ $R^2 = 0,9342$	772 $Y=0,0263 \pm 28,736$ $R^2 = 0,9441$
Cao nước	1092 $Y=0,0363 \pm 9,9423$ $R^2 = 0,9367$	1145 $Y=0,0169 \pm 29,554$ $R^2 = 0,9788$

Ghi chú: Chữ nghiêng: phương trình hồi quy tuyến tính

*** Nghiên cứu in vivo**

Kết quả khảo sát huyết học trên chuột nhắt trắng tiêm cyclophosphamide.

Bảng 3.57. Ảnh hưởng của cao côn và cao nước của trà crakontum trên số lượng bạch cầu, số lượng hồng cầu, số lượng tiểu cầu

Nhóm	Lô (n=10)	Bạch cầu (x10 ³ /ml)	Hồng cầu (x10 ³ /ml)	Tiểu cầu (x10 ³ /ml)
CY(-)	Chứng	3,58 ± 0,54	9,55 ± 0,21	1470,58 ± 70,54
CY(+)	Chứng bệnh lý	1,34 ± 0,27	8,18 ± 0,51	1068,52 ± 150,15 [#]
	Cao côn	4,38 ± 1,24	7,48 ± 0,49	1233,00 ± 220,14
	Cao nước	4,37 ± 1,44	8,15 ± 0,55	1420,50 ± 231,06

[#]p<0,05 so với lô chứng bình thường CY (-)

^{*}p<0,05 so với lô chứng tương ứng CY(+)

Bảng 3.58. Ảnh hưởng của cao côn và cao nước của trà crakontum trên các chỉ số hồng cầu

Nhóm	Lô (n=10)	HGB(g/dl)	HCT(%)	MCV(fl)	MCHC(g/dl)
CY(-)	Chứng	14,58 ± 0,24	53,35 ± 0,71	55,38 ± 0,56	27,31 ± 0,29
CY(+)	Chứng bệnh lý	12,34 ± 0,67 [#]	42,18 ± 2,41 [#]	51,52 ± 0,75 [#]	30,12 ± 0,30 [#]
	Cao côn	11,73 ± ,64	40,08 ± 2,49	54,22 ± 0,61 [*]	30,22 ± 0,33
	Cao nước	13,37 ± 0,48	45,15 ± 3,15 [*]	55,90 ± 0,76 [*]	29,21 ± 0,36 [*]

[#]p<0,05 so với lô chứng bình thường CY (-)

^{*}p<0,05 so với lô chứng tương ứng CY(+)

HGB: Hemoglobin; HCT: Hematocrit; MCV: Mean cell volume (Thể tích trung bình hồng cầu); MCHC: Mean cell hemoglobin concentration (Nồng độ hemoglobin trung bình trong hồng cầu)

Nhận xét :

Lô chứng bệnh lý CY (+)

Lô chứng bệnh lý có số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu giảm so với lô chứng bình thường. Trên lâm sàng, cyclophosphamide có thể gây suy tủy ở các mức độ khác nhau, liên quan đến giảm bạch cầu, tiểu cầu và gây thiếu máu kèm theo giảm hemoglobin.

Lô thử - CY (+)

- Số lượng bạch cầu: Các lô cho uống các cao của trà crakontum trong 10 ngày có tác dụng phục hồi sự giảm số lượng bạch cầu đạt ý nghĩa thống kê so với lô chứng tiêm cyclophosphamide. Các lô cho uống cao nước Crakontum không có tác dụng phục hồi sự giảm số lượng bạch cầu do cyclophosphamide gây ra.

- Số lượng hồng cầu, tiểu cầu, nồng độ hemoglobin trong máu (HGB): Các lô uống cao của trà crakontum nghiên cứu không có tác dụng phục hồi sự giảm số lượng hồng cầu, tiểu cầu và nồng độ hemoglobin trong máu do cyclophosphamide gây ra.

- Hematocrit (HCT): các lô cho uống cao của trà crakontum có tác dụng làm phục hồi chỉ số hematocrit trong máu. Các lô cho uống cao trà crakontum chưa có tác dụng làm phục hồi chỉ số hematocrit trong máu.

- Thể tích trung bình hồng cầu (MCV): Các lô cho uống cao côn, cao nước của trà crakontum có khả năng phục hồi sự giảm thể tích trung bình hồng cầu do cyclophosphamide gây ra.

- Nồng độ hemoglobin trung bình trong hồng cầu (MCHC): Các lô uống cao trà crakontum có tác dụng phục hồi sự tăng nồng độ hemoglobin trong máu do cyclophosphamide gây ra. Các cao trà crakontum không có tác dụng phục hồi nồng

độ hemoglobin trung bình trong hồng cầu.

Kết quả khảo sát hàm lượng malonyl dialdehyd (MDA) trong gan sau khi gây suy giảm miễn dịch bằng cyclophosphamide

Bảng 3.59. Sự thay đổi hàm lượng MDA trong gan sau khi tiêm cyclophosphamide

Nhóm	Lô (n=10)	Hàm lượng MDA (nmol/g Protid)
CY(-)	Chứng	92,567 ± 2,244
CY(+)	3 ngày	125,725 ± 6,126*
	5 ngày	144,112 ± 9,143*
	8 ngày	161,817 ± 8,824*

* $P < 0,05$ So sánh với lô chứng không tiêm cyclophosphamide

Nhận xét:

Hàm lượng MDA trong gan sau 3, 5, 8 ngày tiêm cyclophosphamide đều tăng đạt ý nghĩa thống kê so với lô chứng không tiêm, chứng tỏ cyclophosphamide gây tổn thương peroxy hóa màng tế bào dẫn đến việc làm tăng hàm lượng MDA trong gan. Hàm lượng MDA sau khi tiêm cyclophosphamide 8 ngày tăng cao nhất do đó thời điểm này được chọn cho các khảo sát tiếp theo.

Kết quả trên phù hợp với nghiên cứu trước đây của nhóm là cyclophosphamide làm giảm hàm lượng glutathion, chất chống oxy hóa nội sinh trong cơ thể, ở ngày thứ 8 sau khi tiêm cyclophosphamide. Điều này cho thấy glutathion với chức năng giải độc tương tác với acrolein, chất chuyển hóa của cyclophosphamide. Độc tính của cyclophosphamide tăng kéo theo sự giảm glutathion nội sinh trong gan, do đó gián tiếp làm tăng quá trình peroxy hóa lipid màng tế bào dẫn đến hàm lượng MDA tăng. Kết quả khảo sát tác dụng bảo vệ gan theo hướng chống gốc tự do của các cao chiết

Bảng 3.60. Hàm lượng MDA trong gan ở lô cho uống cao côn và cao nước của trà crakontum trong 8 ngày

Nhóm	Lô	Số TN	Hàm lượng MDA (nmol/g Protid)
CY(-)	Chứng	10	92,568 ± 2,143
	Cao côn	10	92,682 ± 4,195
	Cao nước	10	88,159 ± 0,037
CY(+)	Chứng	10	161,952 ± 8,855*
	Cao côn		136,115 ± 5,743*
	Cao nước	10	106,132 ± 5,231*

$P < 0,05$ so với lô chứng không tiêm cyclophosphamide

* $P < 0,05$ so với lô chứng tương ứng

Nhận xét:

Nhóm bình thường CY(-):

Lô uống cao côn và cao nước trà crakontum không làm thay đổi hàm lượng MDA so với lô chứng.

Nhóm bệnh lý CY (+):

Lô uống cao côn và cao nước trà crakontum liều tương đương 5g nguyên liệu/kg thể trọng thể hiện tác động làm giảm sự tăng hàm lượng MDA do cyclophosphamide gây ra.

3.7.4. Kết quả xây dựng công thức bào chế viên nang cứng craton

3.7.4.1. Thiết kế xây dựng công thức bào chế

Từ tính chất của dược chất, yêu cầu chất lượng của chế phẩm, lựa chọn một số tá dược để nghiên cứu bào chế viên nang cứng craton. Thiết kế các công thức khảo sát tá dược được trình bày ở Bảng 3..

Bảng 3.61. Thành phần dược chất, tá dược trong các công thức khảo sát

Thành phần	Khối lượng thành phần khảo sát (mg)							
	TN1	TN2	TN3	TN4	TN5	TN6	TN7	TN8
Cao CDQDC	400							
Natri starch glycolat	0	10	20	30	20	20	30	30
Aerosil	3	3	3	3	10	15	10	0
Magnesi stearat	5							
Lactose	Vừa đủ nang số 0							

Trong nghiên cứu này, chúng tôi lựa chọn một số tá dược để khảo sát công thức, bao gồm:

- + Tá dược siêu rã: natri starch glycolat từ 0 - 30 mg/viên để viên rã nhanh.
- + Tá dược chống hút ẩm là aerosil từ 0 - 15 mg/viên nhằm hạn chế sự hút ẩm, điều hòa sự trơn chảy và chống dính.
- + Tá dược trơn là magnesi stearat với khối lượng 5 mg/viên.
- + Tá dược độn: lactose thêm vào để vừa đủ khối lượng đóng nang số 0.

3.7.4.2. Kết quả đánh giá độc tính cấp, bán trường diễn và tác dụng dự phòng điều trị nhồi máu não của viên nang craton

a, Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của viên nang craton

Thực hiện đánh giá độc tính cấp đường uống của bột nang craton theo hướng dẫn của WHO và OECD. Kết quả được trình bày trong bảng sau.

Tới mức liều cao nhất có thể cho chuột uống (44,5 g/kg BW), không quan sát thấy bất kỳ chuột nào bị chết ở tất cả các lô thử nghiệm. Sau 24 giờ và 72 giờ, ở tất cả các lô thử nghiệm, chuột đều ăn uống bình thường, lông mượt, mắt trong, các hoạt động khác bình thường và không có sự khác biệt so với trước khi thử nghiệm.

Kết quả này cho thấy, tới mức liều cao nhất cho chuột uống, chưa tìm thấy các giá trị LD₅₀ của nang craton.

b, Kết quả nghiên cứu độc tính bán trường diễn của viên nang craton

Thử theo hướng dẫn của WHO trên thỏ đạt tiêu chuẩn thí nghiệm. Các lô uống thuốc sử dụng các mức liều là 150 mg/kg (lô trị 1) và 300 mg/kg (lô trị 2). Theo dõi các chỉ tiêu về thể trọng, các chỉ tiêu huyết học, sinh hóa ở các thời điểm trước thí nghiệm, sau 45 ngày và 90 ngày. Các kết quả nghiên cứu được trình bày như sau:

* Ảnh hưởng của các cao định chuẩn đến trọng lượng cơ thể ĐVTN

Kết quả nghiên cứu từ **Error! Reference source not found.** cho thấy, không có sự khác biệt về trọng lượng của thỏ nghiên cứu ở các mức liều thử nghiệm trong nhóm ở cùng một thời điểm đánh giá.

* Ảnh hưởng của viên nang craton đến các chỉ tiêu huyết học trên ĐVTN

Ảnh hưởng của viên nang craton lên các chỉ tiêu huyết học trên thỏ thực nghiệm được trình bày trong các sau.

Kết quả ở các bảng 7-12 cho thấy, các chỉ tiêu sinh hóa gồm hoạt độ enzyme AST, ALT, nồng độ creatinin, ure, bilirubin toàn phần và protein toàn phần trong

huyết tương ĐVTN ở các lô thử nghiệm trong cùng nhóm thử không quan sát thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở lô chứng và các lô uống cao định chuẩn ở các thời điểm xét nghiệm ($p > 0,05$). Ở trong cùng một lô thử nghiệm, với các thời điểm khác nhau, chưa quan sát thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các chỉ tiêu sinh hóa kiểm tra ($p > 0,05$).

*** Kết quả phân tích mô bệnh học tạng ĐVTN**

Quan sát đại thể bằng mắt thường và dưới kính lúp có độ phóng đại 25 lần thấy: màu sắc, hình thái của gan, thận ở lô uống bột nang craton không khác so với chứng.

Kết quả nghiên cứu về mô bệnh học gan cho thấy ở các lô thử nghiệm (cả lô uống cao và lô chứng) cho tế bào gan bình thường, bào tương đồng nhất, cấu trúc tiểu thùy bình thường, ở các lô uống bột nang craton thì tiểu thùy gan nhìn rõ hơn; cấu trúc khoang cửa bình thường; các mạch máu gan bình thường, tuy nhiên, trong nhóm sử dụng thuốc có hình ảnh tĩnh mạch trung tâm tiểu thùy xung huyết nhẹ. Ngoài ra, không xuất hiện các tổn thương khác. Như vậy, chưa xuất hiện các tổn thương gan ở các nhóm sử dụng các cao định chuẩn trên hình ảnh mô bệnh học gan.

Quan sát hình ảnh mô bệnh học thận cho thấy: ở lô chứng, cuộn mạch của các tiểu cầu thận có cấu trúc bình thường, các tế bào nội mô của cuộn mạch nhỏ và đều nhau. Khoang Bowman rõ. Các tế bào ống thận đều nhau, rõ cấu trúc, các tế bào biểu mô ống thận bình thường. Khe thận hẹp. Mao mạch máu thành mỏng, tế bào nội mô rõ. Không phát hiện thấy hình ảnh bệnh lý; ở các Lô trị: Cấu trúc vùng vỏ, vùng tủy cầu thận bình thường, không thấy hình ảnh tổn thương.

3.7.4.3. Kết quả đánh giá tác dụng dự phòng điều trị nhồi máu não của viên nang Craton

*** Kết quả đánh giá mức độ suy giảm vận động**

Chuột được cho uống bột nang Craton ở các mức liều 460 mg/kg (liều 1) và 920 mg/kg (liều 2). Song song thực hiện với các lô cho uống cao lỏng với mức liều tương đương và thuốc tham chiếu Bluoque 200 mg/kg (lô chứng dương). Kết quả đánh giá mức độ suy giảm hoạt động vận động theo thang điểm của Clark của chuột ở các lô gây nhồi máu được trình bày ở bảng sau.

Bảng 3.62. Kết quả đánh giá mức độ suy giảm hoạt động vận động theo thang điểm của Clark

Thời điểm đánh giá	Điểm đánh giá theo thang điểm Clark ($\bar{X} \pm SD, n = 8$)				
	Chứng gây nhồi máu	Viên nang craton liều 1	Viên nang craton liều 2	Cao lỏng	Boluoque
Sau 6h	14,11±1,12	14,05± 0,83	14,08±1,12	13,97 ± 1,43	13,95±1,02
Sau 24h	13,10±1,31	12,13* ± 0,84	12,01* ± 0,99	12,21* ± 1,12	11,95* ± 0,95
Sau 48h	12,31±1,11	11,55* ± 0,95	10,44**±1,15	11,63* ± 0,97	10,52* ± 1,16
Sau 72h	11,28±1,05	10,11**±1,11	9,42** ± 1,15	10,08** ± 1,05	9,21** ± 0,92
Sau 168h	8,43 ± 0,56	7,42** ± 0,97	7,05** ± 1,14	7,04** ± 1,02	7,05** ± 1,01

* $p < 0,05$ khi so sánh với lô chứng nhồi máu

** $p < 0,01$ khi so sánh với lô chứng nhồi máu

- Tại thời điểm 6h sau gây nhồi máu, điểm đánh giá theo thang điểm Clark ở các lô uống thuốc nhỏ hơn nhưng chưa có ý nghĩa thống kê so với lô chứng gây

nhồi máu. Sau 3h uống thuốc, có thể thuốc đã bắt đầu có tác dụng nhưng chưa đủ mạnh để gây ra các thay đổi có ý nghĩa thống kê.

Tại các thời điểm 24h, 48h sau gây nhồi máu, điểm đánh giá theo thang điểm Clark ở các lô uống bột nang craton liều 1, cao lỏng và Boluoke nhỏ có ý nghĩa thống kê so với lô chứng gây nhồi máu với $p < 0,05$. Điểm đánh giá theo thang điểm Clark ở lô uống bột nang craton liều 2 có ý nghĩa thống kê so với lô chứng gây nhồi máu với $p < 0,05$ tại thời điểm sau 24h và $p < 0,01$ tại thời điểm sau 48h. Viên nang Craton, cao lỏng và thuốc tham chiếu Boluoke với các mức liều và cách sử dụng trong nghiên cứu đã thể hiện tác dụng làm hồi phục tổn thương thần kinh, làm giảm mức độ tổn thương vận động của các chuột gây nhồi máu não tại các thời điểm sau 24h, 48h sau gây nhồi máu. Bột nang craton liều 2 có xu hướng thể hiện tác dụng này rõ hơn.

Tại các thời điểm 72 giờ, 168 giờ sau gây nhồi máu, điểm đánh giá theo thang điểm Clark ở các lô uống bột nang craton liều 1, liều 2, cao lỏng và Boluoke nhỏ có ý nghĩa thống kê so với lô chứng gây nhồi máu với $p < 0,01$. Tác dụng làm hồi phục tổn thương thần kinh của các thuốc nghiên cứu đã thể hiện rõ khi đánh giá tại các thời điểm 72h và 168h sau gây nhồi máu.

So sánh giữa lô dùng bột nang craton liều 1 và liều 2, tại tất cả các thời điểm đo đều cho thang điểm Clark ở lô dùng liều cao thấp hơn so với ở lô dùng liều thấp, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Xu hướng đáp ứng tăng theo mức liều dùng của bột nang craton chưa rõ ràng có thể do cỡ mẫu nghiên cứu chưa đủ lớn để tạo ra sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

So sánh giữa lô dùng bột nang craton liều 1 và lô dùng cao lỏng, nhận thấy trong phần lớn các thời điểm đo, lô dùng bột nang craton liều 1 có thang điểm Clark thấp hơn so với lô dùng cao lỏng, tuy nhiên sự khác biệt này không rõ ràng và không có ý nghĩa thống kê.

So với lô tham chiếu dùng Boluoke 200mg/kg, các lô dùng bột nang craton (liều 1, liều 2) và lô dùng cao lỏng có thang điểm Clark tương đương, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Bột nang craton với các mức liều dùng trong nghiên cứu có tác dụng làm hồi phục tổn thương não tương đương với Boluoke 200 mg/kg.

*** Kết quả đánh giá tác dụng của chế phẩm lên hoạt động của chuột nhắt trắng dùng mô hình bảng đục lỗ (hole board).**

Bảng 3.63. Kết quả đánh giá tác dụng của các chế phẩm nghiên cứu lên hoạt động của chuột nhắt trắng dùng mô hình bảng đục lỗ

Lô thí nghiệm		Số lần thò đầu xuống lỗ	Số lần di chuyển vị trí
Chứng không gây nhồi máu	(1)	37,6 ± 4,4	10,5 ± 1,9
Chứng gây nhồi máu	(2)	25,8 ± 6,7	6,3 ± 1,5
Nang Craton liều 1	(3)	33,4 ± 5,6	8,8 ± 0,9
Nang Cratonliều 2	(4)	32,4 ± 4,6	9,1 ± 0,5
Cao lỏng	(5)	32,4 ± 5,1	9,0 ± 0,9
Tham chiếu Boluoke	(6)	32,2 ± 3,04	8,6 ± 1,1
p		$p_{2-1} < 0,01$; $p_{3,5-2} < 0,05$; $p_{4,6-2} < 0,01$; $p_{3,5-1} < 0,05$; $p_{4,6-1} > 0,05$; $p_{3,4,5-6} > 0,05$; $p_{3-4,5} > 0,05$	

So với lô chứng không gây nhồi máu, số lần thò đầu xuống lỗ và số lần di chuyển vị trí ở lô chứng gây nhồi máu giảm có ý nghĩa thống kê ($p_{2-1} < 0,01$). Việc gây nhồi máu động mạch não giữa làm giảm rõ rệt hoạt động của chuột.

So với lô chứng gây nhồi máu, số lần thò đầu xuống lỗ và số lần di chuyển vị trí ở các lô dùng thuốc đều tăng có ý nghĩa thống kê ($p_{3,5-2} < 0,05$; $p_{4,6-2} < 0,01$). Lô dùng bột nang craton liều 2 và lô dùng thuốc tham chiếu Boluoke có số lần thò đầu xuống lỗ và số lần di chuyển vị trí tăng rõ rệt ($p_{4,6-2} < 0,01$) và nhiều hơn, về mức tương đương so với lô chứng không gây nhồi máu ($p_{4,6-1} > 0,05$). Lô dùng bột nang craton liều 1 và cao lỏng có số lần thò đầu xuống lỗ và số lần di chuyển vị trí tăng so với lô chứng không gây nhồi máu ($p_{3,5-2} < 0,05$) nhưng vẫn còn giảm so với lô chứng không gây nhồi máu ($p_{3,5-1} < 0,05$).

So với lô tham chiếu, các lô dùng bột nang craton và cao lỏng có số lần thò đầu xuống lỗ và số lần di chuyển vị trí là tương đương, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p_{3,4,5-6} > 0,05$). bột nang craton và cao lỏng với liều sử dụng trong nghiên cứu, đặc biệt bột nang craton liều 2, có tác dụng làm hồi phục hoạt động của chuột gây nhồi máu não tương đương so với thuốc tham chiếu Boluoke liều 200mg/kg.

So sánh giữa lô dùng bột nang craton liều 1 và lô dùng cao lỏng (liều dùng ở 2 lô là tương đương khi qui đổi ra g dược liệu khô), số lần thò đầu xuống lỗ và số lần di chuyển vị trí của chuột ở 2 lô là tương đương ($p_{3-5} > 0,05$). Việc đưa chuyển dạng bào chế không ảnh hưởng đến tác dụng của chế phẩm.

So sánh giữa lô dùng bột nang craton liều 2 (920 mg/kg) và lô dùng bột nang craton liều 1 (460 mg/kg), số lần thò đầu xuống lỗ và số lần di chuyển vị trí của chuột ở lô dùng bột nang craton liều 2 cao hơn so với ở lô dùng bột nang craton liều 1 nhưng chưa đạt ý nghĩa thống kê ($p_{3-4} > 0,05$). Tuy nhiên, số lần thò đầu xuống lỗ và số lần di chuyển vị trí của chuột ở lô dùng bột nang craton liều 2 tăng về mức tương đương so với lô chứng không gây nhồi máu ($p_{4-1} > 0,05$), trong khi ở lô dùng bột nang craton liều 1 thì chưa tăng được về mức tương đương so với lô chứng không gây nhồi máu ($p_{3-1} < 0,05$). Kết quả này cho thấy bột nang craton có xu hướng có tác dụng tăng theo mức liều.

3.7.5. Kết quả nghiên cứu xây dựng công thức và quy trình bào chế viên nang Coolsun từ cao CSNĐC

3.7.5.1. Kết quả xây dựng công thức bào chế

a. Thiết kế xây dựng công thức bào chế

Từ tính chất của dược chất, yêu cầu chất lượng của chế phẩm, lựa chọn một số tá dược để nghiên cứu bào chế viên nang Coolsun. Thiết kế các công thức khảo sát tá dược được trình bày ở bảng sau.

Bảng 3.64. Thành phần dược chất, tá dược trong các công thức khảo sát

Thành phần	Khối lượng thành phần khảo sát (mg)							
	CT1	CT2	CT3	CT4	CT5	CT6	CT7	CT8
Cao CSNĐC	350							
Natri stach glycolat	0	10	20	30	20	20	30	30
Arosil	2.5	2.5	2.5	2.5	5	7.5	5	0
Magnesi stearat	5							
Lactose phun sấy	Vừa đủ nang số 0							

Với thành phần dược chất là bột cao khô Chông say nóng định chuẩn, lựa một số tá dược để khảo sát công thức, bao gồm:

+ Tá dược siêu rã: natri starch glycolat từ 0 - 30 mg/viên nhằm làm cho viên rã nhanh.

+ Tá dược chống hút ẩm là aerosil từ 0 – 7,5 mg/viên nhằm tạo lớp áo hạn chế sự hút ẩm cho dược chất trong quá trình bào chế và bảo quản. Ngoài ra, Aerosil còn có vai trò như tá dược điều hòa sự trơn chảy và chống dính.

+ Tá dược trơn là magnesi stearat với khối lượng 5 mg/viên, giúp điều hòa sự trơn chảy của khối bột khi đóng nang để đảm bảo độ đồng đều khối lượng cho chế phẩm.

+ Tá dược độn: lactose phun sấy được sử dụng là tá dược độn do kích thước tiểu phân đồng đều, ít hút ẩm, trơn chảy tốt, thêm vào để vừa đủ khối lượng đóng nang số 0.

Để bào chế viên nang số 0 có dung tích nang là 0,67ml, tính thể tích của bột cao khô Chông say nóng định chuẩn và hỗn hợp các tá dược (natri starch glycolat, aerosil và magnesi stearat), từ đó xác định được số thể tích còn lại để tính ra khối lượng của tá dược độn lactose cần thêm vào cho vừa đủ dung tích nang.

3.7.5.2. Nghiên cứu độc tính cấp, bán trường diễn và tác dụng phòng say nóng của viên nang Coolsun

a, Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của viên nang Coolsun

Thực hiện đánh giá độc tính cấp đường uống của bột nang Coolsun theo hướng dẫn của WHO và OECD. Kết quả được trình bày trong bảng sau.

Tới mức liều cao nhất có thể cho chuột uống (43,0 g/kg BW), không quan sát thấy bất kỳ chuột nào bị chết ở tất cả các lô thử nghiệm. Sau 24 giờ và 72 giờ, ở tất cả các lô thử nghiệm, chuột đều ăn uống bình thường, lông mượt, mắt trong, các hoạt động khác bình thường và không có sự khác biệt so với trước khi thử nghiệm.

Kết quả này cho thấy, tới mức liều cao nhất cho chuột uống, chưa tìm thấy các giá trị LD₅₀ của viên nang Coolsun.

b, Kết quả nghiên cứu độc tính bán trường diễn của viên nang Coolsun

Thử theo hướng dẫn của WHO trên thỏ đạt tiêu chuẩn thí nghiệm. Các lô uống bột nang Coolsun với các mức liều 125 mg/kg và 250 mg/kg. Theo dõi các chỉ tiêu về thể trọng, các chỉ tiêu huyết học, sinh hóa ở các thời điểm trước thí nghiệm, sau 45 ngày và 90 ngày. Các kết quả nghiên cứu được trình bày như sau:

*** Ảnh hưởng của bột nang Coolsun đến trọng lượng cơ thể ĐVTN**

Kết quả nghiên cứu từ bảng trên cho thấy, không có sự khác biệt về trọng lượng của thỏ nghiên cứu ở các mức liều thử nghiệm trong nhóm thử ở cùng một thời điểm đánh giá.

*** Ảnh hưởng của viên nang Coolsun đến các chỉ tiêu huyết học trên ĐVTN**

Ảnh hưởng của viên nang Coolsun lên các chỉ tiêu huyết học trên thỏ thực nghiệm: các chỉ tiêu huyết học gồm số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu và hàm lượng huyết sắc tố ở các lô thử nghiệm trong cùng nhóm thử không quan sát thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở lô chứng và các lô uống cao định chuẩn ở các thời điểm xét nghiệm ($p > 0,05$). Ở trong cùng một lô thử nghiệm, với các thời điểm khác nhau, chưa quan sát thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các chỉ tiêu huyết học ($p > 0,05$).

*** Ảnh hưởng của các cao định chuẩn đến các chỉ tiêu sinh hóa trên ĐVTN**

Các chỉ tiêu sinh hóa gồm hoạt độ enzyme AST, ALT, nồng độ creatinin, ure, bilirubin toàn phần và protein toàn phần trong huyết tương ĐVTN ở các lô thử nghiệm trong cùng nhóm thử không quan sát thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở lô chứng và các lô uống cao định chuẩn ở các thời điểm xét nghiệm ($p > 0,05$). Ở trong cùng một lô thử nghiệm, với các thời điểm khác nhau, chưa quan sát thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các chỉ tiêu sinh hóa kiểm tra ($p > 0,05$).

*** Kết quả phân tích mô bệnh học tạng ĐVTN**

Quan sát đại thể bằng mắt thường và dưới kính lúp có độ phóng đại 25 lần thấy: màu sắc, hình thái của gan, thận ở các lô uống viên nang Coolsun không khác so với chứng.

Kết quả nghiên cứu về mô bệnh học gan cho thấy ở các lô thử nghiệm (cả lô uống cao và lô chứng) cho tế bào gan bình thường, bào tương đồng nhất, cấu trúc tiểu thùy bình thường, ở các lô uống các cao định chuẩn thì tiểu thùy gan nhìn rõ hơn; cấu trúc khoang cửa bình thường; các mạch máu gan bình thường, tuy nhiên, trong nhóm sử dụng thuốc có hình ảnh tĩnh mạch trung tâm tiểu thùy xung huyết nhẹ. Ngoài ra, không xuất hiện các tổn thương khác. Như vậy, chưa xuất hiện các tổn thương gan ở các nhóm sử dụng các cao định chuẩn trên hình ảnh mô bệnh học gan.

Kết quả phân tích mô bệnh học thận sau thời điểm 90 ngày sử dụng các cao định chuẩn cho thấy, không có sự khác biệt về màu sắc, cấu trúc vùng vỏ, cấu trúc vùng tủy, ống thận của các nhóm dùng cao định chuẩn so với nhóm chứng. Tuy nhiên, ở nhóm sử dụng các cao định chuẩn thì trên hình ảnh cầu thận cơ bản bình thường nhưng quan sát thấy khoang Bowman rõ. Kết quả này cũng cho thấy, chưa quan sát thấy tổn thương trên hình ảnh mô bệnh học thận ở các nhóm sử dụng các cao định chuẩn ở các mức liều nghiên cứu trong thời gian 90 ngày.

3.7.5.3. Kết quả nghiên cứu tác dụng mức độ tăng chịu đựng gánh nặng nhiệt của viên nang Coolsun

Để đánh giá về tác dụng chống say nóng của viên nang Coolsun trên chuột thực nghiệm, chúng tôi đánh giá về mức độ thay đổi các chỉ số về thân nhiệt, nhịp tim, huyết áp, các chỉ số về huyết học, sinh hóa máu trước, trong và sau chịu đựng gánh nặng nhiệt và khả năng các chỉ số này về đưa về mức bình thường sau khi ngừng chịu đựng gánh nặng nhiệt giữa lô chứng với các lô uống bột nang Coolsun ở các mức liều 250 mg/kg (lô 1) và 500 mg/kg (lô 2).

a, Kết quả đánh giá về thay đổi thân nhiệt, nhịp tim, huyết áp

Sự thay đổi thân nhiệt trong suốt quá trình nghiên cứu được trình bày trong bảng sau.

Bảng 3.65. Nhiệt độ trung tâm của chuột tại các thời điểm thí nghiệm

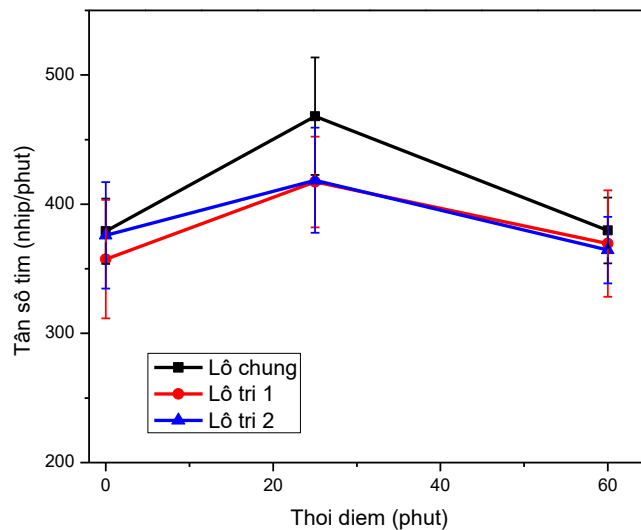
Thời điểm	Nhiệt độ trung tâm (°C)			p
	Lô chứng (1)	Lô 1 (2)	Lô 2 (3)	
Ban đầu	35,11 ± 0,25	35,02 ± 0,71	35,04 ± 0,55	$p > 0,05$
Sau 30 phút*	41,55 ± 0,21	40,45 ± 0,22	40,09 ± 0,15	$p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-3} < 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$
Sau 60 phút	36,87 ± 0,35	35,56 ± 0,15	35,31 ± 0,26	$p > 0,05$

*Điểm kết thúc stress nhiệt.

Kết quả nghiên cứu bảng trên cho thấy, nhiệt độ trung tâm của chuột tăng lên khi đưa chuột vào buồng VKH21 ở nhiệt độ 40°C và độ ẩm 60%, nhiệt độ trung tâm đạt cao nhất ở thời điểm 30 phút ngay trước khi đưa ra khỏi buồng VKH21. Sau 30 phút chuột được đưa ra ngoài nhiệt độ phòng (26°C), nhiệt độ trung tâm của chuột giảm dần và hồi phục dần về nhiệt độ ban đầu sau 30 phút ra khỏi buồng. Tuy nhiên, ở nhóm chuột có sử dụng viên nang Coolsun (lô 1 và lô 2), mức tăng nhiệt độ của chuột tại các thời điểm thấp hơn so với lô chứng (không dùng thuốc). Nhiệt độ cao nhất của chuột tại thời điểm 30 phút ngay trước khi kết thúc stress nhiệt ở lô chứng là $41,55 \pm 0,21^\circ\text{C}$ cao hơn so với lô trị 1 ($40,45 \pm 0,22^\circ\text{C}$) và lô trị 2 ($41,09 \pm 0,15^\circ\text{C}$) có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Nhiệt độ cao nhất của các lô uống viên nang Coolsun không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Thay đổi về tần số tim

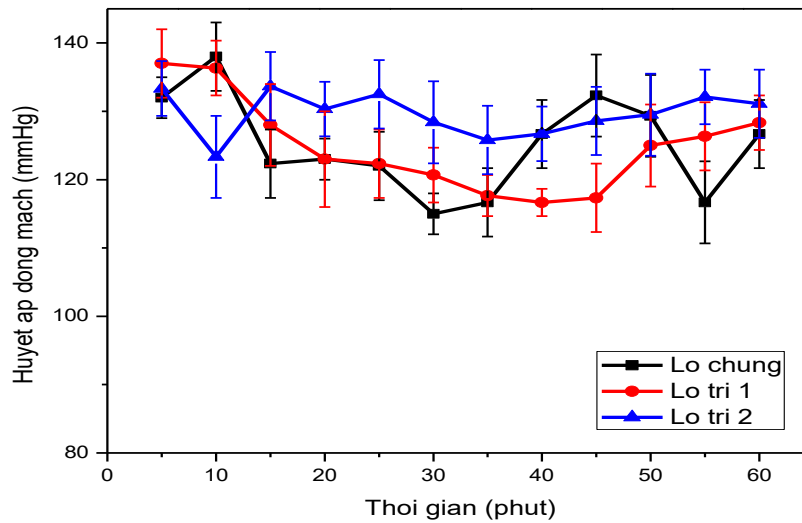
Kết quả về sự thay đổi tần số tim mạch trong các lô thử nghiệm được xác định trong các thời điểm nghiên cứu.



Hình 3.14. Đồ thị thể hiện sự biến đổi về tần số tim của chuột trong thử nghiệm

Kết quả bảng và hình trên cho thấy, tần số tim của chuột tăng cao khi chịu đựng với gánh nặng nhiệt, sau khi kết thúc gánh nặng nhiệt (phút thứ 30) và được đưa trở về nhiệt độ phòng, tần số tim dần hồi phục về giá trị ban đầu sau khoảng 15 phút. Tuy nhiên, tần số tim của chuột ở nhóm chứng biến đổi nhiều nhất, tăng cao nhất vào phút thứ 25 sau chịu đựng gánh nặng nhiệt; khi được đưa trở về nhiệt độ phòng, tần số tim dần hồi phục về giá trị ban đầu sau 15 phút. Đối với 2 lô trị 1 và lô trị 2, tần số tim của chuột cũng tăng khi chịu đựng gánh nặng nhiệt, nhưng mức tăng tần số tim ít hơn so với nhóm chứng. Mặc dù vậy, so sánh tần số tim tại thời điểm tăng cao nhất giữa các lô nghiên cứu, chưa thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Kết quả đánh giá sự thay đổi của huyết áp động mạch ở các thời điểm nghiên cứu.



Hình 3.15. Đồ thị thể hiện sự biến đổi huyết áp động mạch của chuột trong thử nghiệm

Kết quả từ hình trên cho thấy, khi chịu đựng với gánh nặng nhiệt, huyết áp của chuột có xu hướng giảm. Sau khi kết thúc gánh nặng nhiệt, huyết áp dần hồi phục về giá trị ban đầu. Tuy nhiên, huyết áp ở lô trị 2 ít thay đổi nhất, huyết áp có xu hướng ổn định hơn.

Như vậy, qua các kết quả nghiên cứu theo dõi biến đổi nhiệt độ, tần số mạch và huyết áp của chuột khi chịu đựng gánh nặng nhiệt trong thời gian 30 phút cho thấy, thuốc chống đột quỵ định chuẩn đã có tác dụng làm giảm thân nhiệt của chuột trong điều kiện tiếp xúc với nhiệt độ cao. Nhiệt độ trung tâm của chuột ở 2 lô uống thuốc luôn thấp hơn so với lô chứng ở tất cả các thời điểm theo dõi. Nhiệt độ cao nhất tại thời điểm 30 phút ở 2 lô uống thuốc cũng thấp hơn đáng kể so với lô chứng. Do thân nhiệt ở các lô uống thuốc chống đột quỵ định chuẩn thấp hơn so với lô chứng nên biến đổi về huyết áp và tần số mạch ở các lô uống thuốc cũng ít hơn trong quá trình tiếp xúc với nhiệt độ cao. Điều này chứng tỏ rằng viên nang chống say nóng định chuẩn có tác dụng dự phòng tăng thân nhiệt khi tiếp xúc với nhiệt độ cao nên có tác dụng dự phòng say nóng.

b, Kết quả đánh giá các chỉ số về huyết học

Để đánh giá biến đổi các chỉ số huyết học, chuột được lấy máu xét nghiệm vào ngày hôm trước (giá trị trước thí nghiệm), sau đó được giữ ổn định để tiến hành thí nghiệm vào ngày hôm sau.

Tại thời điểm thí nghiệm, chuột được đưa vào buồng VKH21 ở nhiệt độ 40°C, độ ẩm 60% trong thời gian 30 phút. Sau đó chuột được lấy máu xét nghiệm các chỉ số huyết học (thời điểm sau tăng thân nhiệt).

Kết quả nghiên cứu về biến đổi các chỉ số huyết học được trình bày ở bảng sau cho thấy, số lượng hồng cầu sau gánh nặng nhiệt có xu hướng giảm. Tuy nhiên, số lượng hồng cầu lô chứng giảm rõ rệt sau gánh nặng nhiệt ($p < 0,05$). Các lô trị 1 và lô trị 2 không thấy sự khác biệt về số lượng hồng cầu trước và sau gây tăng thân nhiệt. Chỉ số hemoglobin và hematocrit không thấy có sự khác biệt giữa 3 nhóm ở cả thời điểm trước và sau khi gây tăng thân nhiệt.

Kết quả thử nghiệm cho thấy, số lượng bạch cầu có xu hướng giảm sau tác động của gánh nặng nhiệt, nhưng chưa thấy có sự thay đổi khác biệt so với trước gánh nặng nhiệt giữa nhóm chứng với nhóm trị liệu.

Dưới tác động của gánh nặng nhiệt, tỷ lệ bạch cầu neutrophil tăng lên so với thời điểm trước thí nghiệm nhưng tỷ lệ bạch cầu lympho giảm xuống so với thời điểm trước gây tăng thân nhiệt ($p < 0,05$).

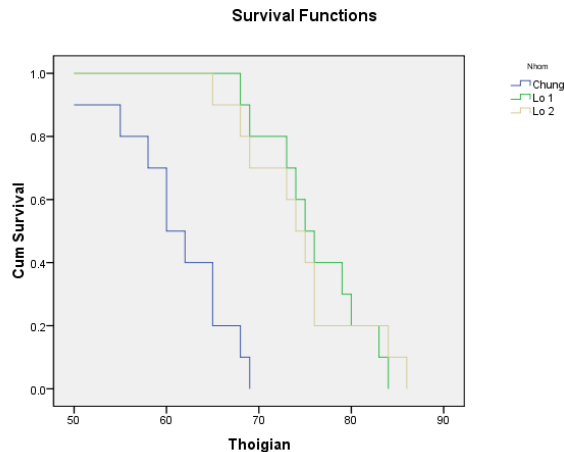
Tuy nhiên, dưới tác động của gánh nặng nhiệt số lượng hồng cầu ở nhóm chứng giảm đáng kể ($p < 0,05$) phù hợp với nhiều nghiên cứu đã công bố. Trong khi đó ở 2 lô uống thuốc, số lượng hồng cầu không giảm nhiều, sau gánh nặng nhiệt số lượng hồng cầu thay đổi không có sự khác biệt so với trước nghiên cứu. Điều này cho thấy thuốc chống đột quy định chuẩn đã làm nhiệt độ cơ thể tăng ít hơn so với nhóm chứng và số lượng hồng cầu cũng giảm ít hơn so với nhóm chứng.

c, Kết quả đánh giá các chỉ số sinh hóa chức năng gan

Kết quả đánh giá chức năng gan của chuột sau gánh nặng nhiệt cho thấy, sau gánh nặng nhiệt, hoạt độ AST, ALT và nồng độ creatinin huyết tương ở cả 3 nhóm có xu hướng tăng nhưng sự thay đổi chưa có ý nghĩa thống kê trước và sau gánh nặng nhiệt. Không nhận thấy sự khác biệt về các chỉ số này giữa 3 nhóm nghiên cứu.

d, Kết quả thời gian sống trung bình của chuột khi chịu tác động của gánh nặng nhiệt

Kết quả thời gian sống trung bình của chuột giữa các nhóm nghiên cứu được so sánh theo thuật toán Kaplan-Mayer được trình bày trong hình sau.



Hình 3.16. Đồ thị biểu diễn thời gian sống trung bình của chuột trong thử nghiệm

Kết quả từ bảng và hình trên cho thấy, khi chịu đựng gánh nặng nhiệt, thời gian sống trung bình của lô chứng là 62,4 phút thấp hơn đáng kể so với thời gian sống trung bình của lô uống thuốc lô 1 (77,3 phút) và lô 2 (78,8 phút). Khi so sánh thời gian sống trung bình giữa 2 lô uống uống cao CSNĐC, chúng tôi không thấy có sự khác biệt giữa 2 lô. Như vậy, khi chuột uống viên nang Coolsun đã làm tăng khả năng chịu đựng với gánh nặng nhiệt, kéo dài thời gian sống của chuột trong điều kiện nhiệt độ cao.

KẾT LUẬN

1. MỤC TIÊU 1

1.1. Một số đặc điểm cơ cấu bệnh và tử vong của cộng đồng dân cư khu vực biên giới Tây Nguyên

* Đặc điểm cơ cấu bệnh tại cộng đồng

Tỷ lệ hộ gia đình có ít nhất 1 người bị bệnh trong tháng là 28,51%. Tỷ lệ bị bệnh cao nhất ở nhóm trẻ em <10 tuổi (36,19%), 10 - 19 tuổi (16,88%) và nhóm trên 60 tuổi (15,73%). Các bệnh cấp tính hay mắc chủ yếu tại cộng đồng cần phải điều trị là hội chứng cảm cúm (29,08%), viêm phổi - viêm phế quản (17,29%) và tiêu chảy (12,60%). Các bệnh mạn tính phải điều trị tại có tỷ lệ cao nhất là bệnh dạ dày (10,08%) và các bệnh xương khớp (7,36%).

* Mô hình bệnh tật bệnh nhân điều trị nội trú

Mô hình bệnh tật bệnh nhân điều trị nội trú tại các bệnh viện huyện khu vực biên giới Tây Nguyên là mô hình bệnh tật của các nước đang phát triển. Bệnh nhiễm trùng vẫn là bệnh phổ biến và chiếm tỷ lệ cao. Các bệnh nhiễm khuẩn trong chương trình TCMR giảm rõ rệt. Các bệnh không nhiễm khuẩn như khối u, bệnh cơ quan tạo máu, bệnh nội tiết chuyển hoá, dị tật bẩm sinh và bất thường NST ngày càng tăng.

* Tình hình tử vong

Tỷ suất tử vong chung: 7,91‰-8,25‰; tỷ suất tử vong trẻ em <5 tuổi: 37,80‰ – 40,10‰. Nguyên nhân tử vong chủ yếu ở trẻ em: tai nạn (27,45%), bệnh thời kỳ chu sinh (22,70%), bệnh hô hấp (12,91%), bệnh thần kinh (9,50%), bệnh khối u (8,79%). Nguyên nhân tử vong chủ yếu ở người lớn: khối u (24,01%), bệnh hệ tuần hoàn (20,14%), tai nạn và ngộ độc (13,10%), bệnh hô hấp (10,88%).

1.2. Thực trạng một số bệnh truyền nhiễm hay gặp tại khu vực biên giới Tây Nguyên

1.2.1. Tình hình bệnh sốt xuất huyết dengue tại Tây Nguyên

Từ năm 2009 đến 2018 luôn ghi nhận bệnh nhân SXHD và xuất hiện ở tất cả các tháng, số mắc đạt đỉnh vào tháng 8 và 9. Hầu hết số ca mắc đều ở tuổi > 15. Đa số bệnh nhân đều là SXHD nhẹ và SXHD có dấu hiệu cảnh báo. Bệnh nhân SXHD ghi nhận ở hầu hết các huyện/thị xã/thành phố.

Đã xác định sự có mặt của 4 type vi rút, trong đó D1 và D2 chiếm ưu thế ở cả 4 tỉnh. Muỗi *Aedes aegypti* có mặt quanh năm ở tất cả các huyện/thị trong tỉnh. Các chỉ số HI, DI, BI nhìn chung có xu hướng tăng dần từ những tháng đầu năm và đạt cao vào những tháng mùa mưa.

1.2.2. Tình hình bệnh sốt rét ở cộng đồng dân cư vùng biên giới Tây Nguyên (2017-2018)

- Tỷ lệ mắc sốt rét của cộng đồng là 1,82%, tỷ lệ lách sưng là 0,61%, tỷ lệ có ký sinh trùng là 1,52%. Tỷ lệ có ký sinh trùng cao nhất ở lứa tuổi >15 tuổi (60,00%).

- Cơ cấu KSTSR, loài *P.falciparum* chiếm 55,00% và phối hợp chiếm 15,00%. Bệnh nhân nhiễm KST *P.vivax* 100% có giao bào. Nhiễm KST *P.falciparum* có giao bào chiếm 47,50%.

- Diễn biến bệnh sốt rét: Tỷ lệ có KSTSR cao nhất vào cuối mùa mưa (6,72%), tiếp đến là vào giữa mùa mưa (5,76%) và thấp nhất vào mùa khô (1,52%). Tỷ lệ có ký sinh trùng sốt rét trung bình cả năm là 4,42%.

- Số loài *Anopheles* thu thập được là 21 loài. Có mặt 5 loài véc tơ sốt rét chính và phụ: véc tơ sốt rét chính là *An. dirus* và *An. minimus*, véc tơ phụ là: *An. aconitus*, *An. jeyporiensis* và *An. maculatus*. Các véc tơ phụ chưa phát hiện nhiễm với KSTSR, hai véc tơ sốt rét chính đều nhiễm KSTSR, tỷ lệ muỗi *An. dirus* nhiễm *P. vivax* là 0,84% và tỷ lệ muỗi *An. minimus* nhiễm *P. falciparum* là 14,28%.

1.2.3. Thực trạng bệnh sốt mò khu vực biên giới Tây Nguyên

* Kháng thể kháng *O.tsutsugamushi* lưu hành trong cộng đồng

Tỷ lệ người có kháng thể kháng *Orientia tsutsugamushi* chung là 12,17% (185/1.520), trong đó ở nữ 13,54% (98/724) và nam là 10,93% (87/796); Tỷ lệ cao hơn ở nhóm tuổi 41 - 50 (23,01%) và nhóm người làm ruộng (24,68%). Tỷ lệ người có kháng thể kháng *Orientia tsutsugamushi* tại Gia Lai 16,72% (55/329), Đắk Nông 9,05% (39/431), Đắk Lắk 14,42% (63/437) và Kon Tum 8,67% (28/323).

* Một số đặc điểm phân bố bệnh sốt mò (2017 - 2018)

Trong 2 năm, cả 4 tỉnh nghiên cứu đều có bệnh nhân sốt mò đến khám và điều trị tại bệnh viện tỉnh. Đắk Lắk 78 trường hợp (chiếm 33,91%), Gia Lai 69 trường hợp (30,0%), Đắk Nông 48 trường hợp (20,87%), Kon Tum 35 trường hợp (15,22%). Bệnh gặp nhiều ở lứa tuổi 41-50 tuổi (23,91%).

Bệnh sốt mò xuất hiện vào tất cả các tháng trong năm, cao điểm là từ tháng 5 đến tháng 10 và từ tháng 5 đến tháng 9. Bệnh giảm thấp nhất vào tháng một và tháng hai hàng năm.

* Đặc điểm vật chủ và vector truyền bệnh sốt mò

Tại 4 tỉnh nghiên cứu đều thu được loài mò có khả năng truyền bệnh sốt mò là *Leptotrombidium (Lep.) deliense* và *Ascoschoengastia (Laurentella) indicav* với các tỷ lệ khác nhau: Tỷ lệ nhiễm mò *Ascoschoengastia (Laurentella) indica* ở Gia Lai 70,90%, Đắk Nông 51,62%, Đắk Lắk 66,46%, Kon Tum 55,56%. Tỷ lệ nhiễm mò *Leptotrombidium (Lep.) deliense* ở Đắk Nông 23,10%, Kon Tum 18,52%, Điện Biên 5,02% và Hòa Bình 1,49%.

1.2.4. Thực trạng bệnh nhiễm khuẩn do *Leptospira* tại khu vực biên giới Tây Nguyên

* Điểm vật chủ và yếu tố nguy cơ mắc bệnh sốt do *Leptospira*

Tỷ lệ nhiễm *Leptospira* trên chuột là 32,7%. Tỷ lệ nhiễm *Leptospira* trên chuột không có sự khác biệt về giống, địa điểm. Chuột dương tính với 21/24 chủng *Leptospira*. Các nhóm huyết thanh phổ biến là: *L. icterohaemorrhagiae Verdun* (14,56%), *L. icterohaemorrhagiae copenhageni Wijnberg* (8,98%), *L. gryppotyphosa gryppotyphosa Moskva V* (9,71%), *L. cynopterie 3522 C* (9,71%), *L. canicola canicola Chiffon* (7,77%).

* Đặc điểm dịch tễ bệnh sốt do *Leptospira* tại khu vực trọng điểm

Tỷ lệ người mang kháng thể kháng *Leptospira* là 10,86%, cao nhất tại Gia Lai là 15,20%, tiếp đến là Đắk Lắk 13,04% và thấp nhất là Đắk Nông 8,12%. Đối với nhóm người làm nghề nông nghiệp, quân nhân, làm rẫy nguy cơ phơi nhiễm với *Leptospira* cao hơn so với ngành nghề khác với $p < 0,05$.

1.3. Ảnh hưởng của giữa hiện tượng di biến động dân cư đến bệnh dịch khu vực biên giới Tây Nguyên

Tỷ lệ người di cư mắc bệnh trong vòng 4 tuần cao hơn 42% so với người không di cư. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê. Sau di cư, sức khỏe của phụ nữ, của nhóm (44-59) có biểu hiện xấu đi.

Bệnh não mô cầu có liên quan nhiều đến vấn đề di cư trong nước. Tỷ lệ mắc bệnh não mô cầu chủ yếu tập trung ở nhóm dân di cư (57,14%).

Bệnh sốt rét khu vực biên giới Tây Nguyên có liên quan nhiều đến vấn đề giao lưu biên giới. Tỷ lệ có ký sinh trùng sốt rét ở người có giao lưu qua biên giới (2,21%) cao hơn rất nhiều ở nhóm không giao lưu biên giới (1,10%). Trong đó, tỷ lệ nhiễm KSTSR ở nhóm người đi theo đường tiểu ngạch (67,98%) cao hơn nhiều nhóm đi qua cửa khẩu (33,02%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

1.4. Ảnh hưởng của yếu tố nhiệt độ môi trường đến sức khỏe cộng đồng khu vực biên giới Tây Nguyên

1.4.1. Ảnh hưởng của yếu tố nhiệt độ môi trường đến sức khỏe cộng đồng tại khu vực biên giới Tây Nguyên

Yếu tố nhiệt môi trường có tác động lên đến tỷ suất khám/10.000 dân. Khi nhiệt độ môi trường $>35^{\circ}\text{C}$, nếu cứ tăng 1°C thì số số khám bệnh/10.000 dân tăng 1,7-2 lần tùy lứa tuổi.

Trong điều kiện nắng nóng $>35^{\circ}\text{C}$, sự gia tăng nhiệt độ ảnh hưởng tới các nhóm bệnh truyền nhiễm, nhóm bệnh không lây, nhóm bệnh liên quan đến dinh dưỡng và các tai nạn thương tích. Mỗi tương quan này là tương quan trung bình, giải thích được 20% sự biến thiên bệnh.

1.4.2. Ảnh hưởng của yếu tố nhiệt độ môi trường đến một số bệnh truyền nhiễm dễ phát sinh tại cộng đồng tại khu vực biên giới Tây Nguyên

Bệnh SXH có mối tương quan thuận chiều với các yếu tố nhiệt độ ở hầu hết các khu vực nghiên cứu. Sự biến thiên của các yếu tố trên giải thích 30-49% sự biến thiên của tỷ lệ mắc SXH tại các khu vực.

Bệnh sốt rét: Bệnh có mối tương quan thuận chiều với yếu tố nhiệt độ, hiện tượng ENSO. Các mối tương quan trên chỉ ở mức độ trung bình, Sự biến thiên của các yếu tố này giải thích khoảng 3-10% sự biến thiên của tỷ lệ mắc bệnh SR tại các khu vực trên.

Bệnh do *Leptospira* có mối tương quan thuận chiều với yếu tố nhiệt độ. Sự biến thiên của các yếu tố nhiệt độ giải thích khoảng 20-23% (BTB) sự biến thiên tỷ lệ mắc bệnh tại khu vực này.

Bệnh sốt mò có mối tương quan thuận chiều với yếu tố nhiệt độ. Sự biến thiên của các yếu tố nhiệt độ giải thích khoảng 21% sự biến thiên tỷ lệ mắc bệnh tại khu vực.

Bệnh Zika có mối tương quan thuận chiều với các yếu tố nhiệt độ. Sự biến thiên của nhiệt độ giải thích 19% sự biến thiên của tỷ lệ mắc Zika.

1.5. Hiệu quả mô hình can thiệp nâng cao năng lực hoạt động chăm sóc sức khỏe của các trạm y tế xã biên giới Tây Nguyên

1.5.1. Hiệu quả các giải pháp can thiệp đối với trạm y tế xã

Sau can thiệp số lượt người trung bình đến khám tại trạm y tế xã Ia-Púch tăng hơn có ý nghĩa thống kê so với số lượt người trung bình đến khám tại trạm y tế đối chứng (tăng 0,19 so với 0,04). Hiệu quả can thiệp 19,45%.

Sự hài lòng của người dân: sau can thiệp tỷ lệ người dân hài lòng về trang thiết bị y tế tại trạm y tế xã đã tăng lên có ý nghĩa thống kê ở nhóm can thiệp so với nhóm chứng. Sự hài lòng của người dân về thời gian chờ đợi trước khi khám bệnh, thủ tục khám bệnh, mức độ sẵn sàng cung cấp thuốc, thái độ phục vụ của cán bộ y tế đều tăng lên nhưng chưa có ý nghĩa thống kê.

1.5.2. Hiệu quả của các giải pháp can thiệp đối với cộng đồng

Sau can thiệp, tỷ lệ người dân ở nhóm can thiệp đến khám chữa bệnh và mua thuốc tại trạm y tế xã đã tăng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm đối chứng. Mức độ tăng sử dụng dịch vụ y tế công tăng cao ở xã can thiệp (37,79%), hiệu quả can thiệp 49,66%. Tỷ lệ đẻ tại trạm y tế xã của sản phụ tăng cao, hiệu quả can thiệp 28,3%. Tỷ lệ tử vong trẻ em < 5 tuổi giảm từ 39,8‰ xuống còn 20,4‰ sau can thiệp. Tỷ lệ người dân đi mua thuốc tại trạm y tế khi bị ốm tăng 52,92% ở xã can thiệp, hiệu quả can thiệp 128,59%.

1.6. Hiệu quả mô hình kết hợp Quân dân y trong phòng chống sốt rét cho người dân vùng biên giới Tây Nguyên

- Các hoạt động đạt được tăng lên nhờ biện pháp kết hợp quân dân y: tăng cường các hoạt động quản lý, phát hiện ca bệnh tại cộng đồng (tỷ lệ phát hiện và điều trị sốt rét tại cộng đồng sau can thiệp đạt 26,47%), tăng cường cấp thuốc điều trị có giám sát, tăng cường giám sát giao lưu biên giới, 100% hộ gia đình được giám sát véc tơ, tăng cường số hộ gia đình được phun hóa chất và tẩm màn, tăng cường các hoạt động truyền thông giáo dục kiến thức phòng chống bệnh sốt rét cho cộng đồng, huy động được cán bộ quân y biên phòng, bệnh xá quân y tham gia công tác phòng chống và giám sát bệnh sốt rét tại cộng đồng, huy động được nguồn lực bổ sung cho công tác phòng chống sốt rét.

- Đánh giá hiệu quả can thiệp:

+ HQCT giảm tỷ lệ mắc bệnh nhân sốt rét trong cộng đồng là 23,91%. Hiệu quả can thiệp giảm tỷ lệ nhiễm ký sinh trùng sốt rét trong cộng đồng là 37,58%.

+ HQCT trong kiểm soát tỷ lệ mắc KSTSR do giao lưu biên giới đạt 64,47%. HQCT trong kiểm soát tỷ lệ mắc KSTSR do giao lưu tự do qua biên giới đạt 27,48%.

- Đánh giá hiệu quả trong TTGDSK sau can thiệp: HQCT nâng cao kiến thức cho cộng đồng về chống sốt rét cho cộng đồng là 33,13%. HQCT nâng cao thực hành về chống sốt rét cho cộng đồng là 46,82%.

2. MỤC TIÊU 2

2.1. Nghiên cứu quy trình công nghệ sản xuất nang KARDI Q10

- Nghiên cứu đã kiểm nghiệm và xây dựng được quy trình điều chế và tiêu chuẩn cơ sở cao khô lá sen. Nghiên cứu đã lựa chọn và đánh giá phương pháp chiết siêu âm cho cao có hàm lượng Nuciferin cao nhất. Nghiên cứu đã lựa chọn được điều kiện phun sấy để bào chế cao khô lá sen và đã xây dựng được TCCS cao khô lá sen.

- Đã xây dựng công thức bào chế viên nang Kardi Q10 với các thành phần như sau: Bột tỏi đen 250(mg), Cao khô lá sen 100(mg), Coenzyme Q10 fumarat 50, Lactose 70(mg), Avicel 10(mg), Cồn PVP 10% 9 (ml), Talc (tính theo khối lượng hạt) 3%. Đã xây dựng được TCCS của viên nang KARDI Q10 từ bột tỏi đen, cao khô lá sen và Coenzyme Q10.

- Đã đánh giá được độ ổn định của viên nang Kardi Q10: chế phẩm ổn định trong thời gian 06 tháng theo dõi ở cả điều kiện điều kiện lão hóa cấp tốc và trong thời gian 18 tháng theo dõi ở điều kiện thường.

- Đã đánh giá được tính an toàn của viên nang Kardi Q10: sau khi dùng KARDI Q10 đến mức liều cao nhất có thể cho chuột nhất uống 14g TLCT/24h, sau 72 giờ không thấy chuột thí nghiệm nào chết ở tất cả các lô nghiên cứu.

KARDI Q10 dùng đường uống liên tục trong 42 ngày, không gây tổn thương trên gan, thận, lách của thỏ.

- Đã đánh giá được tác dụng giảm cân, hạ lipid của viên nang trên động vật thực nghiệm: Chế phẩm KARDI Q10 ở liều nghiên cứu có tác dụng làm giảm cholesterol toàn phần, triglycerid và LDL-cholesterol máu chuột. Ngược lại, chế phẩm KARDI Q10 có tác dụng làm tăng HDL-cholesterol máu chuột.

2.2. Nghiên cứu quy trình công nghệ sản xuất trà túi lọc Cynakontum

- Đã xây dựng công thức bào chế trà túi lọc Cynakontum với thành phần như sau: Diệp hạ châu 10 gram, Actiso 2,0 gram, Cà gai leo 2,0 gram, Nhân trần 3,0 gram, Cỏ ngọt 3,0 gram.

- Đã kiểm nghiệm và xây dựng được TCCS cho trà túi lọc CynaKontum. Đã đánh giá được độ ổn định của trà túi lọc CynaKontum.

- Trà túi lọc CynaKontum được kiểm tra đạt yêu cầu chất lượng, định lượng để xác định hàm lượng ban đầu của hoạt chất, được bảo quản ở nhiệt độ $30\pm 2^{\circ}\text{C}$, độ ẩm $80\pm 5\%$. Kết quả cho thấy tuổi thọ dự kiến theo phương pháp lão hoá cấp tốc là 25 tháng.

- Đã đánh giá tính an toàn của trà túi lọc CynaKontum, kết quả đánh giá cho thấy: Cao trà Cynakontum dùng đường uống liên tục trong 42 ngày, không gây tổn thương trên gan, thận, lách của chuột.

- Đánh giá tác dụng bảo vệ gan của trà túi lọc CynaKontum, kết quả đánh giá: chế phẩm Cao trà Cynakontum có tác dụng cải thiện chức năng gan trên mô hình gây độc với CCl_4 , tác dụng này tương tự với Eganin.

2.3. Nghiên cứu quy trình công nghệ sản xuất trà túi lọc Crakontum

- Đã xây dựng được công thức bào chế trà túi lọc Crakontum, được thể hiện qua bảng sau: Đồ ngon 10 gram, Cỏ ngọt 2,0 gram, Đương quy 2,0 gram, Đan sâm 3,0 gram, Hòe 3,0 gram.

- Đã xây dựng được TCCS của trà túi lọc Crakontum gồm các chỉ tiêu: Tính chất, độ đồng đều khối lượng, hàm lượng kim loại nặng, định tính, độ nhiễm khuẩn.

- Đã nghiên cứu đánh giá được độ ổn định của trà túi lọc Crakontum: Trà túi lọc CraKontum đưa vào nghiên cứu được kiểm tra đạt yêu cầu chất lượng, định lượng để xác định hàm lượng ban đầu của hoạt chất, được bảo quản ở nhiệt độ $30\pm 2^{\circ}\text{C}$, độ ẩm $80\pm 5\%$. Kết quả cho thấy tuổi thọ dự kiến theo phương pháp lão hoá cấp tốc là 25 tháng.

- Đã đánh giá được tính an toàn của trà Crakontum: Các lô chuột được uống theo các mức liều tăng dần từ 3,40 đến 12,40 g/kg TLCT/24 h. Sau thời gian 72 giờ không có chuột nào chết. Không chuột nào biểu hiện ngộ độc. Thỏ uống cao Crakontum với liều dùng 3,0 g và 4,5g /kg/24 giờ, trong 42 ngày không làm ảnh hưởng đến sự phát triển trọng lượng thỏ, không biến đổi điện tim thỏ, không biến đổi các chỉ số huyết học và các chỉ số đánh giá chức năng gan, thận. Hình ảnh mô bệnh học gan, thận và lách thỏ bình thường.

- Đã đánh giá được tác dụng chống oxy hóa của trà Crakontum.

2.4. Nghiên cứu quy trình công nghệ sản xuất viên nang Craton dự phòng điều trị đột quỵ từ cơ bản các dược liệu bản địa

- Đã khảo sát xây dựng được quy trình chiết xuất bào chế cao khô CDQĐC.

- Đã xây dựng được TCCS bột cao khô CĐQĐC với đầy đủ các chỉ tiêu: cảm quan, mất khối lượng do làm khô, định tính, định lượng, giới hạn nhiễm khuẩn, giới hạn kim loại nặng, dư lượng hóa chất bảo vệ thực vật.

- Đã nghiên cứu xây dựng được công thức và quy trình bào chế viên nang Craton từ cao CĐQĐC. Mỗi viên nang chứa 400 mg cao CĐQĐC và các tá dược. Quy trình bào chế được xây dựng và thẩm định ở quy mô 50.000 viên/mẻ trên 3 lô sản xuất liên tiếp cho thấy là ổn định và lặp lại.

- Đã xây dựng được tiêu chuẩn cơ sở của viên nang Craton gồm các chỉ tiêu: cảm quan, độ rã, độ đồng đều khối lượng, giới hạn kim loại nặng, giới hạn nhiễm khuẩn, định tính, định lượng, dư lượng HCBVTV.

- Đã nghiên cứu được độc tính cấp, bán trường diễn và tác dụng điều trị nhồi máu não của cao CĐQĐC và viên nang Craton. Kết quả thu được cho thấy với các mức liều cao nhất cho chuột uống, không thấy chuột nào chết, chưa phát hiện được LD50 của cả bán thành phẩm viên nang. Nghiên cứu độc tính bán trường diễn trên thỏ dài ngày (90 ngày) ở các mức liều 320 mg/kg & 960 mg/kg; 150 mg/kg & 300 mg/kg (đối với viên nang) cho thấy: cao CĐQĐC và viên nang Craton là an toàn, không thấy xuất hiện các bất thường về các chỉ tiêu cảm quan, các chỉ tiêu huyết học, hóa sinh và mô bệnh học so với nhóm chứng. Kết quả thực nghiệm trên chuột nhắt trắng chứng minh, cao CĐQĐC với các mức liều 320 mg/kg và 960 mg/kg; và viên nang craton với các mức liều 460 mg/kg và 920 mg/kg cho tác dụng điều trị nhồi máu não tương đương với Boluoke 200 mg/kg.

2.5. Đã xây dựng được quy trình công nghệ sản xuất viên nang Coolsun dự phòng điều trị say nóng từ cơ bản các dược liệu bản địa

- Đã nghiên cứu xây dựng được quy trình chiết xuất và bào chế cao CSNĐC từ bài thuốc BHNST gia vị.

- Đã xây dựng được TCCS của cao CSNĐC gồm các chỉ tiêu: tính chất, mất khối lượng do làm khô, độ mịn, định tính, định lượng, giới hạn nhiễm khuẩn, dư lượng hóa chất bảo vệ thực vật, giới hạn kim loại nặng.

- Đã xây dựng được công thức và quy trình bào chế viên nang Coolsun chứa cao CSNĐC. Thành phần công thức chứa 350 mg cao CSNĐC và các thành phần tá dược. Quy trình bào chế viên nang Coolsun quy mô 50.000 viên/mẻ đã được xây dựng và thẩm định trên 3 lô sản xuất liên tiếp cho thấy là ổn định và lặp lại, cho phép sản xuất chế phẩm đạt yêu cầu.

- Đã nghiên cứu độc tính cấp, bán trường diễn và tác dụng dự phòng điều trị say nóng trên động vật thực nghiệm. Ở các mức liều cao nhất có thể cho chuột nhắt uống đối với viên nang Coolsun, các chuột đều không có sự thay đổi về ngoại hình, hành vi so với trước thử nghiệm, không có chuột nào chết. Ở các mức liều 165 mg/kg & 495 mg/kg đối với cao CSNĐC; và 125 mg/kg & 250 mg/kg đối với viên nang Coolsun trên thử nghiệm sử dụng trong 90 ngày, chưa phát hiện thấy các bất thường về trọng lượng cơ thể, các chỉ tiêu huyết học, sinh hóa và hình ảnh mô bệnh học so với nhóm chứng. Với các mức liều là 250 mg/kg & 500 mg/kg đối với viên nang Coolsun và các mức liều 165 mg/kg & 495 mg/kg trên chuột công thực nghiệm cho thấy, các lô trị có mức tăng nhiệt độ thấp hơn, ít có sự thay đổi về huyết áp và tần số mạch hơn, ít có sự thay đổi về số lượng tế bào hồng cầu hơn so với lô chứng khi chịu đựng gánh nặng nhiệt; thời gian sống trung bình tăng lên nhiều hơn so với lô chứng trong chịu đựng gánh nặng nhiệt.

KIẾN NGHỊ

1. Các Trạm y tế xã cần được tăng cường cơ sở vật chất, trang thiết bị, thuốc thiết yếu theo chuẩn quốc gia về y tế xã nhằm nâng cao chất lượng hoạt động của Trạm y tế xã, đặc biệt là các xã vùng sâu, vùng xa.

2. Cần tăng cường đào tạo, tập huấn, bổ sung về chuyên môn cho các bác sĩ hiện đang công tác tại trạm y tế xã. Nội dung, chương trình cần tập trung vào các chuyên khoa và theo đặc thù cơ cấu bệnh của từng địa phương, kiến thức về quản lý Trạm y tế xã.

3. Triển khai nhân rộng biện pháp kết hợp Quân dân y trong phòng chống bệnh dịch ở vùng biên giới, nơi có các đơn vị lực lượng vũ trang đứng chân.

4. Y tế cơ sở và quân y biên phòng tăng cường quản lý đối tượng giao lưu biên giới để kiểm soát các bệnh truyền nhiễm do giao lưu biên giới. Cần có cơ chế phối hợp y tế giữa các tỉnh biên giới cũng như sự giúp đỡ của quân y biên phòng nhằm quản lý có hiệu quả người giao lưu biên giới.

5. Tiếp tục phát triển vùng dược liệu cũng như nghiên cứu quy trình sản xuất các sản phẩm khác từ nguồn dược liệu tại Tây Nguyên.