DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

TT	Phần viết tắt	Phần viết đầy đủ
1.	AIDS	Acquired Immuno-deficiency Syndrome (Hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải ở người)
2.	BHXH	Bảo hiểm xã hội
3.	BHYT	Bảo hiểm y tế
4.	BKLN	Bệnh không lây nhiễm
5.	CBYT	Cán bộ y tế
6.	CT	Can thiệp
7.	CSHQ	Chỉ số hiệu quả
8.	CĐQĐC	Cao đột quỵ định chuẩn
9.	CSNĐC	Cao say nóng định chuẩn
10.	CSSK	Chăm sóc sức khỏe
11.	CSSKBĐ	Chăm sóc sức khỏe ban đầu
12.	CSSKBMTE	Chăm sóc sức khỏe bà mẹ trẻ em
13.	CSVC	Cơ sở vật chất
14.	DALY	Disability Adjusted Life Years (Số năm cuộc sống điều chỉnh theo mức độ tàn tật)
15.	DVYT	Dịch vụ y tế
16.	ĐTV	Điều tra viên
17.	GDSK	Giáo dục sức khỏe
18.	HGĐ	Hộ gia đình
19.	HQCT	Hiệu quả can thiệp
20.	HIV	Human Immuno-deficiency Virus (Virus suy giảm miễn dịch ở người)
21.	HST	Huyết sắc tố
22.	IMR	Infant Mortality Rate (Tỷ suất tử vong trẻ em dưới 1 tuổi)
23.	KCB	Khám chữa bệnh
24.	KSTSR	Ký sinh trùng sốt rét
25.	KHHGĐ	Kế hoạch hóa gia đình
26.	KHQDY	Kết hợp quân dân y

TT	Phần viết tắt	Phần viết đầy đủ
27.	NSNN	Ngân sách nhà nước
28.	NVYT	Nhân viên y tế
29.	ODA	Official Development Assistance (Vốn vay quốc tế)
30.	PCSR	Phòng chống sốt rét
31.	PKĐKKV	Phòng khám đa khoa khu vực
32.	RHM	Răng hàm mặt
33.	SDD	Suy dinh dưỡng
34.	TCMR	Tiêm chủng mở rộng
35.	TMH	Tai mũi họng
36.	TTB	Trang thiết bị
37.	TTBYT	Trang thiết bị y tế
38.	TYT	Trạm y tế
39.	TYTX	Trạm y tế xã
40.	UBND	Ủy ban nhân dân
41.	UNICEF	United Nations International Children's Fund (Quỹ nhi đồng Liên Hợp Quốc)
42.	UNFPA	United Nations Fund for Population Activities (Quỹ dân số Liên Hợp Quốc)
43.	U5MR	Under *five* Mortality Rate (Tỷ suất tử vong trẻ em dưới 5 tuổi)
44.	WHO	*World Health Organization* (Tổ chức y tế thế giới)
45.	YHDT	Y học dân tộc
46.	YLD	Years Lived with Disability (Số năm sống chung với bệnh)
47.	YLL	Years of Life Lost (Số năm tiềm năng sống bị mất đi vì tử vong sớm)
48.	YTCS	Y tế cơ sở
49.	YTTB	Y tế thôn bản

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ 1
CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU 3
1.1. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM BỆNH, TỬ VONG VÀ NHU CẦU CHĂM SÓC SỨC KHỎE 3
1.1.1. Các nghiên cứu về đặc điểm bệnh, tình hình tử vong trên thế giới 3
1.1.2. Các nghiên cứu về đặc điểm bệnh, tình hình tử vong tại Việt Nam 4
1.1.3. Các nghiên cứu về mô hình bệnh và tử vong tại khu vực Tây Nguyên và biên giới Tây Nguyên 6
1.1.4. Nhu cầu chăm sóc sức khỏe 10
1.2. KHẢ NĂNG ĐÁP ỨNG VỀ HOẠT ĐỘNG CHĂM SÓC SỨC KHỎE CỦA CÁC TRẠM Y TẾ XÃ 17
1.2.1. Đặc điểm nguồn nhân lực y tế tuyến cơ sở 17
1.2.2. Cơ sở hạ tầng, trang thiết bị, hoạt động y tế tuyến cơ sở 20
1.3. CÁC GIẢI PHÁP NÂNG CAO NĂNG LỰC HOẠT ĐỘNG CHĂM SÓC SỨC KHỎE 20
1.3.1. Một số chính sách y tế mới 22
1.3.2. Đầu tư phát triển hệ thống y tế 24
1.4. LUẬN GIẢI CÁC BÀI THUỐC NGHIÊN CỨU 26
1.4.1. Bài thuốc trúng phong 26
1.4.2. Bài thuốc bạch hổ thang 32
1.5. MỘT SỐ CÂY DƯỢC LIỆU PHÂN BỐ TẠI KHU VỰC TÂY NGUYÊN 44
1.5.1. Hoa hòe 44
1.5.2. Đương quy 44
1.5.3. Đan sâm 45
1.5.4. Actiso 45
1.5.5. Diệp hạ châu 45
1.5.6. Cà gai leo 45
1.5.7. Nhân trần 46
1.5.8. Cỏ ngọt 46
1.5.9. Lá sen 46
1.6. GIỚI THIỆU ĐỊA BÀN NGHIÊN CỨU 48
CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU 50
2.1. MỤC TIÊU 1 50

2.1.1. Đối tượng, địa điểm, thời gian nghiên cứu 50
2.1.2. Thiết kế nghiên cứu 51
2.1.3. Nội dung và phương pháp nghiên cứu 52
2.2. MỤC TIÊU 2 97
2.2.1. Nghiên cứu xây dựng công thức và quy trình bào chế viên nang KARDI Q10 97
2.2.2. Nghiên cứu xây dựng công thức và quy trình bào chế trà túi lọc CynaKontum 105
2.2.3. Nghiên cứu xây dựng công thức và quy trình bào chế trà túi lọc CraKontum 111
2.2.4. Nghiên cứu xây dựng quy trình tạo sản phẩm hỗ trợ điều trị Đột quỵ từ bài thuốc Chống đột quỵ 117
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 135
CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU 151
3.1. THỰC TRẠNG DI DÂN CÁC TỈNH KHU VỰC TÂY NGUYÊN 151
3.2. ĐẶC ĐIỂM KHÍ TƯỢNG KHU VỰC TÂY NGUYÊN (2008 – 2018) 155
3.2.1. Đặc điểm nhiệt độ 155
3.2.2. Sóng nhiệt tại các tỉnh Tây Nguyên 158
3.3. MÔ HÌNH BỆNH TẬT CỘNG ĐỒNG VÙNG BIÊN GIỚI TÂY NGUYÊN 160
3.3.1. Kết quả điều tra một số đặc điểm cơ cấu bệnh của cộng đồng dân cư 28 xã biên giới Tây Nguyên 160
3.3.2. Kết quả điều tra tình hình tử vong của cộng đồng dân cư 28 xã biên giới Tây Nguyên 165
3.3.3. Mô hình bệnh tật bệnh nhân điều trị nội trú tại bệnh viện huyện khu vực biên giới Tây Nguyên 168
3.4. THỰC TRẠNG MỘT SỐ BỆNH TRUYỀN NHIỄM HAY GẶP KHU VỰC BIÊN GIỚI TÂY NGUYÊN 179
3.4.1. Một số đặc điểm nhiễm *Orientia tsutsugamushi*, ấu trùng sốt mò và phân bố bệnh sốt mò tại khu vực Tây Nguyên 179
3.4.2. Một số đặc điểm bệnh do *Leptospira* khu vực biên giới Tây Nguyên 188
3.4.4. Thực trạng nhiễm ký sinh trùng sốt rét ở cộng đồng dân cư vùng biên giới Tây Nguyên 210
3.5. KẾT QUẢ PHÂN TÍCH MỘT SỐ BỆNH DỊCH LIÊN QUAN TỚI DI BIẾN ĐỘNG DÂN CƯ 221

3.5.1. Kết quả phân tích đa biến các nhân tố ảnh hưởng đến sức khỏe của đối tượng di cư 221
3.5.2. Kết quả phân tích hiện tượng giao lưu biên giới và bệnh sốt rét 225
3.5.3. Kết quả phân tích hiện tượng di cư và bệnh não mô cầu 226
3.6. 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 228
3.6.1. Mối liên quan giữa yếu tố nhiệt độ và sức khỏe cộng đồng tại các khu vực nghiên cứu 228
3.6.2. Mối liên quan giữa yếu tố khí tượng và một số bệnh truyền nhiễm tại các khu vực nghiên cứu 234
3.6.3. Sự biến đổi một số chỉ số sinh lý, sinh hóa, huyết học của cộng đồng do tác động của sóng nhiệt 243
3.7. 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 251
3.7.1. Đánh giá khả năng đáp ứng hoạt động chăm sóc sức khỏe của 28 trạm y tế xã biên giới Tây Nguyên 251
3.7.2. Đánh giá hiệu quả mô hình can thiệp nâng cao năng lực hoạt động CSSK của trạm y tế xã biên giới Tây Nguyên 264
3.8. HIỆU QUẢ MÔ HÌNH KẾT HỢP QUÂN DÂN Y TRONG PHÒNG CHỐNG SỐT RÉT KHU VỰC BIÊN GIỚI TÂY NGUYÊN 270
3.8.1. Kết quả xây dựng mô hình 270
3.8.2. Hiệu quả biện pháp kết hợp Quân dân y phòng chống sốt rét vùng biên giới tỉnh Đắk Nông 272
3.9. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU SẢN XUẤT CÁC SẢN PHẨM TỪ NGUỒN DƯỢC LIỆU BẢN ĐỊA 278
3.9.1. Kết quả xây dựng công thức và quy trình bào chế viên nang Kardi Q10 278
3.9.2. Kết quả xây dựng công thức và quy trình bào chế trà túi lọc Cynakontum 291
3.9.3. Kết quả xây dựng công thức và quy trình bào chế trà túi lọc Crakontum 309
3.9.4. Kết quả xây dựng công thức bào chế viên nang cứng craton 329
3.9.5. Kết quả nghiên cứu xây dựng công thức và quy trình bào chế viên nang Coolsun từ cao CSNĐC 344
CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN 364

4.1. ĐẶC ĐIỂM CƠ CẤU BỆNH VÀ TỬ VONG CỦA CỘNG ĐỒNG 28 XÃ BIÊN GIỚI TÂY NGUYÊN 364
4.1.1. Đặc điểm cơ cấu bệnh của cộng đồng khu vực biên giới Tây Nguyên 364
4.1.2. Tình hình tử vong cộng đồng khu vực biên giới Tây Nguyên 367
4.2. ĐẶC ĐIỂM MỘT SỐ BỆNH TRUYỀN NHIỄM HAY GẶP KHU VỰC BIÊN GIỚI TÂY NGUYÊN 369
4.2.1. Đặc điểm bệnh sốt mò 369
4.2.2. Đặc điểm bệnh do *Leptospira* 376
4.2.3. Đặc điểm dịch tễ Sốt xuất huyết Dengue tại Tây Nguyên giai đoạn 2009 - 2018 379
4.2.4. Một số đặc điểm nhiễm ký sinh trùng sốt rét ở cộng đồng dân cư vùng biên giới Tây Nguyên 384
4.3. PHÂN TÍCH ẢNH HƯỞNG CỦA NHIỆT ĐỘ TỚI BỆNH DỊCH KHU VỰC BIÊN GIỚI TÂY NGUYÊN 390
4.3.1. Nhiệt độ và sức khỏe cộng đồng dân cư khu vực biên giới Tây Nguyên 390
4.3.2. Mối liên quan giữa yếu tố nhiệt độ và một số bệnh truyền nhiễm hay gặp ở khu vực biên giới Tây Nguyên 393
4.4. KHẢ NĂNG ĐÁP ỨNG HOẠT ĐỘNG CHĂM SÓC SỨC KHỎE CỦA TRẠM Y TẾ XÃ KHU VỰC BIÊN GIỚI TÂY NGUYÊN 398
4.4.1. Đặc điểm nguồn nhân lực y tế cơ sở khu vực biên giới Tây Nguyên 398
4.4.2. Thực trạng cơ sở hạ tầng, trang thiết bị, hoạt động của y tế tuyến cơ sở khu vực biên giới Tây Nguyên 402
4.4.3. Công tác quản lý của các trạm y tế xã khu vực biên giới Tây Nguyên 403
4.4.4. Hoạt động của các trạm y tế xã khu vực biên giới Tây Nguyên 404
4.5. HIỆU QUẢ GIẢI PHÁP CAN THIỆP NÂNG CAO NĂNG LỰC HOẠT ĐỘNG CHĂM SÓC SỨC KHỎE CỦA TRẠM Y TẾ XÃ BIÊN GIỚI TÂY NGUYÊN 407
4.5.1. Giải pháp can thiệp 407
4.5.2. Hiệu quả can thiệp về sử dụng dịch vụ khám chữa bệnh tại trạm y tế xã Ia-Púch 408
4.5.3. Hiệu quả đối với công tác chăm sóc thai sản 410
4.5.4. Bàn luận về phương pháp nghiên cứu 411

4.6. ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ MÔ HÌNH KẾT HỢP QUÂN DÂN Y TRONG PHÒNG CHỐNG BỆNH SỐT RÉT Ở KHU VỰC BIÊN GIỚI TÂY NGUYÊN 412
4.6.1. Cơ sở đề xuất giải pháp kết hợp quân dân trong phòng chống sốt rét tại xã Quảng Trực 412
4.6.2. Kết quả xây dựng và huấn luyện các lực lượng quân - dân y phối hợp tham gia phòng chống sốt rét tại xã Quảng Trực 417
4.6.3. Hiệu quả giải pháp trong phòng chống bệnh sốt rét do giao lưu biên giới 418
4.6.4. Hiệu quả giải pháp trong phát hiện và điều trị chủ động bệnh nhân sốt rét tại cộng đồng 420
4.6.5. Hiệu quả hoạt động truyền thông giáo dục phòng chống sốt rét 422
4.6.6. Đánh giá hiệu quả tổng hợp của biện pháp kết hợp Quân dân y trong phòng chống sốt rét cho cộng đồng dân cư khu vực biên giới 423
4.6.7. Tính khả thi và bền vững của giải pháp..... 424
4.7. NGHIÊN CỨU QUY TRÌNH CÔNG NGHỆ SẢN XUẤT MỘT SỐ SẢN PHẨM TỪ NGUỒN DƯỢC LIỆU BẢN ĐỊA 424
KẾT LUẬN 436
1. MỤC TIÊU 1..... 436
1.1. Một số đặc điểm cơ cấu bệnh và tử vong của cộng đồng dân cư khu vực biên giới Tây Nguyên 436
1.2. Thực trạng một số bệnh truyền nhiễm hay gặp tại khu vực biên giới Tây Nguyên 436
1.2.1. Tình hình bệnh sốt xuất huyết dengue tại Tây Nguyên..... 436
1.2.2. Tình hình bệnh sốt rét ở cộng đồng dân cư vùng biên giới Tây Nguyên (2017-2018) 437
1.2.3. Thực trạng bệnh sốt mò khu vực biên giới Tây Nguyên..... 437
1.2.4. Thực trạng bệnh nhiễm khuẩn do Leptospira tại khu vực biên giới Tây Nguyên 438
1.3. Ảnh hưởng của giữa hiện tượng di biến động dân cư đến bệnh dịch khu vực biên giới Tây Nguyên 438
1.4. Ảnh hưởng của yếu tố nhiệt độ môi trường đến sức khỏe cộng đồng khu vực biên giới Tây Nguyên 439
1.4.1. Ảnh hưởng của yếu tố nhiệt độ môi trường đến sức khoẻ cộng đồng tại khu vực biên giới Tây Nguyên 439
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..... 439

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 440
1.5.1. Khả năng đáp ứng hoạt động chăm sóc sức khỏe của 28 trạm y tế xã biên giới Tây Nguyên giai đoạn 2012 - 2015 440
1.5.2. Hiệu quả các giải pháp can thiệp đối với trạm y tế xã 440
1.5.3. Hiệu quả của các giải pháp can thiệp đối với cộng đồng 440
1.6. Hiệu quả mô hình kết hợp Quân dân y trong phòng chống sốt rét cho người dân vùng biên giới Tây Nguyên 441
2. MỤC TIÊU 2 441
2.1. Nghiên cứu quy trình công nghệ sản xuất nang KARDI Q10 441
2.2. Nghiên cứu quy trình công nghệ sản xuất trà túi lọc Cynakontum 442
2.3. Nghiên cứu quy trình công nghệ sản xuất trà túi lọc Crakontum 442
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 443
2.5. Đã xây dựng được quy trình công nghệ sản xuất viên nang Coolsun dự phòng điều trị say nong từ cơ bản các dược liệu bản địa 444
KIẾN NGHỊ 446
TÀI LIỆU THAM KHẢO 447

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1. Tỷ lệ mắc một số bệnh ở khu vực Tây Nguyên so với cả nước..... 8
Bảng 1.2. Các bệnh có tỷ lệ mắc cao nhất ở Khu vực Tây Nguyên..... 9
và cả nước 9
Bảng 1.3. Các vị thuốc trong bài thuốc trúng phong..... 26
Bảng 1.4. Công thức bài thuốc bạch hổ thang..... 33
Bảng 1.5. Một số cây Dược liệu phân bố tại khu vực Tây nguyên 47
Bảng 1.6. Khái quát một số đặc điểm vùng biên giới Tây Nguyên..... 48
Bảng 2.1. Các xã nghiên cứu thuộc khu vực biên giới Tây Nguyên..... 51
Bảng 2.2. Cỡ mẫu điều tra đánh giá hiệu quả can thiệp 83
Bảng 2.3. Khảo sát lựa chọn điều kiện phun sấy dịch cao lá sen..... 99
Bảng 2.4. Thành phần hoạt chất trong công thức nghiên cứu:..... 100
Bảng 2.5. Thiết kế công thức khảo sát lựa chọn tá dược độn:..... 100
Bảng 2.6. Thiết kế công thức khảo sát lựa chọn tá dược dính: 101
Bảng 2.7. Thiết kế công thức khảo sát lựa chọn các dược liệu phối trộn:.... 105
Bảng 2.8. Thiết kế công thức khảo sát lựa chọn các dược liệu phối trộn..... 111
Bảng 2.9. Thang điểm đánh giá mức độ tổn thương vận động của chuột.... 128
Bảng 2.10. Thành phần dược chất, tá dược khảo sát xây dựng công thức viên nang cứng Craton 130
Bảng 2.11. Các vị dược liệu sử dụng trong nghiên cứu 135
Bảng 2.12. Thành phần dược chất, tá dược khảo sát xây dựng công thức viên nang cứng Chống say nóng Coolsun..... 146
Bảng 3.1. Phân bố nhiệt độ trung bình ngày tối cao, nhiệt độ trung bình ngày tối thấp và nhiệt độ trung bình tại các trạm từ năm 2008 – 2018..... 155
Bảng 3.2. Tỷ lệ hộ gia đình có người mắc bệnh trong tháng 160
Bảng 3.3. Số người mắc bệnh trong hộ gia đình trong tháng (%)..... 160
Bảng 3.4. Tỷ lệ mắc bệnh trong tháng theo nhóm tuổi (%) 161
Bảng 3.5. Phân bố số mắc bệnh trong vòng 4 tuần theo một số đặc điểm cá nhân (%) 161
Bảng 3.6. Phân bố cơ cấu bệnh trong tháng của hộ gia đình (%)..... 162
Bảng 3.7. Số người mắc bệnh mạn tính trong hộ gia đình (%) 163
Bảng 3.8. Cơ cấu bệnh mạn tính (%) 163
Bảng 3.9. Phân bố tỷ lệ người mắc bệnh bệnh cấp tính đã được điều trị (%)..... 164

Bảng 3.10. Phân bố tỷ lệ người mắc bệnh mạn tính đã được điều trị (%) ... 164
Bảng 3.11. Tỷ suất tử vong thô trong 3 năm (2016 - 2018) 165
Bảng 3.12. Tỷ suất tử vong ở trẻ em từ 0 - < 5 tuổi trong 3 năm 165
(2016 - 2018) 165
Bảng 3.13. Phân bố nguyên nhân tử vong trẻ em (<15 tuổi) theo các nhóm bệnh 166
Bảng 3.14. Phân bố nguyên nhân tử vong người lớn theo nhóm bệnh 167
(phân loại theo ICD - 10)..... 167
Bảng 3.15. Nhóm Sơ sinh (n=51.970)..... 168
Bảng 3.16. Nhóm 1 tháng - 12 tháng (n= 51.991)..... 168
Bảng 3.17. Nhóm > 12 tháng - 60 tháng (n=161.889) 168
Bảng 3.18. Nhóm > 5 tuổi – 10 tuổi (n= 53.177) 169
Bảng 3.19. Nhóm > 10 tuổi – 15 tuổi (n= 67.973) 169
Bảng 3.20. Nhóm >15 tuổi - 20 tuổi (n= 70.977)..... 169
Bảng 3.21. Nhóm >20 tuổi - 30 tuổi (n= 81.239)..... 170
Bảng 3.22. Nhóm >30 tuổi - 40 tuổi (n = 66.889)..... 170
Bảng 3.23. Nhóm > 40 tuổi - 50 tuổi (n = 86.271)..... 170
Bảng 3.24. Nhóm > 50 tuổi - 60 tuổi (n= 117.636)..... 171
Bảng 3.25. Nhóm > 60 tuổi (n = 156.462) 171
Bảng 3.26. Một số bệnh thường gặp (n =966.474)..... 171
Bảng 3.27. Phân loại mô hình bệnh tật theo chương và lứa tuổi..... 173
Bảng 3.28. Chương I: Bệnh nhiễm khuẩn và ký sinh vật..... 174
Bảng 3.29. Chương II: Khối u 174
Bảng 3.30. Chương III: Bệnh máu, cơ quan tạo máu và một số loạn liên quan cơ chế miễn dịch..... 174
Bảng 3.31. Chương IV: Bệnh nội tiết, dinh dưỡng và chuyển hoá 174
Bảng 3.32. Chương V: Rối loạn tâm thần và hành vi..... 175
Bảng 3.33. Chương VI: Bệnh hệ thần kinh 175
Bảng 3.34. Chương VII: Bệnh mắt và phần phụ 175
Bảng 3.35. Chương VIII: Bệnh tai và xương chũm 175
Bảng 3.36. Chương IX: Bệnh hệ tuần hoàn..... 176
Bảng 3.37. Chương X: Bệnh hệ hô hấp..... 176
Bảng 3.38. Chương XI: Bệnh hệ tiêu hoá 176
Bảng 3.39. Chương XII: Bệnh của da và mô dưới da 176
Bảng 3.40. Chương XIII: Bệnh của hệ cơ - xương - khớp và mô 177
liên kết177
Bảng 3.41. Chương XIV: Bệnh hệ Tiết niệu – Sinh dục..... 177

Bảng 3.42. Chương XV: Chửa, đẻ và sau đẻ 177
Bảng 3.43. Chương XVI: Một số bệnh xuất phát trong thời kỳ chu sinh 177
Bảng 3.44. Chương XVII: Dị tật, dị dạng bẩm sinh và bất thường của NST 178
Bảng 3.45. Chương XVIII: Triệu chứng, dấu hiệu bất thường 178
Bảng 3.46. Chương XIX: Chấn thương, ngộ độc 178
Bảng 3.47. Chương XX: Nguyên nhân bên ngoài của bệnh tật và tử vong . 178
Bảng 3.48. Chương XXI: Yếu tố ảnh hưởng đến tình trạng sức khỏe 179
và tiếp xúc với dịch vụ y tế 179
Bảng 3.49. Tỷ lệ người có kháng thể kháng *O. tsutsugamushi* theo tỉnh 180
Bảng 3.50. Tỷ lệ người có kháng thể kháng *O. tsutsugamushi* theo giới 180
Bảng 3.51. Tỷ lệ người có kháng thể kháng *O. tsutsugamushi* theo tuổi 180
Bảng 3.52. Tỷ lệ người có kháng thể kháng *Orientia tsutsugamushi* theo dân tộc 181
Bảng 3.53. Tỷ lệ người có kháng thể kháng *Orientia tsutsugamushi* theo nghề nghiệp 181
Bảng 3.54. Tỷ lệ người có kháng thể kháng *Orientia tsutsugamushi* theo đặc điểm sinh cảnh khu vực sinh sống 181
Bảng 3.55. Phân bố của bệnh nhân sốt mò theo tỉnh 182
Bảng 3.56. Phân bố của bệnh nhân sốt mò theo tuổi 182
Bảng 3.57. Số lượng và loài chuột điều tra tại các điểm nghiên cứu 184
Bảng 3.58. Mật độ chuột tại các điểm nghiên cứu 184
Bảng 3.59. Tỷ lệ chuột nhiễm ấu trùng mò 185
Bảng 3.60. Định loại mò trên chuột tại các điểm nghiên cứu 186
Bảng 3.61. Thành phần loài mò tại từng điểm nghiên cứu 186
Bảng 3.62. Kết quả xét nghiệm huyết thanh phát hiện kháng thể kháng *Orientia tsutsugamushi* trên chuột 187
Bảng 3.63. Tỷ lệ nhiễm *Leptospira* trên chuột 188
Bảng 3.64. Tỷ lệ nhiễm *Leptospira* trên chuột theo giống 188
Bảng 3.65. Tỷ lệ nhiễm các chủng *Leptospira* trên chuột 189
Bảng 3.66. Tỷ lệ nhiễm *Leptospira* trên chuột theo hiệu giá ngưng kết 190
Bảng 3.67. Tỷ lệ nhiễm ghép các chủng *Leptospira* trên chuột 191
Bảng 3.68. Kết quả điều tra huyết thanh học phát hiện kháng thể kháng *Leptospira* 192
Bảng 3.69. Phân bố tỷ lệ mang kháng thể kháng *Leptospira* theo giới 192
Bảng 3.70. Tần suất nhiễm *Leptospira* phân bố theo nhóm tuổi 192
Bảng 3.71. Tần suất nhiễm *Leptospira* theo dân tộc 193

Bảng 3.72. So sánh tỷ lệ nhiễm *Leptospira* theo tính chất nghề nghiệp 193
Bảng 3.73. Phân bố số ca mắc, chết SXHD theo năm của 4 tỉnh Tây Nguyên (2009-2018)..... 194
Bảng 3.74. Phân bố số mắc SXHD theo huyện/thị xã/thành phố tại tỉnh Kon Tum (2013- 2018) 196
Bảng 3.75. Phân bố số mắc SXHD theo huyện/thị xã/thành phố tại tỉnh Gia lai (2013 -2018)..... 197
Bảng 3.76. Phân bố số mắc SXHD theo huyện/thị xã/thành phố tại tỉnh Đắk Lắk (2013-2018)..... 198
Bảng 3.77. Phân bố số mắc SXHD theo huyện tại tỉnh Đắk Nông 199
Bảng 3.78. Số ca mắc SXHD phân theo tuổi và theo thể lâm sàng tại tỉnh Kon Tum (2013-2018) 200
Bảng 3.79. Số ca mắc SXHD phân theo theo tuổi và thể lâm sàng tại tỉnh Gia Lai (2013-2018)..... 201
Bảng 3.80. Số ca mắc SXHD phân theo theo tuổi và thể lâm sàng tại tỉnh Đắk Lắk..... 201
Bảng 3.81. Số ca mắc SXHD phân theo theo tuổi và thể lâm sàng tại tỉnh Đắk Nông (2013-2018)..... 202
Bảng 3.82. Kết quả xét nghiệm huyết thanh học SXHD, 2009-2018 203
Bảng 3.83. Kết quả phân lập vi rút Dengue tại tỉnh Kon Tum, 2009-2018 . 204
Bảng 3.84. Kết quả phân lập vi rút Dengue tại tỉnh Gia lai, 2009-2018 204
Bảng 3.85. Kết quả phân lập vi rút tại tỉnh Đắk Lắk, 2009-2018 205
Bảng 3.86. Kết quả phân lập vi rút tại tỉnh Đắk Nông, 2009-2018..... 205
Bảng 3.87. Tỷ lệ mắc sốt rét và tỷ lệ lách sưng (n=1320)..... 210
Bảng 3.88. Tỷ lệ người có ký sinh trùng sốt rét dương tính (n=1320)..... 210
Bảng 3.89. Phân bố ký sinh trùng sốt rét theo nhóm tuổi (n = 1320) 211
Bảng 3.90. Phân bố ký sinh trùng sốt rét theo dân tộc (n=1320)..... 212
Bảng 3.91. Phân bố ký sinh trùng sốt rét ở người làm nương..... 213
ngủ rẫy (n=1320)..... 213
Bảng 3.92. Tỷ lệ ký sinh trùng sốt rét có giao bào..... 213
Bảng 3.93. Diễn biến ký sinh trùng sốt rét theo mùa (n=1320) 214
Bảng 3.94. Tỷ lệ ký sinh trùng sốt rét có giao bào sau 4 đợt điều tra 215
Bảng 3.95. Kết quả điều tra thành phần loài *Anopheles* tại khu vực biên giới Tây Nguyên, 2016..... 215
Bảng 3.96. Phân bố *Anopheles* theo sinh cảnh ở khu vực biên giới Tây Nguyên 217

Bảng 3.97. Mật độ *Anopheles* ở trong rừng 218
Bảng 3.98. Mật độ *Anopheles* ở bìa rừng 219
Bảng 3.99. Mật độ *Anopheles* ở trong làng 220
Bảng 3.100. Số lượng lô muỗi nhiễm KSTSR chung ở các điểm nghiên cứu 220
Bảng 3.101. Kết quả mô hình hồi quy phân tích các nhân tố ảnh hưởng đến tình trạng sức khoẻ của người di cư 221
Bảng 3.102. Phân bố ký sinh trùng sốt rét ở người giao lưu 225
qua biên giới (n=1320) 225
Bảng 3.103. Mắc sốt rét ở người có giao lưu biên giới sau 4 đợt điều tra ... 225
Bảng 3.104. Diễn biến mắc sốt rét theo đường giao lưu biên giới sau 4 đợt điều tra 226
Bảng 3.105. Tương quan giữa lượng mưa trung bình với chỉ số côn trùng, 234
giai đoạn 2017 - 2018 234
Bảng 3.106. Tương quan giữa nhiệt độ trung bình với chỉ số côn trùng giai đoạn 2017 - 2018 235
Bảng 3.107. Tương quan giữa độ ẩm trung bình với chỉ số côn trùng 236
giai đoạn 2017 - 2018 236
Bảng 3.108. Mối tương quan giữa bệnh SXH và yếu tố nhiệt độ 236
Bảng 3.109. Mối tương quan giữa bệnh SXH và yếu tố khí hậu cực đoan tại các khu vực nghiên cứu 237
Bảng 3.110. Mối tương quan giữa yếu tố nhiệt độ và bệnh Zika 237
Bảng 3.111. Mối tương quan giữa hiện tượng sóng nhiệt và bệnh Zika 238
Bảng 3.112. Mối tương quan giữa bệnh sốt rét và yếu tố thời tiết tại các khu vực nghiên cứu 239
Bảng 3.113. Mối tương quan giữa bệnh sốt rét và yếu tố khí hậu cực đoan tại các khu vực nghiên cứu 239
Bảng 3.114. Mối tương quan giữa yếu tố nhiệt độ và bệnh do *Leptospira* .. 240
Bảng 3.115. Mối tương quan giữa hiện tượng sóng và bệnh do *Leptospira* 241
Bảng 3.116. Mối tương quan giữa bệnh sốt mò và yếu tố nhiệt độ tại các khu vực nghiên cứu 241
Bảng 3.117. Mối tương quan giữa bệnh sốt mò và yếu tố khí hậu cực đoan tại các khu vực nghiên cứu 242
Bảng 3.118. Chỉ tiêu vi khí hậu ngoài trời 243
Bảng 3.119. Sự thay đổi trạng thái nhiệt của đối tượng nghiên cứu theo nhiệt độ 243
Bảng 3.120. Sự thay đổi trạng thái nhiệt của đối tượng nghiên cứu 244

theo mức độ tăng thân nhiệt 244
Bảng 3.121. Sự thay đổi chỉ số mạch của đối tượng nghiên cứu 245
Bảng 3.122. Sự thay đổi chỉ số huyết áp của đối tượng nghiên cứu 245
Bảng 3.123. Sự thay đổi chỉ số huyết áp tâm thu của đối tượng nghiên cứu 246
theo phân độ tăng huyết áp 246
Bảng 3.124. Sự thay đổi chỉ số xét nghiệm sinh hóa chức năng thận 247
Bảng 3.125. Sự thay đổi chỉ số xét nghiệm sinh hóa chức năng gan 247
Bảng 3.126. Sự thay đổi chỉ số xét nghiệm điện giải đồ 248
Bảng 3.127. Các mức độ biến đổi xét nghiệm điện giải đồ..... 248
trước và sau vận động..... 248
Bảng 3.128. Sự thay đổi một số xét nghiệm huyết học 249
Bảng 3.129. Sự thay đổi chỉ số xét nghiệm enzyme..... 250
Bảng 3.130. Một số đặc trưng cá nhân của các bác sỹ công tác tại..... 252
trạm y tế xã khu vực biên giới Tây Nguyên (n=26) 252
Bảng 3.131. Tỷ lệ bác sỹ đang công tác tại TYTX khu vực biên giới Tây Nguyên được đào tạo lại sau khi tốt nghiệp theo nội dung đào tạo (n=26) 252
Bảng 3.132. Nguyện vọng được đào tạo thêm của các bác sỹ đang công tác tại trạm y tế xã khu vực biên giới Tây Nguyên (n=26)..... 253
Bảng 3.133. Tỷ lệ đánh giá về hoàn thành công việc của bản thân tại..... 253
trạm y tế xã khu vực biên giới Tây Nguyên (n=26) 253
Bảng 3.134. Lý do chưa hoàn thành tốt công việc tại trạm y tế xã của Bác sỹ hiện đang công tác tại trạm y tế khu vực biên giới Tây Nguyên (n=9) 253
Bảng 3.135. Lý do mà bác sỹ hiện đang công tác tại trạm y tế xã khu vực biên giới Tây Nguyên chuyển bệnh nhân lên tuyến trên (n=26)..... 254
Bảng 3.136. Các phòng chức năng của các trạm y tế xã 254
khu vực biên giới Tây Nguyên (n=28) 254
Bảng 3.137. Trang thiết bị cơ bản phục vụ khám chữa bệnh của..... 255
các trạm y tế xã khu vực biên giới Tây Nguyên (n=28)..... 255
Bảng 3.138. Thực trạng thuốc thiết yếu tại các trạm y tế xã 256
biên giới Tây Nguyên 256
Bảng 3.139. Tỷ lệ Trạm y tế có bảng nội quy, chức trách, lịch công tác 257
Bảng 3.140. Tổ chức, chỉ đạo công tác chăm sóc và bảo vệ sức khỏe..... 257
nhân dân trong xã 258
Bảng 3.141. Khám chữa bệnh tại nhà bệnh nhân và phân công trực 258
của trạm y tế 258

Bảng 3.142. Hoạt động khám chữa bệnh của các trạm y tế xã khu vực biên giới Tây Nguyên 259
Bảng 3.143. Tình hình dịch bệnh trong 3 năm (2014- 2016) tại các xã 260
khu vực biên giới Tây Nguyên 260
Bảng 3.144. Chăm sóc thai sản tại các trạm y tế giai đoạn 2014-2016 260
Bảng 3.145. Giao ban/sinh hoạt chuyên môn của Trạm y tế 261
với y tế buôn/bản 261
Bảng 3.146. Tỷ lệ hộ gia đình có nhân viên y tế đến thăm trong 261
vòng 2 tuần qua 262
Bảng 3.147. Công việc nhân viên y tế làm khi đến thăm hộ gia đình 262
Bảng 3.148. Trường hợp hộ gia đình cần đến nhân viên y tế xã 263
Bảng 3.149. Khoảng cách trung bình từ gia đình đến cơ sở y tế gần nhất ... 264
Bảng 3.150. Ý kiến của chủ hộ gia đình với hoạt động của trạm y tế 264
Bảng 3.151. Hiệu quả can thiệp về số lượt đến khám bệnh tại trạm y tế xã /người/năm 264
Bảng 3.152. Hiệu quả can thiệp về tỷ lệ đẻ tại trạm y tế của sản phụ 265
Bảng 3.153. Cách xử trí ban đầu của người dân khi bị ốm 265
Bảng 3.154. Hiệu quả can thiệp về tỷ lệ người dân tới cơ sở y tế khi bị ốm 266
Bảng 3.155. Địa điểm mua thuốc của người dân khi bị ốm 267
Bảng 3.156. Hiệu quả can thiệp về tỷ lệ người dân tới mua thuốc tại trạm y tế xã khi bị ốm 267
Bảng 3.157. Sự hài lòng của người dân đối với trạm y tế xã trước và sau can thiệp 267
Bảng 3.158. Hiệu quả can thiệp về sự hài lòng của người dân đối với trạm y tế xã 268
Bảng 3.159. Các hoạt động phòng chống véc tơ sau can thiệp 272
Bảng 3.160. Các hoạt động tổ chức quản lý vệ sinh môi trường sau can thiệp 273
Bảng 3.161. Kết Các hoạt động truyền thông phòng chống sốt sau can thiệp 273
Bảng 3.162. Các hoạt động kết hợp Quân dân y trong quản lý dân giao lưu biên giới 273
Bảng 3.163. Kết quả về tổ chức quản lý bệnh nhân sốt rét sau can thiệp 274
Bảng 3.164. Đánh giá HQCT đối với tỷ lệ mắc sốt rét 274
Bảng 3.165. Đánh giá hiệu quả can thiệp về tỷ lệ người có KSTSR trước và sau can thiệp 275

Bảng 3.166. Đánh giá về giảm tỷ lệ mắc KSTSR ở người có giao lưu biên giới trước và sau can thiệp 275
Bảng 3.167. 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..... 276
Bảng 3.168. Đánh giá hiệu quả can thiệp về nâng cao kiến thức đúng về phòng chống sốt rét của người dân sau can thiệp..... 276
Bảng 3.169. Đánh giá hiệu quả can thiệp về tỷ lệ thực hành đúng về phòng chống sốt rét đúng cho người dân sau can thiệp 277
Bảng 3.170. Kết quả khảo sát lựa chọn tá dược độn 278
Bảng 3. 171. Kết quả khảo sát lựa chọn tá dược dính 278
Bảng 3.172. Công thức bào chế cho 01 viên nang 279
Bảng 3.173. Tỷ lệ chuột chết sau 72 giờ uống thuốc KARDI Q10:..... 281
Bảng 3.174. Ảnh hưởng của KARDI Q10 đối với trọng lượng cơ thể thỏ (n=12)..... 281
Bảng 3.175. Ảnh hưởng của KARDI Q10 đối với điện tim thỏ (n = 12).... 282
Bảng 3.176. Số lượng HC thỏ ở các lô nghiên cứu (n = 12) 282
Bảng 3.177. Ảnh hưởng của KARDI Q10 đối với HST thỏ (n = 12): 283
Bảng 3.178. Ảnh hưởng của KARDI Q10 đối với số lượng BC thỏ (n=12) 283
Bảng 3.179. Ảnh hưởng của KARDI Q10 đối với số lượng TC thỏ (n = 12)..... 283
Bảng 3.180. Hoạt độ enzym AST (IU/l) của các lô thỏ nghiên cứu (n = 12)284
Bảng 3.181. Hoạt độ enzyme ALT (IU/l) của các lô nghiên cứu (n = 12)... 284
Bảng 3.182. Hàm lượng creatinin máu thỏ ở các lô nghiên cứu (n = 12) 284
Bảng 3.183. Ảnh hưởng của KARDI Q10 đối với ure máu thỏ (n = 12) 285
Bảng 3.184. Kết quả nghiên cứu về mô bệnh học của gan thỏ (n=12)..... 285
Bảng 3.185. Kết quả nghiên cứu về mô bệnh học của thận thỏ (n=12) 286
Bảng 3.186. Kết quả nghiên cứu về mô bệnh học của lách thỏ (n=12)..... 286
Bảng 3.187. Chỉ số sinh hóa lipid máu chuột sau 42 ngày nuôi..... 287
Bảng 3.188. Thay đổi trọng lượng cơ thể chuột sau khi dùng thuốc (n=6).. 288
Bảng 3.189. Chỉ số Cholesterol máu trước và sau dùng thuốc (n=6)..... 288
Bảng 3.190. Chỉ số triglycerid máu chuột sau khi dùng thuốc (n=6)..... 289
Bảng 3.191. Chỉ số LDL-cholesterol máu chuột sau khi dùng thuốc (n=6). 289
Bảng 3.192. Chỉ số HDL-cholesterol máu sau khi dùng thuốc (n=6) 290
Bảng 3.193. Thiết kế công thức khảo sát lựa chọn các dược liệu phối trộn. 291
Bảng 3.194. Tỷ lệ chuột chết sau 14 ngày uống hỗn dịch cao trà cynakontum 293
Bảng 3.195. Tỷ lệ chuột có bất thường về vận động tự động (n=12)..... 293

Bảng 3.196. Tỷ lệ chuột có biểu hiện co giật, run, tăng tiết mồ hôi, tím tái (n=12) 294
Bảng 3.197. Tỷ lệ chuột có biểu hiện rối loạn tiêu hóa (n=12) 295
Bảng 3.198. Tỷ lệ chuột có biểu hiện bất thường về tạng gan, lách và thận ở thời điểm sau 72 giờ uống thuốc (n=12) 296
Bảng 3.199. Ảnh hưởng của Cao trà Cynakontum đối với trọng lượng chuột (n=12) 297
Bảng 3.200. Số lượng HC chuột ở các lô nghiên cứu (n=12)..... 298
Bảng 3.201. Ảnh hưởng của Cao trà Cynakontum đối với HST chuột (n=12) 298
Bảng 3.202. Ảnh hưởng của Cao trà Cynakontum đối với số lượng BC chuột (n=12) 299
Bảng 3.203. Ảnh hưởng của Cao trà Cynakontum đối với số lượng TC chuột (n=12) 299
Bảng 3.204. Hoạt độ enzym AST của các lô chuột nghiên cứu (n=12) 299
Bảng 3.205. Hoạt độ enzyme ALT của các lô nghiên cứu (n=12)..... 300
Bảng 3.206. Hàm lượng creatinin máu chuột ở các lô nghiên cứu (n=12) . 300
Bảng 3.207. Ảnh hưởng của Cao trà Cynakontum đối với ure máu chuột (n=12) 300
Bảng 3.208. Kết quả nghiên cứu về mô bệnh học của gan chuột..... 301
Bảng 3.209. Kết quả nghiên cứu về mô bệnh học của thận chuột..... 301
Bảng 3.310. Kết quả nghiên cứu về mô bệnh học của lách chuột..... 302
Bảng 3.311. Ảnh hưởng của cao trà Cynakontum đến khối lương gan chuột 303
Bảng 3.312. Ảnh hưởng của Cao trà Cynakontum đến hoạt độ AST 304
Bảng 3.313. Hoạt độ ALT trong máu ở các lô nghiên cứu 304
Bảng 3.314. Nồng độ Bilirubin toàn phần trong máu của các lô nghiên cứu 305
Bảng 3.315. Ảnh hưởng của Cao trà Cynakontum đến nồng độ MDA 306
Bảng 3.316. Tác dụng của Cao trà Cynakontum lên sự thay đổi đại thể gan chuột nhắt trắng trên mô hình gây độc gan bằng CCl4..... 306
Bảng 3.317. Tác dụng của Cao trà Cynakontum lên sự thay đổi vi thể gan chuột nhắt trắng trên mô hình gây độc gan bằng CCl4..... 307
Bảng 3.318. Thiết kế công thức khảo sát lựa chọn các dược liệu phối trộn. 309
Bảng 3.319. Độ đồng đều khối lượng chế phẩm trà túi lọc crakontum (lô 1)..... 312

Bảng 3.320. Độ đồng đều khối lượng chế phẩm trà túi lọc crakontum (lô 2)..... 313
Bảng 3.321. Độ đồng đều khối lượng chế phẩm trà túi lọc crakontum (lô 3)..... 313
Bảng 3.322. Hàm ẩm của bột trà crakontum (lô 1) 313
Bảng 3.323: Hàm ẩm của bột trà crakontum (lô 2) 313
Bảng 3.324. Hàm ẩm của bột trà crakontum (lô 3) 314
Bảng 3.325. Hàm lượng kim loại nặng trong trà túi lọc crakontum (lô 1)... 314
Bảng 3.326. Hàm lượng kim loại nặng trong trà túi lọc crakontum (lô 2)... 314
Bảng 3.327. Hàm lượng kim loại nặng trong trà túi lọc crakontum (lô 3)... 315
Bảng 3.328. Phản ứng định tính đỏ ngọn trong trà túi lọc crakontum 315
Bảng 3.329. Diễn biến chất lượng trà crakontum theo thời gian bảo quản ở điều kiện lão hoá cấp tốc (mẫu L1)..... 316
Bảng 3.330. Diễn biến chất lượng trà crakontum theo thời gian bảo quản ở điều kiện lão hoá cấp tốc (mẫu L2)..... 316
Bảng 3.331. Diễn biến chất lượng trà crakontum theo thời gian bảo quản ở điều kiện lão hoá cấp tốc (mẫu L3)..... 317
Bảng 3.332.Tuổi thọ dự đoán của mẫu nghiên cứu từ phương pháp lão hoá cấp tốc 317
Bảng 3.333. Diễn biến chất lượng trà crakontum theo thời gian bảo quản ở điều kiện thường (mẫu L1)..... 317
Bảng 3.334. Diễn biến chất lượng trà crakontum theo thời gian bảo quản ở điều kiện thường (mẫu L2)..... 318
Bảng 3.335. Diễn biến chất lượng trà crakontum theo thời gian bảo quản ở điều kiện thường (mẫu L3)..... 318
Bảng 3.336. Tỷ lệ chuột chết sau 14 ngày uống cao crakontum..... 319
Bảng 3.337. Ảnh hưởng của cao Crakontum đối với trọng lượng cơ thể thỏ..... 319
Bảng 3.338. Ảnh hưởng của cao Crakontum đối với điện tim thỏ (n = 12). 320
Bảng 3.339. Số lượng HC thỏ ở các lô nghiên cứu (n = 12)..... 321
Bảng 3.340. Ảnh hưởng của cao CRAKONTUM đối với HST thỏ (n = 12) 321
Bảng 3.341. Ảnh hưởng của cao CRAKONTUM đối với số lượng BC thỏ 321
Bảng 3.342. Ảnh hưởng của cao CRAKONTUM đối với số lượng TC thỏ 322
Bảng 3.343. Hoạt độ enzym AST (IU/l) của các lô thỏ nghiên cứu (n = 12) 322
Bảng 3.344. Hoạt độ enzyme ALT (IU/l) của các lô nghiên cứu(n = 12) 323
Bảng 3.345. Hàm lượng creatinin (mmol/l) máu thỏ ở các lô nghiên cứu.. 323
Bảng 3.346. Ảnh hưởng của cao Crakontum đối với ure máu thỏ (n = 12) . 324

Bảng 3.347. Kết quả nghiên cứu về mô bệnh học của gan thỏ 324
Bảng 3.348. Kết quả nghiên cứu về mô bệnh học của thận thỏ 325
Bảng 3.349. Kết quả nghiên cứu về mô bệnh học của lách thỏ..... 325
Bảng 3.350. IC50 của cao cồn và cao nước của trà crakontum trong thử nghiệm DPPH và MDA..... 326
Bảng 3.351. Ảnh hưởng của cao cồn và cao nước của trà crakontum trên số lượng bạch cầu, số lượng hồng cầu, số lượng tiểu cầu 326
Bảng 3.352. Ảnh hưởng của cao cồn và cao nước của trà crakontum trên các chỉ số hồng cầu..... 327
Bảng 3.353. Sự thay đổi hàm lượng MDA trong gan sau khi tiêm cyclophosphamide..... 328
Bảng 3.354. Hàm lượng MDA trong gan ở lô cho uống cao cồn và cao nước của trà crakontum trong 8 ngày..... 328
Bảng 3.355. Thành phần dược chất, tá dược trong các công thức khảo sát . 329
Bảng 3.356. Thành phần công thức khảo sát bào chế viên nang..... 329
Bảng 3.357. Kết quả đo độ rã của các công thức khảo sát 330
Bảng 3.358. Ảnh hưởng của thành phần công thức đến độ ẩm của viên nang 331
Bảng 3.359. Kết quả định lượng hypoxanthin trong các công thức khảo sát332
Bảng 3.360. Công thức bào chế viên nang cứng craton 333
Bảng 3.361. Nguyên liệu cho bào chế 50.000 viên nang Craton 333
Bảng 3.362. Kết quả thẩm định 3 lô sản xuất viên nang Craton giai đoạn trộn bột..... 335
Bảng 3.363. Kết quả thẩm định 3 lô sản xuất viên nang Craton giai đoạn đóng nang 335
Bảng 3.364. Kết quả thẩm định 3 lô sản xuất viên nang Craton giai đoạn đóng lọ..... 336
Bảng 3.365. Tổng hợp kết quả kiểm nghiệm 3 lô thẩm định 336
Bảng 3.366. Kết quả đánh giá độc tính cấp của bột nang craton trên chuột nhắt trắng theo đường uống (n=8)..... 337
Bảng 3.367 Ảnh hưởng của viên nang craton lên trọng lượng thỏ 337
Bảng 3.368. Ảnh hưởng của viên nang cratonđến số lượng hồng cầu ĐVTN..... 338
Bảng 3.369. Ảnh hưởng của viên nang cratonđến hàm lượng huyết sắc tố của thỏ nghiên cứu..... 338
Bảng 3.370. Ảnh hưởng của viên nang Craton đến số lượng bạch cầu của thỏ..... 338

Bảng 3.371. Ảnh hưởng của viên nang cratonđến số lượng tiểu cầu của thỏ 338
Bảng 3.372. Ảnh hưởng của viên nang craton lên hoạt độ enzym AST huyết tương thỏ 339
Bảng 3.373. Ảnh hưởng của viên nang craton lên hoạt độ enzym ALT huyết tương thỏ 339
Bảng 3.374. Ảnh hưởng của viên nang craton lên nồng độ Creatinin huyết tương thỏ 339
Bảng 3.375. Ảnh hưởng của viên nang craton lên nồng độ Urehuyết tương thỏ 339
Bảng 3.376. Ảnh hưởng của viên nang craton lên nồng độ bilirubin toàn phần (µmol/L, **X**± SD) 340
Bảng 3.377. Ảnh hưởng của viên nang craton lên nồng độ protein toàn phần (g/L, **X**± SD) 340
Bảng 3.378. Kết quả đánh giá mức độ suy giảm hoạt động vận động theo thang điểm của Clark 341
Bảng 3.379. 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 343
Bảng 3.380. Thành phần dược chất, tá dược trong các công thức khảo sát . 344
Bảng 3.381. Thành phần công thức khảo sát bào chế viên nang 345
Bảng 3.382. Kết quả đo độ rã của các công thức khảo sát 346
Bảng 3.383. Ảnh hưởng của thành phần công thức đến độ ẩm của viên nang 346
Bảng 3.384. Kết quả định lượng MF trong các công thức khảo sát 347
Bảng 3.385. Công thức bào chế viên nang cứng Chống say nóng coolsun.. 348
Bảng 3.386. Nguyên liệu cho bào chế 50.000 viên nang chống say nóng Coolsun 349
Bảng 3.387. Kết quả thẩm định 3 lô sản xuất bào chế viên nang Chống say nóng coolsun giai đoạn trộn bột 351
Bảng 3.388. Kết quả thẩm định 3 lô sản xuất bào chế viên nang Chống say nóng coolsun giai đoạn đóng nang 351
Bảng 3.389. Kết quả thẩm định 3 lô sản xuất bào chế viên nang Chống say nóng coolsun giai đoạn đóng lọ 352
Bảng 3.390. Kết quả đánh giá độc tính cấp của bột nang Coolsun trên chuột nhắt trắng theo đường uống (n=8) 352
Bảng 3.391. Ảnh hưởng của bột nang Coolsun đến trọng lượng thỏ 353
(kg, **X**± SD) 353

Bảng 3.392. Ảnh hưởng của viên nang Coolsun đến số lượng hồng cầu ĐVTN 353
Bảng 3.393. Ảnh hưởng của viên nang Coolsun đến hàm lượng huyết sắc tố (HST) của thỏ nghiên cứu (g/dL, **X**± SD) 353
Bảng 3.394. Ảnh hưởng của viên nang Coolsun đến số lượng bạch cầu của thỏ (× 10^9/dL, **X**± SD) 354
Bảng 3.395. Ảnh hưởng của viên nang Coolsun đến số lượng tiểu cầu của thỏ (x 10^9/dL, **X**± SD)..... 354
Bảng 3.396. Ảnh hưởng của viên nang Coolsun lên hoạt độ enzym AST huyết tương thỏ (IU/L, **X**± SD) 354
Bảng 3.397. Ảnh hưởng của viên nang Coolsun lên hoạt độ enzym ALT huyết tương thỏ (IU/L, **X**± SD) 354
Bảng 3.398. Ảnh hưởng của viên nang Coolsun lên nồng độ Creatinin huyết tương thỏ (µmol/L, **X**± SD)..... 355
Bảng 3.399. Ảnh hưởng của viên nang Coolsun lên nồng độ Ure huyết tương thỏ (µmol/L, **X**± SD) 355
Bảng 3.400. Ảnh hưởng của viên nang Coolsun lên nồng độ bilirubin toàn phần (µmol/L, **X**± SD)..... 355
Bảng 3.401. Ảnh hưởng của viên nang Coolsun lên nồng độ protein toàn phần (g/L, **X**± SD)..... 355
Bảng 3.402. Nhiệt độ trung tâm của chuột tại các thời điểm thí nghiệm..... 357
Bảng 3.403. Tần số tim của chuột tại một số thời điểm thí nghiệm..... 358
Bảng 3.404. Biến đổi một số chỉ số hồng cầu của chuột..... 360
Bảng 3.405. Biến đổi một số chỉ số bạch cầu của chuột 360
Bảng 3.406. Biến đổi một số chỉ số hóa sinh đánh giá chức năng gan 361
Bảng 3.407. Thời gian sống trung bình của chuột dưới tác động của gánh nặng nhiệt 362
Bảng 4.1. Tỷ lệ mắc một số bệnh ở khu vực Tây Nguyên so với cả nước... 433
Bảng 4.2. Các bệnh có tỷ lệ mắc cao nhất ở Khu vực Tây Nguyên..... 433 và cả nước 433

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1. Xu hướng thay đổi cơ cấu gánh nặng bệnh tính theo DALY, 1990-2012 5
Hình 1.2. Các yếu tố chi phối sức khỏe 9
Hình 1.3. Cơ chế tài chính y tế Việt Nam 22
Hình 1.4. Bản đồ hành chính khu vực Tây Nguyên 49
Hình 2.1. Bản đồ lưới trạm khu vực Tây Nguyên 54
Hình 2.2. Sơ đồ nghiên cứu mô hình bệnh 56
Hình 2.3. Sơ đồ thiết kế nghiên cứu dịch tễ bệnh sốt mò 63
Hình 2.4. Hình ảnh minh họa mô hình gây nhồi máu não 127
Hình 2.5. Bảng đục lỗ (Hole Board, Cat. No. 6650, Ugo Basile) dùng đánh giá năng lực thần kinh trên chuột nhắt trắng 129
Hình 3.1. Tình hình di cư ở các tỉnh Tây Nguyên 152
Hình 3.2. Quy mô số người nhập cư từ các tỉnh thành khác đến Tây Nguyên chia theo nhóm tuổi 153
Hình 3.3. Phân bố nhiệt độ trung bình ngày tại các trạm khu vực Tây Nguyên giai đoạn 2008-2018 156
Hình 3.4. Histogram nhiệt độ trung bình ngày tại Tây Nguyên giai đoạn 2008 - 2018 156
Hình 3.5. Biến thiên nhiệt độ trung bình năm tại các trạm khu vực Tây Nguyên giai đoạn 2008-2018 157
Hình 3.6. Tổng giờ nắng tháng khu vực Tây Nguyên giai đoạn 2008-2018 158
Hình 3.7. Bản đồ phân bố số ngày có nhiệt độ lớn hơn 35^0C khu vực Tây Nguyên 159
Hình 3.8. Hình tỷ lệ tử vong theo nhóm tuổi trong 3 năm 2016 đến 2018... 166
Hình 3.9. Phân bố của bệnh nhân sốt mò theo tháng 183
Hình 3.10. Số mắc/100.000 dân tại 4 tỉnh Tây Nguyên, 2009-2018 195
Hình 3.11. Số mắc SXHD trung bình theo tháng của 4 tỉnh, 2009-2018 196
Hình 3.12. Chỉ số DI trung bình theo tháng tại một số điểm giám sát 4 tỉnh Tây Nguyên (2017-2018) 206
Hình 3.13. Chỉ số BI trung bình theo tháng tại một số điểm giám sát 4 tỉnh Tây Nguyên (2017-2018) 207
Hình 3.14. Tỷ lệ tập trung bọ gậy tại Tp. Kon Tum, tỉnh Kon Tum (2017-2018) 207
Hình 3.15. Tỷ lệ tập trung bọ gậy tại Tp. Pleiku, tỉnh Gia Lai (2017-2018) 208

Hình 3.16. Tỷ lệ tập trung bọ gậy tại Tp. Buôn Ma Thuột, tỉnh Đắk Lắk.... 209
Hình 3.17. Tỷ lệ tập trung bọ gậy tại Thị xã Gia Nghĩa, Đắk Nông (2017-2018)..... 209
Hình 3.18. Cơ cấu ký sinh trùng sốt rét..... 211
Hình 3.19. Phân bố ký sinh trùng sốt rét theo nhóm tuổi..... 212
Hình 3.20. Phân bố ký sinh trùng sốt rét theo dân tộc..... 213
Hình 3.21. Diễn biến ký sinh trùng sốt rét theo mùa (n=1320)..... 214
Hình 3.22. Phân bố thành phần loài *Anopheles* khu vực biên giới Tây Nguyên 216
Hình 3.23. Phân bố *Anopheles* theo sinh cảnh ở khu vực biên giới Tây Nguyên 218
Hình 3.24. Hình dịch tễ các ca mắc não mô cầu ở người theo tháng giai đoạn 2008 – 2018, tại 4 tỉnh (n=35)..... 226
Hình 3.25. Phân bố bệnh nhân não mô cầu giai đoạn 2008 – 2018 theo nhóm tuổi (n=35)..... 227
Hình 3.26. Phân bố bệnh nhân não mô cầu giai đoạn 2008 – 2018 theo nhóm nghề nghiệp (n=35) 227
Hình 3.27. Ảnh hưởng của ngày nắng nóng > 35°C lên tổng số khám bệnh nói chung và theo tuổi, giới..... 230
Hình 3.28. Ảnh hưởng của ngày nắng nóng > 35^{0}C lên tỷ lệ khám/100.000 dân của các bệnh phổ biến..... 231
Hình 3.29. 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 233
Hình 3.30. Diễn biến côn trùng và lượng mưa theo các tháng..... 234
Hình 3.31. Sự thay đổi trạng thái nhiệt theo mức độ tăng thân nhiệt..... 244
Hình 3.32. Sự thay đổi chỉ số huyết áp tâm thu theo phân độ tăng huyết áp 246
Hình 3.33. Sự biến đổi điện giải đồ trước và sau vận động 249
Hình 3.34. Thông tin về Y tế thôn bản đang hoạt động tại khu vực biên giới Tây Nguyên..... 251
Hình 3.35. Giải pháp kết hợp quân - dân y trong phòng chống sốt rét tại xã Quảng Trực 271
Hình 3.36. Sơ đồ quy trình bào chế viên nang cứng KARDI Q10..... 280
Hình 3.37. Ảnh gan thỏ thực nghiệm (HE, 100X) 286
Hình 3.38. Ảnh mô bệnh học thận thỏ thực nghiệm (HE, 100X)..... 287
Hình 3.39. Ảnh lách thỏ thực nghiệm (HE, 100X)..... 287
Hình 3.40. Hình ảnh gan chuột thực nghiệm (HE, 100X)..... 302
Hình 3.41. Hình ảnh mô bệnh học thận chuột thực nghiệm (HE, 100X)..... 302

Hình 3.42. Hình ảnh lách chuột thực nghiệm (HE, 100X) 303
Hình 3.43. Cấu trúc mô bệnh học của gan chuột (Lô chứng sinh học) 307
Hình 3.44. Cấu trúc mô bệnh học của gan chuột (Lô gây độc, không trị) ... 308
Hình 3.45. Cấu trúc mô bệnh học của gan chuột (Lô gây độc + Eganin) 308
Hình 3.46. Cấu trúc mô bệnh học của gan chuột (Lô gây độc + Cao trà Cynakontum liều 1) 308
Hình 3.47. Cấu trúc mô bệnh học của gan chuột (Lô gây độc + Cao trà Cynakontum liều 2). 309
Hình 3.48. Quy trình sản xuất trà túi lọc Crakontum 311
Hình 3.49. Sơ đồ các giai đoạn bào chế viên nang Craton 334
Hình 3.50. Hình ảnh mô bệnh học gan thỏ (HE, 100X). 341
Hình 3.51. Hình ảnh mô bệnh học thận thỏ (HE, 100X). 341
Hình 3.52. Sơ đồ các giai đoạn bào chế viên nang Chống say nóng coolsun 349
Hình 3.53. Hình ảnh mô bệnh học gan thỏ (HE, 100X). 356
Hình 3.54. Hình ảnh mô bệnh học thận thỏ (HE, 100X). 357
Hình 3.55. Đồ thị thể hiện sự biến đổi về tần số tim của chuột trong thử nghiệm 358
Hình 3.56. Đồ thị thể hiện sự biến đổi huyết áp động mạch của chuột trong thử nghiệm 359
Hình 3.57. Đồ thị biểu diễn thời gian sống trung bình của chuột trong thử nghiệm 363
Hình 4. 1. Tỷ suất tử vong trẻ em dưới 5 tuổi theo vùng kinh tế - xã hội năm 2011 368

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tây Nguyên là vùng cao nguyên có nhiều dân tộc sinh sống. Đồng bào các dân tộc thiểu số khu vực Tây Nguyên sống ở 5 tỉnh: Kon Tum, Gia Lai, Đắk Lắk, Đắk Nông và Lâm Đồng, có những đặc điểm về kinh tế, xã hội, đời sống văn hóa tinh thần và phong tục tập quán... khác nhau. Sau hơn 30 năm đổi mới, tình hình kinh tế - xã hội của khu vực Tây nguyên đã có nhiều thay đổi. Đời sống người dân của các dân tộc sinh sống ở khu vực này có nhiều cải thiện đáng kể về tinh thần và vật chất. Tuy nhiên, tỷ lệ hộ nghèo ở Tây Nguyên vẫn cao do vị trí địa lý (vùng núi, vùng sâu, vùng xa), điều kiện canh tác không ổn định, chưa hoàn toàn theo kịp với cách làm ăn mới, nên đời sống kinh tế còn thấp. Thêm vào đó, trình độ dân trí nhìn chung còn thấp, môi trường sống có nhiều yếu tố bất lợi, người dân còn nhiều phong tục tập quán lạc hậu… đã tác động nhiều tới tình hình sức khoẻ của đồng bào các dân tộc ở khu vực này.

Về công tác chăm sóc sức khỏe nhân dân, mặc dù các tỉnh Tây Nguyên đã đạt được nhiều thành tích trong xây dựng mạng lưới y tế cơ sở (YTCS), khống chế các dịch bệnh truyền nhiễm và chất lượng dịch vụ khám chữa bệnh từng bước được nâng cao, bước đầu đáp ứng được nhu cầu chăm sóc sức khỏe (CSSK) cho người dân,…Tuy nhiên, khu vực Tây Nguyên còn gặp nhiều khó khăn về nhân lực y tế, cơ sở hạ tầng, trang thiết bị y tế (TTBYT)... Công tác quản lý y tế trên một số mặt còn bị hạn chế, chất lượng khám chữa bệnh ở vùng sâu, vùng xa còn nhiều bất cập, một số chính sách và giải pháp đã được đề xuất để tăng cường và đảm bảo công bằng trong CSSK chưa được thực hiện đầy đủ … Chính vì vậy nhiều chỉ số sức khỏe, đáp ứng dịch vụ CSSK cho người dân và nhiều chỉ số y tế khác của Tây Nguyên còn chậm cải thiện so với một số vùng khác và với mức chung của cả nước.

Toàn vùng biên giới Tây Nguyên có 28 xã và 12 huyện thuộc 4 tỉnh Kon Tum, Gia Lai, Đắk Lắk, Đắk Nông, có biên giới tiếp giáp với Lào và Campuchia. Trong đó có 530 km đường biên, gồm Lào 142 km, Campuchia 388 km. Đây là khu vực có điều kiện kinh tế - xã hội và giao thông đi lại khó khăn nhất của khu vực Tây Nguyên. Công tác đảm bảo sức khỏe cho đồng bào khu vực biên giới Tây Nguyên vẫn chủ yếu phụ thuộc vào y tế tuyến cơ sở, đặc biệt là y tế tuyến xã và y tế thôn bản (YTTB). 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 phong phú là cơ sở để sản xuất và phát triển các sản phẩm hàng hóa. 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, chuyển 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, phần nào khai thác các tiềm năng dược liệu vùng này, nâng cao thương hiệu các sản phẩm hiện có của 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 chuyển 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 1
TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM BỆNH, TỬ VONG VÀ NHU CẦU CHĂM SÓC SỨC KHỎE

1.1.1. Các nghiên cứu về đặc điểm bệnh, tình hình tử vong trên thế giới

Thực trạng sức khỏe, mô hình bệnh, tử vong của một vùng hay một quốc gia là vấn đề lớn, mang tính chiến lược. Trên thế giới, có nhiều phương pháp nghiên cứu về đặc điểm, mô hình bệnh ở một địa phương, có thể phân thành các nhóm:

+ Nghiên cứu đặc điểm, mô hình bệnh tại cộng đồng: thu thập thông tin bằng phỏng vấn, thu thập thông tin bằng khám lâm sàng, dựa trên các số liệu có sẵn (trạm y tế, cộng tác viên,…) và thường người ta kết hợp nhiều biện pháp để kết quả chính xác hơn. Nghiên cứu tại cộng đồng cho kết quả những bệnh nặng, cấp tính, tuy nhiên ước lượng thường thấp hơn thực tế do đây là các bệnh phải nhập viện để điều trị; tỷ lệ những bệnh nhiễm khuẩn và ký sinh trùng tương đối cao và phong phú ở các bệnh viện nhưng trên nghiên cứu tại cộng đồng tỷ lệ này lại rất thấp.

+ Nghiên cứu đặc điểm, mô hình bệnh trong bệnh viện: Dựa trên chẩn đoán ra viện và tử vong để nghiên cứu. Số liệu thu thập có độ tin cây cao hơn. Tuy nhiên, do cơ sở vật chất (CSVC) nên chỉ có thể tiếp nhận một số lượng bệnh nhân giới hạn, chủ yếu là khám bệnh kê đơn. Mặt khác hệ thống y tế tư nhân rất lớn tham gia KCB, vì vậy mô hình bệnh không phản ảnh đúng thực chất tình hình sức khoẻ của nhân dân.

+ Mô hình bệnh dựa trên gánh nặng bệnh của cộng đồng: Gánh nặng bệnh được đo lường bởi các chỉ số: Số năm cuộc sống điều chỉnh theo mức độ tàn tật (DALY – Disability Adjusted Life Years), số năm sống chung với bệnh (YLD – Years Lived with Disability) và số năm tiềm năng sống bị mất đi vì tử vong sớm (YLL – Year of Life Lost) [1].

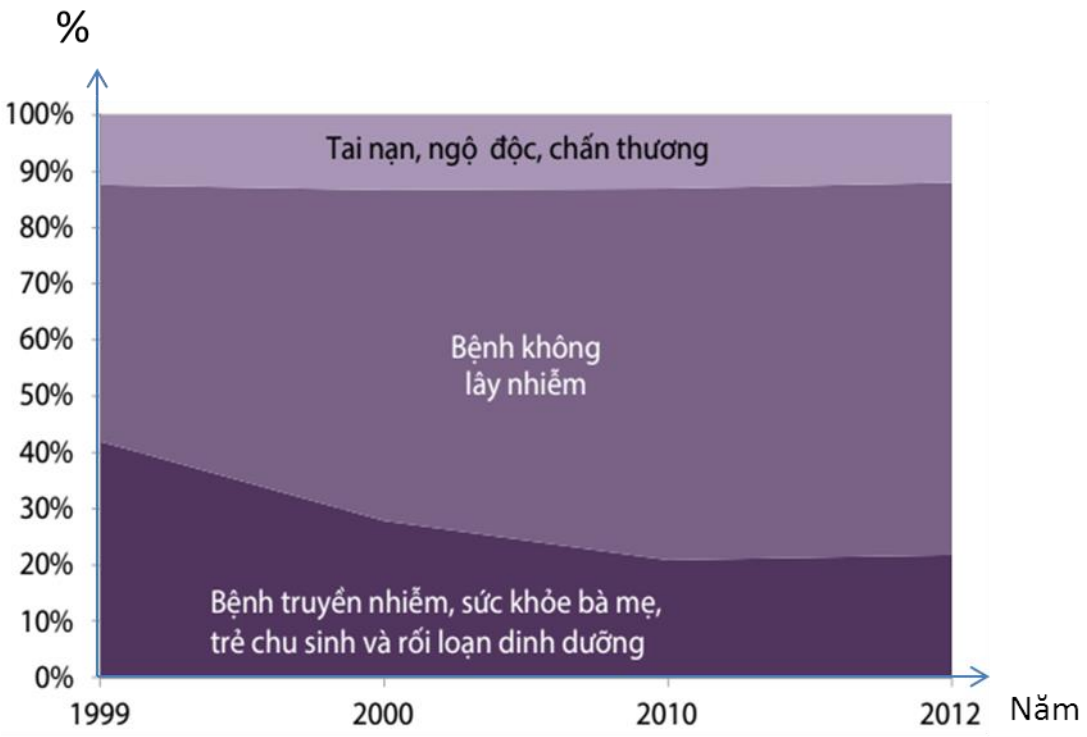
Những nghiên cứu về đặc điểm, mô hình bệnh và tình hình tử vong ở một số nước trên thế giới cho thấy: Nguyên nhân gây tử vong hàng đầu cho mọi lứa tuổi là nhồi máu cơ tim, bệnh mạch máu não, và nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới [2], [3]. Theo nghiên cứu năm 2013 về gánh nặng toàn cầu về bệnh thì 5 bệnh cấp tính hàng đầu là: Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, tiêu chảy cấp,

phơi nhiễm các chất hóa học, viêm tai giữa cấp tính, bệnh ngoài da do vi khuẩn [4].

Tạp chí The Lancet hàng năm đều công bố về gánh nặng bệnh toàn cầu và Văn phòng Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) khu vực Tây Thái Bình Dương hàng năm đều thống kê định kỳ về mô hình bệnh và tử vong nói chung cả 35 quốc gia và vùng lãnh thổ: YLD năm 2013 là 764.800.000 [4], YLD năm 2015 là 792.007.700 [5], YLL năm 2016 là 1.585.865.000 [6]... Điều này giúp cho việc nghiên cứu mô hình bệnh có hệ thống và dễ dàng so sánh giữa các quốc gia có thu nhập và đầu tư cho y tế khác nhau [7], [8].

1.1.2. Các nghiên cứu về đặc điểm bệnh, tình hình tử vong tại Việt Nam

Các số liệu thống kê, nghiên cứu cho thấy cơ cấu giữa 3 nhóm bệnh lây nhiễm, không lây nhiễm, và tai nạn, thương tích đã có sự thay đổi nhanh chóng trong vòng hơn 30 năm trở lại đây với sự gia tăng nhanh tỷ trọng của các bệnh không lây nhiễm (BKLN). Tình trạng này cùng với tỷ lệ mắc và tử vong do các bệnh truyền nhiễm vẫn đang ở mức cao tạo nên gánh nặng bệnh kép. Trong những năm tiếp theo, gánh nặng do các BKLN vẫn tiếp tục gia tăng và chiếm ưu thế trong tổng gánh nặng bệnh và tử vong chung. Sự thay đổi về cơ cấu gánh nặng bệnh và tử vong đòi hỏi hệ thống y tế cũng phải có những đáp ứng, thay đổi phù hợp cả về tổ chức bộ máy, chức năng nhiệm vụ và khả năng cung ứng dịch vụ [9]. Sự gia tăng tỷ trọng các BKLN trong số những trường hợp nhập viện và tử vong tại các cơ sở y tế được ghi nhận từ cuối những năm 1970. Theo số liệu thống kê từ các bệnh viện từ năm 1976 đến 2012, trong số bệnh nhân nhập viện hằng năm, tỷ lệ nhóm các bệnh lây nhiễm giảm từ 55,5% xuống còn 22,9% trong khi tỷ lệ của các BKLN tăng tương ứng từ 42,6% lên 66,3% và nhóm các bệnh do tai nạn, ngộ độc, chấn thương, tai nạn vẫn tiếp tục duy trì ở tỷ lệ trên 10%. Tỷ trọng BKLN bắt đầu tăng nhanh trong giai đoạn từ năm 1986 – 2006 và giữ nguyên từ năm 2006 trở lại đây [9]. Tỷ trọng bệnh lây nhiễm có xu hướng tăng nhẹ những năm gần đây. Xu hướng tương tự cũng được ghi nhận đối với cơ cấu nguyên nhân tử vong tại bệnh viện trong cùng kỳ. Xu hướng gia tăng và dần chiếm ưu thế của các BKLN trong cơ cấu gánh nặng bệnh và tử vong cũng được khẳng định trong các số liệu đánh giá gánh nặng bệnh và tử vong.



Hình 1.1. Xu hướng thay đổi cơ cấu gánh nặng bệnh tính theo DALY, 1990-2012

** Nguồn: Theo Bộ Y tế (2015) [9]*

Hình 1.1 cho thấy từ năm 1990, BKLN đã vượt qua bệnh lây nhiễm để chiếm tỷ trọng lớn nhất trong tổng gánh nặng bệnh tính theo số năm sống mất đi sau khi hiệu chỉnh theo mức độ tàn tật. Gánh nặng do các BKLN đã tăng từ 45,5% năm 1999 lên 58,7% năm 2000; 60,1% năm 2010 và 66,3% năm 2012 [9]. Sự gia tăng của các BKLN không chỉ gây nên gánh nặng về bệnh và kinh tế cho cả bản thân bệnh nhân và gia đình mà còn tạo nên gánh nặng cho hệ thống y tế cũng như toàn xã hội. Tác động của sự gia tăng gánh nặng bệnh do các BKLN ở Việt Nam càng cần được đặc biệt quan tâm do một số lý do sau: Nhận thức của người dân về BKLN còn hạn chế, tỷ lệ chưa được chẩn đoán và điều trị trong số bệnh nhân mắc các BKLN chủ yếu còn rất lớn. Ước tính có khoảng 25,1% người trưởng thành, tuổi từ 25 – 64 mắc tăng huyết áp nhưng chỉ 48,4 % trong số đó biết mình bị tăng huyết áp; 29,6% được điều trị và chỉ 10,7% đạt được huyết áp mục tiêu [10]. Tử vong do đột quỵ trong bệnh viện rất cao, chủ yếu do bệnh nhân không biết được tình trạng tăng huyết áp của bản thân hoặc biết nhưng không được điều trị đúng cách [11]. BKLN cũng gây nên gánh nặng tài chính cho cả các hộ gia đình nghèo. Tỷ số chênh về khả năng gặp chi phí thảm họa và nghèo hóa do chi phí y tế ở những hộ gia đình (HGĐ) có người mắc BKLN lần lượt cao hơn 3,2 và 2,3 lần so với hộ gia đình không có

người mắc bệnh [12]. Sự gia tăng gánh nặng bệnh của BKLN không chỉ gây nên gánh nặng kinh tế lớn cho xã hội mà còn đặt ra thách thức cho hệ thống y tế trong việc cung cấp các dịch vụ chăm sóc ngoại trú toàn diện, dài ngày. Hệ thống y tế, nhất là mạng lưới y tế cơ sở cần phải có những thay đổi tương ứng để đáp ứng với yêu cầu của gánh nặng bệnh. Đầu tư của Nhà nước cho công tác kiểm soát, phòng chống các BKLN chưa tương xứng với gánh nặng bệnh. Công tác kiểm soát, phòng chống các BKLN mới chỉ được đưa vào Chương trình mục tiêu y tế quốc gia từ năm 2006 với bệnh ung thư và 2011 với các bệnh khác (tăng huyết áp, đái tháo đường, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính). Chiến lược CSSK nhân dân giai đoạn 2011 – 2020 và các mục tiêu của Kế hoạch 5 năm ngành y tế giai đoạn 2011 – 2015 chủ yếu vẫn tập trung nhiều cho các bệnh lây nhiễm. Năng lực của hệ thống y tế, nhất là mạng lưới YTCS trong việc quản lý bệnh và các yếu tố nguy cơ BKLN, khả năng cung ứng các dịch vụ khám và điều trị BKLN còn hạn chế.

Mặc dù tỷ trọng gánh nặng bệnh và tử vong do các bệnh lây nhiễm đã giảm trong thời gian vừa qua, song số trường hợp tử vong và gánh nặng bệnh gây ra do các bệnh này vẫn ở mức cao. Năm 2012, các bệnh lây nhiễm gây ra 86.100 trường hợp tử vong (so với 97.700 trường hợp năm 2000) và gây ra 5,6 triệu DALY (so với 6,7 triệu năm 2000). Bên cạnh đó, các bệnh lây nhiễm hiện nay thường khó kiểm soát hơn và gây ra gánh nặng kinh tế lớn hơn trước đây vì chi phí điều trị cao hơn do tình trạng biến đổi khí hậu, thay đổi môi trường, tình trạng đề kháng với các loại thuốc, hoá chất, một số bệnh mới chưa có phương pháp điều trị, phòng ngừa đặc hiệu.

1.1.3. Các nghiên cứu về mô hình bệnh và tử vong tại khu vực Tây Nguyên và biên giới Tây Nguyên

Tây Nguyên là một vùng lãnh thổ có tầm quan trọng đặc biệt trên mọi phương diện, nên thu hút được sự quan tâm của đông đảo giới nghiên cứu trong suốt hơn một thế kỷ qua. Các nghiên cứu về Tây Nguyên đã được người Pháp thực hiện từ cuối thế kỷ XIX khá toàn diện, bài bản và chi tiết. Các nghiên cứu là cơ sở nền tảng cho việc triển khai nghiên cứu các dân tộc thiểu số ở Tây Nguyên, đặc biệt các nghiên cứu về nhân chủng học.

Tây Nguyên là vùng cao nguyên có nhiều dân tộc sinh sống. Đồng bào các dân tộc thiểu số khu vực Tây nguyên sống ở 5 tỉnh: Kon Tum, Gia Lai, Đắk Lắk, Đắk Nông và Lâm Đồng. Đây là các tỉnh vùng núi, vùng sâu, vùng xa, điều kiện canh tác không ổn định, đời sống kinh tế còn thấp, tỷ lệ hộ nghèo vẫn cao. Thêm vào đó, trình độ dân trí thấp, môi trường sống có nhiều yếu tố bất

lợi, người dân còn nhiều phong tục tập quán lạc hậu,... đã tác động nhiều tới tình hình sức khoẻ của đồng bào các dân tộc ở khu vực này.

Về công tác CSSK nhân dân, mặc dù các tỉnh Tây Nguyên đã đạt được nhiều thành tích trong xây dựng mạng lưới YTCS, khống chế các dịch bệnh truyền nhiễm và chất lượng dịch vụ KCB từng bước được nâng cao, bước đầu đáp ứng được nhu cầu KCB cho người dân,… Tuy nhiên, khu vực Tây Nguyên còn gặp nhiều khó khăn về nhân lực y tế, cơ sở hạ tầng, trang thiết bị y tế. Công tác quản lý y tế trên một số mặt còn bị hạn chế, chất lượng KCB ở vùng sâu, vùng xa còn nhiều bất cập, một số chính sách và giải pháp đã được đề xuất để tăng cường và đảm bảo công bằng trong KCB chưa được thực hiện đầy đủ,…Chính vì vậy nhiều chỉ số sức khỏe, đáp ứng dịch vụ CSSK cho người dân và nhiều chỉ số y tế khác của Tây Nguyên còn chậm cải thiện so với một số vùng khác và với mức chung của cả nước.

Số liệu thống kê của Bộ Y tế cho thấy tỷ suất chết trẻ em dưới 5 tuổi giảm từ 58‰ năm 1990, xuống 22,1‰ năm 2015. Tỷ suất chết trẻ em dưới 1 tuổi đã giảm từ 44,4‰ vào năm 1990 xuống còn 14,7‰ năm 2015 [13]. Đối với địa bàn Tây nguyên, tỷ suất chết trẻ em dưới 1 tuổi còn cao và giảm chậm từ 28,8‰ năm 2005 xuống 25,9‰ năm 2014 [14].

Tỷ lệ suy dinh dưỡng (SDD) trẻ em dưới 5 tuổi (cân nặng theo tuổi) là một trong những chỉ tiêu sức khỏe quan trọng. Mức chênh lệch giữa các vùng miền được thể hiện ở tỷ lệ SDD ở trẻ dưới 5 tuổi. SDD cân nặng theo tuổi ở Tây Nguyên năm 2014 là 22,6%, trong khi ở đồng bằng sông Hồng là 10,2%, ở Đông Nam Bộ là 8,4% [14].

Tại địa bàn Tây Nguyên, tình trạng sức khỏe của nhân dân trong những năm gần đây được cải thiện đáng kể, tần suất mắc bệnh giảm nhưng tỷ lệ mắc và chết ở một số bệnh còn cao. Các bệnh truyền nhiễm như tả, thương hàn, dịch hạch,… đã được khống chế, một số bệnh trước đây thường gây thành dịch nay đã giảm nhiều, tuy nhiên vẫn còn mắc ở mức cao. Với việc xác định tầm quan trọng chiến lược của địa bàn Tây Nguyên, ngay sau khi thống nhất đất nước, Việt Nam đã bắt tay vào việc xây dựng kế hoạch phát triển Tây Nguyên gắn với các Chương trình phát triển kinh tế - xã hội của cả nước; tiếp đến xây dựng các chương trình khảo sát, nghiên cứu về Tây Nguyên, thúc đẩy sự phát triển của Tây Nguyên đáp ứng yêu cầu của các giai đoạn lịch sử. Nhiều chương trình như: Chương trình Tây Nguyên 1, Tây Nguyên 2, và đặc biệt là Chương trình khoa học trọng điểm cấp nhà nước "Khoa học và Công nghệ phục vụ phát triển kinh tế - xã hội vùng Tây Nguyên – mã số KHCN-TN3/11-15" (gọi tắt là *Chương trình Tây Nguyên 3*) cho thấy quan điểm nhất quán của Đảng và Nhà nước trong

việc phát triển Tây Nguyên. Tuy nhiên trên thực tế, hiện nay Chương trình còn chưa nhiều các nghiên cứu về thực trạng sức khỏe của cộng đồng các dân tộc Tây nguyên một cách hệ thống và cập nhật.

Để có được những cơ sở khoa học và thực tiễn cho việc đề xuất các chiến lược, giải pháp can thiệp,…cải thiện điều kiện môi trường sống, cải thiện và nâng cao chất lượng CSSK của mạng lưới y tế,...nhằm không ngừng bảo vệ và chăm sóc đồng bào các dân tộc Tây Nguyên, rất cần có những nghiên cứu tổng hợp.

Các nghiên cứu gần đây cho thấy: Do những đặc điểm riêng biệt về môi trường tự nhiên, các yếu tố kinh tế - xã hội và những đặc điểm sinh học (chủng tộc, di truyền,...), mô hình bệnh vùng Tây Nguyên cũng có những nét đặc thù riêng so với các vùng khác cũng như so với số liệu chung của cả nước.

Bảng 1.1. Tỷ lệ mắc một số bệnh ở khu vực Tây Nguyên so với cả nước

STT	Tên bệnh	Tỷ lệ mắc (%)	
		Tây Nguyên	Cả nước
1	Bệnh nhiễm khuẩn và ký sinh trùng	9,28	8,70
2	Khối u	3,20	3,26
3	Bệnh máu, cơ quan tạo máu, miễn dịch	0,74	0,55
4	Nội tiết-dinh dưỡng-chuyển hoá	1,16	1,84
5	Rối loạn tâm thần và hành vi	0,54	0,69
6	Bệnh của hệ thần kinh	1,98	2,49
7	Bệnh mắt	0,74	2,23
8	Bệnh tai và xương chũm	1,21	1,43
9	Bệnh hệ tuần hoàn	5,95	10,46
10	Bệnh hệ hô hấp	17,88	17,27
11	Bệnh hệ tiêu hoá	8,65	9,70
12	Bệnh của da và mô dưới da	1,06	1,41
13	Bệnh cơ xương khớp và mô liên kết	3,88	3,85
14	Bệnh hệ tiết niệu, sinh dục	3,80	6,54
15	Chửa đẻ và sau đẻ	15,88	13,22
16	Bệnh trong thời kỳ chu sinh	1,71	1,85
17	Dị dạng bẩm sinh và bất thường nhiễm sắc thể	0,16	0,41

** Nguồn: Theo Bộ Y tế (2014) [14].*

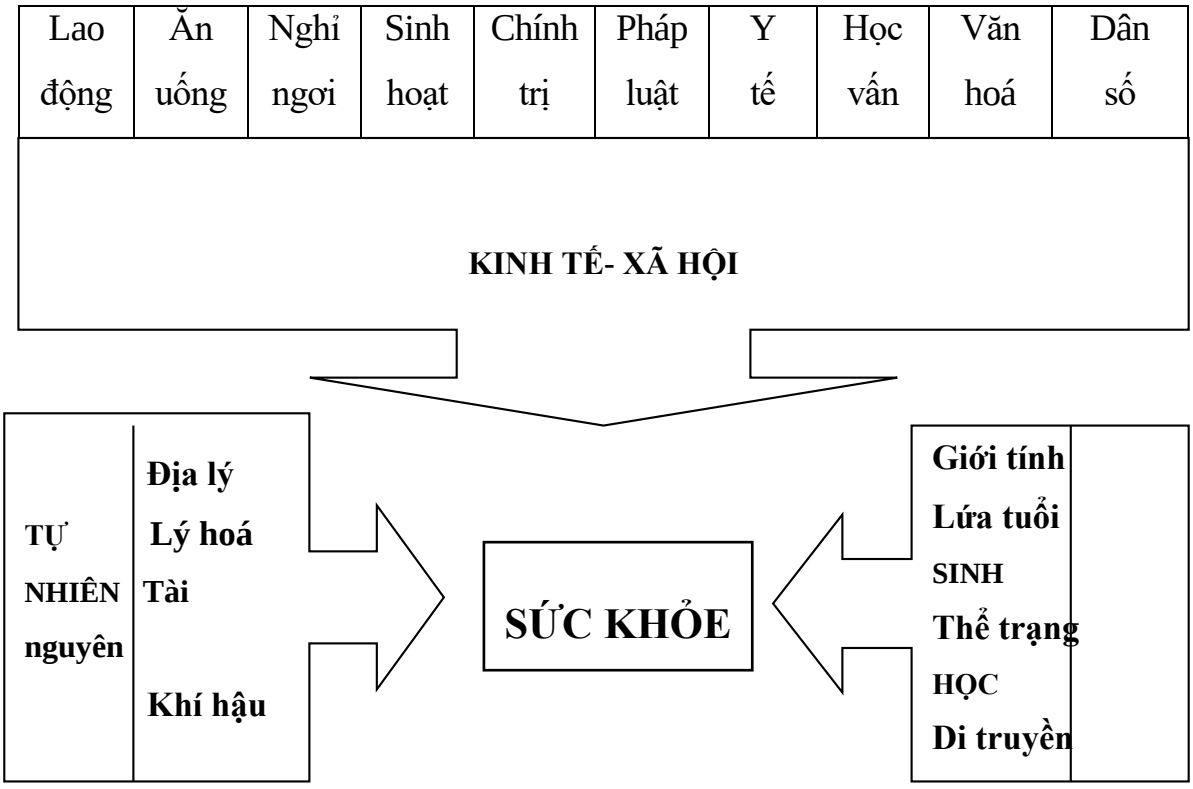
Trên đây là mô hình bệnh (đối với một số bệnh chính) ở khu vực Tây Nguyên và cả nước. Những số liệu này của người dân khu vực Tây Nguyên hiện nay cần được nghiên cứu để làm cơ sở cho việc đề ra các giải pháp phòng chống hữu hiệu.

Bảng 1.2. Các bệnh có tỷ lệ mắc cao nhất ở Khu vực Tây Nguyên và cả nước

Mã	Tên bệnh	Tỷ lệ trên 100.000 dân	
		Tây Nguyên	Cả nước
169	Các bệnh viêm phổi	415	561
165	Viêm họng/amidan cấp	569	482
281	Các tổn thương khác do chấn thương xác định ở nhiều nơi	338	386
184	Viêm dạ dày và tá tràng	155	345
170	Viêm phế quản và viêm tiểu phế quản cấp	226	338
005	Tiêu chảy, viêm dạ dày, ruột non có nguồn gốc nhiễm khuẩn	206	231
206	Bệnh khác của cột sống	166	181

** Nguồn: Theo Bộ Y tế (2014) [14]*

Có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến sức khỏe và bệnh bởi "Sức khoẻ là một trạng thái hoàn toàn thoải mái về thể chất, tinh thần và xã hội chứ không phải chỉ là tình trạng không có bệnh hoặc tật nguyền" (WHO): các nhóm yếu tố tự nhiên, sinh hoạt và xã hội:



Hình 1.2. Các yếu tố chi phối sức khỏe

** Nguồn: Theo Fiedler J.L. (1981) [15]*

Đến nay đã có rất nhiều nghiên cứu về mô hình bệnh, tình hình sức khoẻ, các yếu tố vệ sinh môi trường và các giải pháp khắc phục ở những khu vực và nhóm dân cư khác nhau trên phạm vi cả nước. Kết quả nghiên cứu đã có những đóng góp khoa học và thực tiễn có giá trị, góp phần đề ra các biện pháp khả thi để cải thiện môi trường và nâng cao sức khoẻ cộng đồng. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu nào đề cập riêng tới mô hình bệnh và các yếu tố ảnh hưởng của đồng bào các dân tộc khu vực biên giới Tây Nguyên. Do vậy, việc nghiên cứu mô hình bệnh khu vực biên giới Tây Nguyên là rất cần thiết.

1.1.4. Nhu cầu chăm sóc sức khỏe

1.1.4.1. Nhu cầu chăm sóc sức khỏe

Việt Nam đã đạt được những thành tựu rất đáng khích lệ và được cộng đồng quốc tế đánh giá cao trong CSSK so với mức thu nhập bình quân đầu người. Các chỉ số cơ bản như tuổi thọ trung bình của người dân, tỷ lệ tử vong trẻ em dưới 5 tuổi đều tốt hơn các nước có mức thu nhập bình quân đầu người tương đương hoặc thậm chí cao hơn [16]. Các chỉ số về Mục tiêu phát triển thiên niên kỷ trong lĩnh vực y tế Việt Nam cũng đã và đang đạt được một cách ấn tượng, như giảm tỷ lệ SDD ở trẻ em dưới 5 tuổi, giảm tỷ lệ tử vong ở trẻ em dưới 5 tuổi, giảm tỷ lệ chết mẹ, tăng tuổi thọ [17],...

Mô hình bệnh ở Việt Nam đang có những thay đổi và chuyển biến rõ rệt [17]. Người dân ở những huyện nghèo, khó khăn đang phải gánh chịu một gánh nặng bệnh kép đó là gánh nặng về các bệnh truyền nhiễm, thiếu hụt dinh dưỡng, tử vong trẻ em và các điều kiện liên quan đến sức khỏe bà mẹ còn rất lớn thì các bệnh không lây nhiễm cũng đang gia tăng góp phần làm tăng hơn gánh nặng bệnh vốn đã nặng nề ở các vùng nông thôn nghèo [17]. Bệnh không lây nhiễm chiếm tỷ trọng 44% trong cơ cấu nguyên nhân tử vong tại vùng nông thôn năm 2002. Tỷ lệ tai nạn giao thông ở các vùng nông thôn đang gia tăng. Nhìn chung người dân vùng nông thôn, đặc biệt là những vùng nghèo có nhu cầu KCB cao.

Mặt khác, ngày nay cùng với điều kiện phát triển kinh tế - xã hội của đất nước, người dân đã có ý thức hơn trong việc CSSK cho bản thân và gia đình, khi gia đình có người bệnh là họ lo lắng và đi KCB bằng hình thức này hay hình thức khác (mua thuốc điều trị, đến Trạm Y tế xã, đến phòng khám tư, đến bệnh viện huyện, bệnh viện tỉnh, bệnh viện tư nhân,...) tùy theo điều kiện của mỗi hộ gia đình. Như vậy là nhu cầu CSSK của nhân dân trong những năm gần đây ngày càng gia tăng, làm cho tình trạng quá tải các bệnh viện, nhất là các

bệnh viện chuyên khoa tuyến trung ương ngày càng trầm trọng. Ở Tây Nguyên năm 2014, tổng số lần khám bệnh ở Tây Nguyên là 9.638.089 lượt, số điều trị nội trú là 640.316 lượt, số điều trị ngoại trú là 636.673 lượt, tổng số ngày điều trị nội trú là 3.392.990 lượt [14].

+ Hành vi sử dụng dịch vụ CSSK:

Khi bị ốm, tùy thuộc vào mức độ nặng nhẹ của bệnh và các điều kiện liên quan như mức sống, mức thu nhập của gia đình, trình độ văn hóa, tập quán, điều kiện địa lý,... nhìn chung có 03 khả năng xảy ra đó là: không điều trị gì, tự điều trị và đi KCB. Tỷ lệ sử dụng dịch vụ y tế (DVYT) gồm cả khám và điều trị nội trú, ngoại trú và tự mua thuốc về chữa phản ánh khả năng tiếp cận, tức là về mặt địa lý, tài chính, văn hóa,... có tới được cơ sở y tế để sử dụng. Loại DVYT được sử dụng nhiều nhất rõ ràng là mua thuốc về tự chữa, dịch vụ nội trú được sử dụng tương đối ít.

+ Tự mua thuốc về chữa:

Tự mua thuốc về chữa là hiện tượng phổ biến ở Việt Nam. Trong khi tỷ lệ các đợt ốm không điều trị không cao, thì ngược lại tỷ lệ các đợt ốm tự mua thuốc về chữa lại khá lớn. Tự mua thuốc về chữa là những đợt ốm mà bệnh nhân tự đến mua thuốc không qua khám. Tự mua thuốc về chữa có thể phù hợp trong trường hợp bệnh nhẹ, và có biết về những loại thuốc thông dụng như thuốc hạ sốt Paracetamol hoặc một số thuốc cảm. Theo kết quả Điều tra Y tế quốc gia cho thấy tỷ lệ các đợt ốm tự mua thuốc về chữa của cả nước là 73% (tự mua thuốc ở các điểm bán thuốc về nhà tự điều trị bệnh) [18]. Trong các bệnh thuộc loại chấn thương có tỷ lệ tự mua thuốc về chữa thấp nhất trong khi các bệnh cấp tính là cao nhất. Mức độ bệnh càng nhẹ càng có khả năng người ốm tự mua thuốc về chữa không qua khám bệnh. Tự điều trị nếu không có sự hiểu biết về chuyên môn y tế thì nguy cơ có hại như sai sót trong tự chẩn đoán và điều trị, thiếu hiểu biết về những cách điều trị khác, lạm dụng thuốc do sử dụng sai thuốc, sai liều dùng, nguy cơ tương tác thuốc, dị ứng thuốc,... và đặc biệt là một nguyên nhân quan trọng đã dẫn đến kháng thuốc rộng rãi trong cộng đồng [19], mặc dù đã có những quy chế cụ thể và các kế hoạch quốc gia về sử dụng thuốc [20], [21], [22]. Hiện tượng tự điều trị, tự mua thuốc về chữa tương đối phổ biến ở Việt Nam có thể vì nhanh, thuận tiện, không phải mất thời gian đi khám và điều trị và cũng có thể do chưa quản lý chặt chẽ về kê đơn bán thuốc. Trong các loại lý do dẫn đến tự mua thuốc về chữa thì lý do kinh tế thay đổi mạnh nhất theo các đặc trưng của kinh tế - xã hội, theo các vùng. Tỷ lệ tự mua

thuốc về chữa vì lý do kinh tế của các hộ gia đình có chủ hộ là người dân tộc ở miền Nam và miền Trung/Tây Nguyên đều rất cao với các tỷ lệ tương ứng là 24% và 25%, cao gấp hơn 4 lần so với các chủ hộ là người dân tộc Kinh/Hoa (6%). Sự khác nhau trong tỷ lệ người ốm tự mua thuốc về chữa giữa các nhóm dân tộc có sự khác biệt lớn. Trong khi tỷ lệ đợt ốm tự mua thuốc về chữa của các chủ hộ gia đình là người dân tộc thuộc miền Trung và Tây Nguyên chỉ có 49% thì tỷ lệ này của các hộ có chủ hộ là người dân tộc miền Nam tới 77% (cao gấp 1,6 lần).

+ Đi khám chữa bệnh:

Đi KCB khi ốm đau là cách xử trí tích cực nhất. Có nhiều hình thức và mức độ để có thể tiếp cận và sử dụng dịch vụ KCB. Gần với người dân nhất là y tế thôn bản. Mặc dù YTTB là tuyến thấp nhất, gần với người dân nhất nhưng mức độ tiếp xúc của các hộ gia đình với Nhân viên YTTB không cao. Kết quả Điều tra Y tế quốc gia cho thấy tỷ lệ hộ có tiếp xúc với nhân viên YTTB trong 4 tuần giữa 2 lần phỏng vấn trong cả nước cũng chỉ có 1,8%. Những người có trình độ học vấn và mức sống thấp là người tiếp xúc với nhân viên YTTB nhiều nhất. Các số liệu điều tra cho thấy, có trên một nửa (57,1%) số người không phải mất tiền khi sử dụng nhân viên YTTB [20].

Người dân nghèo ít có cơ hội tiếp cận và sử dụng các dịch vụ KCB chất lượng cao so với người giàu. Người dân nghèo, người dân nông thôn có xu hướng sử dụng dịch vụ KCB nội trú tại Trạm Y tế xã, phòng khám đa khoa khu vực (PKĐKKV) và bệnh viện huyện; trong khi nhóm người giàu, người dân thành thị có xu hướng sử dụng dịch vụ KCB nội trú tại bệnh viện huyện, bệnh viện tỉnh và trung ương (tuyến y tế với kỹ thuật y tế cao và có chất lượng hơn). Bệnh viện huyện là nơi người dân nghèo, nông thôn sử dụng dịch vụ KCB nội trú nhiều nhất.

1.1.4.2. Một số yếu tố liên quan đến tiếp cận và sử dụng dịch vụ chăm sóc sức khỏe

+ Điều kiện kinh tế:

Điều kiện kinh tế có ảnh hưởng rất lớn và quyết định đến rất nhiều các lĩnh vực đời sống, kinh tế, chính trị, xã hội, trong đó có CSSK. Thông thường người càng nghèo thì càng hạn chế đến với cơ sở y tế. Nếu một hộ gia đình có thu nhập cao người ta sẽ dễ quyết định đi KCB, kể cả nơi xa nhà nhất, nhưng có chất lượng tốt nhất. Ngược lại, những người nghèo thường có xu hướng tự chữa ở nhà hoặc hạn chế chi phí bằng cách đến thầy thuốc gần nhà hỏi, khám,

mua thuốc để giảm bớt các khoản chi cho đi lại, ăn, uống, người chăm sóc, hạn chế đến cơ sở y tế có chất lượng cao, thu phí cao [23].

Khả năng tiếp cận các dịch vụ CSSK của người nghèo thường khó khăn hơn người giàu, nhất là về kinh phí. Lý do không đến bệnh viện giữa 2 nhóm giàu và nghèo là có sự khác biệt, trong đó lý do chủ yếu mà nhóm người nghèo đưa ra là không đủ tiền trong khi không có người giàu nào đưa ra lý do này cả. Cũng vì chính vì lý do kinh phí mà nhóm người nghèo cho là chữa ở y tế tư nhân và ở xã là tiện hơn đi bệnh viện. Như vậy, điều kiện kinh tế là một trong những rào cản lớn ảnh hưởng đến việc tiếp cận và sử dụng dịch vụ CSSK của người dân, đặc biệt là những người nghèo, cận nghèo [23].

+ Bảo hiểm Y tế:

BHYT được áp dụng trong lĩnh vực CSSK, không vì mục đích lợi nhuận, do Nhà nước tổ chức thực hiện. Bản chất của BHYT dựa trên nguyên lý tập hợp và chia sẻ rủi ro về sức khỏe, bệnh. Khi ốm đau hay tai nạn thường chỉ là một sự kiện bất ngờ và không dự đoán trước được. BHYT sẽ giúp giảm rủi ro và tăng sự bảo vệ về tài chính đối với mỗi cá nhân đứng trước nguy cơ tổn thất về tài chính do ốm đau, bệnh [23]. Mức độ chia sẻ rủi ro của hệ thống tài chính y tế càng lớn thì người dân càng giảm bớt gắng nặng tài chính do nguy cơ ốm đau và càng dễ tiếp cận được các dịch vụ CSSK khi cần thiết. Khi ốm đau phải sử dụng các DVYT, các cá nhân tham gia BHYT sẽ được chi trả, đền bù các chi phí phát sinh. Mức độ chi trả do cơ quan bảo hiểm quy định dựa trên mức đóng BHYT của mỗi cá nhân và sự tính toán về khả năng hay tần suất xuất hiện nguy cơ ốm đau của mỗi cá thể [23].

Chính sách của Nhà nước về BHYT [24]: Nhà nước đóng hoặc hỗ trợ tiền đóng BHYT cho người có công với cách mạng và một số nhóm đối tượng xã hội; Nhà nước có chính sách ưu đãi đối với hoạt động đầu tư từ quỹ BHYT để bảo toàn và tăng trưởng quỹ. Nguồn thu của quỹ và số tiền sinh lời từ hoạt động đầu tư từ quỹ BHYT được miễn thuế; Nhà nước tạo điều kiện để tổ chức, cá nhân tham gia BHYT hoặc đóng BHYT cho các nhóm đối tượng.

Ở Việt Nam BHYT tư nhân cũng đã bắt đầu phát triển, đây là một hình thức BHYT tự nguyện, với mức chi phí tham gia được xác định theo nguy cơ sức khỏe của mỗi cá nhân do một tổ chức có tư cách pháp nhân không thuộc Nhà nước điều hành theo phương thức vì lợi nhuận hoặc không vì lợi nhuận [23]. BHYT tư nhân có thể có ba chức năng bao gồm: Thứ nhất là thay thế cho BHYT

xã hội bắt buộc; thứ hai là cung cấp thêm các gói quyền lợi nằm ngoài gói quyền lợi của BHYT xã hội và thứ ba là bổ sung các dịch vụ tiện lợi.

Trong xu thế vận động của các nước thành viên hướng tới mục tiêu CSSK toàn dân, WHO đã khuyến cáo các nước cần tăng cường các cơ chế tài chính chi trả trước và giảm các hình thức chi trả trực tiếp qua phí dịch vụ. Nhiều nghiên cứu cũng đã chỉ rõ phí dịch vụ có ảnh hưởng tiêu cực, hạn chế khả năng tiếp cận và sử dụng DVYT của người dân, đặc biệt là người nghèo. Hệ thống tài chính y tế dựa vào thuế hoặc BHYT xã hội được xem là nguyên tắc cơ bản để đảm bảo tiếp cận y tế khi có nhu cầu và sự bảo vệ về tài chính khi ốm đau [22].

Lào và Campuchia là hai nước nghèo, chủ yếu dựa vào quỹ công bằng y tế, được hình thành do các nhà tài trợ, để tiếp cận người nghèo, và trong việc mở rộng chương trình ra phạm vi quốc gia đang có hai thách thức lớn, đó là đảm bảo sử dụng quỹ đúng mục đích và xác định đối tượng nghèo đúng tiêu chuẩn. Ngoại trừ Malaysia, BHYT ở Thái lan, Philippin, Indonesia và Việt Nam có nguồn thu từ lương và được sử dụng chủ yếu cho những người lao động trong khu vực chính thức [25] với các kết quả đầu ra khác nhau về mặt bảo vệ tài chính ở mỗi nước [26]. Các phương thức chi trả khác nhau có tác động khác nhau đến hành vi của người cung cấp dịch vụ và khả năng bảo vệ tài chính. Hai phương pháp nhằm bảo vệ tài chính cho người không nghèo nằm ngoài khu vực lao động chính thức là mô hình đảm bảo tài chính dựa vào thuế và cơ chế cùng tham gia, với các khả năng để đạt được độ bao phủ toàn dân một cách nhanh chóng khác nhau "Không gian tài khóa" [27] và huy động đóng góp từ lương đều rất quan trọng trong việc nâng cao tính bảo vệ tài chính. Mở rộng độ bao phủ các dịch vụ có chất lượng và đảm bảo nguồn nhân lực phù hợp cũng là điều quan trọng để đạt được bao phủ toàn dân. Bởi cải cách tài chính y tế rất phức tạp và đòi hỏi nhiều thành phần tham gia, năng lực của tổ chức trong việc hình thành bằng chứng và thông tin cho chính sách là rất cần thiết và nên được đẩy mạnh.

Việt Nam đang xây dựng lộ trình tiến tới BHYT toàn dân, và mong muốn thực hiện cả chiều rộng, chiều sâu, chiều cao theo quan điểm của WHO về BHYT toàn dân [28]. Thực hiện được BHYT toàn dân, sẽ giúp cho người dân được tăng cường tiếp cận và sử dụng dịch vụ CSSK, người dân có thẻ BHYT tránh được các rủi ro bị đói nghèo do không có khả năng chi trả khi bị ốm đau

phải nằm bệnh viện điều trị, đặc biệt BHYT có ý nghĩa và quan trọng đối với các đối tượng nghèo, khó khăn khi ốm đau sử dụng các dịch vụ CSSK.

+ Chi phí khám chữa bệnh:

Nhìn chung mức chi phí cho KCB là rất cao, kết quả Điều tra Y tế quốc gia giai đoạn 2001-2002 chi phí bình quân một lượt điều trị nội trú đối với người dân vùng nông thôn là 751 nghìn đồng, ở thành thị mức chi phí này cao gấp 2,7 lần, mỗi loại bệnh có mức chi phí khác nhau [17]. Chi phí KCB gia tăng là yếu tố ảnh hưởng, cản trở đến tiếp cận và sử dụng dịch vụ CSSK của người dân, nhất là đối tượng nghèo, cận nghèo.

- Chất lượng và giá dịch vụ khám chữa bệnh:

Chất lượng dịch vụ KCB cũng ảnh hưởng đến sử dụng dịch vụ, cùng một giá cả dịch vụ, sự cải thiện chất lượng dịch vụ sẽ giúp tăng việc sử dụng dịch vụ KCB và ngược lại, những cơ sở y tế có chất lượng dịch vụ KCB bị người dân đánh giá là kém thì tỷ lệ sử dụng dịch vụ đó sẽ thấp. Yếu tố này đi ngược lại lợi ích của người nghèo vì ở hầu hết các nước, so với người giàu thì người nghèo chỉ có đủ điều kiện tiếp cận với những dịch vụ KCB có chất lượng thấp hơn. Chất lượng dịch vụ KCB được đo bởi sự thỏa mãn nhu cầu của người bệnh. Nếu một dịch vụ KCB vì lý do nào đó mà không được nhu cầu chấp nhận thì phải bị coi là có chất lượng kém, cho dù nó được thực hiện bởi những thiết bị y tế hiện đại, bác sĩ có trình độ chuyên môn cao. Đây là một kết luận then chốt và là cơ sở để các nhà chất lượng định ra chính sách, chiến lược nâng cao chất lượng DVYT của mình [29].

Giá dịch vụ CSSK là vấn đề rất quan trọng, ảnh hưởng lớn trong tiếp cận và sử dụng dịch vụ CSSK của người dân. Giá dịch vụ CSSK càng cao thì nhu cầu đối với dịch vụ đó càng thấp. Chi phí cho y tế cao là một trong những nguyên nhân khiến người dân nghèo khó tiếp cận và sử dụng dịch vụ CSSK. Tỷ lệ sử dụng dịch vụ của người nghèo thấp hơn người giàu vì giá những dịch vụ mà họ phải chi trả là cao so với thu nhập. Giá viện phí càng tăng cao, người nghèo càng khó tiếp cận với các dịch vụ KCB vì không có khả năng chi trả, như vậy tình trạng mất công bằng trong CSSK càng gia tăng. Toàn bộ chi phí dịch vụ mà người sử dụng phải trả không chỉ gồm những khoản phí chính thức do cơ sở y tế quy định mà còn cả chi phí cho mua thêm thuốc men, các đồ dùng y tế và cả các khoản chi phí không chính thức cho người cung cấp dịch vụ.

- Điều kiện địa lý:

Tiếp cận về địa lý là khoảng cách tới các cơ sở y tế và ảnh hưởng của nó tới việc sử dụng các cơ sở y tế, nó còn được đo bằng cả phương tiện và thời gian đến cơ sở y tế đó.

Nhóm yếu tố về khoảng cách từ nơi ở đến cơ sở y tế: nhóm này không chỉ bao gồm khoảng cách đường đi mà còn chất lượng đường xá, phương tiện giao thông thông thường và các biến động vào thời tiết, mùa. Tổng hợp lại có thể đo thời gian đi bằng phương tiện thông thường từ nhà tới cơ sở y tế (càng tốn thời gian để đi đến cơ sở y tế, càng khó tới đó và sự tiếp cận về khoảng cách càng thấp).

Xét về khía cạnh điều kiện kinh tế cùng với yếu tố địa lý: khoảng cách ở xa, rất xa các cơ sở y tế thì việc đi lại của các HGĐ nghèo là vấn đề rất lớn, rất khó khăn, họ không có đủ tiền để chi trả cho các chi phí đi lại đến cơ sở y tế để KCB mặc dù chỉ với phương tiện đi lại thông thường. Ngược lại với các HGĐ giàu có thì khoảng cách địa lý ở xa, thậm chí rất xa các cơ sở y tế nhưng khoảng cách hầu như không ảnh hưởng nhiều tới việc quyết định đến cơ sở y tế để KCB, bao gồm cả cơ sở y tế ở xa như tuyến trung ương. Họ sẵn sàng sử dụng các phương tiện giao thông nhanh và hiện đại máy bay, ô tô để đi KCB nơi cung cấp dịch vụ CSSK tốt nhất cho họ.

Hiện nay, người dân sinh sống ở vùng nghèo, vùng sâu, vùng xa, vùng miền núi đi lại rất khó khăn, họ bị hạn chế trong việc tiếp cận với các cơ sở y tế do cả nguyên nhân về mặt địa lý là xa cơ sở y tế, đường giao thông không thuận lợi và cả nguyên nhân về kinh tế là nghèo không có phương tiện đi lại nhanh và hiện đại, đã là rào cản ảnh hưởng đến tiếp cận và sử dụng dịch vụ CSSK của người dân tại các cơ sở y tế, ngay cả với tuyến gần nhất là y tế huyện, xã.

+ Tiếp cận về văn hoá, lối sống:

Tiếp cận về văn hoá như là tập quán, ngôn ngữ hoặc thái độ giao tiếp,... ảnh hưởng đến sử dụng dịch vụ CSSK. Người dân không đi KCB khi bị ốm đau mà thay vào đó là cúng bái, đó là tập quán còn tồn tại một ở số dân tộc thiểu số các tỉnh miền núi phía Bắc và Tây Nguyên. Do tập quán và do trình độ văn hoá thấp mà một bộ phận dân cư như phụ nữ dân tộc thiểu số không có thói quen đến khám thai và đẻ tại cơ sở y tế vẫn còn tồn tại nhiều ở các tỉnh Tây Nguyên. Tỷ lệ phụ nữ có thai của xã đẻ tại cơ sở y tế thấp. Tập quán sống di cư ở rừng sâu, không có điều kiện chăm lo đến sức khoẻ và cũng gây rất nhiều khó khăn cho cán bộ y tế (CBYT) trong việc tuyên truyền vận động sinh đẻ kế

hoạch, tiêm chủng cho trẻ em. Vì tập quán sống vùng sâu, vùng xa có xã tỷ lệ tiêm chủng đạt thấp.

Trình độ, học vấn là một trong những yếu tố quan trọng tác động đến sức khỏe con người, là điều kiện cần thiết để nâng cao kiến thức và kỹ năng tự bảo vệ và nâng cao sức khỏe của mỗi người và cộng đồng. Các cộng đồng, các khu dân cư có trình độ học vấn cao thường có tình trạng sức khỏe tốt và tuổi thọ cao.

Sự bất đồng ngôn ngữ và thái độ giao tiếp ảnh hưởng không nhỏ đến tiếp cận và sử dụng dịch vụ CSSK của người dân. Người dân ngại giao tiếp vì mình là người dân tộc thiểu số và CBYT không biết tiếng dân tộc rất khó khăn trong việc tuyên truyền, vận động người dân trong CSSK cũng như trong KCB. Điều kiện văn hoá cũng ảnh hưởng không nhỏ đến tiếp cận và sử dụng dịch vụ CSSK của người dân và đây là yếu tố không dễ gì có thể can thiệp và thay đổi nhanh chóng được.

Lối sống có tác động trực tiếp đến sức khỏe của cá nhân và cộng đồng. Ở những người nghiện thuốc lá, rượu bia, ma túy,... ảnh hưởng tiêu cực đến sức khỏe. Hút thuốc lá là một trong những nguyên nhân gây ra nhiều bệnh [30], [31]. Người hút thuốc lá có nguy cơ bị ung thư phổi cao hơn người không hút thuốc lá [32], [33]. Chương trình phòng chống tác hại thuốc lá được chính phủ phê duyệt đang có những nỗ lực để hạn chế tác hại của thuốc lá. Rượu bia có thể mang lại tác dụng tích cực nhất định, song đây cũng là tác nhân lớn dẫn đến tai nạn giao thông, tai nạn lao động, bạo lực và nhiều bệnh khác, đặc biệt lạm dụng rượu bia là nguyên nhân ảnh hưởng trực tiếp đến sức khỏe tâm thần với các biểu hiện hoang tưởng, trì trệ trí tuệ, tâm thần phân liệt [34], [35], [36],... Lạm dụng rượu bia còn gây ra các gánh nặng lớn về kinh tế cho xã hội, chủ yếu do chi phí CSSK và thiệt hại do tai nạn.

1.2. KHẢ NĂNG ĐÁP ỨNG VỀ HOẠT ĐỘNG CHĂM SÓC SỨC KHỎE CỦA CÁC TRẠM Y TẾ XÃ

1.2.1. Đặc điểm nguồn nhân lực y tế tuyến cơ sở

Thực tế hiện nay tại Việt Nam, mạng lưới CSSK nhìn nhận theo cấp độ quản lý hành chính nhà nước gồm có 4 cấp:

Tuyến trung ương, gồm có các bệnh viện đa khoa và bệnh viện chuyên khoa;

Tuyến tỉnh, gồm có các bệnh viện đa khoa, chuyên khoa tỉnh;

Tuyến huyện, gồm có bệnh viện đa khoa huyện (trước đây mô hình là trung tâm y tế huyện).

Tuyến xã có TYTX.

Tổ chức mạng lưới khám, chữa bệnh theo tuyến chuyên môn kỹ thuật của Việt Nam hiện nay được chia làm 3 tuyến [37]:

Tuyến 1: Các bệnh viện huyện, quận, thị xã, thành phố thuộc tỉnh (gọi chung là bệnh viện huyện) và TYTX, phường, thị trấn (gọi chung là TYTX);

Tuyến 2: Gồm các bệnh viện đa khoa, chuyên khoa tỉnh, thành phố; bệnh viện đa khoa khu vực (gọi chung là bệnh viện tỉnh);

Tuyến 3: Gồm các bệnh viện đa khoa, chuyên khoa trực thuộc Bộ Y tế và một số bệnh viện thuộc các thành phố trực thuộc Trung ương do Bộ Y tế quy định.

Hệ thống CSSK ở nước ta được tổ chức theo 4 cấp hành chính, với Bộ Y tế là cơ quan chịu trách nhiệm chung ở tuyến trung ương [38]. Bộ Y tế cũng quản lý trực tiếp các viện, trường đại học/cao đẳng y dược, các bệnh viện tuyến trung ương và các viện nghiên cứu,... Ở tuyến tỉnh, Sở Y tế chịu trách nhiệm chung về các hoạt động y tế trên địa bàn tỉnh. Dưới Sở Y tế là các bệnh viện đa khoa, chuyên khoa tuyến tỉnh và trung tâm y tế dự phòng tuyến tỉnh. Xuống đến tuyến huyện, mỗi huyện có Phòng Y tế, Bệnh viện huyện và Trung tâm y tế dự phòng tuyến huyện. Cấp hành chính cuối cùng là phường/xã.

Mỗi xã có một TYTX, chịu trách nhiệm về CSSKBĐ, cung cấp các dịch vụ kế hoạch hóa gia đình (KHHGĐ), bao gồm cả y tế dự phòng, giáo dục sức khỏe (GDSK) [39]. Nghị định số 117/2014/NĐ-CP ngày 08/12/2014 của Chính phủ quy định về y tế xã, phường, thị trấn: tại Khoản 3 Điều 2 ghi rõ TYTX có 6 nhiệm vụ sau:

+ Thực hiện các hoạt động chuyên môn, kỹ thuật về: Y tế dự phòng; khám bệnh, chữa bệnh, kết hợp, ứng dụng YHCT trong chữa bệnh và phòng bệnh; chăm sóc sức khỏe sinh sản; cung ứng thuốc thiết yếu; quản lý sức khỏe cộng đồng; truyền thông giáo dục sức khỏe theo hướng dẫn của cơ quan quản lý cấp triên và quy định của pháp luật;

+ Hướng dẫn về chuyên môn và hoạt động đối với đội ngũ nhân viên y tế (NVYT) thôn, bản;

+ Phối hợp với các cơ quan liên quan thực hiện công tác DS-KHHGĐ trên địa bàn;

+ Tham gia kiểm tra các hoạt động hành nghề y, dược tư nhân và các dịch vụ có nguy cơ ảnh hưởng đến sức khỏe nhân dân trên địa bàn;

+ Là đơn vị thường trực Ban CSSK cấp xã về công tác bảo vệ, chăm sóc và nâng cao sức khỏe nhân dân trên địa bàn;

+ Thực hiện các nhiệm vụ khác do Giám đốc TTYT huyện và Chủ tịch Ủy ban nhân dân (UBND) cấp xã giao.

Ngoài trạm y tế xã, còn có các cơ sở y tế, bệnh viện tư nhân tham gia vào việc KCB và cung cấp các dịch vụ CSSK cho người dân.

Nhân lực y tế có vai trò quyết định và quan trọng trong cung cấp dịch vụ CSSK cho nhân dân. Nguồn nhân lực y tế được coi là một trong những thành phần cơ bản và quan trọng nhất của hệ thống y tế, có mối liên hệ rất chặt chẽ và không thể thiếu đối với các thành phần khác của hệ thống y tế như tài chính y tế, thông tin y tế, dịch vụ y tế, thuốc và trang thiết bị y tế. Ở Việt Nam, Nghị quyết số 46/NQ-TW ngày 23/02/2005 của Bộ Chính trị đã nêu rõ nguyên tắc chỉ đạo nguồn nhân lực y tế, cụ thể là *"Nghề y là một nghề đặc biệt, cần được tuyển chọn, đào tạo, sử dụng và đãi ngộ đặc biệt…"* [40].

Năm 2007, Chính phủ đã phê duyệt Đề án đào tạo nguồn nhân lực y tế cho vùng khó khăn nhằm tạo nguồn nhân lực cho y tế [41]. Hiện nay số nhân lực y tế trên 10.000 dân của Việt Nam được xếp vào nhóm những nước có tỷ lệ cao (> 5 bác sĩ trên 10.000 dân) [42]. Số lượng CBYT trên 10.000 dân tăng từ 31,76 năm 2010 lên 34,22 năm 2014 [42]. Số lượng nhân lực y tế đã tăng lên nhiều qua các năm qua, đặc biệt là số bác sĩ, dược sĩ đại học, điều dưỡng và kỹ thuật viên y học. Việt Nam đã có 13,9 y sĩ/10.000 dân phục vụ chủ yếu ở tuyến xã; năm 2014, 100% số xã và 90% số thôn bản đã có CBYT hoạt động. Nhìn chung, những năm gần đây tỷ lệ nhân lực y tế có trình độ sơ học và trung học giảm dần, tỷ lệ nhân lực y tế có trình độ đại học và trên đại học tăng, chiếm khoảng 29%. Nhiều loại hình nhân lực y tế mới được hình thành, như cử nhân điều dưỡng, cử nhân y tế công cộng và cử nhân kỹ thuật y tế. Nhiều NVYT đã được đào tạo nâng cao trình độ ở bậc sau đại học như bác sĩ nội trú, chuyên khoa 1, chuyên khoa 2, thạc sỹ và tiến sỹ. Đội ngũ cán bộ khoa học kỹ thuật được tăng cường, thực hiện được nhiều kỹ thuật hiện đại [43],... Tuy nhiên, sự phân bố nguồn nhân lực rất chênh lệch, nơi thành phố, thành thị tập trung đông cán CBYT có trình độ cao; nơi vùng sâu, vùng xa, vùng nghèo thì rất thiếu cả về số lượng và chất lượng trình độ CBYT thấp, ảnh hưởng không nhỏ đến việc tiếp cận và sử dụng dịch vụ CSSK của người dân.

1.2.2. Cơ sở hạ tầng, trang thiết bị, hoạt động y tế tuyến cơ sở

Trang thiết bị y tế là loại sản phẩm đặc biệt, ứng dụng các thành tựu mới nhất của các ngành khoa học công nghệ cao và có yêu cầu khắt khe về độ an toàn, tính ổn định và độ chính xác. TTBYT cũng thường được sử dụng làm thước đo mức độ hiện đại của một đơn vị cơ sở y tế, đồng thời cũng đóng góp vào chất lượng DVYT do đơn vị y tế đó cung cấp. Cùng với nhu cầu ngày càng cao về CSSK của nhân dân, hệ thống TTBYT đã được đầu tư với quy mô lớn, đổi mới và hiện đại hóa hơn nhiều so với thời gian trước đây. Nhằm định hướng cho các cơ sở y tế trong đầu tư, mua sắm trang thiết bị (TTB) bằng nguồn vốn trái phiếu Chính phủ một cách hiệu quả theo hướng phù hợp với nhu cầu CSSK cũng như năng lực chuyên môn [44]. Bộ Y tế đã ra các quyết địnhvà thông tư về việc ban hành Danh mục TTBYT thiết yếu [45]. Thực tế hiện nay các bệnh viện tuyến trung ương, tuyến tỉnh có đầy đủ các TTBYT hiện đại, ngược lại tuyến xã, tuyến huyện, ở vùng nghèo, vùng sâu, vùng xa thì thiếu nhiều và TTBYT lạc hậu, cũ, làm ảnh hưởng đến sử dụng dịch vụ KCB của người dân, người dân muốn lên tuyến trên được KCB có đầy đủ TTBYT hơn, chất lượng tốt hơn [46]. Tuy nhiên để hướng tới nâng cao chất lượng CSSK của người dân, Bộ Y tế đã ban hành Bộ tiêu chí quốc gia về y tế xã [47] để tăng cường đầu tư và các xã hướng tới tiêu chí chung.

1.3. CÁC GIẢI PHÁP NÂNG CAO NĂNG LỰC HOẠT ĐỘNG CHĂM SÓC SỨC KHỎE

Cung cấp dịch vụ CSSK được coi là chức năng chủ yếu của hệ thống y tế [48], có vai trò chi phối kết quả hoạt động của cả hệ thống y tế.

Mạng lưới CSSK hiện nay xác định YTCS gồm y tế tuyến huyện, tuyến xã và thôn bản là ưu tiên vì tuyến này gần dân, dễ tiếp cận về tài chính và địa lý. Hầu hết các huyện đều có bệnh viện đa khoa huyện và một số nơi có phòng khám đa khoa khu vực hoặc nhà hộ sinh khu vực. Tất cả các tỉnh đều có bệnh viện đa khoa, chuyên khoa tuyến tỉnh. Một chỉ số cơ bản để đánh giá sự sẵn có dịch vụ KCB là số giường bệnh nội trú bình quân trên 10.000 dân (không tính giường lưu TYTX/phường). Số giường bệnh viện năm 2010 đạt 29,07 giường/10.000 dân [42].

Khả năng cung ứng dịch vụ CSSKBĐ cũng được củng cố thể hiện qua chỉ số tỷ lệ xã đạt chuẩn quốc gia về y tế xã. Năm 2006 có 38,5% TYTX đạt chuẩn. Tỷ lệ này tăng lên gần 80% vào năm 2010 [49]. Các cơ sở y tế tổ chức

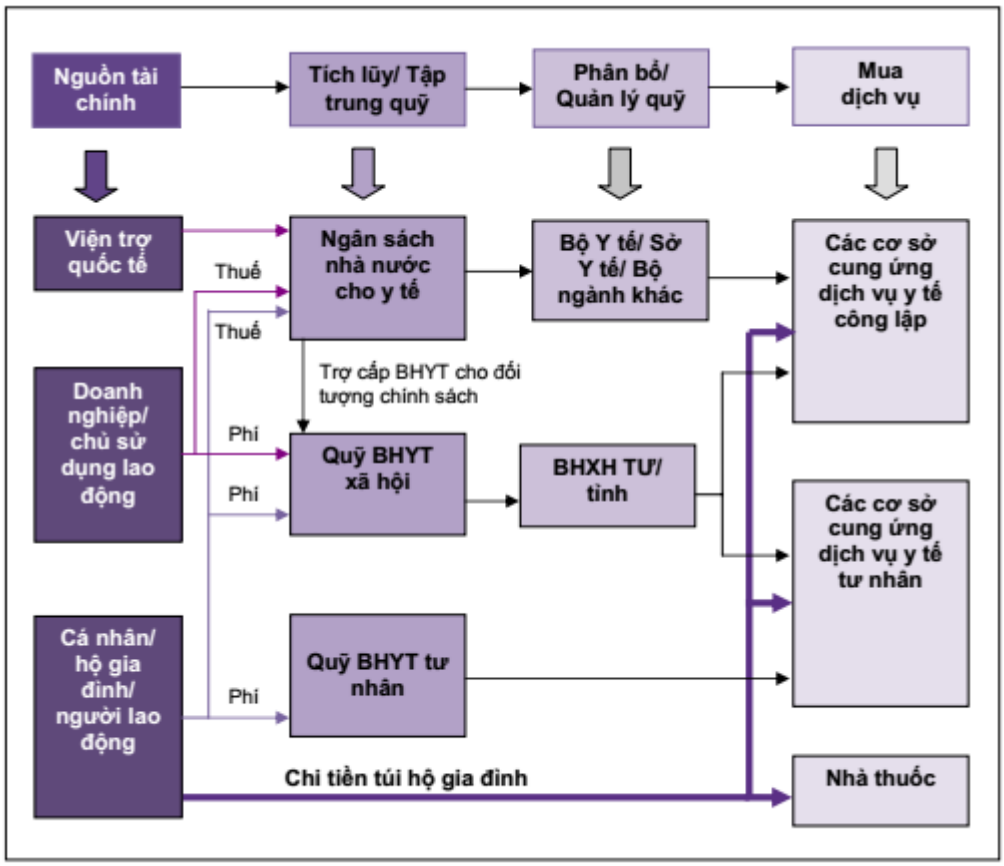
cung cấp được nhiều dịch vụ CSSK có chất lượng và kỹ thuật cao sẽ thu hút được người dân đến CSSK.

Tài chính y tế là một trong những yếu tố quan trọng nhất để đảm bảo một nền y tế mang tính chất công bằng, góp phần an sinh xã hội. Cơ chế tài chính có một vai trò hết sức quan trọng trong cho nền y tế trong cơ chế thị trường và xác định cơ chế tài chính là một bộ phận rất quan trọng cho việc hoạch định chiến lược y tế trong nền kinh tế vận hành theo cơ chế thị trường có định hướng xã hội chủ nghĩa. Chức năng, nhiệm vụ của tài chính y tế trong cơ chế thị trường có nhiệm vụ huy động các nguồn tài chính cho y tế, ngoài ngân sách nhà nước (NSNN) phải tạo ra các nguồn thu như BHYT, phí trả trực tiếp của người bệnh, phí đồng chi trả của người bệnh, các quỹ từ thiện, các tài trợ nước ngoài. Như vậy tài chính y tế có chức năng: huy động các nguồn tài chính một cách thích hợp; quản lý và phân bổ nguồn tài chính; khuyến khích việc nâng cao chất lượng DVYT và phát triển kỹ thuật y tế; bảo vệ người dân trước các rủi ro do các chi phí y tế quá lớn [50].

Theo định nghĩa của WHO năm 2000, tài chính y tế là nói đến chức năng của một hệ thống y tế về khía cạnh huy động nguồn tài chính và phân bổ nguồn tài chính để chi trả cho nhu cầu CSSK của mọi người dân, ở cả góc độ cá nhân và tập thể trong hệ thống y tế. Mục đích của tài chính y tế là làm cho nguồn tài chính trở nên sẵn có cũng như xây dựng một cơ chế khuyến khích tài chính đúng đắn cho nhà cung cấp dịch vụ để đảm bảo cho mọi cá nhân đều tiếp cận được với các DVYT công cộng và DVYT hiệu quả. Tài chính y tế có 3 chức năng cơ bản, đó là: huy động nguồn tài chính; quản lý, phân bổ nguồn tài chính và; chi trả DVYT. Các nguồn tài chính y tế của Việt Nam gồm sự kết hợp ngân sách đầu tư của Nhà nước, của người dân, của các tổ chức xã hội, của các Chính phủ và các tổ chức quốc tế thông qua các Chương trình, dự án viện trợ, vay vốn nước ngoài [51]. Việc quản lý y tế theo kinh tế thị trường ở Việt Nam đang là một thách thức, khó khăn đối với ngành y tế.

Tỷ trọng nguồn tài chính công cho y tế tăng rõ rệt, chiếm 43% tổng chi toàn xã hội cho y tế năm 2008 [50]. Tốc độ tăng NSNN cho y tế năm 2009 cao hơn mức tăng bình quân chung của NSNN. Tỷ trọng chi NSNN cho y tế trong tổng chi NSNN tăng từ 4,8% năm 2002 lên 7,4% năm 2007 và năm 2008 tỷ lệ này đạt 10,2% [50]. Nhà nước đã huy động vốn từ trái phiếu Chính phủ và NSNN để đầu tư nâng cấp các bệnh viện tuyến huyện, tuyến tỉnh.

Hiện nay, các nguồn tài chính và cơ chế cung cấp tài chính chủ yếu cho hệ thống y tế theo sơ đồ sau đây, gồm có: Cấp từ NSNN, từ quỹ BHYT và chi trả viện phí trực tiếp của người bệnh. Về bản chất, hầu hết các nguồn cấp tài chính này đều do người dân đóng góp. NSNN được hình thành từ thuế đóng góp của người dân và một phần từ viện trợ, vốn vay quốc tế (ODA); quỹ BHYT được hình thành từ phí bảo hiểm tính theo tỷ lệ thu nhập của người lao động và sự đóng góp của người sử dụng lao động, tiền túi của của người dân mua BHYT tự nguyện và các loại hình BHYT khác. Các nguồn cấp tài chính cho cơ sở cung cấp DVYT thông qua NSNN và quỹ BHYT được coi là tài chính công (hay chi tiêu công/chi từ quỹ chung), còn nguồn chi trả trực tiếp của người dân cho DVYT hoặc để mua thuốc được coi là nguồn tài chính tư (hay chi tư/ chi riêng của từng cá nhân).



Hình 1.3. Cơ chế tài chính y tế Việt Nam

** Nguồn: Theo Bộ Y tế (2008) [50]*

1.3.1. Một số chính sách y tế mới

Thực trạng của YTCS còn chưa đáp ứng được nhu cầu CSSK của nhân dân. Nhiều TYTX xuống cấp nghiêm trọng. Trong khi đó, chính sách "mở cửa", những người hành nghề y dược tư nhân xuất hiện đã cuốn hút sự chú ý của

người dân. Nhà nước ta cũng đã có nhiều cố gắng điều chỉnh, nâng cấp cơ sở vật chất, đầu tư thêm kinh phí TTB. Song, các giải pháp này cũng chưa đáp ứng được yêu cầu như mong muốn. Người dân vẫn ít sử dụng dịch vụ tại các TYTX.

Thêm vào đó cuộc sống được cải thiện, người dân đã quan tâm đến sức khoẻ hơn và mong muốn được CSSK tại nơi có uy tín và chất lượng. Do vậy, vấn đề KCB vượt tuyến lên tuyến trên là phổ biến, gây tình trạng quá tải bệnh viện tuyến trên, nhất là tuyến tỉnh và tuyến trung ương. Chính phủ và Bộ Y tế đang tăng cường đầu tư cho hệ thống y tế để đáp ứng nhu cầu ngày càng cao và đa dạng của nhân dân trong KCB, đầu tư cho YTCS tuyến xã, tuyến huyện để giảm quá tải tuyến trên, tạo điều kiện cho người dân, đặc biệt là những người nghèo, người có thu nhập thấp, người có hoàn cảnh khó khăn,... cũng được tiếp cận và sử dụng dịch vụ CSSK, nhằm góp phần đảm bảo sự công bằng trong CSSK và an sinh xã hội cho người dân.

Nhằm tăng cường hơn nữa, đảm bảo sự công bằng và an sinh xã hội cho các vùng nghèo, Thủ tướng Chính phủ đã ban hành Quyết định số 1874/2014/QĐ-TTg về việc phương hướng chủ yếu phát triển kinh tế - xã hội vùng kinh tế trọng điểm miền Trung đến năm 2010 và tầm nhìn đến năm 2020 [52]. Ngoài ra, Bộ Y tế cùng với các bộ, ngành đang có những kế hoạch đầu tư hỗ trợ cho 62 huyện nghèo trong cả nước [53], [54].

Bên cạnh đầu tư cho hệ thống y tế, Chính phủ đã ban hành chính sách KCB miễn phí cho người nghèo [55], KCB miễn phí cho trẻ em dưới 6 tuổi, ... là những chính sách được cộng đồng quốc tế đánh giá rất cao về sự nỗ lực của Việt Nam trong việc đảm bảo công bằng CSSK cho người dân. Năm 2005, Thủ tướng Chính phủ ban hành Quyết định số 59/2015/QĐ-TTg về việc chuẩn nghèo tiếp cận đa chiều áp dụng cho giai đoạn 2016-2020 [56]. Ngày 18/3/2008, Thủ tướng Chính phủ đã ký Quyết định số 289/QĐ-TTg về ban hành một số chính sách hỗ trợ đồng bào dân tộc thiểu số, hộ nghèo, cận nghèo và ngư dân [57]. Theo Quyết định này, người cận nghèo sẽ được Nhà nước hỗ trợ mua thẻ BHYT. Tại Quyết định số 117/2008/QĐ-TTg, ngày 27/8/2008 của Thủ tướng Chính phủ về mua thẻ BHYT cho các đối tượng chính sách trong đó có quy định NSNN hỗ trợ 50% phí mua thẻ BHYT cho đối tượng cận nghèo (là người có thu nhập bình quân bằng 130% người nghèo). Ngày 08/5/2013, Thủ tướng Chính phủ ban hành Quyết định số 705/QĐ-TTg về việc nâng mức hỗ trợ đóng BHYT cho một số đối tượng người thuộc HGĐ cận nghèo [58].

Các chủ trương của Đảng và Chính phủ cũng chỉ rõ ưu tiên trong phân bổ NSNN cho y tế cho các vùng khó khăn, vùng sâu, vùng xa, lĩnh vực y tế dự phòng và CSSK ban đầu tại tuyến YTCS. Nghị quyết số 46-NQ/TW đã khẳng định: "*Nhà nước cần đầu tư mạnh, tạo bước bứt phá để nâng cấp các cơ sở y tế, trong đó ưu tiên củng cố, hoàn thiện mạng lưới y tế cơ sở, y tế dự phòng, các bệnh viện đa khoa tuyến tỉnh, tuyến huyện; các trung tâm y tế khu vực, nhất là ở Tây Nguyên, miền núi phía Bắc, miền Trung và Đồng bằng sông Cửu Long*" [59]. Nghị quyết 18/QH12 cũng chỉ rõ "*Dành ít nhất 30% ngân sách y tế cho y tế dự phòng. Tiếp tục cho phép phát hành trái phiếu Chính phủ để đầu tư, nâng cấp bệnh viện đa khoa huyện, đa khoa khu vực liên huyện, TYTX, bệnh viện lao, tâm thần, ung bướu, chuyên khoa nhi và một số bệnh viện đa khoa tỉnh thuộc vùng miền núi, khó khăn; hoàn thành việc đầu tư nâng cấp bệnh viện đa khoa huyện và đa khoa khu vực liên huyện vào năm 2010"* [60]. Gần đây nhất, trong Kết luận số 43 của Bộ Chính trị, vấn đề này lại được tái khẳng định: "*Ưu tiên sử dụng ngân sách nhà nước cho y tế dự phòng, đầu tư cải tạo, nâng cấp các cơ sở y tế, đặc biệt là các vùng khó khăn*".

Luật BHYT được thông qua và có hiệu lực từ 01/7/2009 là cơ sở pháp lý quan trọng để BHYT phát triển trong thời gian tới. Ban Bí thư Trung ương đã ban hành Chỉ thị số 38-CT/TW, ngày 7/9/2009 về "Đẩy mạnh công tác BHYT trong tình hình mới", trong đó nhấn mạnh vai trò đảm bảo an sinh xã hội và công bằng trong CSSK của BHYT và yêu cầu các cấp ủy đảng, chính quyền, Mặt trận Tổ quốc và các đoàn thể nhân dân quán triệt và thực hiện đồng bộ, có hiệu quả các chính sách về BHYT. Định hướng thực hiện BHYT toàn dân là một nội dung quan trọng được thể hiện nhất quán trong các văn bản quan trọng của Đảng và Nhà nước.

1.3.2. Đầu tư phát triển hệ thống y tế

Đầu tư phát triển hệ thống y tế đang là quan tâm lớn của Đảng và Nhà nước ta nhằm đáp ứng nhu cầu CSSK ngày càng cao của nhân dân, đảm bảo sự công bằng trong CSSK [61], [62]. Nghị quyết Đại hội Đảng lần thứ IX (2001) đã nêu rõ cần phải nâng cấp hệ thống bệnh viện, từng bước hiện đại hóa TTBYT, ứng dụng các thành tựu khoa học và công nghệ tiên tiến trong y học. Nghị quyết số 46-NQ/TW năm 2005 của Bộ Chính trị cũng chỉ rõ cần đầu tư mạnh, tạo bước bứt phá để xây dựng và nâng cấp các bệnh viện, nhất là bệnh viện đa khoa tuyến tỉnh và huyện để có đủ khả năng giải quyết một cách cơ bản nhu cầu KCB của nhân dân ngay tại địa phương.

Nhằm tăng cường sự cung cấp các dịch vụ CSSK cho người dân, hấp dẫn người dân, tạo uy tín, tạo ra thương hiệu, là địa chỉ tin cậy cho người dân đến KCB, các cơ sở y tế, bệnh viện hiện nay cùng với sự quan tâm đầu tư và trợ giúp của Chính phủ đã và đang tìm kiếm các nguồn lực có thể để đầu tư cho cơ sở y tế của mình. Nhà nước và nhân dân cùng làm, cùng đầu tư cho mạng lưới TYTX đạt chuẩn quốc gia về y tế xã [61]. Đầu tư cho mạng lưới y tế huyện thông qua các nguồn lực theo Quyết định số 225 của Thủ tướng Chính phủ và Quyết định số 47/2008/QĐ-TTg ngày 2 tháng 4 năm 2008 bằng nguồn vốn trái phiếu Chính phủ. Bằng nguồn vốn trái phiếu Chính phủ, ngành y tế đang triển khai thực hiện đầu tư xây dựng mới và xây dựng mở rộng, nâng cấp cho hơn 600 bệnh viện tuyến huyện trong cả nước, hiện nay một số công trình bệnh viện huyện đã hoàn thành đưa vào sử dụng, một số còn đang dở dang xây dựng vì chưa có đủ kinh phí xây dựng tiếp.

Đối với các bệnh viện tuyến tỉnh và trung ương bằng nguồn vốn trái phiếu Chính phủ theo Quyết định số 930/QĐ-TTg của Thủ tướng Chính phủ về việc đầu tư xây dựng cho các bệnh viện chuyên khoa: Lao, tâm thần, ung bướu và nhi và một số bệnh viện đa khoa tuyến tỉnh vùng khó khăn. Thực hiện Quyết định này, ngành y tế cũng đang đầu tư cho các bệnh viện chuyên khoa này và một số bệnh viện đa khoa tỉnh vùng khó khăn, một số công trình đã hoàn thành đưa vào sử dụng, một số công trình còn dở dang vì thiếu vốn đầu tư.

Đầu tư về cơ sở hạ tầng nhà cửa khang trang sạch đẹp, mua sắm trang thiết bị và dụng cụ y tế mới, hiện đại, đào tạo CBYT nâng cao trình độ chuyên môn, phát triển các kỹ thuật y tế mới, chuyên sâu, kỹ thuật cao,... tất cả sự đầu tư này đều nhằm tăng cường chất lượng dịch vụ CSSK, hài lòng người bệnh và thu hút người dân đến KCB.

Các mô hình đầu tư cho y tế hiện nay có 3 mô hình chính:

+ Mô hình đầu tư xây dựng cơ sở y tế mới hoàn toàn: Mục tiêu có cơ sở hạ tầng và TTB mới cho cơ sở y tế hoạt động. Nội dung đầu tư của mô hình này bao gồm đầu tư xây dựng hoàn toàn mới cho một cơ sở y tế bao gồm xây lắp các khối nhà hoàn chỉnh gồm cả các thiết bị đầy đủ của tòa nhà để vận hành đi vào sử dụng cho một cơ sở y tế và các TTB và dụng cụ y tế để sử dụng chuyên môn trong ngành y tế. Mô hình này thường áp dụng cho các bệnh viện mới thành lập, các bệnh viện chuyển sang địa điểm mới và yêu cầu phải có nguồn kinh phí lớn để đầu tư.

+ Mô hình đầu tư mở rộng, nâng cấp cơ sở y tế: Mục tiêu chống xuống cấp, đảm bảo cho cơ sở y tế hoạt động. Nội dung đầu tư của mô hình này là sửa chữa, nâng cấp các hạng mục công trình xuống cấp, mở rộng xây thêm các hạng mục công trình nhỏ khác của cơ sở y tế. Về TTBYT mua bổ sung các TTB cũ, hỏng, thiếu theo quy định hiện hành về danh mục TTBYT được sử dụng tại cơ sở y tế.

+ Mô hình đầu tư phát triển kỹ thuật y tế: Mục tiêu tăng cường nâng cao chất lượng DVYT và phát triển các dịch vụ kỹ thuật y tế mới. Nội dung đầu tư của mô hình này thường đầu tư mua TTBYT để phát triển kỹ thuật đi đôi với việc đào tạo CBYT để thực hiện kỹ thuật y tế đó.

1.4. LUẬN GIẢI CÁC BÀI THUỐC NGHIÊN CỨU

Trong nghiên cứu này, chúng tôi dự định sử dụng một số bài thuốc và vị thuốc có khả năng khai thác tiềm năng dược liệu của vùng Tây Nguyên.

1.4.1. Bài thuốc trúng phong

1.4.1.1.Công thức bài thuốc

Bài thuốc trúng phong là bài thuốc nghiệm phương. Công thức bài thuốc được trình bày ở bảng sau:

Bảng 1.3. Các vị thuốc trong bài thuốc trúng phong

STT	TÊN DƯỢC LIỆU	TÊN KHOA HỌC	KHỐI LƯỢNG
1	Địa long	*Pheretima*	25 gam
2	Đậu đen	*Semen Vignae cylindricae*	50 gam
3	Rau ngót(cả cành lá)	*Herba Sauropi androgyni*	100 gam
4	Trần bì	*Pericarpium Citri reticulatae*	15 gam
5	Đan sâm	*Radix Salviae miltiorrhizae*	20 gam

1.4.1.2. Công năng, chủ trị

Công năng:

Trấn kinh tức phong, khai khiếu tỉnh thần, thông kinh hoạt lạc, thanh nhiệt hóa đàm.

Chủ trị:

Trúng phong: mặt miệng méo lệch, bán thân bất toại, đầu váng mắt hoa, chân tay tê bại co quắp, nói ngọng nuốt nghẹn.

Hôn mê bất tỉnh kéo dài nhiều ngày, phù thận, phù toàn thân, phù tim, đột ngột phát điên không rõ nguyên do (có sốt hoặc không sốt), bí đại tiểu tiện,

bí trung tiện, bụng báng trướng nước, bạch đới khí hư nặng, ngày đêm đái quần ướt sũng hôi hám, người gầy xanh sao, ...[63].

Liều dùng:

Dùng dưới dạng thuốc sắc. Ngày một thang 380 g.

1.4.1.3. Các vị thuốc trong bài thuốc trúng phong

a, Địa long

Còn gọi là khâu dẫn, khúc đàn, câu vẫn, ca nữ, phụ dẫn [63].

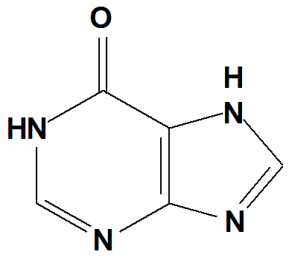
➢ *Tên khoa học:(Pheretima)* là toàn thân đã chế biến của con giun đất *Pheretima asiatica* Michaelsen. Họ cự mẫn – Megascolecida [64].

➢ *Thành phần hóa học*

+ Lumbroferin, lumbritin, terrestro-lumbrolysin, hypoxathin, xanthin, adenin, guanin, cholin, guanidin, nhiều loại acid amin, vitamin A, D, E và muối hữu cơ [64], [65].

Do trong các bài thuốc thường có nhiều vị thuốc với rất nhiều hoạt chất có tác dụng sinh học. Trong một bài thuốc việc định lượng được càng nhiều các hoạt chất này thì việc kiểm soát chất lượng của bài thuốc đó càng tốt. Tuy nhiên khi định lượng nhiều hoạt chất, khó khăn đặt ra là việc có sẵn đầy đủ các chất chuẩn, quy trình xử lý mẫu phức tạp, quá trình tiêu chuẩn hóa sẽ hết sức tốn kém. Nên trong nghiên cứu này, chúng tôi lựa chọn hypoxanthin trong việc kiểm soát chất lượng và đánh giá tiêu chuẩn chất lượng của bài thuốc. Mặt khác hypoxanthin cũng là thành phần chính trong địa long và ở các lô địa long khác nhau có sự khác biệt tương đối về thành phần hypoxanthin.

➢ *Cấu trúc hypoxathin*



- Công thức phân tử: $C_5H_4N_4O$
- Trọng lượng phân tử : 136,11
- Điểm nóng chảy 250^oC.
- Tính chất : tinh thể rắn trong suốt hơi tan trong nước lạnh và ethanol, dễ tan trong nước nóng, trong axit và kiềm.
- Định lượng: phương pháp HPLC.

➢ *Tác dụng*

Hypoxanthin chiết xuất từ dược liệu có tác dụng làm giãn khí quản, kháng histamin, hạ huyết áp.

➢ *Tác dụng dược lý của địa long*

+ Tác dụng hạ nhiệt, an thần.

+ Tác dụng đối với phế quản: thuốc làm giãn phế quản nên có tác dụng hạ cơn suyễn.

+ Thuốc có tác dụng hạ huyết áp chậm mà lâu dài, có thể do làm giãn mạch nội tạng.

+ Thuốc có tác dụng kháng histamin và chống co giật.

+ Thuốc làm tăng hoạt tính dung giải của fibrin chống hình thành huyết khối.

+ Thuốc có tác dụng phá huyết do chất lumbritin.

+ Trên invitro và thử nghiệm lâm sàng cũng cho thấy địa long giúp cải thiện tuần hoàn máu, điều trị đột quỵ do trúng phong, hạ sốt, lợi tiểu kháng vi rút, kháng ung thư và hoạt tính kháng khuẩn [64]. Trong đó tác dụng đột quỵ do trúng phong đã được chứng minh trên invitro và thử nghiệm lâm sàng với các tác dụng liên quan đến làm tan cục máu đông và chống đông máu [64], [66], [67].

➢ *Tác dụng theo y học cổ truyền*

- *Tính vị, quy kinh:* vị mặn, tính hàn, không độc. Quy kinh vị, can, tỳ, thận. [64], [68].

- *Công năng chủ trị:*

+ Bình suyễn: dùng trị hen suyễn.

+ Trấn kinh: dùng khi sốt cao gây co giật.

+ Thông kinh hoạt lạc: trị phong thấp tê đau, bán thân bất toại.

+ Lợi niệu: dùng với chứng thấp nhiệt, tiểu tiện khó khăn.

+ Giải độc tiêu viêm dùng trị thương hàn và sốt rét bụng kết báng.

+ Bình can hạ áp chữa cao huyết áp.

- *Liều dùng:*6-12g dưới dạng thuốc sắc hoặc 2-3 g đươi dạng thuốc bột [68].

b, Đậu đen

➢ *Tên khoa học:Semen Vignae cylindricae.* Là hạt của cây đỗ đen *Vignae cylindricae.* Họ đậu – Fabaceae.

➢ *Thành phần hóa học*

Trong vỏ đậu chứa chất màu anthoxyanosid

Trong 100g hạt đậu đen có 24,4g protein; 1,7g lipid; 53,3g glucid; 4g cellulose. Hàm lượng muối khoáng là: 56 mg calci; 354 mg phospho; 6,1 mg sắt; 0,06 mg caroten; 0,51 mg vitamin B_1; 0,21 mg vitamin B_1; l,8 mg vitamin pp; 8 mg vitamin C.

Hàm lượng các axit amin cần thiết trong đậu đen rất cao: trong100g đậuđencó 970mg lysin; 0,31g methionin; 310mg tryptophan; 1160mg phenylalanin; threonin 1090mg;1,09g alanin; 970mg valin; 1260mglencin;1110mgisolecin; 1720mg arginin và 750mg histidin. Ngoài ra còn có genistin; chrysanthemin; các soyasaponin I, II, III [64], [68].

➢ *Tác dụng dược lý*

Dịch chiết đậu đen có tác dụng chống oxy hóa ở mức độ vừa phải, làm tăng co bóp tử cung ngoài ra còn có tác dụng lợi tiểu [68].

➢ *Tác dụng theo y học cổ truyền*

- *Tính vị, quy kinh:* vị ngọt nhạt, tính bình, mát.

- *Công dụng*: bổ can thận, bổ huyết trừ phong, thanh thấp nhiệt, hạ khí, lợi tiểu, giải độc, tiêu khát.

Ngoài công dụng làm thực phẩm, đậu đen được dùng trong để chế thuốc như nấu với hà thủ ô, làm cho vị thuốc có màu đen. Theo đông y, những vị thuốc chế với đậu đen có tác dụng bổ thận thủy.

- *Liều dùng:* Ngày dùng 20-40g. Có thể hơn [64], [68].

c, Rau ngót

Còn gọi là bù ngót, bồ ngót, hắc diện thần.

➢ *Tên khoa học: Herba Sauropi androgyni* là phần trên mặt đất của cây rau ngót *Sauropus androgynus* (L.) Merr. Họ thầu dầu – Euphorbiaceae [64].

➢ *Thành phần hóa học:*

Hoạt chất làm thuốc chưa rõ [64].Thành phần trong 100g lá tươi:

Protein 7,4 g; Chất béo 1,1 g; Chất xơ 1,8 g; nước 69,9 g; caroten 5600 µg; riboflavin 0,21 mg; thiamin 0,50 mg; calci 711 mg; phospho 543 mg; vitamin C 244 mg; sắt 8,8 mg [69].

Protein 5,25 g; Chất béo 0,58 g; Chất xơ 1,75 g; nước 85,4 g; kali 45,7 mg; cobalt 1,62 mg; mangan 25,6 mg; đồng 768,7 mg; natri 306,3 mg; kẽm 15,9 g; sắt 212,5 mg; magnesium 664,9 mg; calci 84,4 mg; vitamin C 314,3 mg [70].

➢ *Tác dụng dược lý:*

Tác dụng chống tiểu đường [71], chống béo phì [72], làm lành vết thương [73], lợi sữa[74], chống viêm[75], chống oxi hóa[76][77], [78], kháng khuẩn [79].

Hiệu quả trong kiểm soát tăng huyết áp, tăng lipid máu, tăng acid uric máu, sỏi niệu, sỏi mật và táo bón [64].

➢ *Tác dụng theo y học cổ truyền:*

- *Tính vị, quy kinh:*lá có vị ngọt, tính mát.

- *Công dụng:* có tác dụng lương huyết, hoạt huyết, giải độc, lợi tiểu [68].

d, Trần bì

➢ *Tên khoa học:Pericarpium Citri reticulatae* là vỏ chín phơi khô của một số cây họ Cam (Rutaceae) như quýt, cam giấy, cam đường.

➢ *Thành phần hóa học*

+ Tinh dầu 3,8%, nước và thành phần bốc hơi được 61,25%, hesperidin $C_{50}H_{60}O_{27}$, vitamin A, B chừng 0,8% tro [68].

+ Hesperidin, naringin, neoeriocitrin, sinensetin, isosinensetin, tetramethoxy-isoscutellarein, tetramethoxy-scutellarein, nobiletin, 5-demethylnobiletin, tangeretin, 5-demethyltangeretin, citromitin, 4´,5, 7, 8-tetramethoxyflavon, synephrin, cryptoxanthin, 5, 5´, 6, 6´-tetrahydro-β, β-caroten, luteoxanthin, mutatochrom, auroxanthin, zeaxanthin, phytoen, phytofluen, sintaxanthin, β-apo-10´-carotenal, β-caryophyllen, α-copaen, β-copaen, β-cubeben, p-cymen, β-elemen, farnesen, heptan, hexan, α- und β-humulen, limonen, myrcen, nootkaten, α-pinen, sabinen, epi-α-selinen, valencen, cis-carveol, trans-carveol, citronellol, limonin, deoxylimonin, nomilin, obacunon, deacetylnomilin, citrusin A, citrusin B, citrusin C, syringin, coniferin, dehydrodiconiferyl alcohol [80].

➢ *Tác dụng dược lý*

+ Tác dụng chống oxy hóa chủ yếu do nhóm hoạt chất flavonoid đặc biệt là hesperidin và narirutin [81].

+ Tác dụng đối với cơ trơn của dạ dày và ruột: Tinh dầu Trần bì có tác dụng kích thích nhẹ đối với đường tiêu hóa, giúp cho ruột bài khí tích trệ ra ngoài dễ dàng, tăng tiết dịch vị, có lợi cho tiêu hóa, có tác dụng làm giãn cơ trơn của dạ dày và ruột.

+ Tác dụng khu đàm, bình suyễn: Thuốc kích thích niêm mạc đường hô hấp, làm tăng dịch tiết, làm loãng đờm, dễ khạc ra. Xuyên trần bì làm giãn phế quản, hạ cơn hen.

+ Tác dụng kháng viêm, chống loét [82].

+ Tác dụng đối với hệ tim mạch: nước sắc trần bì có tác dụng giảm xơ vữa động mạch, giảm cholesterol, triglycerid, làm giảm nguy cơ mắc các bệnh tim mạch [83].

+ Tác dụng kháng khuẩn: ức chế sự sinh trưởng của Helicobacter pylori (HP) [84].

Ngoài ra, trần bì còn có tác dụng chống dị ứng, lợi mật, ức chế cơ trơn của tử cung.

➢ *Tác dụng theo y học cổ truyền*

- *Tính vị, quy kinh:*vị cay, đắng, tính ấm. Quy kinh: tỳ, phế

- *Công năng, chủ trị:* lý khí, kiện tỳ, hóa đàm. Hành khí, hòa vị: dùng với bệnh đau bụng lạnh. Chỉ nôn, chỉ tả: dùng khi bụng đầy chướng, ợ hơi, buồn nôn. Hóa đàm ráo thấp: chỉ ho hoặc dùng chữa các chứng bí tích, bứt dứt trong ngực.

- *Liều dùng:* 4 – 12 g

- *Kiêng kỵ:* những người ho khan, âm hư không có đàm, không nên dùng.

e, Đan sâm [85], [62], [64], [65].

- Tên khoa học: *Salvia mitiorrhiza* Bunge, họ Bạc hà (Lamiaceae).

- Tên khác: Huyết sâm, Xích sâm, Huyết căn, Tử đan sâm.

- Tính vị quy kinh: Đắng hơi hàn, vào huyết phận của tâm, tỳ, can, thận

- Công năng: Khứ ứ chỉ thống, hoạt huyết thông kinh, thanh tâm trừ phiền.

- Công dụng: Chữa hồi hộp mất ngủ, kinh nguyệt không đều, bế kinh, hạ tiêu kết hòn cục, khớp sưng đau, mụn nhọt sưng tấy.

- Liều lượng: Ngày 6 – 12g, dạng thuốc sắc.

- Thành phần hoá học: các dẫn chất nhóm ceton (tansinon I, tansinon II, tansinon III) và chất tinh thể màu vàng cryptotanshinon, isocryptotanshinon, methyl-tanshinon. Ngoài ra còn có acid lactic, phenol, vitamin E.

- Tác dụng dược lý:

+ Đan sâm có tác dụng làm giãn động mạch vành, tăng lưu lượng máu của động mạch vành, cải thiện chức năng tim, hạn chế nhồi máu cơ tim. Trên thực nghiệm chuột nhắt hay chuột cống, thuốc đều có tác dụng tăng hoặc kéo dài tỷ lệ sống trong điều kiện thiếu oxy.

+ Thuốc có tác dụng cải thiện tuần hoàn ngoại vi, chống đông máu.

+ Có tác dụng hạ huyết áp.

+ Trên thực nghiệm, thuốc có tác dụng làm giảm triglicerit của gan và máu.

+ Kháng khuẩn, an thần, ức chế sự phát triển của tế bào ung thư trên chuột thực nghiệm.

Trị sốt xuất huyết**:** dịch chiết Đan sâm uống mỗi lần 2ml ngày 2 lần (tương đương thuốc sống 80g). Dịch Đan sâm tiêm tĩnh mạch 10 - 15 ml cho vào dịch clorua natri đẳng trương, hoặc 10% dịch gluco 500ml nhỏ giọt tĩnh mạch ngày 2 lần, trị 63 ca sốt xuất huyết không có tử vong. (Diêm hiểu Bình, truyền dịch Đan sâm trị sốt xuất huyết, Tạp chí Trung y Thiểm tây 1984,2:13).

Trị bệnh mạch vành: dùng "Đan sâm thư tâm phiến", ngày uống 3 lần, mỗi lần 2 viên tương đương thuốc sống 60g, trị bệnh mạch vành 323 ca, tỷ lệ triệu chứng lâm sàng cải thiện 80,9%, điện tâm đồ cải thiện 57,3%, trong đó thiếu máu mạch vành được cải thiện tốt hơn nhồi máu cơ tim, đối với một số bệnh nhân thuốc có tác dụng hạ cholesterol, dịch chiết Đan sâm truyền tĩnh mạch, tương đương thuốc sống 16 - 32g pha vào dịch glucose 500ml (5%), ngày một lần, trị 56 ca bệnh mạch vành, số bệnh nhân hết cơn đau thắt ngực, nặng ngực có tỷ lệ 88,6%, điện tâm đồ được cải thiện có tỷ lệ 66,6% (Bộ môn sinh lý Viện Y học số 1 Thượng hải, Tạp chí Nội khoa Trung hoa 1977,2(4):203).

Luận giải về sử dụng bài thuốc Bạch Hổ Thang

Tây Nguyên là vùng địa lý có nhiều ưu điểm như đất đai trù phú, lượng mưa dồi dào, khí hậu thổ nhưỡng thuận lợi. Đây là những yếu tố tiềm năng để phát triển các nguồn dược liệu như địa long, đậu đen, rau ngót, trần bì... Do đăc điểm của Tây Nguyên là nơi có nhiệt độ trung bình năm khá cao, số giờ chiếu sáng/ngày cao và đặc điểm xã hội nghề nghiệp của người dân chủ yếu là làm việc trên nương rẫy, thường xuyên có nguy cơ xảy ra say nắng. Do đó, việc phát triển các bài thuốc có tác dụng phòng ngừa say nóng có ý nghĩa quan trọng. Từ kinh nghiệm thực tiễn về sử dụng thuốc y học cổ truyền cho thấy bài thuốc Bạch Hổ thang có tác dụng tốt. Tuy nhiên, trong dân gian vẫn chủ yếu sử dụng dạng bào chế thuốc sắc truyền thống. Trong khuôn khổ đề tài này, chúng tôi với hướng tiếp cận là hiện đại hóa các bài thuốc y học cổ truyền thành bán thành thành phẩm hoặc sản phẩm trung gian để từ đó chuyển dạng sang các loại viên nén viên nang với mục đích tiện lợi, tiện sử dụng, dễ vận chuyển, bảo quản mà vẫn giữ được các đặc tính quý báu về hiệu quả điều trị.

1.4.2. Bài thuốc bạch hổ thang

1.4.2.1. Công thức

Bài thuốc "bạch hổ thang" là bài thuốc cổ phương (Thương hàn luận do Hoàng Quốc Bảo tổng hợp và quy đổi về liều lượng theo hiện tại), có thành phần như sau:

Bảng 1.4. Công thức bài thuốc bạch hổ thang

STT	Tên vị thuốc	Tên khoa học	Liều (gam)
1	Thạch cao	*Gypsum*	50
2	Tri mẫu	*Rhizoma Anemarrhenae*	17
3	Cam thảo	*Radix glycyrrhizae*	6
4	Ngạnh mễ	*Semen Oryzae Sativae*	9

1.4.2.2. Thành phần hóa học và công dụng của các vị thuốc trong bài thuốc BHT

- **Thạch cao (**Tế thạch , Hàn thủy thạch, Bạch hổ , Nhuyễn thạch cao, Băng thạch Tế lý thạch, Ngọc linh phiến, Sinh thạch cao, Ổi thạch cao, Thạch cao phấn, Băng đường chế thạch cao) [61], [63], [65].

- Tên khoa học: *Gypsum fibrosum.*
- Tính vị: vị cay, tính hơi hàn . Quy kinh: Phế, Tâm, Vị ,Tam tiêu
- Tác dụng: sinh tân, giải có, thanh nhiệt, trừ phiền, giải khát .
- Liều dùng: sinh thạch cao sắc uống 0,3- 1 lượng (liều cao từ 6-8 lượng)
- Kiêng kỵ: dương hư, tỳ vị hư hàn, huyết hư, âm hư phát sốt.
- Sơ chế: sau khi đào lên, bỏ sạch đất, đá và tạp chất là dùng được. Khi dùng làm thuốc phải đập vụn và sắc trước 20 phút.
- Thành phần hóa học:
- Sinh thạch cao có ($CaSO_4.2H_2O$), CaO 32.57%, SO_3 46,50%, H_2O 20,93%, Fe, Mg, Thạch cao nung chỉ có $CaSO_4$
- Tác dụng dược lý:

+ Thạch cao có tác dụng ức chế trung khu điều nhiệt, ức chế trung khu thần kinh thực vật, vì vậy làm giảm nhiệt mà không ra mồ hôi, tác dụng hạ nhiệt kéo dài. Nước sắc Thạch cao cho vào dạ dầy hoặc ruột chó và thỏ đều thấy có tác dụng giải nhiệt

+An thần: Thạch cao có Ca có tác dụng ức chế thần kinh cơ, nên đối với sốt cao co giật, có tác dụng nhất định.

+ Tiêu viêm: do chất Ca làm giảm tính thẩm thấu của mạch máu

+ Độc tính: dịch sắc Thạch cao sống chích vào động mạch chuột nhắt, liều gây độc

LD50 là 14,70g/Kg [86].

- **Tri mẫu** [62], [63], [65]

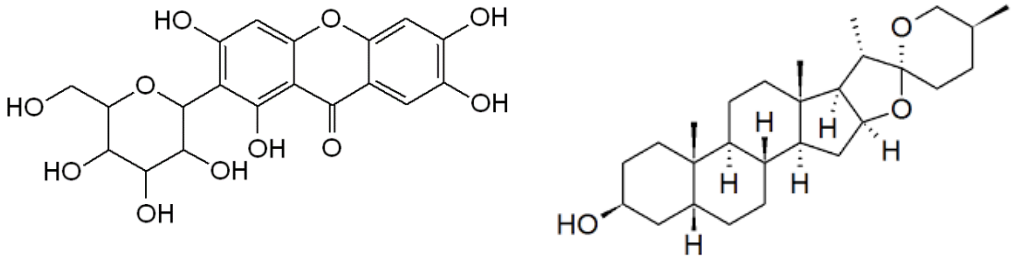
- Tên khoa học: *Anemarrhena asphodeloides* Bunge; Họ Măng tây (Asparagaceae).

- Tính vị, công năng: Tri mẫu có vị đắng, tính mát, không độc, vào ba kinh: phế, thận, vị, có tác dụng làm mát phổi, mát thận, hạ nhiệt, trừ phiền, chỉ khát, tăng tân dịch, ích khí, nhuận táo, hoạt trường.

- Công dụng: Tri mẫu được dùng trị sốt, đái tháo đường, ho, ho đờm, ho lao sốt âm ỉ về chiều và đêm, đại tiện táo bón, tiểu tiện vàng, ít, phụ nữ động thai.

- Liều dùng: dùng 6 - 12g/ ngày, dạng thuốc sắc, thường phối hợp với các vị thuốc khác. Dùng ngoài, tri mẫu mài với giấm bôi trị hắc lào.

- Thành phần hóa học: thân rễ tri mẫu chứa nhiều saponin và sapogenin steroid, chủ yếu là sarsasapogenin cùng với các sarsa - sapogenin glycosid.



a **b**

Cấu trúc hóa học của mangiferin (a) và sarsasapogenin (b)

Các hợp chất thuộc nhóm này gồm có timosaponin A -1, timosaponin A - II, timosaponin A - III, timosaponin A - IV, timosaponin B - I, timosaponin B - II, timosaponin B - III. Thuộc nhóm saponin và sapogenin steroid có anemarsaponin F, anemarsaponin G, nhiều furostanol saponin trong đó có anemarsaponin B, anemarsapoiiin c, anemarsaponin E [16, 21, 23]

Có khoảng 1% sarsasapogenin,trong nguyên liệu khô. Ngoài ra thân rễ còn có Nhóm norlignan: hinokiresinol, oxyhinokiresinol; Nhóm glycan: anemaran A, anemaran B, anemaran c và anemaran D; Nhóm xanthon C-glucosid: mangiferin, isomangiferin (có ở phần trên mặt đất). Mangiferin thấp

nhất vào tháng 3 (0,12%), cao nhất vào tháng 4 (1,26%). Nhóm các chất khác: nonacosanol, acid octacosanoic.

Trong nghiên cứu này sẽ sử dụng 02 chất mangiferin và sarsasapogenin là chất đánh dấu dùng trong nghiên cứu hiện đại hóa bài thuốc.

- Tác dụng dược lý [87], [64]

+ Tri mẫu có các tác dụng kháng khuẩn, hạ sốt, ức chế ngưng kết tiểu cầu, ức chế ung thư biểu mô và hạn chế thương tổn do tia xạ.

Cao chiết vối nước - methanol từ thân rễ tri mẫu có tác dụng hạ đường máu trên chuột nhắt trắng. Phân đoạn saponin từ thân rễ tri mẫu và sản phẩm thủy phân sarsasapogenin cũng như dẫn chất hemisucinyl đều có tác dụng ức chế mạnh trên Na+/K+ATPase và làm giảm lượng oxy thu nhận trong gan được xử lý với thyroxin. Tác dụng ức chế của dẫn chất hemisucinyl còn mạnh hơn cả tác dụng của ouabain. Sarsasapogenin cũng ức chế Na+/K+ATPase của hồng cầu người in vitro. Tác dụng ức chế phát triển chậm và có thể tăng lên do ion natri từ bên ngoài và đối kháng bởi ion rubidi từ bên ngoài. Tác dụng ức chế trên ATPase có thể có liên quan với tác dụng hạ sốt của sarsasapogenin [88], [89], [90].

+ Norlignan hinokiresinol và dẫn chất oxy và tetrahydro - đều thể hiện hoạt tính ức chế đáng kể trên AMP vòng phosphodiesterase in vitro. Ngoài ra, hinokiresinol kéo dài thời gian giấc ngủ gây bởi hexobarbital trên chuột nhắt trắng khi cho với liều 25 - 100 mg/kg. Bốn glycan phân lập từ thân rễ tri mẫu, anemaran A, B, C và D thể hiện tác dụng hạ đường máu có ý nghĩa trên chuột nhắt trắng bình thường và chuột gây tăng đường máu bằng aloxan. Một chế phẩm thuốc cổ truyền Trung Quốc bào chế từ thân rễ tri mẫu và rễ sinh địa được thử nghiệm trên chuột nhắt, mắc một tip đái tháo đường không phụ thuộc insulin. Chế phẩm này (1700 mg/kg), làm giảm đường máu ở chuột nhắt trắng, từ 557 ±17 xuống 383 ± 36 mg/100ml 7 giờ sau khi cho uống một liều thuốc ($P < 0,001$). Thuốc cũng làm giảm đường máu và làm tăng sự dung nạp glucose 5 tuần sau khi cho uống những liều lặp lại trên chuột nhắt trắng.

+ Các norlignan cis - hinokiresinol và 1, 3 - di - p - hydroxyphenyl - 4 - penten - 1 - on phân lập từ cao methanol của thân rễ tri mẫu thể hiện hoạt tính ức chế hyaluronidase trong thử nghiệm trên đĩa vi lượng với nồng độ ức chế 50% là 2,06 và 1,89 mM, tương ứng.

Di - natri - cromoglycat, một thuốc chống dị ứng dùng làm đối chứng dương tính, thể hiện nồng độ ức chế 50% là 1,78 mM.

+ Các hợp chất chống dị ứng trong đó có di - natri - cromoglycat và baicalein phosphat không chỉ có tác dụng ức chế sự giải phóng histamin mà còn có hoạt tính kháng hyaluronidase. Hinokiresinol có tác dụng ức chế mạnh sự gắn của leucotrien B4 vào các thụ thể trên các bạch cầu hạt trung tính còn nguyên vẹn của người. Các chất đối kháng với thụ thể của leucotrien B4 có hoạt tính chống viêm.

- **Cam thảo** [60], [63], [65]

- Tên khoa học**:** *Glycyrrhiza glabra* L. và *Glycyrrhiza uralensis* Fisher, họ đậu (Fabaceae).

- Tên khác: Cam thảo bắc

- Tính vị, công năng: ngọt bình qui kinh: phế, tỳ, vị; Kiện tỳ ích khí, nhuận phế chỉ ho, giải độc, chỉ thống, điều hoà tác dụng các thuốc.

- Công dụng: chữa ho, chữa loét dạ dày và ruột, Acid glycyrrhetic được dùng làm thuốc chống viêm tại chỗ, còn được phối hợp làm trà nhuận tràng, làm mứt, nước uống.

- Cách dùng, liều lượng**:** 2 - 9gam/ ngày/ sắc; cao thuốc, bột, thường dùng phối hợp với các vị thuốc khác.

- **Thành phần hóa học**:

+ Saponin:thành phần hóa học chủ yếu là các saponin chủ yếu là Glycyrrhizin hàm lượng từ 10-14% trong dược liệu khô, khi thủy phân bằng acid thì cho phần aglycon là acid glycyrrhetic (còn gọi là acid glycyrrhetinic) và 2 phân tử acid glucuronic. Ngoài ra còn có các dẫn chất triterpenoid khác như: acid liquiritic, acid 18-alpha-hydroxy-glycyrrhetic, acid 24-hydroxyglycycrrhetic, glabrolid, desoxyglabrolid, isoglabrolid, 24-alpha-hydroxyisoglabrolid, acid liquiridiolic, acid 11-desoxoglycyrrhetic, acid 24-hydroxy 11- desoxoglycyrrhetic [64], [68].

+ Các flavonoid:trong rễ cam thảo có nhiều flavonoid với hàm lượng 3-4%. Các hợp chất điển hình là liquiritin (hay liquiritirosid) và isoliquiritin (hay isoliquiritirosid).

- Tác dụng dược lý

+ Dịch chiết cam thảo có tác dụng chống loét dạ dày. Tác dụng chống co thắt của dịch chiết cam thảo được chứng minh trên ruột cô lập của chuột lang hoặc thỏ thấy có tác dụng đối kháng với histamin, acetylcholin. Tác dụng chống co thắt và tác dụng bảo vệ chống loét dạ dày chủ yếu là do các thành phần flavonoid.

+ Tác dụng long đờm do các saponin: tương tự như cortison, glycyrrhizinlàm giữ nước trong cơ thể kèm theo tích các ion Na+ và Cl- và tăng thải ion K+, giảm lượng nước tiểu, tăng huyết áp. Nếu dùng cam thảo một thời gian lâu thì có hiện tượng phù. Trong một số trường hợp thí nghiệm trên súc vật cho thấy tác dụng chống viêm bằng 1/5 hydrocortison. Glycyrrhizin làm giảm những tổ chức hạt tạo thành xung quanh viên bông cấy dưới da của chuột cống trắng hoặc làm giảm độ sưng của chân chuột sau khi tiêm formol. Acid liquiritic cũng có tác dụng chống viêm, chống loét và làm chóng lành sẹo [60], [64].

+ Tác dụng ức chế enzym monoaminoxydase (MAO) của 2 hoạt chất liquiritigenin và isoliquiritigenin cũng được phát hiện. Chất isoliquiritigenin có tác dụng mạnh hơn. Thí nghiệm trên súc vật cho thấy cam thảo có khả năng giảm độc của morphin, cocain, strychnin, atropin, chloralhydrat, giải độc các độc tố bạch hầu, uốn ván.

+ Nghiên cứu gần đây còn cho thấy cam thảo có tác dụng nâng cao khả năng miễn dịch của cơ thể.

- **Ngạnh mễ** [64], [91]

- Tên khoa học: *Semen Oryzae Sativae* L
- Tên khác: Nhu mễ, Gạo hạt tròn, Gạo nếp...
- Ngạnh mễ là hạt gạo tròn (gạo nếp) hay còn gọi là Nhu mễ. Ngày dùng: 50-100g.
- Tính vị quy kinh: Vị ngọt, tính ấm; vào ba kinh Tỳ, Vị và Phế.
- Công dụng chủ trị: Bổ trung ích khí, kiện Tỳ dưỡng Vị, ích Phế chỉ hãn.

Chữa trị các chứng hư lao tiết tả do Tỳ Vị hư nhược, Vị quản thống, tự hãn, đạo hãn, huyễn vựng vv.

- Thành phần hóa học: chủ yếu có protein cao hơn 6,8%, chất béo cao hơn 20%.

1.4.2.3. Tác dụng và công dụng của bài thuốc BHT

Thạch cao (tân, cam, đại hàn) để thanh nhiệt ở phần khí của dương minh. Tri mẫu để giúp Thạch cao thanh nhiệt ở phế vị và để tư âm. Cam thảo, Ngạch mễ để ích vị, bảo vệ tân và phòng thuốc đại hàn có thể làm tổn thương trung tiêu.

Bài thuốc Bạch Hổ thang nguyên bản được chứng minh là có tác dụng quan trọng trong hạ sốt, và chống say nóng và giải thử. Cơ chế được giải thích là do bài thuốc này giảm hàm lượng IL-1β và TNF-a trong huyết tương và nồng

độ TNF-a ở vùng dưới đồi là các chất trung gian hóa học quan trọng trong quá trình sốt.

Cơ chế tác dụng giảm nhiệt của quân dược "thạch cao sinh hoạt" kể cả sốt do nội độc tố hoặc sốt nhân tạo trên động vật, cơ chế hạ thân nhiệt cụ thể đến nay vẫn chưa được sáng tỏ; tuy nhiên thân nhiệt giảm có liên quan mật thiết đến nồng độ Canxi máu tăng cao, cho dù thế nào Canxi vẫn có liên quan mật thiết đến "điểm điều nhiệt của trung khu điều hòa thân nhiệt", trung khu thần kinh thực vật.

Thành phần giải nhiệt có hiệu quả của chế 'tri mẫu' là Mangiferin có tác dụng hạ nhiệt với mọi loại hình sốt cơ chế hạ sốt của hợp chất magiferin được chứng minh là do ức chế quá trình tổng hợp các TNF-a, và các cytokines liên quan đến quá trình sốt. Từ đó ngăn chặn sốt ngay từ bước đầu (Shashi Kant Singh và cộng sự, 2011). Theo nghiên cứu của Se-Eun Jang và cộng sự (2013) cũng cho thấy nước sắc tri mẫu ức chế hoạt tính của NF-κB, và sự đáp ứng của TNF-α, IL-1β, IL-6 là các chất trung gian hóa học của phản ứng sốt. Do đó có ý nghĩa quan trọng trong sự điều nhiệt của cơ thể. Tác dụng hạ sốt, giảm nhiệt, giải nhiệt tăng lên khi phối hợp với sinh hoạt thạch cao.

Ngoài ra, trong thành phần hóa học của tri mẫu có chứa Sarsasapogenin có thể ức chế chức năng cường giáp trạng, ức chế hệ thống thượng thận và thần kinh giao cảm. Hai tác dụng cơ bản này làm tăng cường ức chế sự tăng chuyển hóa của cơ thể nghĩa là ức chế quá trình sản nhiệt. Sarsasapogenin có lẽ là cơ chế giải nhiệt, giảm nóng của cơ thể đồng thời men ATP, Na, K có vai trò chủ yếu của quá trình sản nhiệt của cơ thể nhưng lại bị ức chế bởi Sarsasapogenin của 'tri mẫu'(ức chế quá trình sản nhiệt). Ngoài ra, theo nghiên cứu của Su-Min Lim và cộng sự, sarsasapogenin còn ức chế hoạt tính của NF-kB, giảm nồng độ của IL-1b, TNF-a và IL-6 là các chất trung gian hóa học của quá trình sốt.

Cam thảo thông qua hưng phấn hạ khâu não – tuyến tùng – vỏ thượng thận, sản sinh tác dụng giống như kích tố vỏ thượng thận; vai trò của nó tương tự như phenylbutazone hoặc hydrocortisone ức chế phản ứng sốt tại trung khu thân nhiệt, giảm giải phóng các chất gây sốt nội sinh. Hiệu quả giảm nhiệt rất nhanh chóng và khả quan.

Nước sắc tri mẫu có tác dụng hạ đường máu, khi phối hợp với sinh thạch cao thì tác dụng hạ đường máu lại tăng lên, phối hợp thêm 2 vị cam thảo và ngạnh mễ tác dụng giảm đường máu càng tăng rõ rệt. Trên lâm sàng đường

máu tăng cao làm cho tế bào máu tăng độ thẩm thấu là cơ chế chủ yếu gây nên háo khát; đồng thời trong tri mẫu có chất Sarsasapogenin là hoạt chất ức chế enzym ATP, ion Na+, K+ ... có thể ức chế tái hấp thu Na+ và nước ở niêm mạc ruột nhất là ống lượn gần của thận. Vì vậy Na+ không tăng lên. Nước sắc tri mẫu ức chế quá trình phân giải các hormon thượng thận ở gan, do đó làm chậm quá trình phân hủy và bất hoạt corticosteroid ở gan, vì vậy làm cho hàm lượng cortisone ở máu tăng lên rõ rệt; bất kể corticoid khoáng hay corticoid đường đều có ảnh hưởng rõ rệt đến chuyển hóa muối nước; trong đó aldosterone xúc tiến tái hấp thu Na+ đồng thời tái hấp thu nước tăng theo, tác dụng của cortisone yếu hơn tác dụng của aldosterone. Dó đó tri mẫu làm cho tái hấp thu phần nước tăng lên, mà tái hấp thu các ion Na, K giảm xuống làm cho áp lực thẩm thấu huyết tương giảm và cảm giác khát cũng giảm theo. Glycyrrhizinate tác dụng giống như corticotropin, acid thứ hai Glycyrrhizinate giống như deoxycoricosterone; hai loại đều có rác dụng kháng lợi niệu rõ ràng. Vì vậy tác dụng hạch tâm của phương thuốc là phối hợp cân bằng chuyển hóa nước và điện giải làm cho áp lực thẩm thấu huyết tương hồi phục bình thường có thể trị khát rất khả quan.

Theo báo cáo của Đội bảo đảm sức khỏe tiểu đoàn 43, sư đoàn 4, đoàn sản xuất và xây dựng quân sự Hắc Long Giang, Trung Quốc, nước sắc Bạch Hổ Thang được thử nghiệm trên 130 bệnh nhân sốt vừa và nhẹ trong đó có 10 trường hợp có shock và tổn thương thận. Kết quả cho thấy 91,5% bệnh nhân hết sốt trong vòng 2 ngày (lúc đầu nhiệt độ trên 40^0C), cải thiện rõ rệt tình trạng sức khỏe bệnh nhận, giảm thiểu các triệu chứng nhiễm độc ở hầu hết bệnh nhân (Health Team of the 43th Battalion, 4th Division of the Production and Construction Corp of Heilongjiang Military Region. Heilongjiang Medical journal, 1976 (1):31).

Tuy nhiên, cũng như các bài thuốc cổ phương khác, khi sử dụng thuốc thang Bạch Hổ Thang gặp phải một số điểm hạn chế chung của thuốc Y học cổ truyền: thuốc được sử dụng là dạng thuốc sắc, chịu tác động cao của nhiệt độ cục bộ, có thể làm phân huỷ một số hoạt chất có tác dụng tốt, dạng bào chế sau khi sắc là thuốc nước, phải dùng ngay, và quá trình bảo quản gặp nhiều khó khăn và độ ổn định không cao. Dạng thuốc sắc truyền thống rất khó áp dụng cho các đối tượng với tính chất làm việc không cố định, đặc biệt là đối với bộ đội với khả năng cơ động cao, làm việc liên tục trong điều kiện khí hậu khắc nghiệt không phải lúc nào cũng có thời gian sắc thuốc. Do vậy hiện đại hoá bài

thuốc này thành một dạng bào chế hiện đại là viên nang, giúp kiểm soát tốt các thông số trong quá trình bào chế, tránh tác động cao của nhiệt độ, bảo đảm hoạt chất trong thuốc ít bị phân huỷ, độ ổn định cao. Đồng thời, từ thuốc thang chuyển dạng thành viên nang cho phép quân nhân có thể mang theo bên mình, tiện sử dụng, mang vác không cồng kềnh, không ảnh hưởng đến sức cơ động và khả năng chiến đấu cũng như thực hiện nhiệm vụ trong điều kiện khắc nghiệt.

- Tác dụng dược lý chủ yếu

Tác dụng hạ sốt: Tri mẫu có tác dụng hạ nhiệt. Phân đoạn saponin từ thân rễ tri mẫu và sản phẩm thủy phân sarsasapogenin cũng như dẫn chấthemisucinyl đều có tác dụng ức chế mạnh trên Na+/K+ ATPase và làm giảm lượng oxy thu nhận trong gan được xử lý với thyroxin. Tác dụng ức chế của dẫn chất hemisucinyl còn mạnh hơn cả tác dụng của ouabain. Sarsasapogenin cũng ức chế Na+/K+ ATPase của hồng cầu người in vitro. Tác dụng ức chế phát triển chậm và có thể tăng lên do ion natri từ bên ngoài và đối kháng bởi ion rubidi từ bên ngoài. Tác dụng ức chế trên ATPase có thể liên quan với tác dụng hạ sốt của sarsasapogenin.

Tác dụng kháng khuẩn, kháng nấm: Tri mẫu có tác dụng ức chế khá mạnh với tụ cầu khuẩn, liên cầu khuẩn, trực khuẩn đại tràng và hơn 10 loại vi khuẩn khác. Nyasol có tác dụng ức chế 38 chủng nấm như aspergillus sp., candida sp., Penicillium sp., Trichophyton sp. và 5 chủng vi khuẩn Bacillus subtilis, Escherichia coli, Proteus vulgaris, Pseudomonas aureginosa, Staphylococcus aureus. Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) dao động từ 12,5 – 200 µg/ml .

Tác dụng kháng virus: (-)-(R) -40-O-Methylnyasol, nyasol, broussonin A, và TAIII từ Tri mẫu có tác dụng kháng virus hợp bào hô hấp RSV-A2 trong tế bào Hep- 2 với IC50 lần lượt là 0,85, 0,39, 0,62 và 1,00µM, so với chứng dương ribavirin (1.15µM). Mangiferin từ Tri mẫu ức chế trực tiếp HSV-I, ở nồng độ 3,66mg/ml so với acyclovir là 2,54mg/ml. Mangiferin cũng ức chế trực tiếp HSV-II tại nồng độ trên 2.08mg/mL. Mangiferin ức chế virus cúm người A với EC50 là 0,70mg/ml. Nó cũng có thể hạn chế tiết HBeAg trong tế bào HEPG- 2.2.15 ở liều 4mg/mL in vitro

Tác dụng chống viêm: Nyasol (1, 5 và 10 µM), TBII (1, 10 and 100 mg/L), anemarsaponin B (25, 50, 100 µM) và mangiferin (50, 100, 200 µM) ức chế sản xuất NO, PGE2, mARN của TNF-α và IL-1β kích thích bởi LPS

trong các tế bào microglial. Saponin tổng (10, 30 và 100 μmol/L) có thể ức chế đại thực bào giải phóng các chất trung gian gây viêm TNF-α và NO gây ra bởi protein Aβ25-35 3. 3 Dịch chiết ethanol 80% của tri mẫu ức chế sự biểu hiện của các cytokine gây viêm như TNF-α, IL-1β, IL-6, ức chế NF- κB, COX-2, iNOS kích thích bởi LPS trên đại thực bào ruột trên mô hình chuột viêm ruột kết do Oxazolone ở liều 10 and 20 mg/kg .

Tác dụng hạ đường huyết: Cao chiết với nước-methanol từ thân rễ tri mẫu có tác dụng hạ đường máu trên chuột nhắt trắng. 4 glycan là anemaran A, B, C và D có tác dụng hạ đường huyết có ý nghĩa trên chuột nhắt trắng bình thường và chuột nhắt trắng gây tăng đường huyết bằng alloxan. Trên mô hình chuột mắc bệnh tiểu đường do streptozotocin gây ra, dịch chiết ethanol 60% của thân rễ tri mẫu làm tăng hoạt tính của các enzyme Superoxide Dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px), giảm nồng độ glucose và malondialdehyde trong huyết thanh chuột. Mangiferin và neomangiferin là thành phần chính ức chế sự tiến triển bệnh tiểu đường. Mangiferin và glucosid của nó làm hạ đường huyết bằng cách giảm kháng insulin và tăng độ nhạy insulin ở liều 90mg/kg trên mô hình chuột bị tiểu đường KK-Ay. Dịch chiết ethanol của Tri mẫu cho thấy tác dụng kích thích sự tiết insulin của đảo tụy ở chuột bình thường và chuột đái tháo đường ở nồng độ 2, 4 và 8mg/ml. Mangiferin có thể cải thiện chức năng thận của bệnh thận tiểu đường chuột ở liều 15 và 45 mg/kg trên mô hình chuột bị tiểu đường do streptozotocin, thông qua ức chế biểu hiện của TGF- β1, ngăn ngừa tích tụ các yếu tố gây tổn thương trên cầu thận.

Các tác dụng dược lý khác

Tác dụng chống oxy hóa: Mangiferin dọn gốc OH (EC50 =26μmol/L), và dọn gốc tự do O2- (IC 50=45.6μmol / L). Anemaran cũng cho tác dụng dụng ở nồng độ 0,063 mg / ml và 1,16 mg/ml. Mangiferin với liều 0,35 mg/ngày có thể làm giảm sự peroxyd hóa lipid 39,43%, 47,00%, 26,40% tương ứng trong gan, lách và thận của chuột

Tác dụng chống đông máu: Tri mẫu có tác dụng ức chế kết tiểu cầu , các timosaponin là thành phần chính có tác dụng này. Timosaponin B-II ở liều 20, 40 và 80 mg/mL có tác dụng ức chế ADP – yếu tố gây kết tập tiểu cầu. Timosaponin B-II kéo dài thời gian thromboplastin hoạt hóa từng phần (APTT), cũng như làm giảm khối lượng và thể tích huyết khối nhưng không ảnh hưởng tới thời gian prothrombin (PT) ở mức liều 1, 3 và 6 mg / kg. Trên mô hình mạch máu thỏ, ở nồng độ 1, 3 và 6 mg / kg, Timosaponin B-II làm giảm nồng độ plasminogen [92]. timosaponin A III ở nồng độ 50 μg/mL ức chế đến 95% trong khi Anemarrhenasaponin A2 ức chế 34% ở nồng đọ 100 μg/mL trên mô hình gây kết tập tiểu cầu do ADP.

Tác dụng chống ung thư: Cắn nước Tri mẫu ức chế sự sinh sôi của các dòng tế bào ung thư dạ dày MKN45 và Kato-III và gây ra quá trình apoptosis, khảo sát ở các nồng độ 0, 4.7, 9.4, 18.8, 37.5, 75, 150, 300, và 600μg/ml. Tác dụng này liên quan đến việc phóng thích Cytochrome C từ ty thể và sự gia tăng hoạt động của caspase- 3. Nghiên cứu tác dụng chống ung thư của sarsasapogenin trên tế bào ung thư gan ở người, cho thấy sarsasapogenin gây ra quá trình apoptosis bằng cách tác động lên pha G2/M trên chu kỳ tế bào với IC 50 giá trị của 42.4±1.0μg/mL. Timosaponin A-III ức chế sự sinh sôi của các tế bào ung thư đại trực tràng ở người (HCT-15, 6.1μM; HCT-116, 5.5μM; HT-29, 10.3μM; SW-480, 13.1μM; SW-620, 11.1μM). Cơ chế liên quan tới sự tác động trên pha G0/G1 và pha G2/M1 của chu kỳ tế bào và cảm ứng quá trình apoptosis [93]. In vivo, diosgenin ức chế sự tăng trưởng khối u S-180, Hep-A, U-14 30-50% trên chuột được cấy ghép. In vitro, diosgenin ức chế tăng trưởng tế bào L-929, HeLa, MCF với IC50 lần lượt là 1.2, 18.2, 19.8 μg / ml Tỷ lệ ức chế của tế bào u xương ác tính người 1547 86% trong 24 h

Mangiferin ức chế tế bào bạch cầu K-562 lên đến 83,50% ở nồng độ 200 μmol/L. Ở mức 1, 5, và 10μmol/L, mangiferin có thể ức chế tế bào ung thư vú MDA- MB-231 với tỉ lệ tương ứng là 20,55%, 22,26%, 22,94% .

Tác dụng chống loãng xương: Sarsapogenin có hiệu quả có thể thúc đẩy sự tăng sinh, biệt hóa và khoáng hóa của nguyên bào nuôi cấy in vitro. Bên cạnh đó, Sarsapogenin có thể ức chế các thế hệ của hủy cốt bào từ tế bào tủy. Các saponin steroid liều 300 mg/kg có tác dụng ngăn ngừa mất xương ở chuột bằng cách thúc đẩy quá trình hình thành xương.

Các tác dụng trên hệ thần kinh Dịch chiết methanol của Tri mẫu ở liều 50 và 100μg / ml cho thấy hoạt động bảo vệ thần kinh trên tế bào vỏ não chuột bị nhiễm độc thần kinh do glutamate gây ra in vitro. Saponin từ Tri mẫu có thể ngăn chặn thiệt hại tế bào thần kinh, thông qua có thể ức chế đáng kể sự gia tăng phospho-ERK1/2 và phospho-p38 protein MAPK do Aβ25-35-induced gây ra tại các liều 30 và 100μmol / L, thông qua khả năng chống viêm . Bên cạnh đó, 7-hydroxy-3- (4-hydroxybenzyl) chroman, brous-sonin B, cũng có tác dụng bảo vệ tế bào thần kinh ở nồng độ 50 μg/mL thông qua ức chế proteasome. Saponin có thể ngăn chặn sự tiến triển xấu nhanh của hệ cholinergic trong bệnh Alzheimer thông qua việc tăng mật độ receptor muscarinic trên mô hình chuột sa sút trí tuệ gây ra bởi $AlCl_3$ và L axit -glutamic. Saponin tổng với liều 10 và 26 mg/kg có thể làm tăng nồng độ dopamine trong mô hình chuột bị bệnh Parkinson. Sarsasapogenin ở 50 mg/kg tăng nồng độ noradrenalin và serotonin ở vùng dưới đồi và vùng hải mã, một gợi ý để điều trị bệnh trầm cảm

Độc tính

Thử nghiệm độc tính cấp tính được dựa trên phương pháp Horn và phương pháp Korbor, cho các giá trị LD50 lần lượt là hơn 21,5 g/kg và 10 g/kg, không gây quái thai trên các tế bào tinh trùng và tủy xương chuột, không có dị dạng di truyền Theo phương pháp độc tính cấp tính da, dị ứng da, và kiểm tra kích ứng da. Các kết quả cho thấy không có phản ứng mụn nhỏ ở da, ban đỏ, phù nề, và không có sự chết tế bào

Ứng dụng vị thuốc trong điều trị bệnh trên lâm sàng

Tri mẫu có tác dụng hạ nhiệt phù hợp với công năng thanh nhiệt tả hỏa trong YHCT.

Tri mẫu có tác dụng hạ đường huyết được YHCT sử dụng điều trị bệnh đái tháo đường.

Các tác dụng kháng khuẩn, kháng virus, chống viêm có tác dụng rất quan trọng trong điều trị, liên quan đến công năng thanh nhiệt tả hỏa của vị thuốc, đóng vai trò điều trị nguyên nhân gây ra bệnh.

Các tác dụng bổ trợ như chống oxy hóa, chống đông máu, bảo vệ thần kinh trung ương cũng đóng vai trò bảo vệ cơ thể trong các trường hợp sốt cao, vật vã, mê sảng, ảnh hưởng đến các cơ quan quan trọng của cơ thể như tim mạch, thần kinh.

Với tác dụng hạ đường huyết, bảo vệ thận trong bệnh đái tháo đường cũng như các tác dụng kháng khuẩn chống viêm, Tri mẫu có thể được sử dụng điều trị đái tháo đường týp 2, cũng như trong hỗ trợ phòng ngừa các biến chứng do tiểu đường.

Ngoài ra tri mẫu còn có tác dụng chống ung thư, kết tập tiểu cầu và loãng xương. Saponin là thành phần chính và có tác dụng sinh học chính trong tri mẫu.

1.5. MỘT SỐ CÂY DƯỢC LIỆU PHÂN BỐ TẠI KHU VỰC TÂY NGUYÊN

1.5.1. Hoa hòe

Rutin trong hoa hòe là một dược chất đươc sử dụng rỗng rãi trong y học. Ngoài khả năng phục hồi sự vỡ mao mạch tới 88%, rutin còn là một chất chống oxy hóa hiệu quả được sử dụng để điều trị nhiều loại bệnh như bệnh tế bào hình liềm, viêm khớp, xơ gan,.. Từ năm 1947 đến năm 1950, rutin được sản xuất trên quy mô công nghiệp ở nhiều quốc gia (Nhật Bản, Mỹ, Úc..). Sở hữu một hàm lượng rutin (33-44%), nụ hoa hòe Việt Nam là một trong những nguồn nguyên liệu giá trị nhất trên thế giới. Trữ lượng hòe khô Việt Nam hiện nay khoảng 15.000 tấn/năm, tập trung chủ yếu ở ba vùng Thái Bình, Nghệ An và Tây Nguyên.

1.5.2. Đương quy

Đương quy là vị thuốc dùng rất phổ biến trong đông y, là đầu vị trong thuốc chữa bệnh cho phụ nữ, đồng thời được chỉ định trong nhiều đơn thuốc bổ và trị bệnh như thuốc chữa thiếu máu, đau đầu, cơ thể gầy yếu, suy tim, mệt mỏi, đau lưng, đau ngực bụng, viêm khớp, chân tay đau nhức lạnh, tê bại, tê liệt, đại tiện táo bón, mụn nhọt lở ngứa. Nhìn chung các giống đương quy đều có nguồn gốc ở vùng ôn đới.Cây được đưa vào trồng từ lâu ở Trung Quốc, Triều Tiên và Nhật Bản. Cây ưa khí hậu ẩm mát, đến mùa đông toàn bộ phần trên mặt đất tàn lụi, phần củ dưới mặt đất chịu đựng được băng tuyết và mọc lại vào mùa xuân năm sau.Đương quy trồng ở Việt Nam cũng phải lựa chọn thời vụ, sao cho mùa gieo hạt và sinh trưởng của cây trùng với thời gian có nhiệt độ thấp nhất trong năm. Chính vì vậy, cây phát triển tốt ở khu vực cao

nguyên Tây Nguyên như các thành phố Bảo Lộc, huyện Lâm Hà và Đức Trọng với trữ lượng khoảng hơn 3.150 ha.

1.5.3. Đan sâm

Đan sâm là một vị thuốc quý trong y học cổ truyền. Trong đương quy có ác dẫn chất có nhóm ceton (tansinon I, tansinon II, tansinon III) và chất tinh thể màu vàng cryptotanshinon, isocryptotanshinon, methyl-tanshinon. Ngoài ra còn có acid lactic, phenol, vitamin E, có tác dụng Khứ ứ chỉ thống, hoạt huyết thông kinh, thanh tâm trừ phiền, chữa hồi hộp mất ngủ, kinh nguyệt không đều, bế kinh, hạ tiêu kết hòn cục, khớp sưng đau, mụn nhọt sưng tấy...Cây được trồng nhiều ở Trung quốc như: An huy, Sơn tây, Hà bắc, Tứ xuyên,.. và được di thực vào Việt Nam. Cây được trồng nhiều ở các tỉnh miền núi phía Bắc và một số ít ở vùng Tây Nguyên với trữ lượng khoảng hơn 2ha.

1.5.4. Actiso

Cây Actiso có tên khoa học là Cynara scolymus L, thuộc họ cúc. Cây được trồng ở nước ta nhiều nhất là các vùng Đà Lạt, Tam Đảo, Sapa..., là những vùng có khí hậu mát. Actiso được hái vào lúc cây sắp ra hoa hoặc đang ra hoa, rồi sấy hay phơi khô để dùng. Tác dụng dược lý của Actiso là làm tăng lượng bài tiết mật, lợi tiểu, tăng thải ure trong nước tiểu, do đó làm giảm lượng Cholesterol và ure trong máu. Actiso rất an toàn, không độc hại với cơ thể. Với các tác dụng dược lý trên, Actiso được dùng làm thuốc thông mật, lợi tiểu, thông tiểu tiện, chữa các bệnh yếu gan, thận, viêm thận cấp tính và mạn tính, sưng khớp xương. Actiso được tròng nhiều nhất ở khu vực Tây Nguyên, chủ yếu trồng tại TP Đà Lạt (70 ha) và huyện Đơn Dương (10 ha).

1.5.5. Diệp hạ châu

Diệp hạ châu (Phyllanthus urinaria L.) là một loại thảo dược gần gũi với người dân Việt Nam. Xứ nhiệt đới nóng ẩm đã phát hiện ra tính năng của loại cây này và ứng dụng từ rất lâu đời. Ngày nay, diệp hạ châu ngày càng khẳng định công năng giải độc mát gan, ngăn ngừa viêm gan do virus. Ngoài ra, diệp hạ châu còn có tác dụng tiêu đinh, tán sỏi vô cùng hiệu quả do thành phần hóa học của cây là các Flavonoid, alcaloid phyllanthin và các hợp chất hypophyllanthin, niranthin, phylteralin. Cây mọc hoang khắp nước ta, và có trữ lượng khoảng 40ha ở Cát Tiên- thành phố Lâm Đồng.

1.5.6. Cà gai leo

Cà gai leo là một vị thuốc nam quý được Y học cổ truyền ghi nhận về tác dụng ổn định tế bào gan, tăng cường chức năng của Gan. Ngày nay y học

hiện đại đã nghiên cứu, chứng minh cà gai leo có những hoạt chất quý cho gan. Đặc biệt cà gai leo có tác dụng hỗ trợ điều trị viêm gan B.Trong thành phần của rễ và dây cà gai leo có chứa hoạt chất alcaloid (solasodinon, solasodin), còn phần rễ có chứa nhiều flavonoid và tinh bột. Đây là loại thảo dược quen thuộc có thể mọc được ở khắp nơi, kể cả vùng trung du, núi thấp đến đồng bằng ven biển. Tại nước ta có một số tỉnh trồng rất nhiều như: Thanh Hóa, Thái Bình, Nghệ An, tại thành phố Bảo Lộc- Lâm Đông, cây được trồng với trữ lượng khoảng hơn 1ha, và đang tiếp tục nhân giống rộng rãi trên khắp vùng Tây Nguyên.

1.5.7. Nhân trần

Nhân trần là một vị thuốc có tác dụng thanh nhiệt, điều trị các bệnh về gan, được sử dụng rộng rãi ở nước ta và có mặt ở đa số các bài thuốc điều trị gan. Thành phần hóa học chủ yếu của nhân trần là sampoin triterpenic, flavonoid, coumarin, acid nhân thơm và tinh dầu. Cây phân bố chủ yếu ở các nước có khí hậu nhiệt đới. Ở Việt Nam, cây mọc hoang ở ven rừng, đồi, nương rây hoặc ở vùng đồi núi...Tại khu vực Tây Nguyên, cây đang được đẩy mạnh phát triển giống và có trữ lượng khoảng hơn 1ha.

1.5.8. Cỏ ngọt

Cỏ ngọt Stevia có tên khoa học là *Stevia rebaudina*, thường được gọi là lá đường, lá mật, hoặc lá ngọt bởi nó ngọt hơn 250 lần như đường ăn thông thường. Người ta thường sử dụng lá Stevia để làm ngọt đồ uống và để làm dễ chịu hơn mùi vị của các loại thuốc thảo dược. Họ cũng sử dụng loại thảo dược này trong y học như một loại thuốc bổ cho tim và hạ huyết áp, làm giảm chứng ợ nóng và các bệnh về thận, giảm sự thèm đường, kẹo trên những bệnh nhân tiểu đường. Cỏ ngọt đã được bắt đầu sử dụng rỗng rãi ở Nhật Bản, Trung Quốc, Đài Loan, Hàn Quốc và nhiều nước Đông Nam Á. Tại Việt Nam, từ năm 1988, cỏ ngọt được nhập và trồng ở nhiều vùng như Hà Giang, Cao Bằng, Lâm Đồng với trữ lượng lớn, khoảng 5ha.

1.5.9. Lá sen

Lá sen hay còn gọi là hà diệp, từ rất lâu đã biết đến với nhiều bài thuốc chữa bệnh. Hà diệp có công dụng an thần, chống choáng váng phản vệ, co thắt cơ trơn, rối loạn nhịp tim,.. Ngày nay, nhiều nghiên cứu chứng minh cho thấy trong hà diệp khô có tác dụng giảm mỡ máu, hỗ trợ điều trị gan nhiễm mỡ, loại bỏ các nguyên nhân gây ra bệnh huyết áp, nhồi máu cơ tim, đột quỵ, xơ vữa động mạch. Trong hà diệp có nhiều alkaloid, ngoài ra có một số flavonoid như

quercetin, isoquercetin,..Cây được trồng phổ biến ở nước ta ở các tỉnh Đồng Tháp, Trà Vinh, huyện Kông Yang- Gia Lai, thành phố Pleiku, và phân bố nhiều ở khu vực Tây Nguyên.

Bảng 1.5. Một số cây Dược liệu phân bố tại khu vực Tây nguyên

TT	Tên dược liệu, vị thuốc	Khu vực phân bố tại Tây nguyên	Sản lượng ước tính	Diện tích
01	Hoa hòe	+Xã Đắk Nang – HuyệnKrông Nô– Tỉnh Đắk Nông	1.500kg/năm	0,5ha
		+Công ty TNHH MTV lâm nghiệp Buôn Ja Wầm tại xã Ea Kiết- huyện Cư Mga- Đắk Lắk	2.000kg/năm	5ha
		+Thôn Tân Tiến, thị trấn Ea Pốk- Cư Mga- Đắk Lắk	1.500kg	0,3h
02	Đương quy	+Xã Đắk Nia – Thị xã Gia Nghĩa– Tỉnh Đắk Nông	1.000kg/năm	0,3 ha
		+Xã Cư Knia -huyện Cư Jút- tỉnh Đắk Nông	7.000kg	2,5ha
		+ Hợp tác xã dược liệu Như ý - Xã Đạ Ròn – huyện Đơn Dương tỉnh Lâm Đồng	15.000kg	5ha
		+ Xã Đông Thanh, huyện Lâm Hà, Lâm Đồng	3.000kg	1ha
03	Đan Sâm	+ Xã Đông Thanh, huyện Lâm Hà, Lâm Đồng	6.500kg/năm	0,5 ha
04	Actiso	+huyện Lạc Dương, Lâm Đồng	32.000kg/năm /ha	10ha
		TP. Đà Lạt	32.000kg/năm /ha	70-100ha
05	Diệp hạ châu	+ Mọc hoang tự nhiên trên 5 tỉnh tây nguyên (Đắk Lắk, Lâm Đồng, Gia Lai, Kon Tum, Đắk Nông	1.500-2.000 kg/ năm	Khai thác tự nhiên
		Cây Diệp hạ châu được trồng ở huyện Cát Tiên _ Lâm Đồng.	20.000kg/ năm	Diện tích khoảng 20 ha
06	Cà gai leo	+ xã Tú An, thị xã An Khê, Gia Lai	4.000kg	2ha
07	Nhân trần	+ Mọc hoang tự nhiên trên 5 tỉnh tây nguyên (Đắk Lắk,	1.500-2.000 kg/ năm	

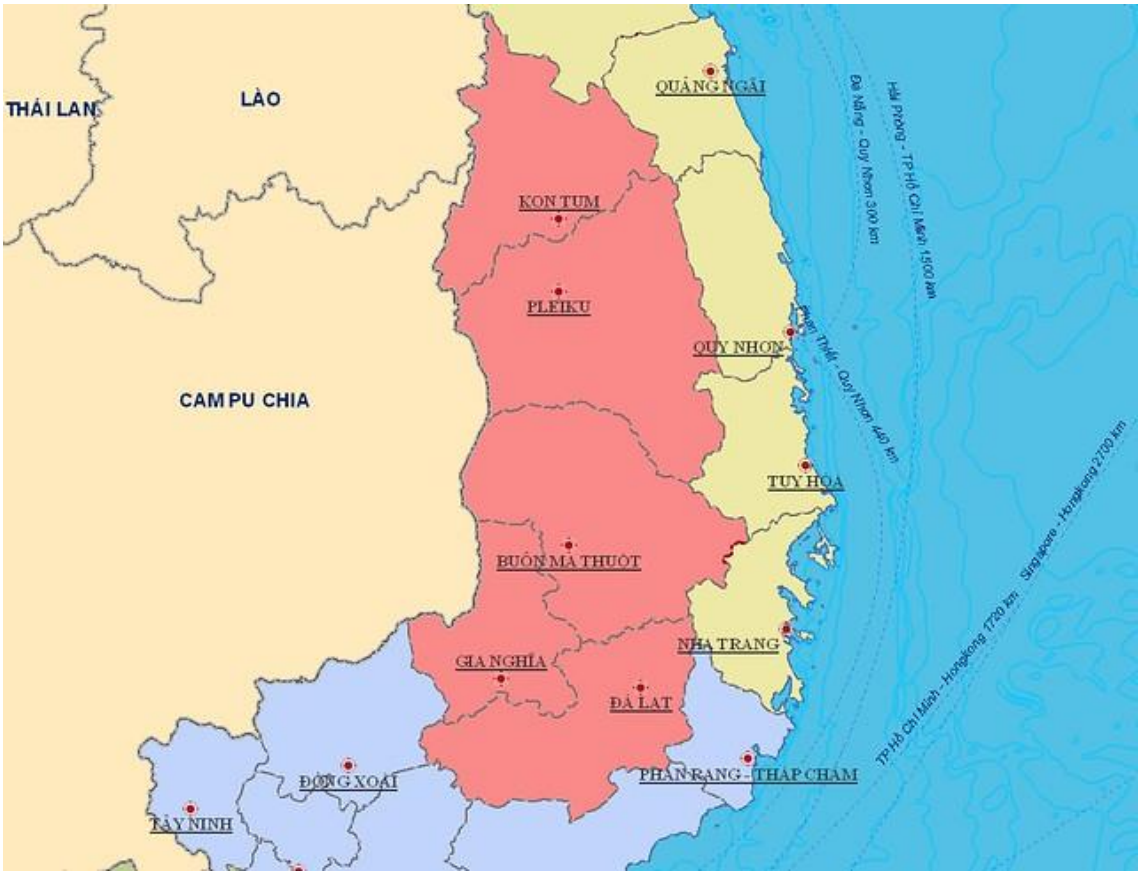
		Lâm Đồng, Gia Lai, Kon Tum, Đắk Nông		
08	Cỏ ngọt	Xã tân hội- Huyện Đức Trọng- tỉnh Lâm Đồng	10.000-15.000kg/năm	0,1ha
09	Lá sen	+ Xã Nâm Nđir Huyện Krông Nô – Tỉnh Đắk Nông	15.0000kg	10ha
		+Ngoài ra còn được trồng ở khắp các địa phương Đắk Lắk, Gia Lai; Kon Tum; Đắk Nông; Lâm Đồng	15.000-20.000kg/năm	15-20ha

1.6. GIỚI THIỆU ĐỊA BÀN NGHIÊN CỨU

Bảng 1.6. Khái quát một số đặc điểm vùng biên giới Tây Nguyên

TT	Tỉnh	Số km đường biên giới	Số huyện biên giới	Số xã biên giới
1	Kon Tum	237 km - 142 km (Lào) - 95 km (Campuchia)	3 huyện: Đắk Glei, Sa Thầy, Ngọc Hồi	10
2	Gia Lai	90 km (Campuchia)	3 huyện: Chư Prong, Đức Cơ, Ia Grai	7
3	Đắk Lắk	73 km (Campuchia)	2 huyện: Buôn Đôn, Ea Súp	4
4	Đắk Nông	130 km (Campuchia)	4 huyện: Cư Jút, Đắk Mil, Đắk Song, Tuy Đức	7
Tổng cộng		530 km (Lào: 142 km;Campuchia: 388 km)	12 huyện	28 xã

Tây Nguyên có 4 tỉnh có biên giới với hai nước Lào và Campuchia với tổng chiều dài đường biên giới là 530 km, trong đó đường biên với Lào là 142 km và 388 đường biên với Campuchia. Tỉnh có chiều dài đường biên giới dài nhất là Kon Tum với 237km, tỉnh có chiều dài đường biên giới ngắn nhất là Đắk Lắk với 73km. Toàn khu vực có 12 huyện và 28 xã có đường biên giới với Lào và Campuchia.



Hình 1.4. Bản đồ hành chính khu vực Tây Nguyên

** Nguồn: Trang thông tin chính phủ*

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 Binh 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:

Bảng 2.1. Các xã nghiên cứu thuộc khu vực biên giới Tây Nguyên

STT	Tỉnh	Số huyện biên giới	Số xã biên giới nghiên cứu
1	Kon Tum	3 huyện: Đắk Glei, Sa Thầy, Ngọc Hồi	10 xã
2	Gia Lai	3 huyện: Chư Prông, Đức Cơ, Ia Grai	7 xã
3	Đắk Lắk	2 huyện: Buôn Đôn, Ea Súp	4 xã
4	Đắk Nông	4 huyện: Cư Jút, Đắk Mil, Đắk Song, Tuy Đức	7 xã
	Tổng cộng	12 huyện	28 xã

- 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 di biến động dân số của khu vực biên giới Tây Nguyên

Đối tượng điều tra là toàn bộ các hộ dân cư và nhân khẩu thực tế thường trú trên các địa bàn điều tra được chọn, đối tượng điều tra không bao gồm những người sống trong khu vực quản lý riêng của quân đội và công an nhưng điều tra cả các hộ quân đội và công an đang sống trong khu dân cư của xã điều tra.

Điều tra nhằm thu thập thông tin về các sự kiện biến động tự nhiên của dân số sinh, chết và các trường hợp chuyển đến và chuyển đi khỏi địa bàn trong 3 năm trước thời điểm nghiên cứu.

Đơn vị điều tra là hộ dân cư. Hộ dân cư bao gồm một người hoặc một nhóm người ở chung và ăn chung; họ có thể có hoặc không có quan hệ ruột thịt, hôn nhân, hay nuôi dưỡng; có hoặc không có quỹ thu-chi chung; hoặc kết hợp cả hai.

**** Nội dung điều tra***

Ngoài thông tin định danh, nội dung điều tra bao gồm những thông tin chính sau:

- Phần 1: Thông tin chung về dân số

Đối với toàn bộ dân số: họ và tên của từng nhân khẩu thực tế thường trú trong hộ; quan hệ với chủ hộ; giới tính; tháng, năm sinh theo dương lịch (hoặc tuổi); dân tộc; tình hình di cư.

Đối với dân số từ 5 tuổi trở lên: thu thập thêm các thông tin về tình hình đi học hiện nay; trình độ học vấn cao nhất đạt được.

Đối với những người từ 15 tuổi trở lên: thu thập thêm các thông tin về tình trạng hôn nhân.

- Phần 2: Thông tin về sinh đẻ, kế hoạch hoá gia đình và sức khoẻ sinh sản củaphụ nữ từ 15-49 tuổi

+ Số con đã sinh, số con đã chết và các thông tin về lần sinh gần nhất;

+ Tình hình khám thai và nhận biết giới tính thai nhi;

+ Tình hình sử dụng các biện pháp tránh thai, hút điều hòa kinh nguyệt và nạo/phá thai;

+ Tình hình biến chứng sau khi hút điều hòa kinh nguyệt và sau nạo/phá thai.

- *Phần 3: Thông tin về người chết của hộ*

+ Số người chết;

+ Giới tính, thời gian và tuổi của người chết;

+ Nguyên nhân chết, tình hình tử vong mẹ.

*** Tuyển chọn và tập huấn cán bộ điều tra**

Điều tra viên là lực lượng trực tiếp thực hiện cuộc điều tra và có vai trò quan trọng đến chất lượng thông tin thu thập được nói riêng và sự thành công của cuộc điều tra nói chung. Vì vậy, yêu cầu phải chọn những người có tinh thần trách nhiệm cao, có trình độ học vấn từ trung học cơ sở trở lên và được tập huấn nghiệp vụ chu đáo. Mỗi điều tra viên phụ trách một địa bàn. Không chọn những cán bộ đăng ký hộ tịch, đăng ký dân số hoặc cán bộ chuyên trách công tác dân số - kế hoạch hoá gia đình làm điều tra viên, tốt nhất nên chọn điều tra viên là nữ.

Tổ trưởng điều tra là lực lượng trực tiếp quản lý công việc điều tra hàng ngày của từng điều tra viên, quyết định tính đầy đủ và chính xác của thông tin thu thập. Mỗi tổ trưởng phụ trách 2-3 điều tra viên.

Giám sát viên là thành viên của đề tài. Giám sát viên phải kiểm tra quy trình giám sát của tổ trưởng điều tra, giúp các tổ trưởng hoàn thành tốt nhiệm vụ.

Đối với các địa bàn khó khăn trong việc đi lại, có thể sử dụng người dẫn đường kiêm phiên dịch để giúp đỡđiều tra viên.

*** Tổ chức điều tra và giám sát chất lượng**

Theo quy định, mỗi điều tra viên phải điều tra bình quân 6 hộ trong 1 ngày, trong 2 ngày đầu đã khống chế không quá 4 hộ/ngày/điều tra viên nhằm giúp điều tra viên khắc phục hết các sai sót xảy ra, nhất là các lỗi hệ thống trong phỏng vấn và ghi phiếu.

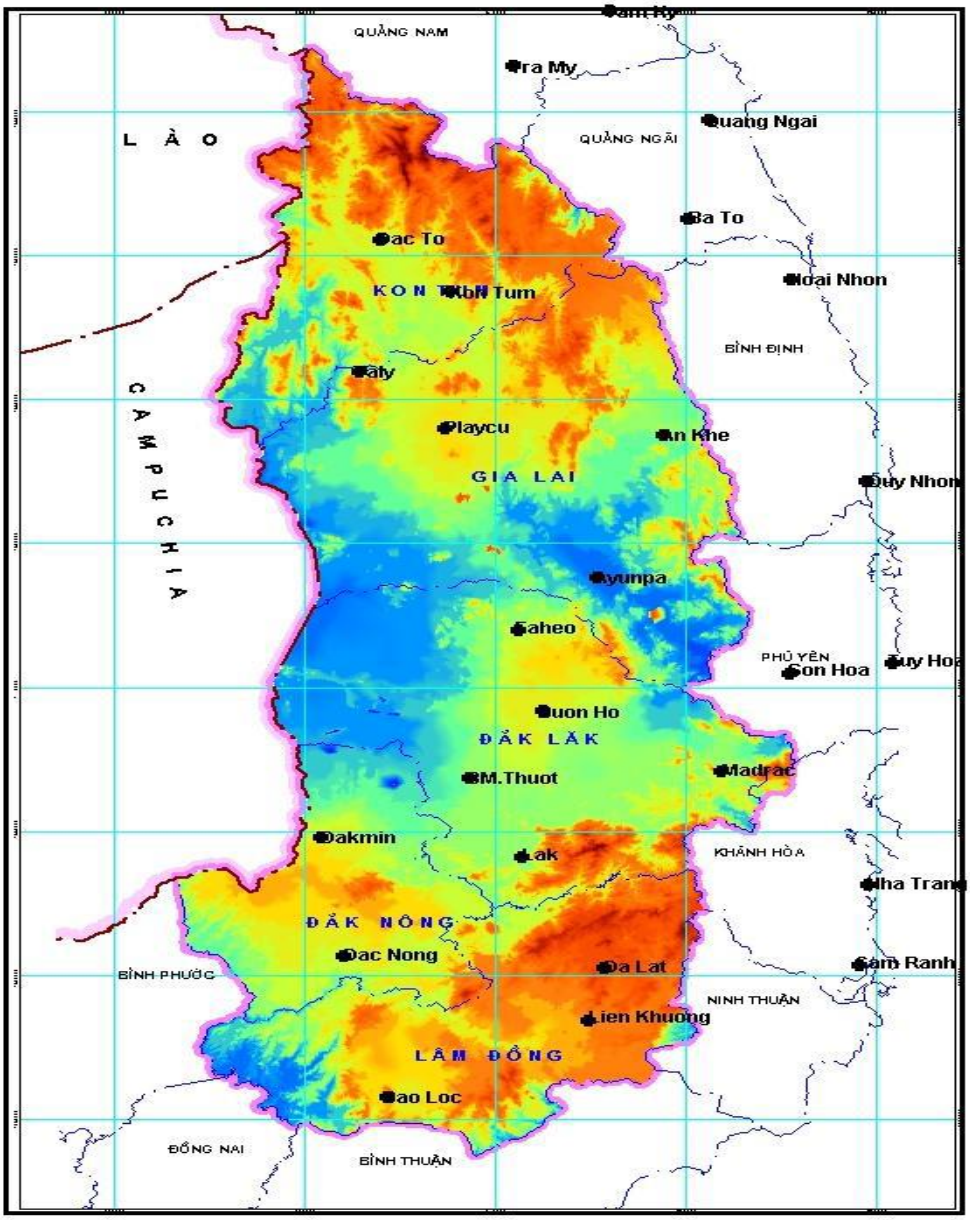
Điều tra viên thực hiện phỏng vấn ghi phiếu với sự kiểm tra, giám sát và hướng dẫn trực tiếp của tổ trưởng điều tra. Ngoài việc kiểm tra, uốn nắn các sai sót trong công tác điều tra ghi phiếu của điều tra viên, tổ trưởng điều tra có trách nhiệm kiểm tra toàn diện 100% phiếu điều tra của các điều tra viên do mình phụ trách trước khi bàn giao cho Ban chủ nhiệm đề tài, đảm bảo tuân thủ

đúng các bước nhảy ghi trên phiếu, không có lỗi lô-gíc, các thông tin định danh được ghi đầy đủ, chính xác như đã quy định trong tài liệu hướng dẫn nghiệp vụ điều tra.

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

*** Thu thập và phân tích số liệu**

Số liệu khí tượng được thu thập từ các trạm quan trắc khí tượng khu vực Tây Nguyên: Kon Tum, Đắk Tô, An khê, Ayunpa, Ialy, Pleiku, Buôn Hồ, Buôn Ma Thuột, EahLeo, Lăk, Đắk Mil, Đắk Nông.



Hình 2.1. Bản đồ lưới trạm khu vực Tây Nguyên

Số liệu sử dụng trong tính toán cho khu vực Tây Nguyên là số liệu trong 10 năm gần đây từ năm 2008- 2018 cho các trạm gồm Kon Tum, Đắk Tô, An khê, Ayunpa, Ialy, Pleiku, Buôn Hồ, Buôn Ma Thuột, EahLeo, Lăk, Đắk Mil, Đắk Nông.

Các yếu tố sử dụng trong thống kê: Nhiệt độ không khí trung bình tháng; Nhiệt độ tối cao tháng; Nhiệt độ tối thấp tháng; Nhiệt độ tối cao tuyệt đối và ngày xuất hiện; Nhiệt độ tối thấp tuyệt đối và ngày xuất hiện; Độ ẩm tương đối trung bình; Độ ẩm tương đối thấp nhất; Tổng số giờ nắng tháng; Tổng lượng bốc hơi tháng; Tổng lượng mưa tháng; Số ngày mưa trong tháng; Số ngày có dông trong tháng; Số ngày có sương mù trong tháng; Các đặc trưng cực trị khác.

*** Một số khái niệm và thuật ngữ sử dụng trong nghiên cứu**

- *Nhiệt độ cực đại (Tx):* Nhiệt độ cực đại tính chung cho cả tháng, gọi là nhiệt độ cao nhất tháng (Tx).

Theo chỉ tiêu hiện đang áp dụng tại Trung tâm dự báo Khí tượng Thủy văn Trung ương, một đợt nắng nóng xuất hiện trên một khu vực nào đó nếu một nửa số trạm trở lên trong khu vực đó có Tx≥35^{0}C và RH≤55%, và xuất hiện từ hai ngày trở lên. Một chuỗi ngày NN có xen kẽ một ngày chưa đạt tiêu chuẩn NN, nhưng ngày đó có ít nhất một nửa số trạm có Tx xấp xỉ 35^{0}C và RH≤55% vẫn được xem là một đợt NN liên tục. Nếu trong khu vực có NN xuất hiện mà ít nhất một phần ba số trạm có Tx≥37^{0}C và RH≤45%, (hoặc Tx≥39^{0}C) thì được xem là có nắng nóng gay gắt.

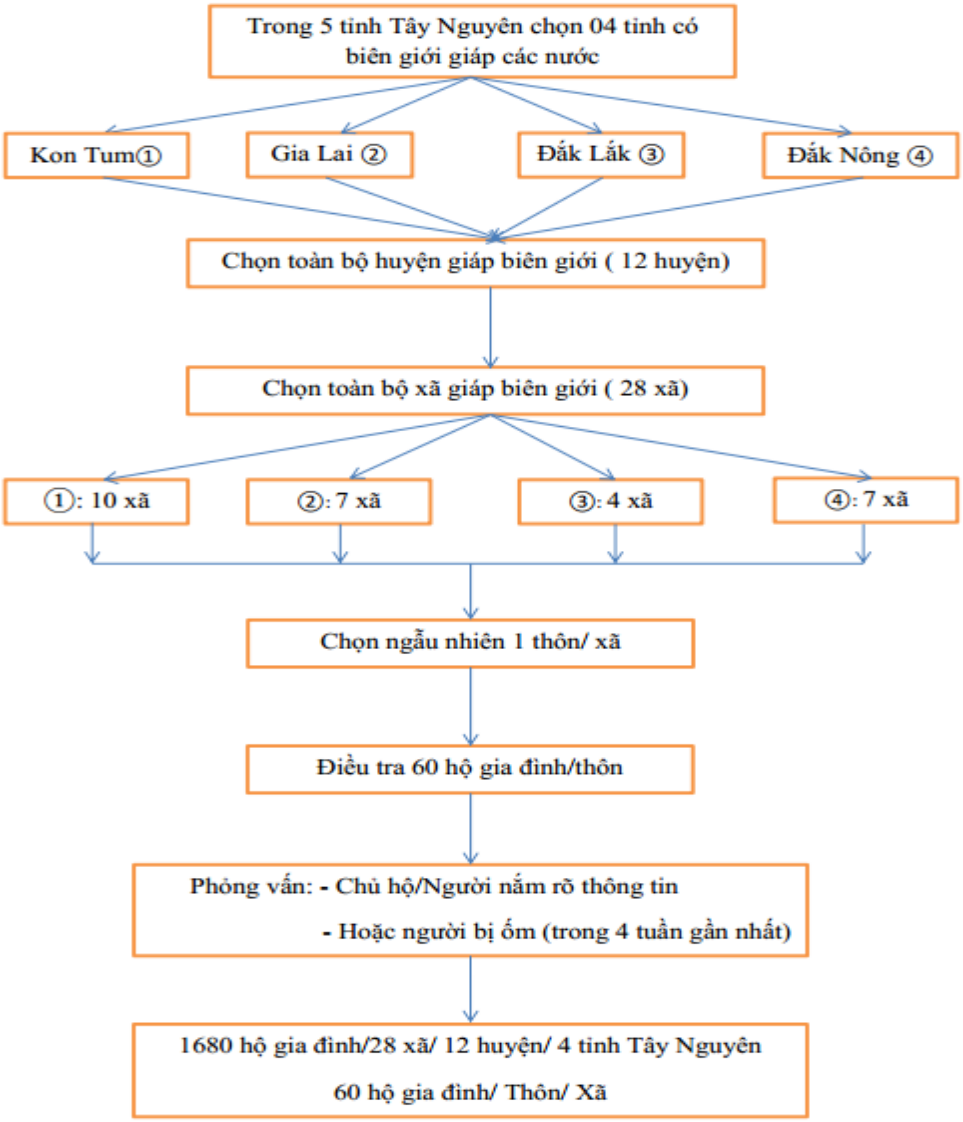
- *Nắng nóng (kí hiệu là NN)* ở Việt Nam là dạng thời tiết đặc biệt trong mùa hè, khi nhiệt độ không khí cao nhất ngày vượt quá 35^{0}C và độ ẩm không khí xuống dưới 65%.

- *Nắng nóng gay gắt (kí hiệu là NNGG)* là khi nhiệt độ không khí cao nhất ngày từ 37 đến dưới 39^{0}C.

- *Nắng nóng đặc biệt gay gắt* là khi nhiệt độ không khí cao nhất trong ngày từ 39^{0}C trở lên.

2.1.3.3. 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



Hình 2.2. Sơ đồ nghiên cứu mô hình bệnh

*** Cỡ mẫu điều tra hộ gia đình:**

+ Cỡ mẫu điều tra:

Được tính theo công thức cho nghiên cứu mô tả:

$$n = Z_{1-\alpha/2}{}^2 x \frac{p(1-p)}{(p_1 - p_2)^2} \; x \; DE$$

Trong đó: n là cỡ mẫu điều tra.

$Z_{(1-\alpha/2)}$: độ tin cậy 95% ($Z_{(1-\alpha/2)}$ = 1,96).

DE: hệ số thiết kế.

p: ước tính tỷ lệ % hộ gia đình có người ốm trong 4 tuần trước ngày điều tra. Theo kết quả số liệu Điều tra Giải pháp tài chính trong chăm sóc sức khỏe người dân nông thôn tại 04 huyện thuộc tỉnh Hải Dương và Bắc Giang năm 2006 của Nguyễn Khánh Phương, trung bình một hộ gia đình có 0,495 người ốm đi khám chữa bệnh trong vòng 4 tuần qua. Như vậy, số hộ gia đình tối thiểu cần được điều tra trong nghiên cứu này là 626 hộ gia đình [94]. Chọn p = 0,495.

p = 1- q.

d: Sai số tuyệt đối do nghiên cứu lựa chọn, chọn d = 0,035.

Như vậy, thay vào công thức, có cỡ mẫu hộ gia đình cần điều tra tối thiểu là:

n= $(1,96^2$ x 0,495 x 0,505)/$0,035^2$= 783,9 hộ gia đình, làm tròn bằng 784 hộ gia đình.

Do nghiên cứu áp dụng phương pháp chọn mẫu có chủ đích nên lấy hệ số thiết kế DE = 2; ta có n là 784 x 2 = 1.568 hộ gia đình. Thực tế nghiên cứu đã tiến hành tại 1680 hộ gia đình.

+ Cỡ mẫu cụ thể: Trung bình mỗi xã điều tra 60 hộ gia đình. Cỡ mẫu điều tra tương ứng 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).

*** Chọn mẫu điều tra hộ gia đình:** chọn mẫu theo phương pháp ngẫu nhiên hệ thống.

+ Chọn tỉnh:

Lựa chọn các tỉnh có đường biên giới tiếp giáp với các nước ngoài. Như vậy chọn được 4/5 tỉnh Tây Nguyên đủ điều kiện lựa chọn vào nghiên cứu.

+ Chọn huyện:

Trong phạm vi nghiên cứu, đề tài lựa chọn toàn bộ 12 huyện vùng biên giới vào nghiên cứu; gồm: huyện Đắk Glei, Sa Thầy, Ngọc Hồi (tỉnh Kon Tum); huyện Chư Prong, Đức Cơ, Ia Grai (tỉnh Gia Lai); huyện Buôn Đôn, Ea Súp (tỉnh Đắk Lắk); huyện Cư Jút, Đắk Mil, Đắk Song, Tuy Đức (tỉnh Đắk Nông).

+ Chọn xã:

Chọn toàn bộ 28 xã vùng biên Tây Nguyên vào nghiên cứu, cụ thể như sau:

Tỉnh Kon Tum: 10 xã

Tỉnh Gia Lai: 7 xã

Tỉnh Đắk Lắk: 4 xã

Tỉnh Đắk Nông: 7 xã

+ Chọn thôn để phỏng vấn:

Tại mỗi xã được chọn, lập danh sách tất cả các thôn. Bốc thăm ngẫu nhiên lấy 1 thôn bất kỳ để tiến hành phỏng vấn. Việc chọn thôn được tiến hành tại TYTX, chỉ tiến hành trước khi bắt đầu cuộc phỏng vấn.

+ Chọn hộ hộ gia đình

Chọn hộ gia đình trong thôn được chọn bằng phương pháp ngẫu nhiên hệ thống.

Lập danh sách tất cả các hộ gia đình trong thôn đã chọn trong nghiên cứu, tính bước nhảy k = tổng số HGĐ của thôn/số HGĐ cần chọn. Chọn một số bất kỳ đầu tiên nhỏ hơn k gọi là I là HGĐ đầu tiên, HGĐ thứ 2 có số thứ tự là i + k, HGĐ thứ 3 là 2k + k… hộ thứ n là (n-1)i + k.

Khái niệm hộ gia đình: Là 1 tập hợp người sống trên một khuôn viên đất có ranh giới rõ ràng, không tính đến hộ khẩu hộ tịch. Đó có thể là một căn hộ khép kín riêng biệt, căn hộ chung cư, một khu nhà của một gia đình gồm nhiều thế hệ sống chung, khu phòng trọ không cùng khuôn viên đất với gia đình chủ nhà cho thuê.

+ Chọn đối tượng nghiên cứu:

Đối tượng phỏng vấn chủ HGĐ hoặc người nắm được nhiều thông tin nhất về hộ gia đình, cung cấp các thông tin về tình hình sức khỏe và sử dụng dịch vụ y tế của các thành viên trong hộ gia đình.

Người bị ốm trong vòng 4 tuần trước ngày điều tra nếu HGĐ có người bị ốm (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). Như vậy, 28 xã/12 huyện/4 tỉnh sẽ điều tra là 1680 hộ gia đình để tiến hành nghiên cứu.

Các đối tượng nghiên cứu được lập danh sách tại trạm y tế xã. Phối hợp với các trạm y tế xã mời các đối tượng nghiên cứu đến trạm y tế xã. Các đối tượng nghiên cứu sẽ được phỏng vấn theo phiếu phỏng vấn và khám bệnh tổng quát.

*** Một số khái niệm, quy ước trong nghiên cứu**

+ Người bị ốm/bệnh:

Người bị ốm/bệnh trong nghiên cứu thỏa mãn 2 điều kiện:

- Bị bất cứ bệnh/triệu chứng bệnh nào trong khoảng thời gian 4 tuần kể từ thời điểm được phỏng vấn trở về trước (ví dụ như ho, sốt, tiêu chảy, đau viêm, tai nạn chấn thương, bệnh mạn tính,…).

- Bệnh/triệu chứng bệnh kéo dài ít nhất một ngày và ảnh hưởng đến sinh hoạt bình thường của người bị ốm.

+ Bệnh hoặc chứng bệnh mạn tính:

Tất cả những bệnh hoặc triệu chứng bệnh kéo dài trên 3 tháng dù đã có hay chưa có chẩn đoán của CBYT đều được coi là bệnh hoặc chứng bệnh mãn tính.

Theo bảng phân loại quốc tế bệnh (ICD -10) phân nhóm bệnh hoặc chứng bệnh mãn tính như sau:

- Nhóm bệnh hệ tuần hoàn: Tăng huyết áp (THA), bệnh về tim, viêm tắc tĩnh mạch,…

- Nhóm bệnh hệ thần kinh: Mất ngủ, đau đầu, suy nhược thần kinh, suy nhược cơ thể, viêm dây thần kinh, rối loạn thần kinh thực vật, rối loạn tiền đình,…

- Nhóm bệnh cơ xương khớp: Các bệnh về khớp, thoái hóa cột sống, loãng xương, gù vẹo cột sống, đau lưng, viêm cơ,…

- Nhóm bệnh hô hấp: Viêm mũi, viêm họng, viêm xoang, viêm phế quản, lao phổi,…

- Nhóm bệnh về mắt: Viêm kết mạc, củng mạc, glocom, mù lòa,…

- Nhóm bệnh nội tiết chuyển hóa: đái tháo đường, rối loạn đường huyết, Basedow,…

+ Bệnh cấp tính: Là căn bệnh xảy ra rất nhanh và chỉ trong thời gian ngắn. Sau đó bệnh có thể tự khỏi hoặc tiến triển thành mãn tính hoặc biến chứng nguy hiểm.

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.

+ Không đưa vào nghiên cứu:

Bệnh nhân có quốc tịch nước ngoài.

Bệnh nhân tử vong trước khi đến bệnh viện.

Bệnh nhân tính đến hết 31/12/2018 vẫn đang tiếp tục điều trị nội trú tại bệnh viện.

**** 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.

Nghiên cứu nguyên nhân TV: Toàn bộ các trường hợp TV từ 0h ngày 01/01/2017 đến 24h ngày 31/12/2018.

**** Cách thức tiến hành***

Nghiên cứu hồi cứu tất cả các bệnh án ra viện của bệnh nhân điều trị nội trú tại các bệnh viện trên.

Số liệu được thu thập tại phòng Kế hoạch tổng hợp của các bệnh viện.

- *Nguồn số liệu*

+ Nghiên cứu hồi cứu tất cả các bệnh án ra viện của bệnh nhân điều trị nội trú tại các bệnh viện trên.

+ Số liệu được thu thập tại phòng Kế hoạch tổng hợp của các bệnh viện.

+ Tất cả bệnh án ra viện của bệnh nhân phù hợp với yêu cầu của nghiên cứu đã đề ra.

+ Chẩn đoán ra viện theo ICD – 10, sử dụng mã 3 ký tự (đến ký tự thứ 3).

- *Công cụ nghiên cứu*

+ Mẫu bệnh án do Bộ Y tế ban hành.

+ Tiêu chuẩn chẩn đoán dựa trên bảng phân loại quốc tế bệnh tật lần thứ 10 do Bộ Y tế biên dịch.

- *Các biến số nghiên cứu*

Tuổi: Căn cứ vào ngày tháng năm sinh và ngày tháng nhập viện.

Giới: nam và nữ.

Dân tộc.

Địa chỉ: ghi rõ số nhà, đường phố (thôn, xóm), xã (phường, thị trấn), huyện (quận, thị xã, thành phố), tỉnh (thành phố).

Nghề nghiệp.

Trình độ học vấn.

Vào viện: Giờ, ngày, tháng, năm.

Ra viện : Giờ, ngày, tháng, năm.

Tổng số ngày điều trị.

Chẩn đoán: Được nhóm nghiên cứu rà soát lại, dựa theo các tiêu chuẩn của chẩn đoán theo mã bệnh ICD 10

Nơi giới thiệu (nếu có): ghi nhận chẩn đoán nơi giới thiệu

Vào viện (Chẩn đoán vào viện): bệnh chính, bệnh kèm theo

Ra viện (Chẩn đoán ra viện): bệnh chính, bệnh kèm theo

Tình trạng ra viện: khỏi, đỡ, không thay đổi, nặng thêm, tử vong; xuất viện, xin về, bỏ về.

- *Nguyên tắc lập mã bệnh theo ICD-10*

+ Dấu chú thích (*) và hoa thị (*):

Trong bảng phân loại một số mã theo sau nó là dấu chú thích (*) hoặc hoa thị (*).

Mã đầu tiên cho một bệnh cơ bản đánh dấu với dấu chú thích;

Mã chọn lựa khác cho việc biểu hiện được đánh dấu hoa thị.

Dấu chú thích là mẫu đầu tiên và phải luôn luôn được dùng. Mã hoa thị cũng có thể được dùng thêm vào nếu cần phải trình bày theo một cách khác. Để mã hoá, mã hoa thị không bao giờ được dùng một mình.

Mã hoá theo "trạng thái chính":

"Trạng thái chính" là trạng thái được chẩn đoán vào cuối thời kỳ điều trị bệnh tại bệnh viện dựa vào trạng thái chính đề ra quyết định chính cho bệnh nhân trong việc điều trị. Nếu không có chẩn đoán xác định nào đượcthực hiện được, triệu chứng chính, phát hiện bất thường hoặc lý do đưa bệnh nhân đến với cơ quan y tế nên được coi như là "trạng thái chính".

Các "trạng thái khác" là những trạng thái cùng tồn tại hoặc phát triển với trạng thái chính trong giai đoạn điều trị bệnh ảnh hưởng đến việc quản lý bệnh nhân.

Sau một giai đoạn điều trị trong bệnh viện nếu "trạng thái chính" vẫn được ghi là "còn nghi ngờ", "có vấn đề", ... và không có thêm thông tin làm rõ, chẩnđoán nghi ngờ được mã như thể đã được thiết lập.

Các "trạng thái khác" được lập theo danh sách riêng trong hồ sơ để thêm vào "trạng thái chính".

+ Trạng thái chính: Có thể được, áp dụng cả mã chú thích và hoa thị cho "trạng thái chính", vì chúng biểu thị hai hướng khác nhau cho một trạng thái duy nhất.

Chương XVIII mô tả các triệu chứng, dấu hiệu và những biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng bất thường không phân loại được, chương XXI mã hoá

các yếu tố ảnh hưởng đến tình trạng sức khỏe và tiếp xúc dịch vụ y tế. Nếu chẩn đoán cụ thể hơn không thực hiện được vào cuối thời kỳ nội trú của bệnh nhân, hoặc nếu không có bệnh hoặc chấn thương hiện nay có thể được hoá mã, thì mã số từ hai chương trên có thể sử dụng.

Nơi nào đa trạng thái được ghi trong loại có tên "Đa ...", và không có trạng thái duy nhất chiếm ưu thế, mã số cho loại "Đa ..." được dùng như là mã ưu tiên, mã bổ sung không bắt buộc được thêm vào cho những trạng thái đã được liệt kê.

Một số trường hợp hai trạng thái hoặc một trạng thái và một quy trình thứ cấp tương ứng được trình bày bằng một mã duy nhất. Loại kết hợp như thế được dùng như là "trạng thái chính" nơi thông tin phù hợp được ghi.

Đối với chấn thương và các trạng thái khác do nguyên nhân ngoại sinh, mã "trạng thái chính" diễn tả tính chất của trạng thái, mã nguyên nhân ngoại sinh có thể dùng như mã bổ sung không bắt buộc.

Trong trường hợp di chứng, mã cho "trạng thái chính" là tính chất chính của di chứng, mã cho "Di chứng của..." có thể được thêm vào như là mã bổ sung không bắt buộc.

+ Quy tắc chọn lựa lại khi "trạng thái chính" ghi không đúng:

Khi một trạng thái ít quan trọng và kéo dài hoặc một vấn đề phụ, được ghi như là "trạng thái chính", và một trạng thái có ý nghĩa hơn, liên quan đến điều trị và/hoặc chuyên ngành chăm sóc bệnh nhân, được ghi là "trạng thái khác", chọn lại "trạng thái khác" là "trạng thái chính".

Nếu một vài trạng thái không thể mã hoá được với nhau lại được ghi như là "trạng thái chính", chọn trạng thái mà theo những chi tiết khác cho thấy bệnh nhân được chăm sóc chủ yếu là "trạng thái chính". Ngoài ra chọn trạng thái đầu tiên được đề cập.

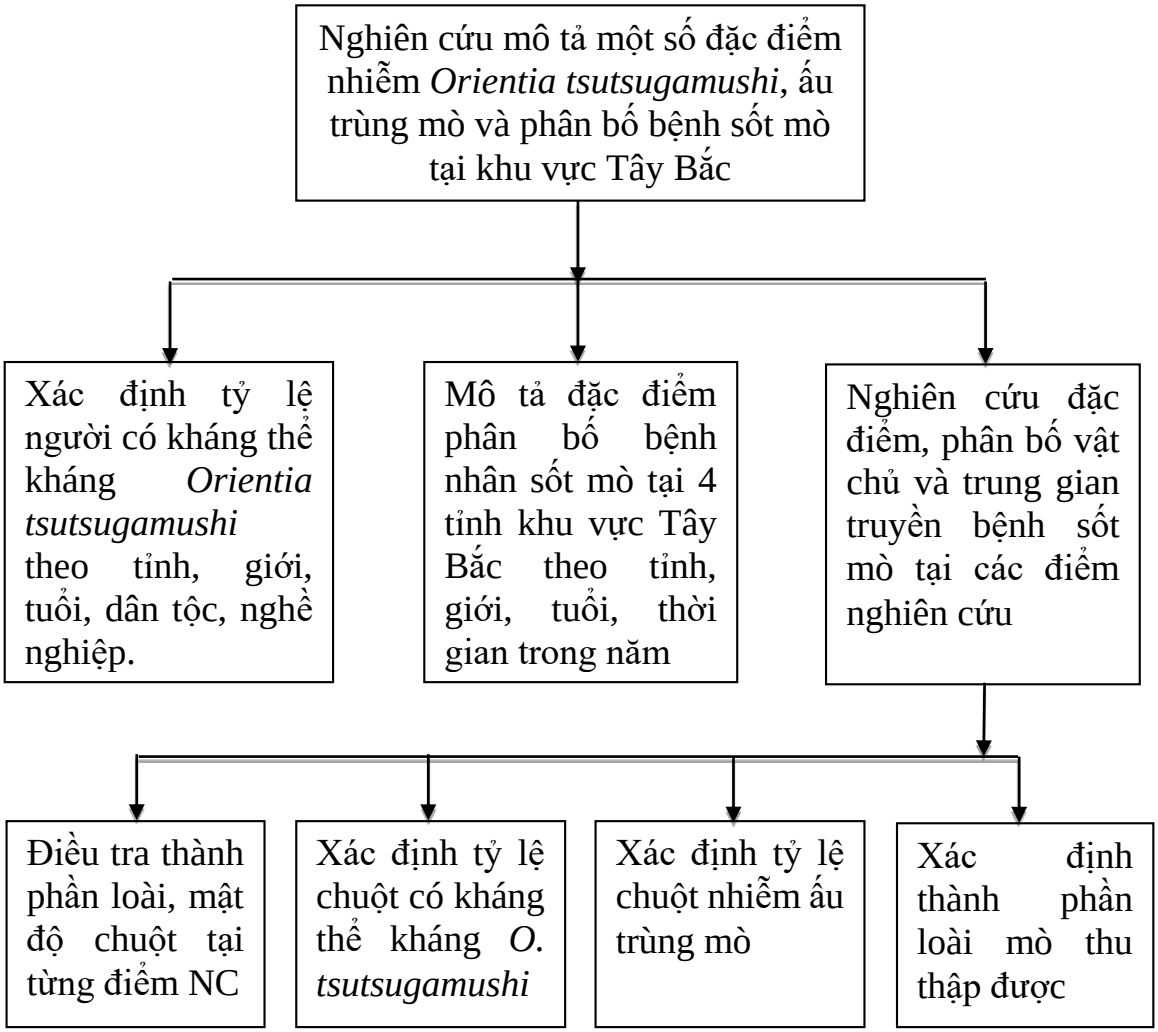
Nếu một dấu hiệu, triệu chứng hoặc vấn đề có thể được phân loại ở chương XVIII, XXI được ghi như là "trạng thái chính" nhưng lại chỉ là biểu hiện của trạng thái chẩn đoán được ghi ở nơi khác và chăm sóc được thực hiện cho trạng thái đó chọn lại trạng thái chẩn đoán như là "trạng thái chính".

Tính cụ thể: Khi một chẩn đoán được ghi lại như là "trạng thái chính" miêu tả trạng thái đó theo từ ngữ chung, và một thông tin chính xác hơn về vị trí và tính chất của trạng thái được ghi ở nơi khác, chọn lại trạng thái đó như là "trạng thái chính".

Chẩn đoán thay thế: Khi triệu chứng hoặc dấu hiệu được ghi như là "trạng thái chính", với sự chỉ định có thể do trạng thái này hay trạng thái khác, chọn triệu chứng là "Trạng thái chính". Khi hai hoặc nhiều trạng thái được ghi như là khả năng chẩn đoán cho "Trạng thái chính", chọn trạng thái đầu tiên được ghi.

2.1.3.4. 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



Hình 2.3. Sơ đồ thiết kế nghiên cứu dịch tễ bệnh sốt mò

**** 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.

+ Các mẫu bệnh phẩm được bảo quản theo quy trình và xét nghiệm tại Viện Nghiên cứu Y - Dược học quân sự, Học viện Quân y.

+ Phân tích thực trạng bệnh sốt mò tại điểm nghiên cứu.

**** 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, phân tích một số đặc điểm phân bố của bệnh nhân sốt mò điều trị tại 4 bệnh viện đa khoa tỉnh.

**** 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 mật độ chuột (chung các loài và từng loài).

+ Xác định tỷ lệ chuột có kháng thể kháng *Orientia tsutsugamushi* tại các địa điểm nghiên cứu.

+ Thu thập mẫu máu của chuột tại các điểm nghiên cứu theo kỹ thuật thường quy của Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Trung ương.

+ Xét nghiệm tìm kháng thể kháng *Orientia tsutsugamushi* trong huyết thanh chuột bằng sinh phẩm chẩn đoán nhanh.

+ 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.

**** Các chỉ số nghiên cứu***

+ Tỷ lệ % người có kháng thể kháng *Orientia tsutsugamushi*= Số mẫu có kết quả xét nghiệm ELISA *Orientia tsutsugamushi* dương tính/Số mẫu xét nghiệm x 100.

+ Mật độ chuột (con/100 bẫy/đêm) = Số chuột bẫy được đêm/tổng số bẫy đặt 1 đêm x 100.

+ Tỷ lệ % chuột có kháng thể kháng *Orientia tsutsugamushi* tại các địa điểm nghiên cứu = Số chuột có kết quả test dương tính kháng thể kháng *Orientia tsutsugamushi* /tổng số chuột bắt được x 100.

+ Tỷ lệ % chuột nhiễm mò = Số con chuột có ấu trùng mò / Số con chuột

bắt được x 100.

+ Tỷ lệ % thành phần các loài chuột = Số chuột được định loại theo từng loài /Số chuột thu được x 100.

+ Tỷ lệ % thành phần các loài mò = Số chuột có ấu trùng mò được định loại theo từng loài /Số chuột có ấu trùng mò thu được x 100.

**** Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu***

- Kỹ thuật lấy, bảo quản mẫu huyết thanh

+ Lấy 5 ml máu tĩnh mạch ngoại vi người, cho vào ống đựng có chất chống đông EDTA.

+ Ly tâm ở nhiệt độ thường với tốc độ 1.500 vòng/phút trong thời gian 5 phút.

+ Tách chuyển phần huyết tương sang ống đựng mới.

+ Bảo quản mẫu ở điều kiện -20°C trong thời gian ngắn (dưới 1 tháng), và lưu mẫu ở tủ âm sâu -80°C trong thời gian dài.

- Kỹ thuật xét nghiệm phát hiện kháng thể kháng O. tsutsugamushi ở người

Sử dụng bộ sinh phẩm phát hiện kháng thế kháng *Orientia tsutsugamushi*của Pan-Bio (Úc) theo nguyên lý kỹ thuật ELISA, có độ nhạy 96,6% và độ đặc hiệu 94,4%. Thực hiện xét nghiệm ELISA theo quy trình hướng dẫn của Nhà sản xuất.

- Kỹ thuật bẫy thu thập chuột và định loại

+ Sử dụng bẫy lồng kích thước 24 x 14 x 14cm (mắt lưới bẫy 15x15 mm). Tại mỗi điểm nghiên cứu đặt 10 đêm, mỗi đêm đặt 100 bẫy, gồm: 50 bẫy trong nhà/50 nhà và 50 bẫy ngoài nhà. Bẫy đặt trong nhà và đặt ngoài nương rẫy, rừng cách nhà ở 100-500m. Mồi bẫy chuột bằng khoai lang, sắn hoặc bắp ngô tươi.

+ Định loại chuột theo Bộ gặm nhấm-Động vật chí Việt Nam [95].

- Kỹ thuật xét nghiệm tìm kháng thể kháng Orientia tsutsugamushi trên chuột

Sử dụng test SD BIOLINE *Tsutsugamushi* (Hàn Quốc) có độ nhạy 99% (99/100) và độ đặc hiệu 96% (96/100)và độ đồng nhất với thử nghiệm IFA là97,5% (195/200). Thực hiện xét nghiệm theo quy trình hướng dẫn của Nhà

sản xuất.

+ Lấy que thử khỏi túi nhôm, đặt lên một nơi bằng phẳng và khô ráo.

+ Dùng bơm tiêm lấy máu tim chuột, nhỏ 1 giọt vào giếng mẫu (S). Nhỏ tiếp 3 - 4 giọt (khoảng 100-120 µl) dung môi pha loãng.

+ Khi phản ứng bắt đầu sẽ nhìn thấy vạch màu tím di chuyển đến giữa cửa sổ kết quả trên thanh que thử.

+ Đọc kết quả sau 10 - 15 phút.

- Kỹ thuật thu thập ấu trùng mò

Thu thập ấu trùng mò trên chuột sau khi đã gây mê lấy huyết thanh. Kiểm tra tìm ấu trùng mò ký sinh trên chuột ngay để tránh một số mò đã đốt no tự rơi xuống. Kiểm tra toàn bộ thân nhưng chú ý tìm bắt mò ký sinh ở những bộ phận cơ thể như ở tai, quanh hậu môn, quanh lỗ sinh dục, trong hốc mũi; Nếu phát hiện có ấu trùng mò, dùng kim mũi mác gỡ mò ký sinh trên chuột cho vào tube chứa cồn 70^0. Ấu trùng mò thu được ở từng con chuột đựng riêng từng týp có nhãn (viết bằng bút chì trên giấy bóng mờ) ghi: số thứ tự (theo số điều tra), địa điểm, thời gian thu thập, tên loài chuột và nút chặt bằng bông không thấm nước rồi cho vào lọ nhựa có nắp bảo quản và đem về phòng thí nghiệm phân tích [96].

- Định loại mò

Định loại mò chủ yếu dựa vào các đặc điểm hình thái bên ngoài của cơ thể ấu trùng mò, vì giai đoạn này mò sống ký sinh trên các loài động vật nên dễ dàng thu thập hơn những giai đoạn khác. Ấu trùng mò thu được từ điểm nghiên cứu được gắn trên lam kính để định loại dưới kính hiển vi. Định loại theo tài liệu phân loại mò ở Việt Nam [97], [98].

- Phương pháp phỏng vấn

Dùng bộ câu hỏi thiết kế sẵn để phỏng vấn. Trong quá trình phỏng vấn chỉ có 2 người (điều tra viên và người được phỏng vấn) trừ khi cần có người phiên dịch.

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

**** Điều tra huyết thanh học và các yếu tố nguy cơ nhiễm Leptospira trong cộng đồng theo phương pháp cắt ngang***

- Chọn mẫu theo phương pháp ngẫu nhiên.

- Thu thập mẫu máu quân và dân cư ở các khu vực theo thường qui kỹ thuật, tách chiết huyết thanh, bảo quản vận chuyển về tuyến sau.

- 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.

**** Nghiên cứu đặc điểm vật chủ và yếu tố nguy cơ mắc bệnh sốt do Leptospira***

- Phương pháp lấy mẫu

Lấy mẫu máu chuột ở tĩnh mạch đuôi. Máu sau khi lấy được đặt nằm nghiêng và để yên khoảng 1 giờ ở nhiệt độ phòng sau đó chắc lấy huyết thanh cho vào ống trữ mẫu, bảo quản lạnh và đưa về phòng thí nghiệm trữ ởnhiệt độ từ 2-8°C, nếu kiểm tra trong vòng vài ngày, nếu trữ mẫu lâu thì phải trữ ở nhiệt độ âm 20°C.

- Phương pháp phân tích mẫu

Sau khi vận chuyển về phòng thí nghiệm, mẫu huyết thanh được pha loãng theo tỷ lệ 1:50, 1:100...1:1.600. Kháng nguyên chuẩn gồm 23 chủng được chuẩn bị theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Xác định tỷ lệ nhiễm *Leptospira* bằng phản ứng vi ngưng kết Microscopic Agglutination Test (MAT). Kiểm tra dưới kính hiển vi nền đen, nếu số *Leptospira* tự do ít hơn so với đối chứng âm, thì dựa vào mức độ ngưng kết để đánh giá kết quả dương tính. 1^{+} : từ 25 đến <50% số *Leptospira* bị ngưng kết so với đối chứng âm, có nhiều xoắn khuẩn tự do. 2^{+} : từ 50-70% số *Leptospira* bị ngưng kết so với đối chứng âm, có nhiều xoắn khuẩn tự do. 3^{+}:>75% *Leptospira.*

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

**** Cỡ mẫu nghiên cứu***

- Cỡ mẫu điều tra tỷ lệ mắc sốt rét (cỡ mẫu cho huyện điều tra cắt ngang): Áp dụng công thức tính cỡ mẫu cho một tỷ lệ hiện mắc sốt rét.

$$n = Z^{2}_{1-\alpha/2}\ \frac{(1-p)}{p\varepsilon^{2}}$$

Trong đó:

n: Cỡ mẫu tối thiểu;

p: Tỷ lệ bệnh nhân sốt rét chọn p = 0,15 [99];

$Z_{1-\alpha/2}$: Hệ số tin cậy, ứng với độ tin cậy 95% thì $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$;

ε: Sai số tương đối mong muốn chọn ε = 0,13.

Với các giá trị đã chọn cỡ mẫu tính toán là 1289. Thực tế đã tiến hành trên 1320 người vào tháng 4/2016.

Vì sốt rét là một bệnh diễn biến theo mùa,nên nghiên cứu đã tiến hành điều tra thêm 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.

- Đánh giá về kiến thức, thái độ thực hành phòng chống sốt rét của người dân tại các điểm nghiên cứu bằng điều tra KAP.

- 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.

**** Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu***

- Khám lâm sàng phát hiện sốt và bệnh nhân sốt rét

+ Cặp nhiệt độ hố nách.

+ Khám lách cho tất cả các đối tượng được điều tra để phát hiện những trường hợp có lách to. Khám phát hiện lách to được thực hiện bởi bác sỹ trong quá trình điều tra. Lách to được phân loại theo phân loại của Hackette.

+ Chẩn đoán 1 bệnh nhân mắc sốt rét (xác định trường hợp bệnh) dựa vào Quyết định 4845/QĐ-BYT ngày 08 tháng 9 năm 2016 của Bộ Y tế về việc ban hành hướng dẫn chẩn đoán, điều trị bệnh sốt rét, cụ thể:

Trường hợp sốt rét lâm sàng phải có đủ 4 tiêu chuẩn (khi chưa được xét nghiệm máu hoặc xét nghiệm chưa tìm thấy ký sinh trùng hoặc chưa có kết quả xét nghiệm):

(1) Sốt: Có triệu chứng điển hình của cơn sốt rét: rét run, sốt và vã mồ hôi; Hoặc có triệu chứng không điển hình của cơn sốt rét: sốt không thành cơn

(người bệnh thấy ớn lạnh, gai rét) hoặc sốt cao liên tục, sốt dao động; Hoặc có sốt trong 3 ngày gần đây.

(2) Không tìm thấy các nguyên nhân gây sốt khác.

(3) Đang ở hoặc đã đến vùng sốt rét lưu hành hoặc có tiền sử mắc sốt rét trong vòng 2 năm gần đây.

(4) Có đáp ứng với thuốc điều trị sốt rét tốt.

- *Kỹ thuật xét nghiệm lam máu giọt dày tìm ký sinh trùng sốt rét*

+ Xét nghiệm lam máu tìm KSTSR bằng lấy máu ở đầu ngón tay, làm kỹ thuật nhuộm giọt dày nhuộm Giemsa và soi bằng kính hiển vi quang học.

+ Lam máu giọt dày được lấy từ tất cả các đối tượng nghiên cứu trong các cuộc điều tra cắt ngang và đối với những trường hợp có sốt nghi ngờ mắc sốt rét trong quá trình thực hiện nghiên cứu.

+ Lam máu sau khi để khô được nhuộm với dung dịch Giemsa 4% trong 45 phút và soi dưới kính hiển vi quang học để xác định sự có mặt của KSTSR, xác định loài và đếm mật độ KST.

- *Kỹ thuật phỏng vấn trực tiếp*

Bộ câu hỏi được soạn sẵn và thử nghiệm tại thực địa trước khi tiến hành nghiên cứu. Cán bộ điều tra thực hiện phỏng vấn được tập huấn trước khi tiến hành nghiên cứu tại thực địa. Bộ câu hỏi được sử dụng để phỏng vấn các chủ hộ gia đình hoặc những người đại diện cho hộ gia đình nắm rõ nhất về tình hình gia đình và có khả năng hiểu và trả lời được các câu hỏi phỏng vấn.

- *Kỹ thuật điều tra muỗi Anopheles:*

Phương pháp thu thập muỗi theo quy trình của Tổ chức Y tế thế giới (1994) và của Viện Sốt rét-KST-CT Trung ương (2011), bao gồm những phương pháp sau.

+ Phương pháp bắt muỗi bằng mồi người trong và ngoài nhà rẫy ban đêm

Bắt muỗi bằng mồi người trong nhà rẫy ban đêm: Một người điều tra trong nhà từ 18 giờ đến 6 giờ sáng ngày hôm sau trong 4 đêm liêntại 4 nhà rẫy khác nhau.

Bắt muỗi bằng mồi người ngoài nhà rẫy ban đêm: Một người điều tra ngoài nhà rẫy từ 18 giờ đến 6 giờ sáng ngày hôm sau trong 4 đêm liêntại 4 nhà rẫy khác nhau.

Người mồi muỗi thường mặc quần cộc hoặc vén quần lên để chân ra thu hút muỗi. Vị trí mồi có thể ở trong nhà, ngoài sân hay ngoài rẫy. Người mồi muỗi ngồi yên, chờ cho muỗi đến đốt máu thì soi đèn pin, dùng tube bằng thuỷ tinh có thủng hai đầu để để bắt. Dùng bông không thấm nước để đậy miệng tube. Khoảng 2 - 3 phút phải bật đèn lên để kiểm tra, không chiếu đèn trực tiếp vào muỗi vì ánh sáng kích thích làm muỗi bay mất. Ghi lại giờ bắt muỗi, nơi bắt muỗi.

+ Phương pháp bắt muỗi trú đậu trong nhà ban ngày

Bắt muỗi trú đậu tiêu máu trong nhà rẫy ban ngày: thực hiện bắt muỗi tại 10 nhà trong mỗi đợt điều tra ở mỗi điểm nghiên cứu.

Thời gian điều tra: Tiến hành vào buổi sáng từ 6 -10 giờ ở trong nhà. Chú ý tìm những nơi có ít ánh sáng, kín gió, độ cao từ 2 mét trở xuống, muỗi thường đậu trên quần áo, chăn màn, trong các đồ dùng gia đình như xoong nồi, chum vại …Khi thấy muỗi úp nhanh ống nghiệm lên muỗi, di động qua lại cho muỗi bay vào ống, dùng bông nút ống lại. Ghi vào nhãn: địa điểm thu thập muỗi, huyện, xã, số nhà, nơi đậu, độ cao so với sàn nhà của từng con, số sella của muỗi.

+ Phương pháp bắt muỗi trú đậu rình mồi trên tường vách ban đêm

Bắt muỗi trú đậu rình mồi trên tường vách nhà rẫy ban đêm: Một người thực hiện suốt đêm tại 4 nhà rẫy.

Thời gian điều tra: Tiến hành theo giờ mồi muỗi ban đêm, mỗi giờ soi 10 phút trên tường, mái nhà thấp, trên màn… những nơi mà muỗi có thể đậu để rình mồi.

+ Phương pháp thu thập muỗi bằng bẫy đèn trong và ngoài nhà ban đêm

Bắt muỗi bằng bẫy đèn trong nhà rẫy ban đêm: Đặt 2 bẫy đèn trong nhà rẫy trong 2 đêm từ 18 giờ đến 6 giờ sáng. Bắt muỗi bằng bẫy đèn ngoài nhà rẫy ban đêm: Đặt 2 bẫy đèn ngoài nhà tại 2 nhà rẫy trong 2 đêm từ 18 giờ đến 6 giờ sáng.Bẫy đèn trong nhà được treo trong nhà rẫy cách sàn nhà khoảng 1-1,5 m. Bẫy đèn ngoài nhà rẫy được treo cách nhà rẫy từ 50-100 m.

+ Phương pháp thu thập muỗi chuồng gia súc ban đêm

Bắt muỗi ở chuồng gia súc ban đêm (nếu ở nhà rẫy có chuồng gia súc hoặc có trâu, bò): Treo 01 bẫy đèn ở chuồng gia súc hoặc gần nơi trâu, bò nằm để bắt muỗi suốt đêm từ 18 giờ đến 6 giờ sáng.

Tìm bắt muỗi đang đốt máu trâu bò, đang đậu trên tường hay trên các đám cỏ, bụi cây gần chuồng. Dùng tube bằng thuỷ tinh có thủng hai đầu để bắt muỗi. Dùng bông không thấm nước để đậy miệng tube. Ghi lại giờ bắt muỗi, nơi bắt muỗi. Bên cạnh đó, treo 01 bẫy đèn CDC ở chuồng gia súc hoặc gần nơi trâu, bò nằm để bắt muỗi suốt đêm từ 18 giờ đến 6 giờ sáng.

- *Điều tra muỗi Anopheles theo sinh cảnh:*

+ Sinh cảnh trong rừng: do đất canh tác ngày càng bị thu hẹp, đã có một số lượng người dân tộc tại chỗ phải đi xa hơn, vào rừng để khai hoang làm rẫy, cất nhà rẫy để chứa vật liệu, vật tư sản xuất, nông sản phẩm và đẻ ngủ lại rẫy. Điều này đã tạo nên hình thái lan truyền sốt rét tại khu vực nhà rẫy ở sinh cảnh trong rừng.

+ Sinh cảnh bìa rừng: Đây là sinh cảnh thuộc vùng đệm, nằm giữa các khu dân cư cố định với rừng tự nhiên. Ở sinh cảnh này thảm thực vật không liên hoàn, có thể có rừng trồng công nghiệp như cao su, điều, cà phê… có khoảng cách đến các khu dân cư trung tâm từ 5-10 km.

+ Sinh cảnh trong làng: ở các khu dân cư cố định. Ở sinh cảnh này thường gần trục đường và xa rừng tự nhiên.

Tiến hành các điều tra về thành phần loài muỗi Anopheles, vai trò truyền bệnh của các véc tơ sốt rét ở 03 sinh cảnh như trên.

- *Kỹ thuật định loại hình thái muỗi và bọ gậy Anopheles*

Sử dụng hướng dẫn định loại *Anopheles* của Viện Sốt rét-Ký sinh trùng-Côn trùng Trung ương 2016.

+ Cho muỗi ra đĩa petri, dùng kim mổ cắm vào ngực muỗi, giữa đôi chân thứ hai, chếch về phía sau cho 2 cánh muỗi xoè ra.

+ Quan sát muỗi bằng lúp tay có độ phóng đại 10x, hoặc lúp hai mắt có độ phóng đại 20x sơ bộ nhận xét các đặc điểm sau: muỗi đực hay muỗi cái, Anophelinaehay Culicinae, cánh có điểm trắng đen hay đồng màu, chân có hoa hay đen tuyền, các đốt bàn chân có băng trắng hay không có băng trắng. Sau

khi có khái niệm chung, dùng lúp tay quan sát chi tiết, so sánh các đặc điểm đó với bảng định loại và xác định loài.

- *Kỹ thuật ELISA xác định muỗi nhiễm KSTSR*

Kỹ thuật ELISA phát hiện ký sinh trùng SR trong cơ thể muỗi (theo SOP của Viện Sốt rét-KST-CT Trung ương, 2016).

Sau khi thu thập muỗi ở thực địa, số muỗi chết, xác muỗi sau khi mổ được phơi khô, sẽ được bảo quản trong tuýp Eppendorf và cho vào hộp có chứa silicagel sử dụng cho thử nghiệm ELISA để xác định KSTSR trong cơ thể véc tơ sốt rét tại phòng thí nghiệm của Trung tâm Nghiên cứu Y dược học Quân sự – Học viện Quân y.

**** Các chỉ số đánh giá***

- *Các chỉ số về SRLS:*

+ Tỷ lệ người có sốt (%).

+ Tỷ lệ người có lách sưng (%).

- *Các chỉ số về đặc điểm nhiễm ký sinh trùng sốt rét ở cộng đồng*

+ Tỷ lệ SRLS: Là tỷ lệ % số ca SRLS trên tổng số người khám.

+ Tỷ lệ lam dương tính: Là tỷ lệ % lam có KSTSR(+) trên tổng số lam xét nghiệm (số người được điều tra xét nghiệm máu).

$$\text{Tỷ lệ lam dương tính(+)} = \frac{\text{Tổng số lam dương tính}}{\text{Tổng số lam xét nghiệm}} \times 100$$

(Tỷ lệ người có KST/lam XN)

+ Cơ cấu ký sinh trùng : Là tỷ lệ % từng loài KST trên tổng số KST.

$$\%\text{ loài KST} = \frac{\text{Số lượng từng loại KST}}{\text{Tổng số KST}} \times 100$$

+ Tỷ lệ giao bào: Là tỷ lệ % số giao bào của mỗi loài trên tổng số lam dương tính.

$$\text{Tỷ lệ giao bào} = \frac{\text{Tổng số lam máu có giao bào của mỗi loài}}{\text{Tổng số lam dương tính của loài đó}} \times 100$$

$$\text{Tỷ lệ giao bào chung} = \frac{\text{Tổng số lam máu có giao bào}}{\text{Tổng số lam dương tính}} \times 100$$

+ Tỷ lệ ký sinh trùng theo giới, tuổi, tập quán canh tác đi rừng ngủ rẫy, giao lưu biên giới.

- *Các chỉ số trong nghiên cứu muỗi Anopheles*

+ Thành phần loài và tỷ lệ loài *Anopheles*

$$\text{Mật độ (con/ người/ đêm)} = \frac{\text{Số muỗi bắt được của một loài } Anopheles}{\text{Số người bắt x Số giờ bắt}}$$

$$\text{Mật độ (con/ người/ đêm)} = \frac{\text{Số muỗi bắt được của một loài } Anopheles}{\text{Số bẫy đèn x Số đêm bắt}}$$

+ Muỗi *Anopheles* thu thập bằng bẫy đèn được tính mật độ theo công thức:

$$\text{Mật độ (con/ đèn/ đêm)} = \frac{\text{Tổng số muỗi cái thu thập}}{\text{Số bẫy đèn x Số đêm}}$$

+ Tỷ lệ muỗi nhiễm KSTSR bằng xét nghiệm ELISA được tính theo công thức:

$$\text{Tỷ lệ muỗi nhiễm KSTSR (\%)} = \frac{\text{Số lô ELISA (+) của 1 loài muỗi}}{\text{Tổng số muỗi xét nghiệm ELISA của loài đó}} \times 100$$

+ Thành phần loài theo 3 sinh cảnh: Trong rừng, bìa rừng và trong thôn.

+ Mật độ muỗi theo các phương pháp: bẫy đèn ngoài nhà (c/đ/đ: con/đèn/đêm); BĐTN: bẫy đèn trong nhà; MNTN: mồi người trong nhà (c/n/đ: con/người/đêm); MNNN: mồi người ngoài nhà; SNN: soi nhà ngày (c/g/n: con/giờ/người); SNĐ: soi nhà đêm; SGS: soi gia súc.

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.

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.

**** Mẫu và phương pháp chọn mẫu:***

Bệnh nhân: Toàn bộ bệnh nhân được báo cáo của Dự án phòng chống SXHD khu vực Tây Nguyên và TTYTDP tỉnh Kon Tum, Gia Lai, Đắk Lắk, Đắk Nông, giai đoạn 2009-2018.

Véc tơ truyền bệnh: Toàn bộ kết quả báo cáo giám sát véc tơ của Dự án phòng chống SXHD khu vực Tây Nguyên và TTYTDP tỉnh Kon Tum, Gia Lai, Đắk Lắk, Đắk Nông, giai đoạn 2009-2018.

Xét nghiệm chẩn đoán SXHD: Kết quả xét nghiệm huyết thanh học và phân lập vi rút của bệnh nhân xác định mắc SXHD của Dự án phòng chống SXHD khu vực Tây Nguyên.

**** Biến số và chỉ số về dịch tễ học bệnh SXHD trong nghiên cứu***

Bệnh nhân SXHD:

+ Số trường hợp mắc bệnh, tỷ lệ mắc/100.000 dân; Tỷ lệ chết/mắc

+ Phân bố SXHD theo không gian, thời gian, tuổi và theo thể lâm sàng.

Véc tơ truyền bệnh SHD

+ Các chỉ số giám sát côn trùng: HI, DI, BI

+ Kết quả giám sát ổ bọ gậy nguồn

+ Liên quan giữa nhiệt độ, lượng mưa với số ca mắc SXHD và chỉ số véc tơ

Vi rút Dengue

+ Kết quả xét nghiệm huyết thanh học

+ Kết quả phân lập vi rút

**** Các chỉ số trong nghiên cứu***

- Chỉ số mật độ (CSMĐ) muỗi là số muỗi cái trung bình trong một gia đình điều tra.

$$\text{CSMĐ (con/nhà)} = \frac{\text{Số muỗi cái bắt được}}{\text{Số nhà điều tra}}$$

- Chỉ số nhà có muỗi (CSNCM) là tỷ lệ phần trăm nhà có muỗi cái trưởng thành

$$\text{CSNCM (\%)} = \frac{\text{Số nhà có muỗi cái}}{\text{Số nhà điều tra}} \times 100$$

Những **c**hỉ số được sử dụng để theo dõi bọ gậy của muỗi *Aedes aegypti*

- Chỉ số nhà có bọ gậy (CSNBG) là tỷ lệ phần trăm nhà có bọ gậy *Aedes*

$$\text{CSNBG (\%)} = \frac{\text{Số nhà có bọ gậy } \textit{Aedes}}{\text{Số nhà điều tra}} \text{ x } 100$$

- Chỉ số dụng cụ chứa nước có bọ gậy (CSDCBG) là tỷ lệ phần trăm dụng cụ chứa nước có bọ gậy *Aedes:*

$$\text{CSDCBG (\%)} = \frac{\text{Số DCCN có bọ gậy } \textit{Aedes}}{\text{Số DCCN điều tra}} \text{ x } 100$$

- Chỉ số Breteau (BI) là số DCCN có bọ gậy *Aedes* trong 100 nhà điều tra. Tối thiểu điều tra 30 nhà, vì vậy BI được tính như sau:

$$\text{BI} = \frac{\text{Số DCCN có bọ gậy } \textit{Aedes}}{\text{Số nhà điều tra}} \text{ x } 100$$

- Chỉ số mật độ bọ gậy (CSMĐBG) là số lượng bọ gậy trung bình cho 1 nhà điều tra. Chỉ số CSMĐBG chỉ sử dụng khi điều tra ổ bọ gậy nguồn.

$$\text{CSMĐBG (con/nhà)} = \frac{\text{Số bọ gậy } \textit{Aedes} \text{ thu được}}{\text{Số nhà điều tra}}$$

**** Công cụ và kỹ thuật thu thập thông tin***

Điều tra véc tơ: mỗi đoàn gồm có 2 điều tra viên và 1 người dẫn đường. Nhóm điều tra đến từng hộ gia đình, giới thiệu mục đích của cuộc điều tra, sau đó tiến hành điều tra véc tơ bằng cách quan sát, ghi nhận toàn bộ DCCN trong và xung quanh nhà, ghi nhận số lượng từng loại vật chứa nước, số lượng được bảo vệ, số lượng có bọ gậy của từng loại cụ thể để xác định số DCCN có bọ gậy.

Giám sát muỗi trưởng thành bằng phương pháp soi, bắt muỗi đậu nghỉ và giám sát bọ gậy bằng phương pháp quan sát, ghi nhận tất cả các chủng loại DCCN trong và xung quanh nhà để xác định số lượng DCCN có bọ gậy.

Giám sát ổ bọ gậy nguồn bằng phương pháp đếm toàn bộ số lượng bọ gậy *Aedes* trong các DCCN trong và xung quanh nhà, thu thập bọ gậy bằng cách sử dụng vợt tiêu chuẩn đối với DCCN lớn như hồ > 1000 lít hay lu > 250 lít đầy nước, còn đối với DCCN nhỏ hơn 50 lít lọc lấy hết bọ gậy và đếm số lượng.

2.1.3.5. 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

**** Tổ chức và chuẩn bị số liệu***

Chuẩn bị số liệu phân tích đa biến đánh giá mối liên quan giữa di cư và sức khỏe của người dân, gồm các bước sau:

- *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 đã được xây dựng để phân tích tác động của các biến độc lập đến các kết quả về sức khoẻ. Biến phụ thuộc được lựa chọn là tình trạng có bệnh của người dân trong vòng 4 tuần.

- *Lựa chọn biến độc lập*

Các biến độc lập được sử dụng trong phân tích, gồm:

• Các đặc trưng cơ bản:

- Nhóm tuổi: 15-29; 30-44 và 45-59.

- Giới tính: Nam và nữ.

- Dân tộc: Kinh và các dân tộc khác.

- Tình trạng hôn nhân: Chưa vợ/chồng; Có vợ/chồng; Goá; Ly hôn/Ly thân.

- Trình độ học vấn: không biết đọc, biết viết; chưa tốt nghiệp tiểu học; tốt nghiệp Tiểu học; tốt nghiệp Trung học cơ sở; tốt nghiệp Trung học phổ thông; tốt nghiệp Cao đẳng, Đại học trở lên.

- Tình trạng đăng ký hộ khẩu. Tình trạng đăng ký hộ khẩu của người di cư tại nơi đến theo các loại: KT1; KT2; KT3; KT4; chưa đăng ký hộ khẩu

- Tình trạng việc làm gồm: Có việc làm, đã ký hợp đồng lao động; có việc làm không ký hợp đồng lao động và không có việc làm.

- Loại hình sở hữu của cơ sở làm việc: Nhà nước; tập thể; cá thể tiểu chủ; tư bản tư nhân hay nước ngoài.

- Tiếp cận với các phương tiện thông tin đại chúng: Nghe đài, xem tivi, đọc báo, xem phim, xem kịch, dự lễ hội và đi du lịch.

- Các hành vi gây rủi ro cho tình trạng sức khoẻ:

+ Nghiện thuốc: nghiện nặng; hút bình thường, hút nhẹ và không hút.

+ Uống bia/rượu: không uống bia/rượu; uống mỗi ngày một lần trở lên; uống vài lần một tuần; uống một lần trong tuần; uống một tháng một lần; chỉ uống khi liên hoan.

+ Say bia/rượu trong tháng qua: có say bia/rượu ít nhất một lần; say từ 2-3 lần; say từ 4 lần trở lên và; không say rượu bia.

- Mức sống, bao gồm:

+ Nhà ở: nhà kiên cố; nhà bán kiên cố; nhà khung gỗ lâu bền, mái lá; nhà

đơn sơ.

+ Nguồn nước: nước máy riêng, nước máy công cộng, nước giếng, nước ao hồ, nước khác.

+ Nhiên liệu đun nấu: điện, ga, dầu, than, củi, rơm/rạ.

+ Vệ sinh: hố xí tự hoại sử dụng riêng, hố xí tự hoại sử dụng chung, hố xí hai ngăn, hố xí thô sơ, không có hố xí.

+ Tài sản vật dụng trong nhà: có từ 0 đến 2 loại tài sản; có từ 3-4 loại tài sản và có từ 5 loại tài sản trở lên. Các tài sản được kể đến là: điện, đài, tivi, máy khâu, tủ lạnh, xe máy, ô tô, điện thoại, máy cày, xe lam....

**** Phương pháp phân tích***

Phân tích sâu di dân và sức khoẻ 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 (biến luân phiên và đa biến) 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 khoẻ (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.

2.1.3.6. 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 khoẻ 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 cư 12 huyện biên giới khu vực Tây Nguyên trong giai đoạn 2017-2018.

**** Phương pháp thu thập số liệu***

- Thu thập số liệu tình hình sức khỏe, bệnh tật của cộng đồng đến khám tại các cơ sở y tế cho 12 tuyến huyện và xã ở 28 xã trong năm 2017-2018 theo biểu mẫu được thiết kế phù hợp với mục tiêu nghiên cứu.

- Thu thập số liệu dân số tại các địa điểm nghiên cứu, giai đoạn 2017 - 2018.

- Thu thập số liệu về các yếu tố thời tiết khí hậu tại các trạm khí tượng khu vực Tây Nguyên, giai đoạn 2017 – 2018 theo biểu mẫu được thiết kế phù hợp với mục tiêu nghiên cứu.

**** 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 (Tx>=35°C)

**** Quản lý và phân tích số liệu***

- Xây dựng hệ thống nhập và quản lý số liệu thuận lợi cho việc tổ chức, bảo mật thông tin, đảm bảo chất lượng, lưu giữ và phân tích dữ liệu nghiên cứu.

- Số liệu của các bảng sau khi được làm sạch, sẽ được nhập bằng phần mềm Excel.

- Sử dụng phần mềm R để tính toán các đại lượng trung bình số học, độ lệch chuẩn, cực đại tuyệt đối, cực tiểu tuyệt đối, hệ số biến thiên của các chuỗi số liệu nhiều năm của từng tháng và năm. Đồng thời nghiên cứu 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 $p< 0,05$. Do hầu hết các biến số đều phân bố không chuẩn, do vậy các tiêu chí áp dụng để xác định mối tương

quan giữa các biến số bao gồm: khoảng tin cậy của các hệ số ở mức 95%, tương quan Spearman xếp hạng được sử dụng trong phân tích này để xác định xu thế của chuỗi số liệu sắp xếp trình tự theo thời gian (gọi tắt là chuỗi thời gian). Đồng thời xác định Mối tương quan giữa bệnh được báo cáo và các chỉ số khí hậu bằng hệ số tương quan (r). Hệ số tương quan (r) được chia theo mức độ như sau (Cohen (1988, pp. 79–81), mức ý nghĩa thống kê được áp dụng với p< 0,05.

- Giá trị tuyệt đối của r =0.10 - 0.29: Tương quan yếu
- Giá trị tuyệt đối của r= 0.30 - 0.49: Tương quan trung bình
- Giá trị tuyệt đối của r=0.50 - 1.0 : Tương quan chặt chẽ

+ 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.

- Phương pháp thu thập số liệu

Điều tra và hồi cứu cơ sở dữ liệu các bệnh truyền nhiễm thường xuất hiện tại khu vực nghiên cứu.

Hồi cứu số liệu về các yếu tố thời tiết khí hậu tại các trạm quan trắc trong khu vực, giai đoạn 2008 - 2018. Hồi cứu số liệu về dân số tại các tỉnh/thành từ Niên giám thống kê của Tổng cục Thống kê giai đoạn 2008 – 2018.

- 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 nong (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.

c, Phân tích ảnh hưởng của hiện tượng sóng nhiệt tới sức khỏe cộng đồng dân cư khu vực biên giới Tây Nguyên

*** Thiết kế nghiên cứu**

Đối tượng nghiên cứu là người dân sống tại các khu vực biên giới Tây Nguyên: 1000 người. Các đối tượng được thực hiện phương pháp gây tích lũy nhiệt bằng một vận động cưỡng bức (bước bục: tương ứng mức lao động nặng nhọc) trong điều kiện những ngày có nhiệt độ môi trường >35^{0}C.

*** Thời gian nghiên cứu**

- Đợt 1: tại huyện Buôn Đôn và huyện Ea Súp, tỉnh Đắk Lắk. Thời gian nghiên cứu từ 12/4/2018 – 14/4/2018. Nhiệt độ tối cao ngày từ 37,0 – 39,0^{o}C. Độ ẩm tương đối 35-45%.

- Đợt 2: tại huyện Cư Jut, huyện Tuy Đức tỉnh Đắk Nông. Thời gian nghiên cứu: 13/04/2018 – 15/4/2018. Nhiệt độ tối cao ngày đạt từ 36,0-39,0^{o}C, độ ẩm thấp nhất 45 - 50%.

- Đợt 3: tại huyện Ngọc Hồi và huyện Sa Thầy, tỉnh Kon Tum. Thời gian nghiên cứu từ 17/4/2018-18/4/2018. Nhiệt độ tối cao ngày từ 35,5 – 37,3^{o}C. Độ ẩm tương đối 35-45%.

- Đợt 4: khu vực phía Đông Nam tỉnh Gia Lai: các huyện Krong Pa, Phú Thiện, Ia Pa và TX. Ayun Pa. Thời gian nghiên cứu từ 02/4/2019 - 15/4/2019. Nhiệt độ tối cao ngày từ 35,0 – 37,0^{o}C, độ ẩm thấp nhất 45 - 50%.

*** Tổ chức lấy các chỉ tiêu nghiên cứu**

Thu thập các chỉ tiêu về sinh lý, sinh hóa và huyết học trước khi cho các đối tượng vận động. Ngay sau khi kết kết thúc vận động, tiến hành thu thập luôn các chỉ tiêu về nhiệt độ, mạch và huyết áp. Sau đó, tiếp tục thu thập ở phút thứ 5 và phút thứ 10 sau kết thúc vận động.

*** Các chỉ tiêu nghiên cứu**

- Chỉ tiêu vi khí hậu ngoài trời: nhiệt độ, độ ẩm, tốc độ gió.
- Chỉ tiêu sinh lý: nhịp tim, huyết áp động mạch.
- Chỉ tiêu nhiệt độ cơ thể: nhiệt độ lõi (nhiệt độ trung tâm)

- Các chỉ tiêu quan sát mô tả: mức độ tỉnh táo, phỏng vấn cảm giác chủ quan.
- Chỉ tiêu về huyết học: Hồng cầu, hematocrit, bạch cầu, tiểu cầu.
- Chỉ tiêu về sinh hóa máu:
+ MDA huyết tương (Malonyl dialdedyd), SOD hồng cầu.
+ Hematocrit, điện giải đồ: Na+ máu, K+ máu, Ca++ máu.
+Các enzym: LDH, CK máu tăng, Myoglobine máu.
+Chất trung gian hóa học của quá trình tăng thân nhiệt như TNFα.

*** Phương pháp xử lý kết quả nghiên cứu:**

Số liệu được nhập vào file excel sau đó chuyển sang phần mềm SPSS để phân tích. Số liệu nghiên cứu được trình bày dưới dạng Mean ± SD. Sử dụng kiểm định ANOVA để so sánh các số liệu giữa giữa các nhóm. Trong so sánh nếu: p > 0,05 là khác biệt không có ý nghĩa thống kê; p < 0,05 là khác biệt có ý nghĩa thống kê.

2.1.3.7. 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.

Nghiên cứu xây dựng mô hình kết hợp quân dân y trong phòng chống sốt rét cho người dân vùng biên giới.

*** Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu nghiên cứu**

- Cỡ mẫu nghiên cứu can thiệp cộng đồng có đối chứng:

Đây là một nghiên cứu can thiệp cộng đồng. Kết quả can thiệp được đánh giá bằng so sánh trước sau can thiệp. Do vậy cỡ mẫu cho nghiên cứu can thiệp này được ước tính theo công thức ước tính cỡ mẫu cho nghiên cứu can thiệp so sánh 2 tỷ lệ như sau:

$$n = Z^2_{(\alpha,\beta)} \frac{p_1(1-p_1)+p_2(1-p_2)}{(p_1-p_2)^2}$$

Trong đó:

n: cỡ mẫu can thiệp tối thiểu

p_1: ước tính tỷ lệ % người dân bị sốt rét. p_1 = 0,15 [80].

$q_1 = 1-p_1 = 1- 0,15 = 0,85$

p_2: giả thiết là can thiệp có thể làm giảm tỷ lệ bệnh nhân sốt rét tại xã sau can thiệp, ước tính là 0,1% (giảm 5% so với trước can thiệp). Như vậy, chọn p_2 = 0,1.

$q_2 = 1-p_2 = 1- 0,1 = 0,9$

$Z_{1-\alpha/2}$ = 1,96 (giá trị của phân bố chuẩn đối với mức độ tin cậy α =5%)

$Z^2_{(\alpha,\beta)}$ tra bảng = 3,8

Thay số liệu vào công thức trên, chúng ta có: n= 330 người.

Thực tế chọn cỡ mẫu điều tra cắt ngang đánh giá các chỉ số sốt rét và mẫu điều tra kiến thức, thái độ, thực hành (KAP) tại 2 xã can thiệp và xã đối chứng được sử dụng để đánh giá hiệu quả can thiệp bằng biện pháp kết hợp quân dân y. Cỡ mẫu điều tra, đánh giá về các chỉ số sốt rét sau can thiệp: điều tra tại 4 thời điểm như trước can thiệp.

Bảng 2.2. Cỡ mẫu điều tra đánh giá hiệu quả can thiệp

Xã nghiên cứu	Giữa mùa mưa (tháng 8/2017)	Cuối mùa mưa (tháng 10/2017)	Mùa khô (tháng 4/2018)	Đầu mùa mưa (tháng 6/2018)	Tổng số lượt khám (số lượt)
Quảng Trực	332	332	338	328	1330
Đắk Lao	332	332	338	326	1328

+ Cỡ mẫu điều tra, đánh giá về kiến thức, thái độ, thực hành phòng chống sốt rét của người dân sau can thiệp: Cỡ mẫu điều tra KAP bằng cỡ mẫu điều tra KAP trước can thiệp, xã Quảng Trực: 82 hộ, xã Đắk Lao: 82 hộ.

- Chọn mẫu:

+ Chọn xã can thiệp và đối chứng:

Tiêu chí lựa chọn xã can thiệp và xã đối chứng:

(1) Là những xã có tỷ lệ mắc bệnh sốt rét ở mức cao nhất trong các xã biên giới của Đắk Nông.

(2) Là những xã có tỷ lệ bệnh nhân sốt rét do giao lưu biên giới cao nhất trongcác xã biên giới của Đắk Nông.

(3) Là những xã có các đơn vị quân y đóng quân trên địa bàn.

(4) Là những xã xa xôi, giao thông khó khăn, sự tiếp cận của người dân với DVYT còn khó khăn.

(5) Xã can thiệp và xã đối chứng phải thỏa mãn 4 điều kiện trên và phải phải có điều kiện tự nhiên, xã hội tương ứng nhau.

Kết quả điều tra từ nghiên cứu mô tả (mục tiêu 1) cho thấy, có 2 xã thỏa mãn cả 5 điều kiện trên, đó là xã Quảng Trực và xã Đắk Lao. Chính vì vậy, nhóm nghiên cứu lựa chọn 2 xã trên vào can thiệp, trong đó chọn xã Quảng Trực là xã can thiệp và xã Đắk Lao là xã đối chứng.

+ Chọn thôn nghiên cứu: Các thôn điều tra sau can thiệp lấy tại các thôn đã được điều tra trước can thiệp.

+ Chọn đối tượng điều tra: Chọn theo phương pháp ngẫu nhiên hệ thống như mô tả cách chọn ở mục tiêu 1.

**** 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 Trực, quân y Trung đoàn 726 và quân y sĩ biên phòng huyện Tuy Đức. Tổng số: 24 người, cụ thể:

+ Y tế xã Quảng Trực: 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 Trực: 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 báocáo.

+ 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 ytế.

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

- Nội dung thực hiện biện pháp ở xã can thiệp và xã chứng

+ Nội dung các biện pháp được áp dụng ở xã can thiệp (xã Quảng Trực)

Xây dựng được cơ chế phối hợp hoạt động của trạm tế xã, bệnh xá quân y và quân y biên phòng, cách thức chia sẻ nguồn lực, phân công nhiệm vụ, cách thức phối hợp, hỗ trợ trong các hoạt động phòng chống sốt rét tại địa phương.

Tổ chức huấn luyện cho nhân viên y tế xã, y tế thôn bản, cán bộ quân y kỹ năng soi kính bệnh sốt rét và kiến thức cơ bản trong điều trị và giám sát bệnh sốt rét.

Tổ chức tập huấn kỹ năng truyền thông – GDSK, tuyên truyền, vận động nhân dân, bộ đội, đồng bào các dân tộc thiểu số thực hiện nếp sống vệ sinh phòng bệnh cho cá nhân, gia đình, cộng đồng, vệ sinh môi trường, phòng chống

sốt rét…cho nhân viên y tế xã, y tế thôn bản và cán bộ quân y.

Cấp phát kit chẩn đoán nhanh cho nhân viên y tế thôn bản, quân y biên phòng và trạm y tế xã, bệnh xá quân y. Hướng dẫn sử dụng thành thạo các kit chẩn đoán nhanh cho tất cả các lực lượng quân và dân y trên địa bàn.

Xây dựng panô truyền thông tại các buôn làng và tại các điểm tập trung của xã như: trạm y tế xã, bệnh xá quân y, ủy ban xã và tại cổng các trường học, cổng các buôn làng.

Hoạt động kết hợp quân dân y năm 2017 và 2018:

Hàng tháng bệnh xá và trạm y tế xã thay nhau cử người luân phiên xuống các thôn phối hợp với nhân viên y tế thôn, Hội phụ nữ, Đoàn thanh niên tổ chức tuyên truyền vận động nhân dân thực hiện các biện pháp vệ sinh phòng bệnh cho cá nhân, gia đình và cộng đồng phòng chống sốt rét bằng các hình thức tập trung các đối tượng, chủ hộ gia đình đến nhà ông/bà thôn trưởng để tuyên truyền, vận động, tư vấn – GDSK hoặc đến tận hộ gia đình để tuyên truyền vận động, kèm theo là phát tờ rơi, tờ gấp cho người dân.

Hàng tuần bệnh xá và trạm y tế xã thay nhau cử nhân viên xuống cộng đồng phối hợp với thôn trưởng, NVYT thôn, Hội phụ nữ, Đoàn thanh niên tổ chức cho người dân tổng vệ sinh môi trường đường làng, trong nhà, sân vườn, bếp, nhà vệ sinh, vệ sinh nguồn nước, hướng dẫn ngủ màn, phòng tránh muỗi đốt.

Đã xuống các thôn phun thuốc diệt muỗi, tẩm màn cho người dân tại các hộ gia đình có người đã hoặc đang mắc bệnh hoặc có nguy cơ cao.

Tổ chức truyền thông giáo dục, tư vấn người dân tại hộ gia đình chủ động phòng chống sốt rét, gồm: Phát hiện sớm bệnh; khai báo sớm; xét nghiệm lam máu tại nhà; ngủ màn khi đi rẫy và ở lại Campuchia; VSMT để không có nước đọng gầnnhà.

Trạm y tế xã, bệnh xá quân y trực tiếp hỗ trợ nhau tổ chức quản lý hoạt động mạng lưới y tế thôn bản và quân y biên phòng phòng chống sốt rét.

Trạm y tế xã, bệnh xá quân y: Phát hiện và điều trị sớm bệnh nhân sốt rét, truyền thông giáo dục, vệ sinh môi trường và các hoạt động phòng chống sốt rét cho người bệnh và cộng đồng.

+ Nội dung các biện pháp được áp dụng ở xã đối chứng (xã Đắk Lao):

Tại xã đối chứng, thực hiện theo kế hoạch phòng chống và loại trừ sốt rét hàng năm đã được phê duyệt: Phát hiện và điều trị sốt rét tại trạm y tế (thụ động), không phối hợp PCSR với quân y, không huy động được quân y biên

phòng tham gia cùng y tế thôn bản trong các hoạt động phòng chống sốt rét, không quản lý được người giao lưu qua biên giới.

**** Nhiệm vụ của cán bộ y tế quân và dân y và của người dân tại xã can thiệp***

- Nhiệm vụ của y tế thôn bản, quân y biên phòng

+ Quân y biên phòng thu thập và báo cáo thông tin về người dân đi rừng, đi qua Campuchia và khi về.

+ Y tế thôn bản và quân y biên phòng phát hiện sớm người có triệu chứng sốt rét tại hộ gia đình, lấy lam máu và thử tétnhanh.

+ Y tế thôn bản cấp thuốc điều trị bệnh nhân sốt rét tại hộ gia đình

+Y tế thôn bản chuyển bệnh nhân sốt rét lên trạm y tế xã khi cầnthiết

+ Y tế thôn bản tư vấn, kiểm tra và giám sát tại hộ gia đình về: uống thuốc, ngủ màn, khơi vũng nước đọng, dời chuồng gia súc ra xanhà.

+ Y tế thôn bản và quân y biên phòng tổ chức truyền thông giáo dục sứckhỏe

+ Y tế thôn bản và quân y biên phòng tổ chức thực hiện vệ sinh môi trường, dời bếp lửa xa nhà, không có chuồng gia súc dưới sàn nhà và không có nước đọng quanh nhà.

- Nhiệm vụ của trạm y tế xã, bệnh xá quân y

+ Trạm y tễ xã và bệnh xá quân y xây dựng nhiệm vụ cụ thể rõ ràng về nhiệm vụ quản lý sốt rét cho nhân viên y tế thôn bản và quân y biên phòng. Quân y biên phòng phải có sổ theo dõi những người dân 2 bên qua lại biên giới tại hộ gia đình; Y tế thôn bản phối hợp quân y biên phòng phải tổ chức tư vấn, truyền thông để người dân tự nguyện báo cáo cho y tế thôn về việc đi rừng ngủ rẫy, giao lưu biên giới trước lúc đi và sau khivề.

+ Trạm y tế xã và bệnh xá quân y tổ chức tập huấn cho nhân viên YTTB, quân y biên phòng về thực hiện giám sát bệnh sốt rét tại cộng đồng: theo dõi, giám sát, tư vấn, TTGD trực tiếp, kỹ thuật lấy lam máu, thử test nhanh, kỹ năng thống kê báo cáo. Theo dõi, điều trị SR tại hộ gia đình những người có đi rừng, ngủ rẫy và giao lưu biêngiới.

+ Cung cấp dụng cụ cho nhân viên YTTB, quân y biên phòng thực hiện nhiệm vụ tại cộng đồng.

+ Nhiệm vụ của trạm y tế xã và bệnh xá quân y về quản lý hoạt động của y tế thôn và quân y biên phòng thực hiện biện pháp kết hợp Quân dân y phòng chống sốt rét, có các nhiệm vụ cụthể:

Y tế xã, bệnh xá quân y cùng với YTTB, quân y biên phòng trực tiếp đến tại hộ gia đình hàng tuần để hỗ trợ YTTB phát hiện sớm người có triệu chứng sốt rét, lấy lam máu và thử test nhanh.

Y tế xã giám sát việc cấp thuốc điều trị bệnh nhân sốt rét của YTTB tại hộ gia đình và chuyển lên trạm y tế điều trị những trường hợp thấy cần thiết.

Bệnh xá quân y cùng với quân y biên phòng tổng hợp số liệu về người dân đi rừng, đi qua Campuchia và khi về.

Y tế xã, bệnh xá quân y phối hợp cùng YTTB truyền thông giáo dục nâng cao kiến thức, thái độ, thực hành PCSR.

Y tế xã, bệnh xá quân y phối hợp cùng YTTB tư vấn, động viên thực hiện VSMT, dời bếp lửa xa nhà, dời chuồng gia súc và lấp vũng nước đọng quanh nhà.

+ Bệnh xá quân y tổ chức quản lý sốt rét do giao lưu biên giới:

Người Việt sang Campuchia khi trở về bị sốt: quân y biên phòng, bệnh xá quân y giám sát các đối tượng thường qua lại Campuchia làm ăn, cấp thuốc tự điều trị sốt rét, ghi chép vào sổ theo dõi các trường hợp sốt rét do qua lại Campuchia, tư vấn, lấy lam máu xét nghiệm và điều trị sớm hạn chế sốt rét nặng và tránh lây lan cho người dân trong thôn.

Người Campuchia sang chơi và khám bệnh: quân y biên phòng, bệnh xá quân y ghi chép vào sổ theo dõi người Campuchia sang và số bị sốt rét được xét nghiệm và điều trị SR để hạn chế lây lan cho người dân cả 2 bên biên giới.

- Nhiệm vụ của người dân tại các hộ gia đình

+ Người dân tự giác thực hiện các biện pháp phòng chống sốt rét

+ Khai báo kịp thời trong ngày cho y tế thôn bản, quân y biên phòng đến khám cho những người có triệu chứng mắc sốt rét trong hộ gia đình mình

+ Báo cáo số người có đi rừng, đi rừng có mang màn. Số người đi sang Campuchia, người đi Campuchia về bị sốt của hộ gia đình, người Campuchia sang hộ gia đình cho quân y biên phòng.

+ Báo cáo tình hình ngủ màn, tình hình phun hoá chất của hộ gia đình cho y tế thôn bản.

+ Thực hiện vệ sinh môi trường tại hộ gia đình: Khơi thông nước đọng, phát bụi rậm quanh nhà, dời chuồng gia súc ra xa nhà.

+ Người dân tham gia các buổi họp dân, nghe YTTB tư vấn về các kiến thức về bệnh sốt rét, uống thuốc, vệ sinh môi trường.

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

- Các chỉ số đánh giá hiệu quảbiện 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 ngủlại.

Số người đi Campuchia về bị sốtrét.

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

Số người có đi rừng ngủrẫy.

+ 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, tỷlệ 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 sốtrét.

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 ngủmàn.

+ 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.

- Chỉ số đánh giá kết quả biện pháp can thiệp

Kết quả của can thiệp được đánh giá dựa trên so sánh các chỉ số nhóm can thiệp, nhóm đối chứng trước và sau can thiệp.

Tỷ lệ hiện mắc SR, KSTSR. Tỷ lệ trả lời đúng về kiến thức, thái độ, thực hành PCSR, phòng chống véc tơ SR..

+ Tính chỉ số hiệu quả can thiệp

Chỉ số hiệu quả can thiệp trong nghiên cứu can thiệp theo công thức sau: Chỉ số hiệu quả của nhóm chứng:

$$CSHQ\ P_{Ch} = \frac{P_{Cht} - P_{Chs}}{P_{Cht}} \times 100$$

Chỉ số hiệu quả can thiệp của nhóm can thiệp

$$CSHQ\ P_{CT} = \frac{P_{CTt} - P_{CTs}}{P_{CTt}} \times 100$$

Ghi chú . $_{(t)}$. trước . $_{(s)}$.sau. $_{(CT)}$. nhóm can thiệp. $_{(Ch)}$.nhómchứng

P_{Cht}là tỷ lệ hiện mắc sốt rét trước can thiệp của nhóm chứng

P_{Chs}là tỷ lệ hiện mắc sốt rét sau can thiệp của nhóm chứng

CSHQ P_{Ch} là hiệu quả của nhóm chứng (trước và sau)

P_{CTt}là tỷ lệ hiện mắc sốt rét trước can thiệp của nhóm can thiệp

P_{CTs}là tỷ lệ hiện mắc sốt rét sau can thiệp của nhóm can thiệp

CSHQ P_{CT}là hiệu quả can thiệp của nhóm can thiệp.

+Tính hiệu quả can thiệp

HQCT = CSHQ P_{CT}- CSHQ P_{Ch}

Hiệu quả can thiệp của nhóm chứng: Là hiệu quả phòng chống sốt rét thường quy tại nhóm chứng sau can thiệp so với trước can thiệp.

Hiệu quả can thiệp của nhóm can thiệp: Là hiệu quả của giải pháp can thiệp mới: biện pháp kết hợp Quân dân y phòng chống sốt rét phối hợp PCSR vùng biên giới.

2.1.3.8. 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

*** Cỡ mẫu điều tra hộ gia đình**

Đây là một nghiên cứu can thiệp. Kết quả can thiệp được đánh giá bằng so sánh trước sau can thiệp. Do vậy cỡ mẫu cho nghiên cứu can thiệp này được ước tính theo công thức ước tính cỡ mẫu cho nghiên cứu can thiệp so sánh 2 tỷ lệ như sau:

$$n = (Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta/2})^2 x \frac{(p_1 q_2 + p_2 q_2)}{(p_1 - p_2)^2}$$

Trong đó:

n: cỡ mẫu can thiệp tối thiểu

p_1: ước tính tỷ lệ % người ốm có đi khám chữa bệnh trước can thiệp.

Theo kết quả nghiên cứu "*Thực trạng và kết quả một số giải pháp can thiệp tăng cường tiếp cận, sử dụng dịch vụ khám, chữa bệnh y tế công lập tại huyện Như Xuân, tỉnh Thanh Hóa năm 2009-2011"* [100] thì tỷ lệ người ốm có đi khám chữa bệnh tại trạm y tế xã trước can thiệp là 52,9%. Như vậy, chọn p_1 = 0,529

$q_1 = 1-p_1 = 1- 0,529 = 0,471$

p_2: giả thiết là can thiệp có thể làm tăng tỷ lệ người ốm có đi khám chữa bệnh tại trạm y tế xã sau can thiệp, ước tính là 68,9% (tăng lên 16% so với trước can thiệp). Như vậy, chọn p_2 = 0,689

$q_2 = 1-p_2 = 1- 0,689 = 0,311$

$Z_{1-\alpha/2}$ = 1,96 (giá trị của phân bố chuẩn đối với mức độ tin cậy α =5%)

$Z_{1-\beta}$ = 1,645 (giá trị của phân bố chuẩn đối với lực mẫu mong muốn β =80%).

Thay số liệu vào công thức trên, chúng ta có:

$n = (1,96 + 1,645)^2 \times (0,529 \times 0,471 + 0,689 \times 0,311)/(0,529 - 0,689)^2 =$ 228 người. Như vậy, số lượng người cần tham gia trong mỗi nhóm nghiên cứu là 228 người.

Trung bình mỗi gia đình lựa chọn 1 người là chủ hộ để tiến hành phỏng vấn. Như vậy, cỡ mẫu tối thiểu cần lựa chọn để tiến hành nghiên cứu đối với mỗi nhóm là 228 hộ gia đình. Thực tế chúng tôi đã điều tra 240 hộ gia đình/nhóm: 240 hộ gia đình tại xã can thiệp và 240 hộ gia đình tại xã đối chứng. Tại xã đối chứng, điều tra số HGĐ tối thiểu bằng số HGĐ đã được điều tra tại xã can thiệp, tương ứng 240 hộ.

+ Chọn mẫu

Tiêu chí lựa chọn xã can thiệp và xã đối chứng:

(1) Là những xã có tỷ lệ người ốm ở mức cao nhất trong 28 xã biên giới.

(2) Là những xã có tỷ lệ người ốm được KCB thấp nhất trong 28 xã biên giới.

(3) Là những xã chưa đạt chuẩn quốc gia về y tế xã.

(4) Là những xã xa xôi, giao thông khó khăn, sự tiếp cận của người dân với DVYT còn khó khăn. Xã có số dân đi khám chữa bệnh tại trạm y tế xã thấp.

(5) Xã can thiệp và xã đối chứng phải thỏa mãn 4 điều kiện trên và phải phải có điều kiện tự nhiên, xã hội tương ứng nhau.

Kết quả điều tra từ nghiên cứu mô tả cho thấy, có 5 xã thỏa mãn 4 điều kiện ban đầu. Trong 5 xã, có 02 xã là xã Ia-Púch và xã Ia-Mơ đều thuộc huyện Chư Prông, tỉnh Gia Lai và có điều kiện tự nhiên, xã hội tương ứng nhau. Chính vì vậy, nhóm nghiên cứu lựa chọn 2 xã trên vào can thiệp, trong đó chọn xã Ia-Púch là xã can thiệp và xã Ia-Mơ là xã đối chứng.

Chọn hộ gia đình: lập danh sách toàn bộ các HGĐ của xã đối chứng và xã can thiệp. Lựa chọn ngẫu nhiên lấy 240 hộ gia đình/xã can thiệp và 240 hộ gia đình/xã đối chứng để tiến hành điều tra trước và sau can thiệp.

+ Tiêu chuẩn loại trừ

Những HGĐ mà chủ hộ hoặc người được trả lời phỏng vấn từ chối tham gia.

Người bị ốm trong khoảng thời gian ngoài 4 tuần trước ngày điều tra.

*** 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.

*** Thực hiện chương trình can thiệp**

- Thời gian can thiệp: 1 năm.

- Can thiệp đối với trạm Y tế xã

Việc đầu tư cho TYTX được xác định dựa trên nhu cầu đầu tư thông qua khảo sát thực tế căn cứ theo quy định về CSVC và TTB của Chuẩn quốc gia y tế xã.

+ Những nội dung đầu tư bao gồm:

Cơ sở vật chất: trạm y tế xã Ia-Púch được sửa chữa, nâng cấp cơ sở hạ tầng, sau can thiệp đã có phòng tư vấn riêng, có phòng riêng khám các chuyên khoa RHM-TMH-Mắt, có phòng khám Y học dân tộc (YHDT). Vườn thuốc nam đã bổ sung cây thuốc đảm bảo vườn có từ 40 cây thuốc trở lên. Trạm cũng đã bổ sung đảm bảo đủ tài liệu truyền thông giáo dục sức khỏe cho cộng đồng.

Trang thiết bị: cung cấp cho trạm y tế xã Ia-Púch một số trang thiết bị còn thiếu và phục vụ khám, điều trị các bệnh phổ biến, thường gặp tại địa phương.

Bổ sung một số loại thuốc thiết yếu cho trạm y tế xã Ia-Púch. Ưu tiên các loại thuốc điều trị các bệnh phổ biến, thường gặp tại địa phương.

+ Phương thức thực hiện: phối hợp với Bệnh viện 211- Quân đoàn 3, hỗ trợ mua các thiết bị, thuốc, nâng cấp cơ sở hạ tầng cho trạm y tế xã Ia-Púch.

+ Đào tạo nâng cao trình độ nhân viên y tế: phối hợp với Bệnh viện 211, Quân đoàn 3 tổ chức các lớp đào tạo chuyên môn cho cán bộ TYTX và bệnh xá bộ đội biên phòng.

Hình thức đào tạo: Phối hợp với Bệnh viện 211, tổ chức đào tạo tại Bệnh viện 211 kết hợp với đào tạo tại chỗ cho nhân viên y tế xã Ia-Púch.

Thời gian đào tạo: 2 tháng, chia 4 đợt đào tạo, mỗi đợt 2 tuần, tổ chức đào tạo xen kẽ tại Bệnh viện 211 và tại trạm y tế xã Ia-Púch.

Giảng viên: là các bác sĩ có nhiều kinh nghiệm đang làm việc tại các khoa lâm sàng của Bệnh viện 211.

Tài liệu đào tạo: Do nghiên cứu sinh cùng các bác sĩ của Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y và Bệnh viện 211 biên soạn.

Đánh giá: sau khóa học, các học viên được đánh giá về mặt kiến thức và các kỹ năng thực hiện các kỹ thuật đã được đào tạo. Mức đánh giá là "đạt" và "chưa đạt". Các học viên chưa đạt sẽ được huấn luyện bổ sung các kỹ thuật chưa đạt và được tiến hành kiểm tra lại.

Nội dung đào tạo: Căn cứ vào đặc điểm cơ cấu bệnh, tử vong của cộng đồng. Căn cứu nhu cầu đào tạo của nhân viên y tế. Nhóm nghiên cứu đã xây dựng chương trình đào tạo tập trung vào các nội dung sau:

Kỹ thuật sơ cứu, cấp cứu ban đầu;

Cấp cứu, xử trí ban đầu các trường hợp ngộ độc: Ngộ độc rượu, ngộ độc thực phẩm, ngộ độc do ong đốt, rắn cắn…

Kiến thức về quản lý thai, hỗ trợ đẻ và đỡ đẻ thường;

Hướng dẫn sử dụng thuốc an toàn, hợp lý và hiệu quả;

Khám bệnh, chữa các bệnh phổ thông, bệnh truyền nhiễm hay gặp, bệnh tai mũi họng (TMH), răng hàm mặt (RHM) hay gặp;

Quản lý vắc xin an toàn;

Kiến thức, kỹ năng chăm sóc sức khỏe bà mẹ, trẻ em đặc biệt là trẻ sơ sinh;

Kỹ năng tiếp xúc người bệnh.

+ Tăng cường kết hợp quân dân y (quân y biên phòng và TYTX) giúp hỗ trợ y tế tuyến xã nâng cao khả năng CSSK cho người dân.

- ***Can thiệp đối với công tác truyền thông***

Mở 01 lớp tập huấn cho cán bộ truyền thông của xã về nghiệp vụ truyền thông. Thời gian 2 ngày.

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 biện pháp phòng chống một số bệnh phổ biến.

*** Phương pháp đánh giá kết quả sau can thiệp**

Thu thập số liệu định lượng tương tự nghiên cứu mô tả, bộ công cụ thu thập định tính có bổ sung các nội dung, câu hỏi, chủ đề để đánh giá bước đầu về kết quả của một số giải pháp can thiệp, so sánh trước – sau can thiệp đối với nhóm can thiệp, nhóm chứng; đồng thời so sánh sau can thiệp giữa nhóm can thiệp với nhóm chứng. Điều tra 240 HGĐ và các CBYT tham gia phỏng vấn sâu đúng như các đối tượng đã tham gia điều tra mô tả ban đầu. Các số liệu thống kê đánh giá sau thiệp được thống kê trong 1 năm khi thực hiện can thiệp.

*** Phương pháp xử lý số liệu**

- Đánh giá 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/người/năm:

Bước 1: Thống kê số liệu số liệu trước can thiệp: thống kê số lượt đến khám tại trạm y tế xã giai đoạn can thiệp. Tình số lượt trung bình đến khám bệnh tại trạm y tế xã/người/năm = lượt khám/dân số.

Bước 2: Thống kê số liệu số liệu sau can thiệp: thống kê số lượt đến khám tại trạm y tế xã giai đoạn can thiệp. Số lượt đến khám bệnh tại trạm y tế xã/người/năm = lượt khám/dân số.

Bước 3: so sánh số lượt trung bình đến khám bệnh tại trạm y tế xã/người/năm giữa trước và sau can thiệp. So sánh giữa nhóm can thiệp và nhóm đối chứng.

+ Tỷ lệ đẻ tại trạm y tế của sản phụ:

Thống kê số lượng thai phụ sinh đẻ và số thai phụ đẻ tại trạm y tế, xác định và so sánh tỷ lệ đẻ tại trạm y tế của sản phụ trước can thiệp và sau can thiệp. So sánh giữa nhóm can thiệp và nhóm đối chứng.

+ Tỷ suất tử vong ở trẻ em dưới 5 tuổi: so sánh tỷ suất tử vong ở trẻ em dưới 5 tuổi giai đoạn trước và sau can thiệp. So sánh giữa nhóm can thiệp và nhóm đối chứng.

- Hiệu quả các giải pháp can thiệp tại hộ gia đình

+ Cách xử trí ban đầu của người dân khi bị ốm: điều tra theo bộ phiếu phỏng vấn, đánh giá trong mẫu điều tra can thiệp (240 hộ gia đình/xã can thiệp và 240 hộ gia đình/xã đối chứng).

+ Tỷ lệ người dân tới cơ sở y tế khi bị ốm: điều tra theo phiếu phỏng vấn và đánh giá trong mẫu nghiên cứu (240 hộ/nhóm nghiên cứu).

+ Địa điểm mua thuốc của người dân khi bị ốm: điều tra theo phiếu phỏng vấn và đánh giá trong mẫu nghiên cứu.

+ Tỷ lệ người dân tới mua thuốc tại trạm y tế xã khi bị ốm: điều tra theo phiếu phỏng vấn và đánh giá trong mẫu nghiên cứu.

+ Đánh giá sự hài lòng của người dân về các dịch vụ CSSK của trạm y tế xã trước và sau can thiệp:

Phỏng vấn người dân bằng bộ phiếu điều tra, đánh giá theo ý kiến chủ quan của người dân theo 2 trạng thái: hài lòng (+) và không hài lòng (-) về các chỉ tiêu đánh giá chất lượng phục vụ, khám chữa bệnh của trạm y tế xã, gồm: (1) Thời gian phải chờ trước khi khám; (2) Thủ tục khám bệnh; (3) Trang thiết bị; (4) Mức độ sẵn có của thuốc; (4) Thái độ phục vụ của nhân viên; (5) Giá khám chữa bệnh.

- ***Xử lý và phân tích số liệu***

+ Sử dụng phần mềm thống kê SPSS 22.0 để thực hiện các phân tích.

+ Phân tích số liệu: sử dụng phép thống kê mô tả và phân tích:

Thống kê mô tả: Sử dụng kỹ thuật thống kê để mô tả tần số và tỷ lệ % với các biến định tính. Đối với biến định lượng, sử dụng giá trị trung bình, độ lệch chuẩn hoặc trung vị, max, min để mô tả.

Để mô tả thông tin chung, nhu cầu và sử dụng các dịch vụ KCB nghiên cứu sử dụng cách tính tỷ lệ % và các số trung bình.

Để mô tả mối liên quan giữa các đặc điểm: giới, tuổi, trình độ học vấn, nhóm thu nhập, nghiên cứu sử dụng các test χ^2 với các tỷ lệ %, test ANOVA với các giá trị trung bình. Sự khác biệt coi là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

Thống kê phân tích: Sử dụng kiểm định khi bình phương ($\chi 2$) để so sánh sự khác biệt giữa 2 tỷ lệ và xác định mối liên quan giữa các biến phân loại. Mức ý nghĩa thống kê được sử dụng với $\alpha = 0,05$.

Phân tích số liệu: nghiên cứu đã phân tích các thông tin thu thập từ HGĐ và thông tin thu thập từ người ốm. Các bảng biểu sẽ ghi rõ đó là HGĐ hay là người ốm, toàn bộ đối tượng nghiên cứu.

Đánh giá hiệu quả can thiệp bằng chỉ số hiệu quả và hiệu quả can thiệp.

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.***

- Chuẩn bị nguyên liêu:

+ Lựa chọn các dược liệu đạt tiêu chuẩn cơ sở đã xây dựng.

+ Sấy khô dược liệu và nghiền thành bột: bột tỏi đen qua rây 355/180, bột lá sen qua rây 710/250.

+ Chuẩn bị các thiết bị: bình ngấm kiệt, thiết bị chiết siêu âm, nồi đun...

+ Chuẩn bị dung môi.

- Lựa chọn quy trình điều chế cao dựa trên khảo sát 3 phương pháp sau:

+ Chiết nóng: cân chính xác khoảng 0,5kg dược liệu, sau đó cho dược liệu vào nồi. Thêm khoảng 2,0 lít nước vào, đun sôi nhẹ trong 2 giờ, có khuấy trộn (chiết 2 lần). Thu dịch chiết và ép bã dược liệu. Gộp các dịch chiết và dịch ép, lọc thu được dịch lọc. Cô loại dung môi dịch lọc dưới áp suất giảm ở nhiệt độ 80^0C đến cao 1:1. Thêm cồn 96% vào cao 1:1 theo tỷ lệ cồn/cao = 2/1, khuấy đều. Để lắng 24 giờ. Gạn và lọc hút chân không, lấy dịch lọc. Sau đó cất thu hồi dung môi ở áp suất thấp ở nhiệt độ 60^0C đến cao đặc 8:1.

+ Chiết ngấm kiệt: cân chính xác khoảng 0,5kg dược liệu, làm ẩm dược liệu bằng ethanol 70%, để một thời gian cho dược liệu trương nở hoàn toàn (khoảng 2 giờ) sau đó cho vào thiết bị chiết ngấm kiệt. Thêm ethanol 90% đến ngập mặt dược liệu, ngâm trong thời gian 1 ngày (kết hợp khuấy trộn 6 tiếng/lần). Sau đó, rút dịch chiết với tốc độ 3-5 ml/phút. Rút khoảng 3,5 lít dịch chiết. Ép bã dược liệu. Gộp các dịch chiết, để lắng 24 giờ, gạn và lọc thu được dịch lọc. Cất thu hồi dung môi ở áp suất thấp ở nhiệt độ 60^0C đến cao đặc 8:1.

+ Chiết siêu âm: cân chính xác khoảng 0,5kg dược liệu, cho vào thiết bị chiết siêu âm. Thêm khoảng 2,0 lít ethanol 90% vào, tiến hành chiết siêu âm trong khoảng 1,5 giờ ở 60^0C (chiết 2 lần). Ép bã dược liệu. Gộp các dịch chiết,

để lắng 24 giờ, gạn và lọc thu được dịch lọc. Cất thu hồi dung môi ở áp suất thấp ở nhiệt độ 60^0C đến cao đặc 8:1.

Sau khi lựa chọn được phương pháp điều chế cao đặc lá sen, tiếp tục nghiên cứu điều kiện phun sấy cao lá sen để thu được bột cao khô. Các bước khảo sát xây dựng quy trình như sau:

a. Giai đoạn chuẩn bị:

- Chuẩn bị mẫu phun bột: từ cao lá sen, pha loãng với nước để được dịch phun có tỷ trọng khoảng 1,1.
- Chuẩn bị thiết bị phun sấy: máy phun sấy được vệ sinh sạch sẽ. Đảm bảo không còn dư phẩm của lần phun trước.
- Chuẩn bị bao bì đóng gói: túi PE, túi nhôm.

b. Giai đoạn sấy phun:

- Bật các thiết bị của máy, cài đặt theo các thông số của quy trình.
- Khi thiết bị đạt được các thông số, cấp dịch phun và tiến hành phun sấy thu bột khô.
- Trong quá trình phun sấy, thường xuyên kiểm tra các thông số của quy trình.

** Các thông số cần khảo sát và kiểm soát:*

- Tốc độ cấp dịch phun, tốc độ quay của đầu phun sương.
- Nhiệt độ đầu vào buồng phun.
- Nhiệt độ đầu ra buồng phun.
- Nhiệt độ của thanh quét.
- Độ ẩm khí cấp cho buồng phun.
- Ảnh hưởng của tá dược làm chất mang: aerosil, maltodextrin.

** Thiết kế khảo sát lựa chọn điều kiện phun sấy được thể hiện ở bảng sau:*

Bảng 2.3. Khảo sát lựa chọn điều kiện phun sấy dịch cao lá sen

STT	Tên thông số	Điều kiện phun sấy			
		PS1	PS2	PS3	PS4
1	Tốc độ cấp dịch	75 vòng/ phút	75 vòng/ phút	75 vòng/ phút	75 vòng/ phút
2	Tốc độ vòng quay phun sương	450 vòng/ phút	450 vòng/ phút	450 vòng/ phút	450 vòng/ phút
3	Nhiệt độ khí cấp đầu vào buồng phun	160 ± 2^0C	140 ± 2^0C	120 ± 2^0C	140 ± 2^0C
4	Nhiệt độ khí ra buồng phun	100 ± 2^0C	95 ± 2^0C	90 ± 2^0C	95 ± 2^0C
5	Nhiệt độ thanh quét buồng phun	70^0C	70^0C	70^0C	70^0C
6	Độ ẩm luồng khí nóng (RH%)	15%	15%	15%	15%
7	Tá dược độn	-	-	-	5%

** Căn cứ khảo sát lựa chọn quy trình phun sấy:*

- Hình thái bột: quan sát bằng cảm quan

- Tỷ trọng biểu kiến: Cân 10g bột, cho vào ống đong 100ml khô, sạch, gõ nhẹ đến thể tích không đổi, đọc thể tích và tính tỷ trọng của khối bột.

- Độ ẩm: Tiến hành theo phương pháp xác định mất khối lượng do làm khô, Phụ lục 9.6 – DĐVN V.

- Hiệu suất tạo bột tính theo công thức sau:

$$H\ (\%) = \frac{m_b \times (100 - h)}{m_c \times 100} \times 100$$

Trong đó:

m_c : Khối lượng chất rắn trong dịch đem phun.

m_b : Khối lượng bột.

h : hàm ẩm của bột.

- *Phương pháp kiểm nghiệm cao khô lá sen*

Tính chất: Bằng cảm quan, chế phẩm phải đạt các yêu cầu đã nêu.

Mất khối lượng do làm khô: Thử theo Phụ lục 9.6 - DĐVN V. Cân chính xác khoảng 3,0g chế phẩm, sấy ở 100-105^0C, áp suất thường đến khối lượng không đổi.

Cắn không tan: Hoà tan 3,0g cao trong 150ml nước, lọc qua một giấy lọc đã được sấy ở 100 – 105^0C đến khối lượng không đổi. Sấy cắn ở 100 – 105^0C đến khối lượng không đổi.

Tro toàn phần: Lấy 1,0g chế phẩm, tiến hành theo phương pháp 2, Phụ lục 9.8 - DĐVN V.

Định tính: Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4 – DĐVN V).

Định lượng: Tiến hành định lượng Nuciferin trong cao khô lá sen bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (Phụ lục 5.3, DĐVN V).

Độ nhiễm khuẩn: tiến hành theo phương pháp thử giới hạn nhiễm khuẩn, Phụ lục - 13.6, DĐVN V.

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

- *Phương pháp xây dựng công thức bào chế*

Căn cứ để xác định hàm lượng các thành phần trong công thức bào chế và liều dùng của chế phẩm nghiên cứu:

+ Liều dùng của các chế phẩm chứa tỏi đen hiện đang lưu hành của các hãng uy tín.

+ Dược Điển Việt Nam IV.

Trên cơ sở đó, chúng tôi dự định bào chế viên nang KARDI Q10 với các thành phần hoạt chất trong 01 viên nang cứng như sau:

Bảng 2.4. Thành phần hoạt chất trong công thức nghiên cứu:

STT	Thành phần	CT (mg)
1	Bột cao khô tỏi đen	250
2	Cao khô lá sen	100
3	Coenzyme Q10 fumarat	50

Để bào chế thành dạng chế phẩm viên nang hoàn chỉnh, chúng tôi cần lựa chọn các tá dược để xây dựng công thức. Đầu tiên, chúng tôi khảo sát lựa chọn tá dược độn theo các công thức nghiên cứu được trình bày ở bảng dưới đây:

Bảng 2.5. Thiết kế công thức khảo sát lựa chọn tá dược độn:

STT	Thành phần	CT 1	CT 2	CT 3
1	Bột tỏi đen (mg)	250	250	250
2	Cao khô lá sen (mg)	100	100	100
3	Coenzyme Q10 fumarat (mg)	50	50	50
4	Lactose (mg)	80	(-)	(-)
5	Lactose:Avicel (7:1) (mg)	(-)	80	(-)
6	Lactose:Avicel (3:1) (mg)	(-)	(-)	80
7	Cồn PVP 5% (ml)	9	9	9
8	Talc tính theo khối lượng hạt	3%	3%	3%

Sau khi lựa chọn được các loại tá dược độn với tỷ lệ thích hợp, chúng tôi tiếp tục tiến hành khảo sát lựa chọn tá dược dính theo các công thức thiết kế được trình bày ở bảng sau:

Bảng 2.6. Thiết kế công thức khảo sát lựa chọn tá dược dính:

STT	Thành phần	CT 3	CT 4	CT 5
1	Bột cao khô tỏi đen (mg)	250	250	250
2	Cao khô lá sen (mg)	100	100	100
3	Coenzyme Q10 fumarat (mg)	50	50	50
4	Lactose : Avicel (3:1) (mg)	80	80	80
5	Tá dược dính (9 ml)	Cồn PVP 5%	Cồn	Cồn PVP 10%
6	Talc tính theo khối lượng hạt	3%	3%	3%

Quá trình khảo sát lựa chọn tá dược, mỗi công thức được bào chế với số lượng 144 viên/mẻ x 5 mẻ/nghiên cứu bằng dụng cụ đóng nang thủ công. Các công thức nghiên cứu được bào chế theo quy trình được trình bày ở phần nghiên cứu xây dựng kỹ thuật bào chế viên nang.

Căn cứ để khảo sát lựa chọn công thức đóng nang:

+ Hiệu suất tạo hạt: sau khi xát hạt ướt, sấy khô khối hạt đến khi hàm ẩm nhỏ hơn 5%. Cân, xác định khối lượng của khối hạt và hiệu suất tạo hạt.

+ Độ rã của viên: tiến hành theo phép thử độ rã thuốc nang (Phụ lục 11.6 – DĐVN V).

+ Khối lượng riêng biểu kiến của khối hạt:

Cách tính: cân chính xác khoảng 5000mg khối hạt cho vào ống đong 10ml khô, sạch. Gõ khối hạt đến khối lượng không đổi và đọc thể tích. Tính tỷ trọng biểu kiến của khối hạt theo công thức:

$$d = \frac{m}{ml} \ (g/ml)$$

- Phương pháp nghiên cứu quy trình bào chế viên nang cứng KARDI Q10.

Kỹ thuật bào chế viên nang gồm các giai đoạn chính sau:

+ Cân bột tỏi đen, cao khô lá sen, Coenzyme Q10 fumarat theo đúng tỷ lệ đã xây dựng, khối lượng đủ cho bào chế 100 viên.

+ Trộn đều các thành phần hoạt chất theo nguyên tắc đồng lượng theo thứ tự: Coenzyme Q10 fumarat, cao khô lá sen, tỏi đen.

+ Trộn đều các tá dược lactose, avicel theo nguyên tắc đồng lượng.

+ Trộn đều hỗn hợp tá dược với hỗn hợp hoạt chất theo nguyên tắc đồng lượng để tạo khối bột đồng nhất. Kết hợp điều chỉnh thể chất khối bột đến thích hợp bằng tá dược dính lỏng. Ủ khối bột trong 30 phút để khối bột ẩm đều.

+ Xát hạt khối bột ẩm qua rây 0,8mm.

+ Sấy hạt ở nhiệt độ 50^0C. Sau khi sấy được 15 phút, lấy khối hạt ra cho qua rây 0,8mm để sửa hạt nhằm tránh vón cục. Sấy tiếp khối hạt đến khi độ ẩm dưới 5% (khoảng 2 giờ).

+ Cho hạt qua rây 0,180mm để loại các hạt mịn.

+ Cân khối hạt thu được.

+ Thêm tá dược trơn là bột talc với tỷ lệ 3% so với khối hạt, trộn đồng nhất thu được khối hạt đóng nang.

+ Cân khối lượng hạt đủ cho một mẻ đóng nang, lắp nang vào máy, cho khối hạt vào phễu, đóng nang.

+ Làm sạch bụi từ viên nang, đóng nang vào lọ.

+ Dán nhãn, đóng hộp.

*** Nghiên cứu kiểm nghiệm viên nang KARDI Q10**

Tính chất: dựa vào cảm quan.

Mất khối lượng do làm khô: tiến hành theo phương pháp xác định mất khối lượng do làm khô, Phụ lục 9.6 - DĐVN V.

Độ đồng đều khối lượng: tiến hành theo phương pháp thử độ đồng đều khối lượng thuốc nang (Phụ lục 11.3 – DĐVN V).

Độ rã: tiến hành theo phương pháp thử độ rã thuốc nang (Phụ lục 11.6 – DĐVN V).

Định tính:

A. Định tính bột tỏi đen: Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4 – DĐVN V).

Định lượng:

Tiến hành định lượng Nuciferin trong bột thuốc nang bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (Phụ lục 5.3, DĐVN).

Độ nhiễm khuẩn: tiến hành theo phương pháp thử giới hạn nhiễm khuẩn (Phụ lục 13.6, DĐVN V).

*** 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.*

Viên nang Kardi Q10 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±2°C, độ ẩm 80±5%. Cứ sau 3 tháng lấy mẫu để kiểm tra chất lượng, thời gian theo dõi đến khi phát hiện bất kỳ mẫu nào không đạt yêu cầu chất lượng. Ghi chép kết quả theo dõi vào hồ sơ.

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

Viên nang Kardi Q10 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 40±2oC, độ ẩm 80±5%. Cứ sau 3 tháng lấy mẫu để kiểm tra chất lượng một lần, thời gian theo dõi là 12 tháng, kiểm tra bằng cảm quan được thực hiện hàng tuần. Ghi chép kết quả theo dõi vào hồ sơ.

Phương pháp kiểm nghiệm viên nang KARDI Q10 dựa theo tiêu chuẩn cơ sở của viên nang.

*** Đánh giá tính an toàn của chế phẩm**

+ Phương pháp thử độc tính cấp:

Theo quyết định số 371/BYT-QĐ ngày 12/3/1996 của Bộ Y tế và của WHO về xác định độ an toàn cho các chế phẩm có nguồn gốc thiên nhiên.

Chuột nhắt trắng đủ tiêu chuẩn thí nghiệm được chia ngẫu nhiên thành các lô, mỗi lô 12 con. Trước khi cho chuột uống thuốc, chuột bị bỏ đói trong 16 giờ.

Thuốc nghiên cứu được cho uống với các mức liều tăng dần. Trong số các mức liều đem thử, khoảng cách giữa mức liều cao nhất chưa gây chết một con chuột nào và mức liều thấp nhất gây chết 100% số chuột trong nhóm được sử dụng để tính toán. Sau khi cho uống thuốc, chuột được nuôi dưỡng và theo dõi, ăn thức ăn tổng hợp do xưởng sản xuất thức ăn động vật thí nghiệm cung cấp, nước uống tự do. Thời gian theo dõi liên tục trong 72 giờ.

Các chỉ tiêu theo dõi:

+ Số chuột chết.

+ Tỷ lệ chuột có bất thường về vận động tự động (đi lại bình thường, co cụm một góc ở lồng nuôi chuột, rối loạn vận động).

+ Tỷ lệ chuột có biểu hiện co giật, run, vã mồ hôi, tím tái.

+ Tỷ lệ chuột có thay đổi bất thường về tiêu hóa (ỉa chảy).

+ Tỷ lệ chuột có biểu hiện bất thường về tạng gan, lách và thận (quan sát đại thể bằng kính lúp 10x).

Thời gian theo dõi: Các chỉ tiêu trên được theo dõi ở các thời điểm trước khi uống thuốc, sau khi uống thuốc 12, 24, 26, 36, 48, 60, 72 giờ.

- *Phương pháp thử độc tính bán trường diễn:*

Theo phương pháp Abraham, quy định của Tổ chức Y tế thế giới và Bộ Y tế về hiệu lực và an toàn thuốc.

- Thỏ được chia thành 3 lô, mỗi lô 12 con:

Lô chứng: uống dung dịch natri clorid 0,9 %, liều 2,5 ml/kg/24 h, uống liên tục trong thời gian 42 ngày.

Lô thử liều 1: uống chế phẩm mức liều 1,0g/kg/24h, uống liên tục trong thời gian 42 ngày.

Lô thử liều 2: uống chế phẩm mức liều 1,5g/kg/24h, uống liên tục trong thời gian 42 ngày.

Tất cả thỏ nghiên cứu được cho uống cùng một thể tích. Thời gian uống liên tục trong 42 ngày.

- Các chỉ tiêu đánh giá:

Sinh lý - dược lý : theo dõi tình trạng chung, hoạt động, ăn uống, đặc biệt là trọng lượng cơ thể, điện tim.

Huyết học: hồng cầu, hemoglobin, bạch cầu, tiểu cầu.

Sinh hóa: AST, ALT, ure, creatinin.

Mô bệnh học: vào ngày thứ 42, giết thỏ, quan sát hình ảnh đại thể gan, lách, thận. Sau đó sinh thiết các tạng để nghiên cứu hình ảnh mô bệnh học của tất cả các thỏ thực nghiệm.

- Thời điểm xét nghiệm: lấy máu xét nghiệm các chỉ số sinh hóa, huyết học, ghi điện tim, tại 3 thời điểm: xuất phát điểm, sau 3 tuần, sau 6 tuần nghiên cứu. Thời gian theo dõi: 6 tuần.

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

Tiến hành theo phương pháp của Nguyễn Thị Thúy Quỳnh và cộng sự: đánh giá tác dụng giảm cân và hạ lipid máu của chế phẩm trên động vật được nuôi béo phì.

Chuột nhắt trắng được chia thành 4 lô, mỗi lô 12 con, lô 1 nuôi ăn thức ăn thường, các lô còn lại được nuôi ăn bằng thức ăn có hàm lượng cholesterol và lipid cao (thành phần thức ăn nuôi chuột béo phì: thức ăn thường, casein,

cholesterol lòng đỏ trứng, mỡ lợn và các vitamin, chất khoáng). Sau 42 ngày nuôi, những chuột tăng cân đến mức độ béo phì được tiến hành cho uống thuốc. Các lô thí nghiệm được chia như sau:

- Lô 1 (lô đối chứng âm): chuột bình thường, không dùng thuốc, chỉ uống nước.

- Lô2 (lô đối chứng dương): chuột béo phì, không dùng thuốc, chỉ uống nước.

- Lô 3 (lô dùng thuốc đối chiếu KARDI Q10): chuột béo phì, uống thuốc KARDI Q10 liều 500 mg/kg TLCT/ngày.

- Lô 4 (lô dùng thuốc merformin): chuột bèo phì, uống thuốc. merformin liều 500 mg/kg TLCT/ngày.

Sau 2 tuần cho chuột uống thuốc, tiến hành lấy máu chuột trong các lô thí nghiệm và phân tích chỉ số lipid.

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

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**

Căn cứ để xác định hàm lượng các thành phần trong công thức bào chế và liều dùng của chế phẩm nghiên cứu:

Chúng tôi khảo sát các dược liệu có tác dụng hiệp đồng với diệp hạ châu đắng, đánh giá chỉ tiêu về màu sắc, mùi vị của chế phẩm để thiết kế công thức cho phù hợp:

Bảng 2.7. Thiết kế công thức khảo sát lựa chọn các dược liệu phối trộn:

STT	THÀNH PHẦN(g)	C T1	C T2	C T3	CT 4	CT 5	CT 6	C T7	C T8	C T9	CT 10	CT 11	CT 12
1	Diệp hạ châu	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
2	Actiso	2	2	2	2	1,5	1	2	3	4	3,5	2	2,0
3	Cà gai leo	2	2	1	1	2	3	2	2	2	2	1,5	2,0
4	Nhân trần	5	3	3	3	4	2	4	3	4	4	3	3,0
5	Cỏ ngọt	1	2	1	3	2,5	4	2	2	0	0,5	4	3,0

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

Kỹ thuật bào chế trà túi lọc gồm các giai đoạn chính sau:

- Cân bột dược liệu theo đúng tỷ lệ đã xây dựng, khối lượng đủ cho bào chế 200.000 hộp trà CynaKontum.

- Trộn đều các thành phần dược liệu theo nguyên tắc đồng lượng theo thứ tự: dược liệu có tỷ lệ ít trộn trước, dược liệu có tỷ lệ nhiều trộn sau, dược liệu có tỷ trọng thấp trộn trước, dược liệu có tỷ trọng cao trộn sau.

- Sấy bột ở nhiệt độ 50^0C.

- Cân khối lượng bột đủ cho một mẻ đóng túi.

- Làm sạch bụi từ túi, đóng túi vào hộp.

- Dán nhãn, đóng hộp.

*** Xây dựng TCCS và kiểm nghiệm trà Cynakontum**

Tính chất: dựa vào cảm quan.

Mất khối lượng do làm khô: tiến hành theo phương pháp xác định mất khối lượng do làm khô (Phụ lục 9.6 - DĐVN V).

Độ đồng đều khối lượng: tiến hành theo phương pháp thử độ đồng đều khối lượng (Phụ lục 11.3 – DĐVN V).

Kim loại nặng: tiến hành thử theo Phụ lục 9.4.8, phương pháp 3, dùng 1 g mẫu thử.

Định tính:

A. Lấy 5 g bột dược liệu vào bình nón, thêm 50 ml *ethanol 90% (TT)*, đun cách thuỷ 10 phút, lọc nóng, dùng dịch lọc làm các phản ứng sau: Cho 1 ml dịch lọc vào ống nghiệm, thêm một ít bột *magnesi (TT)* và 5 giọt *acid hydrocloric (TT)*, lắc đều rồi đặt vào nồi cách thuỷ nóng, xuất hiện màu đỏ.

Cho 1 ml dịch lọc vào ống nghiệm, thêm 2 – 3 giọt *dung dịch sắt (III) clorid (TT)*, xuất hiện màu xanh den.

Nhỏ 1 giọt dịch lọc lên tờ giấy lọc, sấy khô rồi hơ lên miệng lọ amoniac đặc đã mở nút sẽ thấy màu vàng của vết đậm lên.

Cho 1 ml dịch lọc vào ống nghiệm, thêm 3 – 5 giọt *dung dịch natri hydroxyd 10% (TT)*, xuất hiện tủa và màu vàng của dung dịch tăng lên rõ rệt.

B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4)

Bản mỏng: *Silica gel GF254*

Dung môi khai triển: *Toluen – ethyl acetat - acid formic - nước* (6 : 5 : 1,5 : 1).

Dung dịch thử: Lấy 5 g bột dược liệu chiết bằng *methanol (TT)* trong Soxhlet 2 giờ. Cất thu hồi dung môi đến cắn, hoà tan cắn bằng nước sôi 3 lần, mỗi lần 8 –10 ml lọc vào bình gạn. Lắc dịch lọc đã nguội với *n-hexan (TT)* để

loại tạp, sau đó lắc với *ethyl acetat (TT)* 3 lần, mỗi lần 8 ml, gộp dịch chiết ethyl acetat cô tới khô, hoà tan cắn trong 1 ml *methanol (TT)* để chấm sắc ký.

Dung dịch đối chiếu: Lấy 2,5 g Diệp hạ châu (mẫu chuẩn), tiến hành chiết tương tự như đối với dung dịch thử.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra, để khô trong không khí, phun *dung dịch nhôm clorid 3% trong ethanol (TT)*. Sắc ký đồ của dung dịch thử phải có các vết cùng giá trị Rf và màu sắc với vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Yêu cầu: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có các vết cùng màu sắc và giá trị R_f với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Độ nhiễm khuẩn: tiến hành theo phương pháp thử giới hạn nhiễm khuẩn (Phụ lục 13.6, DĐVN V).

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

- Phương pháp theo dõi độ ổn định ở điều kiện thường.

Trà túi lọc CynaKontum 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±2ºC, độ ẩm 80±5%. Cứ sau 3 tháng lấy mẫu để kiểm tra chất lượng, thời gian theo dõi đến khi phát hiện bất kỳ mẫu nào không đạt yêu cầu chất lượng. Ghi chép kết quả theo dõi vào hồ sơ.

- Phương pháp theo dõi độ ổn định ở điều kiện lão hoá cấp tốc.

Trà túi lọc CynaKontum 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 40±2ºC, độ ẩm 80±5%. Cứ sau 3 tháng lấy mẫu để kiểm tra chất lượng một lần, thời gian theo dõi là 12 tháng, kiểm tra bằng cảm quan được thực hiện hàng tuần. Ghi chép kết quả theo dõi vào hồ sơ.

Phương pháp kiểm nghiệm trà Cynakontum được tiến hành theo tiêu chuẩn cơ sở của trà Cynakontum gồm có:

Tính chất: dựa vào cảm quan.

Mất khối lượng do làm khô: tiến hành theo phương pháp xác định mất khối lượng do làm khô (Phụ lục 9.6 - DĐVN V).

Độ đồng đều khối lượng: tiến hành theo phương pháp thử độ đồng đều khối lượng (Phụ lục 11.3 – DĐVN V).

Kim loại nặng: tiến hành thử theo Phụ lục 9.4.8, phương pháp 3, dùng 1 g mẫu thử.

Định tính:

A. Lấy 5 g bột dược liệu vào bình nón, thêm 50 ml *ethanol 90% (TT)*, đun cách thuỷ 10 phút, lọc nóng, dùng dịch lọc làm các phản ứng sau: Cho 1 ml dịch lọc vào ống nghiệm, thêm một ít bột *magnesi (TT)* và 5 giọt *acid hydrocloric (TT)*, lắc đều rồi đặt vào nồi cách thuỷ nóng, xuất hiện màu đỏ.

Cho 1 ml dịch lọc vào ống nghiệm, thêm 2 – 3 giọt *dung dịch sắt (III) clorid (TT)*, xuất hiện màu xanh den.

Nhỏ 1 giọt dịch lọc lên tờ giấy lọc, sấy khô rồi hơ lên miệng lọ amoniac đặc đã mở nút sẽ thấy màu vàng của vết đậm lên.

Cho 1 ml dịch lọc vào ống nghiệm, thêm 3 – 5 giọt *dung dịch natri hydroxyd 10% (TT)*, xuất hiện tủa và màu vàng của dung dịch tăng lên rõ rệt.

B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4)

Bản mỏng: *Silica gel GF254*

Dung môi khai triển: *Toluen – ethyl acetat - acid formic - nước* (6 : 5 : 1,5 : 1).

Dung dịch thử: Lấy 5 g bột dược liệu chiết bằng *methanol (TT)* trong Soxhlet 2 giờ. Cất thu hồi dung môi đến cắn, hoà tan cắn bằng nước sôi 3 lần, mỗi lần 8 –10 ml lọc vào bình gạn. Lắc dịch lọc đã nguội với *n-hexan (TT)* để loại tạp, sau đó lắc với *ethyl acetat (TT)* 3 lần, mỗi lần 8 ml, gộp dịch chiết ethyl acetat cô tới khô, hoà tan cắn trong 1 ml *methanol (TT)* để chấm sắc ký.

Dung dịch đối chiếu: Lấy 2,5 g Diệp hạ châu (mẫu chuẩn), tiến hành chiết tương tự như đối với dung dịch thử.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra, để khô trong không khí, phun *dung dịch nhôm clorid 3% trong ethanol (TT)*. Sắc ký đồ của dung dịch thử phải có các vết cùng giá trị Rf và màu sắc với vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Yêu cầu: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có các vết cùng màu sắc và giá trị R_f với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Độ nhiễm khuẩn: tiến hành theo phương pháp thử giới hạn nhiễm khuẩn (Phụ lục 13.6, DĐVN V).

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

- Phương pháp xác định độc tính cấp

Theo quyết định số 371/BYT-QĐ ngày 12/3/1996 của Bộ Y tế và của

WHO về xác định độ an toàn cho các chế phẩm có nguồn gốc thiên nhiên được chia ngẫu nhiên thành các lô, mỗi lô 12 con. Trước khi cho chuột uống thuốc, chuột bị bỏ đói trong 16 giờ.

Chế phẩm nghiên cứu được cho uống với các mức liều tăng dần. Trong số các mức liều đem thử, khoảng cách giữa mức liều cao nhất chưa gây chết một con chuột nào và mức liều thấp nhất gây chết 100 % số chuột trong nhóm được sử dụng để tính toán. Sau khi cho uống thuốc, chuột được nuôi dưỡng và theo dõi, ăn thức ăn tổng hợp do xưởng sản xuất thức ăn động vật thí nghiệm cung cấp, nước uống tự do. Thời gian theo dõi liên tục trong 72 giờ và 14 ngày sau đó.

Các chỉ tiêu theo dõi:

+ Số chuột chết.

+ Tỷ lệ chuột có bất thường về vận động tự động (đi lại bình thường, co cụm một góc ở lồng nuôi chuột, rối loạn vận động).

+ Tỷ lệ chuột có biểu hiện co giật, run, vã mồ hôi, tím tái.

+ Tỷ lệ chuột có thay đổi bất thường về tiêu hóa (ỉa chảy).

+ Tỷ lệ chuột có biểu hiện bất thường về tạng gan, lách và thận (quan sát đại thể bằng kính lúp 10X).

Thời gian theo dõi: Các chỉ tiêu trên được theo dõi ở các thời điểm:

+ Trước khi uống thuốc (T0)

+ Sau 1 ngày (T1)

+ Sau 2 ngày (T2)

+ Sau 3 ngày (T3)

+ Sau 5 ngày (T5)

+ Sau 7 ngày (T7)

+ Sau 14 ngày (T_{14})

- Phương pháp đánh giá độc tính bán trường diễn

Theo phương pháp Abraham, quy định của Tổ chức Y tế thế giới và Bộ Y tế về hiệu lực và an toàn thuốc.

- Chuột cống trắng được chia thành 3 lô, mỗi lô 12 con:

+ Lô chứng: uống dung dịch natri clorid 0,9 %, liều 2,0 ml/kg/24 h, uống liên tục trong thời gian 42 ngày.

+ Lô thử liều 1: uống hỗn dịch Cao trà Cynakontum mức liều 500mg/kg/24h, uống liên tục trong thời gian 42 ngày.

+ Lô thử liều 2: uống hỗn dịch Cao trà Cynakontum mức liều 1500mg/kg/24h, uống liên tục trong thời gian 42 ngày.

Tất cả chuột cống nghiên cứu được cho uống cùng một thể tích. Thời gian uống liên tục trong 42 ngày.

**** Các chỉ tiêu đánh giá:***

+ Sinh lý - dược lý : theo dõi tình trạng chung, hoạt động, ăn uống, đặc biệt là trọng lượng cơ thể.

+ Huyết học: hồng cầu, hemoglobin, bạch cầu, tiểu cầu.

+ Sinh hóa: AST, ALT, ure, creatinin.

+ Mô bệnh học: vào ngày thứ 42, giết chuột, quan sát hình ảnh đại thể gan, lách, thận. Sau đó sinh thiết các tạng để nghiên cứu hình ảnh mô bệnh học của tất cả các thỏ thực nghiệm.

Thời điểm xét nghiệm: lấy máu xét nghiệm các chỉ số sinh hóa, huyết học, tại 3 thời điểm: xuất phát điểm, sau 3 tuần, sau 6 tuần nghiên cứu. Thời gian theo dõi: 6 tuần.

- Phương pháp đánh giá tác dụng bảo vệ tế bào gan trên động vật thực nghiệm

Thử nghiệm tác dụng bảo vệ gan của chế phẩm Trà Cynakontum trên mô hình gan chuột bị nhiễm độc mạn tính với CCl_4: Chuột nhắt trắng đạt tiêu chuẩn thí nghiệm đươc chia thành 5 lô, mỗi lô 12 chuột.

+ Lô 1 (Lô chứng sinh học): đươc cho uống 0,2 ml dầu oliu, sau 1 giờ, chuột đươc uống thêm 0,4 ml nước cất.

+ Lô 2 (Lô mô hình): đươc uống 0,2 ml CCl4 (20%) pha trong dầu oliu, sau 1 giờ chuột đươc uống thêm 0,4 ml nước cất.

+ Lô 3 (gây độc + thuốc đối chứng): đươc uống 0,2 ml CCl4 (20%) trong dầu oliu, sau 1 giờ chuột đươc uống hỗn dịch Eganin với liều 120 mg/kg.

+ Lô 4 (gây độc + thuốc nghiên cứu liều 1): đươc uống 0,2 ml CCl4 (20%) trong dầu oliu, sau 1 giờ chuột đươc uống 0,4 ml hỗn dịch Cao trà Cynakontum với liều 700 mg/kg.

+ Lô 5 (gây độc + thuốc nghiên cứu liều 2): đươc uống 0,2 ml CCl4 (20%) trong dầu oliu và chuột đươc uống 0,4 ml Cao trà Cynakontum với liều (2800 mg/kg) sau 1 giờ.

Thí nghiệm đươc tiến hành 3 ngày/tuần đối với dung dịch chloroform 20% trong thời gian 8 tuần, những ngày khác trong tuần (không uống dung dịch chlorofom) chuột vẫn đươc uống thuốc thử, chứng dương và chứng sinh học đều đặn. Hết thời gian thí nghiệm, lấy máu xác định các chỉ tiêu AST, ALT và bilirubin theo các phương pháp thường qui. Tiến hành giết chuột theo phương

pháp kéo giãn đốt sống cổ, mổ nhanh lấy gan rửa sạch bằng nước muối sinh lý lạnh, cân trọng lương, xác định MDA trong gan chuột nhắt trắng theo phương pháp của IU.A.Vladymyrop và cộng sự, 1972. Quan sát đại thể và làm mô bệnh học gan chuột.

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 Đỏ ngọn, 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**

- *Nghiên cứu xây dựng công thức bào chế trà túi lọc Crakontum*

Căn cứ để xác định hàm lượng các thành phần trong công thức bào chế và liều dùng của chế phẩm nghiên cứu:

Chúng tôi khảo sát các dược liệu có tác dụng hiệp đồng với đỏ ngọn, đánh giá chỉ tiêu về màu sắc, mùi vị của chế phẩm để thiết kế công thức cho phù hợp:

Bảng 2.8. Thiết kế công thức khảo sát lựa chọn các dược liệu phối trộn

TT	Thành phần (g)	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12
1	Đỏ ngọn	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
2	Cỏ ngọt	2	2	2	2	1,5	1	2	3	4	3,5	2	2,0
3	Đương quy	2	2	1	1	2	3	2	2	2	2	1,5	2,0
4	Đan sâm	5	3	3	3	4	2	4	3	4	4	3	3,0
5	Hòe	1	2	1	3	2,5	4	2	2	0	0,5	4	3,0

- *Phương pháp xây dựng quy trình bào chế trà túi lọc Crakontum*

Kỹ thuật bào chế trà túi lọc gồm các giai đoạn chính sau:

- Cân bột dược liệu theo đúng tỷ lệ đã xây dựng, khối lượng đủ cho bào chế 200.000 hộp trà Crakontum.

- Trộn đều các thành phần dược liệu theo nguyên tắc đồng lượng theo thứ tự: dược liệu có tỷ lệ ít trộn trước, dược liệu có tỷ lệ nhiều trộn sau, dược liệu có tỷ trọng thấp trộn trước, dược liệu có tỷ trọng cao trộn sau.

- Sấy bột ở nhiệt độ 50^0C.

- Cân khối lượng bột đủ cho một mẻ đóng túi.

- Làm sạch bụi từ túi, đóng túi vào hộp.

- Dán nhãn, đóng hộp.

*** Kiểm nghiệm trà Crakontum**

- Tính chất: Dựa vào cảm quan.

- Mất khối lượng do làm khô: tiến hành theo phương pháp xác định mất khối lượng do làm khô (Phụ lục 9.6 - DĐVN V).

- Độ đồng đều khối lượng: tiến hành theo phương pháp thử độ đồng đều khối lượng (Phụ lục 11.3 – DĐVN V).

- Kim loại nặng: tiến hành thử theo Phụ lục 9.4.8, phương pháp 3, dùng 1 g mẫu thử.

- Định tính:

A. Lấy 5 g bột dược liệu vào bình nón, thêm 50 ml *ethanol 90% (TT)*, đun cách thuỷ 10 phút, lọc nóng, dùng dịch lọc làm các phản ứng sau: Cho 1 ml dịch lọc vào ống nghiệm, thêm một ít bột *magnesi (TT)* và 5 giọt *acid hydrocloric (TT)*, lắc đều rồi đặt vào nồi cách thuỷ nóng, xuất hiện màu đỏ.

Cho 1 ml dịch lọc vào ống nghiệm, thêm 2 – 3 giọt *dung dịch sắt (III) clorid (TT)*, xuất hiện màu xanh den.

Phản ứng Cyanidin: lấy 1 ml dịch lọc, thêm 3 giọt acid hydrocloric đặc, thêm một ít bột magnesi , xuất hiện màu đỏ thẫm.

B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4)

Bản mỏng: *Silica gel GF254*

Dung môi khai triển: *Toluen – ethyl acetat - acid formic - nước* (6 : 5 : 1,5 : 1).

Dung dịch thử: Lấy 5 g bột dược liệu chiết bằng *methanol (TT)* trong Soxhlet 2 giờ. Cất thu hồi dung môi đến cắn, hoà tan cắn bằng nước sôi 3 lần, mỗi lần 8 –10 ml lọc vào bình gạn. Lắc dịch lọc đã nguội với *n-hexan (TT)* để loại tạp, sau đó lắc với *ethyl acetat (TT)* 3 lần, mỗi lần 8 ml, gộp dịch chiết ethyl acetat cô tới khô, hoà tan cắn trong 1 ml *methanol (TT)* để chấm sắc ký.

Dung dịch đối chiếu: Lấy 2,5 g đỏ ngọn (mẫu chuẩn), tiến hành chiết tương tự như đối với dung dịch thử.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra, để khô trong không khí, phun *dung dịch nhôm clorid 3% trong ethanol (TT)*. Sắc ký đồ của dung dịch thử phải có các vết cùng giá trị Rf và màu sắc với vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Yêu cầu: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có các vết cùng màu sắc và giá trị R_f với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

- Độ nhiễm khuẩn: tiến hành theo phương pháp thử giới hạn nhiễm khuẩn (Phụ lục 13.6, DĐVN V).

*** 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**

- Phương pháp theo dõi độ ổn định ở điều kiện thường.

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±2ºC, độ ẩm 80±5%. Cứ sau 3 tháng lấy mẫu để kiểm tra chất lượng, thời gian theo dõi đến khi phát hiện bất kỳ mẫu nào không đạt yêu cầu chất lượng. Ghi chép kết quả theo dõi vào hồ sơ.

- Phương pháp theo dõi độ ổn định ở điều kiện lão hoá cấp tốc.

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 40±2ºC, độ ẩm 80±5%. Cứ sau 3 tháng lấy mẫu để kiểm tra chất lượng một lần, thời gian theo dõi là 12 tháng, kiểm tra bằng cảm quan được thực hiện hàng tuần. Ghi chép kết quả theo dõi vào hồ sơ.

Phương pháp kiểm nghiệm trà Crakontum được tiến hành theo tiêu chuẩn cơ sở của trà Crakontum gồm có:

Tính chất: Dựa vào cảm quan.

Mất khối lượng do làm khô: tiến hành theo phương pháp xác định mất khối lượng do làm khô (Phụ lục 9.6 - DĐVN V).

Độ đồng đều khối lượng: tiến hành theo phương pháp thử độ đồng đều khối lượng (Phụ lục 11.3 – DĐVN V).

Kim loại nặng: tiến hành thử theo Phụ lục 9.4.8, phương pháp 3, dùng 1 g mẫu thử.

Định tính:

A. Lấy 5 g bột dược liệu vào bình nón, thêm 50 ml *ethanol 90% (TT)*, đun cách thuỷ 10 phút, lọc nóng, dùng dịch lọc làm các phản ứng sau: Cho 1 ml dịch lọc vào ống nghiệm, thêm một ít bột *magnesi (TT)* và 5 giọt *acid hydrocloric (TT)*, lắc đều rồi đặt vào nồi cách thuỷ nóng, xuất hiện màu đỏ.

Cho 1 ml dịch lọc vào ống nghiệm, thêm 2 – 3 giọt *dung dịch sắt (III)*

clorid (TT), xuất hiện màu xanh den.

Phản ứng Cyanidin: lấy 1 ml dịch lọc, thêm 3 giọt acid hydrocloric đặc, thêm một ít bột magnesi , xuất hiện màu đỏ thẫm.

B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4)

Bản mỏng: *Silica gel GF254*

Dung môi khai triển: *Toluen- ethyl acetat - acid formic - nước* (6: 5: 1,5: 1).

Dung dịch thử: Lấy 5 g bột dược liệu chiết bằng *methanol (TT)* trong Soxhlet 2 giờ. Cất thu hồi dung môi đến cắn, hoà tan cắn bằng nước sôi 3 lần, mỗi lần 8 –10 ml lọc vào bình gạn. Lắc dịch lọc đã nguội với *n-hexan (TT)* để loại tạp, sau đó lắc với *ethyl acetat (TT)* 3 lần, mỗi lần 8 ml, gộp dịch chiết ethyl acetat cô tới khô, hoà tan cắn trong 1 ml *methanol (TT)* để chấm sắc ký.

Dung dịch đối chiếu: Lấy 2,5 g đỏ ngọn (mẫu chuẩn), tiến hành chiết tương tự như đối với dung dịch thử.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra, để khô trong không khí, phun *dung dịch nhôm clorid 3% trong ethanol (TT)*. Sắc ký đồ của dung dịch thử phải có các vết cùng giá trị Rf và màu sắc với vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Yêu cầu: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có các vết cùng màu sắc và giá trị R_f với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Độ nhiễm khuẩn: tiến hành theo phương pháp thử giới hạn nhiễm khuẩn (Phụ lục 13.6, DĐVN V).

*** Đánh giá tính an toàn của trà Crakontum**

- *Phương pháp thử độc tính cấp*

Theo quyết định số 371/BYT-QĐ ngày 12/3/1996 của Bộ Y tế và của WHO về xác định độ an toàn cho các chế phẩm có nguồn gốc thiên nhiên.

Chuột nhắt trắng đủ tiêu chuẩn thí nghiệm được chia ngẫu nhiên thành các lô, mỗi lô 12 con. Trước khi cho chuột uống thuốc, chuột bị bỏ đói trong 16 giờ.

Chế phẩm được chiết với ethanol 50% theo tỷ lệ thể tích 10 lít ethanol/1kg trà crakontum, tiến hành chiết 3 lần, gộp dịch chiết, cô đặc đến cao 5:1. Cao được cho uống với các mức liều tăng dần. Trong số các mức liều đem thử, khoảng cách giữa mức liều cao nhất chưa gây chết một con chuột nào và mức liều thấp nhất gây chết 100% số chuột trong nhóm được sử dụng để tính toán. Sau khi cho uống thuốc, chuột được nuôi dưỡng và theo dõi, ăn thức ăn

tổng hợp do xưởng sản xuất thức ăn động vật thí nghiệm cung cấp, nước uống tự do. Thời gian theo dõi liên tục trong 72 giờ.

Các chỉ tiêu theo dõi:

+ Số chuột chết.

+ Tỷ lệ chuột có bất thường về vận động tự động (đi lại bình thường, co cụm một góc ở lồng nuôi chuột, rối loạn vận động).

+ Tỷ lệ chuột có biểu hiện co giật, run, vã mồ hôi, tím tái.

+ Tỷ lệ chuột có thay đổi bất thường về tiêu hóa (ỉa chảy).

+ Tỷ lệ chuột có biểu hiện bất thường về tạng gan, lách và thận (quan sát đại thể bằng kính lúp 10x).

Thời gian theo dõi: Các chỉ tiêu trên được theo dõi ở các thời điểm trước khi uống thuốc, sau khi uống thuốc 12, 24, 26, 36, 48, 60, 72 giờ.

- *Phương pháp thử độc tính bán trường diễn*

Theo phương pháp Abraham, quy định của Tổ chức Y tế thế giới và Bộ Y tế về hiệu lực và an toàn thuốc.

+ Thỏ được chia thành 3 lô, mỗi lô 12 con:

Lô chứng: uống dung dịch natri clorid 0,9 %, liều 2,5 ml/kg/24 h, uống liên tục trong thời gian 42 ngày.

Lô thử liều 1: uống cao đặc chế phẩm mức liều 1,0g/kg/24h, uống liên tục trong thời gian 42 ngày.

Lô thử liều 2: uống cao đặc chế phẩm mức liều 1,5g/kg/24h, uống liên tục trong thời gian 42 ngày.

Tất cả thỏ nghiên cứu được cho uống cùng một thể tích. Thời gian uống liên tục trong 42 ngày.

+ Các chỉ tiêu đánh giá:

Sinh lý - dược lý : theo dõi tình trạng chung, hoạt động, ăn uống, đặc biệt là trọng lượng cơ thể, điện tim.

Huyết học: hồng cầu, hemoglobin, bạch cầu, tiểu cầu.

Sinh hóa: AST, ALT, ure, creatinin.

Mô bệnh học: vào ngày thứ 42, giết thỏ, quan sát hình ảnh đại thể gan, lách, thận. Sau đó sinh thiết các tạng để nghiên cứu hình ảnh mô bệnh học của tất cả các thỏ thực nghiệm.

+ Thời điểm xét nghiệm: lấy máu xét nghiệm các chỉ số sinh hóa, huyết học, ghi điện tim, tại 3 thời điểm: xuất phát điểm, sau 3 tuần, sau 6 tuần nghiên cứu. Thời gian theo dõi: 6 tuần.

*** Đánh giá tác dụng chống oxy hóa của chế phẩm trà Crakontum.**

- Phương pháp nghiên cứu in vitro

Phương pháp xác định khả năng dập tắt gốc tự do (thử nghiệm DPPH) [6]. Các chất nghiên cứu có tác dụng chống oxy hóa theo cơ chế dập tắt gốc tự do sẽ làm giảm màu của 1,1- diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH). 0,5 ml mẫu thử ở các nồng độ khảo sát (10, 50, 100, 500, 1000, 1500, 2000 µg/ml) được cho phản ứng với đồng lượng dung dịch DPPH 0,8 mM pha trong MeOH. Hỗn hợp sau khi pha được để ở nhiệt độ phòng 30 phút. Đo quang ở bước sóng λ = 515 nm. Acid ascorbic (Merck, Germany) được sử dụng làm chất đối chiếu.

Phương pháp xác định khả năng ức chế peroxy hóa lipid (thử nghiệm MDA) [6]. Xác định khả năng ức chế peroxy hóa lipid của mẫu nghiên cứu qua việc xác định hàm lượng malonyl dialdehyd (MDA), là sản phẩm của quá trình peroxy hóa lipid màng tế bào. MDA có khả năng phản ứng với acid thiobarbituric để tạo thành phức hợp trimethin (màu hồng) có đỉnh hấp thu cực đại ở λ = 532 nm. 0,1 ml mẫu thử ở các nồng độ khảo sát (10, 50, 100, 500, 1000, 1500, 2000 µg/ml) được cho phản ứng với 0,5 ml dịch đồng thể não và thêm đệm phosphat 50 mM vừa đủ 2 ml. Ủ hỗn hợp phản ứng ở 37°C trong 15 phút và dừng phản ứng bằng 1 ml acid tricloacetic 10%. Sau khi ly tâm lấy dịch trong cho phản ứng với 1ml acid thiobarbituric 0,8% trong 15 phút ở nhiệt độ 100°C. Làm lạnh và tiến hành đo quang ở bước sóng λ = 532nm. Trolox (Calbiochem Ltd. Co.), đồng phân của vitamin E được sử dụng làm chất đối chiếu.

Tính toán kết quả

Công thức tính % hoạt tính chống oxy hóa (HTCO):

HTCO% = [(ODC – ODT) / ODC] x 100

ODC: Mật độ quang của chứng dung môi (DMSO hay MeOH). ODT: Mật độ quang của mẫu thử. Các số liệu kết quả thử nghiệm được biểu thị bằng trị số trung bình của 3 lần đo khác nhau.

Cách tính giá trị IC_{50}:

Vẽ đồ thị biểu diễn tỷ lệ % khả năng dập tắt gốc tự do hay khả năng ức chế peroxy hóa lipid theo nồng độ khảo sát của chất cần thử nghiệm bằng phần mềm Excel. Từ đồ thị, nội suy ra giá trị nồng độ dập tắt gốc tự do hay ức chế peroxy hóa lipid IC_{50} bằng cách tính phương trình hồi quy tuyến tính có dạng y = ax + b và thế y = 50 vào để suy ra IC_{50}.

- Phương pháp nghiên cứu in vivo

Gây mô hình tổn thương gan bằng cyclophosphamide [5]. Chuột được

tiêm phúc mạc một lần duy nhất cyclophosphamide (ký hiệu: CY) liều 150 mg/kg, chia các lô:

+ Lô chứng sinh học, ký hiệu CY (-): không tiêm cyclophosphamide.

+ Lô thử - CY (-) không tiêm cyclophosphamide và cho uống các cao thử nghiệm với liều tương đương 5 g dược liệu/kg thể trọng.

+ Lô chứng bệnh lý, ký hiệu CY (+): tiêm cyclophosphamide và cho uống nước cất.

+ Lô thử-CY (+): tiêm cyclophosphamide và cho uống các cao thử nghiệm với liều tương đương 5g dược liệu/kg thể trọng.

Các cao thử nghiệm được cho uống một lần trong ngày vào buổi sáng (8-9 h) và liên tục trong 10 ngày (đối với khảo sát về huyết học) và trong 8 ngày (đối với khảo sát hàm lượng MDA trong gan).

Khảo sát huyết học

Tiến hành lấy máu đuôi chuột sau 10 ngày ở các nhóm chuột. Máu chuột được kiểm tra huyết học bằng hệ thống phân tích huyết học tự động Abbott Cell-Dyn 3700.

Phương pháp xác định hàm lượng malonyl dialdehyd (MDA) trong gan [3]. Sau 8 ngày điều trị, tách gan chuột và nghiền đồng thể trong dung dịch đệm KCl 1,15 % theo tỷ lệ 1:10 (khối lượng gan:thể tích dung dịch đệm). Lấy 2 ml dịch đồng thể, thêm vào 1 ml dung dịch đệm Tris, ủ ở 37°C trong 1 giờ. Kết thúc phản ứng bằng acid tricloacetic 10%, ly tâm lấy dịch trong cho phản ứng với acid thiobarbituric 0,8 % ở 100°C trong 15 phút và đo quang ở λ = 532 nm.

Đánh giá kết quả

Hàm lượng MDA (nmol/g protid) được tính theo phương trình hồi quy chất chuẩn MDA: y = 0,0637x – 0,0029 (R^2 =0,9981). Các số liệu được biểu thị bằng trị số trung bình M ± SEM (standard error of the mean- sai số chuẩn của giá trị trung bình) và xử lý thống kê dựa vào phép kiểm One-way Anova và Student-Newman-Kuels test bằng phần mềm thống kê Jandel Scientific Sigma-Stat 98 trong đó phần mềm tự động kiểm tra sự phân bố bình thường của các số liệu khi áp dụng phép kiểm thống kê. Kết quả thử nghiệm đạt ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 95% khi P< 0,05 so với lô chứng.

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

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

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

- Phương pháp định lượng hypoxanthin trong dịch chiết bài thuốc Chống đột quỵ

Thực hiện theo phương pháp HPLC.

Dung dịch chuẩn làm việc: từ dung dịch chuẩn gốc hypoaxnthin pha các dung dịch chuẩn với các nồng độ 10 µg/ml, 5,0 µg/ml, 2,0 µg/ml, 1,0 µg/ml, 0,5 µg/ml, 0,1 µg/ml bằng pha loãng với nước.

Dung dịch thử: Dịch chiết bài thuốc Chống đột quỵ được chiết xuất với các điều kiện khác nhau, định mức đến nồng độ phù hợp, lọc qua màng lọc 0,22µm để thu được dung dịch tiêm sắc ký.

Điều kiện sắc ký

Cột sắc ký SunFire C18 (250×4,6 mm; 5 µm).

Detector UV đo ở ƛ = 254nm.

Pha động: đệm phosphat pH 6,3.

Tốc độ dung môi pha động là 1ml/phút.

Thể tích tiêm bơm mẫu 10µl.

- Phương pháp xây dựng quy trình chiết xuất hoạt chất từ bài thuốc Chống đột quỵ

+ Đánh giá một số chỉ tiêu đầu vào

Xác định hàm ẩm của dược liệu

Theo phương pháp mất khối lượng do làm khô (DĐVN V, phụ lục 9.6). Tiến hành trên máy đo hàm ẩm tự động MOC 63U với 2-4g bột dược liệu, kiểm tra hàm ẩm ở nhiệt độ 1050C trong 4 giờ đến khi kết quả không đổi.

Xác định hàm lượng hypoxanthin trong bài thuốc

Cách tiến hành: Cân chính xác khoảng 6,45 g bột bài thuốc Đột quỵ đã nghiền mịn vào bình nón 250, thêm 50 ml nước chiết siêu âm trong 2 giờ ở nhiệt độ 600C, ly tâm với tốc độ 3500 vòng/phút trong 5 phút. Gạn riêng dịch chiết. Bã dược liệu chiết tiếp hai lần như trên. Tập trung toàn bộ dịch chiết vào bình định mức 200ml. Bổ sung vừa đủ thể tích, lắc đều, lọc qua màng lọc

0,22µm để thu được dung dịch tiêm sắc ký. Bã dược liệu tiếp tục chiết lần thứ 4, bổ sung vừa đủ thể tích vào bình định mức 100ml để định lượng riêng.

Hàm lượng hypoxanthin có trong bài thuốc được tính theo công thức:

$$HL(\mu g/g) = \frac{m}{mDL} \times \frac{100}{100-a}$$

Trong đó:

HL: hàm lượng hypoxanthin trong bài thuốc (µg/g).

m : khối lượng hypoxanthin trong dịch chiết (µg).

mDL : khối lượng bài thuốc (g).

a : độ ẩm của bài thuốc (%).

+ Khảo sát lựa chọn các điều kiện chiết xuất

Tiến hành chiết suất mỗi mẻ 6,45 g tương đương với địa long 0,66 g; đỗ đen 1,32 g; rau ngót 2,63 g, trần bì 0,39 g; 0,39 g đương quy; 0,53 g hoàng kỳ; 0,53 g đan sâm. Các điều kiện chiết bao gồm:

Phương pháp chiết xuất (chiết siêu âm, chiết vi sóng, chiết nóng.

Loại dung môi: nước, ethanol 30, 40, 50, 60, 70%

Tỷ lệ dược liệu/dung môi: 1/5; 1/7; 1/10; 1/12 (g/ml).

Nhiệt độ chiết xuất: 500C, 600C, 800C, 100oC.

Thời gian chiết xuất: 15 phút, 30 phút, 60 phút, 90 phút.

Số lần chiết xuất: 1 lần, 2 lần, 3 lần.

Chỉ tiêu đánh giá: Hiệu suất chiết hypoxanthin trong dịch chiết.

Hiệu suất chiết được tính theo công thức

$$HS\ (\%) = \frac{Mtt}{Mlt} \times 100$$

Trong đó:

Mtt: Khối lượng hypoxanthin chiết xuất được (µg);

Mlt: Khối lượng hypoxanthin có trong lượng dược liệu bài thuốc đem chiết (µg).

+ Khảo sát điều kiện cô cao, loại tạp

Cô dịch chiết thu được bằng thiết bị cất quay chân không ở nhiệt độ 60 – 700C, áp suất – 0,7Mpa. Cô dịch chiết đến khi thu được cao lỏng 1:1 thêm cồn 96° theo tỉ lệ 1:1. Để lắng dịch chiết qua đêm ở nhiệt độ 18-20°C, sau đó gạn lấy phần dịch phía trên, phần tạp cơ học tiếp tục được lọc qua vải gạc bằng thiết bị hút chân không. Dịch chiết này sau đó được cô dưới áp suất giảm để thu hồi cồn đến tỉ lệ chất rắn phù hợp (10-15%).

Hiệu suất thu hồi hoạt chất trong quá trình cô cao loại tạp được tính theo công thức:

HS(%) = $\frac{M1}{M2}$ x 100

Trong đó:

M1: Khối lượng hypoxanthin

+ Khảo sát các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình phun sấy tạo cao CĐQĐC

Khảo sát lựa chọn các thông số quá trình phun sấy

Loại tá dược hỗ trợ phun sấy: Maltodextrin (MD), Aerosil (AE), MD/AE (50:50), MD/AE (30:70), MD/AE (70:30).

Tỷ lệ tá dược/chất rắn trong cao lỏng: 0,1; 0,2; 0,3; 0,4.

Nhiệt độ đầu vào buồng phun: 1200C, 1300C, 1400C, 1500C.

Các chỉ tiêu đánh giá

Hình thức cảm quan: quan sát bằng cảm quan.

Tỷ trọng biểu kiến của bột cao khô (g/ml): Cân chính xác khoảng 5 g bột, cho vào ống đong 25 ml khô sạch, gõ đến thể tích không đổi (V, ml). Tỷ trọng gõ (d) là tỷ trọng biểu kiến của bột được tính theo công thức: d (g/ml) = m/V.

Độ ẩm: Xác định độ ẩm theo phương pháp mất khối lượng do làm khô. Bằng máy đo hàm ẩm tự động (cân khoảng 2 g, đo ở nhiệt độ 1050C/4 giờ).

Hàm lượng hypoxanthin trong cao: được xác định dựa vào phương pháp HPLC.

Mẫu chuẩn: Chuẩn hypoxanthin pha trong nước có nồng độ 10 µg/ml.

Mẫu thử: Cân chính xác khoảng 300 mg cao phun sấy cho vào bình định mức 50 ml, thêm khoảng 30 ml nước cất, lắc siêu âm trong 15 phút để hòa tan dược chất. Bổ sung vừa đủ thể tích bằng nước cất. Lắc đều, lọc qua màng lọc 0,45 µm trước khi tiêm vào hệ thống sắc ký (Pha loãng nếu cần thiết).

Hàm lượng hypoxanthin trong cao được tính dựa vào công thức

HLtt (mg/g) = $\frac{\mathrm{At} \times \mathrm{Cs} \times \mathrm{k}}{\mathrm{As} \times \mathrm{m}} \times \frac{100}{100-\mathrm{a}}$

Trong đó:

As, At lần lượt là diện tích pic của mẫu chuẩn và mẫu thử (µg/ml).

m: Khối lượng mẫu thử (mg)

k: Hệ số pha loãng

a: Độ ẩm cao (%).

Hiệu suất thu hồi hoạt chất: Được tính theo công thức

HS (%) = $\frac{\mathrm{HLtt}}{\mathrm{HLlt}}$ x 100

Trong đó:

HLtt & HLlt lần lượt là hàm lượng hypoxanthin trong cao và hàm lượng hypoxanthin theo lý thuyết trong cao (mg/g).

Hàm lượng hypoxanthin theo lý thuyết tính theo công thức sau:

$$\text{HLtt (mg/g)} = \frac{\text{HLa x mDC}}{(\text{mDC x TLrắn/cao} + \text{mTD}) \text{ x } 1000}$$

Trong đó:

HLa: Hàm lượng hoạt chất trong dịch phun sấy (µg/g).

mDC: Khối lượng dịch chiết cho mỗi mẻ phun sấy (g).

TLrắn/cao: Tỷ lệ (%) chất rắn có trong cao lỏng.

mTD: Khối lượng tá dược độn thêm vào cho một mẻ phun sấy (g).

Hiệu suất phun sấy: được tính theo công thức sau:

$$\text{HS (\%)} = \frac{\text{mSP}}{\text{mDC x TL rắn/cao} + \text{mTD}} \times \frac{100-\text{a}}{100}$$

Trong đó:

mDC: Khối lượng dịch chiết của 1 mẻ phun sấy (g).

TL rắn/cao: Tỷ lệ (%) chất rắn có trong cao lỏng của 1 mẻ phun sấy.

mTD: Khối lượng tá dược độn thêm vào cho một mẻ phun sấy (g).

mSP: Khối lượng bột cao khô thu được (g).

a: Độ ẩm của bột cao khô phun sấy (%).

+ Xây dựng và thẩm định quy trình chiết xuất bào chế cao CĐQĐC

Xây dựng quy trình

Dựa vào các kết quả nghiên cứu về ảnh hưởng của các thông số trong quá trình chiết xuất hoạt chất, trong quá trình loại tạp, và bào chế cao khô. Xây dựng quy trình sản xuất có đầy đủ các thông số thử.

Thẩm định quy trình

Lô thẩm định: thực hiện thẩm định trên 3 lô sản xuất liên tiếp 030117; 040117, 050117.

Phương pháp thử: Thử theo TCCS.

**** Phương pháp xây dựng TCCS cao CĐQĐC***

Phương pháp kiểm nghiệm một số chỉ tiêu chất lượng của CĐQĐC

Bột cao khô được đánh giá dựa trên các chỉ tiêu sau:

Tính chất (Hình thức cảm quan): thử bằng cảm quan (quan sát, màu sắc, mùi vị, độ tơi xốp)

Mất khối lượng do làm khô: phương pháp mất khối lượng do làm khô, bằng máy đo hàm ẩm tự động (cân khoảng 2g, ở 105°C trong 4 giờ).

Độ mịn: Tiến hành theo DĐVN V, phụ lục 3.5. Cân chính xác khoảng 5,0 gam bột cao khô, rây qua cỡ rây 355.

Định tính:

+ Định tính hypoxanthin bằng phương pháp HPLC được tiến hành như phần định lượng.

+ Định tính các vị thuốc (địa long, trần bì, đan sâm, hoàng kỳ, đương quy) trong bột cao khô bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng theo DĐVN IV, TCCS (rau ngót).

Trần bì:

Phương pháp sắc ký lớp mỏng.

Bản mỏng: Silica gel 60F_{254}.

Dung môi khai triển (1): Ethyl acetat – methanol – nước (100:17:13).

Dung môi khai triển (2): Toluen – ethyl acetat – acid formic – nước (20:10:1:1).

Dung dịch thử: Lấy 0,3 g bột cao, thêm 20 ml methanol (TT), đun hồi lưu trên cách thủy khoảng 20 min, để nguội, lọc. Bốc hơi 5 ml dịch lọc đến còn khoảng 1 ml làm dung dịch chấm sắc ký.

Dung dịch dược liệu đối chiếu: Lấy 0,3 g bột Trần bì (mẫu chuẩn), chiết như mô tả ở phần Dung dịch thử.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký với dung môi khai triển (1) đến khi dung môi đi được 3 cm, lấy bản mỏng ra để khô trong không khí. Tiếp tục triển khai với hệ dung môi khai triển (2) đến khi dung môi đi được 8 cm, lấy bản mỏng ra để khô trong không khí. Phun dung dịch nhôm clorid 1 % (TT). Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại bước sóng 366 nm. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có các vết có huỳnh quang cùng màu sắc và giá trị Rf với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch dược liệu đối chiếu.

Địa long:

Phương pháp sắc ký lớp mỏng:

Bản mỏng:Silica gel G.

Dung môi khai triển:Toluen - methanol (95 : 5).

Dung dịch thử: Lấy 2 gam cao cho vào 20 ml *cloroform (TT),* siêu âmtrong 20 phút, lọc, để bay hơi trên cách thủy đến khô. Hòa tan cắn trong 1 ml *cloroform(TT),* dùng làm dung dịch chấm sắc ký.

Dung dịch đối chiếu: Lấy 1 g Địa long (mẫu chuẩn) tiến hành như mẫu thử.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl mỗi dung dịch thử và dung dịch đối chiếu, tiến hành sắc ký lớp mỏng theo DĐVN IV - phụ lục 5.4. Sau khi dung môi đi được khoảng 10 - 12 cm, lấy bản mỏng ra, để khô ở nhiệt độ phòng. Quan sát sự thay đổi màu sắc ở ánh sáng thường, ánh sáng tử ngoại ở bước sóng cụ thể 254 nm hoặc 365 nm. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải xuất hiện vết huỳnh quang có cùng màu sắc và giá trị R_f và dung dịch đối chiếu.

Đan sâm

Phương pháp sắc ký lớp mỏng

Bản mỏng: *Silica gel G.*

Dung môi khai triển: *Benzen - ethyl acetat* (19 : 1).

Dung dịch thử: Lấy 1 g bột cao, thêm 5 ml *ether (TT)* lắc, để yên 1 giờ, lọc. Bốc hơi dịch lọc trên cách thủy đến cắn, hòa tan cắn trong 1 ml ethyl acetat dùng làm dung dịch thử.

Dung dịch đối chiếu (1): Lấy 1 g bột Đan sâm (mẫu đối chiếu), tiến hành chiết tương tự như đối với dung dịch thử.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra, để khô trong không khí, quan sát ở ánh sáng thường. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có các vết cùng giá trị R_f và màu sắc với các vết đạt được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Hoàng kỳ

Phương pháp sắc ký lớp mỏng.

Bản mỏng: *Silica gel G.*

Hệ dung môi khai triển: *Cloroform - methanol - nước* (65 : 35 : 10).

Dung dịch thử: Lấy khoảng 3 g bột dược liệu, thêm 20 ml MeOH, đun sôi hồi lưu 1 giờ trên cách thủy, để nguội, lọc. Dịch lọc cho chảy qua một cột sắc ký đã được nhồi 5 g nhôm oxyd trung tính, có cỡ hạt từ 100 µm đến 120 µm, cột có đường kính trong 10 mm đến 15 mm. Phản hấp phụ bằng 100 ml methanol 40 % (TT); dịch phản hấp phụ được bốc hơi trên cách thủy đến khô. Cắn được hòa trong 30 ml nước rồi được chiết bằng n-butanol đã bão hòa nước

(TT) 2 lần, mỗi lần 20 ml. Gộp các dịch chiết n-butanol, rửa bằng nước 2 lần, mỗi lần 20 ml, loại bỏ nước rửa, bốc hơi dịch chiết n-butanol trên cách thủy đến khô. Hòa cắn trong 0,5 ml MeOH, được dung dịch thử.

Dung dịch đối chiếu: lấy khoảng 3 g bột Hoàng kỳ (mẫu đối chiếu), tiến hành chiết giống như dung dịch thử.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký lấy bản mỏng ra, để khô ở nhiệt độ phòng, phun thuốc hiện màu là *dung dịchacid sulphuric 10 % trong ethanol (TT)*. Sấy bản mỏng ở 105 °C trong 5 phút. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho các vết cùng màu và cùng giá trị R_f với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Đương quy

Phương pháp sắc ký lớp mỏng

Bản mỏng: *Silica gel 60* F_{254}.

Hệ dung môi: Cyclohexan - ethyl acetat (8 : 2).

Dung dịch mẫu thử: Lấy 4 g bột dược liệu, thêm 20 ml *ethanol 95 %(TT)* ngâm trong 1 giờ, thỉnh thoảng lắc. Lọc. Bốc hơi dịch lọc đến còn khoảng 10 ml, được dung dịch thử.

Dung dịch đối chiếu: Lấy 4 g bột Đương quy (mẫu đối chiếu), tiến hành chiết như dung dịch thử.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Sau khi khai triển, lấy bản mỏng ra khỏi bình sắc ký, để bay hơi hết dung môi ở nhiệt độ phòng. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 366 nm, trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có 2 vết phát quang xanh sáng to rõ và 6 vết màu xanh lơ (phụ) có cùng màu sắc và giá trị R_f với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Định lượng:

Thực hiện bằng phương pháp HPLC

Dung dịch chuẩn: dung dịch hypoxanthin chuẩn có nồng độ 10 µg/ml pha trong nước.

Dung dịch thử: Cân chính xác khoảng 300 mg cao CĐQĐC, chiết siêu âm 30 phút với khoảng 40 ml nước, chuyển tất cả sang bình định mức 50 ml, để yên ở nhiệt độ phòng 15 phút. Bổ sung vừa đủ thể tích, lọc qua màng lọc 0,22µm để thu được dung dịch tiêm sắc ký.

Điều kiện sắc ký:

Cột sắc ký SunFire C18 (250×4,6 mm; 5 µm) hoặc cột tương đương;

Detector UV đo ở ƛ = 254 nm;

Pha động: đệm phosphat pH 6,3;

Tốc độ dung môi pha động là 1ml/phút;

Thể tích tiêm bơm mẫu 10µl.

Tính toán kết quả:

Hàm lượng hypoxanthin trong cao CĐQĐC được tính theo công thức:

HL (mg/g) = $\frac{At \times Cc \times 50}{Ac \times Mc}$

Trong đó: At, Ac lần lượt là diện tích pic của dung dịch thử và dung dịch chuẩn (µg/ml);

Cc: Nồng độ dung dịch chuẩn;

Mc: Khối lượng cân mẫu thử (mg).

Giới hạn kim loại nặng:

Thực hiện theo phụ lục 9.4.11, DĐVN V, phương pháp AAS, xác định giới hạn các kim loại nặng As, Hg, Pd, Cd.

Dư lượng hóa chất bảo vệ thực vật

Thực hiện theo phụ lục 12.17, DĐVN V. Phương pháp sắc ký khí. Yêu cầu xác định 3 hóa chất bảo vệ thực vật: chlorfenvinphos, diazinon, cypermethrin.

Độ nhiễm khuẩn

Thực hiện theo phụ lục 13.6, DĐVN V (phương pháp đĩa thạch).

b. Phương pháp xây dựng TCCS của cao CĐQĐC

Căn cứ vào kết quả kiểm nghiệm một số chỉ tiêu chất lượng, chúng tôi xây dựng TCCS của cao CĐQĐC.

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

- Nghiên cứu độc tính cấp

Thực hiện theo Hướng dẫn của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) [7,8] và OECD (Organisation for Economic Co-Operation and Development) [5,6]: Chuột nhắt trắng được chia thành các lô, mỗi lô 08 con được nuôi ổn định trong điều kiện nghiên cứu 48 giờ trước khi làm thử nghiệm. Các cao thử nghiệm được phân tán trong nước và cho uống với các mức liều tăng dần tới liều cao nhất có thể cho chuột uống. Chuột được nuôi dưỡng chu đáo và được theo dõi tình trạng chung về tập tính vận động, ăn uống, lông, da, niêm mạc, chất tiết…và xác định tỷ lệ chuột chết trong 24 giờ và 72 giờ của từng lô sau uống thuốc, sau đó theo dõi đến 7 ngày. Nếu có chuột chết, tiến hành phẫu tích quan

sát tình trạng các tạng để xác định nguyên nhân gây độc. Tính toán xác định LD50 bằng phần mềm Excel, có kiểm tra lại bằng phương pháp Litchfield-Wilcoxon [4]. Trong quá trình thử nghiệm chú ý quan sát.

- *Nghiên cứu độc tính bán trường diễn*

Thử theo phương pháp Abraham W.B. [2] và WHO [7,8]. Đối với mỗi nhóm thử nghiệm (mỗi loại cao) chia làm 03 lô (mỗi lô 8 thỏ). Lô chứng: uống nước cất. Các lô thử nghiệm đối với cao CĐQĐC là 320 mg/kg/24h (lô trị 1) và 960 mg/kg/24h (lô trị 2). Các chỉ tiêu nghiên cứu được đánh giá ở trước thí nghiệm, sau 45 ngày và 90 ngày.

Các chỉ tiêu bao gồm:

+ Tình trạng chung, hoạt động, ăn uống, trọng lượng cơ thể.

+ Lấy máu xét nghiệm huyết học (hồng cầu, hemoglobin, bạch cầu, tiểu cầu) và các chỉ tiêu sinh hóa đánh giá chức năng gan, thận (AST, ALT, ure, creatinin).

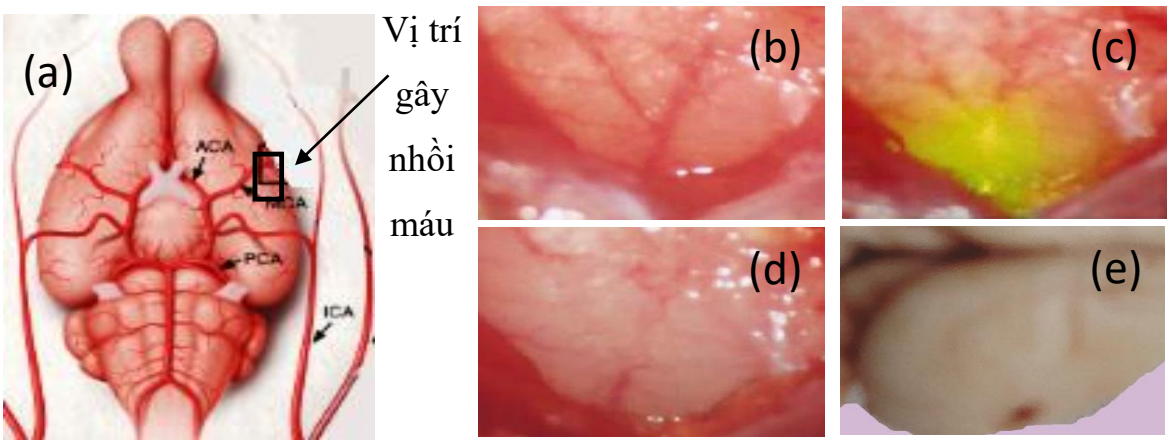
+ Mô bệnh học: vào ngày thứ 42, giết thỏ, lấy gan, thận. quan sát hình ảnh đại thể gan, thận và làm tiêu bản đánh giá hình ảnh mô bệnh học.

- *Phương pháp nghiên cứu tác dụng điều trị nhồi máu não trên thực nghiệm*

Tác dụng điều trị nhồi máu não của chế phẩm được đánh giá trên mô hình gây nhồi máu não tại động mạch não giữa (the middle cerebral artery - MCA) của chuột nhắt trắng bằng phản ứng quang hóa gây bởi sự chiếu tia laser, theo phương pháp của Hiroshi Sugimori và cộng sự (2004).

Chuột nhắt trắng được gây mê bởi Nembutal đường phúc mạc với liều 40mg/kg thể trọng. Bộc lộ động mạch cảnh chung bên phải bằng một đường rạch vùng cổ, đặt chỉ chờ tại động mạch này. Sau đó, thực hiện đường rạch giữa tai phải và mắt phải, bộ lộ vùng xương sọ và cơ thái dương bên phải. Cơ thái dương được tách ra khỏi xương thái dương và đẩy xuống dưới bằng bông tẩm nước muối, cho tới khi động mạch não giữa (MCA) được bộc lộ.

Tiến hành chiếu tia laser vào vị trí của động mạch não giữa bên phải đã được bộc lộ, đồng thời tiêm chất nhạy cảm ánh sáng hồng bengal (20mg/kg), tiêm chậm qua tĩnh mạch đuôi trong thời gian 90 giây. Sau 4 phút chiếu tia laser, dịch vị trí chiếu tia tới một điểm khác trên động mạch não giữa bên phải, gần với điểm chiếu ban đầu và tiếp tục chiếu lần 2 trong thời gian 4 phút. Sau khi chiếu lần 2, tiến hành thắt động mạch cảnh chung bên phải, đưa cơ thái dương phải về vị trí ban đầu, khâu da vùng mổ lại.



Hình 2.4. Hình ảnh minh họa mô hình gây nhồi máu não

a. Hệ thống mạch máu não nhìn từ dưới lên và vị trí gây nhồi máu;

b. Động mạch não giữa nhìn qua sọ chuột vùng bộc lộ;

c. Chiếu tia laser vào động mạch não giữa qua hộp sọ;

d. Sau k hi chiếu laser, sự tắc mạch tạo ra một vùng trắng không có mạch máu xung quanh điểm chiếu;

e. Hình ảnh nhồi máu não tại động mạch não giữa.

+ ***Thiết kế thí nghiệm:***

Chuột nhắt trắng đực 48 con, đủ tiêu chuẩn thí nghiệm, được chia ngẫu nhiên thành các lô:

Lô chứng phẫu thuật (n=8): phẫu thuật không gây nhồi máu + uống nước cất.

Lô chứng nhồi máu (n=8): phẫu thuật gây nhồi máu + uống nước cất.

Lô cao khô CĐQĐC liều 1 (n=8): phẫu thuật gây nhồi máu + uống cao CĐQĐC liều 320 mg/kg (tương đương 6g dược liệu khô/kg).

Lô cao khô CĐQĐC liều 2 (n=8): phẫu thuật gây nhồi máu + uống cao CĐQĐC liều 960 mg/kg (tương đương 18g dược liệu khô/kg).

Lô cao lỏng (n=8): phẫu thuật gây nhồi máu + uống cao lỏng liều 3 ml/kg (tương đương 6g dược liệu khô/kg).

Lô Boluoke (n=8): phẫu thuật gây nhồi máu + uống thuốc tham chiếu Boluoke liều 200mg/kg.

Phẫu thuật gây nhồi máu được mô tả trong phần 2.1. Với phẫu thuật không gây nhồi máu (sham surgery), chuột được phẫu thuật giống như phẫu thuật gây nhồi máu (bộc lộ động mạch não giữa, bộc lộ động mạch cảnh chung) nhưng không gây cục máu đông (không chiếu tia laser),

Thuốc (cao khô CĐQĐC, Boluoke) được hòa tan trong nước cất (NC) để cho chuột uống cùng thể tích là 10,5ml/kg.

Chuột được cho uống qua kim cong đầu tù. Ngày 0 (ngày phẫu thuật) chuột được uống thuốc hoặc nước cất tại thời điểm 3 giờ sau phẫu thuật. Những ngày tiếp theo, chuột được cho uống mỗi ngày 1 lần lúc 2 giờ chiều.

+ ***Đánh giá mức độ tổn thương vận động của chuột theo thang điểm Clack***

Sau đột quỵ não gây ra do nhồi máu não ở động mạch não giữa, tổn thương tế bào não gây ra các tổn thương thực thể về vận động (gây bại, liệt cơ làm thay đổi dáng đi, sự thăng bằng, gây đi vòng…), đồng thời tổn thương trên não gây ức chế làm giảm hoạt động của chuột. Các tổn thương thực thể về vận động (gây bại, liệt cơ làm thay đổi dáng đi, sự thăng bằng, gây đi vòng…) được đánh giá bằng nhiều cách khác nhau, từ quan sát tư thế đứng của chuột, tư thế của chuột khi di chuyển trên đường bằng, tư thế và khả năng vận động của chuột khi di chuyển trên đường dốc, quan sát vận động của chuột khi để vận động tự do và khi tác động vào chuột như kéo đuôi, dùng tay đẩy…

Để đánh giá mức độ tổn thương thực thể vận động (gây bại, liệt cơ làm thay đổi dáng đi, sự thăng bằng, gây đi vòng…) của chuột đột quỵ, Clack và cộng sự (1997) đã đưa ra thang điểm gồm 7 tiêu chí đánh giá, mỗi tiêu chí được cho điểm từ 0 đến 4. Mức độ tổn thương nặng nhất là 28 điểm. Cách cho điểm theo thang điểm của Clack như bảng Bảng 2.

Việc đánh giá mức độ tổn thương trên não gây ức chế làm giảm hoạt động của chuột có thể được đánh giá bằng nhiều thử nghiệm, trong đó mô hình bảng đục lỗ (Hole Board) được xem là mô hình thích hợp, có độ nhạy cao để đánh giá mức độ tổn thương làm giảm hoạt động thần kinh sau đột quỵ não.

Việc đánh giá mức độ tổn thương vận động của chuột được thực hiện tại các thời điểm 24h trước khi gây đột quỵ, 6h, 24h, 48h, 72h và 168h sau khi gây đột quỵ. So sánh giữa các lô chuột và rút ra kết luận về tác dụng của chế phẩm.

Bảng 2.9. Thang điểm đánh giá mức độ tổn thương vận động của chuột

Điểm	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**
1. Thăng bằng cơ thể (nhìn từ trên xuống)	Bình thường (bt)	Thay đổi nhẹ	Thay đổi trung bình	Thay đổi dễ thấy	Thay đổi nghiêm trọng
2. Dáng đi	Bt	Cứng	Khập khiễng	Run, ngã	Không đi được
3. Trèo dốc 45^0	Bt	Trèo yếu	Giữđứng tại dốc	Nằm tại dốc, ngã	Không chuyển động

4. Hướng di chuyển (thẳng hay xoay vòng) tự nhiên	Di chuyển thẳng, không xoay vòng	Lật nghiêng chủ yếu một bên	Xoay một bên nhưng không ổn định	Xoay một bên ổn định	Không chuyển động
5.Hướngdi chuyển khi bị kéo đuôi (xoay cưỡng bức)	Không có biểu hiện xoay vòng	Xu hướng lật một bên	Xoay một bên	Xoay một bên chậm	Không chuyển động
6. Thăng bằng chân trước sau	Bt	Không thăng bằng nhẹ	Không thăng bằng rõ	Không thăng bằng nghiêm trọng	Không vận động cơ thể/chân
7. Đáp ứng với chạm nhẹ phía sau	Đáp ứng một cách tự nhiên	Mất thăng bằng nhẹ	Mất thăng bằng rõ	Không đáp ứng cùng bên, giảm đáp ứng đối bên	Không đáp ứng cả hai bên

+ ***Đánh giá tác dụng của chế phẩm lên hoạt động của chuột nhắt trắng dùng mô hình bảng đục lỗ***

Vào ngày thứ 8 sau gây đột quỵ, chuột được đưa vào phòng thí nghiệm yên tĩnh, ánh sáng mờ, ít nhất 1 giờ trước khi làm thí nghiệm. Thử nghiệm được tiến hành sau khi uống thuốc được 30 phút. Lần lượt đặt từng chuột vào giữa bảng đục lỗ, tiến hành ghi các hành vi của chuột trong 5 phút.

Các chỉ tiêu theo dõi gồm:

- Số lần chuột thò đầu xuống lỗ: khi chuột thò đầu xuống lỗ mà 2 tai chuột ở mức ngang hoặc xuống sâu hơn so với sàn của bảng đục lỗ, máy sẽ ghi lại là một lần thò đầu xuống lỗ, khi chuột đưa đầu lên và lại thò xuống, máy sẽ đếm tiếp cho lần thò đầu mới.

- Số lần chuột chuyển sang vị trí mới (được tính khi cả 4 chân chuột đều đã chuyển sang một vùng khác trên bảng đục lỗ). So sánh giữa các lô.

Hình 2.5. Bảng đục lỗ (Hole Board, Cat. No. 6650, Ugo Basile) dùng đánh giá năng lực thần kinh trên chuột nhắt trắng

**** Phương pháp nghiên cứu độ ổn định của cao CĐQĐC***

Thực hiện theo hướng dẫn của Bộ Y tế và ICH, FDA. Nghiên cứu với 2 điều kiện: Lão hóa cấp tốc (40ºC ± 2ºC, RH 75% ± 5%) và nghiên cứu dài hạn (30ºC ± 2ºC, RH 75% ± 5%) trên 3 lô sản xuất liên tiếp.

Nghiên cứu lão hóa cấp tốc lấy mẫu ở các thời điểm: 0, 3 và 6 tháng.

Nghiên cứu dài hạn lấy mẫu ở các thời điểm: 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 tháng.

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

- Phương pháp xây dựng công thức bào chế viên nang Craton

Từ bột cao CĐQĐC đã được tiêu chuẩn hóa ở trên, tiếp tục nghiên cứu bào chế viên nang cứng Craton với hàm lượng 400 mg bột cao.

Để xây dựng công thức bào chế, chúng tôi lựa chọn một số tá dược để khảo sát công thức viên. Thành phần dược chất, tá dược khảo sát được trình bày ở bảng sau.

Bảng 2.10. Thành phần dược chất, tá dược khảo sát xây dựng công thức viên nang cứng Craton

TT	Thành phần	Vai trò	Hàm lượng
1	Cao CĐQĐC	Dược chất	400mg
3	Natri stach glycolat	Tá dược siêu rã	Khảo sát
4	Lactose	Tá dược độn	Khảo sát
5	Aerosil	Tá dược trơn, chống ẩm	Khảo sát
6	Magnesi stearat	Tá dược trơn	5mg

Từ tính chất của bột dược chất, căn cứ vào yêu cầu chất lượng của chế phẩm, chúng tôi lựa chọn các tá dược khảo sát gồm: tá dược rã, tá dược chống hút ẩm, tá dược trơn và tá dược độn.

Chúng tôi lựa chọn cỡ nang là nang số 0 với dung tích là 0,67 ml. Lượng tá dược thêm vào được tính dựa vào tỉ trọng của các loại tá dược và tỉ trọng sau khi phối trộn.

Để khảo sát công thức, chúng tôi tiến hành bào chế qua các bước như sau [9]:

+ Chuẩn bị nguyên liệu, dụng cụ và thiết bị: các nguyên liệu đạt tiêu chuẩn mới đưa vào sản xuất. Dụng cụ, thiết bị phải sạch, được hiệu chỉnh và phù hợp với quy mô sản xuất.

+ Trộn bột kép:

Trộn bột dược chất với tá dược chống hút ẩm.

Trộn tiếp bột với các tá dược còn lại theo nguyên tắc đồng lượng.

+ Xát hạt qua rây 0,355 mm để đồng nhất khối bột.

+ Đóng nang trên máy đóng nang thủ công.

+ Làm sạch nang.

+ Lựa chọn các nang đạt tiêu chuẩn.

+ Đóng lọ.

+ In nhãn và đóng hộp.

+ Bảo quản: nơi khô mát, tránh ánh sáng trực tiếp.

Căn cứ lựa chọn công thức:

- Độ rã: thử theo phương pháp của DĐVN IV, phụ lục 11.6. Yêu cầu: không quá 30 phút.

+ Tính hút ẩm: Các công thức khảo sát được đóng nang được để khay ở cùng điều kiện: nhiệt độ $30^0C \pm 2^0C$, độ ẩm tương đối 75 ± 5%. Sau các khoảng thời gian khác nhau lấy mẫu và xác định độ ẩm bằng máy ADAM (Anh). Yêu cầu: không quá 5% ở thời điểm ban đầu.

+ Độ ổn định của hoạt chất hypoxanthin: Thử nghiệm sơ bộ trong 30 ngày. Định lượng hypoxanthin bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao [14].

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

Xây dựng quy trình bào chế viên nang Craton

Từ khảo sát trên đã xác định được công thức bào chế cho 1 viên và mẻ 50.000 viên.

Thẩm định quy trình bào chế viên nang Craton

**** Phương pháp xây dựng TCCS viên nang Craton***

Chúng tôi kiểm nghiệm một số chỉ tiêu chất lượng của viên nang Craton, dựa vào kết quả thu được xây dựng TCCS của viên nang Craton. Các chỉ tiêu xem xét gồm:

Tính chất

Kiểm tra bằng cảm quan.

Độ đồng đều khối lượng

Thử theo DĐVN IV, phụ lục 11.3.

Kim loại nặng

Tiến hành theo phương pháp của DĐVN IV (phụ lục 9.4.11). Xác định hàm lượng các kim loại nặng Pd, Cd, Hg, As. Thực hiện tương tự như đối với cao định chuẩn. Trong đó, dung dịch thử (dung dịch A) được chuẩn bị như sau:

Lấy 20 viên nang, bóc bỏ vỏ nang, xác định khối lượng bột trung bình trong nang, trộn đều bột. Cân chính xác khoảng 0,75 g bột đóng trong nang cho vào cốc Teflon và thực hiện như đối với cao CĐQĐC để được dung dịch thử (dung dịch A).

Độ rã

Thử theo DĐVN V, phụ lục 11.6.

Định tính

Định tính Hypoxanthin: Phương pháp HPLC như phần định lượng. Trên sắc ký đồ của mẫu thử phải xuất hiện pic có thời gian lưu với pic hypoxanthin trên sắc ký đồ của mẫu chuẩn.

Sắc ký lớp mỏng: mẫu thử phải thể hiện các phép thử định tính của địa long, trần bì, đương quy, đan sâm, hoàng kỳ.

Trần bì:

Phương pháp sắc ký lớp mỏng.

Thực hiện tương tự đối với cao CĐQĐC. Trong đó dung dịch thử được chuẩn bị như sau: Lấy 0,3 g bột cao, thêm 20 ml methanol (TT), đun hồi lưu trên cách thủy khoảng 20 min, để nguội, lọc. Bốc hơi 5 ml dịch lọc đến còn khoảng 1 ml làm dung dịch chấm sắc ký.

Định tính Địa long

Phương pháp sắc ký lớp mỏng:

Phương pháp sắc ký lớp mỏng.

Thực hiện tương tự đối với cao CĐQĐC. Trong đó dung dịch thử được chuẩn bị như sau: Lấy 2 gam cao cho vào 20 ml *cloroform (TT),* siêu âmtrong 20 phút, lọc, để bay hơi trên cách thủy đến khô. Hòa tan cắn trong 1 ml *cloroform(TT),* dùng làm dung dịch chấm sắc ký.

Định tính hoàng kỳ

Phương pháp sắc ký lớp mỏng.

Thực hiện tương tự đối với cao CĐQĐC. Trong đó dung dịch thử được chuẩn bị như sau: Lấy khoảng 3 g bột cao, thêm 20 ml MeOH đun sôi hồi lưu 1 giờ trên cách thủy, để nguội, lọc. Dịch lọc cho chảy qua một cột sắc ký đã được nhồi 5 g *nhôm oxyd trung tính*, có cỡ hạt từ 100 µm đến 120 µm, cột có đường kính trong 10 mm đến 15 mm. Phản hấp phụ bằng 100 ml *methanol 40 % (TT)*; dịch phản hấp phụ được bốc hơi trên cách thủy đến khô. Cắn được hòa trong 30 ml *nước* rồi được chiết bằng *n-butanolđã bão hòa nước (TT)* 2 lần, mỗi lần 20 ml. Gộp các dịch chiết n-butanol, rửa bằng *nước* 2 lần, mỗi lần 20

ml, loại bỏ nước rửa, bốc hơi dịch chiết n-butanol trên cách thủy đến khô. Hòa cắn trong 0,5 ml MeOH, được dung dịch thử.

Định tính đan sâm

Phương pháp sắc ký lớp mỏng.

Thực hiện tương tự đối với cao CĐQĐC. Trong đó dung dịch thử được chuẩn bị như sau: Lấy 1 g bột dược liệu, thêm 5 ml *ether (TT)* lắc, để yên 1 giờ, lọc. Bốc hơi dịch lọc trên cách thủy đến cắn, hòa tan cắn trong 1 ml ethyl acetat dùng làm dung dịch thử.

Định lượng

Phương pháp HPLC. Điều kiện sắc ký tương tự như cao CĐQĐC.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chuẩn hypoxanthin có nồng độ chính xác khoảng 10 µg/ml pha trong nước.

Dung dịch thử: Lấy 20 viên nang, bóc bỏ vỏ nang, xác định khối lượng bột trung bình trong nang. Lấy bột thuốc trong nang, trộn đều. Cân chính xác khoảng 0,75 gam bột thuốc cho vào bình định mức 50 ml. Thêm khoảng 30 ml nước cất và lắc siêu âm 15 phút để hòa tan hoạt chất. Bổ sung vừa đủ thể tích bằng nước cất. Lọc qua màng lọc 0,45 µm trước khi tiêm vào hệ thống sắc ký.

Hàm lượng hypoxanthin trong viên nang Craton được xác định theo công thức.

$$\text{HL (µg/viên)} = \frac{\text{At} \times \text{Cs} \times 50 \times \text{mtb}}{\text{As} \times \text{Mcân}}$$

Trong đó:

At, As: là diện tích píc hypoxanthin của mẫu thử và mẫu chuẩn (µV*s);

Cs: Nồng độ dung dịch thử (µg/ml);

Mtb: khối lượng trung bình viên (mg);

Mcân: Khối lượng cân bột nang craton (mg).

Dư lượng hóa chất bảo vệ thực vật:

Thực hiện theo phụ lục 12.17, DĐVN V. Phương pháp sắc ký khí, thực hiện tương tự với cao CĐQĐC. Yêu cầu xác định 3 hóa chất bảo vệ thực vật: chlorfenvinphos, diazinon, cypermethrin.

Chuẩn bị mẫu thử: Lấy chính xác khoảng 10 g bột đóng trong nang, cho vào ống palcol 50 ml rồi thực hiện như đối với cao CĐQĐC.

Tính toán kết quả: Căn cứ vào diện tích pic và đường chuẩn thu được, tính toàn được nồng độ hóa chất bảo vệ thực vật trong dung dịch định lượng. Dư lượng hóa chất bảo vệ thực vật trong dược liệu được tính theo công thức:

$$\text{HL } (\mu g/g) = \frac{Ct \times d}{Mt}$$

Trong đó:

Ct: Nồng độ dư lượng các HCBVTV kiểm tra trong dung dịch thử (µg/ml)

d: Hệ số pha loãng của mẫu thử.

Mt: khối lượng cân của mẫu thử (g).

Giới hạn nhiễm khuẩn

Thử theo DĐVN V, phụ lục 13.6 "Thử giới hạn nhiễm khuẩn", phương pháp đĩa thạch.

Yêu cầu: Phải đạt yêu cầu mức 4 (DĐVN V, phụ lục 13.6).

**** Phương pháp nghiên cứu độ ổn định của viên nang Craton***

Thực hiện theo hướng dẫn của Bộ Y tế và ICH, FDA. Nghiên cứu với 2 điều kiện: Lão hóa cấp tốc (40ºC ± 2ºC, RH 75% ± 5%) và nghiên cứu dài hạn (30ºC ± 2ºC, RH 75% ± 5%) trên 3 lô sản xuất liên tiếp.

Nghiên cứu lão hóa cấp tốc lấy mẫu ở các thời điểm: 0, 3 và 6 tháng.

Nghiên cứu dài hạn lấy mẫu ở các thời điểm: 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 tháng.

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

- *Độc tính cấp*

Thử nghiệm tương tự như đối với cao CĐQĐC. Bột viên nang được trộn đều, sau đó cho chuột uống đến liều tối đa. Tính toán xác định LD50 bằng phần mềm Excel, có kiểm tra lại bằng phương pháp Litchfield-Wilcoxon. Trong quá trình thử nghiệm chú ý quan sát.

- *Độc tính bán trường diễn*

Thử theo phương pháp Abraham W.B. [2] và WHO [7,8]. Đối với mỗi nhóm thử nghiệm (mỗi loại cao) chia làm 03 lô (mỗi lô 8 thỏ). Lô chứng: uống nước cất. Các lô thử nghiệm (lô trị) uống bột nang craton 150 mg/kg/24h (lô trị 1) và 300 mg/kg/24h (lô trị 2). Các chỉ tiêu nghiên cứu được đánh giá ở trước thí nghiệm, sau 45 ngày và 90 ngày. Thao tác thực hiện và các chỉ tiêu đánh giá như đối với cao CĐQĐC.

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

Tiến hành tương tự như đối với cao CĐQĐC.

Các lô thử nghiệm gồm

Chuột nhắt trắng đực 48 con, đủ tiêu chuẩn thí nghiệm, được chia ngẫu

nhiên thành các lô:

- Lô chứng phẫu thuật (n=8): phẫu thuật không gây nhồi máu + uống nước cất.

+ Lô chứng nhồi máu (n=8): phẫu thuật gây nhồi máu + uống nước cất.

+ Lô trị 1 (n=8): phẫu thuật gây nhồi máu + uống bột nang craton liều 460 mg/kg

+ Lô trị 2 (n=8): phẫu thuật gây nhồi máu + uống bột nang craton liều 920 mg/kg

+ Lô cao lỏng (n=8): phẫu thuật gây nhồi máu + uống cao lỏng liều 3 ml/kg (cao 2:1, tương đương 6g dược liệu khô/kg).

+ Lô Boluoke (n=8): phẫu thuật gây nhồi máu + uống thuốc tham chiếu Boluoke liều 200mg/kg.

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 Bảng 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 nghiền mịn, hoặc nghiền thô tùy theo từng loại được phối trộn theo tỉ lệ sử dụng trong bài thuốc.

Bảng 2.11. Các vị dược liệu sử dụng trong nghiên cứu

TT	Dược liệu	Tên khoa học	Tỉ lệ
1	Thạch cao	*Gypsum*	60
2	Tri mẫu	*Rhizoma Anemarrhenae*	20
3	Cam thảo	*Radix glycyrrhizae*	20
4	Đan sâm	*Radix Salviace lactiflorae*	30
5	Nhân sâm	*Radix Ginseng*	10
6	Ngạnh mễ	*Semen Oryzae Sativae*	20
7	Sinh địa	*Radix Rhemanniae glutinosae*	20

**** Phương pháp xây dựng quy trình chiết xuất bào chế cao CSNĐC từ bài thuốc BHNSTGV***

- Phương pháp 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 phương pháp chiết xuất:

Trong nghiên cứu này chúng tôi khảo sát phương pháp chiết vi sóng, chiết siêu âm, chiết nóng thông thường.

Chỉ tiêu đánh giá: Hiệu suất chiết xuất hoạt chất Mangiferin (MGF) trong dịch chiết.

Hiệu suất chiết xuất được tính theo công thức sau:

$$\text{Hiệu suất (\%)} = \frac{m_{MGF}}{M_{MGF}} \text{ x } 100$$

Trong đó:

m_{Ma}: Khối lượng MGF trong dịch chiết (mg).

Mma: Khối lượng MGF trong dược liệu (lý thuyết) (mg).

Khối lượng MGF trong dược liệu (lý thuyết) tính theo công thức:

$$m_{Ma} = \frac{m_{DL} \text{ x } HL_{MGF} \text{ x } (100 - a)}{100}$$

Trong đó:

m_{DL}: Khối lượng dược liệu (g).

HLMGF: Hàm lượng Ma trong dược liệu (mg/g).

A: Độ ẩm của dược liệu (%).

+ Khảo sát lựa chọn các thông số ảnh hưởng đến quá trình chiết xuất:

Sau khi đã khảo sát được phương pháp chiết xuất chúng tôi tiến hành lựa chọn các điều kiện chiết xuất

Loại dung môi chiết xuất: nước, cồn 200, cồn 300 , cồn 500, cồn 700 , cồn 900

Tỷ lệ dược liệu /dung môi: 1/5, 1/7, 1/10, 1/12 (g/ml).

Nhiệt độ chiết xuất: 300C, 400C, 500C, 600C, 700C, 800C

Thời gian chiết xuất: 30’, 45’, 60’, 90’

Số lần chiết suất: 1 lần, 2 lần, 3 lần.

Chỉ tiêu đánh giá: Hiệu suất chiết xuất hoạt chất Ma trong dịch chiết.

Hiệu suất chiết xuất được tính theo công thức sau:

$$\text{Hiệu suất (\%)} = \frac{m_{MGF}}{M_{MGF}} \text{ x } 100$$

Trong đó:

m_{MGF}: Khối lượng MGF trong dịch chiết (mg).

M_{MGF}:Khối lượng MGF trong dược liệu (lý thuyết) (mg).

Khối lượng MGF trong dược liệu (lý thuyết) tính theo công thức:

$$M_{MGF} = \frac{m_{DL} \text{ x } HL_{MGF} \text{ x } (100 - a)}{100}$$

Trong đó:

m_{DL}: Khối lượng dược liệu (g).

HLMGF: Hàm lượng MGF trong dược liệu (mg/g).

a: Độ ẩm của dược liệu (%).

**** Tối ưu hóa quy trình chiết xuất hoạt chất từ bài thuốc BHNSTGV***

Sau khi khảo sát sơ bộ các điều kiện chiết xuất bài thuốc, tiến hành tối ưu hóa các điều kiện chiết xuất hoạt chất từ bài thuốc bằng phần mềm nhằm đánh giá ảnh hưởng đồng thời của các yếu tố tới hiệu suất chiết xuất. Từ đó lựa chọn được các điều kiện tối ưu cho quá trình chiết xuất để đạt được hiệu suất cao nhất: Sử dụng phần mềm Modde 5.0 để thiết kế thí nghiệm và tối ưu. Để thực hiện được việc tối ưu hóa, trước hết phải lựa chọn được các yếu tố ảnh hưởng (biến đầu vào hay biến độc lập hoặc tham số) tới hiệu suất chiết xuất (biến đầu ra hay biến phụ thuộc hoặc hàm số). Qua quá trình khảo sát sơ bộ trước đó nhận thấy nhiệt độ, nồng độ dung môi và tỷ lệ dược liệu/dung môi đều có ảnh hưởng tới hiệu suất chiết xuất hoạt chất từ dược liệu. Vì vậy, lựa chọn 4 yếu tố này làm biến đầu vào gồm:

- Nhiệt độ: (X1 – ^oC).
- Nồng độ dung môi: (X2 – %)
- Tỷ dược liệu/dung môi: (X_3)
- Biến đầu ra là hiệu suất chiết xuất MGF (Y %).

Từ đó phần mềm Modde 5.0 đưa bố trí theo mô hình mặt hợp tử tại tâm (Central Composite Face - CCF), tiến hành thí nghiệm theo thiết kế, phân tích ảnh hưởng và đưa ra điều kiện tối ưu.

**** Khảo sát lựa chọn các thông số ảnh hưởng đến quá trình loại tạp***

Tiến hành cô dịch chiết thu được bằng thiết bị cô cất quay chân không, nhiệt độ khoảng 60-70^{0}C. Cô dịch chiết đến khi thu được cao 1:1. Để lắng qua đêm, gạn, lọc thu phần cao lỏng, phần cắn (tạp cơ học) được lắc đều với ethanol 96% theo tỷ lệ là 3:1, tiếp tục để lắng qua đêm, gạn lấy phần dịch lỏng, tiến hành làm như vậy 3 lần. Sau đó gộp phần dịch này với phần cao lỏng ban đầu cô thu hồi dung môi đến khi cao có hàm lượng chất rắn khoảng 10-15%, cho thêm chất bảo quản Natri benzoat với tỷ lệ khoảng 0,3%.

Hiệu suất cô cao được tính theo công thức:

$$HS\ (\%) = \frac{M1}{M2} \times 100$$

Trong đó

M1: Khối lượng MGF trong cao loại tạp (mg)

M2: Khối lượng MGF trong dịch chiết thu được (mg)

**** Nghiên cứu quy trình bào chế bột cao khô bằng phương pháp phun sấy***

Sau khi khảo sát được quy trình chiết xuất, tiến hành chiết xuất theo quy trình đã xây dựng để thu được cao lỏng phù hợp và bào chế bột cao khô CSNĐC bằng phương pháp phun sấy. Các thông số khảo sát phun sấy:

Loại tá dược hỗ trợ phun sấy: Maltodextrin (MD), MD/AE (80:20), MD/AE (60:40), MD/AE (50:50), MD/AE (40:60), MD/AE (20:80), Aerosil (AE).

Tỷ lệ tá dược/chất rắn trong cao lỏng: 0,5; 0,4; 0,3; 0,2.

Nhiệt độ đầu vào của buồng phun: 150^0C, 140^0C,130^0C, 120^0C.

Các chỉ tiêu đánh giá lựa chọn gồm:

Hình thái bột: Quan sát bằng cảm quan (hình thức, màu sắc, mùi vị).

Tỷ trọng biểu kiến của bột (g/ml): Cân chính xác khoảng 5 g bột, thực hiện và tính toán tương tự như đối với cao CĐQĐC.

Độ ẩm: Xác định độ ẩm theo phương pháp mất khối lượng do làm khô. Bằng máy đo hàm ẩm tự động (cân khoảng 2g, ở 105^0C trong 4 giờ).

Hàm lượng MGF:

Định lượng bằng phương pháp HPLC: Cân chính xác khoảng 0,1g bột cao khô, thêm 15 ml MeOH, chiết siêu âm 15 phút, ly tâm lấy dịch chiết, bã chiết tiếp lần 2 với MeOH. Tập trung toàn bộ dịch chiết vào bình định mức 50,0 ml. Bổ sung vừa đủ thể tích, lắc đều, lọc qua màng 0,22 µm đem phân tích HPLC. Tiến hành sắc ký theo các điều kiện đã xây dựng trước đó.

Hiệu suất thu hồi hoạt chất:

$$HS\ (\%) = \frac{HL1}{HL2} \times 100$$

Trong đó:

HL1 là hàm lượng MGF trong bột cao khô thu được (mg/g)

HL2 là hàm lượng MGF theo lý thuyết (mg/g)

Hàm lượng MGF theo lý thuyết được xác định theo công thức sau:

$$HL_{LT}(mg/g) = \frac{C_{DC} \times M_{DC}}{M_{DC} \times CR_{DC} + M_{TD}}$$

Trong đó:

C_{DC}: Hàm lượng hoạt chất trong dịch phun sấy(mg/g).

M_{DC}: Khối lượng dịch chiết cho mẻ phun sấy (g).

CR_{DC}: Tỷ lệ (%) chất rắn có trong cao lỏng 1:1.

M_{TD}: Khối lượng tá dược độn thêm vào cho một mẻ phun sấy (g).

Hiệu suất phun sấy tính theo công thức sau:

$$H_{PS}\ (\%) = \frac{M_{SP} \times (100\text{-}A)}{M_{DC} \times CR_{DC} + M_{TD}}$$

Trong đó:

H_{PS}: Hiệu suất phun sấy.

MDC: Khối lượng dịch chiết của 1 mẻ phun sấy (g).

CRDC: Tỷ lệ (%) chất rắn trong dịch chiết của 1 mẻ phun sấy.

MTD: Khối lượng tá dược độn thêm dịch chiết của 1 mẻ phun sấy (g).

MSP: Khối lượng bột cao khô thu được (g).

A: Độ ẩm của bột cao khô phun sấy (%).

**** Xây dựng và thẩm định quy trình chiết xuất bào chế cao CSNĐC***

- *Xây dựng quy trình*

Dựa vào các kết quả nghiên cứu về ảnh hưởng của các thông số trong quá trình chiết xuất hoạt chất, trong quá trình loại tạp, và bào chế cao khô. Xây dựng quy trình sản xuất có đầy đủ các thông số thử.

- *Thẩm định quy trình*

Lô thẩm định: thực hiện thẩm định trên 3 lô sản xuất liên tiếp 000117; 010117, 020117.

Phương pháp thử: Thử theo TCCS.

**** Phương pháp xây dựng TCCS cao CSNĐC***

Chúng tôi kiểm nghiệm một số chỉ tiêu chất lượng của cao CSNĐC, từ kết quả thu được, xây dựng TCCS của cao CSNĐC.

+ *Tính chất*

Bằng cảm quan, chế phẩm phải đạt các yêu cầu đã nêu.

Thử theo phương pháp trong phụ lục 1.1, DĐVN V.

+ *Độ ẩm*

Bằng máy đo hàm ẩm tự động Shimadzu (Cân khoảng 2-4 g chế phẩm, ở nhiệt độ 105º C, trong 4 giờ) làm 5 lần lấy giá trị trung bình.

+ *Hình thái, kích thước tiểu phân*

Không ít hơn 95% qua rây 355.

Chụp khối bột dưới kính hiển vi điện tử quét (SEM): Bột cao khô chống say nóng định chuẩn phải có dạng hình cầu, xốp. Có kích thước tiểu phân nhỏ.

+ *Định tính*

a. Định tính mangiferin: Mẫu chuẩn, mẫu thử, điều kiện sắc ký và tiến hành như phần định lượng. Yêu cầu: Trên sắc ký đồ mẫu thử phải xuất hiện pic có thời gian lưu tương ứng với pic mangiferin trên sắc ký đồ mẫu chuẩn.

b. Định tính các vị dược liệu tri mẫu, đan sâm, sinh địa, cam thảo, nhân sâm.

Định tính Đan sâm:

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Cloroform – ethyl acetat – tollten – acid formic – methanol (3 : 4 : 2 : 2 : 0,5).

Dung dịch thử: Lấy 2 g bột cao, thêm 25 ml methanol 75 % (TT), đun hồi lưu trên cách thủy 1 h. Lọc, bốc hơi dịch lọc trôn cách thủy đến còn 1 ml, dùng làm dung dịch thử.

Dung dịch dược liệu đối chiếu: Lấy 1 g bột Đan sâm (mẫu đối chiếu), tiến hành chiết như mô tả ờ phần Dung dịch thử.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 pl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra, để khô trong không khí, quan sát dưới ánh sáng từ ngoại bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có các vết cùng giá trị Rf và màu sắc với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Định tính Nhân sâm:

Bản mỏng: Silicagel G

Dung môi khai triển: Cloroform - ethyl acetat - methanol - nước (15: 40: 22: 10), lấy lớp dưới.

Dung dịch thử: Lấy 1 g cao, thêm 40 ml cloroform (TT), đun hồi lưu trên cách thủy 1 giờ, loại bỏ dịch cloroform, làm khô bã dược liệu. Làm ẩm bã dược liệu bằng 0,5 ml nước, sau đó thêm 10 ml n - butanol bão hoà nước (TT), lắc siêu âm 30 phút; gạn lấy dịch chiết butanol, thêm 3 thể tích dung dịch amoniac (TT), lắc đều rồi để yên cho tách lớp. Gạn lấy lớp trên, bốc hơi đến khô, hoà tan cắn trong 1 ml methanol (TT) được dung dịch thử.

Dung dịch đối chiếu : Lấy 1 g bột Nhân sâm (mẫu chuẩn), tiến hành chiết như đối với dung dịch thử được dung dịch đối chiếu dược liệu.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 1 - 2 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai, lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí, phun dung dịch acid sulfuric 10% trong ethanol (TT). Sấy bản mỏng ở 105 ^{o}C trong vài phút, quan sát dưới ánh sáng thường và dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Trên sắc ký đồ, dung dịch thử phải có các vết hoặc các vết phát quang cùng giá trị R_f và màu sắc với các vết hoặc các vết phát quang của các dung dịch đối chiếu.

Định tính tri mẫu

Bản mỏng: Silica gel GF254.

Dung môi khai triển: Cloroform – ethyl aceiat (11 : 1).

Dung dịch thử: Lấy 5 g bột cao, thêm 50 ml ethanol 95 % (TT), đun hồi lưu 60 phút, để nguội, lọc, lấy dịch lọc, thêm 2 ml dung dịch acid sulfuric 5 % (TT), đun hồi lưu trong cách thủy 3 h, sau đó cô dịch chiết thu được đến cạn. Hòa tan cắn trong 2 ml cloroform (TT).

Dung dịch đối chiếu: lấy 5 g bột Tri mẫu (mẫu chuẩn) rồi chiết như mô tả ở phần Dung dịch thử.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 7 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí. Phun hỗn hợp của dung dịch vanilin 8 % trong ethanol khan (TT) và dung dịch acid sulfuric (0,5 : 5) pha dung dịch acid sulfuric: Lấy 2 ml nước, thêm cẩn thận 7 ml acid sulfuric (TT), làm lạnh, thêm nước vừa đủ 10 ml. Sấy bản mỏng ở 100 °C trong 5 phút. Quan sát dưới ánh sáng thường. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có các vết cùng màu sắc và giá trị Rf với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Định tính sinh địa

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Cloroform - methanol - nước(14 :6 :1).

Dung dịch thử: Lấy 2 g cao, thêm 20 mlmethanol (TT), đun hồi lưu trên cách thủy 1 h, để nguội,lọc. Cô dịch lọc còn khoảng 5 ml được dưng dịch thử.

Dung dịch dược liệu đối chiếu: Lấy 2 g Địa hoàng (mẫuchuẩn) đã cắt nhò, chiết cùng điều kiện như dung dịch thử.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mòng 5 µL mỗidung dịch trên. Sau khi triển khai, để khô bản mỏng ởnhiệt độ phòng, phun thuốc thử anisaldehyd (TT) và sấyờ 105 °c cho đến khi các vết hiện rõ. Trên sắc ký đồ

củadung dịch thừ phải có các vết cùng màu và cùng giá trịRf với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch dược liệu đốichiếu.

Định tính cam thảo

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Ethyl acetal – acid formic – acid acetic, băng – nước (15:1:1:2).

Dung dịch thử: Lấy khoảng 1 g cao, thêm 20 ml ether ethylic (TT), đun hồi lưu trên cách thủy 1 h, gạn bỏ dịch ether. Thêm vào bã 15 ml methanol (TT), đun hồi lưu trên cách thủy 1 h, để nguội, lọc lấy dịch chiết. Bốc hơi dịch chiết đến cắn, hòa tan cắn trong 20 ml nước. Lắc dung dịch thu được với n-butanol 3 lần, mỗi lần 20 ml. Gộp dịch chiết butanol, rửa 3 lần với nước, bỏ nước rửa. Bay hơi dịch chiết butanol trên cách thủy tới cắn, hòa tan cắn trong 5 ml methanol (TT) được dung dịch thử.

Dung dịch dược liệu đối chiếu: Lấy 0,5 g bột Cam thảo (mẫu chuẩn) chiết như mô tả ở phần Dung dịch thử.

Dung dịch chất đối chiếu: Hòa tan amoni glycyrrhizinat chuẩn trong methanol (TT) để được dung dịch có nông độ khoảng 2 mg/ml.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi khai triển xong, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí, phun dung dịch acid sulfuric 10 % trong ethanol (TT), sấy bản mòng ở 105 °C trong 5 min. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 366 nm, trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có các vệt phát quang cùng màu và cùng giá trị Rf với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch dược liệu đối chiếu và có một vệt phát quang cùng màu và cùng giá trị Rf với vệt của amoni glycyrrhizinat trên sắc ký đồ của dung dịch chất đối chiếu.

+ *Định lượng*

Bằng phương pháp HPLC đã xây dựng và thẩm định

+ Hóa chất và thuốc thử:

Acetonitril, Methanol (merck – Đức): loại dùng cho HPLC.

Các hóa chất, dung môi khác đạt tiêu chuẩn tinh khiết phân tích (PA).

- Điều kiện sắc ký:

Gemini C18 (250 x 4,6 mm, 5µm, Phenomenex, Mỹ)hoặc cột tương đương.

Cột sắc ký Zorbax Eclipse XBD – C18 (250 mm x 4,6 mm, 5 µm) hoặc cột tương đương;

Pha động: acid acetic 3%– ACN (86:14, v/v).

Lưu lượng dòng pha động 1ml/phút;

Detector UV-VIS ở bước sóng 257 nm;

Thể tích bơm mẫu 10 µl.

- *Chuẩn bị dung dịch thử và dung dịch chuẩn*:

Mẫu chuẩn: Chuẩn mangiferin được pha trong MeOH thành dung dịch chuẩn gốc có nồng độ 100,0 µg/ml. Pha loãng dung dịch chuẩn gốc để có các dung dịch chuẩn làm việc.

Mẫu thử: Cân chính xác khoảng 0,1 gam bột cao khô chống say nóng định chuẩn, chiết siêu âm với MeOH (10ml x 3 lần). ly tâm thu dịch chiết. Tập trung dịch chiết vào bình định mức 50ml và bổ sung vừa đủ thể tích bằng MeOH. Lọc qua màng lọc 0,22µm trước khi phân tích sắc ký.

- *Cách tiến hành:*

Tiêm lần lượt mỗi dung dịch thử và dung dịch chuẩn vào máy sắc ký.Tiến hành sắc ký theo điều kiện đã nêu, ghi thời gian lưu và diện tích của pic mangiferin trong mỗi dung dịch.

Hàm lượng (mg/g) mangiferin tính theo dược liệu khô tuyệt đối được tính theo công thức:

$$X(mg/g) = \frac{S_T \times C_C \times 100 \times 100}{S_C \times m_T \times (100 - h)}$$

Trong đó:

S_T, S_C: diện tích pic mangiferin trong dung dịch thử và dung dịch chuẩn.

m_T: khối lượng mẫu thử (g).

C_C: nồng độ của dung dịch mangiferin chuẩn (mg/ml).

h: độ ẩm mẫu thử (%).

+ *Giới hạn nhiễm khuẩn*

Thử theo DĐVN V, phụ lục 13.6 "Thử giới hạn nhiễm khuẩn", phương pháp đĩa thạch.

+ *Giới hạn kim loại nặng*

Tiến hành theo phương pháp AAS (phụ lục 9.4.11, DĐVN V).

+ *Dư lượng hóa chất bảo vệ thực vật:*

Thử theo phụ lục 12.17, DĐVN V.

- *Phương pháp xây dựng TCCS của cao CSNĐC*

Từ các kết quả về kiểm nghiệm một số chỉ tiêu chất lượng, chúng tôi xây dựng cơ sở của cao CSNĐC.

**** Phương pháp nghiên cứu độ ổn định của cao CSNĐC***

Thực hiện theo hướng dẫn của Bộ Y tế và ICH, FDA. Nghiên cứu với 2 điều kiện: Lão hóa cấp tốc (40ºC ± 2ºC, RH 75% ± 5%) và nghiên cứu dài hạn (30ºC ± 2ºC, RH 75% ± 5%) trên 3 lô sản xuất liên tiếp.

Nghiên cứu lão hóa cấp tốc lấy mẫu ở các thời điểm: 0, 3 và 6 tháng.

Nghiên cứu dài hạn lấy mẫu ở các thời điểm: 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 tháng.

**** Phương pháp nghiên cứu độc tính cấp, bán trường diễn và tác dụng dự phòng điều trị say nóng của cao CSNĐC trên thực nghiệm***

- *Độc tính cấp*

Thực hiện theo Hướng dẫn của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) [7,8] và OECD (Organisation for Economic Co-Operation and Development) [5,6] tương tự như đối với cao CĐQĐC.

- *Độc tính bán trường diễn*

Thử theo phương pháp Abraham W.B. [2] và WHO [7,8] tương tự như đối với cao CĐQĐC. Lô chứng: uống nước cất. Lô thử nghiệm cao CSNĐC là 165 mg/kg/24h và 495 mg/kg/24h. Các chỉ tiêu nghiên cứu được đánh giá ở trước thí nghiệm, sau 45 ngày và 90 ngày.

- *Nghiên cứu tác dụng dự phòng điều trị say nóng của cao CSNĐC*

Chuột cống trưởng thành dòng Wistar gồm 90 con chia làm 3 nhóm, mỗi nhóm 30 con:

+ Nhóm 1: nhóm chứng uống nước cất.

+ Nhóm 2: uống cao CSNĐC liều 1 (165 mg/kg).

+ Nhóm 3: uống cao CSNĐC liều 2 (495 mg/kg).

Mỗi nhóm được chia thành các phân nhóm:

+ Phân nhóm theo dõi biến thiên nhiệt độ và triệu chứng tim mạch: 10 con.

+ Phân nhóm xét nghiệm hóa sinh, huyết học: 10 con

+ Phân nhóm theo dõi thời gian sống dưới tác động của gánh nặng nhiệt: 10 con.

Chuột nhóm 2 và 3 được sử dụng cao Chống đột quỵ định chuẩn bằng đường uống, thời gian uống là 60 phút trước khi đưa vào buồng VKH 21.

- Phương pháp tạo gánh nặng nhiệt

Thực hiện theo phương pháp của Chi-Chyuan Liu [1, 2]: Chuột được đặt vào buồng VKH 21, duy trì điều kiện nhiệt độ 40 độ C, độ ẩm 60% trong thời gian 30 phút.

Các chỉ tiêu nghiên cứu gồm:

+ Thân nhiệt: được theo dõi liên tục từ thời điểm trước khi đưa chuột vào buồng VHK 21 gây tăng thân nhiệt, trong suốt quá trình gây tăng thân nhiệt (30 phút) trong buồng VHK 21 và sau khi đưa chuột ra khỏi buồng VKH 21. Đo thân nhiệt bằng đầu đo nhiệt độ MLT 415/D đặt ở hậu môn chuột.

+ Huyết áp được đo ở động mạch cảnh trái của chuột bằng cathete gắn cảm biến MLT 844.

+ Điện tim được ghi bằng điện cực kim gắn ở 2 chi trước và 1 chi dưới phải bằng cảm biến MLA 2540

+ Xét nghiệm huyết học: bao gồm các chỉ tiêu về số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, các thể tích và thông số hồng cầu.

+ Xét nghiệm sinh hóa: đo hoạt độ enzym AST, ALT huyết tương, đo nồng độ creatinin huyết tương.

+ Thời gian sống sót: đặt chuột trong buồng VKH 21 với nhiệt độ 40ºC, độ ẩm 60% thời gian theo dõi không hạn chế và xác định khoảng thời gian sống của chuột tính từ thời điểm bắt đầu thí nghiệm đến khi toàn bộ số chuột chết (điện tâm đồ theo dõi chuột là đường đẳng điện).

Các cảm biến đo nhiệt độ, tần số mạch và huyết áp được kết nối với hệ thống Power Lab để ghi các dữ liệu.

Các xét nghiệm huyết học, sinh hóa được thu thập tại 2 thời điểm: trước khi tăng thân nhiệt, ngay sau khi đưa chuột ra khỏi buồng VKH 21.

Toàn bộ các chỉ số tim mạch và nhiệt độ trung tâm được thực hiện trên phân nhóm tim mạch. Các chỉ số tim mạch và nhiệt độ trung tâm được theo dõi liên tục từ thời điểm trước khi đưa chuột vào buồng VHK 21 gây tăng thân nhiệt, trong suốt quá trình gây tăng thân nhiệt (30 phút) trong buồng VHK 21 và sau khi đưa chuột ra khỏi buồng VKH 21.

Đánh giá khả năng chịu đựng gánh nặng nhiệt trên chuột dựa vào:

+ Sự thay đổi của thân nhiệt sau khi gây tăng thân nhiệt trong buồng VKH 21.

+ Sự thay đổi của các chỉ tiêu huyết học, hóa sinh máu (chức năng gan, chức năng thận) sau khi gây tăng thân nhiệt.

+ Biến đổi và khả năng phục hồi chức năng tim mạch sau tăng thân nhiệt.

+ Thời gian sống sót dưới tác động của gánh nặng nhiệt.

**** Phương pháp nghiên cứu xây dựng công thức và quy trình bào chế viên nang Coolsun chứa cao CSNĐC***

- *Xây dựng công thức bào chế viên nang Coolsun*

Từ bột cao CSNĐC bán thành phẩm đã được tiêu chuẩn hóa ở trên, tiếp tục nghiên cứu bào chế viên nang cứng Coolsun.

Để xây dựng công thức bào chế, chúng tôi lựa chọn một số tá dược để khảo sát công thức viên. Thành phần dược chất, tá dược khảo sát được trình bày ở Bảng 2.12.

Bảng 2.12. Thành phần dược chất, tá dược khảo sát xây dựng công thức viên nang cứng Chống say nóng Coolsun

TT	Thành phần	Vai trò	Hàm lượng
1	Cao CSNĐC	Dược chất	350 mg
2	Natri stach glycolat	Tá dược siêu rã	Khảo sát
3	Lactose	Tá dược độn	Khảo sát
4	Aerosil	Tá dược trơn, chống ẩm	Khảo sát
5	Magnesi stearat	Tá dược trơn	5 mg

Từ tính chất của bột dược chất, căn cứ vào yêu cầu chất lượng của chế phẩm, chúng tôi lựa chọn các tá dược khảo sát gồm: tá dược rã, tá dược chống hút ẩm, tá dược trơn và tá dược độn.

Chúng tôi lựa chọn cỡ nang là nang số 0 với dung tích là 0,67 ml. Lượng tá dược thêm vào được tính theo công thức sau:

$m_{td} = (V_{nang} – m_{dc} / d_{dc}) \times d_{td}$

Trong đó:

m_{td} : Khối lượng tá dược thêm vào.

V_{nang} : Thể tích nang.

m_{dc}: Khối lượng hỗn hợp dược chất.

d_{dc}, d_{td}: Tỷ trọng của hỗn hợp dược chất và tá dược.

- *Phương pháp bào chế:*

Tương tự như đối với bào chế viên nang Craton.

- *Căn cứ lựa chọn công thức:*

+ Độ rã: thử theo phương pháp của DĐVN IV, phụ lục 11.6

+ Tính hút ẩm: Các công thức khảo sát được đóng nang được để khay ở cùng điều kiện: nhiệt độ $30^0C \pm 2^0C$, độ ẩm tương đối 75 ± 5%. Sau các khoảng thời gian khác nhau lấy mẫu và xác định độ ẩm bằng máy Shimadzu - MOC63u (Nhật Bản).

+ Độ ổn định của hoạt chất mangiferin: Thử nghiệm sơ bộ trong 30 ngày. Định lượng mangiferin bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao đã xây dựng.

- *Xây dựng và thẩm định quy trình bào chế viên nang Chống say nóng coolsun quy mô 50.000 viên/mẻ*

+ Xây dựng quy trình bào chế

Từ khảo sát trên đã xác định được công thức bào chế cho 1 viên và mẻ 50.000 viên.

+ Thẩm định quy trình bào chế viên nang Chống say nóng coolsun

**** Phương pháp xây dựng TCCS viên nang Coolsun***

Chúng tôi kiểm nghiệm một số chỉ tiêu chất lượng, từ kết quả thu được sẽ xây dựng TCCS của viên nang Coolsun. Các chỉ tiêu chất lượng xem xét gồm:

Tính chất

Bằng cảm quan, chế phẩm phải đạt các yêu cầu đã nêu.

Độ đồng đều khối lượng

Thử theo DĐVN IV, phụ lục 11.3.

Lấy 20 nang bất kì. Cân khối lượng của từng nang. Tháo rời hai nửa vỏ nang, dùng bông lau sạch vỏ và cân khối lượng của vỏ. Khối lượng thuốc trong nang hay gói là hiệu số giữa khối lượng nang thuốc hay gói và khối lượng vỏ nang hay vỏ gói. Tiến hành tương tự với 19 đơn vị khác lấy ngẫu nhiên. Tính khối lượng trung bình của thuốc trong nang.

Kim loại nặng

Tiến hành theo phương pháp của DĐVN V (phụ lục 9.4.11). Sử dụng phương pháp AAS. Xác định giới hạn 4 kim loại nặng: Pb, Cd, Hg, As, tiến hành tương tự như đối với xây dựng TCCS cao CĐQĐC.

Độ rã

Thử theo DĐVN V, phụ lục 11.6.

Định tính

Định tính mangiferin

Sử dụng phương pháp HPLC theo phương pháp mô tả ở phần định lượng. Trên sắc ký đồ của mẫu thử phải xuất hiện píc có thời gian lưu trùng với píc của chất chuẩn.

Định tính của đan sâm, nhân sâm, cam thảo, sinh địa, tri mẫu

Sắc ký lớp mỏng: Chế phẩm phải thể hiện các phép thử định tính của đan sâm, nhân sâm, cam thảo, sinh địa, tri mẫu. Tương tự như đối với cao CSNĐC.

Định lượng

Phương pháp HPLC.

Hóa chất và thuốc thử, điều kiện sắc ký, dung dịch chuẩn: Như đối với cao CSNĐC.

- *Chuẩn bị dung dịch thử*

Lấy 20 viên nang, bóc bỏ vỏ nang, xác định khối lượng bột trung bình trong nang. Cân chính xác bột chế phẩm tương ứng với 01 viên nang, chiết siêu âm với MeOH (10 ml x 3 lần). Ly tâm thu dịch chiết. Tập trung dịch chiết vào bình đựng mức 50ml và bổ sung vừa đủ thể tích bằng MeOH. Lọc qua màng lọc 0,22µm trước khi phân tích sắc ký.

- *Cách tiến hành:*

Tiêm lần lượt mỗi dung dịch thử và dung dịch chuẩn vào máy sắc ký.Tiến hành sắc ký theo điều kiện đã nêu, ghi thời gian lưu và diện tích của pic mangiferin trong mỗi dung dịch.

Hàm lượng mangiferin (mg/viên) được tính theo công thức:

$$\frac{\mathrm{St} \times \mathrm{Cc} \times 50 \times 100 \times \mathrm{Mtb}}{\mathrm{Sc} \times \mathrm{m}\,(100 - \mathrm{h})}$$

Trong đó:

S_T, S_C: diện tích pic mangiferin trong dung dịch thử và dung dịch chuẩn.

m_T: khối lượng mẫu thử (g).

C_C: nồng độ của dung dịch mangiferin chuẩn (mg/ml).

h: độ ẩm mẫu thử (%).

Mtb: Khối lượng trung bình viên (g)

Giới hạn nhiễm khuẩn

Thử theo DĐVN V, phụ lục 13.6 "Thử giới hạn nhiễm khuẩn", phương pháp đĩa thạch.

Dư lượng hóa chất bảo vệ thực vật

Thực hiện theo phương pháp sắc ký khí (phụ lục 12.17, DĐVN V). Phát hiện các HCBVTV: diazinon, chlorphenvinphos, cypermethrin.

Dung dịch thử, dung dịch chuẩn, điều kiện sắc ký, độ thu hồi của phương pháp: Tương tự như đối với cao CSNĐC.

**** Phương pháp nghiên cứu độ ổn định của viên nang Coolsun***

Thực hiện theo hướng dẫn của Bộ Y tế và ICH, FDA. Nghiên cứu với 2 điều kiện: Lão hóa cấp tốc (40ºC ± 2ºC, RH 75% ± 5%) và nghiên cứu dài hạn (30ºC ± 2ºC, RH 75% ± 5%) trên 3 lô sản xuất liên tiếp.

Nghiên cứu lão hóa cấp tốc lấy mẫu ở các thời điểm: 0, 3 và 6 tháng.

Nghiên cứu dài hạn lấy mẫu ở các thời điểm: 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 tháng.

**** Phương pháp 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*

Thực hiện theo Hướng dẫn của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) [7,8] và OECD (Organisation for Economic Co-Operation and Development) [5,6]: Chuột nhắt trắng được chia thành các lô, mỗi lô 08 con được nuôi ổn định trong điều kiện nghiên cứu 48 giờ trước khi làm thử nghiệm. Bột viên nang Coolsun được phân tán trong nước và cho uống với các mức liều tăng dần tới liều cao nhất có thể cho chuột uống. Chuột được nuôi dưỡng chu đáo và được theo dõi tình trạng chung về tập tính vận động, ăn uống, lông, da, niêm mạc, chất tiết…và xác định tỷ lệ chuột chết trong 24 giờ và 72 giờ của từng lô sau uống thuốc, sau đó theo dõi đến 7 ngày. Nếu có chuột chết, tiến hành phẫu tích quan sát tình trạng các tạng để xác định nguyên nhân gây độc. Tính toán xác định LD50 bằng phần mềm Excel, có kiểm tra lại bằng phương pháp Litchfield-Wilcoxon [4]. Trong quá trình thử nghiệm chú ý quan sát.

- *Độc tính bán trường diễn*

Thử theo phương pháp Abraham W.B. [2] và WHO [7,8]. Thỏ thí nghiệm chia làm 03 lô (mỗi lô 8 thỏ). Lô chứng: uống nước cất. Các lô thử nghiệm đối với bột nang Coolsun là 125 mg/kg/24h và 250 mg/kg/24h. Các chỉ tiêu nghiên cứu được đánh giá ở trước thí nghiệm, sau 45 ngày và 90 ngày.

Các chỉ tiêu đánh giá tương tự như đối với cao CĐQĐC.

- *Phương pháp đánh giá tác dụng dự phòng điều trị say nóng*

Chuột cống trưởng thành dòng Wistar gồm 90 con chia làm 3 nhóm, mỗi nhóm 30 con:

+ Nhóm 1: nhóm chứng uống nước cất.

+ Nhóm 2: uống bột nang Coolsun liều 1 (250 mg/kg/ngày).

+ Nhóm 3: uống bột nang Coolsun liều 2 (500 mg/kg/ngày).

Mỗi nhóm được chia thành các phân nhóm:

+ Phân nhóm theo dõi biến thiên nhiệt độ và triệu chứng tim mạch: 10 con.

+ Phân nhóm xét nghiệm hóa sinh, huyết học: 10 con

+ Phân nhóm theo dõi thời gian sống dưới tác động của gánh nặng nhiệt: 10 con.

Chuột nhóm 2 và 3 được sử dụng cao Chống đột quỵ định chuẩn bằng đường uống, thời gian uống là 60 phút trước khi đưa vào buồng VKH 21.

Cách tạo gánh nặng nhiệt, các chỉ tiêu xem xét được thực hiện như đối với cao CSNĐC.

CHƯƠNG 3
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. THỰC TRẠNG DI DÂN CÁC TỈNH KHU VỰC TÂY NGUYÊN

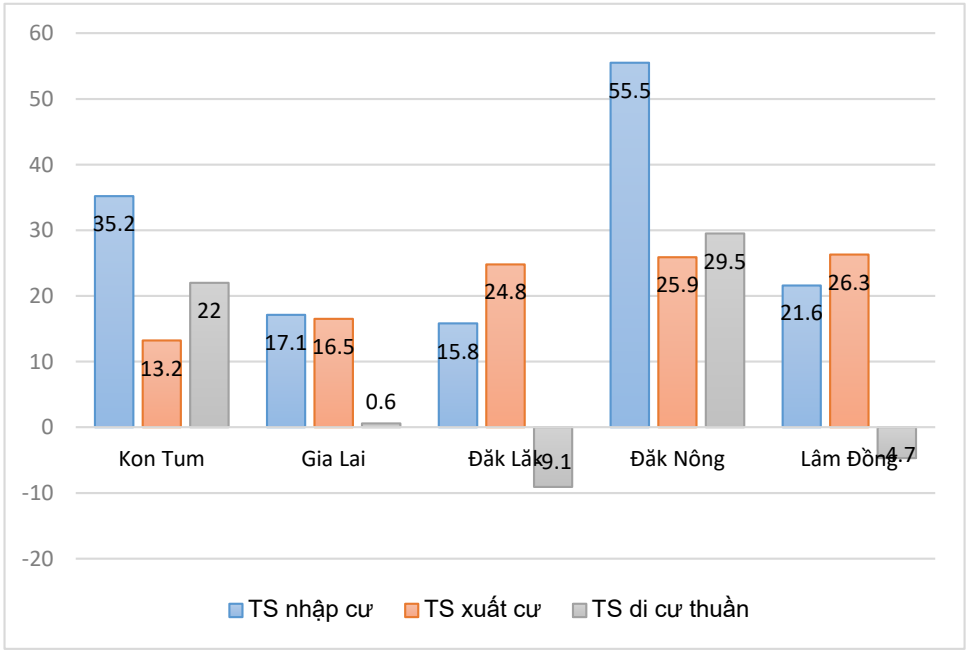
Tây Nguyên là vùng đất có sự biến động dân số và cơ cấu dân số không thuần nhất theo dân tộc và địa bàn cư trú. Dân số nơi đây trong 30 năm qua luôn biến động về cả tăng tự nhiên và tăng cơ học, trong đó tăng cơ học là chủ yếu do các luồng di dân đến các tỉnh Tây Nguyên. Có thể nói di dân là một vấn đề xã hội nổi bật của khu vực này.

Một trong những đặc trưng di dân Tây Nguyên là các luồng di dân đến khu vực này ngay từ sau ngày miền Nam được giải phóng (4/1975). Chỉ tính trong giai đoạn từ năm 1990 đến năm 2000, đã có 160 nghìn hộ với khoảng 810.000 nhân khẩu di cư tự phát đến Tây Nguyên, làm cho dân số toàn vùng tăng đột biến. Nơi xuất xứ của các luồng di dân tự phát chủ yếu từ các tỉnh miền núi phía Bắc và khu IV cũ, nhất là những địa bàn có điều kiện kinh tế - xã hội khó khăn. Thành phần di chuyển đông nhất là người Kinh, và trong những năm gần đây là một số dân tộc ít người đến từ các tỉnh phía Bắc (Tày, Nùng, Thái, Dao, H'mông...) hiện có mặt tại Tây Nguyên.

Tây Nguyên cũng đang trong quá trình đô thị hóa nhanh và hiện vẫn là khu vực thu hút các luồng di dân từ những vùng miền khác đến 5 tỉnh Tây Nguyên. Trong 12 tháng trước cuộc khảo sát, các luồng di dân đến Tây Nguyên chủ yếu tập trung vào Đắk Nông, Gia Lai và Kon Tum, mặc dù xuất phát từ các vùng miền khác nhau. Tại khu vực Bắc bộ, Thanh Hóa vẫn là tỉnh có nhiều người di chuyển đến Tây Nguyên, trong khi đó đối với miền Trung thì các tỉnh ven biển lân cận như Quảng Ngãi, Bình Định vẫn tiếp tục là nguồn di cư. Mạng lưới xã hội của người di cư đã thúc đẩy di cư và chi phối các quyết định nơi đến của những luồng di dân.

Kết quả Điều tra giữa kỳ 2014 cho thấy, người xuất cư từ địa phương chọn Đông Nam Bộ và Tây Nguyên là điểm đến, tuy nhiên xu hướng di dân đến Tây Nguyên không còn mạnh mẽ, ồ ạt như cách đây 10 năm. Tỷ suất nhập cư của toàn vùng Tây Nguyên là 18,8 phần nghìn, cao hơn so với tỷ lệ này ở Tây Bắc (6,2 phần nghìn) và Tây Nam bộ (2,2 phần nghìn). Nếu tính cả lao động di chuyển mùa vụ hay di chuyển không chính thức thì tỷ suất di cư còn lớn hơn. Cũng theo nguồn số liệu này, trong khi các luồng di chuyển đến Đắk Lắk và Lâm Đồng hiện đã đảo chiều và tỷ suất di cư thuần âm thì người di cư

vẫn tiếp tục đến Đắk Nông, Gia Lai và Kon Tum để tìm những cơ hội kinh tế, việc làm, sản xuất.



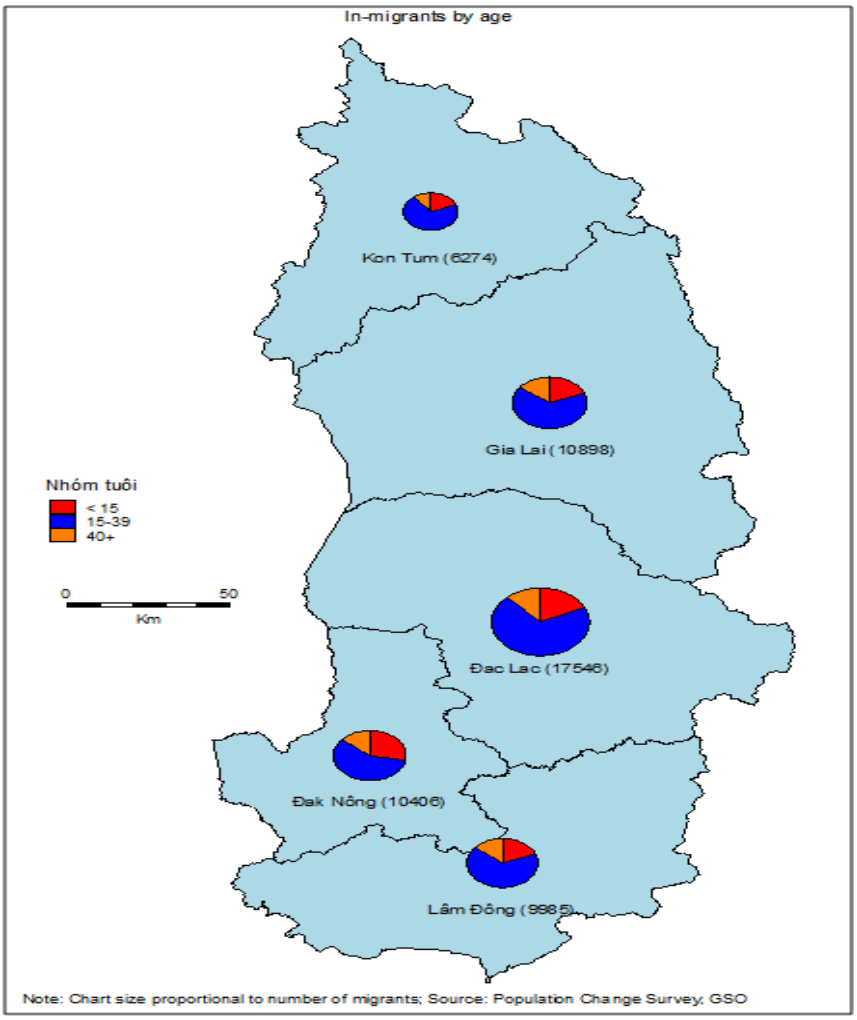
Hình 3.1. Tình hình di cư ở các tỉnh Tây Nguyên

Rõ ràng Tây Nguyên vẫn là vùng đất hấp dẫn với lao động phổ thông, người dân tộc và người nghèo từ nơi khác dến. Với lợi thế đất đai, chi phí tạo việc làm thấp, khả năng tìm việc làm lớn.

Biến động dân số Tây Nguyên chủ yếu do tăng cơ học thông qua di cư. Trong nhiều năm, cùng với Đông Nam bộ, Tây Nguyên là khu vực tiếp nhận nhiều nhất các luồng di cư đến từ các địa phương khác. Biến động di dân diễn ra mạnh mẽ theo thời gian. Vào những năm 2001-2002 xu thế tăng cơ học do di dân giảm nhiều, dân số chỉ tăng khoảng 80-90 ngàn người/năm. Nhưng năm 2003 lại tăng đột biến, với mức tăng trên 160 ngàn người/năm. Rồi tiếp đó, năm 2004 dân số nhập cư tăng chậm (84 ngàn người) nhưng đến năm 2005 lại tăng lên 110 ngàn người.

Số liệu Tổng Điều tra Dân số 1/4/2009 cho thấy số người di cư (từ 5 tuổi trở lên) đến Tây Nguyên trong giai đoạn 5 năm trước thời điểm điều tra là trên 198.000 người. Tỉnh có sự biến động lớn nhất là Đắk Nông, từ địa bàn có tỷ suất nhập cư thuần âm (-5‰) năm 2011 trở thành tỉnh có tỷ suất nhập cư thuần dương năm 2012 (36,2‰). Hầu hết ng□ời di c□ trong độ tuổi lao động. Bản đồ sau hiện thị số người di cư đến 5 tỉnh Tây Nguyên phân theo 3

nhóm tuổi thông dụng. Đáng chú ý là, ở tất cả các tỉnh, dân số di cư đến Tây Nguyên còn khá trẻ (tuổi 15-39 có tỷ trọng cao nhất).



Hình 3.2. Quy mô số người nhập cư từ các tỉnh thành khác đến Tây Nguyên chia theo nhóm tuổi

Phần lớn người di cư làm nông nghiệp, là nông dân và không thay đổi nghề nghiệp sau khi đến Tây Nguyên. Với mật độ dân số ở khu vực này thấp, cùng với những điều kiện thuận lợi, nên Tây Nguyên sẽ tiếp tục thu hút người lao động nhập cư.

- Tỉnh Đắk Lắk:

Thời kỳ 1996-2011 có 9.537 hộ, 46.674 khẩu đến địa bàn tỉnh, và ngay trong 10 năm đầu số dân đã ổn định là 3.142 hộ, 15.140 khẩu (đạt 32,94% số hộ), trong đó: giai đoạn 1996-2005 có 8.496 hộ, 41.275 khẩu (riêng thời kỳ 5 năm 1996-2000 có 7.423 hộ, 36.469 khẩu, từ 2001-2005 có 1.703 hộ, 4.806 khẩu). Bước sang giai đoạn 2011-2016 toàn tỉnh còn 6.395 hộ, 30.750 khẩu chưa bố trí ổn định. Người dân di cư đến địa bàn tỉnh chủ yếu tập trung tại các

huyện: M'Đrăk, Krông Bông, Ea Kar, Ea Suop, Cư M'gar, Krông Năng, Ea H'Leo, Buôn Đôn (trong số này có hơn 80% là đồng bào dân tộc từ các tỉnh miền núi phía Bắc di cư vào).

- Tỉnh Kon Tum:

Dân di cư tự phát đến địa bàn tỉnh từ năm 2010-2016 là 4.016 hộ, 15.372 khẩu (hơn 30% là đồng bào dân tộc). Hai huyện Đắk Glei và Ngọc Hồi là địa bàn có nhiều người dân di cư tự phát.

- Tỉnh Gia Lai:

Từ năm 2010 đến nay có 3.059 hộ, 10.955 khẩu dân DCTD đến lập nghiệp. Đến hết năm 2016, tỉnh đã sắp xếp ổn định được 2.032 trong tổng số 3.059 hộ dân di cư tự phát (đạt 66,4%).

- Đắk Nông:

Trong 5 tỉnh Tây Nguyên, tỉnh có sự biến động cơ học lớn nhất là Đắk Nông, từ tỉnh có tỷ suất nhập cư thuần âm (-5‰) năm 2011 trở thành tỉnh có tỷ suất nhập cư thuần dương năm 2012 (36,2‰). Điều này có thể là do nhiều dự án xây dựng thủy điện và đường giao thông, khai khoáng quặng tại Đắk Nông do thiếu vốn nên đã tạm thời nghỉ việc, song từ năm 2012 đã bắt đầu mở cửa tiếp tục sản xuất, thu hút một lực lượng lao động nhập cư.

Là tỉnh mới được thành lập năm 2004, với điều kiện kinh tế – xã hội còn nhiều khó khăn, Đắk Nông tiếp nhận số dân di cư tự do ngày càng đông. Theo báo cáo của Ủy ban Dân tộc, từ năm 1996 đến tháng 3/2011, Đắk Nông đã tiếp nhận hơn 22.597 hộ, với 105.210 khẩu trên địa bàn tỉnh. Đến nay đã có hơn 10.671 hộ, 49.342 khẩu ổn định về hộ khẩu, trong số này đã sắp xếp ổn định 5.231 hộ được bố trí vào 7/9 dự, hiện nay còn hơn 11.934 hộ, 55.909 khẩu. Hiện, còn có hơn 1.197 hộ dân DCTD sống rải rác trong các khu rừng chưa ổn định được (chủ yếu là đồng bào H'mong mới di cư vào từ năm 2009 trở lại đây).

Đồng bào dân tộc người H'mong di cư vào các xã: Đắk Som, Quảng Hòa, Đắk R'Măng (huyện Đắk Glong) và xã Đắk Ngor (huyện Tuy Đức).

Tình hình di dân đến 5 tỉnh Tây Nguyên cho thấy các xã có dân di cư tự do ở trong rừng hầu hết là địa bàn vùng sâu, vùng xa, vùng đồng bào dân tộc, vùng kinh tế mới; giao thông đi lại khó khăn, trình độ dân trí còn thấp, điều kiện tiếp cận các dịch vụ xã hội còn hạn chế. Dân di cư chủ yếu thông qua mạng lưới xã hội với mối quan hệ huyết thống và quen biết của người dân đến trước.

3.2. ĐẶC ĐIỂM KHÍ TƯỢNG KHU VỰC TÂY NGUYÊN (2008 – 2018)

3.2.1. Đặc điểm nhiệt độ

Nằm trong vùng Nhiệt đới Xavan, khí hậu ở Tây Nguyên được chia làm hai mùa: mùa mưa từ tháng 5 đến hết tháng 10 và mùa khô từ tháng 11 đến tháng 4, trong đó tháng 3 và tháng 4 là hai tháng nóng và khô nhất. Do ảnh hưởng của độ cao nên trong khi ở các cao nguyên cao 400–500 m khí hậu tương đối mát và mưa nhiều, riêng cao nguyên cao trên 1000 m thì khí hậu lại mát mẻ quanh năm, đặc điểm của khí hậu núi cao.

Các trạm quan trắc khí tượng khu vực Tây Nguyên: Kon Tum, Đắk Tô, An khê, Ayunpa, Ialy, Pleiku, Buôn Hồ, Buôn Ma Thuột, EahLeo, Lăk, Đắk Mil, Đắk Nông.

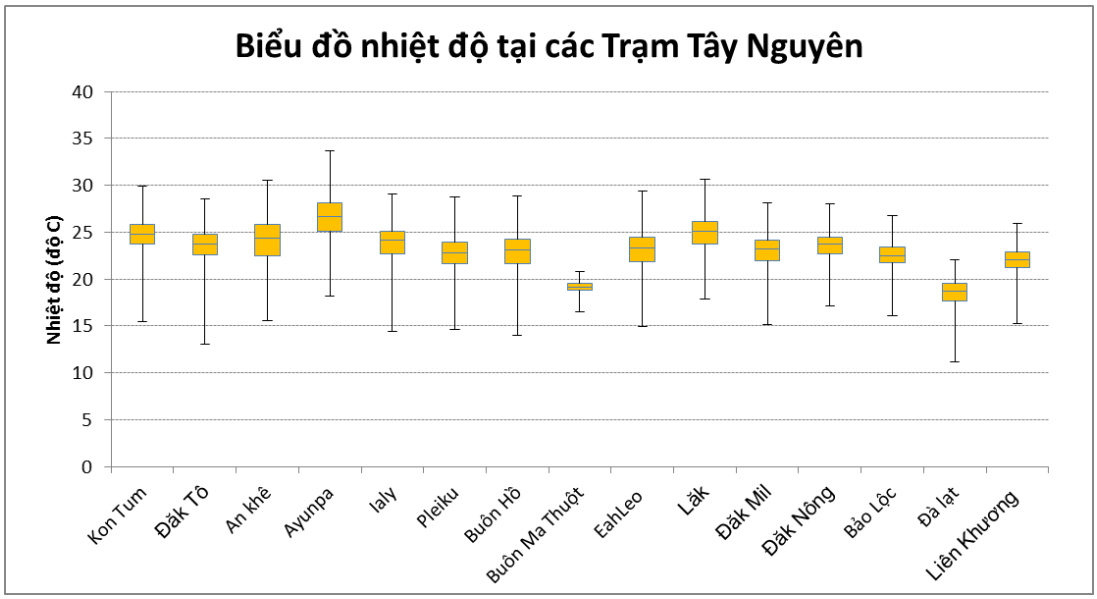
Số liệu sử trong tính toán cho khu vực Tây Nguyên là số liệu trong 10 năm gần đây từ năm 2008- 2017 cho 15 trạm gồm Kon Tum, Đắk Tô, An khê, Ayunpa, Ialy, Pleiku, Buôn Hồ, Buôn Ma Thuột, EahLeo, Lăk, Đắk Mil, Đắk Nông.

Các yếu tố sử dụng trong thống kê: Nhiệt độ không khí trung bình tháng; Nhiệt độ tối cao tháng; Nhiệt độ tối thấp tháng; Nhiệt độ tối cao tuyệt đối và ngày xuất hiện; Nhiệt độ tối thấp tuyệt đối và ngày xuất hiện; Độ ẩm tương đối trung bình; Độ ẩm tương đối thấp nhất; Tổng số giờ nắng tháng; Tổng lượng bốc hơi tháng; Tổng lượng mưa tháng; Số ngày mưa trong tháng; Số ngày có dông trong tháng; Số ngày có sương mù trong tháng; Các đặc trưng cực trị khác.

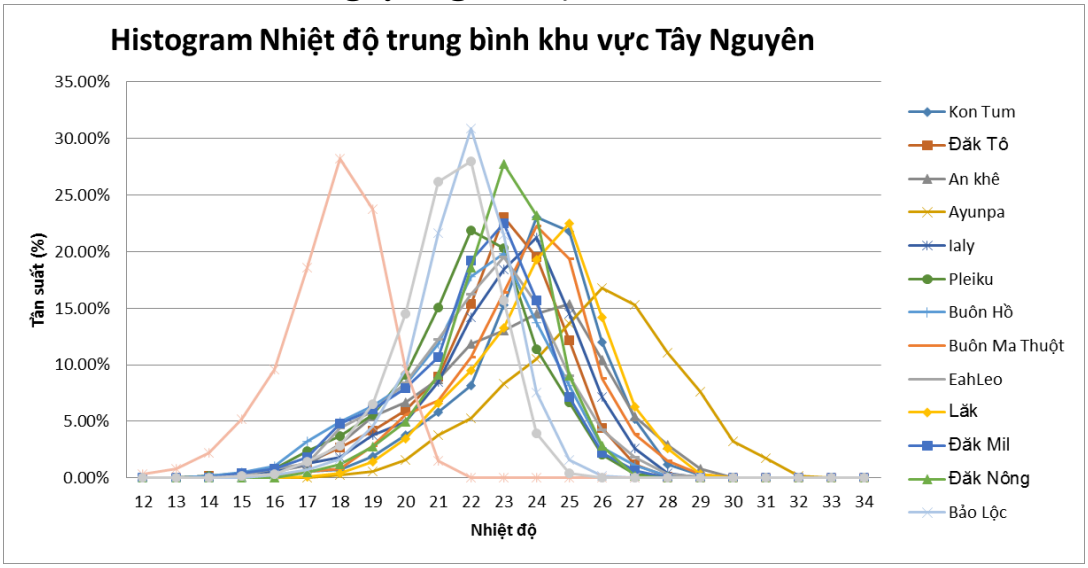
Bảng 3.1. Phân bố nhiệt độ trung bình ngày tối cao, nhiệt độ trung bình ngày tối thấp và nhiệt độ trung bình tại các trạm từ năm 2008 – 2018

Tỉnh	Trạm	Nhiệt độ vào tháng 1			Nhiệt độ tháng 7			Nhiệt độ trong cả thời kỳ		
		T_{tbm} (^{0}C	T_{tbx} (^{0}C)	T_{tb} (^{0}C)	T_{tbm} (^{0}C	T_{tbx} (^{0}C)	T_{tb} (^{0}C)	T_{tbm} (^{0}C	T_{tbx} (^{0}C)	T_{tb} (^{0}C)
Kon Tum	Kon Tum	15,5	25,9	21,7	22,2	27,8	24,9	20,1	27,5	24,4
	Đắk Tô	13,6	23,9	20,3	21,0	27,1	24,0	18,7	26,6	23,3
Gia Lai	An khê	15,6	25,8	20,2	22,1	29,0	25,7	19,8	27,5	23,9
	Ayunpa	18,2	28,3	22,9	24,6	30,4	27,6	22,2	29,9	26,3
	Ialy	14,4	24,9	20,5	21,2	27,4	24,5	19,2	26,8	23,6
	Pleiku	14,6	24,3	19,6	20,2	25,7	22,9	18,5	25,8	22,5
Đắk Lắk	Buôn Hồ	14,0	23,9	19,3	20,8	25,6	23,4	18,5	25,8	22,6
	BMT	16,5	25,3	21,3	22,3	27,2	24,7	20,3	27,2	24,1
	EahLeo	14,9	24,9	19,8	20,8	25,7	23,4	18,9	26,4	22,9

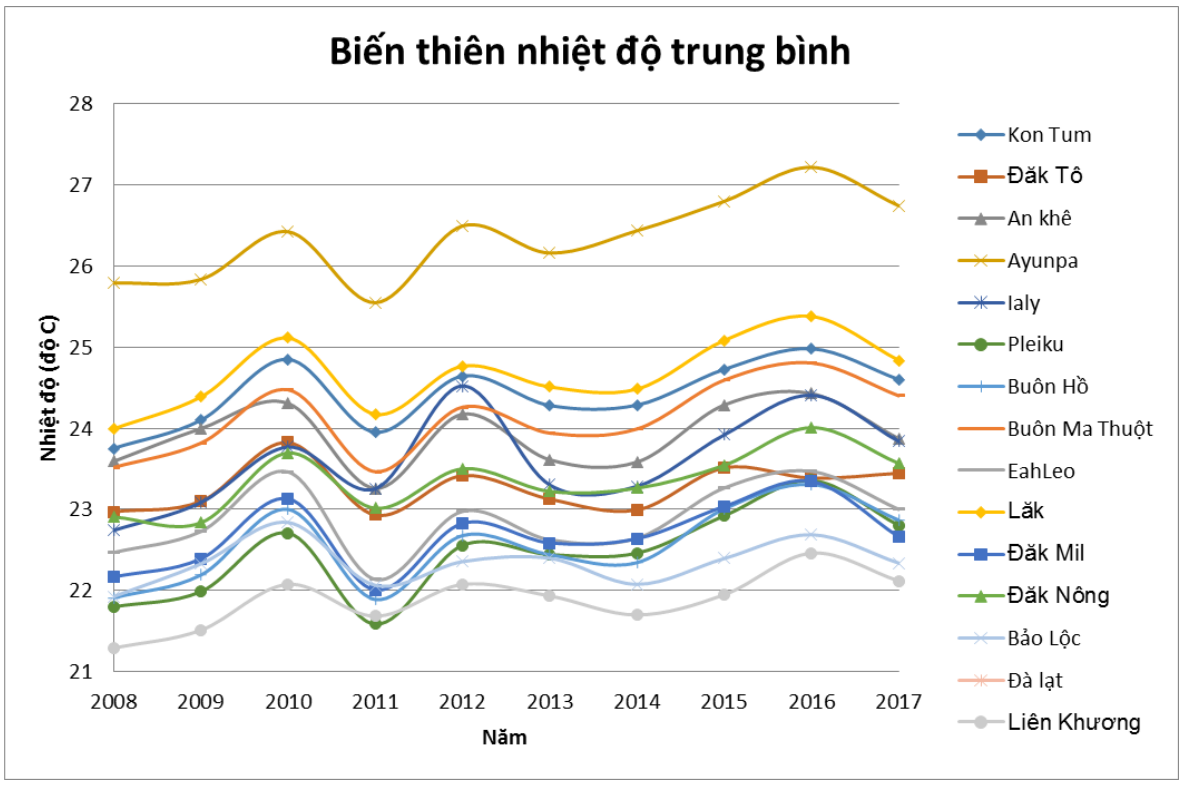
	Lăk	17,9	26,1	21,8	22,5	28,0	25,5	21,0	27,8	24,7
Đắk Nông	Đắk Mil	15,1	24,3	19,8	21,2	25,9	23,4	18,7	25,8	22,7
	Đắk Nông	17,1	24,6	21,2	21,2	26,0	23,6	20,0	26,1	23,4
Lâm Đồng	Bảo Lộc	16,1	23,5	20,6	20,5	25,0	22,6	19,2	25,0	22,4
	Đà lạt	11,2	18,4	16,1	17,1	20,7	19,0	15,5	20,3	18,3
	Liên Khương	15,2	22,5	19,8	19,7	24,4	22,3	18,7	24,3	21,9



Hình 3.3. Phân bố nhiệt độ trung bình ngày tại các trạm khu vực Tây Nguyên giai đoạn 2008-2018



Hình 3.4. Histogram nhiệt độ trung bình ngày tại Tây Nguyên giai đoạn 2008 - 2018

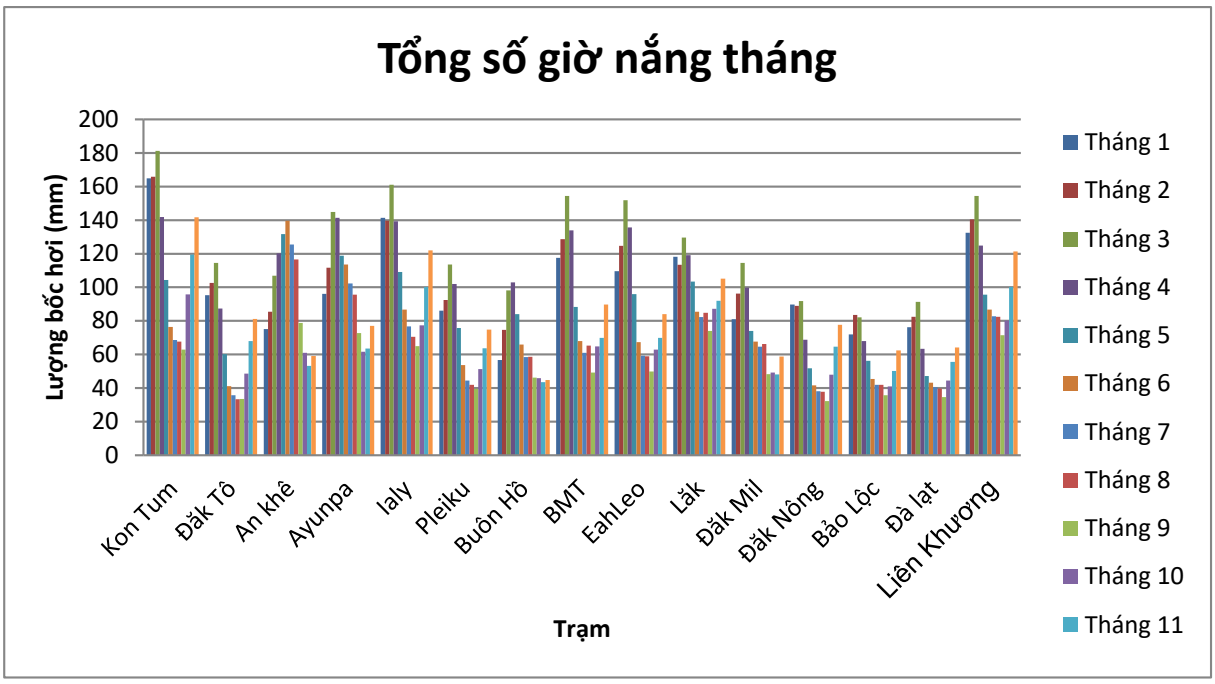


Hình 3.5. Biến thiên nhiệt độ trung bình năm tại các trạm khu vực Tây Nguyên giai đoạn 2008-2018

Nhiệt độ trung bình ngày ở khu vực Tây Nguyên có sự phân hóa rõ rệt dựa trên những yếu tố địa hình khu vực. Tại trạm Ayunpa, nhiệt độ trung bình thường trên 25 ^{0}C, đây là vùng có khí hậu nóng nhất Tây Nguyên. Trái ngược với đó, tại các trạm Liên Khương, Bảo Lộc nhiệt độ ôn hòa thường ở mức dưới 23^0. Nhiệt độ trung bình tại hầu hết các trạm có xu thế tăng nhanh trong giai đoạn này, cho thấy sự tác động của biến đổi của khí hậu.

**** Số giờ nắng khu vực Tây Nguyên***

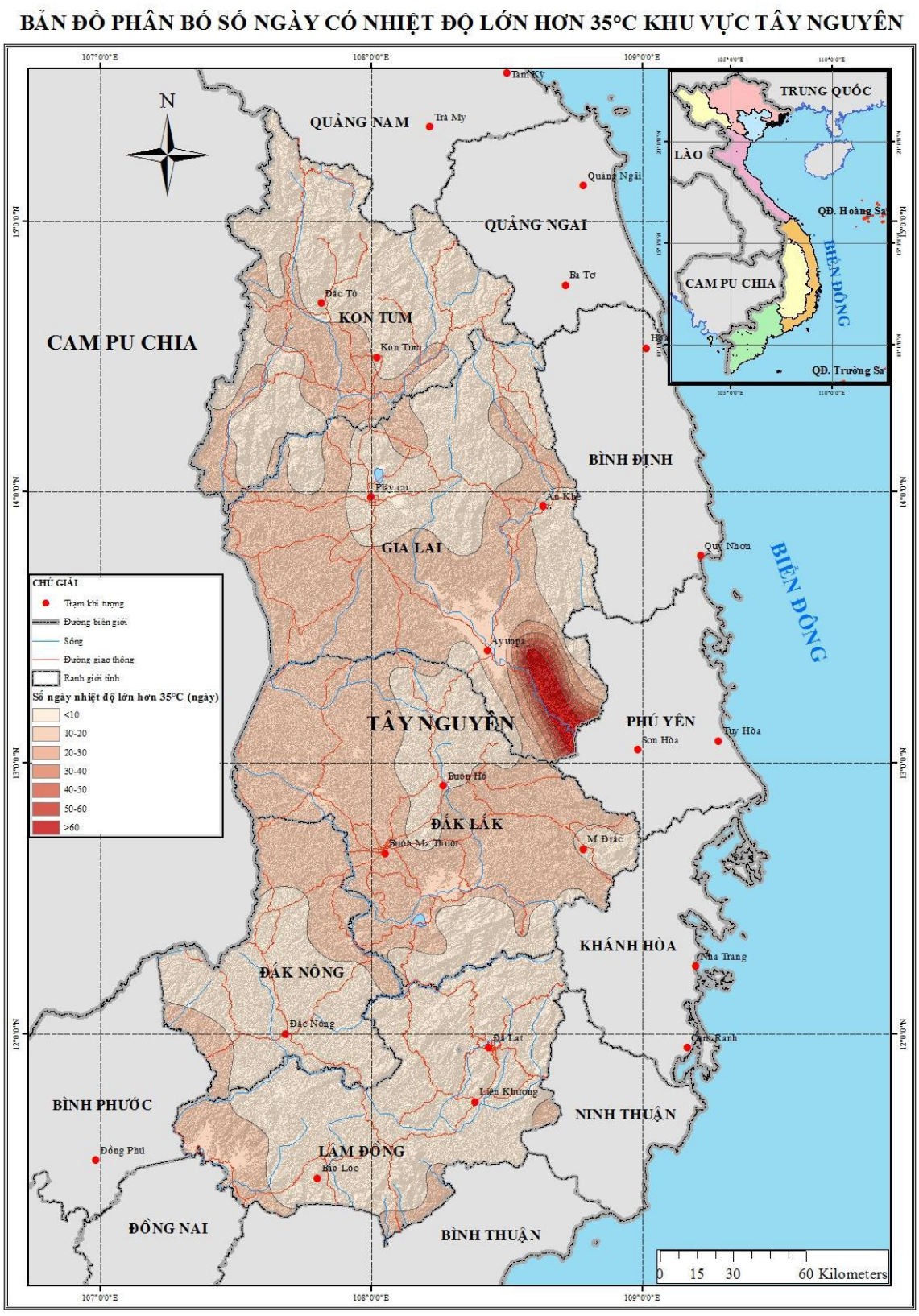
Được thừa hưởng nguồn năng lượng dồi dào từ mặt trời do vị trí địa lý khu vực Tây Nguyên nằm ở vùng vĩ độ thấp. Hàng năm số giờ nắng khu vực Tây Nguyên đạt từ 2000- 2500 giờ, tương đối đồng đều trên toàn khu vực. Số giờ nắng bị chi phối rất lớn bởi mùa mưa ở Tây Nguyên. Chẳng hạn, số giờ nắng bị suy giảm đi trong các tháng mùa mưa, tuy nhiên không xuống quá thấp mà vẫn đạt từ 120- 150 giờ/tháng.



Hình 3.6. Tổng giờ nắng tháng khu vực Tây Nguyên giai đoạn 2008-2018

3.2.2. Sóng nhiệt tại các tỉnh Tây Nguyên

Vùng khí hậu này bao gồm chuỗi cao nguyên núi cao phía bắc và tây bắc Tây Nguyên với núi Ngọc Lĩnh, cao nguyên Kon- Plông, cao nguyên Kon- Hà-Nừng và phần lớn diện tích cao nguyên Playcu. Độ cao địa hình từ 750m trở lên đến khoảng 2000m. Chỉ tiêu nhiệt độ vùng là ΣT(Năm): 6500- 80000C, tương đương với nhiệt độ trung bình từ 18- 22^{0}C mang đặc điểm vùng khí hậu nhiệt đới núi cao (hay á đới); - Hầu như khu vực này không có thời tiết vượt ngưỡng nắng nóng. Tuy nhiên, số ngày có nhiệt độ xuống thấp Tm >= 15^{0}C tương đối nhiều trung bình 47 ngày trong năm, bắt đầu từ tháng XI kéo dài đến tháng III năm sau, cao điểm là tháng I trung bình 16 ngày/tháng; Số ngày có nhiệt độ xuống thấp Tm >= 13^{0}C là 16 ngày, phân bố thời gian tượng tự số ngày có nhiệt độ Tm >= 15^{0}C .



Hình 3.7. Bản đồ phân bố số ngày có nhiệt độ lớn hơn 35^0C khu vực Tây Nguyên

Chiếm phần lớn diện tích Tây Nguyên bao gồm từ vùng trũng lòng hồ Yaly, toàn bộ chuỗi liên tiếp cao nguyên Gia Lai- Đắk Lắk- Đắk Nông, phía đông cao nguyên Đà Lạt. Chủ yếu phần diện tích có độ cao địa hình < 750m và xen kẽ một ít khu vực núi cao > 750m. Số ngày có nhiệt độ Tx >= 35^0C không lớn và phân bố không đồng đều nhiều nhất khoảng 10- 12 ngày trong năm, chỉ xuất hiện ít trong khoảng từ tháng III- V hàng năm. Tuy nhiên, số ngày có nhiệt độ Tm >= 15^0C tương đối nhiều từ 23- 58 ngày trong năm, bắt đầu từ tháng XI kéo dài đến tháng III hàng năm cao điểm là tháng I trung bình từ 9- 20 ngày/tháng; Số ngày có nhiệt độ Tm >= 13^0C từ 5- 30 ngày, phân bố thời gian tượng tự số ngày có nhiệt độ Tm >= 15^0C. Tổng số giờ nắng từ 2059- 2495 giờ trong năm, tháng thấp nhất từ 92- 110 giờ, tháng cao nhất 275- 285 giờ tập trung trong tháng III và IV. Tổng lượng bốc hơi từ 925- 1542mm, tháng có lượng thấp nhất 43- 48mm, tháng cao nhất khoảng từ 158- 206mm.

3.3. MÔ HÌNH BỆNH TẬT CỘNG ĐỒNG VÙNG BIÊN GIỚI TÂY NGUYÊN

3.3.1. Kết quả điều tra một số đặc điểm cơ cấu bệnh của cộng đồng dân cư 28 xã biên giới Tây Nguyên

Bảng 3.2. Tỷ lệ hộ gia đình có người mắc bệnh trong tháng

Chỉ số	Tỉnh				Chung 4 tỉnh
	Đắk Lắk	Đắk Nông	Gia Lai	Kon Tum	
Số hộ điều tra	240	420	420	600	1680
Số hộ có người mắc bệnh	69	124	130	156	479
Tỷ lệ hộ có người mắc bệnh (%)	28,75	29,52	30,95	26	28,51
p	>0,05				

Tỷ lệ hộ gia đình có ít nhất 1 người mắc bệnh trong tháng qua trung bình của Tây Nguyên là 28,51%. Tại 4 tỉnh điều tra, tỷ lệ mắc bệnh cao nhất ở Gia Lai (30,95%), tỉnh có tỷ lệ thấp nhất là Kon Tum (26%), sự khác nhau không có ý nghĩa thống kê (p>0,05).

Bảng 3.3. Số người mắc bệnh trong hộ gia đình trong tháng (%)

Số người	Tỉnh				Chung 4 tỉnh (n=479)
	Đắk Lắk (n=69)	Đắk Nông (n=124)	Gia Lai (n=130)	Kon Tum (n=156)	
1 người	37,68	40,32	55,38	44,23	45,30
2 người	53,62	48,39	37,69	48,08	46,14
≥ 3 người	8,70	11,29	6,93	7,69	8,56

Phân tích số người mắc bệnh trong hộ gia đình tháng qua cho thấy phần lớn là hộ gia đình có 1-2 người mắc, chiếm 91,44%; chỉ có 8,56% hộ gia đình trong tháng qua có từ 3 người mắc trở lên.

Bảng 3.4. Tỷ lệ mắc bệnh trong tháng theo nhóm tuổi (%)

Nhóm tuổi	Tỉnh				Chung 4 tỉnh (n=782)
	Đắk Lắk (n=118)	Đắk Nông (n=212)	Gia Lai (n=197)	Kon Tum (n=255)	
< 10	36,44	34,91	35,53	37,65	36,19
10 - 19	15,25	18,40	16,24	16,86	16,88
20 - 29	7,63	5,19	7,11	3,92	5,63
30 -39	5,93	5,66	6,60	6,27	6,14
40 - 49	4,24	7,07	9,14	5,10	6,52
50 - 59	16,10	12,73	11,17	12,94	12,91
≥60	14,41	16,04	14,21	17,26	15,73

Phân tích tỷ lệ mắc bệnh trong tháng qua theo nhóm tuổi ở cả cộng đồng cho thấy tỷ lệ cao nhất ở nhóm trẻ em dưới 10 tuổi, chiếm 36,19% và ở nhóm 10 - 19 tuổi là 16,88%. Ở nhóm người già trên 60 tuổi là 15,73%.

Bảng 3.5. Phân bố số mắc bệnh trong vòng 4 tuần theo một số đặc điểm cá nhân (%)

Chỉ số		Tỉnh				Chung 4 tỉnh (n=782)
		Đắk Lắk (n=118)	Đắk Nông (n=212)	Gia Lai (n=197)	Kon Tum (n=255)	
Giới	Nữ	53,39	53,77	54,31	51,76	53,20
	Nam	46,61	46,23	45,69	48,24	46,80
Dân tộc	Kinh	25,42	20,75	34,52	28,89	26,47
	Jrai	28,81	26,89	23,86	29,78	26,21
	Ba Na	20,34	15,09	21,83	43,11	25,06
	Ê đê	15,25	31,60	12,18	9,33	16,62
	Khác	10,17	5,66	7,61	2,22	5,63
	Biết đọc, biết viết	29,66	21,23	18,78	13,78	18,93

Chỉ số		Tỉnh				Chung 4 tỉnh (n=782)
		Đắk Lắk (n=118)	Đắk Nông (n=212)	Gia Lai (n=197)	Kon Tum (n=255)	
Trình độ văn hóa	Tiểu học	25,42	23,58	25,89	28,00	24,81
	THCS	29,66	26,89	28,93	33,33	28,64
	THPT	12,71	25,00	23,86	34,67	24,68
	Đại học	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Không biết chữ	2,54	3,30	2,54	3,56	2,94
Nghề nghiệp	Công chức	12,71	9,91	11,17	15,56	11,89
	Buôn bán	16,10	11,79	15,23	12,44	13,04
	Công nhân	10,17	12,74	10,15	8,44	9,97
	Làm ruộng	55,08	60,38	55,84	71,11	59,21
	Nội trợ	1,69	1,89	3,05	0,89	1,79
	Khác	4,24	3,30	4,57	4,89	4,09

Tỷ lệ ốm của nữ giới cao hơn nam giới. Tỷ lệ ốm của nữ chiếm 53,20%, của nam giới chiếm 46,80% số ca ốm trong vòng 4 tuần trước điều tra.

Số người ốm tập trung nhiều ở cộng đồng dân tộc Kinh (26,47%), Jrai (26,21%) và Ba Na (25,06%). Đây cũng là những nhóm dân tộc chủ yếu sinh sống tại khu vực biên giới Tây Nguyên.

Phân tích sự phân bố số mắc bệnh trong vòng 4 tuần theo trình độ học vấn cho thấy, không có sự khác nhau nhiều về tỷ lệ mắc bệnh giữa các nhóm có trình độ học vấn khác nhau.

Phân tích sự phân bố số mắc bệnh trong vòng 4 tuần theo nghề nghiệp cho thấy, số lượng người ốm tập trung chủ yếu ở nhóm nghề làm ruộng. Đây cũng là nhóm nghề chủ yếu của các đối tượng được điều tra.

Bảng 3.6. 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

Nhóm bệnh	Tỉnh				Chung 4 tỉnh (n=1680)
	Đắk Lắk (n=240)	Đắk Nông (420)	Gia Lai (n=420)	Kon Tum (n=600)	
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 3.7. Số người mắc bệnh mạn tính trong hộ gia đình (%)

Số người	Tỉnh				Chung 4 tỉnh (n=413)
	Đắk Lắk (n=61)	Đắk Nông (n=108)	Gia Lai (n=119)	Kon Tum (n=125)	
1 người	68,85	75,00	82,35	85,60	79,42
2 người	26,23	18,52	13,45	12,00	16,22
≥3 người	4,92	6,48	4,20	2,40	4,36

Trong số những gia đình có người mắc bệnh mạn tính thì tỷ lệ hộ có 1 người bệnh chiếm đa số (79,42%), hộ có 2 người chiếm tỷ lệ 16,22%, số hộ có từ 3 người mắc bệnh mạn tính trở lên chỉ chiếm tỷ lệ thấp (4,36%).

Bảng 3.8. 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

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)	
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 3.9. Phân bố tỷ lệ người mắc bệnh 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.

Bảng 3.10. Phân bố tỷ lệ người mắc bệnh mạn tính đã được điều trị (%)

Loại bệnh điều trị	Tỉnh				Chung 4 tỉnh (n=516)
	Đắk Lắk (n=83)	Đắk Nông (n=142)	Gia Lai (n=145)	Kon Tum (n=146)	
Tim mạch	1,20	0,0	0,69	0,68	0,58
Xương, khớp	4,82	7,04	11,03	5,48	7,36
Dạ dày	7,23	9,86	13,79	8,22	10,08

Loại bệnh điều trị	Tỉnh				Chung 4 tỉnh (n=516)
	Đắk Lắk (n=83)	Đắk Nông (n=142)	Gia Lai (n=145)	Kon Tum (n=146)	
Gan mật	1,20	2,11	4,14	1,37	2,33
Đại tràng	2,41	2,82	4,14	4,11	3,49
PQ mạn	0,0	4,93	6,21	3,42	4,07
Hen	4,82	1,41	0,69	2,74	2,13
Thần kinh	3,61	2,82	3,45	5,48	3,88
Tâm thần	1,20	1,41	2,07	1,37	1,55
Ngoài da	1,20	7,75	3,45	8,90	5,81
Thận - Tiết niệu	2,41	4,93	8,28	8,22	6,40
Nội tiết	7,23	3,52	4,14	4,79	4,65
Khác	6,02	7,75	4,14	5,48	5,81

Trong số các bệnh mạn tính đã được điều trị thì nhóm bệnh xương khớp và dạ dày chiếm tỷ lệ cao (7,36% và 10,08%). Tỷ lệ phải điều trị thấp hơn là các bệnh thận, tiết niệu và ngoài da (6,40% và 5,81%). Các bệnh khác có tỷ lệ phải điều trị thấp hơn, ví dụ các bệnh tim mạch, bệnh gan mật (từ 0,58 đến 2,33%).

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

*** Tỷ suất tử vong khu vực biên giới Tây Nguyên**

Bảng 3.11. 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‰).

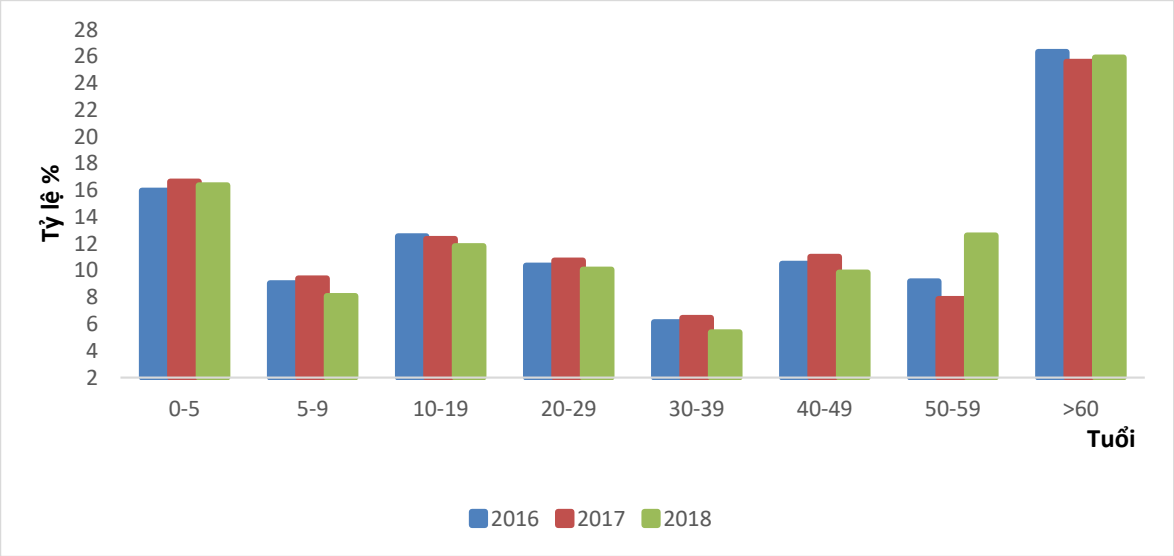
Bảng 3.12. Tỷ suất tử vong ở trẻ em từ 0 - < 5 tuổi trong 3 năm (2016 - 2018)

Năm	Tỷ suất ‰

2016	39,20
2017	37,80
2018	40,10

Tỷ suất tử vong ở trẻ em từ 0 - < 5 tuổi trong 3 năm (2016 - 2018) tại khu vực biên giới Tây Nguyên là tương đối cao từ 37,80-40,10‰. Năm 2018 có tỷ suất tử vong trẻ em từ 0 - < 5 tuổi là 40,10‰.

*** Phân bố tỷ lệ tử vong theo nhóm tuổi**



Hình 3.8. Hình tỷ lệ tử vong theo nhóm tuổi trong 3 năm 2016 đến 2018

Tỷ lệ tử vong cao hơn ở nhóm tuổi >50 tuổi và <5 tuổi. Số ca tử vong ở các nhóm tuổi 10-49 tuổi không có sự khác biệt lớn.

*** Nguyên nhân tử vong**

Bảng 3.13. 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.

Bảng 3.14. Phân bố nguyên nhân tử vong người lớn theo nhóm bệnh (phân loại theo ICD - 10)

TT	Nhóm bệnh và mã số	Nam		Nữ		Chung	
		n	%	n	%	n	%
1	Nhiễm khuẩn (A00.0 - B99.0)	41	2,74	51	2,98	92	2,87
2	Khối u (C00.0 - C97.9)	358	23,93	412	24,08	770	24,01
3	Bệnh máu (D50.0 - D89.9)	18	1,20	20	1,17	38	1,18
4	Nội tiết, dinh dưỡng (E00.0 - 90.0)	21	1,40	17	0,99	38	1,18
5	Tâm thần (F00.0 - F99.0)	4	0,27	15	0,88	19	0,59
6	Thần kinh (G00.0 - G99.8)	30	2,01	39	2,28	69	2,15
7	Mắt (H00.0 - H59.9)	0	0	0	0,0	0	0,0
8	Tai (H60.0 - H95.9)	0	0	0	0,0	0	0,0
9	Hệ tuần hoàn (I00.0 - I99.0)	304	20,32	342	19,99	646	20,14
10	Hô hấp (J00.0 - J99.8)	160	10,70	189	11,05	349	10,88
11	Tiêu hóa (K00.0 - K93.8)	129	8,62	152	8,88	281	8,76
12	Bệnh da (L00.0 - L99.8)	9	0,60	11	0,64	20	0,62
13	Cơ, xương khớp (M00.0 - M99.9)	5	0,33	10	0,58	15	0,47
14	Tiết niệu, sinh dục (N00.0 - N99.9)	31	2,07	33	1,93	64	2,00
15	Chửa, đẻ (O 00.0 - O99.8)	0	0	8	0,47	8	0,25
16	Chu sinh (P00.0 - P96.9)	0	0	0	0	0	0,0
17	Dị tật (Q00.0 - Q99.9)	14	0,94	9	0,53	23	0,72
18	Không phân loại (R00.0 - R99.0)	177	11,83	178	10,40	355	11,07
19	Chấn thương, ngộ độc (S00.0 - T98.3)	195	13,03	225	13,15	420	13,10
20	Nguyên nhân bên ngoài (V00.0 - Y98.0)	0	0	0	0	0	0,0
21	Tiếp xúc với cơ quan y tế (Z00.0 - Z99.9)	0	0	0	0	0	0,0
Tổng số		**1496**	**46,65**	**1171**	**53,35**	**3207**	**100**

Nguyên nhân tử vong hàng đầu ở người lớn là khối u, tiếp đến là các bệnh lý thuộc hệ tuần hoàn, tử vong do tai nạn, nhóm các triệu chứng không phân loại và bệnh lý đường hô hấp.

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

3.3.3.1. Kết quả phân loại mô hình bệnh tật theo theo nhóm tuổi

Bảng 3.15. Nhóm Sơ sinh (n=51.970)

Tên bệnh	Trẻ trai (n=26.435)		Trẻ gái (n= 25.535)	
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %
Đẻ non	1.379	5,20	1.667	6,53
Viêm phổi	16.816	63,38	15.556	60,92
Rối loạn tiêu hóa	0	0,00	1.099	4,30
Nhiễm khuẩn sơ sinh	1.038	3,91	0	0,00
Viêm đường hô hấp trên	1.748	6,59	1.121	4,39

Nhóm sơ sinh, các bệnh gặp nhiều ở cả trẻ nam và nữ là đẻ non, đẻ ngạt, viêm phổi, suy dinh dưỡng bào thai. Tỷ lệ mắc các bệnh này không có sự khác biệt nhiều giữa trẻ nam và trẻ nữ nhưng gặp nhiều hơn ở bệnh viện tuyến tỉnh.

Bảng 3.16. Nhóm 1 tháng - 12 tháng (n= 51.991)

Tên bệnh	Trẻ trai (n=26.634)		Trẻ gái (n= 25.357)	
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %
Ỉa chảy cấp	4479	16,82	4645	18,32
Sốt CRNN	1837	6,90	2186	8,62
VĐHH trên	1276	4,79	1368	5,39
Viêm phổi	13296	49,92	11586	45,69
Viêm tiểu PQ	1388	5,21	1012	3,99

Nhóm 1-12 tháng, tỷ lệ mắc các bệnh tương đều đều nhau giữa trẻ nam và trẻ nữ. Các bệnh hay gặp chủ yếu là bệnh về đường hô hấp và bệnh về đường tiêu hóa.

Bảng 3.17. Nhóm > 12 tháng - 60 tháng (n=161.889)

Tên bệnh	Nam (n= 81.967)		Nữ (n = 79.922)	
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %
Giun	5098	6,22	5051	6,32

Ỉa chảy cấp	6689	8,16	7521	9,41
Sốt CRNN	11918	14,54	13882	17,37
Viêm họng	7066	8,62	4588	5,74
Viêm phổi	13557	16,54	20236	25,32

Nhóm tuổi >12 tháng – 60 tháng, tỷ lệ mắc bệnh tương đương giữa trẻ nam và trẻ nữ và gặp nhiều hơn ở bệnh viện tuyến huyện. Các bệnh gặp nhiều là bệnh về nhiễm khuẩn.

Bảng 3.18. Nhóm > 5 tuổi – 10 tuổi (n= 53.177)

Tên bệnh	Nam (n= 27.112)		Nữ (n = 26.065)	
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %
Chấn thương	4181	15,42	1934	7,42
Giun	3245	11,97	4285	16,44
Sốt CRNN	3346	12,34	4290	16,46
VCTC	1562	5,76	0	0,00
Viêm họng	2042	7,53	0	0,00
Viêm phổi	0	0,00	2302	8,83

Nhóm tuổi >5 tuổi – 10 tuổi, tỷ lệ mắc bệnh cao hơn ở trẻ gái. Tỷ lệ mắc cũng cao hơn ở bệnh viện tuyến huyện. Tỷ lệ mắc cao chủ yếu là các bệnh do nhiễm khuẩn.

Bảng 3.19. Nhóm > 10 tuổi – 15 tuổi (n= 67.973)

Tên bệnh	Nam (n= 33.998)		Nữ (n = 33.975)	
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %
Chấn thương	5899	17,35	2531	7,45
Giun	5419	15,94	4913	14,46
Sốt CRNN	2536	7,46	5619	16,54
Thấp tim	0	0,00	1274	3,75
Viêm A mạn, V.A.	0	0,00	1485	4,37
Viêm họng	1965	5,78	0	0,00
Viêm ruột thừa	1336	3,93	0	0,00

Nhóm tuổi >10 tuổi – 15 tuổi, trẻ nam hay mắc các bệnh chấn thương, nhiễm ký sinh trùng đường ruột. Trẻ gái hay mắc các bệnh sốt và nhiễm ký sinh trùng đường ruột.

Bảng 3.20. Nhóm >15 tuổi - 20 tuổi (n= 70.977)

Tên bệnh	Nam (n= 36.488)		Nữ (n = 34.489)	
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %
Cơn đau quặn thận	1584	4,34	0	0,00
Chấn thương	12928	35,43	3390	9,83
Giun	0	0,00	1421	4,12

Nhiễm Giun	2248	6,16	0	0,00
Sảy thai	0	0,00	1604	4,65
Sốt CRNN	2463	6,75	1442	4,18
Viêm ruột thừa	1591	4,36	0	0,00

Nhóm tuổi >15-20 tuổi, trẻ nam hay mắc bệnh như chấn thương, nhiễm khuẩn tiêu hóa, hô hấp. Trẻ nữ hay mắc các bệnh như sảy thai, đẻ can thiệp.

Bảng 3.21. Nhóm >20 tuổi - 30 tuổi (n= 81.239)

Tên bệnh	Nam (n= 39.325)		Nữ (n = 41.914)	
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %
Động thai	0	0,00	1572	3,75
Đẻ can thiệp khác	0	0,00	21741	51,87
Cơn đau quặn thận	1825	4,64	0	0,00
Chấn thương	15899	40,43	1358	3,24
Mổ đẻ	0	0,00	2745	6,55
Nhiễm Giun	1404	3,57	0	0,00
Sảy thai	0		2062	4,92
Sốt CRNN	2328	5,92	0	0,00
Viêm ruột thừa	1235	3,14	0	0,00

Nhóm tuổi >20 – 30 tuổi, phụ nữ hay mắc các bệnh như đẻ can thiệp. Nam giới hay mắc các bệnh chấn thương.

Bảng 3.22. Nhóm >30 tuổi - 40 tuổi (n = 66.889)

Tên bệnh	Nam (n= 35.764)		Nữ (n = 31.125)	
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %
Cơn đau quặn thận	1309	3,66	0	0,00
Chấn thương	11137	31,14	2011	6,46
Mổ đẻ	0	0,00	1426	4,58
Nhiễm Giun	1155	3,23	0	0,00
Sảy thai	0	0,00	1475	4,74
Sốt CRNN	2561	7,16	1696	5,45
Viêm loét DD-TT	1413	3,95	0	0,00

Nhóm tuổi >30 – 40 tuổi, nam giới hay mắc các bệnh chấn thương. Phụ nữ hay mắc các bệnh như đẻ can thiệp.

Bảng 3.23. Nhóm > 40 tuổi - 50 tuổi (n = 86.271)

Tên bệnh	Nam (n= 41.619)		Nữ (n = 44.652)	
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %
Đau lưng	1519	3,65	2885	6,46

Cơn đau quặn thận	1723	4,14	1907	4,27
Chấn thương	8844	21,25	3273	7,33
Sốt CRNN	2526	6,07	4840	10,84
Thiếu máu não	0	0,00	1585	3,55
Viêm loét DD-TT	2006	4,82	0	0,00

Nhóm > 40 tuổi - 50 tuổi, nam giới hay mắc các bệnh chấn thương, Viêm loét DD-TT. Phụ nữ hay mắc các bệnh như đẻ can thiệp, Sốt CRNN, Đau lưng.

Bảng 3.24. Nhóm > 50 tuổi - 60 tuổi (n= 117.636)

Tên bệnh	Nam (n= 56.964)		Nữ (n = 60.672)	
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %
Cao huyết áp	2643	4,64	2627	4,33
Chấn thương	5713	10,03	3367	5,55
Sốt CRNN	3452	6,06	6280	10,35
Đau lưng	3942	6,92	2955	4,87
Viêm giác mạc	0	0,00	2657	4,38

Nhóm > 50 tuổi - 60 tuổi, nam giới hay mắc các bệnh chấn thương, Viêm loét DD-TT. Phụ nữ hay mắc các bệnh như U xơ tử cung, Sốt CRNN, Cao huyết áp.

Bảng 3.25. Nhóm > 60 tuổi (n = 156.462)

Tên bệnh	Nam (n= 73.680)		Nữ (n = 82.782)	
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %
Đau lưng	0		4338	5,24
Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính	4973	6,75	0	
Chấn thương	5504	7,47	4743	5,73
Sốt CRNN	0		6084	7,35
Cao huyết áp	5025	6,82	6474	7,82
Viêm phế quản	5489	7,45	3676	4,44

Nhóm > 60 tuổi, nam giới hay mắc các bệnh U xơ TTL, Cao huyết áp, Viêm loét DD-TT. Phụ nữ hay mắc bệnh Cao huyết áp, Đục TTT, Đau lưng.

Bảng 3.26. Một số bệnh thường gặp (n =966.474)

Tên bệnh	Số lượng	Tỷ lệ %
Chấn thương nội sọ	70359	7,28
VT nông đầu	307145	31,78
VT nông nhiều nơi	80121	8,29

Các bệnh khác	508849	52,65

Một số bệnh thường gặp ở bệnh viện tuyến huyện là: Chấn thương nội sọ, VT nông đầu, VT nông nhiều nơi.

3.3.3.2. Kết quả điều tra mô hình bệnh tật xếp theo Chương phân loại quốc tế ICD-10

Bảng 3.27. 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

**** Mô hình bệnh tật nhất theo từng bệnh (theo ICD10)***

Bảng 3.28. Chương I: Bệnh nhiễm khuẩn và ký sinh vật

Tên bệnh	Kết quả phân loại (n = 79.068)	
	Số lượng	Tỷ lệ %
Bệnh giun	29769	37,65
Lao hô hấp	1668	2,11
Lỵ trực trùng	6681	8,45
ỉa chảy cấp	27057	34,22
Viêm gan virut	1676	2,12
Các bệnh khác	12216	15,45

Bảng 3.29. Chương II: Khối u

Tên bệnh	Kết quả phân loại (n=62.920)	
	Số lượng	Tỷ lệ %
K phổi	6204	9,86
U cơ trơn TC	7450	11,84
U lành mắt	6751	10,73
U mô liên kết	9954	15,82
U mỡ	3844	6,11
Các bệnh khác	28717	45,64

Bảng 3.30. Chương III: Bệnh máu, cơ quan tạo máu và một số loạn liên quan cơ chế miễn dịch

Tên bệnh	Kết quả phân loại (n=17.787)	
	Số lượng	Tỷ lệ %
Ban xuất huyết	6279	35,3
Huyết tán	1046	5,88
Thiếu máu	5233	29,42
Thiếu máu bất sản	1058	5,95
Các bệnh khác	4171	23,45

Bảng 3.31. Chương IV: Bệnh nội tiết, dinh dưỡng và chuyển hoá

Tên bệnh	Kết quả phân loại (n=18.449)	
	Số lượng	Tỷ lệ %
Đái tháo đường	3729	20,21
Bướu lành giáp	3221	17,46
Rối loạn điện giải	9442	51,18
Các bệnh khác	2057	11,15

Bảng 3.32. Chương V: Rối loạn tâm thần và hành vi

Tên bệnh	Kết quả phân loại (n=12.949)	
	Số lượng	Tỷ lệ %
Rối loạn phân ly	8006	61,83
Rối loạn tâm thần	1858	14,35
Các bệnh khác	3084	23,82

Bảng 3.33. Chương VI: Bệnh hệ thần kinh

Tên bệnh	Kết quả phân loại (n=36.146)	
	Số lượng	Tỷ lệ %
Đau dây TK chi	4786	13,24
Động kinh	5476	15,15
Cơn thiếu máu não	19273	53,32
Liệt nửa người	2375	6,57
Các bệnh khác	4236	11,72

Bảng 3.34. Chương VII: Bệnh mắt và phần phụ

Tên bệnh	Kết quả phân loại (n=50.055)	
	Số lượng	Tỷ lệ %
Mộng	6377	12,74
Quặm	9886	19,75
Viêm giác mạc	16078	32,12
Viêm kết mạc	3334	6,66
XH tiền phòng	3113	6,22
Các bệnh khác	11267	22,51

Bảng 3.35. Chương VIII: Bệnh tai và xương chũm

Tên bệnh	Kết quả phân loại (n=18.962)	
	Số lượng	Tỷ lệ %
Rối loạn tiền đình	4081	21,52
Viêm tai giữa	4464	23,54
Viêm tai xương chũm	5160	27,21
Các bệnh khác	5258	27,73

Bảng 3.36. Chương IX: Bệnh hệ tuần hoàn

Tên bệnh	Kết quả phân loại (n=36.112)	
	Số lượng	Tỷ lệ %
Cơn đau thắt ngực	2214	6,13
Cao huyết áp	12065	33,41
Loạn nhịp	2282	6,32
Suy tim	3665	10,15
TBMM não	5930	16,42
Các bệnh khác	9956	27,57

Bảng 3.37. Chương X: Bệnh hệ hô hấp

Tên bệnh	Kết quả phân loại (n=173.222)	
	Số lượng	Tỷ lệ %
Hen phế quản	11138	6,43
VĐHH trên	9077	5,24
Viêm họng	20995	12,12
Viêm phổi	80098	46,24
Viêm phế quản	21514	12,42
Các bệnh khác	30400	17,55

Bảng 3.38. Chương XI: Bệnh hệ tiêu hoá

Tên bệnh	Kết quả phân loại (n=100.286)	
	Số lượng	Tỷ lệ %
Rối loạn tiêu hóa	8755	8,73
Tắc ruột	16868	16,82
Viêm DD-TT	9286	9,26
Viêm ruột thừa cấp	17831	17,78
XHTH	8183	8,16
Các bệnh khác	39362	39,25

Bảng 3.39. Chương XII: Bệnh của da và mô dưới da

Tên bệnh	Kết quả phân loại (n=28.620)	
	Số lượng	Tỷ lệ %
Áp xe, nhọt	15896	55,54
Dị ứng	7513	26,25
Viêm hạch	4442	15,52
Các bệnh khác	770	2,69

Bảng 3.40. Chương XIII: Bệnh của hệ cơ - xương - khớp và mô liên kết

Tên bệnh	Kết quả phân loại (n=22.265)	
	Số lượng	Tỷ lệ %
Đau lưng	11181	50,22
Thoái hóa cột sống	1832	8,23
Viêm cơ	1481	6,65
Viêm khớp dạng thấp	2776	12,47
Viêm khớp khác	1407	6,32
Các bệnh khác	3587	16,11

Bảng 3.41. Chương XIV: Bệnh hệ Tiết niệu – Sinh dục

Tên bệnh	Kết quả phân loại (n=77.717)	
	Số lượng	Tỷ lệ %
Cơn đau quặn thận	25227	32,46
Sỏi thận, NQ	7476	9,62
Viêm cầu thận cấp	5938	7,64
Viêm phần phụ	5875	7,56
Viêm tiết niệu	7391	9,51
Các bệnh khác	25810	33,21

Bảng 3.42. Chương XV: Chửa, đẻ và sau đẻ

Tên bệnh	Kết quả phân loại (n=32.734)	
	Số lượng	Tỷ lệ %
Động thai	1774	5,42
Đẻ cần can thiệp	22069	67,42
Mổ đẻ	2756	8,42
Sảy thai tự nhiên	2753	8,41
Các bệnh khác	3381	10,33

Bảng 3.43. Chương XVI: Một số bệnh xuất phát trong thời kỳ chu sinh

Tên bệnh	Kết quả phân loại (n=13.275)	
	Số lượng	Tỷ lệ %
Đẻ non	4065	30,62
Nhiễm khuẩn sơ sinh	2301	17,33
Vàng da sơ sinh	2289	17,24
Các bệnh khác	4621	34,81

Bảng 3.44. Chương XVII: Dị tật, dị dạng bẩm sinh và bất thường của NST

Tên bệnh	Kết quả phân loại (n=33.209)	
	Số lượng	Tỷ lệ %
Đau đầu	1079	3,25
Đau bụng	777	2,34
Sốt CRNN	27637	83,22
Các bệnh khác	3716	11,19

Bảng 3.45. Chương XVIII: Triệu chứng, dấu hiệu bất thường

Tên bệnh	Kết quả phân loại (n=48.192)	
	Số lượng	Tỷ lệ %
Đau đầu	1851	3,84
Đau bụng	1263	2,62
Sốt CRNN	39623	82,22
Các bệnh khác	5455	11,32

Bảng 3.46. Chương XIX: Chấn thương, ngộ độc

Tên bệnh	Kết quả phân loại (n=58.548)	
	Số lượng	Tỷ lệ %
Báng	4204	7,18
Chấn thương	48905	83,53
Ngộ độc	5439	9,29

Bảng 3.47. Chương XX: Nguyên nhân bên ngoài của bệnh tật và tử vong

Tên bệnh	Kết quả phân loại (n=17.989)	
	Số lượng	Tỷ lệ %
Chết đuối và chìm	3684	20,48
Dị ứng kháng sinh	2731	15,18
Dị ứng thuốc khác	1702	9,46
Ong đốt	2742	15,24
Các bệnh khác	7131	39,64

Bảng 3.48. Chương XXI: Yếu tố ảnh hưởng đến tình trạng sức khỏe và tiếp xúc với dịch vụ y tế

Tên bệnh	Kết quả phân loại (n=27.969)	
	Số lượng	Tỷ lệ %
CS TD chỉnh hình	9876	35,31
CS TD ngoại khoa	8201	29,32
Các bệnh khác	9893	35,37

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

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.

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

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

3.4.1.1. 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 3.49. 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: p_{1-2}: 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 3.50. Tỷ lệ người có kháng thể kháng *O. tsutsugamushi* theo giới

Giới tính	Số mẫu xét nghiệm (n)	Số mẫu (+)	Tỷ lệ %	p
Nam (1)	796	87	10,93	p_{1-2}> 0,05
Nữ (2)	724	98	13,54	
Cộng	**1.520**	**185**	**12,17**	

Nhận xét:

Kết quả bảng trên cho thấy: Sự khác biệt về tỷ lệ mang kháng thể kháng *Orientia tsutsugamushi* giữa nam và nữ trong khu vực nghiên cứu không có ý nghĩa thống kê, p > 0,05.

Bảng 3.51. Tỷ lệ người có kháng thể kháng *O. tsutsugamushi* theo tuổi

Nhóm tuổi	Số mẫu xét nghiệm (n)	Số mẫu (+)	Tỷ lệ %	p
≤ 20 tuổi(1)	179	12	6,70	$p_{4-1,2,3,5,6,7}$ <0,05
21-30(2)	257	18	7,00	
31-40(3)	240	32	13,33	
41-50(4)	226	52	23,01	
51-60(5)	217	30	13,82	
61-70(6)	215	23	10,70	
>70 tuổi(7)	186	18	9,68	
Cộng	**1.520**	**185**	**12,17**	

Kết quả bảng trên cho thấy: Tỷ lệ người bị nhiễm *Orientia tsutsugamushi* cao nhất ở nhóm 41 - 50 tuổi (23,01%) trong khi tỷ lệ thấp nhất ở nhóm tuổi dưới 20 tuổi (6,7%). Khác biệt có ý nghĩa thống kê, p<0,05.

Bảng 3.52. Tỷ lệ người có kháng thể kháng *Orientia tsutsugamushi* theo dân tộc

Dân tộc	Mẫu xét nghiệm (n)	Số mẫu (+)	Tỷ lệ (%)	p
Dân tộc Ê Đê	420	63	15,00	p>0,05
Dân tộc Jarai	382	45	11,78	
Dân tộc Kinh	401	42	10,47	
Dân tộc khác	317	35	11,04	
Cộng	**1.520**	**185**	**12,17**	

Kết quả bảng trên cho thấy: Tỷ lệ người có kháng thể kháng *Orientia tsutsugamushi* ở nhóm dân tộc Ê Đê là 15%, cao hơn các nhóm dân tộc còn lại (10,47% - 11,74%) không có ý nghĩa thống kê, p> 0,05.

Bảng 3.53. 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	$p_{1,2,4,5\text{-}3}$< 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 3.54. 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	$p_{1\text{-}2}$> 0,05 $p_{2\text{-}3}$< 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 cảnhSavan 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.

3.4.1.2. Một số đặc điểm phân bố bệnh sốt mò

Kết quả thống kê hồi cứu hồ sơ bệnh án tại 4 bệnh viện đa khoa của 4 tỉnh Gia Lai, Đắk Nông, Đắk Lắk, Kon Tum trong 2 năm (từ 01/01/2017-31/12/2018) đã xác định được tổng số 230 bệnh nhân được chẩn đoán là sốt mò đáp ứng các tiêu chuẩn nghiên cứu. Kết quả phân tích đánh giá như sau:

**** Phân bố của bệnh nhân sốt mò và người có kháng thể kháng Orientia tsutsugamushi theo tỉnh***

Bảng 3.55. Phân bố của bệnh nhân sốt mò theo tỉnh

TT	Tỉnh	Bệnh nhân sốt mò		Kháng thể kháng *O. tsutsugamushi*	
		Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %
1	Gia Lai	69	30,00	55	29,73
2	Đắk Nông	48	20,87	39	21,08
3	Đắk Lắk	78	33,91	63	34,05
4	Kon Tum	35	15,22	28	15,14
	Cộng	**230**	**100,00**	**185**	**100,00**

Trong số 230 bệnh nhân tại 4 tỉnh: Số bệnh nhân sốt mò nhiều nhất là Đắk Lắk (chiếm 33,91%), tiếp theo là Gia Lai (30,00%), Đắk Nông (20,87%), thấp nhất là Kon Tum (15,22%). Trong khi đó, kết quả điều tra người có kháng thể kháng *Orientia tsutsugamushi*tại cộng đồng tương ứng tại 4 tỉnh là Đắk Lắk 34,05%, Gia Lai 29,73%, Đắk Nông21,08%và Kon Tum 15,14% trong tổng số trường hợp dương tính.

**** Phân bố của bệnh nhân sốt mò theo giới và tuổi***

Trong số 230 ca bệnh có 116 người là nam, chiếm 50,43%; 114 người là nữ, chiếm 49,57%.

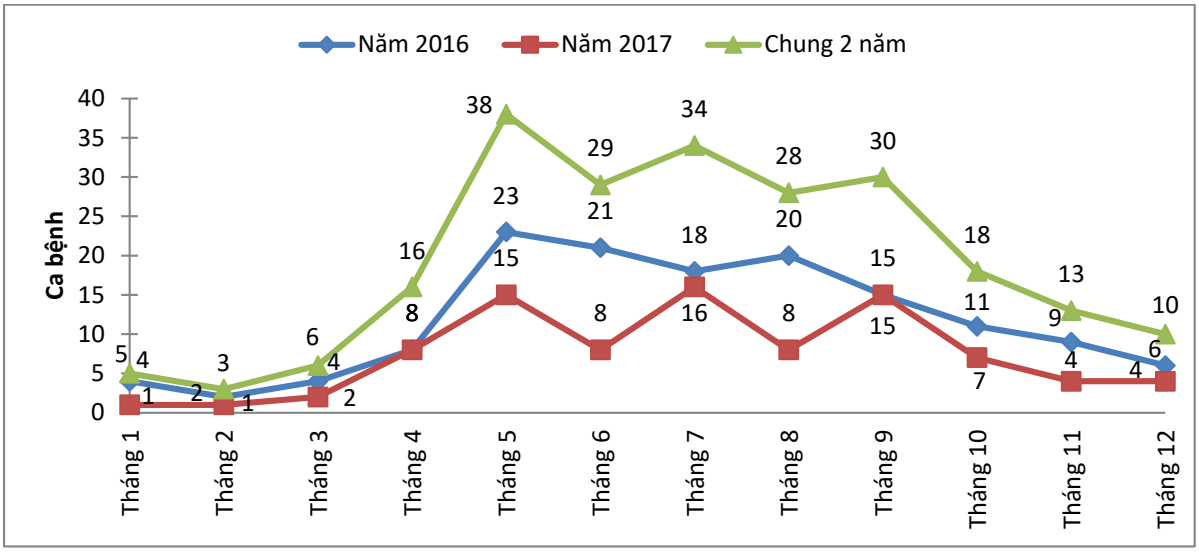
Bảng 3.56. Phân bố của bệnh nhân sốt mò theo tuổi

TT	Lứa tuổi	Số BN	Tỷ lệ %
1	≤ 20 tuổi	20	8,70
2	Từ 21 đến 30 tuổi	31	13,48
3	Từ 31 đến 40 tuổi	37	16,09
4	Từ 41 đến 50 tuổi	55	23,91
5	Từ 51 đến 60 tuổi	34	14,78
6	Từ 61 đến 70 tuổi	29	12,61
7	>70 tuổi	24	10,43
	Tổng cộng	**230**	**100,00**

Bệnh nhân sốt mò gặp rải rác ở tất cả các nhóm lứa tuổi. Trong đó, lứa tuổi có số bệnh nhân sốt mò cao nhất là 41-50 tuổi (23,91%).

Tuổi trung bình của các bệnh nhân nghiên cứu là 46,5 ± 18,5. Bệnh nhân ít tuổi nhất là 10 tuổi, nhiều tuổi nhất là 85 tuổi; có 6 bệnh nhân là trẻ em ≤15 tuổi, chiếm 2,61%.

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



Hình 3.9. Phân bố của bệnh nhân sốt mò theo tháng

Nhận xét:

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.

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

Tại 4 tỉnh nghiên cứu đã bẫy được 1.707 con chuột, trong đó có 703 con bắt bằng bẫy trong nhà và 1.004 con bằng bẫy ngoài nhà. Kết quả định loại chuột,

ấu trùng mò, xét nghiệm phát hiện kháng thể kháng *Orientia tsutsugamushi* trên chuột được trình bày bằng các bảng, hình sau:

Bảng 3.57. Số lượng và loài chuột điều tra tại các điểm nghiên cứu

TT	Tên loài chuột	Số lượng chuột (con)							
		Gia Lai		Đắk Nông		Đắk Lắk		Kon Tum	
		TN	NN	TN	NN	TN	NN	TN	NN
1	Chuột nhắt	152	0	153	0	185	0	157	0
2	Chuột rừng	0	93	0	32	0	185	0	34
3	Chuột mốc	0	0	0	272	0	0	0	88
4	Chuột đất bé	0	62	0	0	56	238	0	0
5	Số lượng chuột theo vị trí bẫy	152	155	153	304	241	423	157	122
6	Tổng số chuột	307		457		664		279	

Ghi chú: TN: Trong nhà; NN: Ngoài nhà

Nhận xét:

Kết quả bảng trên cho thấy. Số lượng chuột bẫy được sau 10 đêm đặt bẫy tại Gia Lai là 307 con, tại Đắk Nông là 457 con, tại Đắk Lắk là 664 con và tại Kon Tum là 279 con.

Bảng 3.58. Mật độ chuột tại các điểm nghiên cứu

TT	Tên loài chuột	Mật độ chuột (con/100 bẫy đêm)							
		Gia Lai		Đắk Nông		Đắk Lắk		Kon Tum	
		TN	NN	TN	NN	TN	NN	TN	NN
1	Chuột nhắt	7,60	0,00	7,65	0,00	9,25	0,00	7,85	0,00
2	Chuột rừng	0,00	4,65	0,00	1,60	0,00	9,25	0,00	1,70
3	Chuột mốc	0,00	0,00	0,00	13,60	0,00	0,00	0,00	4,40
4	Chuột đất bé	0,00	3,10	0,00	0,00	2,80	11,90	0,00	0,00
5	Mật độ chuột theo vị trí bẫy	7,60	7,75	7,65	15,20	12,05	21,15	7,85	6,10
6	Mật độ chuột ở từng điểm	7,68		11,43		16,60		6,98	

Ghi chú: TN: Trong nhà, NN: Ngoài nhà

Kết quả bảng trên cho thấy thành phần loài và mật độ chuột thu thập đượcđều khác nhau ở các điểm, các sinh cảnh khác nhau.

Tại Gia Lai thu được 3 loài chuột gồm chuột nhắt (*Rattus exuians*), chuột

rừng *(R. rattus)* và chuột đất bé *(B. Salivei)*. Mật độ chung các loài chuột ở Gia Lai là 7,68 (trong nhà là 7,60; ở ngoài nhà là 7,75).

Tại Đắk Nông thu được 3 loài chuột gồm chuột nhắt (*Rattus exuians*), chuột rừng *(R. rattus)*và chuột mốc *(R. (Ber.) bowersi)*. Mật độ chung các loài chuột ở Đắk Nông 11,43 (trong nhà là 7,65 và ngoài nhà là 15,20).

Tại Đắk Lắk thu được 3 loài chuột gồm chuột nhắt (*Rattus exuians*), chuột rừng *(R. rattus)* và chuột đất bé *(B. Salivei)*. Mật độ chung các loài chuột ở Đắk Lắk là 16,60 (trong nhà là 12,05; ở ngoài nhà là 21,15).

Tại Kon Tum thu được 3 loài chuột gồm chuột nhắt (*Rattus exuians*), chuột rừng *(R. rattus)* và chuột mốc *(R. (Ber.) bowersi)*. Mật độ chung các loài chuột ở Kon Tum 6,98 (trong nhà là 7,85 và ngoài nhà là 6,10).

Bảng 3.59. 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 3.60. Định loại mò trên chuột tại các điểm nghiên cứu

TT	Tên loài chuột	Điểm nghiên cứu			
		Gia Lai	Đắk Nông	Đắk Lắk	Kon Tum
1	Chuột nhắt(1)	*L (L.) deliense*	*A.(L.) indica* *G.(W.) ewingi*	*L (L.) deliense*	*A.(L.) indica* *G.(W.) ewingi*
2	Chuột rừng(2)	*A.(L.) indica* *G.(W.) lupella*	-	*A.(L.) indica* *G.(W.) ewingi*	*G.(W.) lupella*
3	Chuột mốc(2)	-	*L (L.) deliense* *G.(W.) lupella* *A.(L.) indica*	-	*L (L.) deliense* *A.(L.) indica*
4	Chuột đất bé(2)	*A.(L.) indica* *G.(W.) ewingi*	-	*A.(L.) indica* *G.(W.) lupella*	-

Ghi chú: (1)Trong nhà; (2)Ngoài nương rẫy

Kết quả bảng trên cho thấy: Chuột ở các điểm nghiên cứu nhiễm từ 1 đến 3 loài mò, trong đó có 2 loài mò có vai trò truyền bệnh sốt mò là *L (L.) deliense*và*A.(L.) indica*. Loài chuột mốc ở Đắk Nông và Kon Tum nhiễm cả 2 loài mò*L (L.) deliense* và *A.(L.) indica*.

Bảng 3.61. 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	*Ascoschoengastia (Laurentella) indica*	70,90	51,62	66,46	55,56
2	*Garliepia (Walchia) ewingi*	3,73	1,81	8,15	5,56
3	*G. (W.) lupella*	23,88	23,47	20,38	20,37
4	*Leptotrombidium (Lep.) deliense*	1,49	23,10	5,02	18,52

Nhận xét:

Tại 4 tỉnh khảo sát đềuthu 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 3.62. Kết quả xét nghiệm huyết thanh phát hiện kháng thể kháng *Orientia tsutsugamushi* trên chuột

TT	Loài chuột	Kháng thể kháng *Orientia tsutsugamushi*							
		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**

Nhận xét:

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 lệchung là 21,82%.

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

Tại Đắk Lắk: 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 mốc (36,36%), chuột rừng (5,88%) và chuột nhắt (5,10%). Tỷ lệ chung là 15,77%.

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

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

- Tỷ lệ nhiễm Leptospira trên chuột

Bảng 3.63. Tỷ lệ nhiễm *Leptospira* trên chuột

Số mẫu xét nghiệm	Số mẫu (+)	Tỷ lệ %
1.707	558	32,70

Kết quả bảng trên cho thấy, trong số 1.707 mẫu kiểm tra có 558 mẫu dương tính, chiếm tỷ lệ 32,70%.

- Tỷ lệ nhiễm Leptospira theo giống

Bảng 3.64. Tỷ lệ nhiễm *Leptospira* trên chuột theo giống

TT	Loài chuột	Kháng thể kháng *Leptospira*							
		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	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 mốc	-		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 lệchung là 33,88%.

Tại Đắk Nông: Các loài chuột có kháng thể kháng *Leptospira* gồm chuột nhắt (11,76%), chuột rừng (chuột rừng (36,56%), chuột mốc (42,65%). Tỷ lệ

chung là 32,39%.

Tại Đắk Lắk: 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 mốc (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 3.65. Tỷ lệ nhiễm các chủng *Leptospira* trên chuột

TT	Chủng *Leptospira*	Chuột rừng	Chuột nhắt	Chuột mốc	Chuột đất bé	Số lượt	Tỷ lệ (%)
1	*L. australis Ballico*	8			3	11	1,94
2	*L. autumnalis Akiyami A*	4	12	3	3	22	3,88
3	*L. bataviae Van Tienen*	8			3	11	1,94
4	*L. canicola Hond Utrecht IV*	8	8	4	2	22	3,88
5	*L. castellonis Castellon 3*	0				0	0,00
6	*L. copenhageni Wijnberg*	20	17	7	6	50	8,98
7	*L. pyrogenes Salinem*	4			1	5	0,97
8	*L. tonkini LT 9668*	16	2	4		22	3,88
9	*L. icterohaemorrhagiae Verdun*	24	36	13	8	81	14,56
10	*L. cynopterie 3522 C*	4	36	8	6	54	9,71
11	*L. gryppotyphosa Moskva V*	8	32	8	6	54	9,71
12	*L. hardjo Hardjo Bovis*	16		4	2	22	3,88
13	*L. hebdomadis Hebdomadis*	12		4		16	2,91
14	*L. javanica Veldrat Bataviae 46*	20		7		27	4,85
15	*L. panama CZ 214K*	12	9		7	28	5,10
16	*L. patoc Patoc 1*	6			2	8	1,46
17	*L. pomona Pomona*	12	16	4	6	38	6,80
18	*L. tarassovi Mitis Johnson*	0				0	0,00
19	*L. vughia LT 09 68*	4			1	5	0,97

TT	Chủng *Leptospira*	Chuột rừng	Chuột nhắt	Chuột mốc	Chuột đất bé	Số lượt	Tỷ lệ (%)
20	*L. hardjo Hardjoprajitno*	4		1		5	0,97
21	*L. saxkoebing Mus 24*	0				0	0,00
22	*L. canicola Chiffon*	22	10		11	43	7,77
23	*L. louisiana LSU 1945*	4	16		7	27	4,85
24	*L. husbridge 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.

+Các chủng *Leptospira* chính ở chuột cống là*: L. icterohaemorrhagiaecopenhagini Wijnberg, L. canicola canicola Chiffon, L. icterohaemorrhagiae Verdun, L. javanica javanica Veldrat Bataviae 46.*

+Các chủng *Leptospira* chính ở chuột đồng là: *L. gryppotyphosagryppotyphosa Moskva V, L. icterohaemorrhagiae Verdun, L. cynopterie cynopterie 3522C, L. pomona pomona Pomona.*

+Tính chung:

L. icterohaemorrhagiae Verdun 14,56%

L. icterohaemorrhagiae copenhagini Wijnberg 8,98%

L. gryppotyphosa gryppotyphosa Moskva V 9,71%

L. cynopterie 3522 C 9,71%

L. canicola canicola Chiffon 7,77%

Từ kết quả trên nhận thấy chuột ở các khu vực nghiên cứu thường bị nhiễm chung các chủng phổ biến gây bệnh cho người và gia súc như *L.icterohaemorrhagiae Verdun, L. canicola canicola Chiffon, L. cynopterie 3522 C.*

- Tỷ lệ nhiễm Leptospira trên chuột theo hiệu giá ngưng kết

Bảng 3.66. Tỷ lệ nhiễm *Leptospira* trên chuột theo hiệu giá ngưng kết

Hiệu Giá	Số mẫu nhiễm	Tỷ lệ (%)
1/20	287	51,46
1/40	125	22,33
1/80	83	14,81
1/160	46	8,25
1/320	18	3,16
Tổng cộng	**558**	**100,00**

Đối với chuột ở mức hiệu giá ngưng kết ≥1/20 được xác định là dương tính với *Leptospira*.

Qua kết quả trình bày ở bảng trên nhận thấy, ở mức hiệu giá 1/20 có 287 mẫu dương tính chiếm tỷ lệ cao nhất (51,46%), ở mức hiệu giá 1/320 có 18 mẫu dương tính chiếm tỷ lệ thấp nhất (3,16%), hiệu giá kháng thể ngưng kết tập trung chủ yếu ở mức từ 1/20 đến 1/80. Hiệu giá kháng thể phản ánh hàm lượng kháng thể có trong máu chuột. Hiệu giá càng cao chứng tỏ mức độ nhiễm xoắn khuẩn càng cao.

- *Tỷ lệ nhiễm ghép các chủng Leptospira trên chuột*

Bảng 3.67. Tỷ lệ nhiễm ghép các chủng *Leptospira* trên chuột

Số chủng nhiễm ghép	Tên các chủng nhiễm ghép	Số mẫu nhiễm	Tỷ lệ (%)
2	*L. bataviae, L. hebdomadis, L. Pomona, L. icterohaemorrhagiae, L. australis, L. panama, L. Pomona, L. canicola*	152	36,89
3	*L. cynopterie, L. hebdomadis, L. javanica, L. bataviae*	72	17,48
4	*L. canicola, L. icterohaemorrhagiae, L. hebdomadis, L. panama, L. canicola*	40	9,71
5	*L. bataviae, L. copenhageni, L. pyrogenes, L. hardjo, L. javanica*	20	4,85
6	*L. copenhageni, L. pyrogenes, L. hardjo, L. javanica, L. panama, L. canicola*	11	2,67

Kết quả bảng trên cho thấy, số lượng chủng nhiễm trên một cá thể phổ biến từ 2-6 chủng. Trong đó nhiễm ghép giữa 2 chủng chiếm tỷ lệ cao nhất 36,89%, nhiễm ghép giữa 3 và 4 chủng lần lượt là 17,48% và 9,71%, nhiễm ghép giữa 6 chủng chiếm tỷ lệ thấp nhất 2,67%.

Với kết quả trên chứng tỏ chuột là con vật mang trùng rất lớn và là đối tượng lan truyền mầm bệnh *Leptospira* rất cần được quan tâm. Đây là yếu tố nguy cơ đối với sức khoẻ vật nuôi và cộng đồng. Trong tự nhiên, ổ chứa *Leptospira* chủ yếu ở tất cả các loài gặm nhấm, tất cả các loài chuột, nhất là chuột cống đều mang và thải mầm bệnh qua nước tiểu.

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

Bảng 3.68. 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 3.69. Phân bố tỷ lệ mang kháng thể kháng *Leptospira* theo giới

Giới tính	Số *mẫu* xét *nghiệm (*n)	*Kháng thể kháng Leptospira*		*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.

Bảng 3.70. Tần suất nhiễm *Leptospira* phân bố theo nhóm tuổi

Nhóm tuổi	Số mẫu xét nghiệm (n)	Số mẫu (+)	Tỷ lệ %	p
≤ 20 tuổi(1)	179	12	6,70	$p_{4-1,2,3,5,6,7}$ <0,05
21-30(2)	257	15	5,84	
31-40(3)	240	30	12,50	
41-50(4)	226	50	22,12	
51-60(5)	217	26	11,98	
61-70(6)	215	20	9,30	
>70 tuổi(7)	186	12	6,45	
Cộng	**1.520**	**165**	**10,86**	

Tỷ lệ có kháng thể kháng *Leptospira* cao nhất ở nhóm tuổi 41-50 tuổi (22,12%), tiếp đến là nhóm tuổi 31-40 tuổi (12,50%), nhóm tuổi 51-60 tuổi *11,98%). Thấp nhất là nhóm tuổi 21-30 tuổi (5,84%).

Bảng 3.71. Tần suất nhiễm *Leptospira* theo dân tộc

Dân tộc	Mẫu xét nghiệm (n)	Số mẫu (+)	Tỷ lệ (%)	p
Dân tộc Ê Đê	420	55	13,10	P<0,05
Dân tộc Jarai	382	41	10,73	
Dân tộc Kinh	401	38	9,48	
Dân tộc khác	317	31	9,78	
Cộng	**1.520**	**165**	**10,86**	

Kết quả bảng trên cho thấy: Tỷ lệ Dân tộc Kinh có kháng thể kháng *Leptospira* là: 9,48%, dân tộc Jarai là 6,04 % và dân tộc Ê Đê là 13,10%, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p< 0,05.

Bảng 3.72. So sánh tỷ lệ nhiễm *Leptospira* theo tính chất nghề nghiệp

Nghề nghiệp	Mẫu điều tra (n)	Số mẫu (+)	Tỷ lệ (%)	p
Quân nhân(1)	308	32	10,39	$p_{1,2,4,5-3}$< 0,05
Làm rừng, rẫy (2)	801	88	10,99	
Làm ruộng(3)	154	25	16,23	
Tự do(4)	112	10	8,93	
Nghề khác(5)	145	10	6,90	
Cộng	**1.520**	**165**	**10,86**	

Tỷ lệ người dân có kháng thể *Leptospira* cao nhất ở đối tượng làm ruộng (16,23%), tiếp đến là làm rừng, rẫy 10,99% và quân nhân 10,39%. Các nghề khác có tỷ lệ có kháng thể *Leptospira* thấp hơn.

Đối với nhóm người làm nghề nông nghiệp, quân nhân nguy cơ phơi nhiễm với *Leptospira* cao hơn so với các ngành nghề khác với p<0,05.

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

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

*** Phân bố bệnh nhân mắc, chết do SXHD tại 4 tỉnh, giai đoạn 2009-2018**

Bảng 3.73. Phân bố số ca mắc, chết SXHD theo năm của 4 tỉnh Tây Nguyên (2009-2018)

Địa phương	Kon Tum		Gia Lai		Đắk Lắk		Đắk Nông		Chung 4 tỉnh	
Năm	*(1)*	*(2)*	*(1)*	*(2)*	*(1)*	*(2)*	*(1)*	*(2)*	*(1)*	*(2)*
2009	**0**	00	14,95	00	17,91	00	16,4	00	14,75	00
2010	0,54	00	44,8	00	7,63	00	27,07	00	21,11	00
2011	96,04	00	55,43	00	9,2	00	45,98	00	37,77	00
2012	8,32	00	37,04	00	24,31	**0,24**	18,91	**1,14**	26,38	**0,19**
2013	24,24	00	26,30	**0,29**	44,41	00	52,74	00	37,83	**0,06**
2014	**233,2**	**00**	**273,89**	**0,05**	**367,25**	**0,04**	**434,02**	**00**	**297,67**	**0,03**
2015	4,65	00	7,41	00	12,69	00	26,64	00	15,07	00
2016	4,75	00	49,44	**0,30**	50,07	00	56,87	00	58,40	**0,10**
2017	**82,83**	**00**	**133,39**	**0,11**	**270,27**	**00**	**111,33**	**00**	**239,52**	**0,02**
2018	20,91	00	16,10	00	20,02	00	23,96	00	25,21	00
TB 10 năm	**93,27**	**0,0**	**67,04**	**0,08**	**83,86**	**0,02**	**173,19**	**0,02**	**81,37**	**0,04**

Ghi chú: (1) Tỷ lệ mắc/100.000 dân; (2) Tỷ lệ chết/mắc

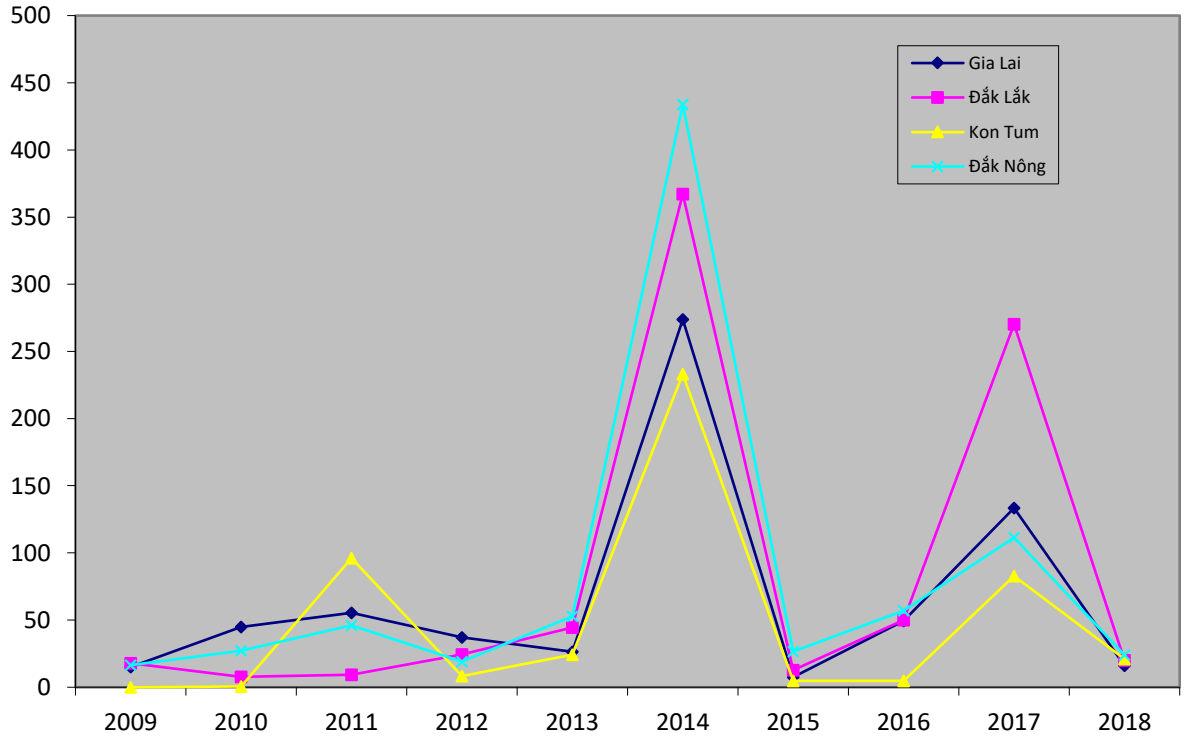
Trong khoảng thời gian từ 2009 đến 2018, năm nào cũng ghi nhận bệnh nhân SXHD ở địa bàn 4 tỉnh Tây Nguyên. Tỷ lệ mắc trung bình trong giai đoạn 10 năm của 4 tỉnh là 81,37/100.000 dân, tỷ lệ chết/mắc: 0,04. Riêng năm 2014 và 2017 đã có dịch xảy ra tại đây với số mắc/100.000 dân rất cao (2014: 297,67/100.000 dân; 2017: 239,52/100.000 dân).

Tỉnh Đắk Nông là nơi có số mắc/100.000 dân cao nhất trong 4 tỉnh, năm 2014 số mắc lên đến 413,07/100.000 dân và năm 2017 cũng có số mắc khá cao 111,33/100.000 dân. Tỷ lệ C/M trung bình là 0,02.

Tỉnh Kon Tum, năm 2009 không ghi nhận bệnh SXHD, nhưng từ 2010-2018 luôn ghi nhận SXHD tại địa phương này với số mắc trung bình là 93,27/100.000 dân, không ghi nhận trường hợp tử vong do SXHD.

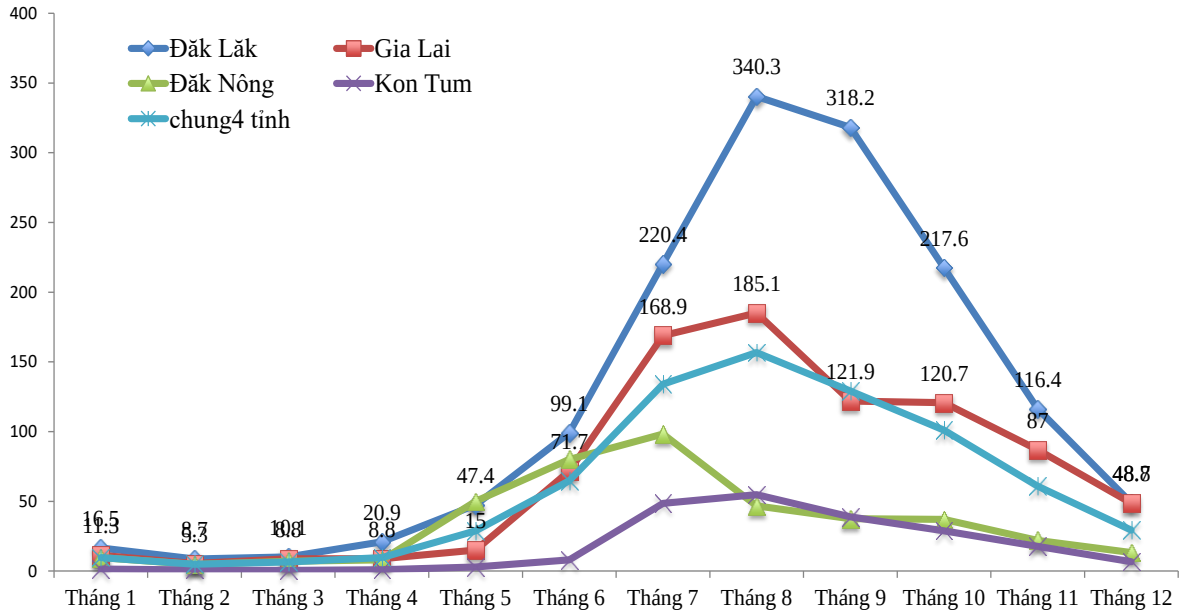
Tại Đắk Lắk, số mắc/100.000 dân cao thứ 3 trong 4 tỉnh (83,86/100.000 dân), năm 2014 và 2017 có dịch xảy ra (2014: 367,25/100.000 dân; 2017: 270,27/100.000 dân). Tỷ lệ C/M trung bình là 0,02, trong đó năm 2012 là 0,24 và năm 2014 là 0,04.

Gia Lai, có tỷ lệ mắc trung bình thấp hơn cả (67,04/100.000 dân), nhưng tỷ lệ C/M lại cao nhất trong 4 tỉnh: 0,08, trong đó năm 2013: 0,29; 2014: 0,05; 2016: 0,30 và 2017: 0,11



Hình 3.10. 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 3.11. 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.

*** Phân bố số mắc SXHD tại các huyện theo từng tỉnh (2013-2018)**

Bảng 3.74. Phân bố số mắc SXHD theo huyện/thị xã/thành phố tại tỉnh Kon Tum (2013- 2018)

TT	Địa phương	Tỷ lệ mắc /100.000 dân	TB 6 năm

		2013	2014	2015	2016	2017	2018	
1	Tp. Kon Tum	48,7	324,0	1,3	9,2	118	18,7	**85,63**
2	Ngọc Hồi	0	64	2,2	0	84,4	10,5	**27,23**
3	Đak Tô	2,6	202,4	2,5	2,4	84,5	123,1	**69,92**
4	Kon Rẫy	30,8	309,2	25,4	4,1	24,7	0	**64,82**
5	Đak Glei	2,5	343,3	4,9	0	85,1	2,3	**72,08**
6	Sa Thầy	45,8	58,1	11,1	4,2	6,1	10,2	**21,56**
7	Đắk Hà	8	301,3	6,2	6,1	134	9	**76,96**
8	Tu Mơ Rông	4,4	12,9	0,0	0,0	0,0	0,0	**2,82**
9	Kon Plong	9,5	116,2	0,0	0,0	0,0	8,5	**21,64**
Tổng cộng		**25,24**	**233,2**	**4,65**	**4,75**	**82,83**	**20,91**	**61,10**

Tại các huyện của tỉnh Kon Tum đều ghi nhận SXHD ở hầu hết các năm, riêng năm 2014 dịch SXHD xảy ra trên 9/9 huyện/thị xã/thành phố của tỉnh, với số mắc/ 100.000 dân cao nhất trong 6 năm, cao hơn cả ở huyện Đắk Glei (343,3/100.000 dân) kế đến là thành phố Kon Tum (324,0/100.000 dân), huyện Kon Rẫy (309,2/100.000 dân), huyện Đắk Hà (301,3/100.000 dân), thấp hơn là huyện Kon Plong, Ngọc Hồi, Sa Thầy và thấp nhất là huyện Tu Mơ Rông (12,9/100.000 dân). Các năm, 2015, 2016, 2017 vẫn ghi nhận SXHD rải rác ở các huyện, riêng huyện Tu Mơ Rông Và Kon Plong không có ca nào. Năm 2017, số mắc cao nhất ở huyện Đắk Hà với 134,0/100.000 dân và thành phố Kon Tum 118,0/100.000 dân. Đáng chú ý tại huyện Tu Mơ Rông 4 năm liền (2015-2018) và huyện Kon Plong 3 năm liền (2015-2017) không ghi nhận ca bệnh nào.

Bảng 3.75. Phân bố số mắc SXHD theo huyện/thị xã/thành phố tại tỉnh Gia lai (2013 -2018)

stt	Địa phương	Tỷ lệ mắc /100.000 dân						
		2013	2014	2015	2016	2017	2018	TB 6 năm
1	Tp. Pleiku	57,6	970,9	14,2	87,5	254,4	43,6	**236,29**
2	Huyện Krông Pa	106,2	43,4	3,9	91,4	257,9	0	**84,36**
3	H. MangYang	0	57,3	5,2	0	45,7	3,3	**18,64**
4	Huyện Đức Cơ	65,3	98,1	7,9	339,6	256,9	9,1	**130,59**
5	H. Chư Prông	3,0	98,1	5,8	21,1	213,6	9,4	**59,12**
6	Huyện Chư Sê	26,9	83,8	3,6	17,9	38,1	7,9	**29,28**

7	Huyện Ia Grai	5,6	81,8	7,7	9,8	33,3	2,1	**23,31**
8	Huyện Chư Pah	1,4	14,7	2,9	0	7,0	8,5	**5,78**
9	Huyện Kôngchro	11,8	97,4	15,9	11,2	6,6	0	**23,40**
10	Thị xã AyunPa	69,0	181,4	2,7	2,7	13,6	0	**44,14**
11	Huyện Kbang	1,6	325,5	0	60,6	236,0	1,5	**104,13**
12	Thị xã An Khê	0	859,7	0	0	28,9	0	**102,03**
13	Huyện Đắc Đoa	2,0	30,7	0	12,4	63,4	5,6	**19,25**
14	Huyện Đắk Pơ	0	212,9	5,0	2,4	17,0	2,4	**39,48**
15	Huyện Ia Pa	4,0	36,0	0	0	1,9	3,8	**7,51**
16	Huyện Phú Thiện	14,0	220,5	5,4	2,7	369,5	101,3	**119,99**
17	Huyện Chu Puh		174,8	35,4	107,2	25,1	1,4	**67,60**
Tổng cộng		**26,30**	**273,89**	**7,41**	**49,44**	**133,39**	**16,10**	**84,06**

Trong giai đoạn 2013-2018, SXHD ghi nhận ở 17 huyện/thị xã/thành phố cuả tỉnh Gia Lai ở hầu hết các năm. Tại Tp. Pleiku có tỷ lệ mắc trung bình cao nhất (236,29/1000.000 dân), kế đến là huyện Đức Cơ (130.59/100.000 dân), Phú Thiện (119,99/100.000 dân); thấp hơn cả là huyện Chư Pah (5,78/100.000 dân). Đáng chú ý, năm 2014 số ca mắc cao nhất ở Tp. Pleiku (970,9/100.000 dân) và thị xã An Khê (859,7/100.000 dân), huyện Kbang cũng có số mắc khá cao (325,5/100.000 dân), các huyện khác có số mắc thấp hơn. Năm 2017, huyện Phú Thiện có số ca mắc cao nhất (369,6/100.000 dân), kế đến là huyện Krông Pa (257,9/100.000 dân), huyện Đức Cơ (256,9/100.000 dân), tp Pleiku (254,4/100.000 dân), huyện KBang (236,0/100.000 dân), các huyện còn lại có số mắc thấp hơn. Riêng thị xã An Khê, ngoại trừ năm 2014 có tỷ lệ mắc rất cao, nhưng có tới 4 năm không ghi nhận bệnh nhân SXHD (bảng)

Bảng 3.76. Phân bố số mắc SXHD theo huyện/thị xã/thành phố tại tỉnh Đắk Lắk (2013-2018)

stt	Địa phương	Tỷ lệ mắc/ 100.000 dân						
		2013	**2014**	**2015**	**2016**	**2017**	**2018**	**TB 6 năm**
1	TP. BMT	115,1	1018,5	26,5	115,3	468	51,3	**297,46**
2	H. Krông Ana	62,8	129,3	24	79,7	141,1	68,2	**84,35**
3	H. Cư Mgar	52,5	191,9	12,6	39,8	132,3	14	**73,75**
4	Krông năng	3,3	51,1	2,4	9,8	39,9	0,8	**17,94**

5	Ea Kar	2,1	69,6	2	4,7	693,0	8,7	**132,54**
6	Ma Đrak	0	470,6	8,8	247,7	188,6	0	**151,96**
7	Buôn Đôn	28,3	257,1	24,3	28,8	1043,0	41	**240,53**
8	Krông Pach	8,5	134,6	5,9	19,2	145,3	0,9	**52,60**
9	Ea Hleo	8,2	285	4,8	15,1	197,1	2,3	**85,41**
10	Krông Bông	102	113,4	14,6	4,4	51,2	0	**47,01**
11	Krông Buk	6,9	590,6	5,8	33,3	155,6	19,4	**133,97**
12	Ea Soup	1,7	31,9	11,6	11,2	159,2	3,1	**37,41**
13	Lak	138,2	174,7	12,9	25,5	98,2	0	**73,96**
14	Cư Kuin	20	191,7	6,9	20,6	135,6	5,8	**63,39**
15	Thị xã Buôn Hồ	10,3	658,8	11,1	40	101,1	40,9	**142,70**
Tổng cộng		**44,41**	**367,25**	**12,69**	**50,09**	**270,27**	**20,02**	**127,35**

SXHD được ghi nhận ở tất cả 15 huyện/ thị xã/thành phố của Đắk Lắk ở hầu hết các năm trong thời gian qua (2013-2018) (bảng). Các địa phương có số mắc cao theo thứ tự: Buôn Ma Thuột, Buôn Đôn, Ma Đrak, Buôn Hồ, Krông Pach… , tại Krông Năng có số mắc thấp hơn cả, Tp. Buôn Ma Thuột luôn có số mắc cao nhất ở hầu hết các năm, đặc biệt năm 2014, tỷ lệ mắc lên đến 1.018,5/100.000 dân, thị xã Buôn Hồ 658,8/100.000 dân và huyện Krông Buk 590,6/100.000 dân. Năm 2017, số mắc cao nhất là huyện Buôn Đôn 1043,0/100.000 dân, huyện Ea Kar 690,0/100.000 dân và Tp. Buôn Ma Thuột 468,0/100.000 dân, các huyện khác có số mắc thấp hơn, thấp nhất tại Cư Kuin (5,8/100.000 dân). Đáng chú ý năm 2018, năm có tỷ lệ mắc thấp hơn cả ở hầu hết các huyện, có tới 3 địa phương không ghi nhận ca bệnh (bảng).

Bảng 3.77. Phân bố số mắc SXHD theo huyện tại tỉnh Đắk Nông

stt	**Địa phương**	**Tỷ lệ mắc/ 100.000 dân**						**TB 6 năm**
		2013	**2014**	**2015**	**2016**	**2017**	**2018**	
1	Thị xã Gia nghĩa	219.2	1096,0	83.14	291.9	152.4	60.9	**302,39**
2	Cư jút	5.6	183	1.06	4.2	46.5	25.8	**44,23**
3	Đak Mil	3.4	806.7	6.43	6.2	47.2	8.2	**143,85**
4	Đắk Glong	102.2	107.7	33.4	91.2	751.3	66.9	**202,48**
5	Đak Song	61.3	191.8	36.22	28.3	44.1	28.9	**63,71**
6	Krông Nô	1.6	561	10.61	8.9	26	15.9	**101,88**

7	ĐakR Lấp	67.5	361.3	59.84	91.9	44.1	4.9	**103,64**
8	Tuy Đức	76.5	66.7	9.54	32.4	11.2	4.4	**32,29**
Tổng cộng		**52,74**	**434,02**	**26,64**	**56,87**	**111,33**	**23,96**	**115,75**

Bệnh SXHD cũng ghi nhận ở hầu hết các huyện/thị xã của tỉnh Đắk Nông. Tại thị xã Gia Nghĩa năm nào cũng có số mắc/100.000 dân cao, đặc biệt năm 2014, số mắc tại đây lên đến 1096,0/100.000 dân và tại Đắk Mil số mắc cũng khá cao vào năm 2014 (806,7/100.000 dân). Năm 2017, số mắc cao nhất trong 8 huyện/thị xã là Đắk Glong (751,3/100.000 dân), thấp hơ là thị xã Gia Nghĩa (152,4/100.000 dân), các huyện còn lại có số mắc thấp hơn. Đáng chú ý, Đắk Nông là tỉnh duy nhất năm nào cũng ghi nhận bệnh nhân SXHD ở tất cả 8 huyện/ thị xã.

*** Phân bố số mắc SXHD theo tuổi và thể lâm sàng**

Bảng 3.78. Số ca mắc SXHD phân theo tuổi và theo thể lâm sàng tại tỉnh Kon Tum (2013-2018)

Thể LS / Năm	SD			SXHD					
				Độ I, II			Độ III, IV		
	M/C	< 15 tuổi	(%)	M/C	< 15 tuổi	(%)	M/C	< 15 tuổi	(%)
2013	15/0	3/0	60,00	94/0	21/0	22,34	8/0	0	0
2014	111/0	12/0	10,81	918/0	151/0	16,45	0/0	0	0
Thể LS Năm	SXHD nhẹ và có dấu hiệu cảnh báo			SXHD nặng					
	M/C	< 15 tuổi	(%)	M/C	< 15 tuổi	(%)			
2015	10/0	3/0	15,78	0	0	0			
2016	22/0	6/0	27,27	0	0	0			
2017	392/0	97/0	24,74	0	0	0			
2018	99/0	34	34,34	0	0	0			

Phân tích số liệu theo tuổi và theo thể lâm sàng trong 2 năm (2013-2014), theo Quyết định số 794/QĐ/BYT ngày 9 tháng 3 năm 2013, về việc ban hành "*hướng dẫn chẩn đoán và điều trị SD & SXHD*", đến năm 2015 -2018 theo "*hướng dẫn chẩn đoán điều trị SXHD*" ban hành kèm theo Quyết định số 458/QĐ-BYT ngày 16/02/2015 của Bộ trưởng Bộ Y tế. Kết quả cho thấy, hầu hết số mắc đều trên 15 tuổi và được xác định là SXHD nhẹ và có dấu hiệu cảnh báo, ngoại trừ năm 2013 có 8 ca được chẩn đoán là SXHD độ III.

Bảng 3.79. Số ca mắc SXHD phân theo theo tuổi và thể lâm sàng tại tỉnh Gia Lai (2013-2018)

Thể LS / Năm	SD			SXHD					
				Độ I, II			Độ III, IV		
	M/C	< 15 tuổi	(%)	M/C	< 15 tuổi	(%)	M/C	< 15 tuổi	(%)
2013	268/0	28/0	10,44	18/0	1/0	5,55	3/0	0	0
2014	2264/0	360/0	15,9	1222/0	294/0	24,06	0/0	0	0
Thể LS Năm	SXHD nhẹ và có dấu hiệu cảnh báo			SXHD nặng					
	M/C	< 15 tuổi	(%)	M/C	< 15 tuổi		(%)		
2015	90/0	17/0	18,88	8/0	0		0		
2016	658/0	129/0	19,60	5/2	0		0		
2017	1812/0	431/0	23,79	2/2	1/1		50%		
2018	219/0	34/0	15,53	0	0		0		

Tại Gia Lai số mắc gặp chủ yếu trên 15 tuổi, lâm sàng đa phần là thể nhẹ, có 3 trường hợp độ III và năm 2013 và có 15 trường hợp nặng (2015-2018) trong đó có 04 ca tử vong (2016: 02 ca; 2017: 02 ca); có 01 ca SXHD nặng dưới 15 tuổi (năm 2017).

Bảng 3.80. Số ca mắc SXHD phân theo theo tuổi và thể lâm sàng tại tỉnh Đắk Lắk

Thể LS / Năm	SD			SXHD					
				Độ I, II			Độ III, IV		
	M/C	< 15 tuổi	(%)	M/C	< 15 tuổi	(%)	M/C	< 15 tuổi	(%)
2013	19/0	4/0	21,05	734/0	103/0	10.03	18/0	13/0	72,22
2014	277/0	43/0	15,52	6021/0	1116/0	18,54	51/3	31/1	60.78
Thể LS Năm	SXHD nhẹ và có dấu hiệu cảnh báo			SXHD nặng					
	M/C	< 15 tuổi	(%)	M/C	< 15 tuổi		(%)		
2015	225/0	22/0	9,77	0	0		0		
2016	900/0	142/0	15,76	0	0		0		
2017	4926/0	953/0	19,35	14/0	5/0		35,71		
2018	366/0	81/0	22,13	0	0		0		

Tại Đắk Lắk, số mắc cũng gặp nhiều ở tuổi > 15, đa số là thể nhẹ và có dấu hiệu cảnh báo. Tuy nhiên số ca SXHD độ III, IV < 15 tuổi trong năm 2013-2014 là cao (13/18 trường hợp năm 2013; 31/51 trường hợp năm 2014) và có 5/14 ca SXHD nặng ở tuổi < 15 trong năm 2017. Năm 2014, có 03 trường hợp tử vong, trong đó có 01 ca dưới 15 tuổi.

Bảng 3.81. Số ca mắc SXHD phân theo theo tuổi và thể lâm sàng tại tỉnh Đắk Nông (2013-2018)

Thể LS / Năm	SD			SXHD					
				Độ I, II			Độ III, IV		
	M/C	< 15 tuổi	(%)	M/C	< 15 tuổi	(%)	M/C	< 15 tuổi	(%)
2013	59/0	19/0	32,20	199/0	51/0	25,62	1/0	0	0
2014	812/0	120/0	14,78	1380/0	823/0	59,64	0/0	0	0

Thể LS / Năm	SXHD nhẹ và có dấu hiệu cảnh báo			SXHD nặng		
	M/C	< 15 tuổi	(%)	M/C	< 15 tuổi	(%)
2015	139/0	7/0	5,03	0	0	0
2016	306/0	41/0	13,40	0	0	0
2017	618/0	130/0	21,04	0	0	0
2018	133	17	12,78	0	0	0

Từ năm 2013-2018, tại Đắk Nông đa số trường hợp mắc SXHD ở tuổi > 15 và thể lâm sàng là SXHD nhẹ và có dấu hiệu cảnh báo, chỉ có 01 ca độ III tuổi > 15 (năm 2013). Những năm còn lại không có trường hợp nào là SXHD thể nặng.

3.4.3.2. Kết quả xét nghiệm huyết thanh học và phân lập vi rút Dengue tại khu vực Tây Nguyên, 2009-2018

*** Kết quả xét nghiệm huyết thanh học tại Tây Nguyên, 2009-2018**

Bảng 3.82. Kết quả xét nghiệm huyết thanh học SXHD, 2009-2018

Địa phương	Năm	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Tổng số
Kon Tum	Số mẫu XN	0	16	164	0	17	80	4	9	3	10	303
	Số mẫu (+)	0	1	39	0	8	43	3	5	2	8	109
	Tỷ lệ (%)	0	6,25	23,8	0	47,0	53,7	75,0	55,5	66,6	80,0	**35,97**
Gia Lai	Số mẫu XN	115	116	61	82	146	359	138	136	54	36	1243
	Số mẫu (+)	57	91	27	50	64	159	21	60	34	27	590
	Tỷ lệ (%)	26.9	78,4	44.3	60,9	43,8	44,2	15,2	44,1	62,9	75,0	**47,46**
Đắk Lắk	Số mẫu XN	203	37	70	3	69	388	13	253	446	164	1646
	Số mẫu (+)	53	17	0	0	37	217	5	104	218	56	707
	Tỷ lệ (%)	26,1	45,9	0	0	53,6	55,9	38,4	41,1	48,8	34,1	**42,95**
Đắk Nông	Số mẫu XN	113	363	21	116	51	100	6	121	343	131	1365
	Số mẫu (+)	6	14	3	50	3	59	4	45	215	33	432
	Tỷ lệ (%)	5,3	3,8	14,3	43,1	5,8	59,0	66,6	37,2	62,6	25,1	**31,64**
Cộng 4 tỉnh	Số mẫu XN	**431**	**532**	**316**	**201**	**283**	**927**	**161**	**519**	**846**	**341**	4557
	Số mẫu (+)	**116**	**123**	**69**	**100**	**112**	**478**	**33**	**214**	**469**	**124**	1838
	Tỷ lệ (%)	**26.91**	**23.12**	**21.83**	**49.75**	**39.57**	**51.56**	**20.49**	**41.23**	**55.43**	**36.363**	**40,33**

Xét nghiệm huyết thanh học và kỹ thuật Mac-Elisa SXHD trong giai đoạn 2009-2018 cho thấy, tại 4 tỉnh Tây Nguyên đã thu được 4557 mẫu huyết thanh từ những bệnh nhân nghi ngờ SXHD, đã có tới 1838 mẫu (+) chiếm 40,33%. Năm 2014 và 2018 có tỷ lệ huyết thanh cao hơn cả(51,56% và 55,43%), các năm còn lại đều có > 20% số mẫu huyết thanh (+) với SXHD. Tại Gia Lai có số mẫu huyết thanh (+) trung bình cao hơn cả (47,46%) so với các tỉnh còn lại, Đắk Nông có tỷ lệ này thấp nhất (31,64%).

*** Kết quả phân lập vi rút Dengue tại Tây Nguyên, 2009-2018**

**** Kết quả phân lập vi rút Dengue tại tỉnh Kon Tum***

Bảng 3.83. Kết quả phân lập vi rút Dengue tại tỉnh Kon Tum, 2009-2018

Năm	Số mẫu phân lập	Số mẫu (+)	Tỷ lệ (%)	Các type huyết thanh			
				D1	D2	D3	D4
2009	**0**	**0**	**0,00**	**0**	**0**	**0**	**0**
2010	0	0	0,00	0	0	0	0
2011	6	5	83,33	2	3	0	0
2012	0	0	0,00	0	0	0	0
2013	5	2	40,00	2	0	0	0
2014	38	35	92,10	0	34	0	1
2015	0	0	0,00	0	0	0	0
2016	0	0	0,00	0	0	0	0
2017	87	28	32,18	1	20	7	0
2018	14	4	28,57	0	0	4	0
Cộng	**150**	**74**	**49,33**	**5**	**57**	**11**	**1**

Kết quả phân lập vi rút Dengue tại Kon Tum (2015-2018) cho thấy, có 74 mẫu (+) trong tổng số 150 mẫu xét nghiệm, chiếm 49,33%. Trong đó năm 2017 có số mẫu dương tính nhiều hơn cả, chiếm 32,18%. Riêng năm 2014 có tới 35 mẫu (+)/38 chiếm tới 92,1%. Những năm còn lại số mẫu thu được và xét nghiệm không nhiều nhưng đều ghi nhận mẫu (+) với vi rút Dengue.

Trong số 4 tupe xác định được, chủ yếu là D2 chiếm 64,34%, D3: 18,46%, D1: 6,75% còn lại D4 chỉ gặp 1 mẫu chiếm 1,35%.

**** Kết quả phân lập vi rút Dengue tại tỉnh Gia Lai***

Bảng 3.84. Kết quả phân lập vi rút Dengue tại tỉnh Gia lai, 2009-2018

Năm	Số mẫu phân lập	Số mẫu (+)	Tỷ lệ (%)	Các type huyết thanh			
				D1	D2	D3	D4
2009	**308**	**6**	**1,94**	**2**	**4**	**0**	**0**
2010	29	16	55,17	7	8	0	1
2011	48	16	33,33	4	2	0	10
2012	43	22	51,16	10	2	10	0
2013	28	6	21,42	0	5	1	0
2014	97	41	42,26	4	12	12	13
2015	0	0	0,00	0	0	0	0
2016	81	27	33,33	7	20	0	0
2017	68	25	36,76	9	10	5	1
2018	21	1	4,76	0	1	0	0
Cộng	**723**	**160**	**22,13**	**43**	**64**	**28**	**25**

Kết quả phân lập trong những năm (2009-2018) tại Gia Lai cho thất, có tới 160 mẫu (+) trong số 723 mẫu xét nghiệm, chiếm tỷ lệ 22,13%. Hầu hết các năm đều phân lập được vi rút Dengue từ các mẫu thu được trên bệnh nhân nghi SXHD. Số mẫu (+) với tỷ lệ khá cao vào các năm 2010 (55,17%), 2012 (51,16%), 2014 (42,26%), 2017 (36,76%). Năm 2009 có tỷ lệ (+) thấp (1,94%). Riêng năm 2015 không ghi nhận mẫu xét nghiệm. Đã xác định được cả 4 type huyết thanh tại Gia Lai trong thời gian qua, trong đó đang chú ý là năm 2014 và 2017 ghi nhận cả 4 type.

**** Kết quả phân lập vi rút Dengue tại tỉnh Đắk Lắk***

Bảng 3.85. Kết quả phân lập vi rút tại tỉnh Đắk Lắk, 2009-2018

Năm	Số mẫu phân lập	Số mẫu (+)	Tỷ lệ (%)	Các type huyết thanh			
				D1	D2	D3	D4
2009	**213**	**4**	**1,87**	**1**	**3**	**0**	**0**
2010	9	1	11,11	0	1	0	0
2011	41	7	17,03	2	5	0	0
2012	25	11	44,00	1	9	0	1
2013	31	8	25,80	7	1	0	0
2014	101	48	47,52	7	35	3	3
2015	76	7	9,21	4	1	2	0
2016	47	17	36,17	5	12	0	0
2017	201	70	34,82	48	13	9	0
2018	132	14	10,60	1	2	11	0
Cộng	**876**	**187**	**21,35**	**76**	**82**	**25**	**4**

Tại Đắk Lắk, đã phân lập được 187 mẫu (+) với vi rút Dengue trong số 876 mẫu thu được chiếm 21,35%. Trong 10 năm qua năm nào cũng phân lập được vi rút Dengue, tỷ lệ (+) cao nhất vào năm 2014 (47,52%), 2012 (44,00%), 2016 (36,17%), 2017 (34,82%). Có 4 type huyết thanh được xác định ở Đắk Lắk trong giai đoạn này, có năm chỉ có 1 type như năm 2010 (D2), các năm 2009, 2011, 2013, 2016 đều có 2 type (D1 và D2); có năm ghi nhận 3 type : 2012(D1, D2 và D4), năm 2015 và 2017 (D1, D2, D3). Duy nhất năm 2014 ghi nhận cả 4 type huyết thanh.

**** Kết quả phân lập vi rút Dengue tại tỉnh Đắk Nông***

Bảng 3.86. Kết quả phân lập vi rút tại tỉnh Đắk Nông, 2009-2018

Năm	Số mẫu phân lập	Số mẫu (+)	Tỷ lệ (%)	Các type huyết thanh			
				D1	D2	D3	D4
2009	**77**						
2010	120						
2011	15						

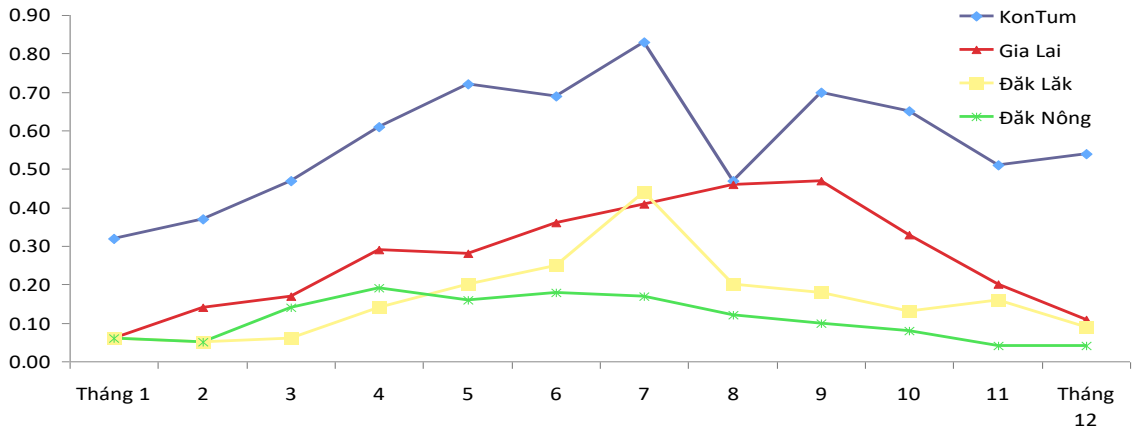
Năm	Số mẫu phân lập	Số mẫu (+)	Tỷ lệ (%)	Các type huyết thanh			
				D1	D2	D3	D4
2012	70	33	47,14	11	11	10	1
2013	0	0	0,00	0	0	0	0
2014	201	32	15,92	26	6	0	0
2015	30	6	20,00	2	4	0	0
2016	69	6	8,69	3	3	0	0
2017	87	37	42,52	10	20	7	0
2018	67	5	7,46	0	0	5	0
Cộng	**736**	**119**	**16,17**	**52**	**44**	**22**	**1**

Đã có 119 mẫu phân lập (+) với vi rút Dengue trong số 736 mẫu thu được chiếm 16,17%. Trong 5 năm từ 2009 -2013 chỉ có năm 2012 phân lập được vi rút Dengue. Các năm từ 2014-2018 năm nào cũng phân lập được vi rút này với tỷ lệ không cao, riêng năm 2017 có số mẫu (+) cao hơn cả (42,52%). Tại Đắk Nông cũng xác định có mặt cả 4 type huyết thanh, trong đó gặp chủ yếu là D1 và D2.

Kết quả cho thấy, tại 4 tỉnh Tây Nguyên đã ghi nhận đầy đủ 4 type vi rút Dengue, trong đó D2 xuất hiện nhiều hơn ở cả 4 tỉnh. Riêng tỉnh Gia Lai thường xuyên ghi nhận cả 4 type vi rút Dengue.

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

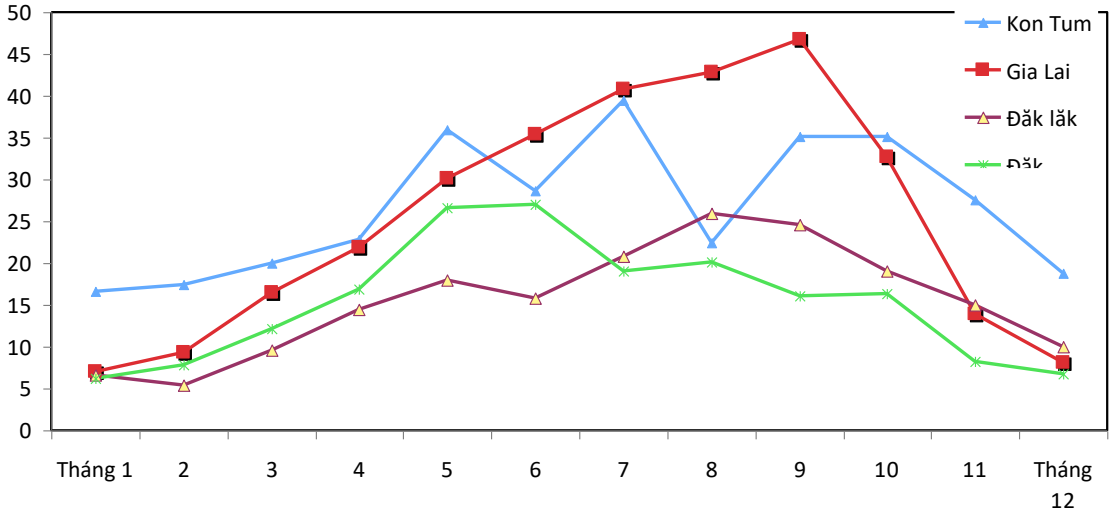
*** Kết quả giám sát véc tơ tại một số điểm ở 4 tỉnh Tây Nguyên (2017 -2018)**



Hình 3.12. 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

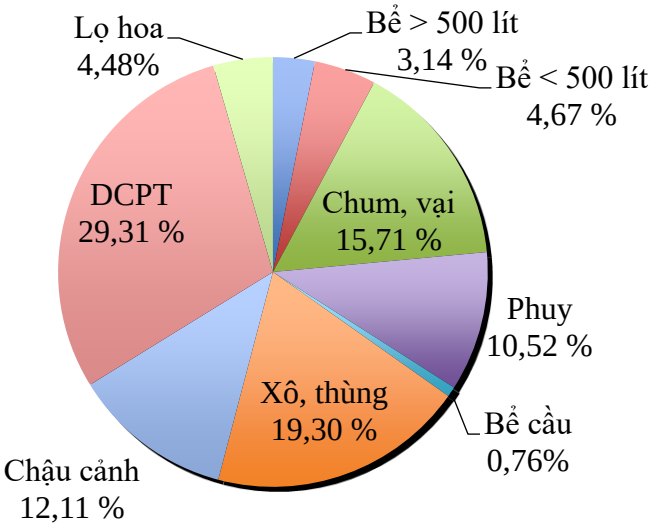
Đắk Nông, chỉ số này không cao, tăng sớm và đạt đỉnh vào tháng 4, sau đó giảm dần đến những tháng cuối năm.



Hình 3.13. 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.

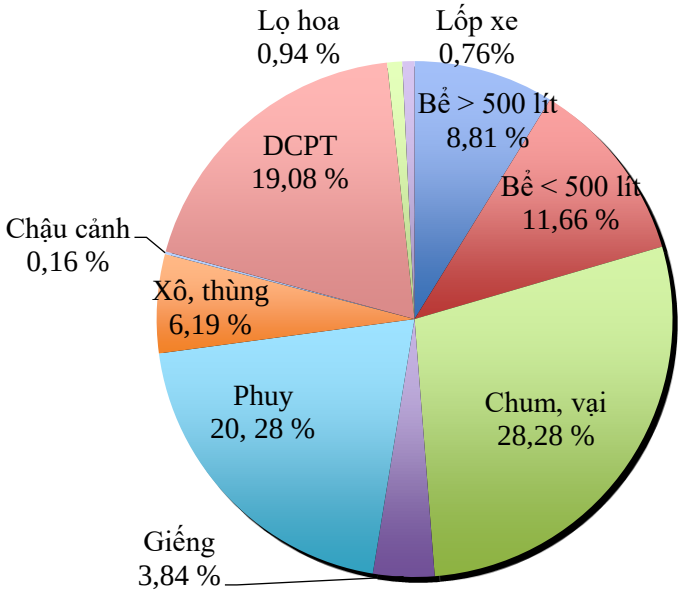
*** Kết quả điều tra Ổ bọ gậy nguồn Ae.aegypti tại 4 tỉnh, 2017-2018**



Hình 3.14. Tỷ lệ tập trung bọ gậy tại Tp. Kon Tum, tỉnh Kon Tum (2017-2018)

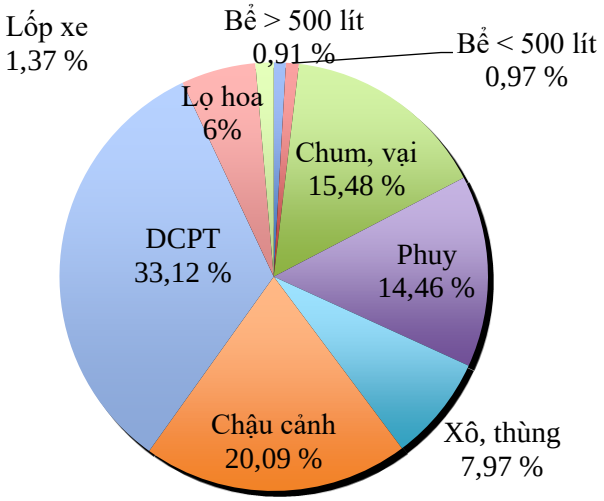
Điều tra ổ bọ gậy nguồn *Ae.aegypti* tại thành phố Kon Tum (2017-2018), kết quả cho thấy: trong tổng số 537 DCCN được khảo sát trung bình trong 3 năm,

nhiều nhất là xô, thùng (26,07%); DCPT (21,79%); lọ hoa (18,91%); bể >5000 lít (10,61%), số DCCN còn lại chiếm tỷ lệ không đáng kể. Đáng chú ý tỷ lệ tập trung bọ gậy cũng đạt cao ở DCPT (29,31%); xô, thùng là 19,30%, ngoài ra các DCCN như chum, vại, chậu cảnh, phuy cũng có tỷ lệ tập trung bọ gậy >10%.



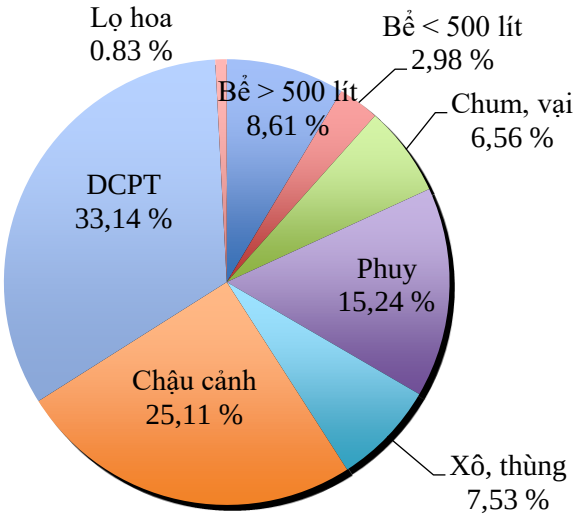
Hình 3.15. Tỷ lệ tập trung bọ gậy tại Tp. Pleiku, tỉnh Gia Lai (2017-2018)

Trong số 497 thuộc 11 loại DCCN được điều tra tính trung bình trong 3 năm (2017-2018) gặp nhiều hơn cả là xô, thùng (26,16%), tiếp đó là DCPT (19,72%), lọ hoa (17,71). Tỷ lệ tập trung bọ gậy cao nhất là chum, vại (28,28%), kế đến là phuy (20,28%), DCPT (19,08%), bể <500 lít (11,66%). Các loại DCCN còn lại đều có tỷ lệ tập trung BG <10%.



Hình 3.16. Tỷ lệ tập trung bọ gậy tại Tp. Buôn Ma Thuột, tỉnh Đắk Lắk

Kết quả điều tra ổ bọ gậy nguồn tại thành phố Buôn Ma Thuột tính trung bình trong những năm 2017-2018 cho thấy, DCCN được khảo sát nhiều hơn cả là lọ hoa (25,89%); DCPT (21,27%); xô, thùng (20,81%); chậu cảnh (10,16%); bể > 500 lít (11,69%), những DCCN còn lại có số lượng không đáng kể (phụ lục 2c). Tỷ lệ TTBG cao nhất ở DCPT (33,12%); tiếp đó là chậu cảnh (20,09%); chum, vại (15,48%); phuy (14,46%). Số DCCN còn lại có tỷ lệ TTBG thấp hơn.



Hình 3.17. Tỷ lệ tập trung bọ gậy tại Thị xã Gia Nghĩa, Đắk Nông (2017-2018)

Tại thị xã Gia Nghĩa, tỉnh Đắk Nông, kết quả điều tra cho thấy: các DCCN gặp nhiều là DCPT (30,21%); xô, thùng (18,12%); chậu cảnh (13,51%); lọ hoa (11,76). Tỷ lệ TTBG cao nhất là DCPT (33,14%); chậu cảnh 25,11%); phuy (25,24%). Số DCCN còn lại có tỷ lệ TTBG đều < 10%.

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

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

Bảng 3.87. 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

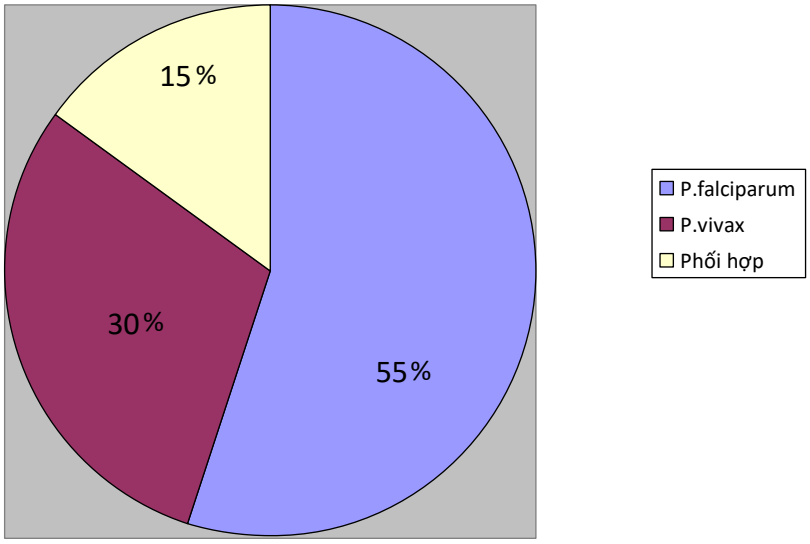
Nghiên cứu tiến hành khám để phát hiện bệnh nhân sốt rét trong cộng đồng vào mùa khô (4/2017) cho thấy, với *1320* người được khám tại 4 khu vực biên giới. Có 24/1320 người được chẩn đoán sốt rét, chiếm 1,82%.

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 3.88. 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.



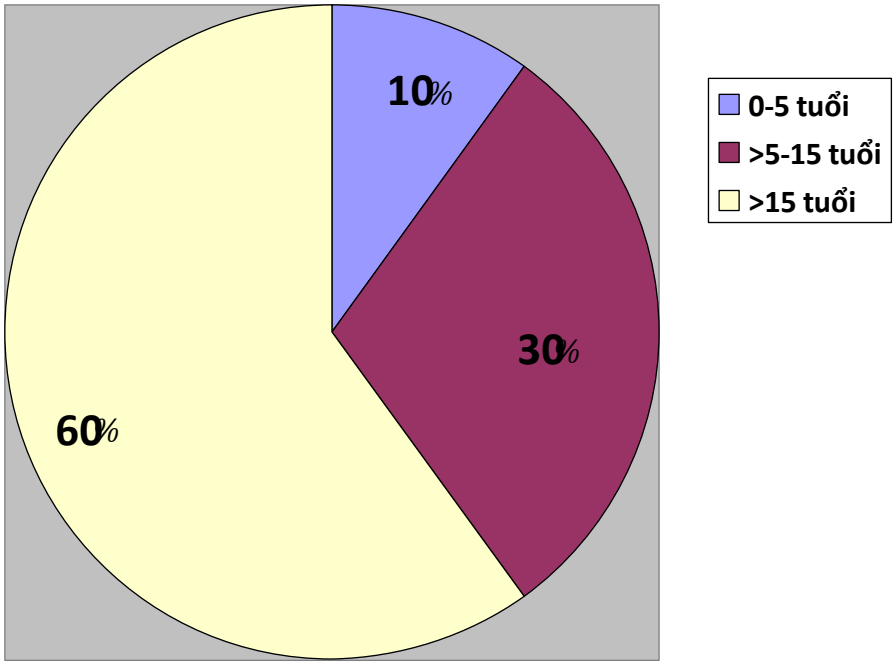
Hình 3.18. Cơ cấu ký sinh trùng sốt rét

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 3.89. Phân bố ký sinh trùng sốt rét theo nhóm tuổi (n = 1320)

Tên tỉnh	≤ 5 tuổi (n=352)			>5-15 (n=462)			>15 tuổi (n=506)		
	Số XN	Mẫu (+)	Tỷ lệ (%)	Số XN	Mẫu (+)	Tỷ lệ (%)	Số XN	Mẫu (+)	Tỷ lệ (%)
Gia Lai	83	1	1,20	107	2	1,87	145	5	3,45
Đắk Lắk	103	0	0,00	112	2	1,79	109	2	1,83
Đắk Nông	76	1	1,32	128	1	0,78	130	3	2,31
Kon Tum	88	0	0,00	115	1	0,87	122	2	1,64
Tổng	352	2	0,57	462	6	1,30	506	12	2,37

Tại Gia Lai và Đắk Nông phát hiện tình trạng nhiễm ký sinh trùng sốt rét ở tất cả các lứa tuổi. Tại Đắk Lắk và Kon Tum chỉ phát hiện tình trạng nhiễm ký sinh trùng sốt rét ở lứa tuổi >5 tuổi.



Hình 3.19. Phân bố ký sinh trùng sốt rét theo nhóm tuổi

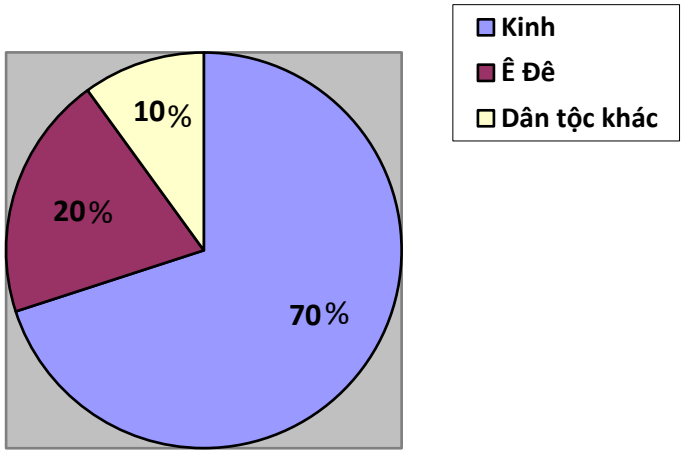
Phân tích nhiễm theo lứa tuổi cho thấy, nhiễm KSTSR lứa tuổi từ ≤ 5 tuổi là 10,00%; tuổi từ 5-15 nhiễm 30,00% và tuổi trên 15 tỷ lệ nhiễm là 60,00%.

Bảng 3.90. Phân bố ký sinh trùng sốt rét theo dân tộc (n=1320)

Tên tỉnh	Kinh			Ê Đê			Dân tộc khác		
	Số XN	Mẫu (+)	Tỷ lệ (%)	Số XN	Mẫu (+)	Tỷ lệ (%)	Số XN	Mẫu (+)	Tỷ lệ (%)
Gia Lai	126	6	4,76	135	1	0,74	74	1	1,35
Đắk Lắk	121	3	2,48	125	1	0,80	79	0	0,00
Đắk Nông	132	3	2,27	132	1	0,76	71	1	1,41
Kon Tum	132	2	1,52	132	1	0,76	61	0	0,00
Tổng	511	14	2,74	524	4	0,76	285	2	0,70
p	<0,05								

Phân tích phân bố ký sinh trùng sốt rét theo dân tộc cho thấy, dân tộc kinh có tỷ lệ nhiễm ký sinh trùng sốt rét cao hơn các dân tộc khác. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

Tại Gia Lai và Đắk Nông phát hiện tình trạng nhiễm ký sinh trùng sốt rét ở các đối tượng là người dân tộc Kinh, Ê Đê và một số dân tộc khác. Tại Đắk Lắk và Kon Tum chỉ phát hiện tình trạng nhiễm ký sinh trùng sốt rét ở các đối tượng là người dân tộc Kinh, Ê Đê.



Hình 3.20. Phân bố ký sinh trùng sốt rét theo dân tộc

Phân tích nhiễm ký sinh trùng sốt rét theo dân tộc cho thấy, tỷ lệ nhiễm ở các đối tượng là dân tộc Kinh chiếm70,00%; dân tộc Ê Đê chiếm25,00% và các dân tộc khác là 10,00%.

Bảng 3.91. 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%).

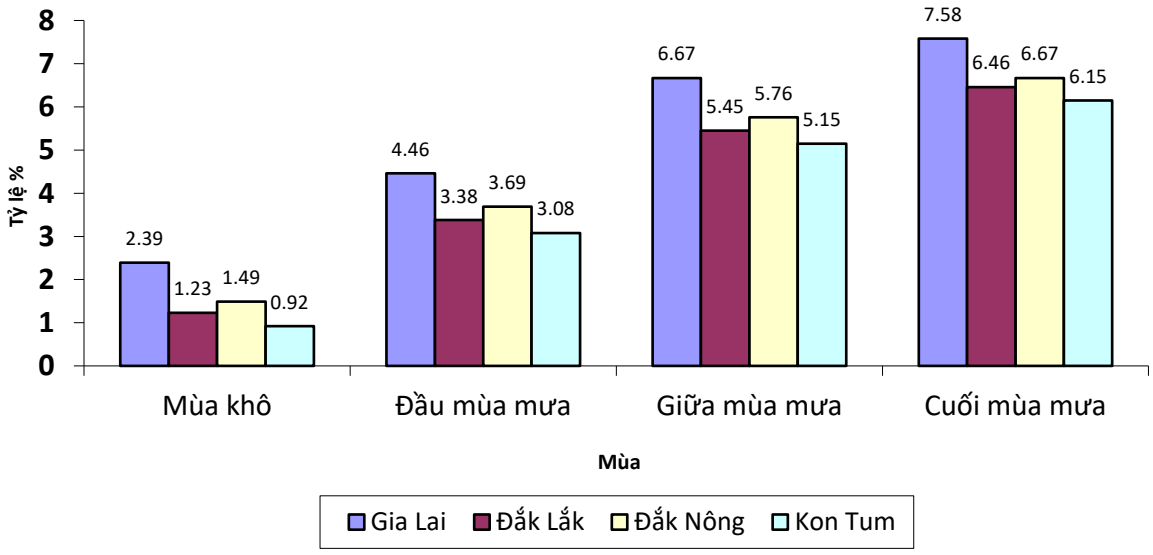
Bảng 3.92. Tỷ lệ ký sinh trùng sốt rét có giao bào

Xã	*P.falciparum*			*P.vivax*			*Phối hợp*		
	TS	Số có GB	Tần số	TS	Số có GB	Tần số	TS	Số có GB	Tần số
Gia Lai (n=335)	4	3	3/4	3	2	2/3	1	1	1/1
Đắk Lắk (n=325)	2	1	1/2	1	1	1/1	1	1	1/1
Đắk Nông (n=335)	3	2	2/3	1	1	1/1	1	1	1/1
Kon Tum (n=325)	2	1	1/2	1	1	1/1	0	0	0
Tổng	11	8	8/11	6	5	5/6	3	3	3/3

Hầu hết bệnh nhân nhiễm KST *P.vivax* đều có giao bào, chiếm 83,33% (5/6 mẫu). Tỷ lệ mẫu bệnh nhân nhiễm KST *P.falciparum* có giao bào chiếm 63,64% (8/11 mẫu). Tỷ lệ này cao hơn ở Gia Lai và Đắk Nông.

Bảng 3.93. Diễn biến ký sinh trùng sốt rét theo mùa (n=1320)

Xã nghiên cứu	Mùa khô (tháng 4)		Đầu mùa mưa (tháng 6)		Giữa mùa mưa (tháng 8)		Cuối mùa mưa (tháng 10)		Cộng	
	Số XN	KST (%)	Số XN	KST (%)	Số XN	KST (%)	Số XN	KST (%)	Số XN	KST (%)
Gia Lai	335	8 (2,39)	325	15 (4,62)	330	22 (6,67)	330	25 (7,58)	1320	70 (5,30)
Đắk Lắk	325	4 (1,23)	325	11 (3,38)	330	18 (5,45)	325	21 (6,46)	1305	54 (4,14)
Đắk Nông	335	5 (1,49)	325	12 (3,69)	330	19 (5,76)	330	22 (6,67)	1320	58 (4,39)
Kon Tum	325	3 (0,92)	325	10 (3,08)	330	17 (5,15)	325	20 (6,15)	1305	50 (3,83)
Cộng	**1320**	20 (1,52)	1.300	48 (3,69)	1.320	76 (5,76)	1.310	88 (6,72)	5.250	232 (4,42)
p	**P<0,05**									



Hình 3.21. 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 cuốimùa 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 mua 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 3.94. Tỷ lệ ký sinh trùng sốt rét có giao bào sau 4 đợt điều tra

Xã	*Tổng số KST*	*P.falciparum*		*P.vivax*		*Phối hợp*	
		TS	Số GB (%)	TS	Số GB (%)	TS	Số GB (Tần số)
Gia Lai	70	35	20 (57,14)	31	31 (100,00)	4	3/4
Đắk Lắk	54	29	10 (34,48)	23	23 (100,00)	2	2/2
Đắk Nông	58	30	16 (53,33)	24	24 (100,00)	4	3/4
Kon Tum	50	26	11 (42,31)	21	21 (100,00)	3	3/3
Tổng	232	120	57 (47,50)	99	99 (100,00)	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.

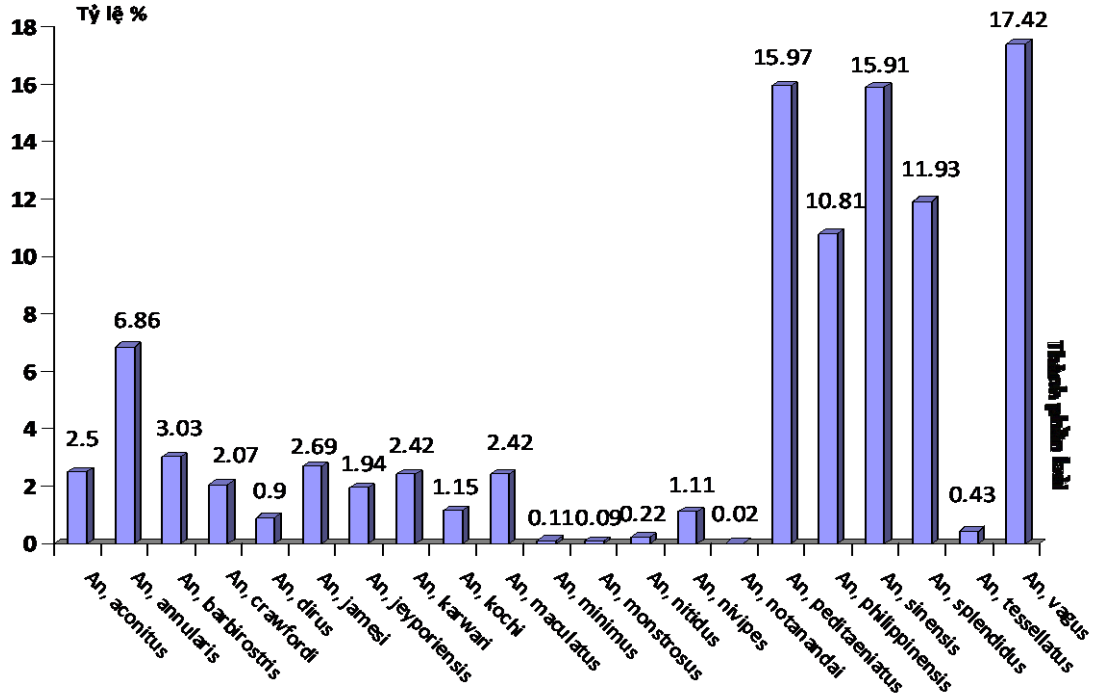
3.4.4.2. Kết quả điều tra thành phần loài, mật độ và tỷ lệ của muỗi Anopheles tại các điểm nghiên cứu

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

Bảng 3.95. Kết quả điều tra thành phần loài *Anopheles* tại khu vực biên giới Tây Nguyên, 2016

TT	Xã / Thành phần loài	Gia Lai		Đắk Lắk		Đắk Nông		Kon Tum	
		Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)
1	*An. aconitus*	175	2,42	112	1,75	218	3,29	155	2,51
2	*An. annularis*	413	5,71	585	9,16	206	3,10	608	9,84
3	*An. barbirostris*	285	3,94	112	1,75	255	3,84	150	2,43
4	*An. crawfordi*	266	3,68	282	4,42	0	0,00	0	0,00
5	***An. dirus***	70	0,97	0	0,00	116	1,75	52	0,84
6	*An. jamesi*	315	4,36	337	5,28	60	0,90	0	0,00
7	*An. jeyporiensis*	212	2,93	75	1,17	132	1,99	94	1,52
8	*An. karwari*	255	3,53	384	6,01	0	0,00	0	0,00
9	*An. kochi*	47	0,65	0	0,00	116	1,75	140	2,27

TT	Xã / Thành phần loài	Gia Lai		Đắk Lắk		Đắk Nông		Kon Tum	
		Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)
10	*An. maculatus*	192	2,66	84	1,32	229	3,45	135	2,19
11	***An. minimus***	12	0,17	0	0,00	7	0,11	9	0,15
12	*An. monstrosus*	0	0,00	2	0,03	12	0,18	9	0,15
13	*An. nitidus*	0	0,00	58	0,91	0	0,00	0	0,00
14	*An. nivipes*	148	2,05	146	2,29	0	0,00	0	0,00
15	*An. notanandai*	4	0,06	2	0,03	0	0,00	0	0,00
16	*An. peditaeniatus*	972	13,45	912	14,28	1,154	17,39	1,182	19,14
17	*An. philippinensis*	738	10,21	675	10,57	932	14,04	512	8,29
18	*An. sinensis*	986	13,64	829	12,98	1,135	17,10	1,255	20,32
19	*An. splendidus*	816	11,29	760	11,90	818	12,33	758	12,27
20	*An. tessellatus*	30	0,41	42	0,66	42	0,63	0	0,00
21	*An. vagus*	1.293	17,89	990	15,50	1,204	18,14	1,118	18,10
	Tổng cộng	**7.229**	**100**	**6.387**	**100**	**6.636**	**100**	**6.177**	**100**



Hình 3.22. Phân bố thành phần loài *Anopheles* khu vực biên giới Tây Nguyên

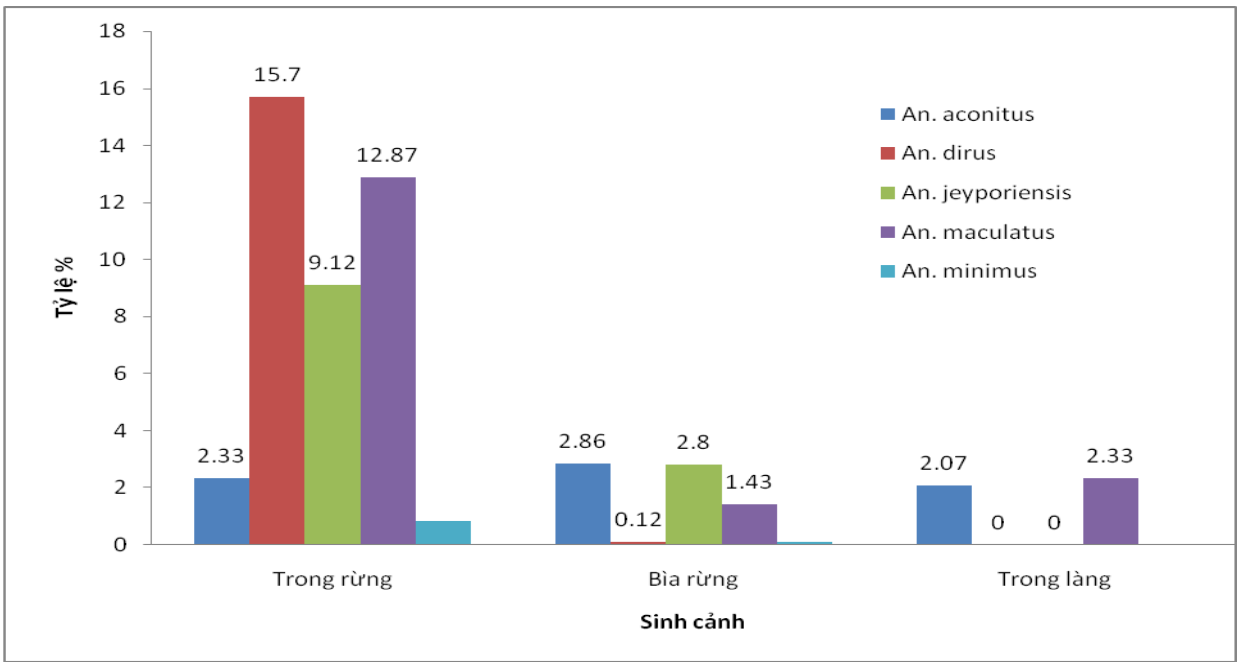
Tổng số loài *Anopheles* thu thập được ở khu vực biên giới Tây Nguyên là 21 loài. Trong đó ở Gia Lai thu thập được số loài *Anopheles* cao nhất là 19 loài và ở Đắk Lắk thu thập được 18 loài. Số loài *Anopheles* thu thập được ở Đắk Nông 16 loài và Kon Tum là 14 loài.

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. peditaeniatus* (15,97%).

**** Phân bố Anopheles theo sinh cảnh ở các điểm nghiên cứu***

Bảng 3.96. Phân bố *Anopheles* theo sinh cảnh ở khu vực biên giới Tây Nguyên

TT	Sinh cảnh / Thành phần loài	Trong rừng		Bìa rừng		Trong làng	
		Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)
1	*An. aconitus*	33	2,33	392	2,86	234	2,07
2	*An. annularis*	0	0,00	954	6,96	858	7,59
3	*An. barbirostris*	47	3,32	447	3,26	308	2,72
4	*An. crawfordi*	35	2,48	325	2,37	188	1,66
5	***An. dirus***	222	15,70	16	0,12	0	0,00
6	*An. jamesi*	0	0,00	712	5,19	0	0,00
7	*An. jeyporiensis*	129	9,12	384	2,80	0	0,00
8	*An. karwari*	139	9,83	488	3,56	12	0,11
9	*An. kochi*	0	0,00	303	2,21	0	0,00
10	*An. maculatus*	182	12,87	196	1,43	263	2,33
11	***An. minimus***	12	0,85	16	0,12	0	0,00
12	*An. monstrosus*	0	0,00	23	0,17	0	0,00
13	*An. nitidus*	0	0,00	58	0,42	0	0,00
14	*An. nivipes*	0	0,00	286	2,09	8	0,07
15	*An. notanandai*	1	0,07	2	0,01	3	0,03
16	*An. peditaeniatus*	252	17,82	1558	11,36	2410	21,32
17	*An. philippinensis*	40	2,83	1448	10,56	1369	12,11
18	*An. sinensis*	226	15,98	2467	18,00	1512	13,37
19	*An. splendidus*	96	6,79	1468	10,71	1588	14,05
20	*An. tessellatus*	0	0,00	114	0,83	0	0,00
21	*An. vagus*	0	0,00	2052	14,97	2553	22,58
	Tổng cộng	**1414**	**100,00**	**13709**	**100,00**	**11306**	**100,00**



Hình 3.23. 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 bìa 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.*

**** Mật độ và thói quen đốt mồi của Anopheles***

- Sinh cảnh trong rừng

Bảng 3.97. Mật độ *Anopheles* ở trong rừng

TT	Loài	Phương pháp thu thập						
		BĐTN (c/đ/đ)	BĐNN (c/đ/đ)	MNTN (c/n/đ)	MNNN (c/n/đ)	SGS (c/g/n)	SNN (c/g/n)	SNĐ (c/g/n)
		MĐ	MĐ	MĐ	MĐ	MĐ	MĐ	MĐ
1	*An. aconitus*	0,16	0,02	0,20	0,21	0	0	0
2	*An. barbirostris*	0,04	0,01	0,09	0,18	0	0	0
3	*An. crawfordi*	0,17	0,02	0,20	0,22	0	0	0
4	*An. dirus*	1,00	0,20	0,46	0,59	0	0	0
5	*An. jeyporiensis*	0,26	0,10	0,21	0,27	0	0	0
6	*An. karwari*	0,25	0,10	0,20	0,26	0	0	0
7	*An. maculatus*	0,77	0,21	0,29	0,43	0	0	0
8	*An. minimus*	0,08	0	0	0	0	0	0
9	*An. peditaeniatus*	0,46	0,45	0,32	0,53	0	0	0
10	*An. philippinensis*	0,01	0,06	0,05	0,16	0	0	0
11	*An. sinensis*	0,31	0,14	0,43	0,50	0	0	0
12	*An. splendidus*	0,14	0,14	0,05	0,30	0	0	0

Ghi chú: *BĐNN: bẫy đèn ngoài nhà (c/đ/đ: con/đèn/đêm); BĐTN: bẫy đèn trong nhà; MNTN: mồi người trong nhà (c/n/đ: con/người/đêm); MNNN: mồi người ngoài nhà; SNN: soi nhà ngày (c/g/n: con/giờ/người); SNĐ: soi nhà đêm; SGS: soi gia súc.*

Tại khu vực biên giới Tây Nguyên, ở sinh cảnh trong rừng, mật độ của các véc tơ sốt rét ở bẫy đèn trong nhà cao hơn ngoài nhà, nhưng ngược lại mật độ muỗi đốt người ở ngoài nhà lại cao hơn ở trong nhà, trong đó *An. dirus* có mật độ đốt người ngoài nhà cao nhất.

- *Sinh cảnh bìa rừng*

Bảng 3.98. Mật độ *Anopheles* ở bìa rừng

TT	Loài	Phương pháp thu thập						
		BĐTN (c/đ/đ)	BĐNN (c/đ/đ)	MNTN (c/n/đ)	MNNN (c/n/đ)	SGS (c/g/n)	SNN (c/g/n)	SNĐ (c/g/n)
		MĐ	MĐ	MĐ	MĐ	MĐ	MĐ	MĐ
1	*An. aconitus*	0,19	0,17	0,29	0,29	2,25	0	0
2	*An. annularis*	0,04	0,02	0	0	4,50	0	0
3	*An. barbirostris*	0,01	0,02	0,02	0,11	2,80	0	0
4	*An. crawfordi*	0,19	0,17	0,29	0,29	2,25	0	0
5	***An. dirus***	0,05	0	0,02	0,05	0	0	0
6	*An. jamesi*	0	0,06	0	0	0,98	0	0
7	*An. jeyporiensis*	0,23	0,08	0,13	0,18	1,55	0	0
8	*An. kochi*	0,04	0,08	0	0	4,39	0	0
9	*An. maculatus*	0,38	0,23	0,21	0,27	1,23	0	0
10	*An. maculatus*	0,01	0,02	0,02	0,11	2,80	0	0
11	***An. minimus***	0,07	0,01	0	0,04	0	0	0
12	*An. monstrosus*	0	0,05	0	0	0,30	0	0
13	*An. nitidus*	0	0,06	0	0	0,98	0	0
14	*An. nivipes*	0,05	0	0,02	0,05	0	0	0
15	*An. peditaeniatus*	0,51	0,46	0,34	0,66	14,43	0	0
16	*An. philippinensis*	0,14	0,33	0,11	0,27	13,52	0	0
17	*An. sinensis*	0,29	0,27	0,48	0,88	19,86	0	0
18	*An. splendidus*	0,17	0,32	0,11	0,41	12,07	0	0
19	*An. tessellatus*	0	0	0	0	0,75	0	0
20	*An. vagus*	0,38	0,30	0,14	0,29	17,80	0,07	0

Ghi chú: BĐNN: bẫy đèn ngoài nhà (c/đ/đ: con/đèn/đêm); BĐTN: bẫy đèn trong nhà; MNTN: mồi người trong nhà (c/n/đ: con/người/đêm); MNNN: mồi người ngoài nhà; SNN: soi nhà ngày (c/g/n: con/giờ/người); SNĐ: soi nhà đêm; SGS: soi gia súc.

Ở sinh cảnh bìa rừng, mật độ của các véc tơ sốt rét ở bẫy đèn trong nhà cao hơn ngoài nhà, nhưng ngược lại mật độ muỗi đốt người ở ngoài nhà lại cao hơn ở trong nhà.

- Sinh cảnh trong làng

Bảng 3.99. Mật độ *Anopheles* ở trong làng

TT	Loài	Phương pháp thu thập						
		BĐTN (c/đ/đ)	BĐNN (c/đ/đ)	MNTN (c/n/đ)	MNNN (c/n/đ)	SGS (c/g/n)	SNN (c/g/n)	SNĐ (c/g/n)
		MĐ	MĐ	MĐ	MĐ	MĐ	MĐ	MĐ
1	*An. aconitus*	0,32	0,17	0,34	0,46	1,04	0	0
2	*An. annularis*	0,06	0,13	0,07	0,07	9,54	0	0
3	*An. barbirostris*	0	0	0	0,07	3,84	0	0
4	*An. jeyporiensis*	0,06	0,07	0,07	0,14	0,27	0	0
5	*An. maculatus*	0,21	0,14	0,25	0,39	0,50	0	0
6	*An. peditaeniatus*	0,80	0,45	0,96	1,55	18,0	0	0
7	*An. philippinensis*	0,08	0,24	0,13	0,43	9,80	0	0
8	*An. sinensis*	0,93	0,27	0,84	1,30	14,77	0	0
9	*An. splendidus*	0,21	0,38	0,21	0,98	11,93	0	0
10	*An. vagus*	0,32	0,16	0,07	0,34	20,84	0,16	0

Ghi chú: *BĐNN: bẫy đèn ngoài nhà (c/đ/đ: con/đèn/đêm); BĐTN: bẫy đèn trong nhà; MNTN: mồi người trong nhà (c/n/đ: con/người/đêm); MNNN: mồi người ngoài nhà; SNN: soi nhà ngày (c/g/n: con/giờ/người); SNĐ: soi nhà đêm; SGS: soi gia súc.*

Ở sinh cảnh trong làng, chỉ phát hiện 03 loài véc tơ phụ và mật độ của các véc tơ sốt rét ở bẫy đèn cũng như mật độ véc tơ đốt người trong nhà và ngoài nhà khác nhau tùy từng loài véc tơ sốt rét.

- *Tỷ lệ muỗi nhiễm KSTSR ở các điểm nghiên cứu*

Bảng 3.100. Số lượng lô muỗi nhiễm KSTSR chung ở các điểm nghiên cứu

Loài	Số muỗi XN	Số lượng lô thử nghiệm	KSTSR (Số lô (+))			Cộng (+)	Tỷ lệ nhiễm
			(+)Pf	*(+)Pv210*	*(+)Pv247*		
An. aconitus	660	10	-	-	-	0	0,0
An. dirus	238	60	-	1	1	2	0,84
An. jeyporiensis	513	6	-	-	-	0	0,0
An. maculatus	640	44	-	-	-	0	0,0
An. minimus	28	12	4	-	-	4	14,28
Cộng		**132**	**4**	**1**	**1**	**6**	

Các véc tơ phụ *An. aconitus, an. Jeyporiensis, An. maculatus* và *An. harrisoni* chưa phát hiện nhiễm với KSTSR; trong khi đó, hai véc tơ sốt rét chính là *An. dirus và An. minimus* đều dương tính ELISA với với cả 02 loài KSTSR là *P. falciparum* và *P. vivax.*

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

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

Bảng 3.101. Kết quả mô hình hồi quy phân tích các nhân tố ảnh hưởng đến tình trạng sức khoẻ 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
Dân tộc									
Kinh	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC
Khác	-0,28	0,1745	0,76	-0,33	0,0635	0,73	-0,30	0,0207	0,75
Trình độ học vấn									
Chưa biết đọc biết viết	0,18	0,5593	1,22	-0,26	0,3418	0,79	-0,09	0,6455	0,92
Chưa tốt nghiệp tiểu học	0,45	0,0373	1,58	-0,21	0,2456	0,83	0,05	0,7561	1,05
Tốt nghiệp tiểu học	0,05	0,7951	1,06	-0,22	0,0900	0,82	-0,11	0,3098	0,91
Tốt nghiệp THCS	0,04	0,2808	1,26	-0,17	0,2984	0,84	-0,05	0,7585	0,97
Tốt nghiệp PTTH	0,23	0,2808	1,26	-0,17	0,2984	0,86	-0,04	0,7585	0,95
Cao đẳng, đại học trở lên	0,11	0,8024	1,12	-0,03	0,8902	0,97	-0,03	0,8843	0,97
Tình trạng việc làm									

Biến độc lập	Di cư			Không di cư			Tổng mẫu		
	B	**Sig**	**Exp(B)**	**B**	**Sig**	**Exp(B)**	**B**	**Sig**	**Exp(B)**
Có việc làm, có hợp đồng	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC
Có việc làm, không hợp đồng	0,23	0,2695	1,26	0,57	0,0006	1,77	0,42	0,0009	1,52
Không việc làm	0,63	0,122	1,87	1,21	0,000	3,34	0,98	0,000	2,64
Tình trạng đăng ký hộ khẩu									
Chưa đăng ký	ĐC	ĐC	ĐC	-	-	-	-	-	-
KT1	-0,20	0,5466	0,83	-	-	-	-	-	-
KT2	-0,19	0,7272	0,84	-	-	-	-	-	-
KT3	-0,25	0,4119	0,78	-	-	-	-	-	-
KT4	-0,31	0,3540	0,75	-	-	-	-	-	-
Mức độ hút thuốc lá									
Không hút thuốc lá	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC
Nghiện thuốc nặng	0,09	0,7893	1,11	0,21	0,3864	1,23	0,17	0,4005	1,18
Hút bình thường	-0,22	0,4228	0,82	0,07	0,6916	1,08	-0,02	0,8792	0,98
Hút thuốc ít	0,18	0,6305	1,21	0,12	0,6552	1,13	0,14	0,5461	1,13
Mức độ uống bia/rượu									
Không uống	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC
≥1 lần/ngày	-0,01	0,9868	0,98	-0,68	0,0073	0,52	-0,47	0,0273	0,64
>1 lần/tuần	-0,63	0,1025	0,55	-1,15	0,000	0,33	-0,99	0,000	0,39
1 lần/tuần	-0,68	0,0548	0,52	-1,18	0,000	0,32	-1,02	0,000	0,38
1 lần/tháng	-0,29	0,3802	0,76	-0,68	0,0113	0,51	-0,51	0,0159	0,62
Chỉ uống khi liên hoan	-1,03	0,0005	0,37	-0,23	0,1857	0,81	-0,44	0,0026	0,66
Mức độ say bia/rượu									
Không say	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC
Say 1 lần	-0,09	0,8692	0,92	-0,19	0,5521	0,84	-0,19	0,5114	0,85
Say 2-3 lần	0,37	0,5658	1,48	-0,06	0,889	0,95	0,01	0,9745	1,01
Say 4 lần trở lên	-17,05	0,9994	0,000	0,22	0,8073	1,24	0,08	0,9305	1,08
Tình trạng nhà ở									
Nhà kiên cố	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC
Nhà bán kiên cố	-0,29	0,2677	0,76	0,29	0,0387	1,35	0,14	0,2988	1,15
Nhà khung gỗ lâu bền	0,05	0,8756	1,06	0,28	0,1972	1,35	0,27	0,1124	1,34
Nhà thô sơ	-0,01	0,9717	0,98	0,45	0,0356	1,58	0,35	0,0415	1,42

Biến độc lập	Di cư			Không di cư			Tổng mẫu		
	B	**Sig**	**Exp(B)**	**B**	**Sig**	**Exp(B)**	**B**	**Sig**	**Exp(B)**
Nguồn nước sinh hoạt									
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 riếng	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									
Hố xí tự hoại riêng	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC	ĐC
Hố xí tự hoại chung	0,24	0,2538	1,27	-0,52	0,0538	0,61	-0,04	0,7955	0,97
Hố xí hai ngăn	-1,02	0,0168	0,36	0,01	0,9491	1,02	-0,26	0,1487	0,78
Hố xí thô sơ	0,14	0,6913	1,15	0,37	0,0988	1,45	0,27	0,1377	1,31
Không có hố 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
Hằng 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 khoẻ 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).

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

Bảng 3.102. 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 (+) (Tỷ lệ %)	Số lượng	KST (+) (Tỷ lệ %)
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 3.103. Mắc sốt rét ở người có giao lưu biên giới sau 4 đợt điều tra

Xã	**KSTSR (+)**	**Không qua biên giới**		**Có qua biên giới**	
		SL	%	SL	%
Gia Lai	70	31	44,29	39	55,71
Đắk Lắk	54	33	61,11	21	38,89
Đắk Nông	58	36	62,07	22	37,93
Kon Tum	50	26	52,00	24	48,00
Tổng	**232**	**126**	**54,31**	**106**	**45,69**
p	**<0,05**				

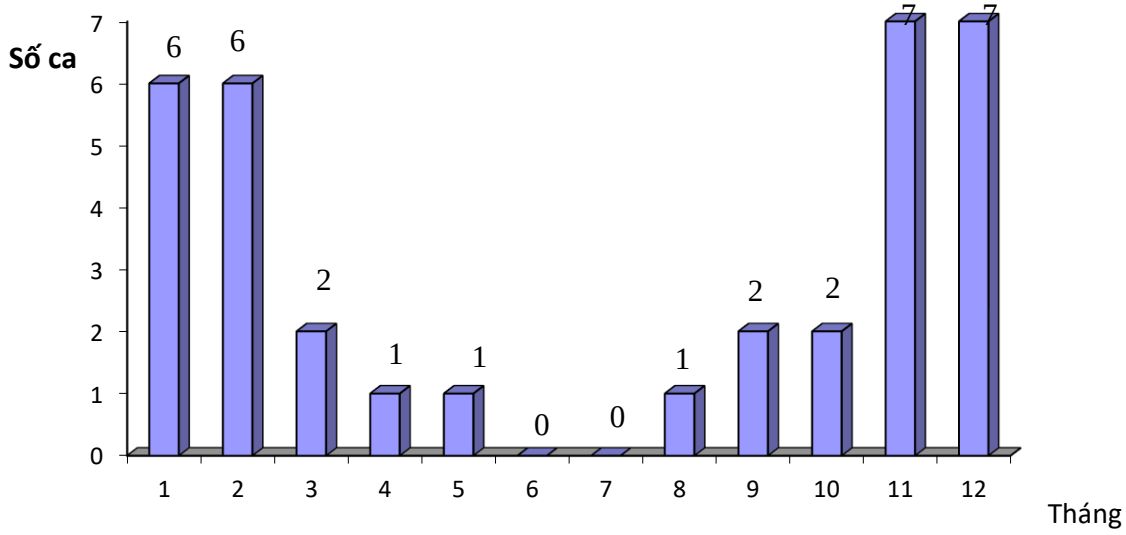
Phân tích kết quả điều tra cắt ngang cho thấy tỷ lệ nhiễm KSTSR có nhiễm tại chỗ (54,31%) cao hơn ở nhóm giao lưu biên giới Campuchia (45,69%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

Bảng 3.104. 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**				

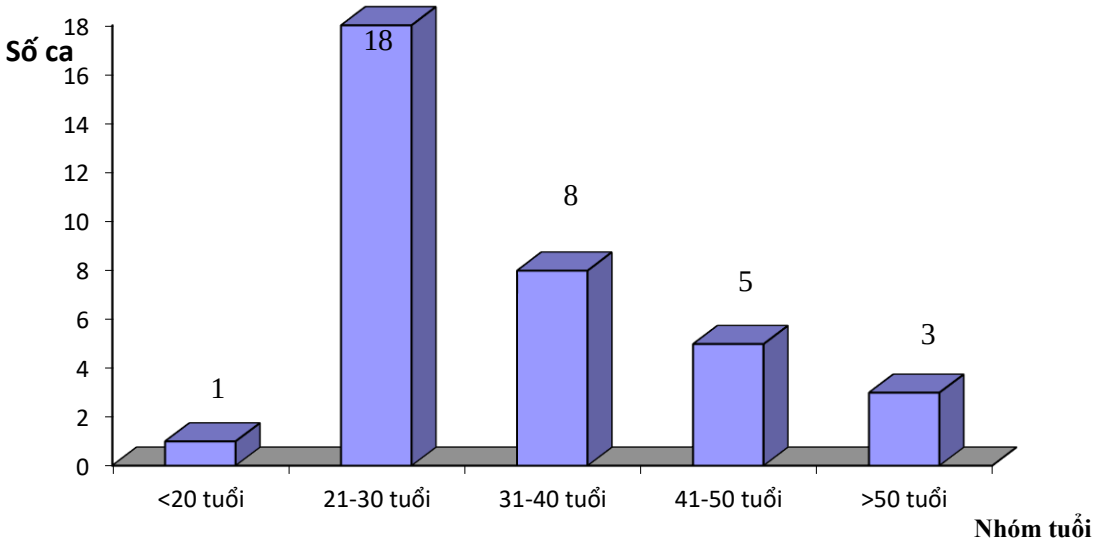
Phân tích số nhiễm KSTSR ở người có giao lưu biên giới cho thấy, tỷ lệ nhiễm KSTSR ở nhóm người đi theo đường tiểu ngạch (67,98%) cao hơn nhiều nhóm đi qua cửa khẩu (33,02%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

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



Hình 3.24. Hình dịch tễ các ca mắc não mô cầu ở người theo tháng giai đoạn 2008 – 2018, tại 4 tỉnh (n=35)

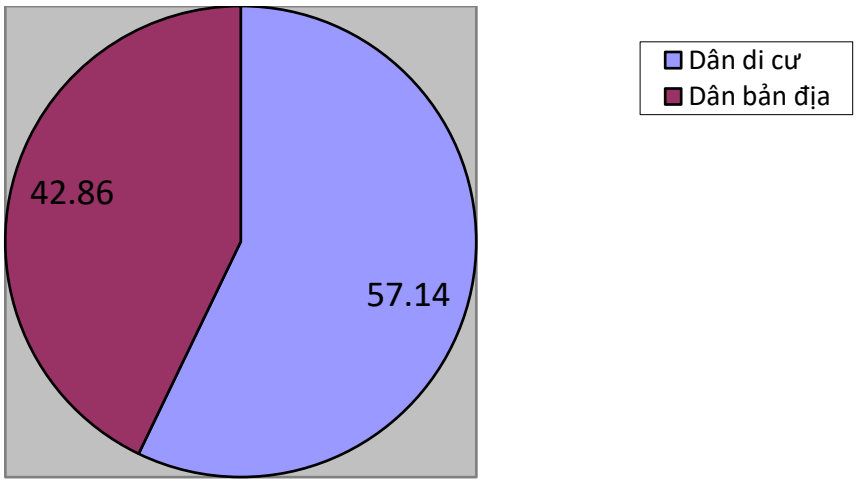
Từ năm 2008 - 2018, tại 12 tỉnh nghiên cứu đã ghi nhận tổng số 35 trường hợp mắc bệnh não mô cầu. Bệnh xảy ra rải rác ở hầu hết các tháng trong năm, tuy nhiên số mắc có xu hướng cao từ tháng 11 đến tháng 2.



Hình 3.25. Phân bố bệnh nhân não mô cầu giai đoạn 2008 – 2018 theo nhóm tuổi (n=35)

Tất cả 35 trường hợp bệnh đều ở người lớn (dao động từ 16-60 tuổi). Nhóm tuổi 21-30 chiếm cao nhất chiếm 7/35 các trường hợp mắc não mô cầu tại cộng đồng. Nhóm tuổi từ 31-40 chiếm 8/35 các trường hợp mắc và nhóm trên 50 tuổi chiếm 3/35. Nhóm tuổi dưới 20 có số mắc thấp nhất, chiếm 1/35 ca.

*** Phân bố ca bệnh theo đặc điểm di cư:**



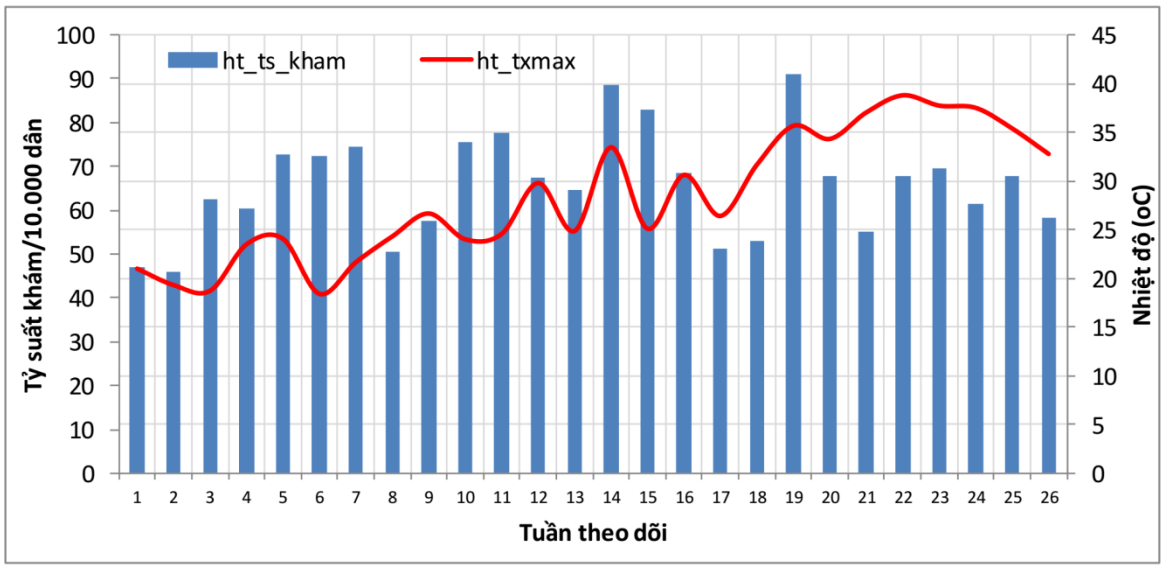
Hình 3.26. Phân bố bệnh nhân não mô cầu giai đoạn 2008 – 2018 theo nhóm nghề nghiệp (n=35)

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

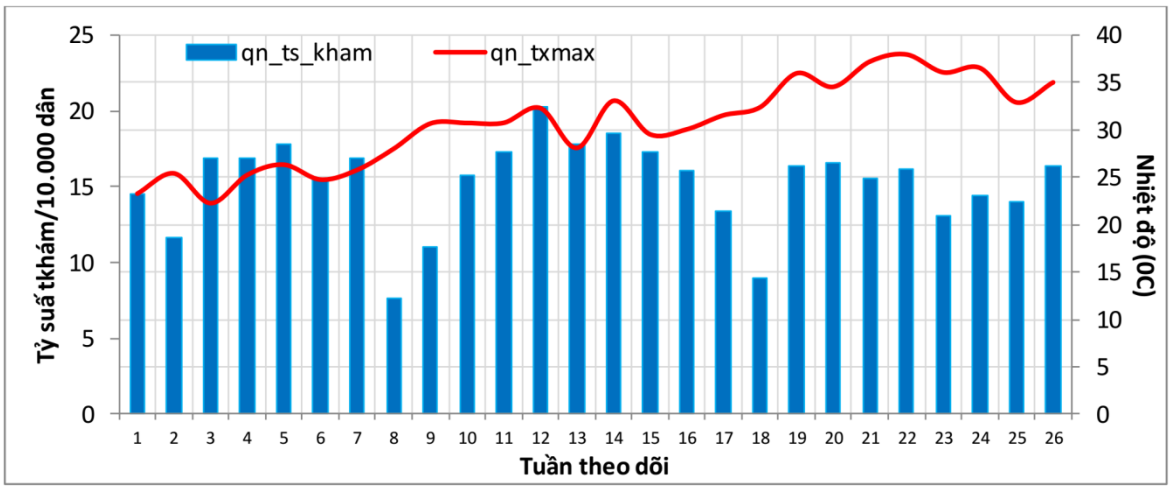
3.6. KẾT QUẢ PHÂN TÍCH ẢNH HƯỞNG CỦA CÁC HIỆN TƯỢNG THỜI TIẾT KHÍ HẬU CỰC ĐOAN TỚI BỆNH DỊCH KHU VỰC BIÊN GIỚI TÂY NGUYÊN

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

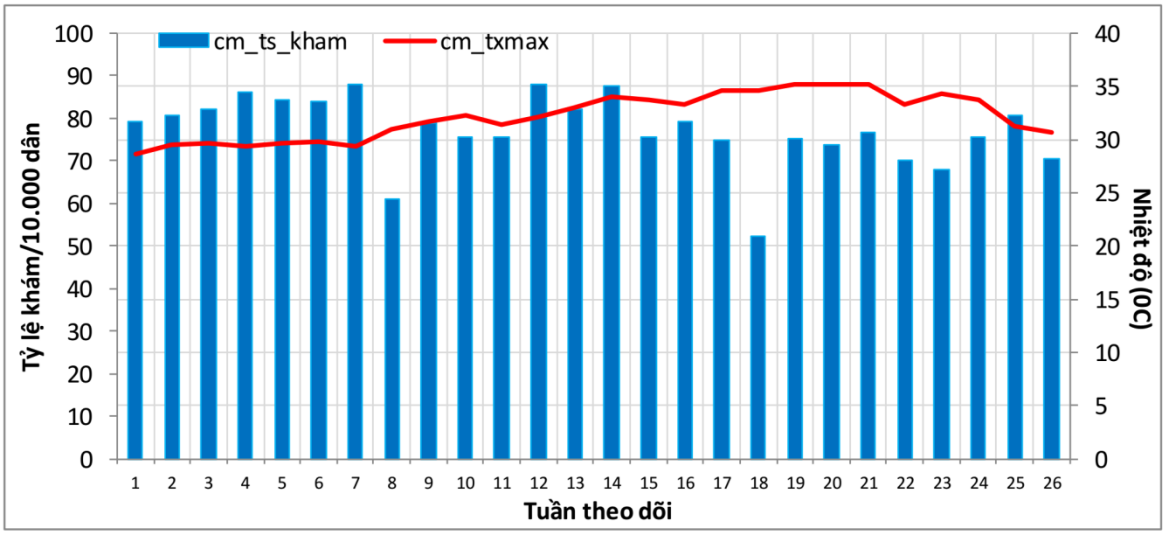
Ảnh hưởng của ngày nắng nóng tới sức khỏe cộng đồng



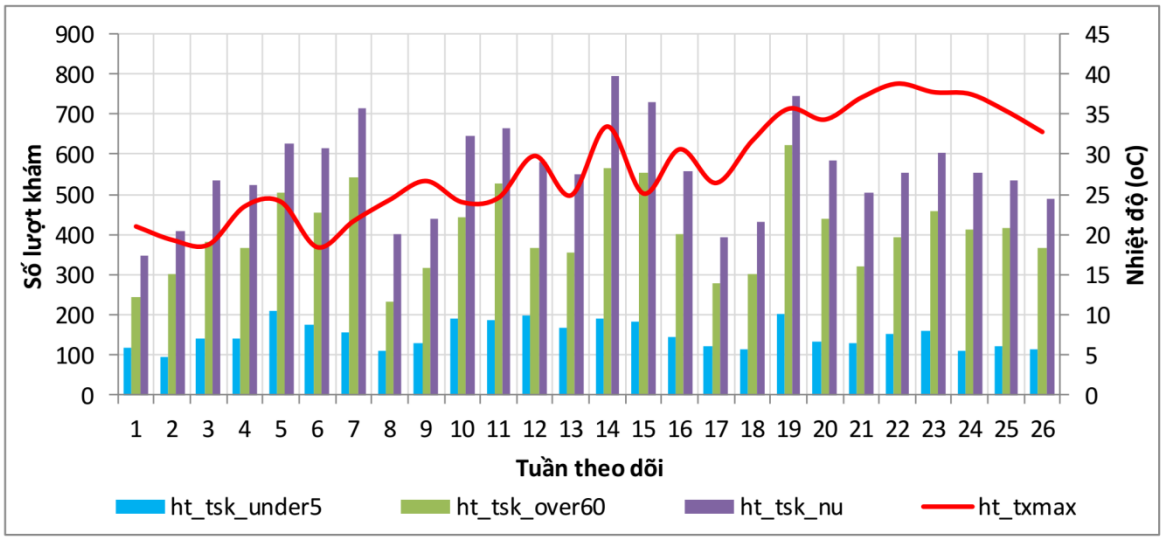
27a



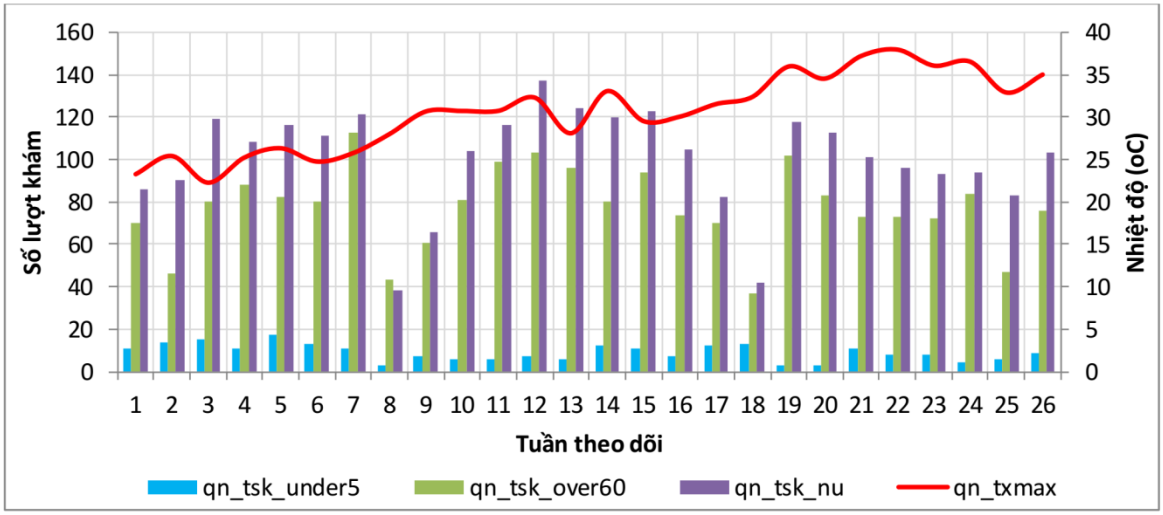
27b


cm_ts_kham
cm_txmax
Tỷ lệ khám/10.000 dân
Nhiệt độ (OC)
Tuần theo dõi

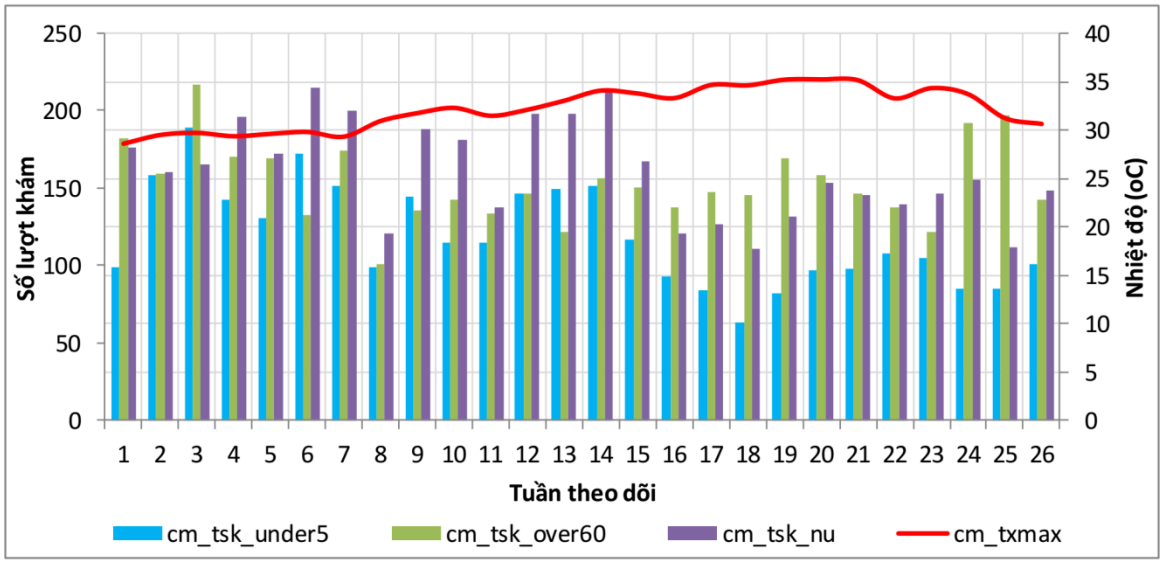
27c


Số lượt khám
Nhiệt độ (oC)
Tuần theo dõi
ht_tsk_under5
ht_tsk_over60
ht_tsk_nu
ht_txmax

27d


Số lượt khám
Nhiệt độ (oC)
Tuần theo dõi
qn_tsk_under5
qn_tsk_over60
qn_tsk_nu
qn_txmax

27e



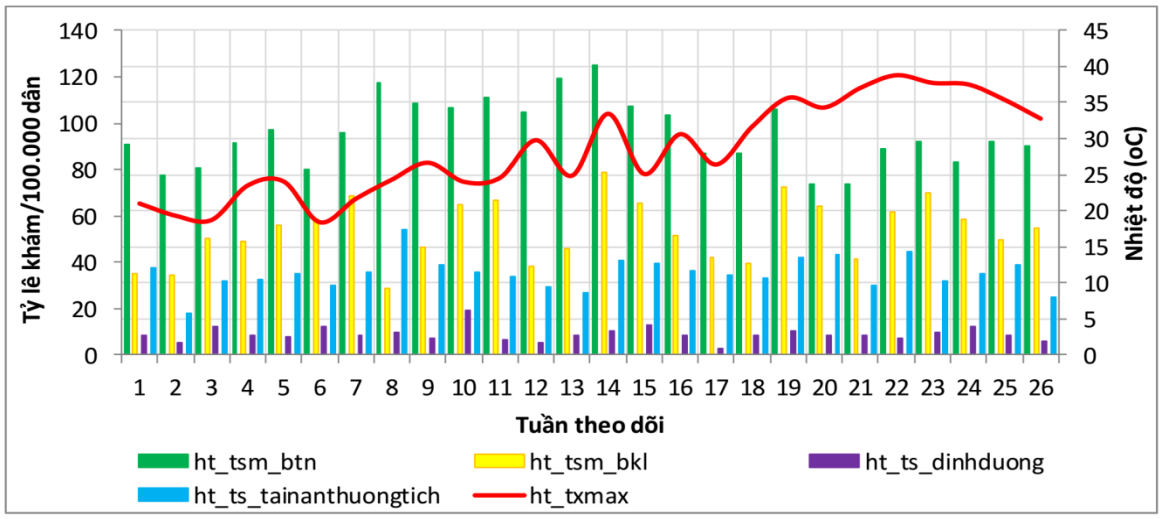
27f

Hình 3.27. Ảnh hưởng của ngày nắng nóng > 35ºC lên tổng số khám bệnh nói chung và theo tuổi, giới

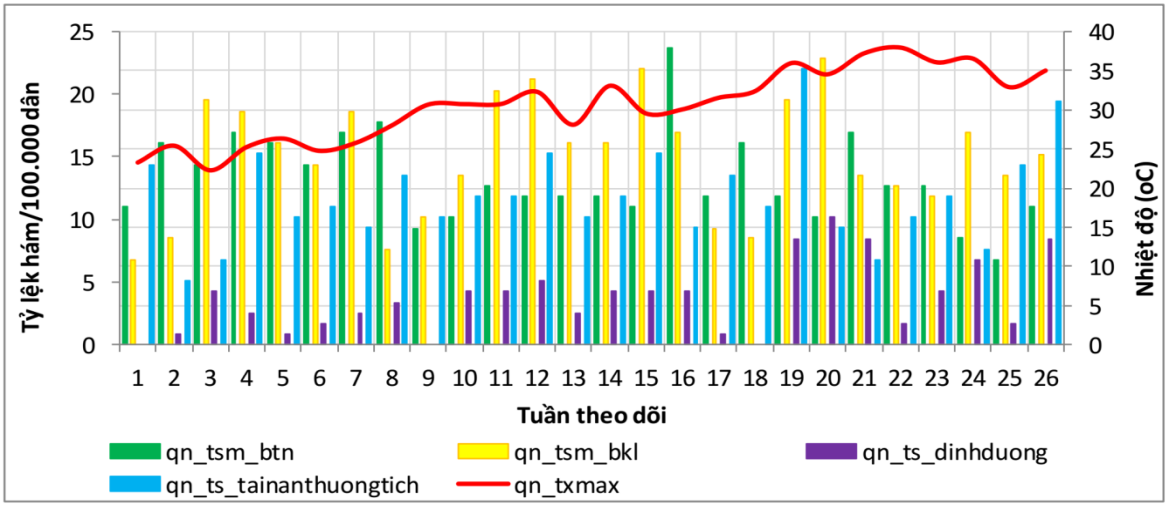
Nghiên cứu theo dõi dọc 26 tuần của năm 2018 vào thời điểm nắng nóng của năm 2018, đỉnh điểm là vào tháng 4 năm 2018. Theo quan sát số liệu tại Hình trên cho thấy, mặc dù tỷ lệ khám bệnh/10.000 dân nói chung, và tổng số khám theo tuổi, giới không có tính chất chu kỳ trong một năm theo dõi, và không có 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 >35ºC, 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^{0}C lên 35,6^{0}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.

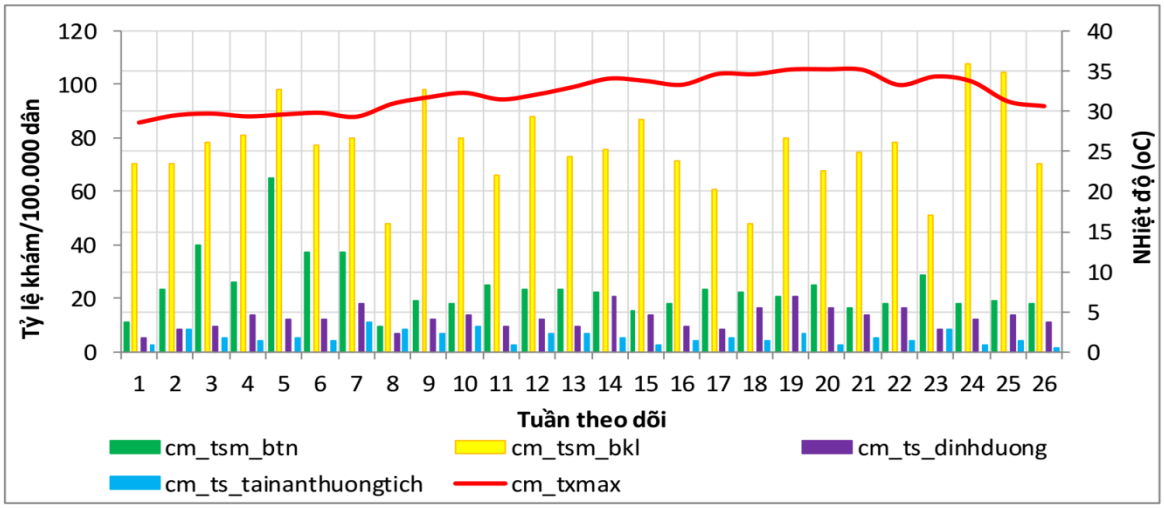
Tuy nhiên sự gia tăng này chỉ xảy ra ở tuần đầu tiên của đợt nắng nóng và theo quan sát, tỷ lệ khám bệnh/10.000 dân nói chung và tổng số khám theo tuổi và giới sau đó giảm dần trong cả một chu kỳ nắng nóng. Ghi nhận sự giảm đi này ở cả 4 tỉnh nghiên cứu.



28a



28b

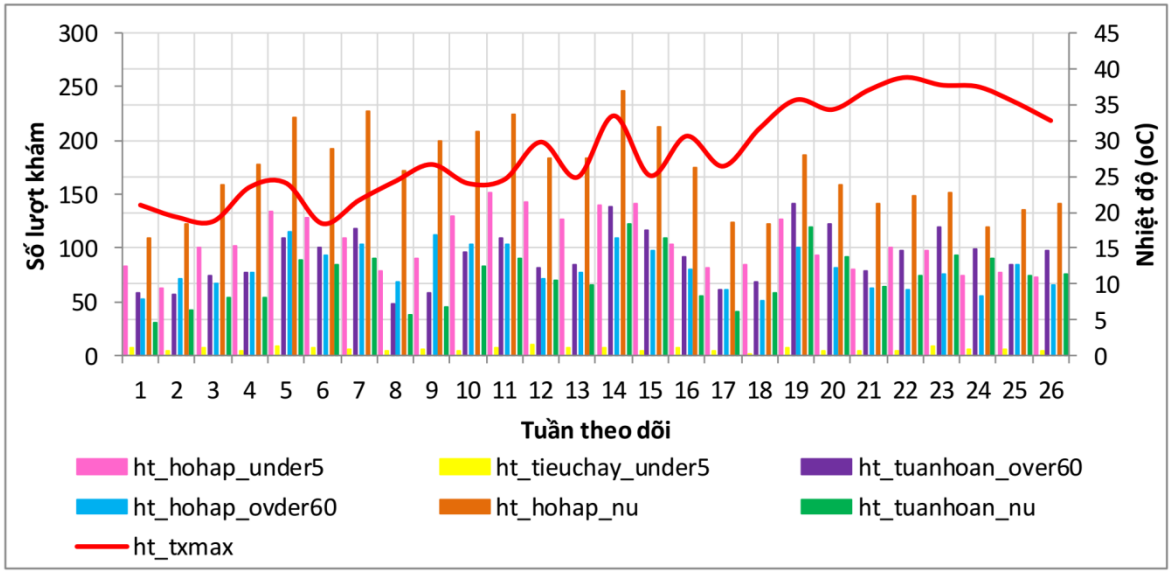


28c

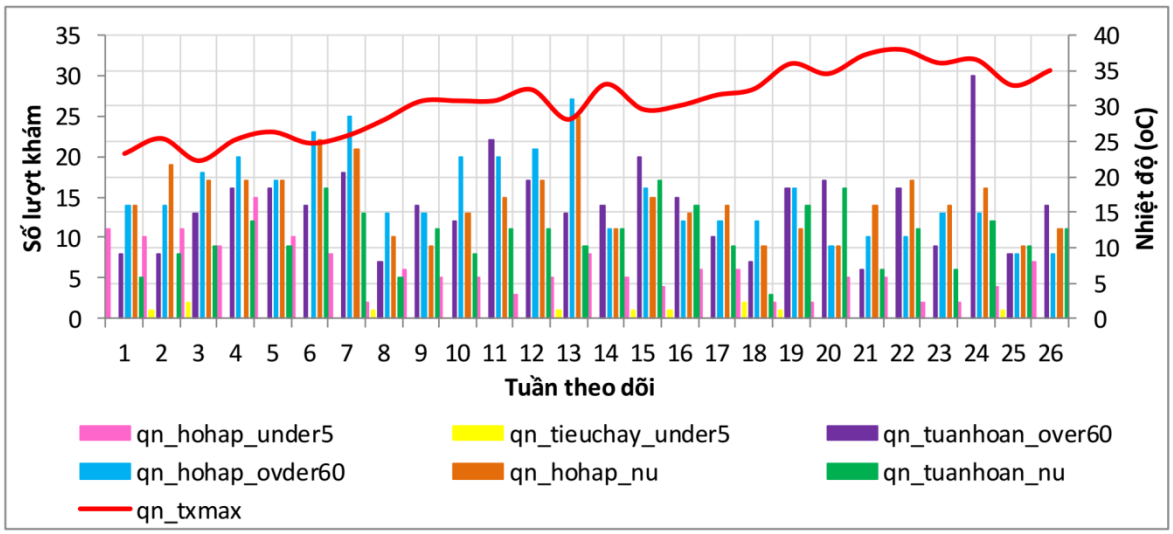
Hình 3.28. Ảnh hưởng của ngày nắng nóng > 35^{0}C lên tỷ lệ khám/100.000 dân của các bệnh phổ biến

Sự gia tăng dưới tác động của đợt nắng nóng >35^{0}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.

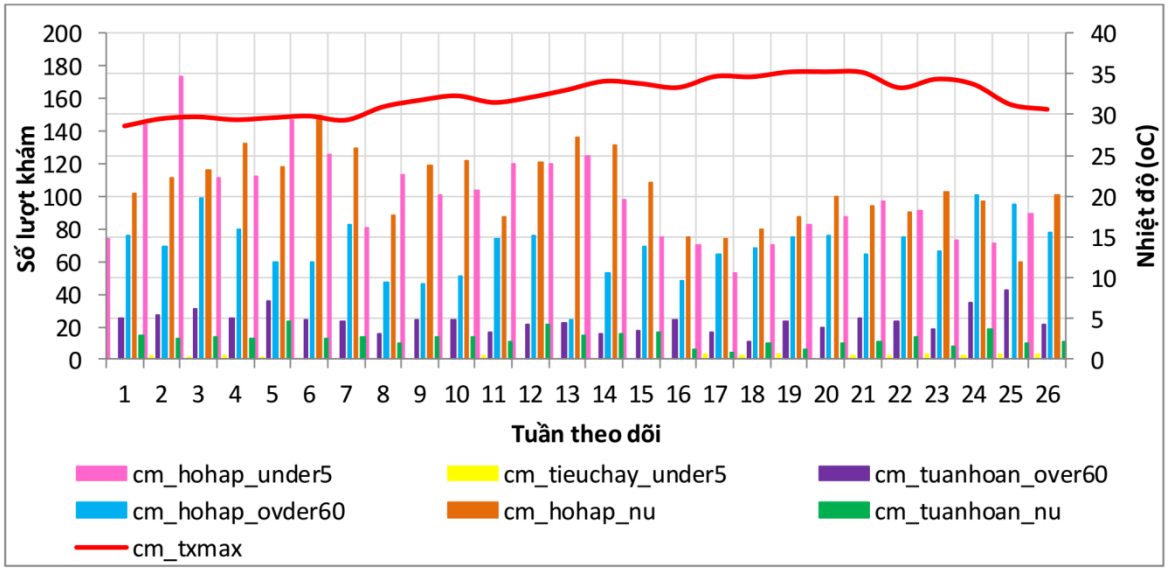
Tại khu vực biên giới tỉnh Gia Lai, ở tuần 19, năm 2018, khi Tmax tăng đột ngột từ 31,6ºC lên 35,6ºC thì tỷ lệ khám bệnh truyền nhiễm đã tăng từ 86,9/100.000 dân ở tuần 18 lên 105,9/100.000 dân ở tuần 19. Sự gia tăng này cũng nhìn thấy ở những nhóm bệnh và tai nạn thương tích khác như không lây nhiễm 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.



29a



29b



29c

Hình 3.29. 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

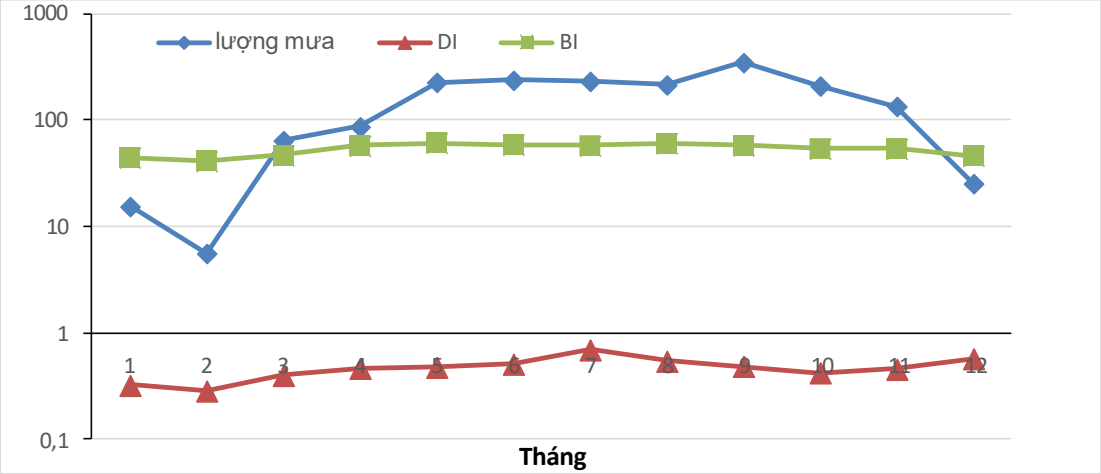
Tổng số khám các bệnh có tỷ lệ mắc cao theo tuổi giới theo quan sát cũng chịu tác động của đợt nắng nóng >35°C.

Tại khu vực biên giới tỉnh Gia Lai, ở tuần 19, năm 2018, khi Tmax tăng đột ngột từ 31,6^{o}C lên 35,6^{o}C 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 thuần 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.

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

3.6.2.1. Kết quả phân tích mối liên quan giữa đặc điểm khí hậu khu vực biên giới Tây Nguyên với muỗi Aedes



Hình 3.30. Diễn biến côn trùng và lượng mưa theo các tháng

Diễn biến côn trùng với lượng mưa theo tháng được trình bày trong hình trên, cho thấy lượng mưa tăng vào tháng 4 đến tháng 10, sau đó giảm vào tháng 11, đến tháng 3 năm sau. Trong khi đó véc tơ truyền bệnh SXH Dengue tăng từ tháng 5 và tháng 12.

Bảng 3.105. Tương quan giữa lượng mưa trung bình với chỉ số côn trùng, giai đoạn 2017 - 2018

Tháng	Lượng mưa trung bình (mm)	Chỉ số mật độ muỗi DI (con/nhà)	Chỉ số bọ gậy		
			BI	HI-BG (%)	CI (%)
1	15,38	0,32	44,40	26,17	13,48
2	5,57	0,28	41,09	26,15	13,74
3	64,19	0,40	46,66	26,88	13,66
4	86,52	0,46	57,29	38,17	20,57
5	226,71	0,47	61,07	32,77	21,06
6	236,90	0,51	58,69	35,54	18,98
7	231,57	0,69	57,29	30,25	15,74
8	214,57	0,54	60,49	34,24	17,11
9	347,29	0,48	57,76	35,30	16,15
10	209,48	0,42	53,75	31,35	14,96
11	134,67	0,45	53,60	32,42	14,49
12	25,29	0,57	46,14	31,43	13,37
Tương quan r		*0,287*	*0,516*	*0,401*	*0,254*
p		*> 0,05*	*< 0,001*	*< 0,05*	*> 0,05*

Vào những tháng mùa mưa với lượng mưa từ 200 mm trở lên thì chỉ số mật độ muỗi cũng tăng và tháng có nguy cơ dễ xảy ra dịch là tháng 7 (DI = 0,69). Mối tương quan giữa lượng mưa với chỉ số BI và HI - BG là tương quan trung bình (Pearson's r > 0,3). Tháng 4 hàng năm là tháng muỗi đẻ trứng mạnh nhất nên chỉ số nhà có bọ gậy (HI-BG) thường tăng cao nhất vào tháng này (38,17%) và giảm dần vào cuối năm Mối tương quan giữa lượng mưa với DI và CI là một tương quan thấp (Pearson's r ≤ 0,3).

Bảng 3.106. Tương quan giữa nhiệt độ trung bình với chỉ số côn trùng giai đoạn 2017 - 2018

Tháng	Nhiệt độ trung bình	Chỉ số mật độ muỗi DI (con/nhà)	Chỉ số bọ gậy		
			BI	HI-BG (%)	CI (%)
1	25,91	0,32	44,40	26,17	13,48
2	26,54	0,28	41,09	26,15	13,74
3	27,71	0,40	46,66	26,88	13,66
4	28,39	0,46	57,29	38,17	20,57
5	28,52	0,47	61,07	32,77	21,06
6	27,92	0,51	58,69	35,54	18,98
7	27,44	0,69	57,29	30,25	15,74
8	27,66	0,54	60,49	34,24	17,11
9	26,93	0,48	57,76	35,30	16,15
10	27,48	0,42	53,75	31,35	14,96
11	27,41	0,45	53,60	32,42	14,49
12	26,33	0,57	46,14	31,43	13,37
Tương quan r		*0,081*	*0,402*	*0,403*	*0,302*
p		*> 0,05*	*< 0,05*	*< 0,05*	*> 0,05*

Có mối tương quan mạnh giữa nhiệt độ trung bình giai đoạn 2017 - 2018 với các chỉ số côn trùng, đặc biệt có mối tương quan trung bình giữa nhiệt độ với chỉ số HI - BG và chỉ số BI (0,3 <*Pearson's r < 0,7)*. Chỉ số mật độ muỗi tại Kiên Giang trong các tháng giữa mùa mưa (từ tháng 6 đến tháng 8) luôn lớn hơn 0,5. Giữa nhiệt độ với chỉ số CI có một mối tương quan vừa phải (0,3<*Pearson's r < 0,7)*.

Bảng 3.107. Tương quan giữa độ ẩm trung bình với chỉ số côn trùng giai đoạn 2017 - 2018

Tháng	Độ ẩm trung bình	Chỉ số mật độ muỗi DI (con/nhà)	Chỉ số bọ gậy		
			BI	HI-BG (%)	CI (%)
1	78,67	0,32	44,40	26,17	13,48
2	77,38	0,28	41,09	26,15	13,74
3	77,95	0,40	46,66	26,88	13,66
4	79,29	0,46	57,29	38,17	20,57
5	83,67	0,47	61,07	32,77	21,06
6	84,52	0,51	58,69	35,54	18,98
7	84,90	0,69	57,29	30,25	15,74
8	84,62	0,54	60,49	34,24	17,11
9	86,62	0,48	57,76	35,30	16,15
10	83,86	0,42	53,75	31,35	14,96
11	83,43	0,45	53,60	32,42	14,49
12	80,33	0,57	46,14	31,43	13,37
Tương quan r		*0,374*	*0,558*	*0,400*	*0,173*
p		*< 0,05*	*< 0,001*	*< 0,05*	*> 0,05*

Có mối tương quan khá cao giữa độ ẩm trung bình giai đoạn 2017 – 2018 với các chỉ số côn trùng, đặc biệt là với chỉ số BI và HI – BG. Các tháng có độ ẩm trung bình trên 80%, cũng thấy sự gia tăng của các chỉ số DI và BI. Mối tương quan giữa độ ẩm trung bình và chỉ số mật độ muỗi cũng đạt mức trung bình với r = 0,374.

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

Bảng 3.108. Mối tương quan giữa bệnh SXH và yếu tố nhiệt độ

Khu vực	Coef	r	R_2	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 3.109. Mối tương quan giữa bệnh SXH và yếu tố khí hậu cực đoan tại các khu vực nghiên cứu

Khu vực	Coef	r	R_2	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.

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

Bảng 3.110. Mối tương quan giữa yếu tố nhiệt độ và bệnh Zika

Khu vực	Coef	r	R_2	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			

Khu vực	Coef	r	R_2	95%CI	P value
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 3.111. Mối tương quan giữa hiện tượng sóng nhiệt và bệnh Zika

Khu vực	Coef	r	R_2	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.

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

Bảng 3.112. Mối tương quan giữa bệnh sốt rét và yếu tố thời tiết tại các khu vực nghiên cứu

Khu vực	Coef	r	R_2	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 mối tương quan có ý nghĩa thống kê với tỷ lệ mắc bệnh sốt rét.

Bảng 3.113. Mối tương quan giữa bệnh sốt rét và yếu tố khí hậu cực đoan tại các khu vực nghiên cứu

Khu vực	Coef	r	R_2	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					
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.

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

Bảng 3.114. Mối tương quan giữa yếu tố nhiệt độ và bệnh do *Leptospira*

Khu vực	Coef	r	R_2	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 1^0C 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 3.115. Mối tương quan giữa hiện tượng sóng và bệnh do *Leptospira*

Khu vực	Coef	r	R_2	95%CI	p
Ngày có Tx≥35^{0}C					
Kon Tum	9,16	0,2	0,04		0,01
Đắk Nông	94,22	0,5	0,24		0,000
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 (Tx>35$_o$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). Ngoại 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.

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

Bảng 3.116. Mối tương quan giữa bệnh sốt mò và yếu tố nhiệt độ tại các khu vực nghiên cứu

Khu vực	Coef	r	R_2	95%CI	P value
Tx					
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
Tmin					
Kon Tum	0,02				0,46

Khu vực	Coef	r	R_2	95%CI	P value
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
Tmax					
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 3.117. Mối tương quan giữa bệnh sốt mò và yếu tố khí hậu cực đoan tại các khu vực nghiên cứu

Khu vực	Coef	r	R_2	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.

3.6.3. Sự biến đổi một số chỉ số sinh lý, sinh hóa, huyết học của cộng đồng do tác động của sóng nhiệt

3.6.3.1. Kết quả chỉ tiêu vi khí hậu

Kết quả về chỉ tiêu vi khí hậu ở các thời điểm khác nhau tại địa điểm tiến hành nghiên cứu được trình bày trong bảng sau.

Bảng 3.118. Chỉ tiêu vi khí hậu ngoài trời

Chỉ tiêu / Giá trị	Nhiệt độ (^{0}C)	Độ ẩm (%)	Tốc độ gió (m/s)	Bức xạ nhiệt (^{0}C)
$\bar{X} \pm SD$	36,43 ± 1,75	64,4 ± 0,83	2,23 ± 0,1	40,75 ± 2,22
Min	35,5	63,2	2,1	38
Max	39,5	65	2,3	43

Nhận xét:

Kết quả trong bảng trên cho thấy, nhiệt độ ngoài trời trung bình là 31,43^{0}C, độ ẩm ngoài trời đạt 64,4% , tốc độ gió trung bình là 2,23 m/s.

3.6.3.2. Sự biến đổi trạng thái nhiệt, một số chỉ số sinh lý và xét nghiệm của đối tượng nghiên cứu trước và sau khi vận động

**** Sự biến đổi trạng thái nhiệt***

Trạng thái nhiệt của các đối tượng nghiên cứu biến đổi trước và sau vận động được trình bày trong bảng và hình sau.

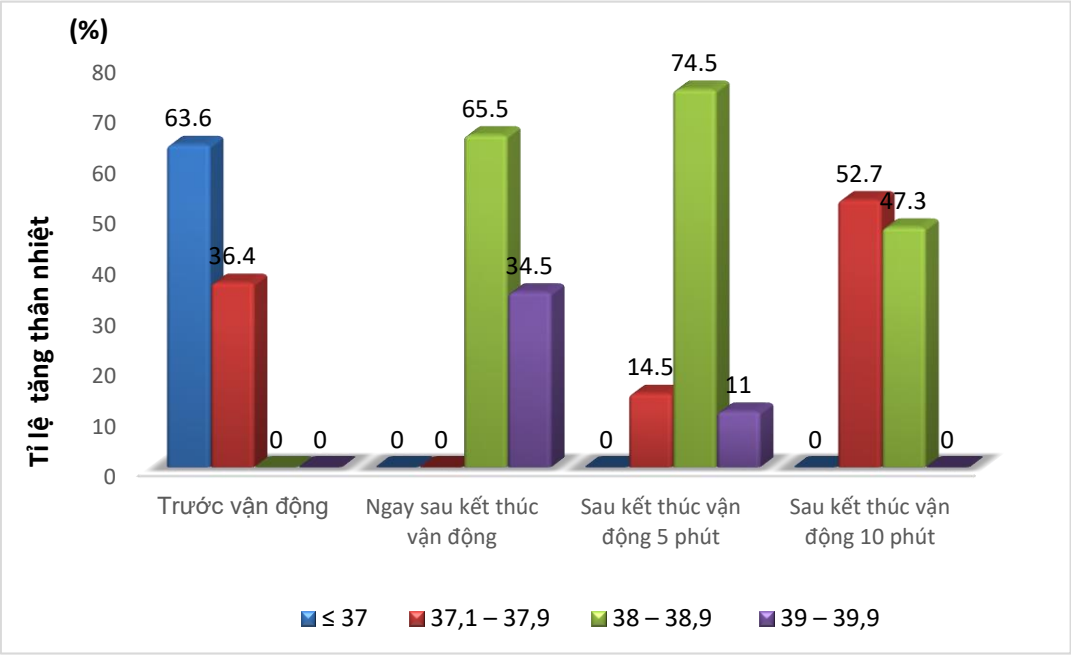
Bảng 3.119. Sự thay đổi trạng thái nhiệt của đối tượng nghiên cứu theo nhiệt độ

Trạng thái / Nhiệt độ (^{0}C)	**Trước vận động (1)**	**Ngay sau kết thúc vận động (2)**	**Sau kết thúc vận động 5 phút (3)**	**Sau kết thúc vận động 10 phút (4)**
$\bar{X} \pm SD$	37,02 ± 0,15	39,17 ± 0,47	38,69 ± 0,41	37,86 ± 0,36
Min	36,9	38,4	37,8	37,5
Max	37,6	39,6	39,3	38,9
p	P(1-2) > 0,01		-	-

Sự thay đổi trạng thái nhiệt của đối tượng nghiên cứu được đánh giá thông qua nhiệt độ dưới lưỡi. Kết quả trong bảng trên cho thấy, trước vận động nhiệt độ dưới lưỡi trung bình của đối tượng nghiên cứu là 37,02^{0}C; ngay sau kết thúc vận động tăng lên 39,17^{0}C và nhiệt độ tăng cao nhất là 39,6^{0}C. Sau kết thúc vận động 5 phút, 10 phút giảm dần so với ngay sau khi kết thúc vận động lần lượt là 38,69^{0}C và 37,86^{0}C.

Bảng 3.120. Sự thay đổi trạng thái nhiệt của đối tượng nghiên cứu theo mức độ tăng thân nhiệt

Trạng thái / Mức nhiệt độ	Trước vận động		Ngay sau kết thúc vận động		Sau kết thúc vận động 5 phút		Sau kết thúc vận động 10 phút	
	n	%	n	%	n	%	n	%
≤ 37	350	63,6	0	0	0	0	0	0
37,1 – 37,9	200	36,4	0	0	80	14,5	290	52,7
38 – 38,9	0	0	360	65,5	410	74,5	260	47,3
39 – 39,9	0	0	190	34,5	6	11	0	0
≥ 40	0	0	0	0	0	0	0	0
Tổng	550	1000	550	1000	550	100	550	1000



Hình 3.31. Sự thay đổi trạng thái nhiệt theo mức độ tăng thân nhiệt

Kết quả trong bảng và hình trên cho thấy, trước khi vận động có 350 người có nhiệt độ ở mức nhiệt ≤ 37 độ (chiếm 63,6 %) và có 200 người có nhiệt độ ở mức 37,1 - 37,9 (chiếm 36,4 %). Ngay sau khi kết thúc vận động 100% tăng nhiệt

độ dưới lưỡi. Trong đó có 360 người (65,5%) tăng ở mức 38 - 38,9^{0}C; 19 người (34,5%) tăng ở mức 39 - 39,9^{0}C.

Sự hồi phục nhiệt độ sau kết thúc vận động 5 phút là đáng kể, còn 60 người (chiếm 11%) ở mức nhiệt 39 - 39,9^{0}C và sau 10 phút thì không còn trường hợp nào ở mức nhiệt này. Tuy nhiên, nhiệt độ cơ thể chưa trở về được vị trí ban đầu.

**** Sự thay đổi một số chỉ số tim mạch***

Sự thay đổi chỉ số tim mạch của các đối tượng nghiên cứu được đánh giá thông qua chỉ số mạch, huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương và huyết áp trung bình. Kết quả được trình bày ở các bảng và hình sau:

Bảng 3.121. Sự thay đổi chỉ số mạch của đối tượng nghiên cứu

Trạng thái / **Mạch** (Lần/phút)	**Trước vận động (1)**	**Ngay sau kết thúc vận động (2)**	**Sau kết thúc vận động 5 phút**	**Sau kết thúc vận động 10 phút**	**p**
$\bar{X}$ ± SD	78,73 ± 9,98	134,33 ± 14,40	117,49± 10,23	101,85± 10,14	<0,001
Min	62	102	100	88	-
Max	89	168	136	125	-

Nhận xét:

Kết quả trong bảng trên cho thấy, tần số mạch trung bình của các đối tượng nghiên cứu trước khi vận động là 78,73 ± 9,98 lần/phút, ngay sau kết thúc vận động tăng lên 134,33 ± 14,40 lần/phút. Sự hồi phục sau kết thúc vận động 5 phút là 117,49 ± 10,23 lần/phút, sau 10 phút giảm còn 101,85 ± 10,14 lần/phút.

Bảng 3.122. Sự thay đổi chỉ số huyết áp của đối tượng nghiên cứu

Trạng thái / **Huyết áp** (mmHg)		**Trước vận động (1)**	**Ngay sau kết thúc vận động (2)**	**Sau kết thúc vận động 5 phút**	**Sau kết thúc vận động 10 phút**	**P(1-2)**
HATB	$\bar{X}$ ± SD	90,18 ± 5,05	105,96 ± 9,57	97,82 ± 8,35	93,20 ± 7,25	<0,001
	Min	76,5	82,5	79,5	77,5	
	Max	105,0	130,0	120,0	110,0	
HATT	$\bar{X}$ ± SD	111,27 ± 8,26	136,09 ± 11,07	122,64 ± 9,14	115,58 ± 9,13	<0,001
	Min	95	115	104	100	
	Max	147	175	150	140	
HATTR	$\bar{X}$ ± SD	69,09 ± 6,74	75,84 ± 13,37	73,00 ± 10,4	70,82 ± 8,98	<0,001
	Min	46	46	51	48	

	Max	85	110	95	90	

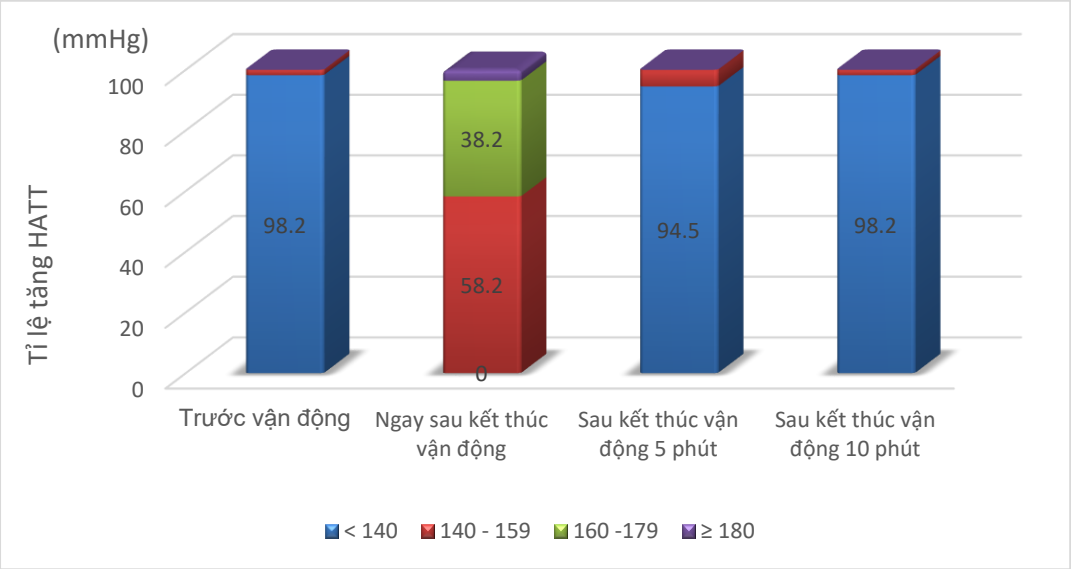
Kết quả trong bảng trên cho thấy, HATB ngay sau kết thúc vận động của đối tượng nghiên cứu tăng lên so với trước vận động từ 90,18 lên 105,96 mmHg. Sau kết thúc vận động 5 phút hồi phục về còn 97,82 mmHg và sau kết thúc vận động 10 phút về 93,20 mmHg. HATB tại các thời điểm là khác nhau, khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,001.

HHTT tăng từ 111,27 lên 136,09 mmHg ngay sau kết thúc vận động, tăng có ý nghĩa thống kê với p < 0,001. Giảm dần sau 5 phút, trở về gần bằng giá trị ban đầu sau 10 phút.

HATR tăng từ 69,09 lên 75,84 mmHg ngay sau kết thúc vận động tăng có ý nghĩa thống kê với p < 0,001. Giảm dần sau kết thúc vận động 5 phút, 10 phút.

Bảng 3.123. Sự thay đổi chỉ số huyết áp tâm thu của đối tượng nghiên cứu theo phân độ tăng huyết áp

Trạng thái / HATT (mmHg)	Trước vận động		Ngay sau kết thúc vận động		Sau kết thúc vận động 5 phút		Sau kết thúc vận động 10 phút	
	n	%	n	%	n	%	n	%
< 140	982	98,2	0	0	945	94,5	982	98,2
140 - 159	18	1,8	582	58,2	55	5,5	18	1,8
160 -179	0	0	382	38,2	0	0	0	0
≥ 180	0	0	36	3,6	0	0	0	0
Tổng	1000	100	1000	100	1000	100	1000	100



Hình 3.32. Sự thay đổi chỉ số huyết áp tâm thu theo phân độ tăng huyết áp

Các số liệu trong bảng và hình trên cho thấy 100% các đối tượng nghiên cứu tăng huyết áp tâm thu và tăng trên 140mmHg, trong đó có 3,6% tăng trên 180 mmHg. Sau kết thúc vận động 5 phút HATT của các đối tượng nghiên cứu hồi phục về còn 5,5% lớn hơn 140mmHg, 94,5% về mức < 140mmHg. Đến phút thứ 10 sau kết thúc vận động thì 98,2% về mức < 140mmHg.

**** Sự thay đổi một số chỉ số sinh hóa***

Sự thay đổi các chỉ số xét nghiệm sinh hóa máu ở đối tượng nghiên cứu được trình bày trong các bảng và hình sau.

Bảng 3.124. Sự thay đổi chỉ số xét nghiệm sinh hóa chức năng thận

Xét nghiệm \ Trạngthái		Trước vận động (n = 1000)	Sau vận động (n = 1000)	p
Urê (mmol/l)	$\bar{X}$ ± SD	6,53 ± 1,30	6,47 ± 1,12	< 0,001
	Min	4,07	4,33	-
	Max	9,52	9,44	
Creatinin (µmol/l)	$\bar{X}$ ± SD	99,07 ± 8,78	130,49 ± 18,50	< 0,001
	Min	81,10	82,70	-
	Max	112,50	159,00	
Tỷ lệ tăng Creatinin máu so với trước vận động: 945 (94,5%)				

Kết quả nghiên cứu trong bảng trên cho thấy, nồng độ ure máu không tăng lên sau vận động mà có xu hướng giảm đi ở các đối tượng nghiên cứu. Giảm có ý nghĩa thống kê với p < 0,001. Nồng độ creatinin trong máu tăng từ 99,07 lên 130,49 µmol/l sau vận động, tăng có ý nghĩa thống kê với p < 0,001. Tỉ lệ tăng creatiin là 52/55 (chiếm 94,5%).

Bảng 3.125. Sự thay đổi chỉ số xét nghiệm sinh hóa chức năng gan

Xét nghiệm \ Trạng thái		Trước vận động (n = 1000)	Sau vận động (n = 1000)	p
AST (U/l)	$\bar{X}$ ± SD	41,05 ± 16,26	69,52 ± 20,42	< 0,001
	Min	11,30	20,20	-
	Max	68,50	88,0	
	Tỷ lệ tăng	41/55 (74,5 %)		
ALT (U/l)	$\bar{X}$ ± SD	38,71 ± 11,09	57,15 ± 13,49	< 0,001
	Min	11,0000	12,80	-
	Max	64,2000	84,00	
	Tỷ lệ tăng	50/55 (90,9 %)		
GGT (U/l)	$\bar{X}$ ± SD	21,77 ± 9,76	20,69 ± 10,81	< 0,001
	Min	11,80	9,60	-

	Max	58,60	74,20	
	Tỷ lệ giảm	709 (70,9 %)		

Kết quả trong bảng trên cho thấy, hoạt độ AST sau vận động tăng lên 28,47 U /l, tăng có ý nghĩa thống kê với p < 0,001. Tỉ lệ tăng là 41/55 (74,5 %). Hoạt độ ALT tăng lên 18,44 U/l, tăng có ý nghĩa thống kê với p < 0,001. Ttỉ lệ tăng là 50/55 (90,9 %). Hoạt độ GGT trung bình của các đối tượng nghiên cứu lại giảm sau vận động từ 21,77 xuống 20,69 U/l, tỉ lệ giảm sau vận động chiếm 70,9 %.

Bảng 3.126. Sự thay đổi chỉ số xét nghiệm điện giải đồ

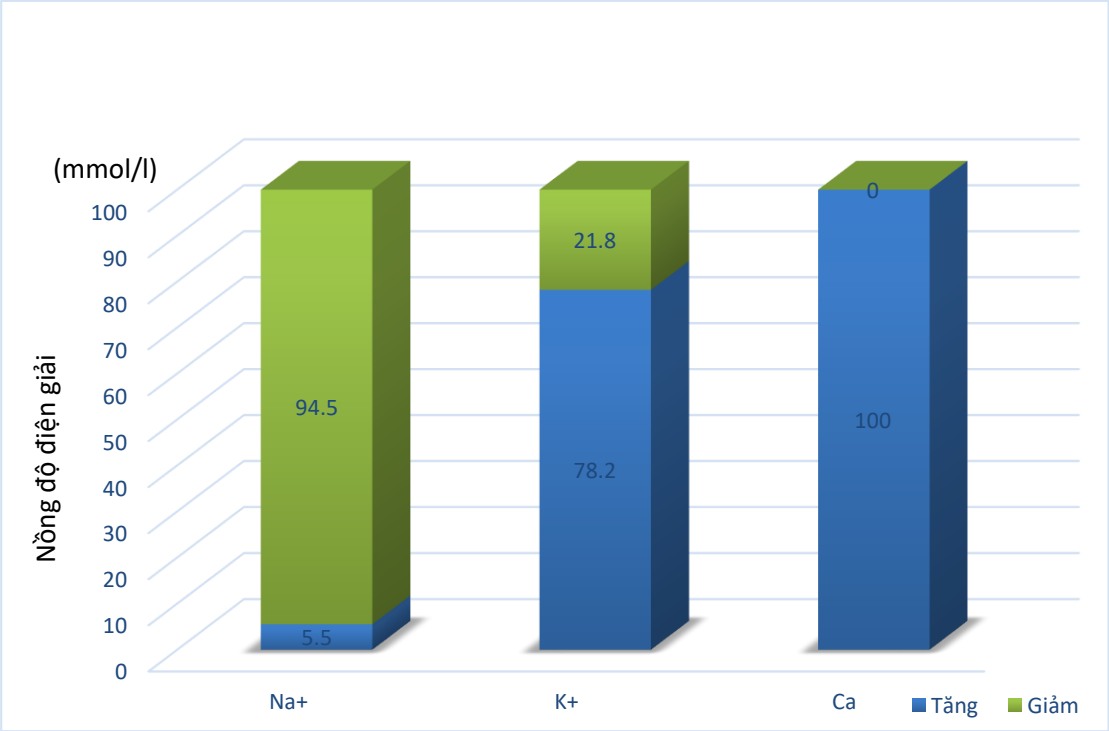
Xét nghiệm / Trạng thái		Trước vận động (n = 1000)	Sau vận động (n = 1000)	p
Na^+ (mmol/l)	$\bar{X}$ ± SD	146,46 ± 1,66	141,25 ± 2,44	< 0,001
	Min	142,1	136,0	-
	Max	150,6	147,9	
K^+ (mmol/l)	$\bar{X}$ ± SD	3,77 ± 0,25	4,02 ± 0,25	< 0,001
	Min	3,23	3,20	-
	Max	4,35	4,60	
Ca (mmol/l)	$\bar{X}$ ± SD	0,96 ± 0,04	1,21 ± 0,07	< 0,001
	Min	0,87	1,09	-
	Max	1,06	1,36	

Nhận xét:

Kết quả xét nghiệm trong bảng trên cho thấy, nồng độ Na^+ trong huyết tương của đối tượng nghiên cứu sau vận động giảm so với trước vận động, giảm có ý nghĩa thống kê với p < 0,001. Nồng độ K^+ và canxi toàn phần lại tăng sau vận động, khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,001.

Bảng 3.127. Các mức độ biến đổi xét nghiệm điện giải đồ trước và sau vận động

Xét nghiệm / Biến đổi	Na^+		K^+		Ca	
	n	%	n	%	n	%
Tăng	55	5,5	782	78,2	1000	100,0
Không đổi	0	0	0	0	0	0
Giảm	945	94,5	218	21,8	0	0
Tổng	1000	100	1000	100	1000	100



Hình 3.33. Sự biến đổi điện giải đồ trước và sau vận động

Nhận xét:

Kết quả trong bảng và hình trên cho thấy, tỉ lệ Na^+ giảm sau vận động là 945 người (chiếm 94,5%). Tỉ lệ tăng nồng độ K^+ là 782 (chiếm 78,2%) và 100% các đối tượng nghiên cứu có tăng canxi toàn phần trong huyết tương.

Bảng 3.128. Sự thay đổi một số xét nghiệm huyết học

Xét nghiệm \ Trạng thái		Trước vận động (n = 1000)	Sau vận động (n = 1000)	p
HC (T/l)	$\bar{X}$ ± SD	5,54 ± 0,53	6,88 ± 0,60	<0,001
	Min	4,41	4,59	-
	Max	6,77	7,91	-
HCT (%)	$\bar{X}$ ± SD	48,91 ± 4,51	52,44 ± 6,08	<0,001
	Min	38,70	36,80	-
	Max	60,50	63,20	-
BC (G/l)	$\bar{X}$ ± SD	7,89 ± 1,68	7,38 ± 1,42	<0,001
	Min	5,50	4,60	-
	Max	13,30	11,00	-
TC (G/l)	$\bar{X}$ ± SD	188,58 ± 45,68	171,05 ± 49,18	<0,001
	Min	109	65	-
	Max	280	270	-

Các số liệu trong bảng trên cho thấy, số lượng hồng cầu trung bình ở đối tượng nghiên cứu tăng sau vận động từ 5,54 đến 5,88 T/l. Hematocrit cũng tăng từ 48,91% đến 52,44%. Bạch cầu và tiểu cầu sau vận động có xu hướng giảm so với trước vận động lần lượt từ 7,89 xuống 7,38 G/l và từ 188,58 xuống 171,05 G/l.

Bảng 3.129. Sự thay đổi chỉ số xét nghiệm enzyme

Xét nghiệm \ Trạng thái		Trước vận động (n = 1000)	Sau vận động (n = 1000)	p
CK (U/L)	$\bar{X}$ ± SD	251 ± 378	512 ± 637	< 0,001
	Min	167	304	-
	Max	605	1020	
LDH (U/L)	$\bar{X}$ ± SD	155 ± 73	303 ± 59	< 0,001
	Min	52	151	-
	Max	196	474	
Myoglobine (ng/ml)	$\bar{X}$ ± SD	65 ± 23	458 ± 127	< 0,001
	Min	38	284	-
	Max	94	641	
TNFα (pg/ml)	$\bar{X}$ ± SD	0	32 ± 54	< 0,05
	Min	0	11	-
	Max	0	165	
MDA huyết tương (nmol/ml)	$\bar{X}$ ± SD	0,35 ± 0,11	0,75 ± 0,14	< 0,05
	Min	0,23	0,58	-
	Max	0,51	0,92	
SOD hồng cầu (U/ml)	$\bar{X}$ ± SD	56,48 ± 20,36	80,84 ± 9,54	< 0,01
	Min	34,41	72,38	-
	Max	81,65	93,52	

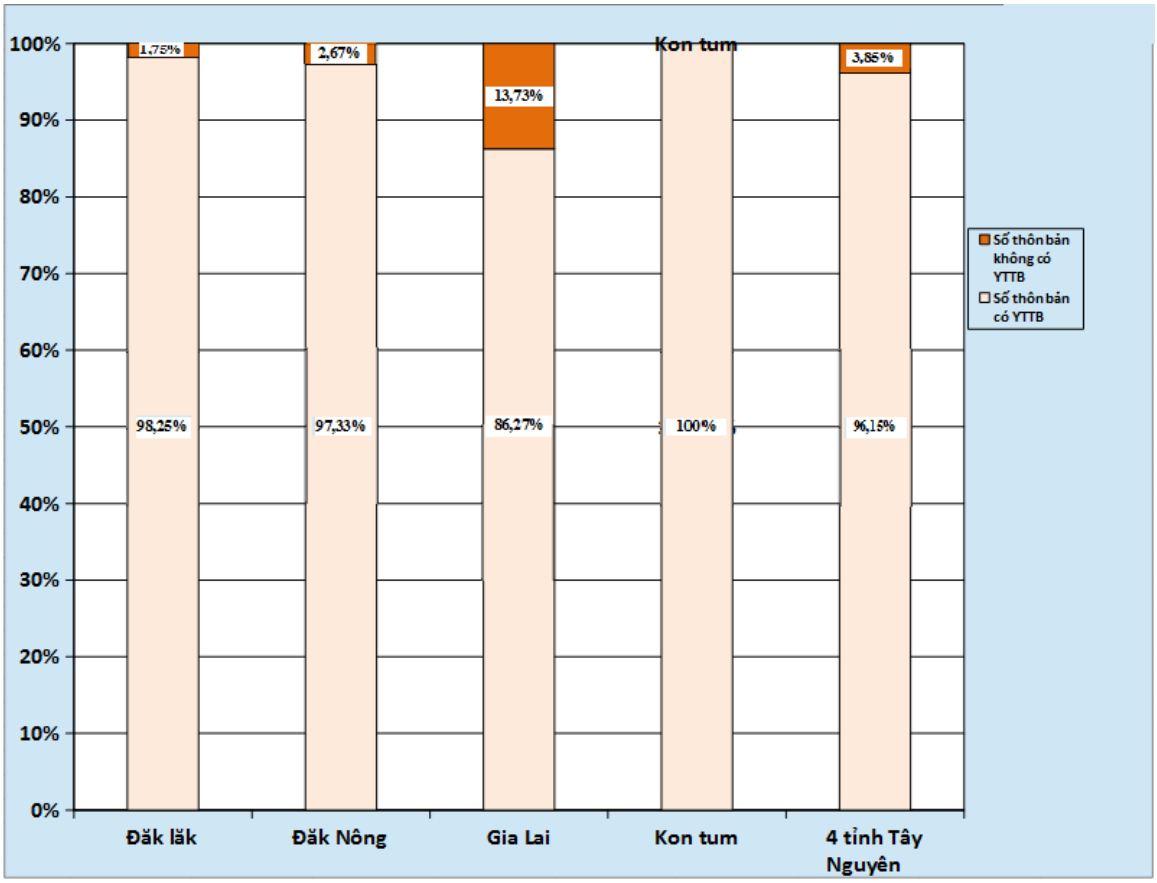
Nhận xét:

Các số liệu trong bảng trên cho thấy, các chỉ số CK, LDH, Myoglobine, TNFα, MDA, SOD đều có xu hướng gia tăng giữa trước và sau vận động. Sự gia tăng này đều có ý nghĩa thống kê.

3.7. 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

3.7.1. Đánh giá khả năng đáp ứng hoạt động chăm sóc sức khỏe của 28 trạm y tế xã biên giới Tây Nguyên

3.7.1.1. Đặc điểm nguồn nhân lực y tế cơ sở khu vực biên giới Tây Nguyên



Hình 3.34. Thông tin về Y tế thôn bản đang hoạt động tại khu vực biên giới Tây Nguyên

Tỷ lệ thôn bản có nhân viên Y tế thôn bản hoạt động, chiếm tỷ lệ 96,15%. Kon Tum và Đắk Lắk có tỷ lệ y tế thôn bản hoạt động cao nhất trong số các tỉnh Tây Nguyên (lần lượt là 100% và 98,25%).

**** Một số đặc điểm của nhân viên y tế công tác tại trạm y tế xã khu vực biên giới Tây Nguyên***

Kết quả điều tra cho thấy, tất cả 28 xã biên giới đều có TYT, trong đó 26 TYT (92,86%) đã có bác sĩ công tác tại trạm. Khảo sát một số thông tin trên 26 bác sĩ công tác tại trạm, kết quả như sau:

Bảng 3.130. Một số đặc trưng cá nhân của các bác sỹ công tác tại trạm y tế xã khu vực biên giới Tây Nguyên (n=26)

Đặc trưng cá nhân		Số lượng	Tỷ lệ (%)
Tuổi	≤ 35	9	34,62
	36 – 40	5	19,23
	> 40	12	46,15
Giới	Nam	16	61,54
	Nữ	10	38,46
Vị trí công việc	Biên chế	16	61,54
	Hợp đồng	10	38,46
Vị trí tại trạm	Trưởng trạm	20	76,92
	Cán bộ trạm	6	23,08
Trình độ chuyên môn	Bác sĩ đa khoa	23	88,46
	Y học dân tộc	1	3,85
	Nhi	2	7,69
Hình thức đào tạo	Chính quy	0	0,00
	Chuyên tu	26	100,00

Trong số 26 bác sỹ xã, số có độ tuổi 36-40 chiếm tỷ lệ 19,23% và độ tuổi trên 40 chiếm tỷ lệ 46,15%. Nam chiếm tỷ lệ cao 61,54% và nữ chiếm tỷ lệ thấp hơn 38,46%. Có 61,54% số bác sỹ xã có biên chế trong hệ thống y tế, số còn lại hiện vẫn làm hợp đồng. Đa số bác sỹ công tác tại trạm y tế xã giữ chức trưởng trạm y tế xã (76,92%). Tất cả 26 bác sĩ hiện đang công tác tại các trạm đều là bác sĩ được đào tạo theo hình thức chuyên tu.

**** Tình hình đào tạo và đào tạo lại của các bác sỹ công tác tại trạm y tế xã khu vực biên giới Tây Nguyên***

Bảng 3.131. Tỷ lệ bác sỹ đang công tác tại TYTX khu vực biên giới Tây Nguyên được đào tạo lại sau khi tốt nghiệp theo nội dung đào tạo (n=26)

Nội dung đào tạo lại	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Sản/Dân số/KHHGĐ	7	26,92
Quản lý	5	19,23
Chuyên khoa lẻ	2	7,69
Y học dân tộc	1	3,85
Nhi	2	7,69
CSSKBĐ	1	3,85
Điện tim	1	3,85
Chưa được đào tạo lại	15	57,69

Bảng trên cho thấy nội dung đào tạo lại chủ yếu là: Sản – Dân số - Kế hoạch hóa gia đình, quản lý, chuyên khoa sâu, YHDT, nhi, CSSKBĐ, điện tim. Có

26,92% bác sỹ sau khi tốt nghiệp được đào tạo thêm về sản khoa và DSKHHGĐ; 19,23% bác sỹ được đào tạo về quản lý, chỉ có 7,69% bác sỹ được đào tạo về chuyên khoa lẻ và 3,85% được đào tạo về y học dân tộc.

Bảng 3.132. Nguyện vọng được đào tạo thêm của các bác sỹ đang công tác tại trạm y tế xã khu vực biên giới Tây Nguyên (n=26)

Nguyện vọng được đào tạo thêm	Số lượng)	Tỷ lệ (%)
Khám chữa bệnh các chuyên khoa lẻ	20	76,92
Y học dân tộc	7	26,92
Quản lý TYT	15	57,69
Kỹ năng giao tiếp	4	15,38
Quản lý sức khỏe hộ gia đình	7	26,92
Nội dung khác	2	7,69

Tất cả các bác sỹ công tác tại trạm y tế xã khu vực biên giới Tây Nguyên có nguyện vọng được đào tạo thêm (26/26). Trong đó 76,92% có nguyện vọng được đào tạo thêm về chuyên khoa lẻ, 57,69% có nguyện vọng được đào tạo thêm về quản lý trạm y tế. Có 26,92% có nguyện vọng được đào tạo thêm về quản lý sức khỏe hộ gia đình.

**** Tự đánh giá về hoàn thành công việc của các bác sỹ***

Bảng 3.133. Tỷ lệ đánh giá về hoàn thành công việc của bản thân tại trạm y tế xã khu vực biên giới Tây Nguyên (n=26)

Kết quả	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Kết quả tốt	17	65,38
Kết quả chưa tốt	9	34,62

Bảng trên cho thấy có 34,62% bác sỹ cho rằng mình chưa hoàn thành tốt công việc tại TYT xã; 65,38% bác sỹ trả lời đã làm tốt công việc được giao.

**** Khó khăn thường gặp của các bác sỹ công tác tại trạm y tế xã***

Bảng 3.134. Lý do chưa hoàn thành tốt công việc tại trạm y tế xã của Bác sỹ hiện đang công tác tại trạm y tế khu vực biên giới Tây Nguyên (n=9)

Lý do chưa hoàn thành tốt nhiệm vụ	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Thiếu kiến thức	4	44,44
Thiếu trang thiết bị	9	100
Thiếu thuốc	4	44,44
Thiếu tài liệu chuyên môn	7	77,78
Chưa yên tâm	3	33,33
Thu nhập thấp	8	88,89

Các lý do được đã ra cho việc không hoàn thành nhiệm vụ được giao đó là thiếu trang thiết bị và dụng cụ y tế 100%, tiếp theo là thu nhập thấp (88,89%),

thiếu tài liệu chuyên môn (77,78%), thiếu kiến thức (44,44%) và thiếu thuốc (44,44%). Đặc biệt có đến 33,33% các bác sỹ chưa hoàn thành tốt nhiệm vụ được giao là do chưa yên tâm với công việc tại trạm y tế xã.

Bảng 3.135. Lý do mà bác sỹ hiện đang công tác tại trạm y tế xã khu vực biên giới Tây Nguyên chuyển bệnh nhân lên tuyến trên (n=26)

Lý do chuyển tuyến	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Bệnh nặng	7	26,92
Thiếu thuốc và trang thiết bị	22	84,62
Khác	1	3,85
Không khó khăn	3	11,54

Một trong những lý do quan trọng nhất cần phải chuyển bệnh nhân lên tuyến trên là thiếu trang thiết bị và thuốc tại trạm y tế xã (84,62%), bệnh nặng vượt quá khả năng của bác sỹ (26,92%). Một số lý do khác phải chuyển tuyến đó là quy định một số bệnh không được điều trị tại trạm y tế xã, thiếu các xét nghiệm cần thiết, thiếu thuốc thiết yếu (3,85%). Đặc biệt chỉ có 11,54% bác sỹ trả lời là không gặp khó khăn trong công tác khám chữa bệnh.

3.7.1.2. Thực trạng cơ sở hạ tầng, trang thiết bị, hoạt động của y tế tuyến cơ sở khu vực biên giới Tây Nguyên

*** Các phòng chức năng và trang thiết bị của các trạm y tế xã khu vực biên giới Tây Nguyên**

*** Các phòng chức năng**

Kết quả điều tra sự hiện diện của các phòng chức năng tại 28 TYTX của 4 tỉnh, được thể hiện trong bảng sau.

Bảng 3.136. Các phòng chức năng của các trạm y tế xã khu vực biên giới Tây Nguyên (n=28)

Phòng chức năng	Có	Sử dụng tốt	Chưa sử dụng	Hỏng	Không có
Tuyên truyền tư vấn	50,00	42,86	28,57	28,57	50,00
Đón tiếp	67,86	63,16	5,26	31,58	32,14
KB, sơ cứu	85,71	91,67	0,00	8,33	14,29
Dịch vụ KHHGĐ	67,86	42,11	21,05	36,84	32,14
Đỡ đẻ	82,14	60,87	8,70	30,43	17,86
Theo dõi sau đẻ	57,14	87,50	6,25	6,25	42,86
Lưu điều trị BN	78,57	54,55	0,00	45,45	21,43
Tiệt trùng	35,71	60,00	0,00	40,00	64,29
KCB YHDT	21,43	66,67	33,33	0,00	78,57
Quầy thuốc	35,71	40,00	20,00	40,00	64,29

Phần lớn các trạm y tế xã đều có đầy đủ các phòng chức năng chính. Tuy nhiên, tỷ lệ trạm không có phòng tiệt trùng, phòng khám y học cổ truyền, quầy thuốc, phòng theo dõi sau đẻ con khá cao. Tỷ lệ các phòng chưa được sử dụng hoặc bị hỏng còn cao như: phòng tiệt trùng, phòng lưu bệnh nhân, phòng đỡ đẻ và phòng dịch vụ kế hoạch hóa gia đình.

*** Các trang thiết bị cơ bản phục vụ KCB của các TYTX khu vực biên giới Tây Nguyên**

Bảng 3.137. Trang thiết bị cơ bản phục vụ khám chữa bệnh của các trạm y tế xã khu vực biên giới Tây Nguyên (n=28)

Trang thiết bị	Có (%)	Sử dụng tốt (%)	Chưa sử dụng (%)	Hỏng (%)	Không có (%)
1. Huyết áp kế	100,00	89,29	0,00	10,71	0,00
2. Ống nghe	100,00	96,43	0,00	3,57	0,00
3. Nhiệt kế	100,00	96,43	0,00	3,57	0,00
4. Máy điện tim	10,71	33,33	33,33	33,33	89,29
5. Máy siêu âm	14,29	25,00	0,00	75,00	85,71
6. Máy khí dung	50,00	57,14	14,29	28,57	50,00
7. Kính hiển vi	10,71	33,33	0,00	66,67	89,29
8. Máy XN sinh hoá	0,00	0,00	100,00	0,00	100,00
9. Máy XN huyết học	0,00	0,00	0,00	100,00	100,00
10. Máy XN nước tiểu	3,57	20,00	0,00	80,00	96,43
11. Bộ dụng cụ cấp cứu ngạt	50,00	28,57	14,29	57,14	50,00
12. Bộ dụng cụ rửa dạ dày	64,29	11,11	33,33	55,56	35,71
13. Bộ dụng cụ tiểu phẫu	100,00	60,71	17,86	21,43	0,00
14. Hộp hấp DC, bông, gạc	100,00	89,29	0,00	10,71	0,00
15. Hộp chống sốc phản vệ	100,00	96,43	0,00	3,57	0,00
16. Tủ đựng thuốc đông y	42,86	50,00	16,67	33,33	57,14
17. Máy điện châm, kim châm cứu	35,71	60,00	20,00	20,00	64,29
18. Bàn khám phụ khoa	100,00	89,29	3,57	7,14	0,00
19. Bàn đẻ	100,00	96,43	0,00	3,57	0,00
20. Cân sơ sinh	100,00	92,86	0,00	7,14	0,00
21. Máy hút	42,86	50,00	16,67	33,33	57,14
22. Ba lon Oxy hoặc bình oxy	35,71	10,00	20,00	70,00	64,29
23. Bộ dụng cụ đỡ đẻ	85,71	91,67	4,17	4,17	14,29
24. Bộ dụng cụ khám thai	85,71	95,83	0,00	4,17	14,29
25. Bộ dụng cụ nạo, hút thai	85,71	16,67	20,83	62,50	14,29
26. Nồi luộc dụng cụ	78,57	81,82	4,55	13,64	21,43
27. Nồi hấp dụng cụ	78,57	81,82	4,55	13,64	21,43
28. Tủ sấy dụng cụ	78,57	27,27	27,27	45,45	21,43
29. Dụng cụ khám răng	35,71	40,00	40,00	20,00	64,29
30. Dụng cụ khám mắt	21,43	50,00	33,33	16,67	78,57
31. Dụng cụ khám TMH	57,14	56,25	18,75	25,00	42,86

Đối với các trang thiết bị thiết yếu đều đang sử dụng tốt như: huyết áp kế (89,29%); ống nghe (96,43%); nhiệt kế (96,43%); hộp hấp DC, bông, gạc (89,29%); hộp chống sốc phản vệ (96,43%).... Tuy nhiên, một số trang thiết bị máy móc phức tạp cần cho KCB, theo dõi quản lý CSSKBĐ chưa được trang bị tại TYT xã như: máy điện tim (89,29% TYT chưa có); máy siêu âm (85,71%); kính hiển vi (89,29%); máy xét nghiệm sinh hóa hoặc test thử đường huyết (100,0%); máy xét nghiệm huyết học 100,0%); máy xét nghiệm nước tiểu (96,43%).

Bảng 3.138. Thực trạng thuốc thiết yếu tại các trạm y tế xã biên giới Tây Nguyên

Loại thuốc		n	%
1. Nhóm thuốc gây tê tại chỗ		26	92,86
2. Thuốc giảm đau, hạ sốt, chống viêm không steroid		27	96,43
3. Thuốc điều trị bệnh gút		3	10,71
4. Thuốc điều trị dị ứng		27	96,43
5. Thuốc giải độc		27	96,43
6. Thuốc điều trị động kinh, tâm thần		27	96,43
7. Thuốc trị giun, sán		26	92,86
8. Thuốc kháng sinh chống nhiễm khuẩn	- Dạng tiêm	27	96,43
	- Dạng viên	23	82,14
9. Thuốc chữa bệnh lao		22	78,57
10. Thuốc chống nấm và bệnh ngoài da	- Dạng viên	20	71,43
	- Dạng kem mỡ dùng ngoài da	21	75,00
	- Dạng dung dịch bôi ngoài da	23	82,14
11. Thuốc điều trị bệnh sốt rét		23	82,14
12. Thuốc chống thiếu máu		25	89,29
13. Thuốc điều trị bệnh tim mạch		7	25,00
14. Thuốc điều trị tăng huyết áp		26	92,86
15. Thuốc điều trị hạ huyết áp		24	85,71
16. Thuốc tẩy, khử trùng, sát khuẩn		27	96,43
17. Thuốc lợi tiểu		19	67,86
18. Thuốc chống loét dạ dày, tá tràng		27	96,43
19. Thuốc chống co thắt dạ dày, tá tràng		27	96,43
20. Thuốc điều tiêu chảy		27	96,43
21. Thuốc điều trị chuyên khoa: mắt, TMH		27	96,43
22. Thuốc cầm máu sau đẻ		27	96,43
23. Thuốc tiêm truyền bù nước, điện giải		25	89,29
24. Các vitamin		27	96,43

Kết quả cho thấy, phần lớn các nhóm thuốc thiết yếu các TYT đều có đủ, tuy nhiên một số nhóm thuốc và dạng bào chế, tỷ lệ các TYT trang bị còn thấp,

bao gồm thuốc điều trị bệnh gút (10,71%), thuốc điều trị bệnh tim mạch (25,0%), thuốc lợi tiểu (67,86%) và thuốc chống nấm/bệnh ngoài da (71,43% đến 82,14%).

3.7.1.3. Công tác quản lý của các trạm y tế xã khu vực biên giới Tây Nguyên

*** Quy chế làm việc của Trạm y tế**

Kết quả tìm hiểu về công tác quản lý và quy chế làm việc toàn bộ 28 TYTX của 4 tỉnh, thông qua điều tra quan sát các tiêu chí như: Bảng nội quy, chức trách chung của Trạm, chức trách của Trạm trưởng, lịch, kế hoạch công tác.

Bảng 3.139. Tỷ lệ Trạm y tế có bảng nội quy, chức trách, lịch công tác

Chức trách, lịch, nội quy công tác	Tỉnh				Chung (n =28)
	Đắk Lắk (n=4)	Đắk Nông (n=7)	Gia Lai (n=7)	Kon Tum (n=10)	
Bảng chức trách chung	3	6	6	9	24
Nội quy phòng khám bệnh	2	5	4	5	16
Nội quy phòng điều trị	2	5	3	4	14
Nội quy phòng đẻ	1	3	3	3	10
Chức trách người trực Trạm	3	4	5	8	20
Lịch tiêm chủng	3	6	6	9	24
Lịch tuyên truyền vệ sinh	3	6	6	7	22
Lịch phân công đi buôn/bản	3	6	6	9	24
Chức trách Trạm trưởng	3	6	6	7	22

Hầu hết các Trạm y tế xã được quan sát đều có các bảng quy định chức trách chung của Trạm và bảng chức trách của Trạm trưởng: Tỷ lệ các phòng chức năng của các trạm có treo nội quy không cao, tỷ lệ 16/28.

Lịch làm việc của một số hoạt động: 24/28 Trạm có lịch tiêm chủng. Với kế hoạch công tác tuyên truyền vệ sinh môi trường cho nhân dân trong xã, chỉ 22/28 số Trạm có kế hoạch.

*** Tổ chức và chỉ đạo công tác CSSK của Trạm y tế**

Kết quả điều tra công tác tổ chức và chỉ đạo công tác chăm sóc và bảo vệ sức khỏe người dân toàn bộ 28 Trạm y tế biên giới của 4 tỉnh Tây Nguyên được thể hiện trong bảng sau:

Bảng 3.140. Tổ chức, chỉ đạo công tác chăm sóc và bảo vệ sức khỏe

nhân dân trong xã

Chỉ số	Tỉnh				Chung (n =28)
	Đắk Lắk (n=4)	Đắk Nông (n=7)	Gia Lai (n=7)	Kon Tum (n=10)	
Đưa vào Nghị quyết Đảng ủy	3	6	6	9	24
Kế hoạch được UBND duyệt	4	6	7	9	26
Tỷ lệ xã có Ban CSSK	4	7	5	8	24
Vai trò Trạm trong Ban CSSK: * Tỷ lệ làm Trưởng ban	0	0	0	1	1
* Tỷ lệ làm Phó ban	4	5	5	7	21
* Tỷ lệ làm Thư ký	0	1	0	0	1
* Tỷ lệ làm thành viên khác	0	1	0	0	1

Đa số hoạt động của Trạm đã được đưa vào Nghị quyết của Đảng ủy xã (24/28). Hầu hết các kế hoạch hoạt động của Trạm đã được trình với UBND xã và đã được UBND xã duyệt trước khi thực hiện (26/28).

Đa số xã được điều tra đã có Ban CSSK (24/28) và phần lớn Trạm đóng vai trò là Phó ban CSSK này (21/28).

3.7.1.4. Hoạt động của các trạm y tế xã khu vực biên giới Tây Nguyên

*** Hoạt động khám chữa bệnh**

+ Khám chữa bệnh tại nhà bệnh nhân:

Kết quả điều tra hoạt động KCB tại nhà bệnh nhân của 28 Trạm y tế xã ở 4 tỉnh được trình bày trong bảng sau.

Bảng 3.141. Khám chữa bệnh tại nhà bệnh nhân và phân công trực của trạm y tế

Chỉ số		Tỉnh				Chung (n=28)
		Đắk Lắk (n=4)	Đắk Nông (n=7)	Gia Lai (n=7)	Kon Tum (n=10)	
KCB tại nhà	Có	3	4	5	7	19
	Không	1	3	2	3	9
Phân công trực	Có	4	6	6	9	25
	Không	0	1	1	1	3

Đa số Trạm y tế có khám chữa bệnh tại nhà bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 19/28. Tỷ lệ này cao nhất ở Đắk Lắk và thấp nhất ở Đắk Nông.

Hầu hết các Trạm có phân công NVYT của Trạm trực ngoài giờ làm việc hành chính, chiếm tỷ lệ 25/28. Tỷ lệ này cao nhất ở Đắk Lắk. Tỷ lệ Trạm không phân công trực ngoài giờ chiếm 3/28.

+ Hoạt động khám chữa bệnh tại Trạm y tế:

Kết quả thu thập số liệu sẵn có về tình hình KCB của 28 TYTX khu vực biên giới của 4 tỉnh Tây Nguyên, trong 3 năm 2014, 2015 và 2016, được trình bày trong bảng sau.

Bảng 3.142. Hoạt động khám chữa bệnh của các trạm y tế xã khu vực biên giới Tây Nguyên

Thời gian và chỉ số		Tỉnh				Chung
		Đắk Lắk	Đắk Nông	Gia Lai	Kon Tum	
Năm 2014	Tổng số lượt khám	86.491	61.609	42.610	59.538	250.248
	% được điều trị	53,99	53,50	85,70	90,30	67,91
	% chuyển đi	8,50	7,60	2,30	2,90	5,89
Năm 2015	Tổng số lượt khám	99.581	61.493	38.499	60.749	260.322
	% được điều trị	51,90	54,60	82,20	90,50	66,03
	% chuyển đi	8,10	4,70	3,00	3,30	5,42
Năm 2016	Tổng số lượt khám	197.719	144.125	114.678	123.210	579.732
	% được điều trị	52,00	49,80	75,60	84,80	63,09
	% chuyển đi	10,70	4,70	2,70	3,30	6,05
Tổng 3 năm	Tổng số lượt khám	383.791	267.227	195.787	243.497	1.090.302
	% được điều trị	52,42	51,76	79,10	87,57	64,90
	% chuyển đi	9,53	5,37	2,67	3,20	5,87

Tổng số lượt khám bệnh cho người dân ở các trạm y tế xã khu vực biên giới Tây Nguyên trong 3 năm (2014, 2015 và 2016) là 1.090.302 lượt. Trong đó, nhiều nhất là ở Đắk Lắk: 383.791 lượt, ít nhất ở Gia Lai: 195.787 lượt. Số lượt người dân đến khám bệnh tại Trạm tăng dần theo thời gian.

Tỷ lệ người được điều trị tại các trạm y tế xã khu vực biên giới Tây Nguyên trong tổng số người đến khám chung cả 3 năm là 64,90%, trong đó cao nhất ở Kon Tum (87,57%) và thấp nhất ở Đắk Nông (51,76%).

Tỷ lệ được điều trị sau khi khám bệnh tại Trạm của người dân không có sự biến động nhiều theo thời gian (2014: 67,91%; 2015: 66,03% và 2016: 63,09%). Tỷ lệ được điều trị luôn cao nhất ở Kon Tum và thấp nhất ở Đắk Nông.

Tỷ lệ chuyển tuyến sau khi được khám bệnh tại trạm: Tỷ lệ chuyển tuyến chung trong 3 năm của 4 tỉnh là 5,87%, trong đó cao nhất ở Đắk Lắk (9,53%), thấp nhất ở Gia Lai (2,67%).

*** Công tác điều trị khi có dịch bệnh**

Bảng 3.143. Tình hình dịch bệnh trong 3 năm (2014- 2016) tại các xã khu vực biên giới Tây Nguyên

Thời gian và chỉ số		Tỉnh				Chung
		Đắk Lắk	Đắk Nông	Gia Lai	Kon Tum	
Năm 2014	Tổng số vụ dịch	0	1	3	0	4
	Tổng số người mắc	0	210	71	0	281
	% được điều trị		95,24	100		96,44
	% tử vong		0,48	0		0,36
Năm 2015	Tổng số vụ dịch	0	1	5	0	6
	Tổng số người mắc	0	122	166	0	288
	% được điều trị		100	100		100
	% tử vong		0	0		0
Năm 2016	Tổng số vụ dịch	2	0	7	0	9
	Tổng số người mắc	52	0	106	0	158
	% được điều trị	100		100		100
	% tử vong	0		2,83		1,90
Tổng 3 năm	Tổng số vụ dịch	2	2	15	0	19
	Tổng số người mắc	52	332	343	0	727
	% được điều trị	100	96,99	100		98,62
	% tử vong	0	0,30	0,87		0,55

Trong 3 năm, khu vực biên giới Tây Nguyên đã xảy ra 19 vụ dịch các loại, với tổng số người mắc là 727 người, tỷ lệ tử vong là 0,55%. Hầu hết số người mắc bệnh trong các vụ dịch đã được điều trị, chiếm tỷ lệ 98,62%. Khu vực biên giới tỉnh Gia Lai có số vụ dịch xảy ra trong 3 năm qua nhiều nhất (15 vụ, 343 người mắc). Các khu vực biên giới của tỉnh Đắk Lắk và Đắk Nông đều xảy ra 2 vụ và có số người mắc thấp hơn; tỉnh Kon Tum không xảy ra vụ dịch nào trong 3 năm.

Bảng 3.144. Chăm sóc thai sản tại các trạm y tế giai đoạn 2014-2016

Chỉ số nghiên cứu	Chỉ tiêu đạt được (%)

	2014	2015	2016
	$\bar{X}$ (SD)	$\bar{X}$ (SD)	$\bar{X}$ (SD)
Tỷ lệ phụ nữ có thai được khám đủ 3 lần (%)/năm	82,4 (14,2)	83,6 (13,2)	84,5 (12,2)
Tỷ lệ đẻ tại trạm/tổng số ca đẻ (%)	66,6 (30,8)	66,0 (30,4)	68,6 (30,8)
Tỷ lệ đẻ tại nhà/tổng số ca đẻ (%)	32,2 (31,8)	33,5 (31,3)	30,8 (32,8)
Tỷ lệ đẻ tại cơ sở y tế khác/tổng số ca đẻ (%)	1,2 (4,7)	0,5 (2,8)	0,6 (2,6)

Tỷ lệ phụ nữ có thai được khám đủ 3 lần tại các TYT khu vực biên giới Tây Nguyên ở mức cao qua các năm, từ 82,4% năm 2014 đến 84,5% năm 2016. Tuy nhiên, tỷ lệ đẻ tại trạm chỉ chiếm chưa đến 2/3 ở cả 3 năm báo cáo. Vẫn còn tỷ lệ rất cao sản phụ đẻ tại nhà.

*** Hoạt động khác:** Hoạt động khác của TYTX khu vực biên giới Tây Nguyên được đề cập trong cuộc điều tra này là công tác giao ban/sinh hoạt chuyên môn hàng tháng của Trạm với NVYT buôn/bản/làng. Kết quả điều tra hoạt động này toàn bộ 28 TYTX ở 4 tỉnh được thể hiện trong bảng sau.

Bảng 3.145. Giao ban/sinh hoạt chuyên môn của Trạm y tế với y tế buôn/bản

Chỉ số	**Tỉnh** (%)				**Chung (n =28)**
	Đắk Lắk (n=4)	**Đắk Nông (n=7)**	**Gia Lai (n=7)**	**Kon Tum (n=10)**	
Có giao ban	100,0	85,7	85,7	100,0	92,9
Không giao ban	0,0	14,3	14,3	0,0	7,1
Cộng	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Số liệu bảng trên cho thấy: Hầu hết các Trạm y tế xã được điều tra ở 4 tỉnh đã có các buổi giao ban/sinh hoạt chuyên môn với nhân viên y tế các buôn/bản, chiếm tỷ lệ 92,9%.

*** Hoạt động ngoài Trạm y tế của các TYTX khu vực biên giới Tây Nguyên:**

Bảng 3.146. Tỷ lệ hộ gia đình có nhân viên y tế đến thăm trong

vòng 2 tuần qua

Tỷ lệ hộ mắc bệnh	Tỉnh				Chung 4 tỉnh (n=1680)
	Đắk Lắk (n=240)	Đắk Nông (n=420)	Gia Lai (n=420)	Kon Tum (n=600)	
Số hộ có nhân viên y tế đến thăm	26	39	47	60	172
Tỷ lệ hộ có nhân viên y tế đến thăm (%)	10,83	9,29	11,19	10,00	10,24

Tỷ lệ hộ gia đình đã từng được nhân viên y tế của Trạm y tế xã đến thăm để hoặc nói chuyện về sức khoẻ hoặc tuyên truyền vệ sinh phòng bệnh hoặc vận động KHHGĐ là 10,24%.

Bảng 3.147. Công việc nhân viên y tế làm khi đến thăm hộ gia đình

Công việc	Tỉnh (%)				Chung (n=172)
	Đắk Lắk (n=26)	Đắk Nông (n=39)	Gia Lai (n=47)	Kon Tum (n=60)	
Khám chữa bệnh	19,23	17,95	23,40	20,0	20,35
Tuyên truyền vệ sinh nguồn nước	34,62	33,33	27,66	30,0	30,81
Tuyên truyền vệ sinh chất thải	3,85	10,26	8,51	8,33	8,14
Tuyên truyền phòng chống dịch bệnh	23,08	20,51	23,40	23,33	22,67
Tuyên truyền KHHGĐ	7,69	12,82	6,38	8,33	8,72
Vận động Tiêm chủng	7,69	10,26	8,51	8,33	8,72
Tuyên truyền VSDD	15,38	10,26	17,02	13,33	13,95
Tuyên truyền phòng bệnh XH	26,92	33,33	31,91	33,33	31,98
Tuyên truyền vệ sinh học đường	19,23	17,95	19,15	20,00	19,19

Kết quả bảng trên cho thấy:

Đã có nhiều nội dung được đề cập khi đến thăm hộ gia đình của các nhân viên y tế Trạm khu vực biên giới, trong đó có 3 nội dung chủ yếu xếp theo thứ tự chung cho cả 4 tỉnh là: tuyên truyền phòng bệnh xã hội: 31,98%; tuyên truyền vệ

sinh nguồn nước: 30,81% và tuyên truyền phòng chống dịch bệnh: 22,67%. Các công việc tuyên truyền khác chiếm tỷ lệ thấp từ 8,14% đến 19,19%.

Có sự khác nhau về tỷ lệ của 3 nội dung được nhân viên y tế Trạm đề cập phổ biến nêu trên khi thăm hộ gia đình khu vực biên giới ở các tỉnh. Với nội dung tuyên truyền phòng chống bệnh xã hội, đều có tỷ lệ cao trong từng tỉnh, trong đó thấp nhất ở Đắk Lắk: 26,92%. Ngược lại, tỷ lệ tuyên truyền vệ sinh nguồn nước cao nhất ở Đắk Lắk: 34,62%. Với nội dung tuyên truyền phòng chống dịch, tỷ lệ cao nhất ở Gia Lai: 23,40%, thấp nhất ở Đắk Nông, chỉ có 20,51%.

*** Sử dụng dịch vụ của các TYTX khu vực biên giới Tây Nguyên:**

Có thể đánh giá khả năng đáp ứng CSSK và chất lượng dịch vụ của TYTX, thông qua tình hình sử dụng các dịch vụ do Trạm cung cấp của người dân.

Bảng 3.148. Trường hợp hộ gia đình cần đến nhân viên y tế xã

Trường hợp	Tỉnh (%)				Chung (n=1680)
	Đắk Lắk (n=240)	Đắk Nông (n=420)	Gia Lai (n=420)	Kon Tum (n=600)	
Chưa bao giờ	5,83	10,00	6,90	8,67	8,15
Bất cứ khi nào ốm	77,50	69,29	75,72	72,00	73,04
Chỉ khi bệnh nặng	10,00	11,90	10,24	11,83	11,19
Khi sinh đẻ	3,33	5,48	3,81	4,83	4,52
Khi KHHGĐ	2,50	2,86	2,38	2,33	2,50
Khi cần tư vấn về SK	0,42	2,38	0,95	1,67	1,49
Khác	0,42	0,0	0,24	0,0	0,12

Khi được hỏi "*Khi nào gia đình cần đến nhân viên y tế xã* ?", nhiều câu trả lời khác nhau đã được nêu ra. Trong đó, vị trí hàng đầu trong từng tỉnh và chung cả 4 tỉnh là câu trả lời "*Bất cứ khi nào trong gia đình có người bị ốm đau",* chiếm tỷ lệ 73,04% (cao nhất ở Đắk Lắk: 77,50%, thấp nhất ở Đắk Nông: 69,29%). Đặc biệt câu trả lời: "C*ần đến Trạm y tế xã khi sinh đẻ"* trong từng tỉnh chiếm tỷ lệ rất thấp và chung cho 4 tỉnh chiếm 4,52%.

Tỷ lệ chưa bao giờ sử dụng Trạm y tế xã chung của người dân ở 4 tỉnh điều tra là 8,15%. Trong đó Đắk Nông chiếm tỷ lệ cao nhất: 10,0% và thấp nhất ở Đắk Lắk 5,83%. Nhiều nghiên cứu đã cho thấy rằng, có rất nhiều lý do ảnh hưởng tới

quyết định của người dân khi sử dụng dịch vụ y tế. Kết quả này chứng tỏ hầu hết người dân ở khu vực này đã thường xuyên sử dụng dịch vụ của Trạm y tế xã.

Việc cần nhân viên y tế xã trong thực hiện KHHGĐ, tỷ lệ chung chỉ chiếm 2,50%. Tỷ lệ cần Trạm tư vấn sức khỏe cũng chiếm tỷ lệ rất thấp là 1,49%.

Bảng 3.149. Khoảng cách trung bình từ gia đình đến cơ sở y tế gần nhất

Khoảng cách trung bình	Tỉnh				Chung (n=1680)
	Đắk Lắk (n=240)	Đắk Nông (n=420)	Gia Lai (n=420)	Kon Tum (n=600)	
Tính bằng thời gian đi bộ (giờ) $\overline{X}$ ± SD (Median)	1,21 ± 0,76 (1,00)	1,78 ± 0,94 (2,00)	1,92± 0,91 (2,00)	1,71 ± 1,01 (2,00)	1,71 ± 0,96 (2,00)
Tính bằng độ dài (km) $\overline{X}$ ± SD (Median)	3,26 ± 2,26 (3,00)	4,02± 2,19 (3,50)	4,46 ± 2,60 (4,00)	4,37 ± 2,95 (3,25)	4,15 ± 2,62 (3,50)

Kết quả bảng trên cho thấy: Thời gian trung bình để người dân tới được cơ sở y tế gần nhất chung ở 4 tỉnh là 1,71±0,96 giờ với khoảng cách trung bình là 4,15 ± 2,62 km.

Bảng 3.150. Ý kiến của chủ hộ gia đình với hoạt động của trạm y tế

Ý kiến	Tỉnh (%)				Chung (n=1680)
	Đắk Lắk (n=240)	Đắk Nông (n=420)	Gia Lai (n=420)	Kon Tum (n=600)	
Không ý kiến	6,25	7,38	5,24	4,00	5,48
Hài lòng	33,75	37,86	34,76	27,00	32,62
Không hài lòng	60,00	54,76	60,00	69,00	61,90

Hầu hết (61,90%) tổng số hộ gia đình được điều tra không hài lòng với hoạt động của Trạm y tế xã của họ, tỷ lệ hài lòng là 32,62%. Có 5,48% hộ gia đình không đưa ra ý kiến.

3.7.2. Đánh giá hiệu quả mô hình can thiệp nâng cao năng lực hoạt động CSSK của trạm y tế xã biên giới Tây Nguyên

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

Bảng 3.151. Hiệu quả can thiệp về số lượt đến khám bệnh tại trạm y tế xã /người/năm

Nhóm	Trước can thiệp (lượt khám/người/năm)	Sau can thiệp (lượt khám/người/năm)	CSHQ (%)
Can thiệp	0,73	0,92	26,03
Đối chứng	0,61	0,65	6,58
Hiệu quả can thiệp (%)			19,45

Bảng trên cho thấy, số lượng người trung bình đến khám tại tạm 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%.

Bảng 3.152. Hiệu quả can thiệp về tỷ lệ đẻ tại trạm y tế của sản phụ

Nhóm	Trước can thiệp (%)	Sau can thiệp (%)	CSHQ (%)
Can thiệp	70,63	92,72	31,28
Đối chứng	69,74	71,83	3,00
Hiệu quả can thiệp (%)			28,28

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 thiệp. 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‰.

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

*** Sự lựa chọn dịch vụ y tế của người dân**

Bảng 3.153. 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 3.154. 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%.

Bảng 3.155. Địa điểm mua thuốc của người dân khi bị ốm

Thông tin nghiên cứu	Nhóm đối chứng (n=240)				Nhóm can thiệp (n=240)			
	Trước CT		Sau CT		Trước CT		Sau CT	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Quầy dược của huyện	25	10,42	49	20,42	14	5,83	38	15,83
TYT	92	38,33	108	45,0	87	36,25	214	89,17
CBYT xã	50	20,83	62	25,83	10	4,17	51	21,25
CBYT thôn bản	54	22,50	40	16,67	42	17,50	9	3,75
Khác	3	1,25	1	0,42	2	0,83	0	0,0

Bảng 3.156. Hiệu quả can thiệp về tỷ lệ người dân tới mua thuốc tại trạm y tế xã khi bị ốm

Nhóm	Trước can thiệp (%)	Sau can thiệp (%)	CSHQ (%)
Can thiệp	36,25	89,17	145,99
Đối chứng	38,33	45,00	17,40
Hiệu quả can thiệp (%)			128,59

Kết quả 2 bảng trên cho thấy, tỷ lệ người dân ở nhóm can thiệp chọn trạm y tế làm nơi mua thuốc đã tăng lên 89,17% so với 36,25% ở thời điểm trước can thiệp và 45,00% ở nhóm đối chứng. Tỷ lệ người dân đi mua thuốc tại trạm y tế khi bị ốm tại thời điểm sau can thiệp ở nhóm can thiệp đã tăng lên 52,92%, trong khi đó ở nhóm đối chứng tỷ lệ này chỉ tăng lên 6,67%. Hiệu quả can thiệp đạt 128,59%.

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

Bảng 3.157. 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 can thiệp		Nhóm chứng		Nhóm can thiệp	
		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 3.158. 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
	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.

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

3.8.1. Kết quả xây dựng mô hình

3.8.1.1. Vị trí, chức năng

Mô hình kết hợp quân - dân y xã Quảng Trực 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 Đồn Biên phòng 769, 771 và 775. Trạm y tế xã, Bệnh xá Trung đoàn 726 và Quân y sĩ Đồn Biên phòng 769, 771 và 775 chịu sự quản lý trực tiếp của Trung tâm y tế huyện Tuy Đứcvà 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 trịbệnh 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 sống, làm việc tại xã Quảng Trực.

3.8.1.2. Nhiệm vụ

- Tổ chức khám bệnh, cấp cứu, điều trị, chăm sóc, nuôi dưỡng người bị thương, bị bệnh trên địa bàn, tăng cường các hoạt động kiểm soát, khám, phát hiện, điều trị và theo dõi các trường hợp bệnh sốt rét theo phân cấp chuyên môn kỹ thuật trên địa bàn.

- Quản lý sức khoẻ cho nhân dân và bộ đội tại xã; tăng cường công tác quản lý, giám sát, điều trị ngoại trú cho các bệnh nhân sốt rét tại xã.

- Dưới sự chỉ đạo của Trung tâm y tế huyện và Ban quân - dân y huyện, Ban quân - dân y xã, tiến hành triển khai thực hiện các chương trình y tế quốc gia, tăng cường các hoạt động kết hợp quân dân y và tổ chức thông tin tuyên truyền, giáo dục truyền thông về phòng chống bệnh sốt rét cho nhân dân tại xã.

- Tổ chức huấn luyện, bồi dưỡng chuyên môn cơ bản về phòng chống sốt rét cho cán bộ, nhân viên quân - dân y của trạm y tế và bệnh xá và đào tạo nhân viên y tế thôn bản; đào tạo chiến sỹ vệ sinh cho các đơn vị đóng quân tại xã.

- Tổ chức, triển khai các hoạt động củng cố mạng lưới y tế cộng đồng, phát hiện sớm các trường hợp sốt rét phát sinh từ cộng đồng để tích cực dự phòng và điều trị.

- Quản lý, khai thác, sử dụng có hiệu quả các trang thiết bị, vật tư y tế, quân y của trạm và bệnh xá đặc biệt là các trang thiết bị phục vụ chẩn đoán bệnh sốt rét.

- Sẵn sàng lực lượng và phương tiện để triển khai thu dung cấp cứu, điều trị khi có bệnh nhân sốt rét.

3.8.1.3. Giải pháp cấu trúc tổ chức

- Tổ chức, biên chế của lực lượng quân – dân y phối hợp trong phòng chống sốt rét được xác định căn cứ vào:

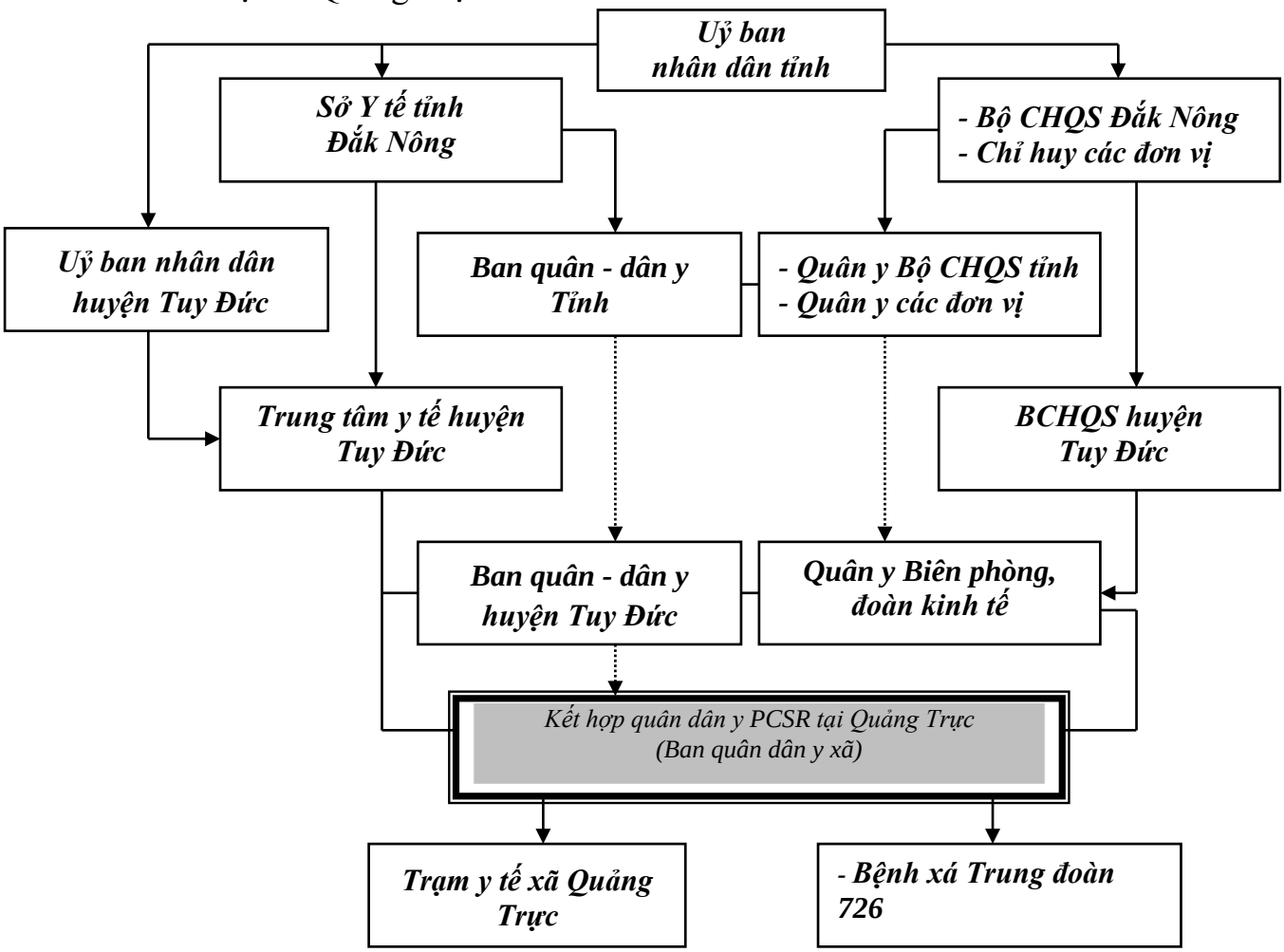
+ Nhiệm vụ và phân cấp chuyên môn kỹ thuật cho trạm y tế và bệnh xá quân y.

+ Thực trạng tổ chức, nhân lực của lực lượng quân y của trạm y tế và bệnh xá, quân y biên phòng.

+ Số quân và dân hiện có tại xã Quảng Trực.

+ Tình hình dịch bệnh sốt rét tại xã.

- Tổ chức, chỉ đạo của Giải pháp kết hợp quân - dân y trong phòng chống sốt rét tại xã Quảng Trực theo sơ đồ sau.



Hình 3.35. Giải pháp kết hợp quân - dân y trong phòng chống sốt rét tại xã Quảng Trực

3.8.1.4. Phương thức hoạt động và bảo đảm vật tư y tế

- Trạm y tế xã và bệnh xá chịu sự quản lý, chỉ đạo trực tiếp của Trung tâm y tế huyện Tuy Đức và Quân y cấp trên về chuyên môn nghiệp vụ và kinh phí; dưới sự điều hành của Ban quân dân y huyện, Ban quân dân y xã, Trạm trưởng và Bệnh xá trưởng có trách nhiệm triển khai tổ chức bảo đảm y tế cho cả nhân dân và bộ đội tại xã theo nhiệm vụ, quyền hạn.

- Kinh phí bảo đảm thuốc, vật tư áp dụng theo phương thức sau:

+ Phần thuốc quân y theo tiêu chuẩn điều trị của bệnh xá quân đội. Khi có bệnh nhân là bộ đội, thuốc được sử dụng điều trị theo tiêu chuẩn hiện hành của Ngành Quân y.

+ Đối với bệnh nhân là nhân dân, việc kê đơn khám bệnh và điều trị được thực hiện theo tiêu chuẩn chế độ quy định của Sở Y tế.

+ Những trường hợp đối tượng chính sách, người nghèo được Uỷ ban nhân dân huyện xác nhận và đồng ý cho miễn giảm, được thanh toán vào nguồn ngân sách địa phương.

+ Những trường hợp điều trị cho quân hoặc dân vượt quá tiêu chuẩn quy định, do Ban quân - dân y huyện điều chỉnh từ quỹ thuốc chung; nếu vượt quá khả năng, báo cáo với Giám đốc Sở Y tế tỉnh để điều chỉnh bổ sung từ ngân sách địa phương hoặc từ nguồn thuốc của Quân y cấp trên.

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

3.8.2.1. Đánh giá kết quả can thiệp về tổ chức quản lý của biện pháp kết hợp Quân dân y phòng chống sốt rét vùng biên giới

- Kết quả can thiệp về tổ chức và quản lý tại 2 xã can thiệp và đối chứng

Bảng 3.159. Các hoạt động phòng chống véc tơ sau can thiệp

Chỉ số thực hiện trong 1 năm	Nhóm chứng (n=265 hộ)		Nhóm CT (n=265 hộ)		p
	SL	TL%	SL	TL%	
Số hộ được cấp màn	265	100,00	265	100,00	>0,05
Số hộ được giám sát phun hoá chất, tẩm màn	257	96,98	265	100,00	>0,05
Tổng số hộ được chỉ định phun	265	100,00	265	100,00	>0,05
Tỷ lệ hộ được phun hoá chất lần 1	257	96,98	265	100,00	>0,05
Tỷ lệ hộ được phun hoá chất lần 2	256	96,60	264	99,62	>0,05

Tỷ lệ hộ gia đình được phun hoá chất tại 2 xã trong năm đạt cao từ 96,98-100%. Tỷ lệ số hộ được phun và giám sát phun của nhóm can thiệp là 100% cao hơn nhóm chứng (96,98%).

Bảng 3.160. Các hoạt động tổ chức quản lý vệ sinh môi trường sau can thiệp

Chỉ số đánh giá	Nhóm chứng (n=265 hộ)		Nhóm CT (n=265 hộ)		p
	SL	TL%	SL	TL%	
Số hộ không có nước đọng	167	63,02	243	91,70	<0,05
Số hộ dời chuồng gia súc	131	49,43	197	74,34	<0,05
Số hộ không có bụi rậm	174	65,66	199	75,09	<0,05
Hộ không có bếp lửa giữa nhà	239	90,19	257	96,98	<0,05

Sau can thiệp, tỷ lệ số hộ không có nước đọng, tỷ lệ hộ dời chuồng gia sức ra xa nhà, tỷ lệ hộ phát quan bụi rậm và không có bếp lửa giữa nhà ở nhóm can thiệp hơn nhóm đối chứng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

Bảng 3.161. Kết Các hoạt động truyền thông phòng chống sốt sau can thiệp

Chỉ số đánh giá	Nhóm chứng		Nhóm CT		p
	SL	TL%	SL	TL%	
Tổng số lượt truyền thông PCSR	10 lượt		20 lượt		
Số buổi họp dân tại thôn/tổng số thôn x 12 tháng	6	60,0	17	85,00	<0,05
Số lượt người được nghe/lượt dân số	520	6,10	3847	65,01	<0,05
Lượt truyền thông đến hộ gia đình/số lượt hộ	4	40,0	3	25,00	<0,05

Tại xã can thiệp, số lượt truyền thông cao gấp đôi xã đối chứng, tỷ lệ người dân được truyền thông là 65,01%, cao hơn nhiều xã đối chứng (6,10%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

Bảng 3.162. Các hoạt động kết hợp Quân dân y trong quản lý dân giao lưu biên giới

Nội dung hoạt động	Xã chứng		Xã can thiệp	
	Trước	Sau	Trước	Sau
Quản lý được đối tượng có giao lưu qua biên giới bởi Quân y biên phòng	655	534	435	712
Số người sang Campuchia về bị sốt được quản lý, điều trị	22	32	39	22
Điều trị BNSR người Campuchia sang tại cộng đồng và trạm y tế	6	5	8	12

Giải pháp đã phát hiện và điều trị sớm người mắc sốt rét ngay tại cộng đồng. Số người qua lại biên giới và bị sốt rét ở nhóm can thiệp giảm và được quản lý tốt ngay tại cộng đồng. Số người Campuchia giao lưu sang địa bàn nghiên cứu được phát hiện và điều trị kịp thời tăng ở xã can thiệp.

- Đánh giá kết quả hoạt động phòng chống sốt rét tại 2 nhóm

Bảng 3.163. Kết quả về tổ chức quản lý bệnh nhân sốt rét sau can thiệp

TT	Chỉ số đánh giá	Nhóm chứng		Nhóm CT		p
		SL	TL%	SL	TL%	
1	**Số bệnh nhân sốt rét**	60		34		
-	Tỷ lệ BNSR phát hiện tại cộng đồng	0	0,00	9	26,47	
-	Tỷ lệ BNSR phát hiện tại trạm	60	100,00	25	73,53	<0,05
2	**Số ký sinh trùng sốt rét**	50		34		
-	Tỷ lệ KSTSR phát hiện tại cộng đồng	0	0,00	9	26,47	
-	Tỷ lệ KSTSR phát hiện tại trạm	50	100,00	25	73,53	>0,05

Nhận xét: Tỷ lệ phát hiện và điều trị sốt rét tại cộng đồng đạt 26,47% ở nhóm can thiệp, nhóm chứng không có hoạt động này. Kết quả VSMT, TTGD PCSR của nhóm can thiệp đạt cao hơn nhóm chứng, p<0,05.

3.8.2.2. Đánh giá hiệu quả can thiệp biện pháp kết hợp Quân dân y phòng chống sốt rét

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

Bảng 3.164. 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 dây y tại khu vực biên giới.

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

- *Hiệu quả giải pháp KHQDY trong giảm tỷ lệcó ký sinh trùng sốtrét*

Bảng 3.165. 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							

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

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

HQCTvề 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 3.166. 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 3.167. 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 3.168. 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			HQCT	p
	Số phỏng vấn	Số trả lời đúng	Tỷ lệ %	Số phỏng vấn	Số trả lời đúng	Tỷ lệ %		
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%.

CSHQvề nâng cao kiến thứccủa 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 dây y tại khu vực biên giới) là 88,01%.

HQCT về nâng caokiến thứcở nhóm can thiệp so với nhóm chứng: = 88,01% - 54,88% = 33,13%.

Bảng 3.169. 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
	Số phỏng vấn	Số thực hành đúng	Tỷ lệ %	Số phỏng vấn	Số thực hành đúng	Tỷ lệ %		
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 dây y tại khu vực biên giới) là 90,24%.

HQCT về tỷ lệ thực hành đúng ở nhóm can thiệp so với nhóm chứng: = 90,24% -43,42% = 46,82%.

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

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

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

Giai đoạn khảo sát lựa chọn tá dược độn được đánh giá qua hai chỉ tiêu là hiệu suất tạo hạt và thời gian rã. Kết quả được trình bày ở bảng sau:

Bảng 3.170. Kết quả khảo sát lựa chọn tá dược độn

Công thức	Hiệu suất tạo hạt (%)	Thời gian rã (phút)
CT1	81,15	9,04
CT2	88,74	9,37
CT3	91,21	9,43
Thống kê	$P_{1\text{-}2,1\text{-}3,2\text{-}3}<0,05$	$P_{2\text{-}3}>0,05$; $p_{1\text{-}2,1\text{-}3}<0,05$

Kết quả ở bảng trên cho thấy: Công thức 1 có hiệu suất tạo hạt và thời gian rã là thấp nhất vì trong thành phần công thức 1, tá dược độn chỉ có lactose nên độ bền của hạt kém hơn so với 2 công thức còn lại là 2 công thức có bổ sung Avicel giúp hạt có độ bền tốt hơn, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05. Tuy nhiên, hiệu suất tạo hạt của công thức 3 cao hơn so với công thức 2 vì trong thành phần công thức 3 có tỷ lệ Avicel cao hơn, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05. Sự khác biệt về thời gian rã giữa công thức 2 và công thức 3 là không có ý nghĩa thống kê với p>0,05.

Vì vậy, chúng tôi lựa chọn thành phần tá dược độn như công thức 3 cho các nghiên cứu tiếp theo.

Giai đoạn khảo sát lựa chọn tá dược dính cũng được đánh giá qua 2 chỉ số hiệu suất tạo hạt và thời gian rã. Kết quả khảo sát được trình bày ở bảng sau:

Bảng 3. 171. Kết quả khảo sát lựa chọn tá dược dính

Công thức	Hiệu suất tạo hạt (%)	Thời gian rã (phút)
CT3	92,04	9,38
CT4	88,71	8,48
CT5	97,47	9,63
Thống kê	$P_{3\text{-}4,4\text{-}5,3\text{-}5}<0,05$	$P_{3\text{-}4,3\text{-}5,4\text{-}5}<0,05$

Kết quả bảng trên cho thấy, cả hiệu suất tạo hạt và thời gian rã của viên công thức 4 đều thấp nhất vì trong thành phần công thức bào chế viên này không có tá dược dính, đóng vai trò làm tá dược dính trong công thức chủ yếu là Avicel

nên hạt tạo thành không chắc bằng hạt của 2 công thức 3 và 5 có thêm tá dược dính là PVP.

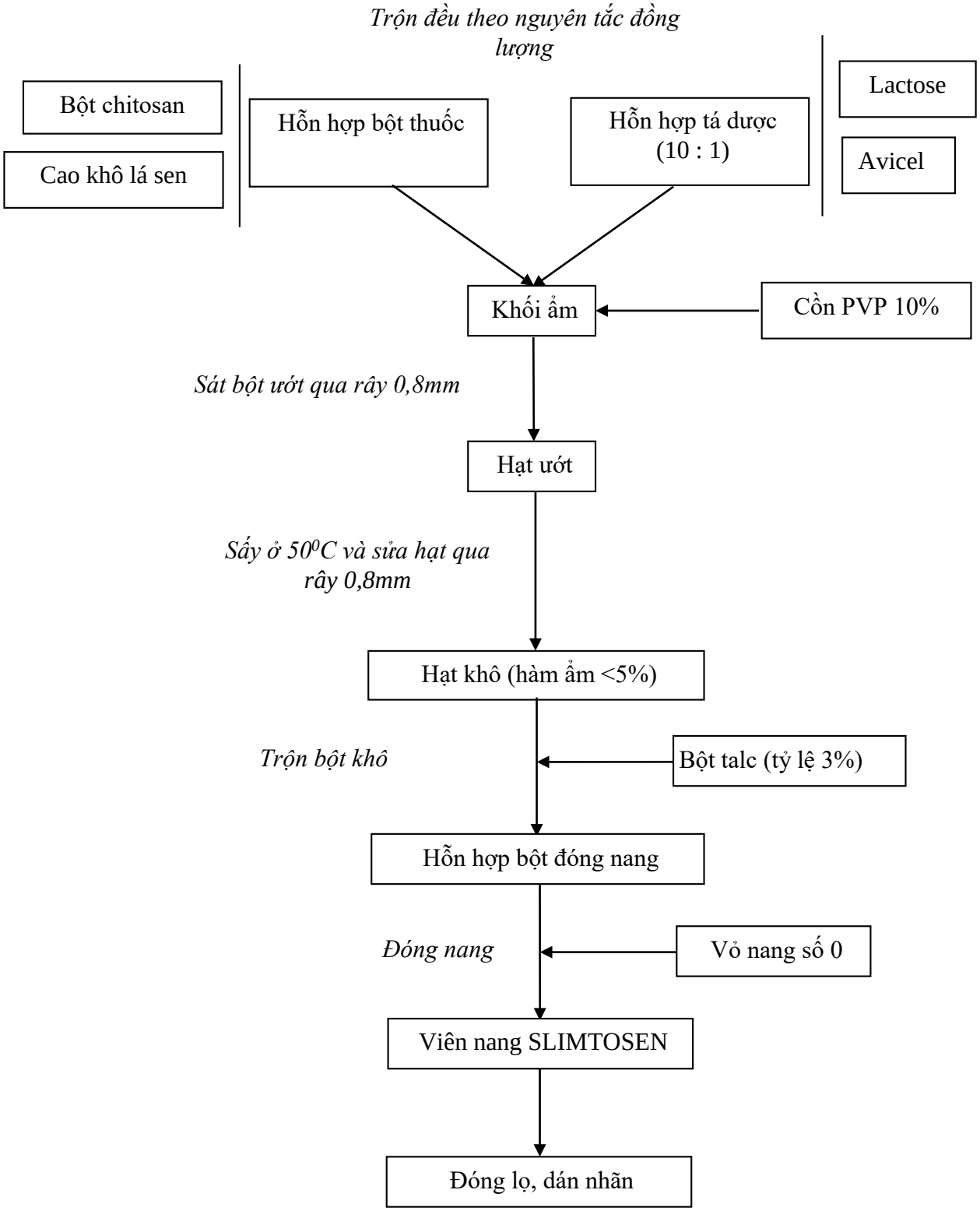
Trong hai công thức còn lại, công thức 5 có hiệu suất tạo hạt cao hơn vì tỷ lệ thành phần tá dược dính PVP trong công thức này cao hơn công thức 3, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05. Tuy nhiên, cũng vì lượng tá dược dính cao hơn nên thời gian rã của viên công thức 5 cũng cao hơn so với công thức 3, mặc dù không nhiều, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05. Dù vậy, chúng tôi vẫn lựa chọn công thức 5 cho các nghiên cứu tiếp theo vì ưu điểm của công thức này cho hiệu suất tạo hạt cao nhất. Công thức bào chế viên được trình bày ở bảng sau:

Bảng 3.172. 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%

3.9.1.2. Quy trình bào chế viên nang cứng KARDI Q10

Quy trình bào chế chế phẩm đươc mô tả theo sơ đồ sau:



Hình 3.36. Sơ đồ quy trình bào chế viên nang cứng KARDI Q10

3.9.1.3. 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.

Bảng 3.173. Tỷ lệ chuột chết sau 72 giờ uống thuốc KARDI Q10:

STT	Liều sử dụng (g/kg TLCT/24h)	n	Số lượng động vật chết	Số lượng động vật sống
1	14,0	12	0	12
2	11,5	12	0	12
3	10,0	12	0	12
4	8,5	12	0	12
5	7,0	12	0	12
6	5,5	12	0	12
7	4,0	12	0	12
8	2,5	12	0	12

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.

*** Ảnh hưởng của KARDI Q10 đến trọng lượng thỏ:**

Ảnh hưởng của viên nang KARDI Q10 đến trọng lượng thỏ thí nghiệm khi dùng dài ngày được trình bày ở bảng sau:

Bảng 3.174. Ảnh hưởng của KARDI Q10 đối với trọng lượng cơ thể thỏ (n=12)

Thời điểm xét nghiệm	TLCT (kg)	Lô nghiên cứu			p
		Lô chứng	KARDI Q10 liều 1 (2)	KARDI Q10 liều 2 (3)	
		(1)	(2)	(3)	
Trước thí nghiệm (a)	n	12	12	12	$p_{2-1} > 0,05$
	$\bar{x}$	2,03	1,98	2,12	$p_{3-2} > 0,05$
	SD	0,12	0,13	0,12	$p_{3-1} > 0,05$
Sau 3 tuần (b)	n	12	12	12	$p_{2-1} > 0,05$
	$\bar{x}$	2,15	2,09	2,21	$p_{3-2} > 0,05$
	SD	0,12	0,13	0,12	$p_{3-1} > 0,05$
Sau 6 tuần (c)	n	12	12	12	$p_{2-1} > 0,05$
	$\bar{x}$	2,11	2,17	2,06	$p_{3-2} > 0,05$
	SD	0,12	0,11	0,10	$p_{3-1} > 0,05$
P		$p_{b-a} < 0,05$; $p_{c-b} < 0,05$; $p_{c-a} < 0,05$			

Từ bảng trên 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 $p < 0,05$.

*** Ảnh hưởng đến điện tim thỏ:**

Ảnh hưởng của KARDI Q10 đối với điện tim thỏ ở đạo trình D_{II} được trình bày ở bảng dưới đây:

Bảng 3.175. Ảnh hưởng của KARDI Q10 đối với điện tim thỏ (n = 12)

Thời điểm XN	Lô chứng (1)	KARDI Q10 liều 1 (2)	KARDI Q10 liều 2 (3)	*p*
Tần số tim (CK/phút, $\bar{x}$ ± SD)				
t_0 (a)	269,61± 36,57	263, 42± 40, 37	268,73± 32,58	$p_{2-1} > 0,05$
t_3 (b)	264,35± 35,04	266,91± 39,29	270,63± 42,07	$p_{3-2} > 0,05$
t_6 (c)	266,74± 36,82	263,67± 39,07	265,32± 33,50	$p_{3-1} > 0,05$
	$p_{b-a} > 0,05; p_{c-b} > 0,05; p_{c-a} > 0,05$			-
Biên độ QRS (mV)				
t_0 (a)	0,351± 0,063	0,354± 0,075	0,359± 0,069	$p_{2-1} > 0,05$
t_3 (b)	0,356± 0,061	0,354± 0,069	0,360± 0,067	$p_{3-2} > 0,05$
t_6 (c)	0,356± 0,066	0,356± 0,071	0,358± 0,074	$p_{3-1} > 0,05$
	$p_{b-a} > 0,05; p_{c-b} > 0,05; p_{c-a} > 0,05$			-
Sóng bất thường	Không	Không	Không	-

Từ bảng trên nhận thấy, 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 thỏ tại các thời điểm nghiên cứu.

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

Ảnh hưởng của KARDI Q10 đối với một số chỉ tiêu về huyết học của thỏ được trình bày ở các bảng dưới đây:

Bảng 3.176. Số lượng HC thỏ ở các lô nghiên cứu (n = 12)

Thời điểm xét nghiệm	**Số lượng HC thỏ** ($x10^{12}$/l, $\bar{x}$ ± SD)			
	Lô chứng (1)	KARDI Q10 liều 1 (2)	KARDI Q10 liều 2 (3)	*p*
t_0 (a)	4,99 ± 0,39	4,82 ± 0,68	4,91 ± 0,62	$p_{2-1} > 0,05$
t_3 (b)	4,87 ± 0,47	4,93 ± 0,56	5,14 ± 0,51	$p_{3-2} > 0,05$
t_6 (c)	5,13 ± 0,52	4,96 ± 0,43	5,05 ± 0,45	$p_{3-1} > 0,05$
P	$p_{c-a} > 0,05;\ p_{b-a} > 0,05;\ p_{c-b} > 0,05$			

Kết quả bảng trên cho thấy, 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 thay đổi không có ý nghĩa thống kê (*p > 0,05).*

Bảng 3.177. Ảnh hưởng của KARDI Q10 đối với HST thỏ (n = 12):

Thời điểm xét nghiệm	**Hàm lượng huyết sắc tố (G/l) ở các lô**			*p*
	Lô chứng (1)	KARDI Q10 liều 1 (2)	KARDI Q10 liều 2 (3)	
t₀ (a)	115,38± 9,36	112,07± 10,87	116,50± 12,37	$p_{2-1} > 0,05$
t₃ (b)	107,63± 12,42	109,13± 11,79	114,38± 8,09	$p_{3-2} > 0,05$
t₆ (c)	108,63± 10,63	115,13± 8,38	109,75± 9,50	$p_{3-1} > 0,05$
p	$p_{c-a} > 0,05;\ p_{b-a} > 0,05;\ p_{c-b} > 0,05$			

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

Bảng 3.178. Ảnh hưởng của KARDI Q10 đối với số lượng BC thỏ (n=12)

Thời điểm xét nghiệm	**Số lượng Bạch cầu thỏ (G/l) ở các lô**			*p*
	Lô chứng (1)	KARDI Q10 liều 1 (2)	KARDI Q10 liều 2 (3)	
Trước thí nghiệm (a)	6,13± 2,11	6,04± 2,35	6,29± 2,09	$p_{2-1} > 0,05$ $p_{3-2} > 0,05$ $p_{3-1} > 0,05$
Sau 3 tuần (b)	6,32± 1,88	6,13± 2,16	6,07± 1,97	
Sau 6 tuần (c)	6,21± 1,91	5,95± 2,25	6,18± 2,01	
P	$p_{c-a} > 0,05;\ p_{b-a} > 0,05;\ p_{c-b} > 0,05$			

Từ bảng trên cho thấy, so sánh trong từng lô giữa các thời điểm thí nghiệm và so sánh giữa các lô ở cùng một thời điểm, số lượng BC thay đổi không có ý nghĩa thống kê (*p > 0,05).*

Bảng 3.179. Ảnh hưởng của KARDI Q10 đối với số lượng TC thỏ (n = 12)

Thời điểm xét nghiệm	**Lô chứng (1)**	**KARDI Q10 liều 1 (2)**	**KARDI Q10 liều 2 (3)**	***p***
t₀ (a)	482,61 ± 119,79	448,34 ± 125,19	461,53 ± 106,36	$p_{2-1} > 0,05$ $p_{3-2} > 0,05$ $p_{3-1} > 0,05$
t₃ (b)	503,32 ± 92,75	471,78 ± 123,43	479,85 ± 121,37	
t₆ (c)	467,13 ± 147,68	437,26 ± 108,82	449,96 ± 93,74	
p	$p_{c-a} > 0,05;\ p_{b-a} > 0,05;\ p_{c-b} > 0,05$			

Từ bảng trên cho thấy, so sánh trong từng lô giữa các thời điểm thí nghiệm và so sánh giữa các lô ở cùng một thời điểm, 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.**

Bảng 3.180. Hoạt độ enzym AST (IU/l) của các lô thỏ nghiên cứu (n = 12)

Thời điểm xét nghiệm	Lô chứng (1)	KARDI Q10 liều 1 (2)	KARDI Q10 liều 2 (3)	*p*
t_0 (a)	53,87± 16,39	55,39± 18,81	57,14± 17,47	$p_{2-1} > 0,05$
t_3 (b)	52,69± 15,94	56,73± 18,33	58,32± 15,85	$p_{3-2} > 0,05$
t_6 (c)	58,45± 17,23	54,38± 16,25	56,93± 18,49	$p_{3-1} > 0,05$
p	$p_{c-a} > 0,05;\ p_{b-a} > 0,05;\ p_{c-b} > 0,05$			

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, hoạt độ enzyme AST thay đổi không có ý nghĩa thống kê (*p > 0,05).*

Bảng 3.181. Hoạt độ enzyme ALT (IU/l) của các lô nghiên cứu (n = 12)

Thời điểm xét nghiệm	Lô chứng (1)	KARDI Q10 liều 1 (2)	KARDI Q10 liều 2 (3)	*p*
t_0 (a)	115,38± 14,31	112,67± 17,42	115,72± 15,72	$p_{2-1} > 0,05$
t_3 (b)	109,13± 16,25	111,71± 13,56	112,62± 13,89	$p_{3-2} > 0,05$
t_6 (c)	114,25± 17,57	113,84± 15,38	114,08± 14,34	$p_{3-1} > 0,05$
P	$p_{c-a} > 0,05;\ p_{b-a} > 0,05;\ p_{c-b} > 0,05$			

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, hoạt độ enzyme ALT thay đổi không có ý nghĩa thống kê (*p > 0,05).*

Bảng 3.182. Hàm lượng creatinin máu thỏ ở các lô nghiên cứu (n = 12)

Thời điểm xét nghiệm	Lô chứng (1)	KARDI Q10 liều 1(2)	KARDI Q10 liều 2 (3)	*p*
t_0 (a)	52,51 ± 8,37	53,19 ± 9,12	52,78 ± 8,76	$p_{2-1} > 0,05$
t_3 (b)	54,89 ± 8,26	54,28 ± 8,73	52,25 ± 7,92	$p_{3-2} > 0,05$
t_6 (c)	51,73 ± 8,73	52,16 ± 9,26	54,49 ± 8,12	$p_{3-1} > 0,05$
p	$p_{c-a} > 0,05;\ p_{b-a} > 0,05;\ p_{c-b} > 0,05$			

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 creatinin máu thay đổi không có ý nghĩa thống kê (*p > 0,05).*

Bảng 3.183. Ảnh hưởng của KARDI Q10 đối với ure máu thỏ (n = 12)

Thời điểm xét nghiệm	**Nồng độ ure máu thỏ** (**mmol/l**, X ± SD)			
	Lô chứng (1)	KARDI Q10 liều 1 (2)	KARDI Q10 liều 2 (3)	*p*
t_0 (a)	3,47 ± 1,12	3,17 ± 0,93	3,38 ± 1,01	$p_{2-1} > 0,05$ $p_{3-2} > 0,05$ $p_{3-1} > 0,05$
t_3 (b)	3,61 ± 1,05	3,44 ± 1,14	3,41 ± 1,19	
t_6 (c)	3,24 ± 0,96	3,35 ± 0,91	3,22 ± 0,92	
P	$p_{c-a} > 0,05$; $p_{b-a} > 0,05$; $p_{c-b} > 0,05$			

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.

Kết quả về hình ảnh mô bệnh học các tạng gan, lách, thận được trình bày ở các bảng sau:

Bảng 3.184. Kết quả nghiên cứu về mô bệnh học của gan thỏ (n=12)

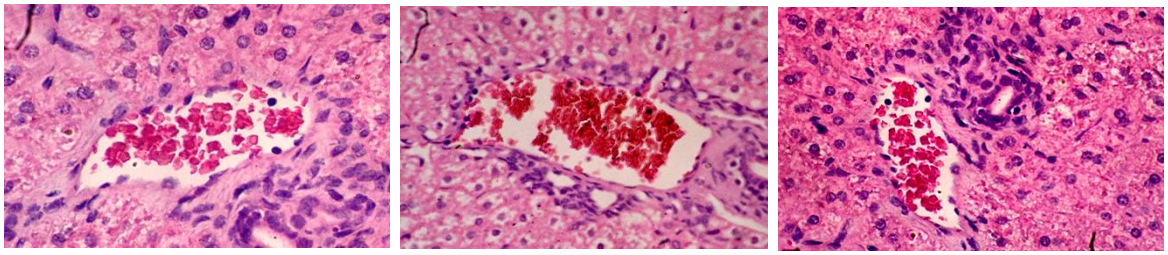
Chỉ tiêu đánh giá	**Lô nghiên cứu**		
	Lô chứng(1)	KARDI Q10 liều 1 (2)	KARDI Q10 liều 2 (3)
Tế bào gan	bình thường	Bình thường, bào tương thuần nhất	Bình thường, bào tương thuần nhất
Cấu trúc tiểu thùy	bình thường	Các tiểu thuỳ gan rõ	Các tiểu thuỳ gan rõ
Cấu trúc khoảng cửa	bình thường	bình thường	bình thường
Mạch máu	bình thường	Tĩnh mạch trung tâm tiểu thuỳ xung huyết nhẹ	Tĩnh mạch trung tâm tiểu thuỳ xung huyết nhẹ
Các tổn thương	không có	không có	không có
Kết luận	*Gan bình thường*	*Không thấy hình ảnh tổn thương*	*Không thấy hình ảnh tổn thương*

Bảng 3.185. Kết quả nghiên cứu về mô bệnh học của thận thỏ (n=12)

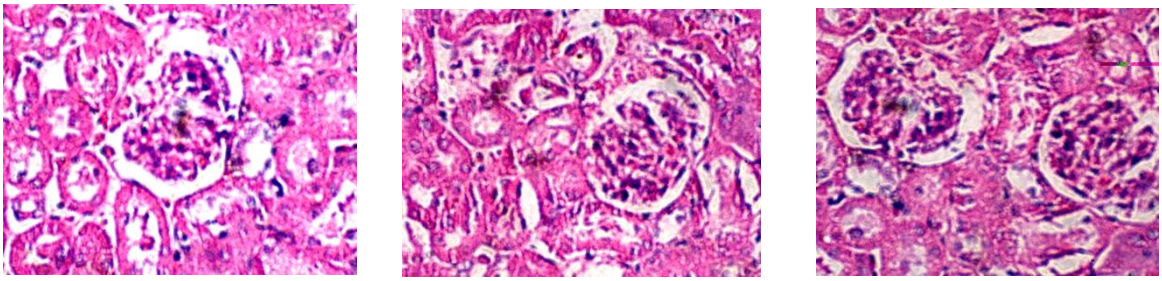
Chỉ tiêu đánh giá	**Lô nghiên cứu**		
	Lô chứng(1)	KARDI Q10 liều 1 (2)	KARDI Q10 liều 2 (3)
Màu sắc	Màu nâu nhạt	Màu nâu nhạt	Màu nâu nhạt
Cấu trúc vùng vỏ	Rõ ràng	Rõ ràng	Rõ ràng
Cấu trúc vùng tủy	Bình thường	Rõ ràng	Rõ ràng
Cầu thận	Bình thường	Bình thường, khoang Bowmann rõ	Bình thường, khoang Bowmann rõ
Ống thận	Bình thường	Các ống thận đều	Các ống thận đều
Tổn thương	Không có	Không có	Không có
Kết luận	Mô thận bình thường	Mô thận bình thường, không thấy hình ảnh tổn thương.	Mô thận bình thường, không thấy hình ảnh tổn thương.

Bảng 3.186. Kết quả nghiên cứu về mô bệnh học của lách thỏ (n=12)

Chỉ tiêu đánh giá	**Lô nghiên cứu**		
	Lô chứng *(1)*	KARDI Q10 liều 1 (2)	KARDI Q10 liều 2 (3)
Màu sắc	Nâu đậm	Nâu đậm	Nâu đậm
Cấu trúc vùng tủy trắng các nang limphô	Rõ ràng	Rõ ràng	Rõ ràng
Cấu trúc mạch máu	Bình thường	Xung huyết nhẹ	Xung huyết nhẹ
Cấu trúc xoang	Bình thường	Bình thường	Bình thường
Các tổn thương	Không có	Không có	Không có
Kết luận	Mô lách bình thường	Mô lách bình thường	Mô lách bình thường

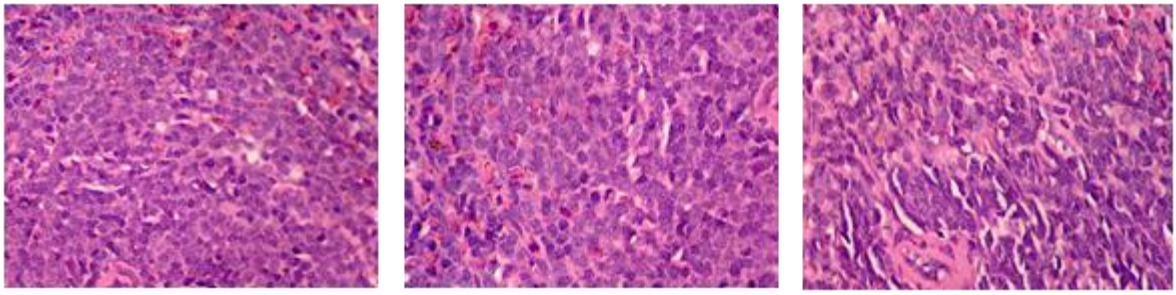


Hình 3.37. Ảnh gan thỏ thực nghiệm (HE, 100X)



a b c

Hình 3.38. Ảnh mô bệnh học thận thỏ thực nghiệm (HE, 100X)



a

b c

Hình 3.39. Ảnh lách thỏ thực nghiệm (HE, 100X)

(a): lô dùng liều 1, (b): lô dùng liều 2; (c): lô chứng

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

3.9.1.4. 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 3.187. 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 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 3.188. 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 máu được trình bày ở bảng sau:

Bảng 3.189. 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
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 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 được thể hiện ở bảng sau:

Bảng 3.190. 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
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 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 3.191. 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
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 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 3.192. 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.

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

3.9.2.1. 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 ngọn để phối hợp tạo trà túi lọc cynakontum.

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; kết quả được trình bày ở bảng sau:

Bảng 3.193. Thiết kế công thức khảo sát lựa chọn các dược liệu phối trộn

Công thức	Màu sắc	Mùi vị	Mức độ thỏa mãn người dùng	Hoạt tính bảo vệ tế bào gan
CT1	Vàng nhạt	Mùi thơm, vị nhạt	3	+++
CT2	Vàng nhạt	Mùi thơm, vị nhạt	3	+++
CT3	Vàng cam nhạt	Mùi thơm, vị đắng nhẹ, ngọt	4	+++
CT4	Vàng cam	Mùi thơm, vị đắng, hơi ngọt	5	+++
CT5	Vàng cam	Mùi thơm, vị đắng nhẹ, hơi ngọt	6	+++
CT6	Vàng cam	Mùi thơm, vị đắng, hơi ngọt	5	+++
CT7	Vàng cam	Mùi thơm, vị rất đắng, hơi ngọt	6	+++
CT8	Vàng cam	Mùi thơm, vị đắng, hơi ngọt	5	+++
CT9	Vàng cam	Mùi thơm, vị rất đắng, hơi ngọt	5	+++
CT10	Vàng cam	Mùi thơm, vị đắng, hơi ngọt	7	+++
CT11	Vàng đỏ đậm, đẹp, trong	Mùi thơm, vị đắng nhẹ, hơi ngọt	8	+++
CT12	Vàng đỏ đậm, đẹp, trong	Mùi thơm, vị đắng, hơi ngọt	9	+++

Từ các công thức trên, chúng tôi lựa chọn công thức 12 cho các nghiên cứu tiếp theo.

3.9.2.2. Kết quả xây dựng quy trình bào chế trà túi lọc Cynakontum

- Cân bột dược liệu theo đúng tỷ lệ đã xây dựng, khối lượng đủ cho bào chế 100 kg bột trà cynakontum.

- Trộn đều các thành phần dược liệu theo nguyên tắc đồng lượng theo thứ tự: dược liệu có tỷ lệ ít trộn trước, dược liệu có tỷ lệ nhiều trộn sau, dược liệu có tỷ trọng thấp trộn trước, dược liệu có tỷ trọng cao trộn sau.

- Sấy bột ở nhiệt độ 50^0C.

- Cân khối lượng bột đủ cho một mẻ đóng túi.

- Làm sạch bụi từ túi, đóng túi vào hộp.

- Dán nhãn, đóng hộp.

Chuẩn bị nguyên phụ liệu, dụng cụ, máy móc, con người:

**** Phụ liệu:***

- Nhãn có in thông tin đúng theo qui chế
- Túi lọc đạt tiêu chuẩn An toàn Vệ sinh của Bộ Y Tế
- Hộp giấy và thùng carton đúng qui cách

** Dụng cụ, máy móc*

Phòng làm việc, máy móc, dụng cụ, cân pha chế phải sạch sẽ, chống nhiễm chéo. Các thiết bị phải an toàn về điện.

** Nguyên liệu*

- Nguyên liệu được mua từ nhà sản xuất phải được kiểm nghiệm đạt tiêu chuẩn chất lượng (có nhãn xanh) được cho phép đưa vào sản xuất.

** Kiểm tra chất lượng nguyên liệu*

Trước khi đưa vào sản xuất, các nguyên liệu phải được kiểm nghiệm đạt tiêu chuẩn chất lượng.

Kiểm tra đúng tên, hàm lượng, số lượng, số lô sản xuất của nguyên liệu đúng với mẫu chuẩn và phù hợp với lệnh sản xuất.

** Con người*

Con người tham gia sản xuất phải thực hiện đúng quy chế về vệ sinh an toàn lao động.

3.9.2.3. 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.

Bảng 3.194. Tỷ lệ chuột chết sau 14 ngày uống hỗn dịch cao trà cynakontum

STT	Liều sử dụng (g/kg TLCT/24h)	n	Số lượng động vật chết	Số lượng động vật sống
1	0,1	12	0	12
2	0,2	12	0	12
3	0,5	12	0	12
4	1	12	0	12
5	2	12	0	12
6	5	12	0	12
7	10	12	0	12
8	20	12	0	12
9	40	12	0	12
10	60	12	0	12

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.

*** Kết quả nghiên cứu xác định một số biểu hiện ngộ độc thuốc**

Bảng 3.195. Tỷ lệ chuột có bất thường về vận động tự động (n=12)

Lô nghiên cứu	Chỉ tiêu theo dõi	Thời điểm nghiên cứu					
		T_1	T_2	T_3	T_5	T_7	T_{14}
Liều 60 g/kg	Đi lại bình thường	75,0%	83,3%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	Co cụm tại góc lồng	25,0%	16,7%	0	0	0	0
	Rối loạn vận động	0	0	0	0	0	0
Liều 40 g/kg	Đi lại bình thường	75,0%	91,7%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	Co cụm tại góc lồng	25,0%	8,3%	0	0	0	0
	Rối loạn vận động	0	0	0	0	0	0
Liều 20 g/kg	Đi lại bình thường	100,0 %	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	Co cụm tại góc lồng	0	0	0	0	0	0
	Rối loạn vận động	0	0	0	0	0	0
Liều 10 g/kg	Đi lại bình thường	100,0 %	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	Co cụm tại góc lồng	0	0	0	0	0	0
	Rối loạn vận động	0	0	0	0	0	0
Liều 5 g/kg	Đi lại bình thường	100,0 %	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	Co cụm tại góc lồng	0	0	0	0	0	0
	Rối loạn vận động	0	0	0	0	0	0

Lô nghiên cứu	Chỉ tiêu theo dõi	Thời điểm nghiên cứu					
		T_1	T_2	T_3	T_5	T_7	T_{14}
Liều 2 g/kg	Đi lại bình thường	100,0 %	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	Co cụm tại góc lồng	0	0	0	0	0	0
	Rối loạn vận động	0	0	0	0	0	0
Liều 1 g/kg	Đi lại bình thường	100,0 %	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	Co cụm tại góc lồng	0	0	0	0	0	0
	Rối loạn vận động	0	0	0	0	0	0
Liều 0,5 g/kg	Vận động bình thường	100,0 %	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	Co cụm tại góc lồng	0	0	0	0	0	0
	Rối loạn vận động	0	0	0	0	0	0
Liều 0,2 g/kg	Vận động bình thường	100,0 %	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	Co cụm tại góc lồng	0	0	0	0	0	0
	Rối loạn vận động	0	0	0	0	0	0
Liều 0,1 g/kg	Vận động bình thường	100,0 %	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	Co cụm tại góc lồng	0	0	0	0	0	0
	Rối loạn vận động	0	0	0	0	0	0

Qua bảng trên cho thấy:

Tỷ lệ rối loạn vận động và các biểu hiện bất thường khác tăng dần theo liều dùng: Ở liều tối đa 60 g/kg, ở thời điểm sau 12 giờ cho chuột uống thuốc, tỷ lệ chuột vật động bình thường là 75%, số chuột nằm co cụm tại một góc của chuồng nuôi là 25%, không có chuột nào có biểu hiện rối loạn vận động. Các biểu hiện bất thường về vận động giảm dần theo thời gian, sau 72 giờ, có 100% chuột hoạt động trở lại bình thường.

Bảng 3.196. Tỷ lệ chuột có biểu hiện co giật, run, tăng tiết mồ hôi, tím tái (n=12)

Lô nghiên cứu	Chỉ tiêu theo dõi	Thời điểm nghiên cứu					
		T_1	T_2	T_3	T_5	T_7	T_{14}
Liều 60 g/kg	Co giật, run	0	0	0	0	0	0
	Tăng tiết mồ hôi	16,7%	8,3%	0	0	0	0
	Tím tái	0	0	0	0	0	0
Liều 40 g/kg	Co giật, run	0	0	0	0	0	0
	Tăng tiết mồ hôi	0	0	0	0	0	0
	Tím tái	0	0	0	0	0	0
Liều 20 g/kg	Co giật, run	0	0	0	0	0	0
	Tăng tiết mồ hôi	0	0	0	0	0	0
	Tím tái	0	0	0	0	0	0

Lô nghiên cứu	Chỉ tiêu theo dõi	Thời điểm nghiên cứu					
		T_1	T_2	T_3	T_5	T_7	T_{14}
Liều 10 g/kg	Co giật, run	0	0	0	0	0	0
	Tăng tiết mồ hôi	0	0	0	0	0	0
	Tím tái	0	0	0	0	0	0
Liều 5 g/kg	Co giật, run	0	0	0	0	0	0
	Tăng tiết mồ hôi	0	0	0	0	0	0
	Tím tái	0	0	0	0	0	0
Liều 2 g/kg	Co giật, run	0	0	0	0	0	0
	Tăng tiết mồ hôi	0	0	0	0	0	0
	Tím tái	0	0	0	0	0	0
Liều 1 g/kg	Co giật, run	0	0	0	0	0	0
	Tăng tiết mồ hôi	0	0	0	0	0	0
	Tím tái	0	0	0	0	0	0
Liều 0,5 g/kg	Co giật, run	0	0	0	0	0	0
	Tăng tiết mồ hôi	0	0	0	0	0	0
	Tím tái	0	0	0	0	0	0
Liều 0,2 g/kg	Co giật, run	0	0	0	0	0	0
	Tăng tiết mồ hôi	0	0	0	0	0	0
	Tím tái	0	0	0	0	0	0
Liều 0,1 g/kg	Co giật, run	0	0	0	0	0	0
	Tăng tiết mồ hôi	0	0	0	0	0	0
	Tím tái	0	0	0	0	0	0

Qua bảng trên cho thấy:

Bắt đầu từ liều 60 g/kg, chuột có biểu hiện tăng tiết mồ hôi (tỷ lệ này ở thời điểm 24 giờ là 16,7%, ở 48 giờ là 8,3%), biểu hiện này giảm dần và mất đi ở thời điểm 36 giờ. Ở thời điểm sau 72 giờ, không có chuột nào có biểu hiện tăng tiết mồ hôi. Không có chuột nào biểu hiện co giật, run và tím tái sau khi uống liều tối đa.

Bảng 3.197. Tỷ lệ chuột có biểu hiện rối loạn tiêu hóa (n=12)

Lô nghiên cứu	Chỉ tiêu theo dõi	Thời điểm nghiên cứu					
		T_1	T_2	T_3	T_5	T_7	T_{14}
Liều 60 g/kg	Giảm ăn, uống	41,7%	25,0%	0	0	0	0
	Tiêu chảy	0	0	0	0	0	0
	Bình thường	58,3%	75,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Liều 40 g/kg	Giảm ăn, uống	0	0	0	0	0	0
	Tiêu chảy	0	0	0	0	0	0
	Bình thường	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Liều 20 g/kg	Giảm ăn, uống	0	0	0	0	0	0
	Tiêu chảy	0	0	0	0	0	0
	Bình thường	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Liều 10 g/kg	Giảm ăn, uống	0	0	0	0	0	0
	Tiêu chảy	0	0	0	0	0	0
	Bình thường	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Liều 5 g/kg	Giảm ăn, uống	0	0	0	0	0	0
	Tiêu chảy	0	0	0	0	0	0

Lô nghiên cứu	Chỉ tiêu theo dõi	Thời điểm nghiên cứu					
		T_1	T_2	T_3	T_5	T_7	T_{14}
	Bình thường	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Liều 2 g/kg	Giảm ăn, uống	0	0	0	0	0	0
	Tiêu chảy	0	0	0	0	0	0
	Bình thường	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Liều 1 g/kg	Giảm ăn, uống	0	0	0	0	0	0
	Tiêu chảy	0	0	0	0	0	0
	Bình thường	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Liều 0,5 g/kg	Giảm ăn, uống	0	0	0	0	0	0
	Tiêu chảy	0	0	0	0	0	0
	Bình thường	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Liều 0,2 g/kg	Giảm ăn, uống	0	0	0	0	0	0
	Tiêu chảy	0	0	0	0	0	0
	Bình thường	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Liều 0,1 g/kg	Giảm ăn, uống	0	0	0	0	0	0
	Tiêu chảy	0	0	0	0	0	0
	Bình thường	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Qua bảng trên cho thấy:

Tất cả các nhóm chuột, sau 72 giờ hoạt động bình thường, không có các biểu hiện bất thường về tiêu hóa và các biểu hiện khác. Chuột được đem phẫu tích để đánh giá ảnh hưởng của thuốc tới hình ảnh đại thể các tạng gan lách thận. Đây là ba tạng quan trọng trong quá trình chuyển hóa thuốc. Kết quả được thể hiện ở bảng sau.

Bảng 3.198. Tỷ lệ chuột có biểu hiện bất thường về tạng gan, lách và thận ở thời điểm sau 72 giờ uống thuốc (n=12)

Lô nghiên cứu	Chỉ tiêu theo dõi		
	Gan	Lách	Thận
Liều 60 g/kg	Bình thường	Bình thường	Bình thường
Liều 40 g/kg	Bình thường	Bình thường	Bình thường
Liều 20 g/kg	Bình thường	Bình thường	Bình thường
Liều 10 g/kg	Bình thường	Bình thường	Bình thường
Liều 5 g/kg	Bình thường	Bình thường	Bình thường
Liều 2 g/kg	Bình thường	Bình thường	Bình thường
Liều 1 g/kg	Bình thường	Bình thường	Bình thường
Liều 0,5 g/kg	Bình thường	Bình thường	Bình thường
Liều 0,2 g/kg	Bình thường	Bình thường	Bình thường
Liều 0,1 g/kg	Bình thường	Bình thường	Bình thường

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 LD_{50}.

LD_{50} là một thông số rất quan trọng để đánh giá độc tính của thuốc. Biết LD_{50} sẽ có phương hướng dùng liều thí nghiệm dược lý một cách đúng đắn. Liều LD_{50} và liều có tác dụng dược 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 só phương pháp tính toán ngoại suy.

Biết LD_{50} 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**

Ảnh hưởng của Cao trà Cynakontum trên trọng lượng chuột thí nghiệm khi dùng dài ngày được trình bày ở bảng sau.

Bảng 3.199. Ảnh hưởng của Cao trà Cynakontum đối với trọng lượng chuột (n=12)

Thời điểm xét nghiệm	**TLCT** (g)	**Lô nghiên cứu**			p
		Chứng	Cao trà Cynakontum liều 1 (2)	Cao trà Cynakontum liều 2 (3)	
		(1)	(2)	(3)	
Trước thí nghiệm (a)	N	12	12	12	$p_{2-1} > 0,05$
	$\bar{x}$	111,4±	114,2	112,2	$p_{3-2} > 0,05$
	SD	6,5	6,3	5,8	$p_{3-1} > 0,05$
Sau 3 tuần (b)	N	12	12	12	$p_{2-1} > 0,05$
	$\bar{x}$	136,2	135,3	134,2	$p_{3-2} > 0,05$
	SD	6,9	7,4	7,8	$p_{3-1} > 0,05$
Sau 6 tuần (c)	N	12	12	12	$p_{2-1} > 0,05$
	$\bar{x}$	147,4	143,5	142,6	$p_{3-2} > 0,05$
	SD	11,8	11,4	9,8	$p_{3-1} > 0,05$
P		$p_{b-a} < 0,05$; $p_{c-b} < 0,05$; $p_{c-a} < 0,05$			

Từ bảng trên, 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**

Ảnh hưởng của Cao trà Cynakontum đối với một số chỉ tiêu về huyết học của chuột được trình bày ở các bảng sau.

Bảng 3.200. Số lượng HC chuột ở các lô nghiên cứu (n=12)

Thời điểm xét nghiệm	**Số lượng HC chuột** (x10^{12}/l, $\bar{x}$ ± SD)			
	Lô chứng (1)	Cao trà Cynakontum liều 1 (2)	Cao trà Cynakontum liều 2 (3)	*p*
t_0 (a)	8,98 ± 2,18	8,46 ± 1,54	8,24 ± 1,91	$p_{2-1} > 0,05$
t_3 (b)	8,27 ± 1,64	8,28 ± 2,65	8,57 ± 1,65	$p_{3-2} > 0,05$
t_6 (c)	8,33 ± 1,94	8,52 ± 1,94	8,86 ± 1,31	$p_{3-1} > 0,05$
p	$p_{c-a} > 0,05;\ p_{b-a} > 0,05;\ p_{c-b} > 0,05$			

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 thay đổi không có ý nghĩa thống kê (p>0,05).

Bảng 3.201. Ảnh hưởng của Cao trà Cynakontum đối với HST chuột (n=12)

Thời điểm xét nghiệm	**Hàm lượng huyết sắc tố ở các lô**			*p*
	Lô chứng (1)	Cao trà Cynakontum liều 1 (2)	Cao trà Cynakontum liều 2 (3)	
t_0 (a)	137,16 ± 8,85	141,86 ± 17,58	138,90 ± 10,84	$p_{2-1} > 0,05$ $p_{3-2} > 0,05$ $p_{3-1} > 0,05$
t_2 (b)	141,44 ± 18,27	144,18 ± 13,18	139,28 ± 9,48	
t_4 (c)	136,18 ± 14,46	146,58 ± 9,89	141,62 ± 12,45	
p	$p_{c-a} > 0,05;\ p_{b-a} > 0,05;\ p_{c-b} > 0,05$			

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

Bảng 3.202. Ảnh hưởng của Cao trà Cynakontum đối với số lượng BC chuột (n=12)

Thời điểm xét nghiệm	Số lượng Bạch cầu chuột (G/l) ở các lô			*p*
	Lô chứng (1)	Cao trà Cynakontum liều 1 (2)	Cao trà Cynakontum liều 2 (3)	
Trước thí nghiệm (a)	9,56± 2,28	8,94± 3,42	9,72± 3,18	$p_{2-1} > 0,05$ $p_{3-2} > 0,05$ $p_{3-1} > 0,05$
Sau 3 tuần (b)	8,88± 2,62	9,17± 2,56	10,10±2,76	
Sau 6 tuần (c)	10,18± 2,83	10,13± 2,26	10,18± 2,35	
p	$p_{c-a} > 0,05;\ p_{b-a} > 0,05; p_{c-b} > 0,05$			

So sánh trong từng lô giữa các thời điểm thí nghiệm và so sánh giữa các lô ở cùng một thời điểm, số lượng BC thay đổi không có ý nghĩa thống kê (p>0,05).

Bảng 3.203. Ảnh hưởng của Cao trà Cynakontum đối với số lượng TC chuột (n=12)

Thời điểm xét nghiệm	Số lượng tiểu cầu chuột (G/l) ở các lô			*p*
	Lô chứng (1)	Cao trà Cynakontum liều 1 (2)	Cao trà Cynakontum liều 2 (3)	
t_0 (a)	956,68± 64,92	1032,26 ± 282,54	935,25 ± 103,23	$p_{2-1} > 0,05$ $p_{3-2} > 0,05$ $p_{3-1} > 0,05$
t_3 (b)	998,67 ± 163,18	986,50 ± 237,29	904,21 ± 278,22	
t_6 (c)	1045,00 ± 378,54	978,14 ± 346,13	856,46 ± 314,28	
p	$p_{c-a} > 0,05;\ p_{b-a} > 0,05; p_{c-b} > 0,05$			

So sánh trong từng lô giữa các thời điểm thí nghiệm và so sánh giữa các lô ở cùng một thời điểm, 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 được trình bày ở các bảng sau.

Bảng 3.204. Hoạt độ enzym AST của các lô chuột nghiên cứu (n=12)

Thời điểm xét nghiệm	Lô chứng (1)	Cao trà Cynakontum	Cao trà Cynakontum	*p*

		liều 1 (2)	liều 2 (3)	
t_0 (a)	130,22± 9,84	145,26± 8,17	129,28± 28,99	$p_{2-1} > 0,05$
t_3 (b)	142,74± 5,42	128,74± 4,01	144,84± 25,25	$p_{3-2} > 0,05$
t_6 (c)	144,34±25,84	142,50± 8,65	144,46± 23,64	$p_{3-1} > 0,05$
P	$p_{c-a} > 0,05;\ p_{b-a} > 0,05;\ p_{c-b} > 0,05$			

So sánh trong từng lô giữa các thời điểm thí nghiệm và giữa các lô ở cùng một thời điểm, hoạt độ enzyme AST thay đổi không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

Bảng 3.205. Hoạt độ enzyme ALT của các lô nghiên cứu (n=12)

Thời điểm xét nghiệm	Lô chứng (1)	Cao trà Cynakontum liều 1 (2)	Cao trà Cynakontum liều 2(3)	*p*
t_0 (a)	61,24± 2,44	58,68± 22,16	54,62± 10,05	*p2-1> 0,05*
t_3 (b)	62,25± 3,28	59,62± 18,62	62,53 ± 3,25	*p3-2> 0,05*
t_6 (c)	59,45 ± 7,84	65,88± 23,20	70,14± 24,72	*p3-1> 0,05*
P	$p_{c-a} > 0,05;\ p_{b-a} > 0,05;\ p_{c-b} > 0,05$			

So sánh trong từng lô giữa các thời điểm thí nghiệm và giữa các lô ở cùng một thời điểm, hoạt độ enzyme ALT thay đổi không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

Bảng 3.206. Hàm lượng creatinin máu chuột ở các lô nghiên cứu (n=12)

Thời điểm xét nghiệm	Lô chứng (1)	Cao trà Cynakontum liều 1(2)	Cao trà Cynakontum liều 2 (3)	*p*
t_0 (a)	45,48 ± 4,12	41,32 ± 4,62	42,31 ± 11,85	*p2-1> 0,05*
t_3 (b)	41,57 ± 3,94	39,84 ± 5,58	38,64 ± 4,22	*p3-2> 0,05*
t_6 (c)	41,92 ± 5,18	39,68 ± 4,87	39,23 ± 4,44	*p3-1> 0,05*
p	$p_{c-a} > 0,05;\ p_{b-a} > 0,05;\ p_{c-b} > 0,05$			

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

Bảng 3.207. Ảnh hưởng của Cao trà Cynakontum đối với ure máu chuột (n=12)

Thời điểm xét	**Nồng độ ure máu chuột (mmol/l, $\bar{x}$ ± SD)**			
	Lô chứng	Cao trà Cynakontum	Cao trà Cynakontum	*p*

nghiệm	(1)	liều 1 (2)	liều 2 (3)	
t_0 (a)	3,46 ± 0,81	4,41 ± 1,20	4,60 ± 1,95	$p_{2-1} > 0,05$
t_3 (b)	3,22 ± 0,75	3,51 ± 0,96	3,71 ± 1,26	$p_{3-2} > 0,05$
t_6 (c)	2,98 ± 0,92	4,28 ± 0,95	4,34 ± 0,87	$p_{3-1} > 0,05$
p	$p_{c-a} > 0,05;\ p_{b-a} > 0,05;\ p_{c-b} > 0,05$			

So sánh trong từng lô giữa các thời điểm thí nghiệm và 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 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.

Kết quả về hình ảnh mô bệnh học các tạng gan, lách, thận được trình bày ở các bảng sau.

Bảng 3.208. Kết quả nghiên cứu về mô bệnh học của gan chuột

Chỉ tiêu đánh giá	Lô nghiên cứu		
	Lô chứng(1)	Cao trà Cynakontum liều 1 (2)	Cao trà Cynakontum liều 2 (3)
Tế bào gan	bình thường	Bình thường, bào tương thuần nhất	Bình thường, bào tương thuần nhất
Cấu trúc tiểu thùy	bình thường	Các tiểu thuỳ gan rõ	Các tiểu thuỳ gan rõ
Cấu trúc khoảng cửa	bình thường	bình thường	bình thường
Mạch máu	bình thường	Tĩnh mạch trung tâm tiểu thuỳ xung huyết nhẹ	Tĩnh mạch trung tâm tiểu thuỳ xung huyết nhẹ
Các tổn thương	không có	không có	không có
Kết luận	*Gan bình thường*	*Không thấy hình ảnh tổn thương*	*Không thấy hình ảnh tổn thương*

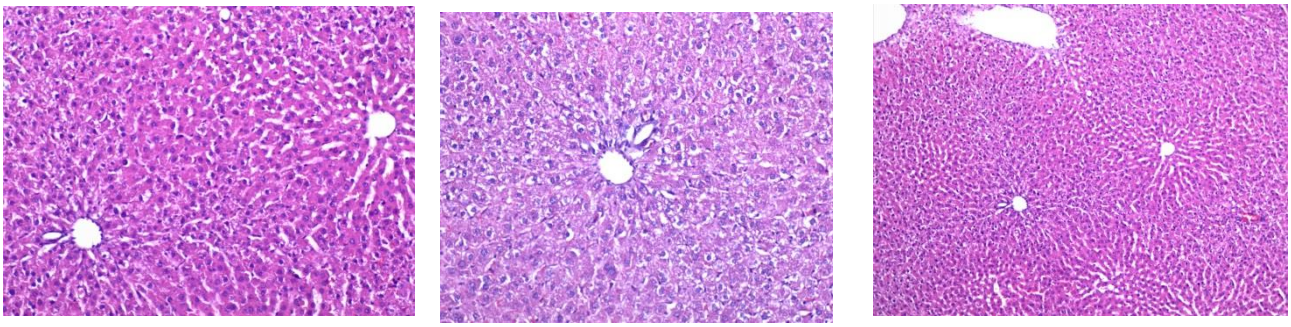
Bảng 3.209. Kết quả nghiên cứu về mô bệnh học của thận chuột

Chỉ tiêu đánh giá	Lô nghiên cứu		
	Lô chứng(1)	Cao trà Cynakontum liều 1 (2)	Cao trà Cynakontum liều 2 (3)
Màu sắc	Màu nâu nhạt	Màu nâu nhạt	Màu nâu nhạt
Cấu trúc vùng vỏ	Rõ ràng	Rõ ràng	Rõ ràng
Cấu trúc vùng tủy	Bình thường	Rõ ràng	Rõ ràng
Cầu thận	Bình thường	Bình thường, khoang Bowmann rõ	Bình thường, khoang Bowmann rõ

ống thận	Bình thường	Các ống thận đều	Các ống thận đều
Tổn thương	Không có	Không có	Không có
Kết luận	Mô thận bình thường	Mô thận bình thường, không thấy hình ảnh tổn thương.	Mô thận bình thường, không thấy hình ảnh tổn thương.

Bảng 3.310. Kết quả nghiên cứu về mô bệnh học của lách chuột

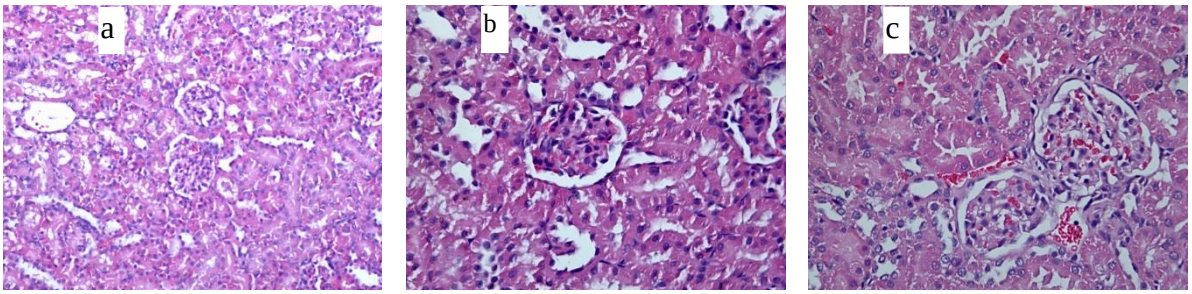
Chỉ tiêu đánh giá	Lô nghiên cứu		
	Lô chứng *(1)*	Cao trà Cynakontum liều 1 (2)	Cao trà Cynakontum liều 2 (3)
Màu sắc	Nâu đậm	Nâu đậm	Nâu đậm
Cấu trúc vùng tủy trắng các nang limphô	Rõ ràng	Rõ ràng	Rõ ràng
Cấu trúc mạch máu	Bình thường	Xung huyết nhẹ	Xung huyết nhẹ
Cấu trúc xoang	Bình thường	Bình thường	Bình thường
Các tổn thương	Không có	Không có	Không có
Kết luận	Mô lách bình thường	Mô lách bình thường	Mô lách bình thường



(a) *(b)* *(c)*

Hình 3.40. Hình ảnh gan chuột thực nghiệm (HE, 100X)

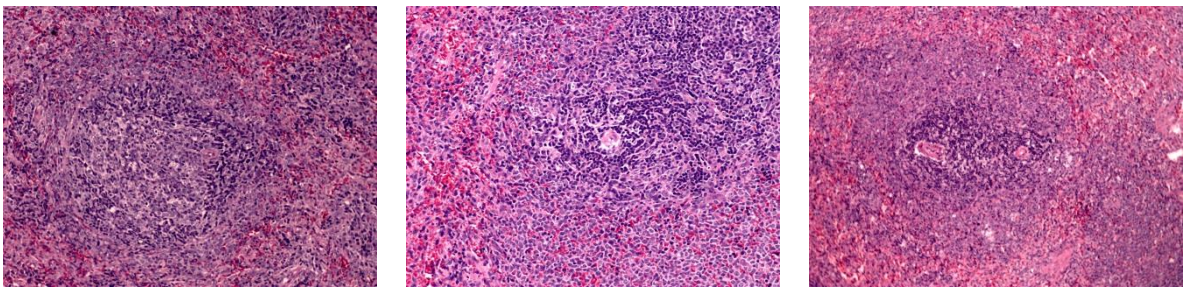
(a): lô dùng liều 1, (b): lô dùng liều 2; (c): lô chứng



Hình 3.41. Hình ảnh mô bệnh học thận chuột thực nghiệm (HE, 100X)

(a): lô dùng liều 1, (b): lô dùng liều 2; (c): lô chứng

a b c



Hình 3.42. Hình ảnh lách chuột thực nghiệm (HE, 100X)

(a): lô dùng liều 1, (b): lô dùng liều 2; (c): lô chứng

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

3.9.2.4. Kết quả đánh gia 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 lương gan của chuột nhắt trắng gây độc với CCl4 đươc trình bày ở bảng sau:

Bảng 3.311. Ảnh hưởng của cao trà Cynakontum đến khối lương gan chuột

Lô nghiên cứu		n	Khối lương 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*
p			$p_{-1} < 0,05$, $p_{-2} < 0,05$, $p_{5-3;}$ $p_{4-3} > 0,05$		

- Khối lương 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 lươt 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 lương 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 đươc trình bày ở bảng sau:

Bảng 3.312. Ảnh hưởng của Cao trà Cynakontum đến hoạt độ AST

Lô nghiên cứu	*n*	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*
p		$p_{-1} < 0,05$, $p_{-2} < 0,05$, $p_{5-3;}$ $p_{4-3} > 0,05$		

- 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 lươt 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 đươc trình bày ở bảng sau:

Bảng 3.313. Hoạt độ ALT trong máu ở các lô nghiên cứu

Lô nghiên cứu	*n*	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
p		$p_{-1} < 0,05$, $p_{-2} < 0,05$, $p_{5-3;}$ $p_{4-3} > 0,05$		

- 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 lươt 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 đươc thể hiện ở bảng dưới đây:

Bảng 3.314. Nồng độ Bilirubin toàn phần trong máu của các lô nghiên cứu

Lô nghiên cứu	*n*	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*
p		$p_{-1} < 0,05$, $p_{-2} < 0,05$, $p_{5-3;}$ $p_{4-3} > 0,05$		

- Nồng độ Bilirubin toàn phần trong máu chuột ở các lô có gây độc tăng, tỷ lệ phần trăm tang so với lô chứng sinh học lần lươt 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 đươc trình bày ở bảng sau:

Bảng 3.315. Ảnh hưởng của Cao trà Cynakontum đến nồng độ MDA

Lô nghiên cứu		n	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
p			$p_{-1} < 0,05$, $p_{-2} < 0,05$, $p_{5-3;}$ $p_{4-3} > 0,05$		

- 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 lươt 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 ($p > 0,05$).

*** Sự thay đổi mô bệnh học gan chuột nhắt trắng**

Đánh giá tác dụng của Cao trà Cynakontum lên sự thay đổi mô bệnh học gan chuột nhắt trắng, kết quả thể hiện ở bảng và hình sau:

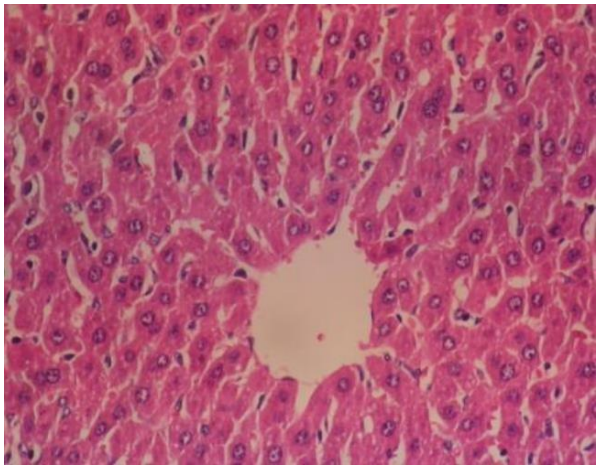
Bảng 3.316. Tác dụng của Cao trà Cynakontum lên sự thay đổi đại thể gan chuột nhắt trắng trên mô hình gây độc gan bằng CCl4

Lô	Đại thể
Chứng sinh học	Gan màu đỏ, mặt nhẵn, mật độ mềm, không phù nề, không sung huyết.
Gây độc, không trị	Gan nhạt màu, phù nề, sung huyết, bề mặt không nhẵn, có chỗ bị hoại tử và bạc màu
Gây độc + Eganin	Gan màu đỏ, xung huyết nhẹ, hầu như không thấy tổn thương.

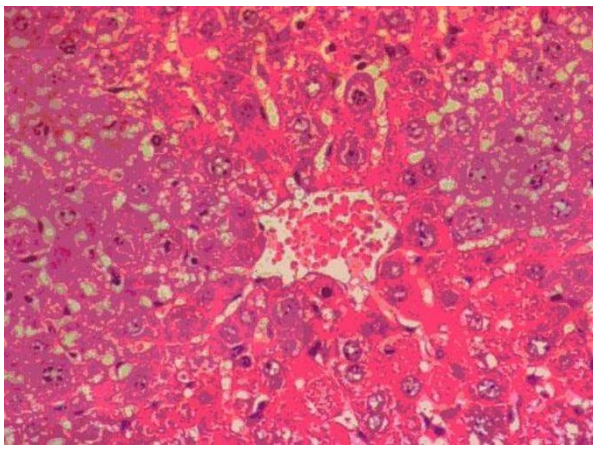
Gây độc + Cao trà Cynakontum liều 1	Gan màu đỏ, xung huyết nhẹ, hầu như không thấy tổn thương.
Gây độc + Cao trà Cynakontum liều 2	Gan màu đỏ, xung huyết nhẹ, hầu như không quan sát thấy tổn thương.

Bảng 3.317. Tác dụng của Cao trà Cynakontum lên sự thay đổi vi thể gan chuột nhắt trắng trên mô hình gây độc gan bằng CCl4

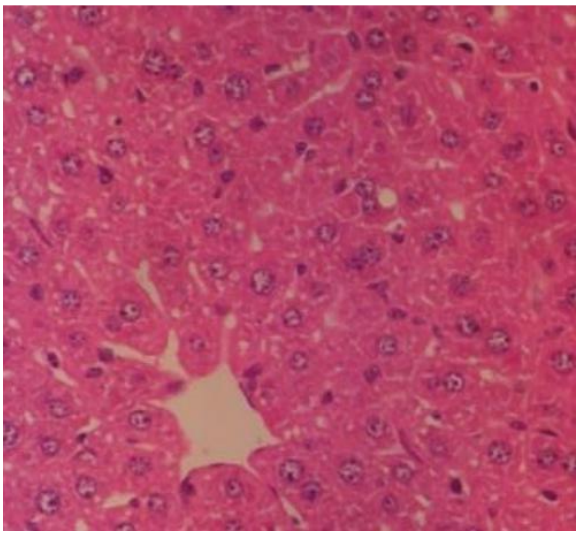
Lô	Vi thể	Hình ảnh
Chứng sinh học	Các mẫu bệnh phẩm có cấu trúc gan bình thường	Hình 1
Gây độc, không trị	Tất cả các mẫu bệnh phẩm gan thoái hóa rất nặng, nhiều vùng hoại tử, nhân đông.	Hình 2
Gây độc + Eganin	2/3 các mẫu bệnh phẩm có tế bào gan và các cấu trúc bình thường, 1/3 số mẫu bệnh phẩm thoái hóa và hoại tử mức độ nhẹ, xuất huyết nhẹ	Hình 3
Gây độc + Cao trà Cynakontum liều 1	2/3 các mẫu bệnh phẩm có tế bào gan và các cấu trúc bình thường, 1/3 số mẫu bệnh phẩm thoái hóa và hoại tử mức độ nhẹ, xuất huyết nhẹ	Hình 4
Gây độc + Cao trà Cynakontum liều 2	Tất cả các mẫu bệnh phẩm có gan thoái hóa rất nhẹ và nhẹ, không có tổn thương hoại tử và xuất huyết.	Hình 5



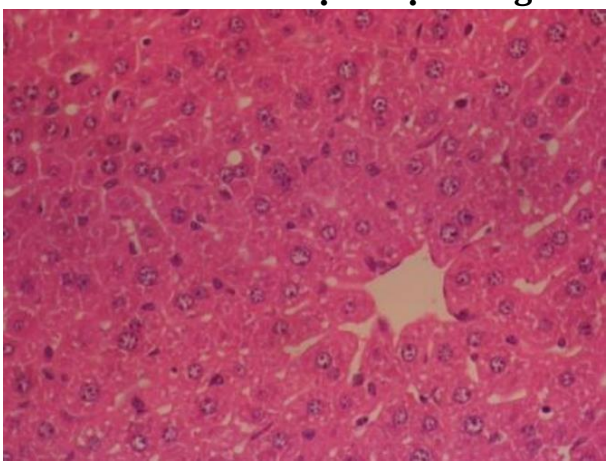
Hình 3.43. Cấu trúc mô bệnh học của gan chuột (Lô chứng sinh học)



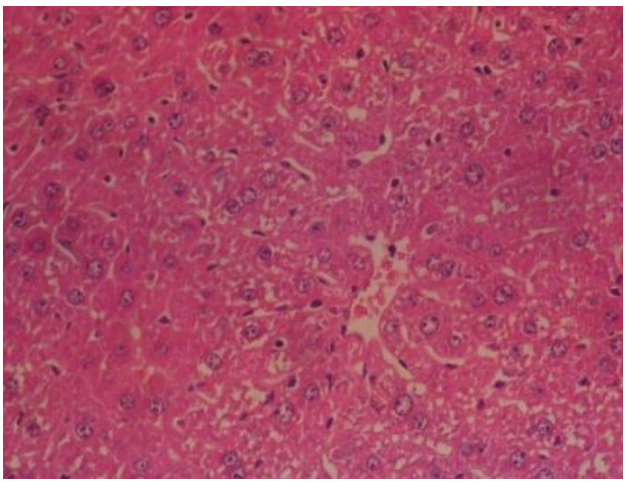
Hình 3.44. Cấu trúc mô bệnh học của gan chuột (Lô gây độc, không trị)



Hình 3.45. Cấu trúc mô bệnh học của gan chuột (Lô gây độc + Eganin)



Hình 3.46. Cấu trúc mô bệnh học của gan chuột (Lô gây độc + Cao trà Cynakontum liều 1)



Hình 3.47. Cấu trúc mô bệnh học của gan chuột (Lô gây độc + Cao trà Cynakontum liều 2).

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.

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

3.9.3.1. 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 đỏ ngọn, chúng tôi chọn ra được 4 dược liệu gồm có: hoa hòe, đương quy, đan sâm và cỏ ngọn 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; kết quả được trình bày ở bảng sau:

Bảng 3.318. Thiết kế công thức khảo sát lựa chọn các dược liệu phối trộn

Công thức	Màu sắc	Mùi vị	Mức độ thỏa mãn người dùng	Hoạt tính chống oxy hóa
CT1	Vàng nhạt	Mùi thơm, vị nhạt	3	+++
CT2	Vàng nhạt	Mùi thơm, vị nhạt	3	+++
CT3	Vàng cam nhạt	Mùi thơm, vị đắng nhẹ, ngọt	4	+++
CT4	Vàng cam	Mùi thơm, vị đắng, hơi ngọt	5	+++
CT5	Vàng cam	Mùi thơm, vị đắng nhẹ, hơi ngọt	6	+++
CT6	Vàng cam	Mùi thơm, vị đắng, hơi ngọt	5	+++
CT7	Vàng cam	Mùi thơm, vị rất	6	+++

		đắng, hơi ngọt		
CT8	Vàng cam	Mùi thơm, vị đắng, hơi ngọt	5	+++
CT9	Vàng cam	Mùi thơm, vị rất đắng, hơi ngọt	5	+++
CT10	Vàng cam	Mùi thơm, vị đắng, hơi ngọt	7	+++
CT11	Vàng đỏ đậm, đẹp, trong	Mùi thơm, vị đắng nhẹ, hơi ngọt	8	+++
CT12	Vàng đỏ đậm, đẹp, trong	Mùi thơm, vị đắng, hơi ngọt	9	+++

Từ các công thức trên, chúng tôi lựa chọn công thức 12 cho các nghiên cứu tiếp theo.

3.9.3.2. Kết quả xây dựng quy trình bào chế trà túi lọc crakontum

- Cân bột dược liệu theo đúng tỷ lệ đã xây dựng, khối lượng đủ cho bào chế 100 kg bột trà crakontum.

- Trộn đều các thành phần dược liệu theo nguyên tắc đồng lượng theo thứ tự: dược liệu có tỷ lệ ít trộn trước, dược liệu có tỷ lệ nhiều trộn sau, dược liệu có tỷ trọng thấp trộn trước, dược liệu có tỷ trọng cao trộn sau.

- Sấy bột ở nhiệt độ 50^0C.

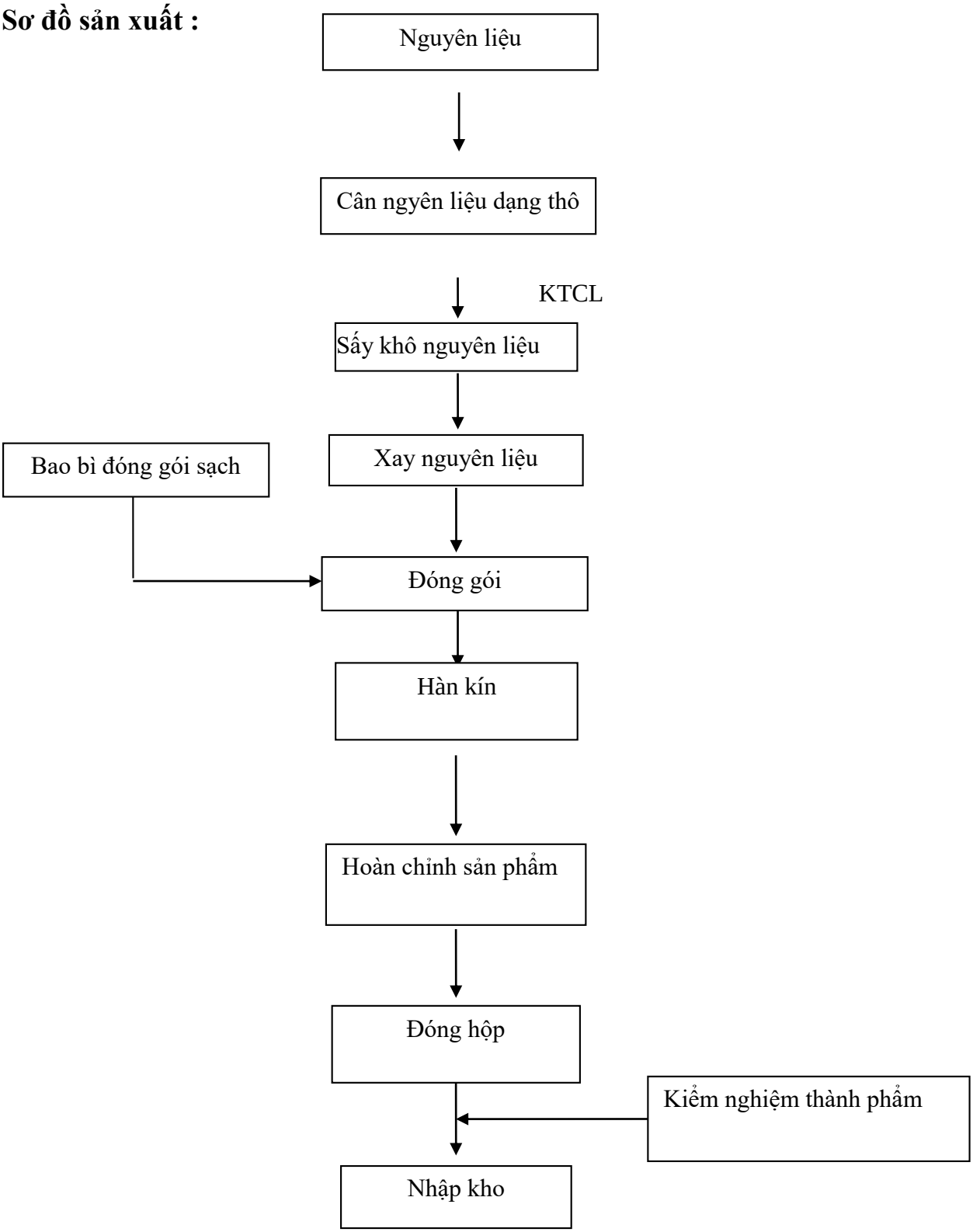
- Cân khối lượng bột đủ cho một mẻ đóng túi.

- Làm sạch bụi từ túi, đóng túi vào hộp.

- Dán nhãn, đóng hộp.

QUY TRÌNH SẢN XUẤT

Sơ đồ sản xuất :



Hình 3.48. Quy trình sản xuất trà túi lọc Crakontum

Chuẩn bị nguyên phụ liệu, dụng cụ, máy móc, con người:

** Phụ liệu:*

- Nhãn có in thông tin đúng theo qui chế
- Túi lọc đạt tiêu chuẩn An toàn Vệ sinh của Bộ Y Tế
- Hộp giấy và thùng carton đúng qui cách

** Dụng cụ, máy móc*

Phòng làm việc, máy móc, dụng cụ, cân pha chế phải sạch sẽ, chống nhiễm chéo. Các thiết bị phải an toàn về điện.

** Nguyên liệu*

- Nguyên liệu được mua từ nhà sản xuất phải được kiểm nghiệm đạt tiêu chuẩn chất lượng (có nhãn xanh) được cho phép đưa vào sản xuất.

** Kiểm tra chất lượng nguyên liệu*

Trước khi đưa vào sản xuất, các nguyên liệu phải được kiểm nghiệm đạt tiêu chuẩn chất lượng.

Kiểm tra đúng tên, hàm lượng, số lượng, số lô sản xuất của nguyên liệu đúng với mẫu chuẩn và phù hợp với lệnh sản xuất.

** Con người*

Con người tham gia sản xuất phải thực hiện đúng quy chế về vệ sinh an toàn lao động.

3.9.3.3. Kết quả kiểm nghiệm chất lượng chế phẩm

Tính chất: trà túi lọc, lành lặn, bột trà dạng thô, mùi thơm, vị hơi đắng ngọt.;

Độ đồng đều khối lượng:

Kết quả đánh giá độ đồng đều khối lượng của chế phẩm được trình bày ở bảng sau:

Bảng 3.319. Độ đồng đều khối lượng chế phẩm trà túi lọc crakontum (lô 1)

Mẫu	Khối lượng (mg)	% lệch	Mẫu	Khối lượng (mg)	% lệch
1	1814	1,29	11	1813	0,98
2	1893	3,01	12	1809	1,03
3	1801	1,99	13	1817	0,97
4	1885	2,58	14	1885	0,98
5	1873	2,36	15	1821	1,02
6	1896	3,89	16	1822	0,99
7	1804	2,24	17	1804	1,03
8	1811	1,78	18	1894	1,05
9	1808	1,98	19	1816	1,00
10	1881	2,89	20	1806	0,97
$\overline{m}$ =1838					

Bảng 3.320. Độ đồng đều khối lượng chế phẩm trà túi lọc crakontum (lô 2)

Mẫu	Khối lượng (mg)	% lệch	Mẫu	Khối lượng (mg)	% lệch
1	1778	3,34	11	1850	0,58
2	1874	1,88	12	1756	4,53
3	1838	0,07	13	1873	1,83
4	1943	5,64	14	1923	4,55
5	1818	1,16	15	1785	2,95
6	1915	4,11	16	1840	0,04
7	1841	0,09	17	1751	4,80
8	1775	3,50	18	1804	1,92
9	1864	1,34	19	1816	1,27
10	1881	2,26	20	1862	1,23
$\overline{m}$ = 1839					

Bảng 3.321. Độ đồng đều khối lượng chế phẩm trà túi lọc crakontum (lô 3)

Mẫu	Khối lượng (mg)	% lệch	Mẫu	Khối lượng (mg)	% lệch
1	1850	0,72	11	1777	3,26
2	1912	4,09	12	1863	1,43
3	1765	3,91	13	1762	4,07
4	1828	0,48	14	1847	0,56
5	1929	5,02	15	1857	1,10
6	1877	2,19	16	1804	1,79
7	1768	3,75	17	1858	1,15
8	1847	0,56	18	1989	8,29
9	1754	4,51	19	1816	1,13
10	1881	2,41	20	1752	4,62
$\overline{m}$ = 1837					

Như vậy khối lượng bột trà túi lục đem thử có độ lệch <10%.

Mất khối lượng do làm khô

Kết quả xác định hàm ẩm của bột trà crakontum được trình bày ở bảng sau:

Bảng 3.322. Hàm ẩm của bột trà crakontum (lô 1)

Mẫu	Khối lượng bột trước sấy (g)	Khối lượng bột sau sấy (g)	Hàm ẩm (%)
1	3,0014	2,7838	7,25
2	3,0008	2,7955	6,84
3	3,0019	2,8122	6,32
4	2,9997	2,8002	6,65
5	3,0025	2,8202	6,07
6	3,0005	2,7781	7,41
$\overline{X}$ ±SD			6,76 ± 0,52

Bảng 3.323: Hàm ẩm của bột trà crakontum (lô 2)

Mẫu	Khối lượng bột trước sấy (g)	Khối lượng bột sau sấy (g)	Hàm ẩm (%)
1	3,0314	2,8003	7,25
2	2,9408	2,7155	6,84
3	2,9118	2,7184	6,32
4	3,0897	2,8442	6,65
5	2,9725	2,7248	6,07
6	2,9405	2,6948	7,41
$\overline{X} \pm SD$			7,760±0,632

Bảng 3.324. Hàm ẩm của bột trà crakontum (lô 3)

Mẫu	Khối lượng bột trước sấy (g)	Khối lượng bột sau sấy (g)	Hàm ẩm (%)
1	3,0914	2,8581	7,55
2	2,9708	2,7814	6,38
3	2,9419	2,7278	7,28
4	3,0597	2,8202	7,83
5	2,9124	2,7666	5,01
6	3,0005	2,7225	9,27
$\overline{X} \pm SD$			7,216±1,434

Như vậy bột trà crakontum có khối lượng mất do làm khô <10%.

Kết quả xác định hàm lượng các kim loại nặng trong trà túi lọc crakontum được trình bày ở các bảng sau:

Bảng 3.325. Hàm lượng kim loại nặng trong trà túi lọc crakontum (lô 1)

Mẫu	Pb (ppm)	Cu (ppm)	Cd (ppm)	As (ppm)	Hg (ppm)
1	0,238	1,614	0,021	0,053	0,017
2	0,229	1,522	0,023	0,059	0,018
3	0,256	1,738	0,022	0,061	0,016
4	0,253	1,654	0,020	0,054	0,017
5	0,233	1,581	0,021	0,058	0,015
6	0,251	1,603	0,024	0,060	0,018
$\overline{X} \pm SD$	0,243±0,011	1,618±0,073	0,022±0,001	0,058±0,003	0,017±0,001

Bảng 3.326. Hàm lượng kim loại nặng trong trà túi lọc crakontum (lô 2)

Mẫu	Pb (ppm)	Cu (ppm)	Cd (ppm)	As (ppm)	Hg (ppm)
1	0,233	1,664	0,021	0,055	0,017
2	0,227	1,522	0,023	0,057	0,018
3	0,261	1,704	0,021	0,062	0,016
4	0,261	1,688	0,021	0,055	0,017
5	0,226	1,535	0,021	0,057	0,015
6	0,254	1,653	0,024	0,062	0,018
$\overline{X}$ ± SD	0,242±0,018	1,623±0,087	0,021±0,001	0,057±0,003	0,017±0,001

Bảng 3.327. Hàm lượng kim loại nặng trong trà túi lọc crakontum (lô 3)

Mẫu	Pb (ppm)	Cu (ppm)	Cd (ppm)	As (ppm)	Hg (ppm)
1	0,243	1,63	0,02	0,055	0,017
2	0,231	1,492	0,024	0,058	0,018
3	0,251	1,686	0,022	0,06	0,016
4	0,245	1,704	0,02	0,055	0,017
5	0,24	1,565	0,021	0,056	0,015
6	0,248	1,571	0,023	0,06	0,018
$\overline{X}$ ± SD	0,242±0,007	1,615±0,088	0,021±0,002	0,057±0,002	0,017±0,001

Kết quả bảng trên cho thấy hàm lượng các kim loại nặng trong chế phẩm trà crakontum là khá thấp.

Định tính:

** Phản ứng hóa học:*

Kết quả định tính trà túi lọc crakontum bằng phản ứng hóa học được thể hiện ở bảng sau:

Bảng 3.328. Phản ứng định tính đỏ ngọn trong trà túi lọc crakontum

STT	Tên phản ứng	Kết quả		
		Lô 1	Lô 2	Lô 3
1	Phản ứng với TT $FeCl_3$ 5%	Xuất hiện tủa xanh đen	Xuất hiện tủa xanh đen	Xuất hiện tủa xanh đen
2	Phản ứng Cyanidin	Dung dịch chuyển màu đỏ	Dung dịch chuyển màu đỏ	Dung dịch chuyển màu đỏ

Như vậy bột trà túi lọc crakontum có phản ứng định tính với thuốc thử $FeCl_3$ 5% và phản ứng Cyanidin.

*** Sắc ký lớp mỏng:** Trên sắc ký đồ dịch chiết crakontum thấy xuất hiện 2 vết flavonoid có các giá trị R_f lần lượt là 0,48 và 0,53.

3.9.3.4. Kết quả xây tiêu chuẩn cơ sở của chế phẩm

- Tính chất: Quan sát bằng cảm quan cho thấy trà túi lọc có mùi thơm, lành lặn, bột trà dạng thô, vị hơi đắng ngọt.

- Độ đồng đều khối lượng: Khối lượng trung bình bột trà trong túi lọc ±10%.

- Mất khối lượng do làm khô: không quá 10%.

- Hàm lượng kim loại nặng: không quá 20 ppm

- Định tính: chế phẩm phải thể hiện các phản ứng định tính của đỏ ngọn.

Độ nhiễm khuẩn: đạt mức 4, tiêu chuẩn DĐVN V (Phụ lục 13.6).

3.9.3.5. Kết quả đánh giá độ ổn định của trà túi lọc Crakontum

*** Kết quả nghiên cứu độ ổn định theo phương pháp lão hoá cấp tốc**

Kết quả theo dõi các chỉ tiêu trong quá trình bảo quản ở điều kiện lão hoá cấp tốc được thể hiện ở các bảng sau.

Bảng 3.329. Diễn biến chất lượng trà crakontum theo thời gian bảo quản ở điều kiện lão hoá cấp tốc (mẫu L1)

Chỉ tiêu đánh giá	Thời gian bảo quản (ngày)		
	0	***30***	***60***
Hình thức	Đạt	Đạt	Đạt
Độ đồng đều khối lượng	Đạt	Đạt	Đạt
Mất khối lượng do làm khô	Đạt	Đạt	Đạt
Định tính	Đúng	Đúng	Đúng
Độ nhiễm khuẩn	Đạt	Đạt	Đạt

Nhận xét: Trong 6 tháng bảo quản ở điều kiện lão hóa cấp tốc, các chỉ tiêu chất lượng của mẫu L1 vẫn đạt yêu cầu, nhất là hàm lượng hoạt chất trong viên vẫn nằm trong khoảng quy định.

Bảng 3.330. Diễn biến chất lượng trà crakontum theo thời gian bảo quản ở điều kiện lão hoá cấp tốc (mẫu L2)

Chỉ tiêu đánh giá	Thời gian bảo quản (ngày)		
	0	***30***	***60***
Hình thức	Đạt	Đạt	Đạt
Độ đồng đều khối lượng	Đạt	Đạt	Đạt
Mất khối lượng do làm khô	Đạt	Đạt	Đạt
Định tính	Đúng	Đúng	Đúng
Độ nhiễm khuẩn	Đạt	Đạt	Đạt

Nhận xét: Trong 6 tháng bảo quản ở điều kiện lão hóa cấp tốc, các chỉ tiêu chất lượng của mẫu L2 vẫn đạt yêu cầu, nhất là hàm lượng hoạt chất trong viên vẫn nằm trong khoảng quy định.

Bảng 3.331. Diễn biến chất lượng trà crakontum theo thời gian bảo quản ở điều kiện lão hoá cấp tốc (mẫu L3)

Chỉ tiêu đánh giá	Thời gian bảo quản (ngày)		
	0	***30***	***60***
Hình thức	Đạt	Đạt	Đạt
Độ đồng đều khối lượng	Đạt	Đạt	Đạt
Mất khối lượng do làm khô	Đạt	Đạt	Đạt
Định tính	Đúng	Đúng	Đúng
Độ nhiễm khuẩn	Đạt	Đạt	Đạt

Nhận xét: Trong 6 tháng bảo quản ở điều kiện lão hóa cấp tốc, các chỉ tiêu chất lượng của mẫu L3 vẫn đạt yêu cầu, nhất là hàm lượng hoạt chất trong viên vẫn nằm trong khoảng quy định.

Từ kết quả nghiên cứu độ ổn định của trà crakontum bằng phương pháp lão hoá cấp tốc, xác định tuổi thọ dự đoán của các mẫu nghiên cứu ở điều kiện bảo quản 20^0C. Kết quả được ghi ở bảng sau.

Bảng 3.332.Tuổi thọ dự đoán của mẫu nghiên cứu từ phương pháp lão hoá cấp tốc

Tên mẫu	D_{tn} (ngày)	D_o (ngày)	D (tuổi thọ tính được)
Mẫu L1	180	15	735 ngày (24,5 tháng)
Mẫu L2	180	30	750 ngày (25 tháng)
Mẫu L3	180	45	765 ngày (25,5 tháng)
Trung bình			25 tháng

Như vậy, tuổi thọ dự kiến theo phương pháp lão hoá cấp tốc là 25 tháng.

*** Kết quả nghiên cứu độ ổn định ở điều kiện thường**

Kết quả theo dõi các chỉ tiêu trong quá trình bảo quản ở điều kiện thường được thể hiện ở các bảng sau.

Bảng 3.333. Diễn biến chất lượng trà crakontum theo thời gian bảo quản ở điều kiện thường (mẫu L1)

TT	Chỉ tiêu	Thời gian bảo quản (tháng)						
		0	1	3	6	9	12	18
1	Hình thức	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt
2	Độ đồng đều khối lượng	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt
3	Mất khối lượng do làm khô	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt
4	Định tính	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt
5	Độ nhiễm khuẩn	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt

Nhận xét: Trong 18 tháng bảo quản ở điều kiện thường, các chỉ tiêu chất lượng của mẫu L1 vẫn đạt yêu cầu, nhất là hàm lượng hoạt chất trong viên vẫn nằm trong khoảng quy định.

Bảng 3.334. Diễn biến chất lượng trà crakontum theo thời gian bảo quản ở điều kiện thường (mẫu L2)

TT	Chỉ tiêu	Thời gian bảo quản (tháng)						
		0	1	3	6	9	12	18
1	Hình thức	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt
2	Độ đồng đều khối lượng	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt
3	Mất khối lượng do làm khô	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt
4	Định tính	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt
5	Độ nhiễm khuẩn	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt

Nhận xét: Trong 18 tháng bảo quản ở điều kiện thường, các chỉ tiêu chất lượng của mẫu L2 vẫn đạt yêu cầu, nhất là hàm lượng hoạt chất trong viên vẫn nằm trong khoảng quy định.

Bảng 3.335. Diễn biến chất lượng trà crakontum theo thời gian bảo quản ở điều kiện thường (mẫu L3)

TT	Chỉ tiêu	Thời gian bảo quản (tháng)						
		0	1	3	6	9	12	18
1	Hình thức	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt
2	Độ đồng đều khối lượng	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt
3	Mất khối lượng do làm khô	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt
4	Định tính	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt
5	Độ nhiễm khuẩn	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt

Nhận xét: Trong 18 tháng bảo quản ở điều kiện thường, các chỉ tiêu chất lượng của mẫu L3 vẫn đạt yêu cầu, nhất là hàm lượng hoạt chất trong viên vẫn nằm trong khoảng quy định. Như vậy, chế phẩm ổn định ít nhất là 18 tháng.

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

a, Kết quả nghiên cứu xác định LD_{50} 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.

Bảng 3.336. Tỷ lệ chuột chết sau 14 ngày uống cao crakontum

STT	Liều sử dụng (g/kg TLCT/24h)	n	Số lượng động vật chết
1	3,40	12	0
2	4,40	12	0
3	5,40	12	0
4	6,40	12	0
5	7,40	12	0
6	8,40	12	0
7	9,40	12	0
8	10,40	12	0
9	11,40	12	0
10	12,40	12	0

Nhận xét: 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

Kết quả nghiên cứu độc tính bán trường diễn của cao CRAKONTUM trên 3 lô thỏ thực nghiệm như sau:

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

Ảnh hưởng của cao CRAKONTUM trên trọng lượng thỏ thí nghiệm khi dùng dài ngày được trình bày ở bảng sau.

Bảng 3.337. Ảnh hưởng của cao Crakontum đối với trọng lượng cơ thể thỏ

Thời điểm xét nghiệm	TLCT (kg)	Lô nghiên cứu			P
		Chứng	CAO CRAKONTUM liều 1 (3,0g/kg/24h)	CAO CRAKONTUM liều 2 (4,5g/kg/24h)	
		(1)	(2)	(3)	
Trước thí nghiệm (a)	N	12	12	12	$p_{2-1} > 0,05$ $p_{3-2} > 0,05$ $p_{3-1} > 0,05$
	$\bar{x}$	2,00	1,99	1,98	
	SD	0,12	0,13	0,12	
Sau 3 tuần (b)	N	12	12	12	$p_{2-1} > 0,05$ $p_{3-2} > 0,05$ $p_{3-1} > 0,05$
	$\bar{x}$	2,10	2,09	2,08	
	SD	0,12	0,13	0,12	
Sau 6 tuần (c)	N	12	12	12	$p_{2-1} > 0,05$ $p_{3-2} > 0,05$ $p_{3-1} > 0,05$
	$\bar{x}$	2,22	2,21	2,20	
	SD	0,12	0,11	0,10	
P	$p_{b-a} < 0,05$; $p_{c-b} < 0,05$; $p_{c-a} < 0,05$				

Từ bảng trên, 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} được trình bày ở bảng sau.

Bảng 3.338. Ảnh hưởng của cao Crakontum đối với điện tim thỏ (n = 12)

Thời điểm XN	Lô chứng (1)	cao CRAKONTUM liều 1 (3,0g/kg/24h)	Cao CRAKONTUM liều 2 (4,5g/kg/24h)	*P*
Tần số tim (CK/phút, $\bar{x}$ ± SD)				
t_0 (a)	265,88± 37,62	260, 38 ± 50, 37	270,00± 33,82	*p_{2-1}> 0,05* *p_{3-2}> 0,05* *p_{3-1}> 0,05*
t_3 (b)	264,00 ± 36,02	260,75± 49,29	270,63 ± 22,07	
t_6 (c)	264,88 ± 37,10	259,50 ± 49,07	265,38 ±33,50	
	p_{b-a} > 0,05;p_{c-b} > 0,05;p_{c-a} > 0,05			-
QRS (mV)				
t_0 (a)	0,354± 0,063	0,356 ± 0,092	0.363± 0,066	*p_{2-1}> 0,05* *p_{3-2}> 0,05* *p_{3-1}> 0,05*
t_3 (b)	0,355 ± 0,061	0,358 ± 0,089	0,361± 0,064	
t_6 (c)	0,356 ± 0,061	0,359 ± 0,097	0,360± 0,052	
	p_{b-a} > 0,05;p_{c-b} > 0,05;p_{c-a} > 0,05			-
Sóng bất thường	Không	Không	Không	-

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, 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 thỏ 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 được trình bày ở các bảng sau.

Bảng 3.339. Số lượng HC thỏ ở các lô nghiên cứu (n = 12)

Thời điểm xét nghiệm	Số lượng HC thỏ (x10^{12}/l, $\bar{x}$ ± SD)			
	Lô chứng (1)	Cao CRAKONTUM liều 1 (3,0g/kg/24h)	Cao CRAKONTUM liều 2 (4,5g/kg/24h)	*p*
t_0(a)	4,64 ± 0,41	4,94 ± 0,71	5,22 ± 0,75	$p_{2-1} > 0,05$
t_3 (b)	5,06 ± 0,57	4,83 ± 0,59	5,24 ± 0,26	$p_{3-2} > 0,05$
t_6 (c)	4,92 ± 0,50	4,80 ± 0,19	5,05 ± 0,24	$p_{3-1} > 0,05$
P	$p_{c-a} > 0,05$; $p_{b-a} > 0,05$; $p_{c-b} > 0,05$			

Từ bảng sau, 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 thay đổi không có ý nghĩa thống kê (p> 0,05).

Bảng 3.340. Ảnh hưởng của cao CRAKONTUM đối với HST thỏ (n = 12)

Thời điểm xét nghiệm	Hàm lượng huyết sắc tố ở các lô			*p*
	Lô chứng (1) n = 12	Cao CRAKONTUM liều 1 (3,0g/kg/24h) n = 12	Cao CRAKONTUM liều 2 (4,5g/kg/24h) n = 12	
t_0(a)	107,38± 7,35	110,00± 10,47	115,50± 14,37	$p_{2-1} > 0,05$
t_3 (b)	115,63± 12, 12	109,13± 10,99	114,38± 8,09	$p_{3-2} > 0,05$
t_6(c)	111,63± 8,63	112,13± 6,38	113,75± 7,50	$p_{3-1} > 0,05$
P	$p_{c-a} > 0,05$; $p_{b-a} > 0,05$; $p_{c-b} > 0,05$			

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 HST thay đổi không có ý nghĩa thống kê (p> 0,05).

Bảng 3.341. Ảnh hưởng của cao CRAKONTUM đối với số lượng BC thỏ

Thời điểm xét nghiệm	Số lượng Bạch cầu thỏ (G/l) ở các lô			*p*
	Lô chứng (1)	Cao CRAKONTUM liều 1 (3,0g/kg/24h)	Cao CRAKONTUM liều 2 (4,5g/kg/24h)	
	n= 12	n= 12	n= 12	
Trước (a)	5,99 ± 2,10	5,91 ± 2,50	6,99 ± 0,82	$p_{2-1} > 0,05$ $p_{3-2} > 0,05$ $p_{3-1} > 0,05$
Sau 3 tuần (b)	6,29 ± 1,87	6,19 ± 1,96	6,91 ± 0,97	
Sau 6 tuần (c)	6,44 ± 1,80	6,05 ± 1,45	7,01 ± 0,71	
P	$p_{c-a} > 0,05$; $p_{b-a} > 0,05$; $p_{c-b} > 0,05$			

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, số lượng BC thay đổi không có ý nghĩa thống kê (p> 0,05)

Bảng 3.342. Ảnh hưởng của cao CRAKONTUM đối với số lượng TC thỏ

Thời điểm xét nghiệm	Lô chứng (1)	Cao CRAKONTUM liều 1 (3,0g/kg/24h)	Cao CRAKONTUM liều 2 (4,5g/kg/24h)	*p*
t_0(a)	452,25 ± 123,83	437,63 ± 131,81	459, 38 ± 124,54	$p_{2-1} > 0,05$ $p_{3-2} > 0,05$ $p_{3-1} > 0,05$
t_3 (b)	503, 38 ± 83,25	441,25 ± 130,39	481,75 ± 204,42	
t_6 (c)	472,29 ± 168,91	451,00 ± 112,57	452,43 ± 89,62	
P	$p_{c-a} > 0,05$; $p_{b-a} > 0,05$; $p_{c-b} > 0,05$			

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, 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 thỏ thí nghiệm được trình bày ở các bảng sau.

Bảng 3.343. Hoạt độ enzym AST (IU/l) của các lô thỏ nghiên cứu (n = 12)

Thời điểm xét nghiệm	Lô chứng (1)	CAO CRAKONTUM liều 1 (3,0g/kg/24h)	CAO CRAKONTUM liều 2 (4,5g/kg/24h)	*P*
	n= 8	n= 8	n= 8	
t_0(a)	57,51 ± 18,98	58,04 ± 19,58	58,09 ± 19,63	$p_{2-1} > 0,05$ $p_{3-2} > 0,05$ $p_{3-1} > 0,05$
t_3 (b)	57,73 ± 17,06	57,65 ± 19,86	58, 31 ± 16,38	
t_6 (c)	57,91 ± 18,84	57,70 ± 17,73	57,84 ± 17,27	
P	$p_{c-a} > 0,05$; $p_{b-a} > 0,05$; $p_{c-b} > 0,05$			

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, hoạt độ enzyme AST thay đổi không có ý nghĩa thống kê (p> 0,05).

Bảng 3.344. Hoạt độ enzyme ALT (IU/l) của các lô nghiên cứu(n = 12)

Thời điểm xét nghiệm	Lô chứng (1)	CAO CRAKONTUM liều 1 (3,0g/kg/24h)	CAO CRAKONTUM liều 2 (4,5g/kg/24h)	*P*
t_0(a)	n= 8	n= 8	n= 8	$p_{2-1} > 0,05$ $p_{3-2} > 0,05$ $p_{3-1} > 0,05$
	112,38 ± 16,52	111,75 ± 16,30	112,50 ± 16,58	
t_3 (b)	112,13 ± 18,07	111,88 ± 14,50	112,75 ± 17,07	
t_6 (c)	112,88 ± 20,36	112,00 ± 13,61	112,63 ± 12,48	
P	$p_{c-a} > 0,05$; $p_{b-a} > 0,05$; $p_{c-b} > 0,05$			

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, hoạt độ enzyme ALT thay đổi không có ý nghĩa thống kê (p> 0,05).

Bảng 3.345. Hàm lượng creatinin (mmol/l) máu thỏ ở các lô nghiên cứu

Thời điểm xét nghiệm	Lô chứng (1)	CAO CRAKONTUM liều 1 3,0g/kg/24h)	CAO CRAKONTUM liều 2 (4,5g/kg/24h)	*P*
t_0(a)	n= 8	n= 8	n= 8	$p_{2-1} > 0,05$ $p_{3-2} > 0,05$ $p_{3-1} > 0,05$
	53,75 ± 8,45	54,25 ± 9,68	53,38 ± 9,66	
t_3 (b)	53,63 ± 8,70	54,13 ± 8,48	54,25 ± 7,38	
t_6 (c)	53,88 ± 8,82	54,25 ± 9,42	54,50 ± 8,42	
P	$p_{c-a} > 0,05$; $p_{b-a} > 0,05$; $p_{c-b} > 0,05$			

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 creatinin máu thay đổi không có ý nghĩa thống kê (p> 0,05).

Bảng 3.346. Ảnh hưởng của cao Crakontum đối với ure máu thỏ (n = 12)

Thời điểm xét nghiệm	Nồng độ ure máu thỏ ($\bar{x}$ ± SD) (mmol/l)			
	Lô chứng (1)	CAO CRAKONTUM liều 1 3,0g/kg/24h)	CAO CRAKONTUM liều 2 (4,5g/kg/24h)	*p*
t_0(a)	3,51 ± 1,08	3,49 ± 1,13	3,46 ± 1,04	$p_{2-1} > 0,05$
t_3 (b)	3,53 ± 0,95	3,43 ± 0,84	3,44 ± 0,90	$p_{3-2} > 0,05$
t_6 (c)	3,53 ± 1,16	3,50 ± 0,61	3,40 ± 0,87	$p_{3-1} > 0,05$
P	$p_{c-a} > 0,05$; $p_{b-a} > 0,05$; $p_{c-b} > 0,05$			

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 CAO CRAKONTUM không khác so với lô chứng.

Kết quả về hình ảnh mô bệnh học các tạng gan, lách, thận được trình bày ở các bảng sau.

Bảng 3.347. Kết quả nghiên cứu về mô bệnh học của gan thỏ

Chỉ tiêu đánh giá	Lô nghiên cứu		
	Lô chứng(1)	CAO CRAKONTUM liều 1 (3,0 g/kg/24h)	CAO CRAKONTUM liều 2 (4,5g/kg/24h)
Tế bào gan	bình thường	Bình thường, bào tương thuần nhất	Bình thường, bào tương thuần nhất
Cấu trúc tiểu thùy	bình thường	Các tiểu thuỳ gan rõ	Các tiểu thuỳ gan rõ
Cấu trúc khoảng cửa	bình thường	bình thường	bình thường
Mạch máu	bình thường	Tĩnh mạch trung tâm tiểu thuỳ xung huyết nhẹ	Tĩnh mạch trung tâm tiểu thuỳ xung huyết nhẹ
Các tổn thương	không có	không có	không có
Kết luận	*Gan bình thường*	*Không thấy hình ảnh tổn thương*	*Không thấy hình ảnh tổn thương*

Bảng 3.348. Kết quả nghiên cứu về mô bệnh học của thận thỏ

Chỉ tiêu đánh giá	Lô nghiên cứu		
	Lô chứng(1)	CAO CRAKONTUM liều 1 (3,0g/kg/24h)	CAO CRAKONTUM liều 2 (4,5g/kg/24h)
Màu sắc	Màu nâu nhạt	Màu nâu nhạt	Màu nâu nhạt
Cấu trúc vùng vỏ	Rõ ràng	Rõ ràng	Rõ ràng
Cấu trúc vùng tủy	Bình thường	Rõ ràng	Rõ ràng
Cầu thận	Bình thường	Bình thường, khoang Bowmann rõ	Bình thường, khoang Bowmann rõ
ống thận	Bình thường	Các ống thận đều	Các ống thận đều
Tổn thương	Không có	Không có	Không có
Kết luận	Mô thận bình thường	Mô thận bình thường, không thấy hình ảnh tổn thương.	Mô thận bình thường, không thấy hình ảnh tổn thương.

Bảng 3.349. Kết quả nghiên cứu về mô bệnh học của lách thỏ

Chỉ tiêu đánh giá	Lô nghiên cứu		
	Lô chứng *(1)*	CAO CRAKONTUM liều 1 (3,0g/kg/24h)	CAO CRAKONTUM liều 2 (4,5g/kg/24h)
Màu sắc	Nâu đậm	Nâu đậm	Nâu đậm
Cấu trúc vùng tủy trắng các nang limphô	Rõ ràng	Rõ ràng	Rõ ràng
Cấu trúc mạch máu	Bình thường	Xung huyết nhẹ	Xung huyết nhẹ
Cấu trúc xoang	Bình thường	Bình thường	Bình thường
Các tổn thương	Không có	Không có	Không có
Kết luận	Mô lách bình thường	Mô lách bình thường	Mô lách bình thường

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

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

Thỏ 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 thỏ, không biến đổi điện tim thỏ, 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 thỏ bình thường.

3.9.3.7. 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 3.350. 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 ± 8,7427* *R^2 = 0,9342*	772 *Y=0,0263 ± 28,736* *R^2 = 0,9441*
Cao nước	1092 *Y=0,0363 ± 9,9423* *R^2 = 0,9367*	1145 *Y=0,0169 ± 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 3.351. Ảnh hưởng của cao cồn 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 cồn	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 3.352. Ảnh hưởng của cao cồn 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 cồn	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 cồn, 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 3.353. 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 3.354. Hàm lượng MDA trong gan ở lô cho uống cao cồn 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 cồn	10	92,682 ± 4,195
	Cao nước	10	88,159 ± 0,037
CY(+)	Chứng	10	161,952 ± 8,855*
	Cao cồn		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 cồn và cao nước trà crakontum không làm thay đổi hàm lượng MDA so với lô chứng.

Nhóm bệnh lý CY (+):

Lô uống cao cồn 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.

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

3.9.4.1. 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 3.355.

Bảng 3.355. 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 CĐQĐC	400							
Natri stach 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 một số tá dược để khảo sát công thức, bao gồm:

+ Tá dược siêu rã: natri stach 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.

Từ các công thức thiết kế trên, tiến hành xác định tỷ trọng của bột và hỗn hợp bột, từ đó tính toán được lượng lactose cần thiết trong từng công thức. Kết quả thiết kế cụ thể được trình bày trong Bảng 3.356.

Bảng 3.356. Thành phần công thức khảo sát bào chế viên nang

Thành phần	Khối lượng thành phần khảo sát (mg)

	TN1	TN2	TN3	TN4	TN5	TN6	TN7	TN8
Cao CĐQĐC	400							
Natri starch glycolat	0	10	20	30	20	20	30	30
Aerosil	3	3	3	3	10	15	10	0
Magesi stearat	5							
Lactose	171	161	152	143	143	137	134	146
Khối lượng viên	579	580	580	581	578	576	579	582

**** Ảnh hưởng của thành phần công thức đến độ rã của viên***

Từ các công thức khảo sát trên, tiến hành xác định độ rã, kết quả được thể hiện ở bản sau

Bảng 3.357. Kết quả đo độ rã của các công thức khảo sát

Thông số	**Độ rã của viên ở các công thức khác nhau, n=6**							
Độ rã (phút) **Xtb ± SD**	**TN1**	**TN2**	**TN3**	**TN4**	**TN5**	**TN6**	**TN7**	**TN8**
	9,5± 0,35	7,5± 0,25	6,9± 0,31	6,6± 0,11	6,8± 0,15	6,9 ± 0,34	6,6± 0,44	6,8 ± 0,31
p	$p_{1,2\ -\ 3,4,5,6,7,8} < 0,05$; $p_{1,2} > 0,05$; $p_{3,4,5,6,7,8} > 0,05$							

Tỉ lệ tá dược ảnh hưởng đến độ rã của viên. Trong đó ảnh hưởng lớn nhất là sự thay đổi tá dược siêu rã natri starch glycolat. Công thức TN1 không sử dụng tá dược siêu rã có thời gian rã lớn nhất (9,5 phút). Công thức TN2 sử dụng tá dược siêu rã 10 mg/viên, tương ứng 2,23% trong viên đã rút ngắn được thời gian rã so với công thức TN1 (7,5 phút). Khi sử dụng tá dược siêu rã ở các mức 20 và 30 mg/viên trong các công thức từ TN3 đến TN8 đã làm cho viên rã nhanh hơn. Sự khác biệt về thời gian rã của công thức TN1, TN2 so với các công thức từ TN3 đến TN8 là có ý nghĩa thống kê ($p<0,05$) và sự khác biệt về thời gian rã giữa các công thức từ TN3 đến TN8 là không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$). Kết quả này có thể là dược chất trong công thức là bột cao khô thu được bằng phương pháp phun sấy, có tính chất hút nước mạnh và hòa tan nhanh, nên khi sử dụng tá dược siêu rã ở mức 20 mg/viên đã làm cho viên rã nhanh, khi tăng lên mức 30 mg/viên thì thời gian rã của viên tăng lên ở mức không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

Các công thức TN3, TN5, TN6 và các công thức TN4, TN7 và TN8 có cùng tỷ lệ tá dược siêu rã, chỉ khác nhau về tỷ lệ aerosil và lactose nhưng có thời gian rã tương đương nhau, điều này chứng tỏ độ rã của viên ít bị ảnh hưởng bởi lượng aerosil và lactose trong các công thức khảo sát.

**** Ảnh hưởng của thành phần công thức đến độ ẩm của viên***

Các công thức khảo sát được đóng nang được để khay ở cùng điều kiện: nhiệt độ $30^0C \pm 2^0C$, độ ẩm tương đối 75 ± 5%. Sau các khoảng thời gian khác nhau 0 - 12 - 24 - 48 giờ, lấy mẫu và xác định độ ẩm bằng máy ADAM (Anh). Kết quả được thể hiện ở bản sau.

Bảng 3.358. Ảnh hưởng của thành phần công thức đến độ ẩm của viên nang

Thời gian	Độ ẩm của các mẫu ở các thời gian khác nhau, n=6							
	TN1	**TN2**	**TN3**	**TN4**	**TN5**	**TN6**	**TN7**	**TN8**
0 giờ	3,8± 0,25	3,3± 0,21	2,9± 0,28	3,2± 0,12	3,5± 0,21	3,7± 0,29	3,1± 0,22	4,4± 0,35
12 giờ	12,4± 0,31	12,1± 0,44	11,5± 0,65	11,7± 0,72	9,9± 0,66	8,4± 0,47	9,2± 0,65	Chảy bết
24 giờ	Chảy bết	Chảy bết	Chảy bết	Chảy bết	14,7± 0,89	12,4± 0,52	13,3 ± 1,64	Chảy bết
48 giờ	Chảy bết	Chảy bết	Chảy bết	Chảy bết	Chảy bết	Chảy bết	Chảy bết	Chảy bết

Khi sử dụng Aerosil ở các tỷ lệ khác nhau đã ảnh hưởng đến khả năng hút ẩm của mẫu bột. Công thức TN8 không sử dụng aerosil có tính hút ẩm cao nhất, sau 12 giờ đã bị chảy bết. Các công thức từ TN1 đến TN4 sử dụng cùng mức aerosil là 3 mg/viên, khác nhau về tỷ lệ natri starch glycolat và lactose cũng thể hiện tính hút ẩm mạnh, sau 12 giờ các công thức này có độ ẩm trong khoảng từ 11,5% đến 12,4% (TN4) và ở thời điểm sau 24 giờ đã bị chảy bết.

Khi tăng aerosil lên 10 mg/viên ở công thức TN5, TN7 và 15 mg/viên ở công thức TN6 đã làm giảm tính hút ẩm của khối bột đóng trong viên. Độ ẩm của các công thức TN5, TN6 và TN7 sau 24 giờ chỉ ở mức xấp xỉ với độ ẩm của các công thức TN1 đến TN4 sau 12 giờ. Tại thời điểm 48 giờ, độ ẩm của các công thức này đều bị chảy bết.

Như vậy, aerosil thêm vào công thức đã ảnh hưởng đến tính hút ẩm của khối bột đóng nang theo xu hướng càng tăng lượng aerosil càng làm giảm tính hút ẩm. Tuy nhiên, khi sử dụng aerosil ở mức 10 mg/viên và 15 mg/viên ở các công thức TN5, TN6 và TN7 thì khối bột đóng trong viên có tính hút ẩm tương đương nhau. Sự khác biệt về độ ẩm giữa các công thức TN5, TN6 và TN7 ở các thời điểm 12, 24 là không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

**** Ảnh hưởng của thành phần công thức đến độ ổn định hoạt chất***

Các công thức khảo sát được đóng nang, đóng lọ nắp kín, để ở nhiệt độ phòng, sau 30 ngày định lượng lại hàm lượng hypoxanthin trong công thức. Kết quả được thể hiện ở bảng sau.

Bảng 3.359. Kết quả định lượng hypoxanthin trong các công thức khảo sát

Thông số	**Hàm lượng hypoxanthin trong viên (µg/viên), n = 6**							
	TN1	**TN2**	**TN3**	**TN4**	**TN5**	**TN6**	**TN7**	**TN8**
hypoxanthin (µg/viên) **Xtb ± SD**	636,1 ±4,1	634,2 ±2,2	634,6 ± 4,2	636,2 ±5,0	635,7 ±4,4	636,4 ±2,7	631,1 ±2,8	632,2 ±3,2

Các công thức đều ổn định với hàm lượng hypoxanthin trong các công thức ở mức tương đương nhau, trong khoảng từ 631,1 ± 2,7 µg/viên đến 636,2 ± 5,0 µg/viên. Sự khác biệt về hàm lượng hoạt chất hypoxanthin trong các công thức là không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Từ các khảo sát về độ rã, khả năng hút ẩm và độ ổn định của hoạt chất cho thấy:

+ Về độ rã của viên: các công thức TN1, TN2 rã chậm nhất, sự khác biệt về độ rã của công thức TN1 và TN2 so với các công thức từ TN3 đến TN8 là có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Còn độ rã của các công thức từ TN3 đến TN8 là khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Từ khảo sát về độ rã, lựa chọn công thức từ TN3 đến TN8 để lựa chọn tiếp.

+ Về tính hút ẩm: Các công thức từ TN1 đến TN4 và công thức TN8 có tính hút ẩm mạnh và có độ ẩm cao hơn các công thức TN5, TN6 và TN7 ở mức có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Từ khảo sát về tính hút ẩm, lựa chọn công thức từ TN5 đến TN7 để lựa chọn tiếp.

+ Về độ ổn định hoạt chất: các công thức khảo sát đều ổn định và có hàm lượng hypoxanthin trong giới hạn cho phép. Sự khác biệt về hàm lượng hypoxanthin giữa các công thức là không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Từ các phân tích trên cho thấy các công thức TN5, TN6 và TN7 có thời gian rã nhanh, tính hút ẩm thấp hơn các công thức còn lại. Sự khác biệt về thời gian rã và độ ẩm giữa các công thức này là không có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, để lựa chọn công thức bào chế cho viên nang cứng Craton chúng tôi thấy công thức TN6 có xu hướng ít hút ẩm hơn nên lựa chọn công thức TN6 là công thức viên nang cứng craton với thành phần như sau:

Bảng 3.360. Công thức bào chế viên nang cứng craton

TT	Thành phần	Khối lượng
1	Cao CĐQĐC	400 mg
2	Natri starch glycolat	20 mg
3	Aerosil	15 mg
4	Magnesi stearat	5 mg
5	Lactose	137 mg

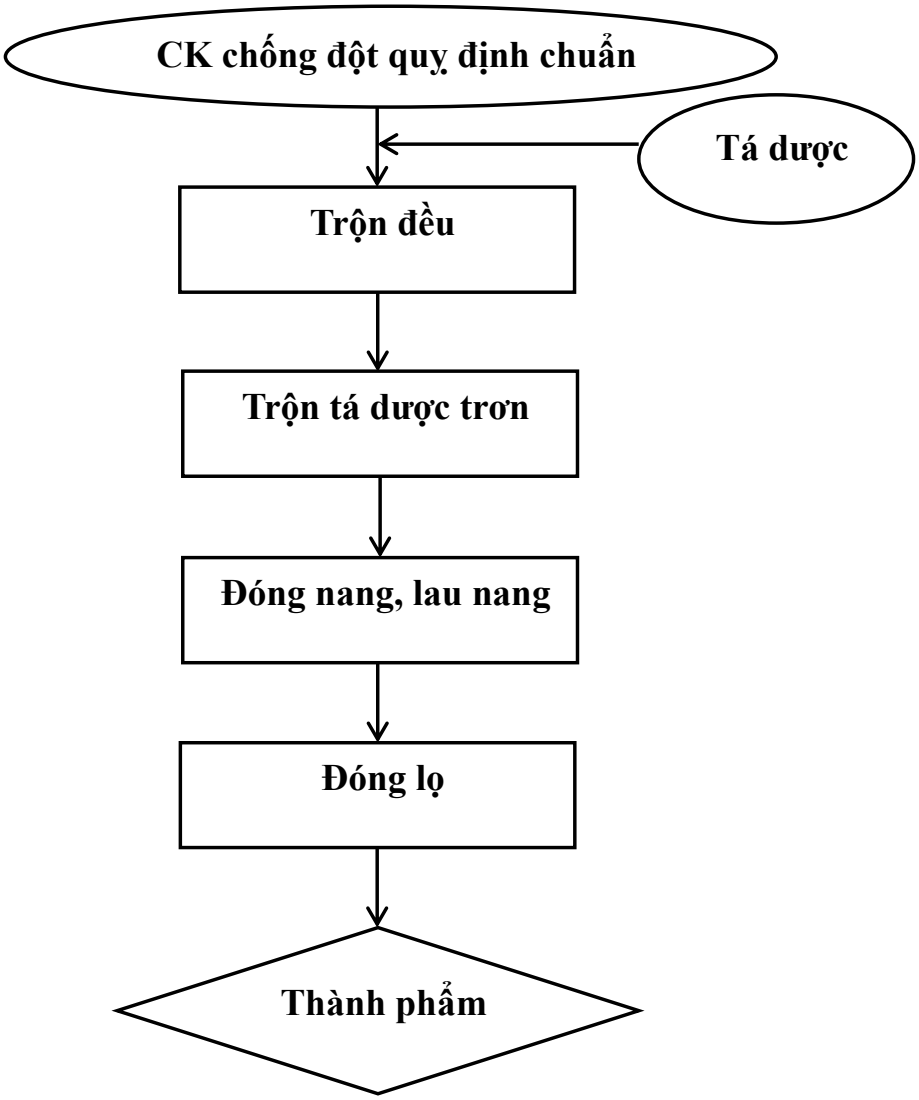
3.9.4.2. Kết quả xây dựng qui trình bào chế viên nang Craton

Từ khảo sát trên đã xác định được công thức bào chế cho 1 viên và mẻ 50.000 viên như sau:

Bảng 3.361. Nguyên liệu cho bào chế 50.000 viên nang Craton

STT	Thành phần	Số lượng cho một viên	Số lượng cho mẻ 50.000 viên
1	Bột cao chống đột quỵ định chuẩn	400 mg	20,0 kg
3	Natri starchglycolat	20 mg	1,0 kg
4	Aerosil	15 mg	0,75 kg
5	Magnesi stearat	5 mg	0,25 kg
	Lactose	137 mg	6,85 kg

a. Sơ đồ các giai đoạn bào chế



Hình 3.49. Sơ đồ các giai đoạn bào chế viên nang Craton

b. Mô tả quy trình

b.1. Chuẩn bị nguyên phụ liệu

+ Các nguyên liệu đạt tiêu chuẩn mới đưa vào bào chế.

+ Thiết bị, dụng cụ sạch.

+ Phòng trộn và đóng nang.

b.2. Trộn bột

- Cân riêng rẽ các nguyên liệu theo công thức.

- Trộn đều bột cao khô chống đột quỵ định chuẩn với lactose trong 15 phút. Rây qua rây 0,315 cho đồng nhất.

- Trộn tiếp aerosil, magesi stearat, natri starch glyconat (qua rây 0,180) vào hỗn hợp bột trên trong 10 phút. Rây qua rây 0,315 cho đồng nhất.

- Sấy hỗn hợp bột ở nhiệt độ 60 - 70ºC trong 60 phút (đến khi hàm ẩm bột nhỏ hơn 3%).

b.3. Đóng nang, đóng lọ

- Hỗn hợp bột sau khi sấy được đóng nang số 0 trên máy đóng nang tự động. Loại bỏ những nang bị lỗi.
- Làm sạch nang: cho nang qua máy làm sạch nang 2 lần.
- Viên nang craton được đóng lọ 60 viên/lọ

b.4. Đóng gói và kiểm nghiệm

- Nang Craton được đóng lọ 60 viên/lọ.
- Đóng hộp.
- Kiểm nghiệm thành phẩm theo tiêu chuẩn cơ sở

c. Tóm tắt kết quả thẩm định quy trình bào chế viên nang Craton quy mô 50.000 viên/mẻ

Bảng 3.362. Kết quả thẩm định 3 lô sản xuất viên nang Craton giai đoạn trộn bột

Lô sản xuất	Thời gian trộn (phút)	Độ ẩm (%) (Yêu cầu ≤ 5,0%)										CI (yêu cầu ≤ 25%)
CRA01	15 phút	3,2	3,8	3,5	3,6	3,9	3,4	3,4	3,6	3,4	3,1	18,2%
CRA02	15 phút	3,6	3,7	3,6	3,6	3,9	3,3	3,8	3,6	3,4	3,6	17,9%
CRA03	15 phút	3,3	3,9	3,7	4,8	3,9	3,8	4,7	4,6	4,3	3,7	19,1%

Bảng 3.363. Kết quả thẩm định 3 lô sản xuất viên nang Craton giai đoạn đóng nang

Lô SX	Thời điểm	Hình thức viên	Độ rã (phút)	Độ ẩm (%)	ĐĐĐKL	HYP (µg/viên)
Yêu cầu		**Đạt**	**≤ 30**	**≤ 5,0%**	**≤ 7,5%**	**≥ 500 µg/viên**
CRA01	Đầu lô	Đạt	7,8	3,5 ± 0,2	± 5,1%	633,8 ±3,5
	Giữa lô	Đạt	8,5	4,1 ± 0,1	± 4,7%	635,2 ± 2,6
	Cuối lô	Đạt	8,5	4,3 ± 0,4	± 6,5%	634,6 ± 2,5
CRA02	Đầu lô	Đạt	8,7	4,6 ± 0,2	± 6,5%	633,5 ± 4,9
	Giữa lô	Đạt	8,9	2,5 ± 0,3	± 4,7%	635,4 ± 2,2
	Cuối lô	Đạt	9,1	4,2 ± 0,2	± 6,3%	634,7 ± 4,5
CRA03	Đầu lô	Đạt	5,5	3,4 ± 0,2	± 3,4%	634,2 ± 2,3
	Giữa lô	Đạt	8,5	4,1 ± 0,1	± 3,4%	633,7 ± 3,3
	Cuối lô	Đạt	8,4	3,9 ± 0,2	± 5,6%	633,5 ± 3,9

Bảng 3.364. Kết quả thẩm định 3 lô sản xuất viên nang Craton giai đoạn đóng lọ

Lô sx	Thời điểm lấy mẫu	Độ ẩm
CRA01	Đầu lô	3,7 ± 0,2
	Giữa lô	3,5 ± 0,1
	Cuối lô	4,5 ± 0,3
CRA02	Đầu lô	4,7 ± 0,2
	Giữa lô	4,5 ± 0,1
	Cuối lô	4,5 ± 0,3
CRA03	Đầu lô	3,9 ± 0,3
	Giữa lô	4,3 ± 0,3
	Cuối lô	4,5 ± 0,4
Yêu cầu		≤ 5,0%
Đánh giá:		Đạt

d. Kiểm nghiệm lô

Bảng 3.365. Tổng hợp kết quả kiểm nghiệm 3 lô thẩm định

CT đánh giá	Yêu cầu chất lượng	Lô CRA01	Lô CRA02	Lô CRA03
Hình thức	Viên đều, đẹp, không bị biến dạng hoặc méo mó	Đạt	Đạt	Đạt
Độ đồng đều khối lượng	± 7,5%	5,1%	4,8%	5,5%
Kim loại nặng	As, Cd ≤ 1,0 ppm; Hg ≤ 0,1 ppm; Pb ≤ 3,0 ppm	KPH	KPH	KPH
Độ rã	≤ 30 phút	8,7	9,5	9,5
Định tính	- Dương tính với địa long, trần bì, đương quy, đan sâm, hoàng kỳ (TLC) - Thể hiện phép thử định tính của hypoxanthin (HPLC)	Đúng	Đúng	Đúng
Định lượng hypoxanthin (µg/viên)	≥ 500 µg/viên	636,5±3,2	635,2±4,5	638,4±4,2
Giới hạn nhiễm khuẩn	Đạt mức 4, phụ lục 13.6, DĐVN V	Đạt mức 4, phụ lục 13.6, DĐVN V	Đạt mức 4, phụ lục 13.6, DĐVN V	Đạt mức 4, phụ lục 13.6, DĐVN V

- Tất cả các giai đoạn trọng yếu trong quy trình sản xuất đều được thẩm định và đã đạt yêu cầu.
- Sản phẩm đạt chất lượng theo tiêu chuẩn sản phẩm, đồng nhất trong toàn bộ lô và bền vững giữa các lô sản xuất.

- Các kết quả phân tích thu được từ kết quả thẩm định là cơ sở để thiết lập các bằng chứng bằng văn bản về quy trình sản xuất sản phẩm.
- Có đủ bằng chứng để chứng minh quy trình sản xuất có thể sản xuất ra sản phẩm đạt yêu cầu chất lượng.

3.9.4.3. 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.

Bảng 3.366. Kết quả đánh giá độc tính cấp của bột nang craton trên chuột nhắt trắng theo đường uống (n=8)

TT	Liều uống (g/kg BW)	Số lượng sống/chết (sau 24 giờ)	Số lượng sống/chết (sau 72 giờ)
1	18,5	8/0	8/0
2	25,0	8/0	8/0
3	31,5	8/0	8/0
4	38,0	8/0	8/0
5*	44,5	8/0	8/0

* Mức liều cao nhất có thể cho chuột uống.

Từ kết quả bảng trên cho thấy: 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 LD_{50} 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***

Bảng 3.367 Ảnh hưởng của viên nang craton lên trọng lượng thỏ

Thời điểm	Lô thử cao CĐQĐC (kg, $\bar{X}$± SD)		
	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)
0 ngày (a)	1,96 ± 0,22	1,95 ± 0,29	1,96± 0,12

Thời điểm	Lô thử cao CĐQĐC (kg, $\bar{X}$± SD)		
	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)
45 ngày (b)	2,21 ± 0,17	2,23 ± 0,16	2,19± 0,20
90 ngày (c)	2,22 ± 0,15	2,23± 0,18	2,23 ± 0,15
p	pa-b, a-c, b-c < 0,05; p1-2, 1-3, 2-3 > 0,05		

Kết quả nghiên cứu từ Bảng 3.367 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.

Bảng 3.368. Ảnh hưởng của viên nang cratonđến số lượng hồng cầu ĐVTN

Thời điểm	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)
0 ngày (a)	5,01 ± 0,49	4,93 ± 0,21	5,01 ± 0,31
45 ngày (b)	5,11 ±0,56	5,06 ± 0,22	5,02 ± 0,21
90 ngày (c)	5,18 ±0,54	5,05 ± 0,29	4,98± 0,16
p	$p_{a-b, a-c, b-c} > 0,05$; $p_{1-2, 1-3, 2-3} > 0,05$		

Bảng 3.369. Ảnh hưởng của viên nang cratonđến hàm lượng huyết sắc tố của thỏ nghiên cứu

Thời điểm	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)
0 ngày (a)	11,41 ± 1,55	10,77± 1,52	11,14 ± 0,95
45 ngày (b)	11,34 ± 1,36	11,28± 1,15	11,34± 1,88
90 ngày (c)	11,21 ± 1,55	11,11 ± 1,66	11,53± 1,21
p	$p_{a-b, a-c, b-c} > 0,05$; $p_{1-2, 1-3, 2-3} > 0,05$		

Bảng 3.370. Ảnh hưởng của viên nang Craton đến số lượng bạch cầu của thỏ

Thời điểm	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)
0 ngày (a)	9,47 ± 2,22	9,49 ± 2,21	9,62± 2,25
45 ngày (b)	9,63 ± 2,61	9,45 ± 2,10	9,79 ± 2,71
90 ngày (c)	9,58 ± 2,02	9,66 ± 2,79	10,08 ± 3,01
p	$p_{a-b, a-c, b-c} > 0,05$; $p_{1-2, 1-3, 2-3} > 0,05$		

Bảng 3.371. Ảnh hưởng của viên nang cratonđến số lượng tiểu cầu của thỏ

Thời điểm	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)
0 ngày (a)	9,44 ± 2,45	9,45 ± 2,11	9,55 ± 2,11
45 ngày (b)	9,52 ± 2,65	9,46 ± 1,85	9,65 ± 2,81
90 ngày (c)	9,49 ± 2,61	9,47 ± 2,03	9,42± 2,13
p	$p_{a-b, a-c, b-c} > 0,05$; $p_{1-2, 1-3, 2-3} > 0,05$		

Kết quả ở các trên cho thấy, 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 bột nang craton 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 viên nang craton đến các chỉ tiêu sinh hóa trên ĐVTN***

Ảnh hưởng của viên nang craton lên các chỉ tiêu sinh hóa trên thỏ nghiên cứu được trình bày trong bảng sau.

Bảng 3.372. Ảnh hưởng của viên nang craton lên hoạt độ enzym AST huyết tương thỏ

Thời điểm	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)
0 ngày (a)	36,0 ± 9,1	36,5± 4,6	36,5 ± 4,5
45 ngày (b)	36,4 ± 6,8	37,1 ± 5,5	36,4 ± 5,2
90 ngày (c)	36,7 ± 6,6	36,9 ± 5,2	37,8 ± 6,8
p	$p_{a-b, a-c, b-c} < 0,05$; $p_{1-2, 1-3, 2-3} > 0,05$		

Bảng 3.373. Ảnh hưởng của viên nang craton lên hoạt độ enzym ALT huyết tương thỏ

Thời điểm	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)
0 ngày (a)	46,9 ± 6,5	47,8± 7,5	46,8 ± 8,1
45 ngày (b)	48,1 ± 6,1	48,8 ± 7,7	48,2 ± 8,1
90 ngày (c)	52,2 ± 6,7	51,2 ± 8,8	47,9 ± 7,7
p	$p_{a-b, a-c, b-c} < 0,05$; $p_{1-2, 1-3, 2-3} > 0,05$		

Bảng 3.374. Ảnh hưởng của viên nang craton lên nồng độ Creatinin huyết tương thỏ

Thời điểm	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)
0 ngày (a)	99,2 ± 18,7	98,2± 12,6	96,7± 10,8
45 ngày (b)	101,6 ± 16,8	101,3± 11,8	102,8 ± 15,7
90 ngày (c)	102,8 ± 15,4	105,4 ± 11,7	104,4 ± 17,1
p	$p_{a-b, a-c, b-c} < 0,05$; $p_{1-2, 1-3, 2-3} > 0,05$		

Bảng 3.375. Ảnh hưởng của viên nang craton lên nồng độ Urehuyết tương thỏ

Thời điểm	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)
0 ngày (a)	4,6 ± 1,9	4,9 ± 1,1	5,1 ± 1,7
45 ngày (b)	5,2 ± 1,5	5,5 ± 1,5	5,9 ± 1,9
90 ngày (c)	6,8 ± 1,6	6,5 ± 1,9	6,1 ± 1,3
p	$p_{a-b, a-c, b-c} < 0,05$; $p_{1-2, 1-3, 2-3} > 0,05$		

Bảng 3.376. Ảnh hưởng của viên nang craton lên nồng độ bilirubin toàn phần (µmol/L, $\bar{X}$± SD)

Thời điểm	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)
0 ngày (a)	2,8 ± 0,5	2,7 ± 0,4	2,8 ± 0,5
45 ngày (b)	2,8 ± 0,4	2,7 ± 0,5	2,6 ± 0,4
90 ngày (c)	2,7 ± 0,1	2,6 ± 0,3	2,7 ± 0,5
p	$p_{a-b, a-c, b-c} < 0,05$; $p_{1-2, 1-3, 2-3} > 0,05$		

Bảng 3.377. Ảnh hưởng của viên nang craton lên nồng độ protein toàn phần (g/L, $\bar{X}$± SD)

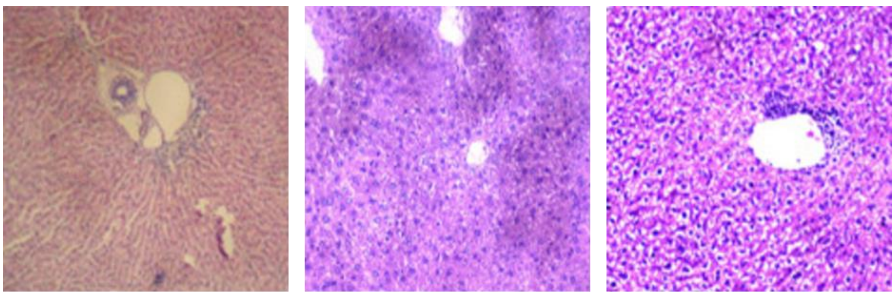
Thời điểm	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)
0 ngày (a)	59,1 ± 6,3	58,4 ± 8,4	61,1 ± 8,5
45 ngày (b)	58,6 ± 7,6	59,1 ± 7,4	59,5 ± 5,7
90 ngày (c)	61,1 ± 8,9	60,5 ± 9,2	58,8 ± 8,5
p	$p_{a-b, a-c, b-c} < 0,05$; $p_{1-2, 1-3, 2-3} > 0,05$		

Kết quả ở các bảng trên 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).

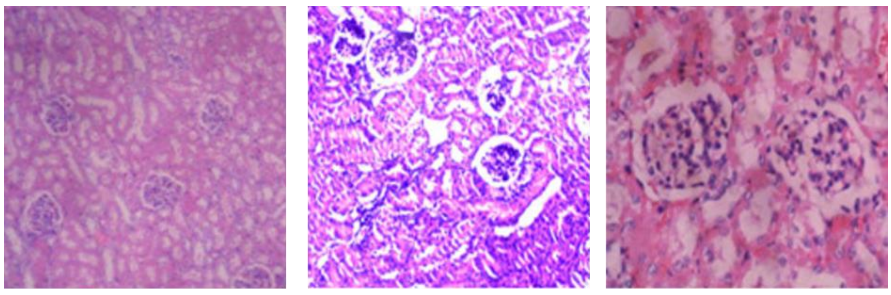
**** Kết quả phân tích mô bệnh học tạng ĐVTN***

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 rúc 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.



Hình 3.50. Hình ảnh mô bệnh học gan thỏ (HE, 100X).
a: Nhóm chứng; b,c: Lô uống bột nang craton (trị 1 và trị 2)



Hình 3.51. Hình ảnh mô bệnh học thận thỏ (HE, 100X).
a: Nhóm chứng; b,c: Lô uống bột nang craton (trị 1 và trị 2)

Quan sát hình ảnh mô bệnh học thận thỏ 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.

3.9.4.4. 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 Bluoke 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 3.378. 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 ($\bar{X}$ ± SD, n = 8)				
	Chứng gây nhồi máu	Viên nang craton liều 1	Viên nang craton liều 2	Cao lỏng	Boluoke
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*

Nhận xét:

- Tại thời điểm 6h sau gây nhồi máu (3h sau uống thuốc hoặc nước cất), điểm đánh giá theo thang điểm Clark ở các lô uống thuốc (cao khô, cao lỏng trúng phong hoặc Boluoke) 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 (qui đổi ra dược liệu khô thì 2 lô này là cùng mức liều), 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 3.379. 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. Việc chưa đạt ý nghĩa thống kê ($p_{3-4} > 0,05$) có thể do cỡ mẫu chưa đủ lớn.

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

3.9.5.1. 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 3.380. 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							

Thành phần	Khối lượng thành phần khảo sát (mg)							
	CT1	CT2	CT3	CT4	CT5	CT6	CT7	CT8
Lactose phun sấy	Vừa đủ nang số 0							

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

+ Tá dược siêu rã: natri stach 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 Chống 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. Kết quả xác định khối lượng lactose thêm vào được thể hiện ở bảng sauBảng 3.381.

Bảng 3.381. Thành phần công thức khảo sát bào chế viên nang

Thành phần	Khối lượng thành phần khảo sát (mg)							
	CT1	CT2	CT3	CT4	CT5	CT6	CT7	CT8
Bột cao khô Chống say nóng định chuẩn	350							
Natri starch glycolat	0	10	20	30	20	20	30	30
Aerosil	2.5	2.5	2.5	2.5	5	7.5	5	0
Magesi stearat	5							
Lactose	222	213	203	194	200	197	190	197
Khối lượng viên	580	580	581	581	580	579	580	582

b. Ảnh hưởng của thành phần công thức đến độ rã của viên

Từ các công thức khảo sát trên, tiến hành xác định độ rã, kết quả được thể hiện ở bảng sau.

Bảng 3.382. Kết quả đo độ rã của các công thức khảo sát

Thông số	**Độ rã của viên ở các công thức khác nhau, n=6**							
Độ rã (phút) **Xtb ± SD**	**CT1**	**CT2**	**CT3**	**CT4**	**CT5**	**CT6**	**CT7**	**CT8**
	7,4± 0,42	6,2± 0,45	4,5± 0,38	4,2± 0,21	4,5± 0,38	4,5± 0,31	4,6± 0,32	4,8 ± 0,44
p	$p_{1,2\text{ - }3,4,5,6,7,8} < 0,05$; $p_{1,2} > 0,05$; $p_{3,4,5,6,7,8} > 0,05$							

Khi sử dụng tá dược ở các tỷ lệ khác nhau đã ảnh hưởng đến độ rã của viên, nhất là với tá dược siêu rã natri starch glycolat. Công thức CT1 không sử dụng tá dược siêu rã có thời gian rã lớn nhất (7,4 phút). Công thức CT2 sử dụng tá dược siêu rã 10 mg/viên, tương ứng 2,06% trong viên đã rút ngắn được thời gian rã so với công thức CT1. Khi sử dụng tá dược siêu rã ở các mức 20 và 30 mg/viên (tương ứng với tỷ lệ 4,12 và 6,18 % trong viên) trong các công thức từ CT3 đến CT8 đã làm cho viên rã nhanh hơn. Sự khác biệt về thời gian rã của công thức CT1, CT2 so với các công thức từ CT3 đến CT8 là có ý nghĩa thống kê ($p<0,05$) và sự khác biệt về thời gian rã giữa các công thức từ CT3 đến CT8 là không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$). Kết quả này có thể là dược chất trong công thức là bột cao khô thu được bằng phương pháp phun sấy, có tính chất hút nước mạnh và hòa tan nhanh, nên khi sử dụng tá dược siêu rã ở mức 20 mg/viên đã làm cho viên rã nhanh, khi tăng lên mức 30 mg/viên thì thời gian rã của viên tăng lên ở mức không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

Các công thức CT3, CT5, CT6 và các công thức CT4, CT7 và CT8 có cùng tỷ lệ tá dược siêu rã, chỉ khác nhau về tỷ lệ aerosil và lactose nhưng có thời gian rã tương đương nhau, điều này chứng tỏ độ rã của viên ít bị ảnh hưởng bởi lượng aerosil và lactose trong các công thức khảo sát.

c. Ảnh hưởng của thành phần công thức đến độ ẩm của viên

Các công thức khảo sát được đóng nang được để khay ở cùng điều kiện: nhiệt độ $30^0C \pm 2^0C$, độ ẩm tương đối 75 ± 5%. Sau các khoảng thời gian khác nhau 0 - 12 - 24 - 48 giờ, lấy mẫu và xác định độ ẩm bằng máy Shimadzu - MOC63u. Kết quả được thể hiện ở Bảng 3..

Bảng 3.383. Ảnh hưởng của thành phần công thức đến độ ẩm của viên nang

Thời gian	Độ ẩm của các mẫu ở các thời gian khác nhau, n=6							
	CT1	CT2	CT3	CT4	CT5	CT6	CT7	CT8
0 giờ	4,9± 0,21	4,8± 0,23	4,5± 0,21	4,4± 0,18	4,8± 0,26	4,3± 0,21	4,6± 0,27	4,8± 0,30
12 giờ	9,5± 0,48	9,3± 0,55	8,8± 0,51	9,7± 0,49	7,5± 0,42	6,6± 0,23	6,9± 0,47	10,9± 0,68
24 giờ	12,5± 0,72	12,4± 0,81	11,8± 0,67	11,7± 0,61	9,2± 0,52	8,6± 0,51	8,9± 0,66	Dính bết
48 giờ	Dính bết	Dính bết	Dính bết	Dính bết	11,9± 0,72	11,6± 0,63	11,3± 0,64	Dính bết

Khi sử dụng Aerosil ở các tỷ lệ khác nhau đã ảnh hưởng đến khả năng hút ẩm của mẫu bột. Công thức CT8 không sử dụng aerosil có tính hút ẩm cao nhất, sau 12 giờ đã bị dính bết. Các công thức từ CT1 đến CT4 sử dụng cùng mức aerosil là 2,5 mg/viên, khác nhau về tỷ lệ natri starch glycolat và lactose cũng thể hiện tính hút ẩm mạnh, sau 12 giờ các công thức này có độ ẩm trong khoảng từ 8,8% (CT3) đến 9,7% (CT4) và ở thời điểm sau 48 giờ đã bị chảy bết.

Khi tăng aerosil lên 5 mg/viên ở công thức CT5, CT7 và 15mg/viên ở công thức CT6 đã làm giảm tính hút ẩm của khối bột đóng trong viên. Độ ẩm của các công thức CT5, CT6 và CT7 sau 24 giờ chỉ ở mức tương đương với độ ẩm của các công thức CT1 đến CT4 sau 12 giờ. Tại thời điểm 48 giờ, độ ẩm của các công thức này trong khoảng từ 11,3% (CT7) đến 11,9% (CT5).

Như vậy, aerosil thêm vào công thức đã ảnh hưởng đến tính hút ẩm của khối bột đóng nang theo xu hướng càng tăng lượng aerosil càng làm giảm tính hút ẩm. Tuy nhiên, khi sử dụng aerosil ở mức 5 mg/viên và 7,5 mg/viên ở các công thức CT5, CT6 và CT7 thì khối bột đóng trong viên có tính hút ẩm tương đương nhau. Sự khác biệt về độ ẩm giữa các công thức CT5, CT6 và CT7 ở các thời điểm 12, 24 và 48 giờ là không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

d. Ảnh hưởng của thành phần công thức đến độ ổn định hoạt chất:

Các công thức khảo sát được đóng nang, đóng lọ nắp kín, để ở nhiệt độ phòng, sau 30 ngày định lượng lại hàm lượng MF trong công thức. Kết quả được thể hiện ở bảng sau.

Bảng 3.384. Kết quả định lượng MF trong các công thức khảo sát

Thông số	Hàm lượng MF, SG trong viên, n = 6							
	CT1	CT2	CT3	CT4	CT5	CT6	CT7	CT8
MF (mg/viên) **Xtb ± SD**	6,43 ± 0,01	6,47 ± 0,02	6,51 ± 0,01	6,52 ± 0,03	6,43 ± 0,02	6,52 ± 0,02	6,47 ± 0,02	6,43 ± 0,03

Các công thức đều ổn định với hàm lượng MGF trong các công thức ở mức tương đương nhau, trong khoảng từ 6,43 ± 0,01 mg/viên đến 6,52 ± 0,02 mg/viên. Sự khác biệt về hàm lượng hoạt chất MF trong các công thức là không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05.

Từ các khảo sát về độ rã, khả năng hút ẩm và độ ổn định của hoạt chất cho thấy:

+ Về độ rã của viên: các công thức CT1, CT2 rã chậm nhất, sự khác biệt về độ rã của công thức CT1 và CT2 so với các công thức từ CT3 đến CT8 là có ý nghĩa thống kê (p < 0,05). Còn độ rã của các công thức từ CT3 đến CT8 là khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Từ khảo sát về độ rã, lựa chọn công thức từ CT3 đến CT8 để lựa chọn tiếp.

+ Về tính hút ẩm: Các công thức từ CT1 đến CT4 và công thức CT8 có tính hút ẩm mạnh và có độ ẩm cao hơn các công thức CT5, CT6 và CT7 ở mức có ý nghĩa thống kê với p < 0,05. Từ khảo sát về tính hút ẩm, lựa chọn công thức từ CT5 đến CT7 để lựa chọn tiếp.

+ Về độ ổn định hoạt chất: các công thức khảo sát đều ổn định và có hàm lượng MF trong giới hạn cho phép. Sự khác biệt về hàm lượng MGF giữa các công thức là không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05.

Từ các phân tích trên cho thấy các công thức CT5, CT6 và CT7 có thời gian rã nhanh, tính hút ẩm thấp hơn các công thức còn lại. Sự khác biệt về thời gian rã và độ ẩm giữa các công thức này là không có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, để lựa chọn công thức bào chế cho viên nang cứng Chống say nóng coolsun chúng tôi thấy công thức CT7 có sự chênh lệch về tỷ trọng của khối bột đóng nang ít hơn nên khối lượng bột đóng vào nang nhiều hơn công thức CT5 và CT6. Do vậy, lựa chọn công thức CT7 là công thức viên nang cứng Chống say nóng coolsun với thành phần như sau:

Bảng 3.385. Công thức bào chế viên nang cứng Chống say nóng coolsun

TT	Thành phần	Khối lượng
1	Bột cao khô Chống say nóng định chuẩn	350 mg
2	Natri starch glycolat	30 mg
3	Aerosil	2,5 mg
4	Magnesi stearat	5 mg
5	Lactose	190 mg
6	Khối lượng viên	580 mg

3.9.5.2. Kết quả xây dựng qui trình bào chế viên nang Coolsun

a. Kết quả xây dựng quy trình bào chế viên nang Coolsun

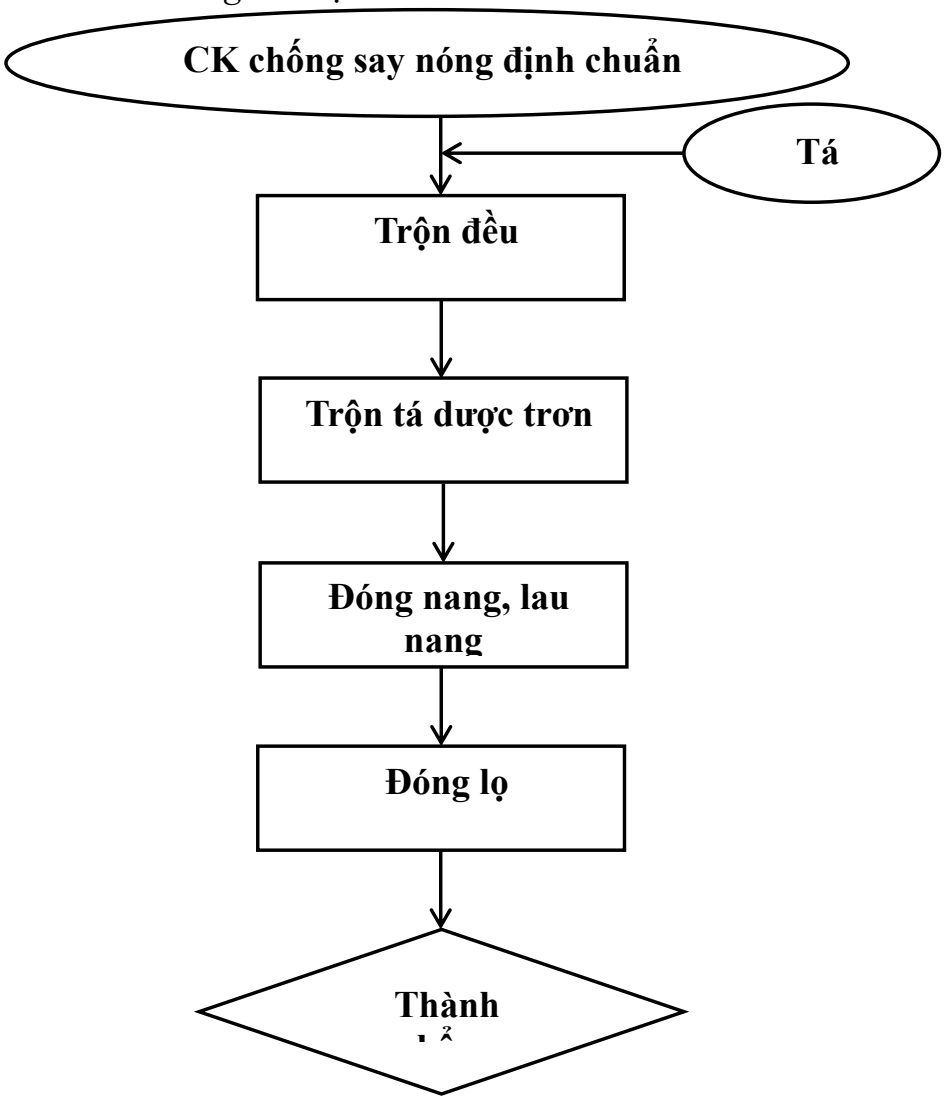
a.1. Nguyên liệu

Từ khảo sát trên đã xác định được công thức bào chế cho 1 viên và mẻ 50.000 viên như sau:

Bảng 3.386. Nguyên liệu cho bào chế 50.000 viên nang chống say nóng Coolsun

STT	Thành phần	Số lượng cho một viên	Số lượng cho mẻ 50.000 viên
1	Bột cao khô CSNĐC	350 mg	17,5 kg
2	Natri starch glycolat	30 mg	1,5 kg
3	Aerosil	2,5 mg	0,125 kg
4	Magnesi stearat	5 mg	0,25 kg
5	Lactose	190 mg	9,5 kg

a.2. Sơ đồ các giai đoạn bào chế



Hình 3.52. Sơ đồ các giai đoạn bào chế viên nang Chống say nóng coolsun

a.3. Mô tả quy trình

Chuẩn bị nguyên phụ liệu

Các nguyên liệu đạt tiêu chuẩn mới đưa vào bào chế.

Thiết bị, dụng cụ sạch.

Phòng trộn và đóng nang: Nhiệt độ 25^0C, độ ẩm < 30%.

Trộn bột

Cân riêng rẽ các nguyên liệu theo công thức.

Trộn đều bột cao khô CSNĐC với lactose trong 15 phút. Rây qua rây 0,315 cho đồng nhất.

Trộn tiếp aerosil, magesi stearat, natri starch glyconat (qua rây 0,180) vào hỗn hợp bột trên trong 10 phút. Rây qua rây 0,315 cho đồng nhất.

Sấy hỗn hợp bột ở nhiệt độ 60 - 70ºC trong 60 phút (đến khi hàm ẩm bột nhỏ hơn 5%).

Đóng nang, đóng lọ

Hỗn hợp bột sau khi sấy được đóng nang số 0 trên máy đóng nang bán tự động. Loại bỏ những nang bị lỗi.

Làm sạch nang: cho nang qua máy lau nang.

Viên nang Coolsunđược đóng lọ 60 viên/lọ

Đóng gói và kiểm nghiệm

Nang Chống say nóng coolsun được đóng lọ 60 viên/lọ.

Đóng hộp.

Kiểm nghiệm thành phẩm theo tiêu chuẩn cơ sở

b. Tóm tắt kết quả thẩm định quy trình bào chế viên nang Chống say nóng coolsun quy mô 50.000 viên/mẻ

Bảng 3.387. Kết quả thẩm định 3 lô sản xuất bào chế viên nang Chống say nóng coolsun giai đoạn trộn bột

Các thông số thiết bị		**Các thông số thẩm định - Tiêu chí chấp nhận**										
Lô sản xuất	**Thời gian trộn (phút)**	**Độ ẩm (%)**										**Độ trơn chảy (carr's index)**
031117	15 phút	4,7	4,5	4,5	4,3	4,9	4,1	4,4	4,7	5,2	4,5	16,6%
041117	15 phút	4,5	4,3	4,2	4,4	4,7	4,7	4,6	4,3	4,8	4,6	16,7%
051117	15 phút	4,8	4,4	4,4	4,4	4,5	4,5	4,6	4,2	4,5	4,3	16,3%
Yêu cầu		≤ 7,5%										Carr's index ≤ 20%.
Đánh giá		Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt

Bảng 3.388. Kết quả thẩm định 3 lô sản xuất bào chế viên nang Chống say nóng coolsun giai đoạn đóng nang

Các thông số thiết bị			**Các thông số thẩm định - Tiêu chí chấp nhận**				
Lô sản xuất	**Thời điểm lấy mẫu**	**Tốc độ (viên/giờ)**	**Hình thức viên**	**Độ rã (phút)**	**Độ ẩm (%)**	**Độ ĐĐKL**	**Định lượng MGF (mg/viên)**
031117	Đầu lô	20.000	Đạt	4,4	4,6 ± 0,2	± 4,4%	6,45 ± 0,02
	Giữa lô	20.000	Đạt	4,6	4,4 ± 0,1	± 4,8%	6,42 ± 0,03
	Cuối lô	20.000	Đạt	4,2	4,4 ± 0,4	± 3,7%	6,51 ± 0,01
041117	Đầu lô	20.000	Đạt	4,7	4,7 ± 0,2	± 3,8%	6,43 ± 0,02
	Giữa lô	20.000	Đạt	4,5	4,6 ± 0,3	± 4,1%	6,38 ± 0,02
	Cuối lô	20.000	Đạt	4,8	4,9 ± 0,2	± 4,1%	6,42 ± 0,03
051117	Đầu lô	20.000	Đạt	5,1	4,4 ± 0,2	± 5,1%	6,43 ± 0,02
	Giữa lô	20.000	Đạt	4,8	4,8 ± 0,1	± 5,2%	6,44± 0,02
	Cuối lô	20.000	Đạt	4,6	5,1 ± 0,2	± 4,9%	6,42 ± 0,03
Yêu cầu			Đạt	≤ 30	≤ 7,5%	≤ 7,5%	≥ 5 mg/viên
Đánh giá:			Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt

Bảng 3.389. Kết quả thẩm định 3 lô sản xuất bào chế viên nang Chống say nóng coolsun giai đoạn đóng lọ

Lô sx	Thời điểm lấy mẫu	Các thông số thẩm định - Tiêu chí chấp nhận
		Độ ẩm
030317	Đầu lô	4,4 ± 0,2
	Giữa lô	4,7 ± 0,1
	Cuối lô	4,6 ± 0,3
040317	Đầu lô	4,9 ± 0,2
	Giữa lô	4,5 ± 0,1
	Cuối lô	4,6 ± 0,3
050317	Đầu lô	4,9 ± 0,3
	Giữa lô	5,2 ± 0,3
	Cuối lô	4,7 ± 0,4
Yêu cầu		≤ 7,5%
Đánh giá:		Đạt

3.9.5.3. Nghiên cứu độc tính cấp, bán trường diễn và tác dự 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.

Bảng 3.390. Kết quả đánh giá độc tính cấp của bột nang Coolsun trên chuột nhắt trắng theo đường uống (n=8)

STT	Liều uống (g/kg BW)	Số lượng sống/chết (sau 24 giờ)	Số lượng sống/chết (sau 72 giờ)
1	23,0	8/0	8/0
2	28,0	8/0	8/0
3	33,0	8/0	8/0
4	38,0	8/0	8/0
5*	43,0	8/0	8/0

**) Mức liều cao nhất có thể cho chuột uống.*

Từ kết quả bảng trên cho thấy: 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 LD_{50} 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***

Bảng 3.391. Ảnh hưởng của bột nang Coolsun đến trọng lượng thỏ (kg, $\bar{X}$± SD)

Thời điểm	Lô chứng (4)	Lô trị 1 (5)	Lô trị 2 (6)
0 ngày (a)	1,93 ± 0,17	1,96 ± 0,19	1,94 ± 0,16
45 ngày (b)	2,17 ± 0,21	2,19 ± 0,32	2,15 ± 0,14
90 ngày (c)	2,33 ± 0,11	2,33 ± 0,15	2,38 ± 0,11
p	pa-b, a-c, b-c < 0,05; p4-5, 4-6, 5-6 > 0,05		

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 được trình bày trong bảng sau.

Bảng 3.392. Ảnh hưởng của viên nang Coolsun đến số lượng hồng cầu ĐVTN

Thời điểm	Lô chứng (4)	Lô trị 1 (5)	Lô trị 2 (6)
0 ngày (a)	5,55 ± 0,29	5,44 ± 0,46	5,59 ± 0,28
45 ngày (b)	5,63 ± 0,31	5,58 ± 0,22	5,43 ± 0,47
90 ngày (c)	5,59 ± 0,42	5,67 ± 0,39	5,47± 0,25
p	$p_{a-b, a-c, b-c} > 0,05$; $p_{4-5, 4-6, 5-6} > 0,05$		

Bảng 3.393. Ảnh hưởng của viên nang Coolsun đến hàm lượng huyết sắc tố (HST) của thỏ nghiên cứu (g/dL, $\bar{X}$± SD)

Thời điểm	Lô chứng (4)	Lô trị 1 (5)	Lô trị 2 (6)
0 ngày (a)	11,67 ± 1,12	10,46 ± 1,66	11,22 ± 1,08
45 ngày (b)	11,55 ± 0,76	11,34 ± 0,58	11,47 ± 1,45
90 ngày (c)	10,38 ± 1,69	11,38 ± 1,12	11,75 ± 0,99
p	$p_{a-b, a-c, b-c} > 0,05$; $p_{4-5, 4-6, 5-6} > 0,05$		

Bảng 3.394. Ảnh hưởng của viên nang Coolsun đến số lượng bạch cầu của thỏ (× 10^9/dL, $\bar{X}$± SD)

Thời điểm	Lô chứng (4)	Lô trị 1 (5)	Lô trị 2 (6)
0 ngày (a)	9,65 ± 2,44	9,44 ± 2,09	9,57 ± 1,95
45 ngày (b)	9,58 ± 1,46	9,51 ± 1,98	9,66 ± 1,17
90 ngày (c)	9,73 ± 2,12	9,78 ± 2,11	9,58 ± 2,11
p	$p_{a-b, a-c, b-c} > 0,05$; $p_{4-5, 4-6, 5-6} > 0,05$		

Bảng 3.395. Ảnh hưởng của viên nang Coolsun đến số lượng tiểu cầu của thỏ (x 10^9/dL, $\bar{X}$± SD)

Thời điểm	Lô chứng (4)	Lô trị 1 (5)	Lô trị 2 (6)
0 ngày (a)	9,58 ± 2,42	9,47 ± 1,89	9,46 ± 1,21
45 ngày (b)	9,65 ± 2,11	9,24 ± 2,05	9,45 ± 2,09
90 ngày (c)	9,22 ± 1,85	9,41 ± 1,92	9,42 ± 1,98
p	$p_{a-b, a-c, b-c} > 0,05$; $p_{4-5, 4-6, 5-6} > 0,05$		

Kết quả ở các bảng trên cho thấy, 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***

Ảnh hưởng của các cao định chuẩn lên các chỉ tiêu sinh hóa trên thỏ nghiên cứu được trình bày trong bảng sau.

Bảng 3.396. Ảnh hưởng của viên nang Coolsun lên hoạt độ enzym AST huyết tương thỏ (IU/L, $\bar{X}$± SD)

Thời điểm	Lô chứng (4)	Lô trị 1 (5)	Lô trị 2 (6)
0 ngày (a)	39,1 ± 5,1	38,4 ± 4,5	39,7 ± 6,1
45 ngày (b)	38,5 ± 3,8	39,5 ± 4,4	41,1 ± 5,5
90 ngày (c)	40,1 ± 3,8	40,2 ± 3,5	39,2 ± 4,8
p	$p_{a-b, a-c, b-c} < 0,05$; $p_{4-5, 4-6, 5-6} > 0,05$		

Bảng 3.397. Ảnh hưởng của viên nang Coolsun lên hoạt độ enzym ALT huyết tương thỏ (IU/L, $\bar{X}$± SD)

Thời điểm	Lô chứng (4)	Lô trị 1 (5)	Lô trị 2 (6)
0 ngày (a)	53,2 ± 5,5	49,8 ± 4,3	53,2 ± 2,9
45 ngày (b)	55,9 ± 4,8	53,1 ± 3,8	54,3 ± 3,3
90 ngày (c)	54,5 ± 2,1	51,5 ± 3,5	52,8 ± 3,6
p	$p_{a-b, a-c, b-c} < 0,05$; $p_{4-5, 4-6, 5-6} > 0,05$		

Bảng 3.398. Ảnh hưởng của viên nang Coolsun lên nồng độ Creatinin huyết tương thỏ (µmol/L, $\bar{X}$± SD)

Thời điểm	Lô chứng (4)	Lô trị 1 (5)	Lô trị 2 (6)
0 ngày (a)	89,8 ± 11,5	90,6 ± 12,8	93,1 ± 11,8
45 ngày (b)	93,5 ± 15,8	93,2 ± 10,8	92,8 ± 12,1
90 ngày (c)	90,8 ± 10,5	93,8 ± 12,5	92,8 ± 10,8
p	$p_{a-b, a-c, b-c} < 0,05$; $p_{4-5, 4-6, 5-6} > 0,05$		

Bảng 3.399. Ảnh hưởng của viên nang Coolsun lên nồng độ Ure huyết tương thỏ (µmol/L, $\bar{X}$± SD)

Thời điểm	Lô chứng (4)	Lô trị 1 (5)	Lô trị 2 (6)
0 ngày (a)	6,5 ± 0,9	6,8 ± 1,3	6,3 ± 0,9
45 ngày (b)	6,3 ± 1,2	5,9 ± 2,0	5,9 ± 1,3
90 ngày (c)	6,3 ± 1,5	6,2 ± 1,4	6,0 ± 1,1
p	$p_{a-b, a-c, b-c} < 0,05$; $p_{4-5, 4-6, 5-6} > 0,05$		

Bảng 3.400. Ảnh hưởng của viên nang Coolsun lên nồng độ bilirubin toàn phần (µmol/L, $\bar{X}$± SD)

Thời điểm	Lô chứng (4)	Lô trị 1 (5)	Lô trị 2 (6)
0 ngày (a)	2,7 ± 0,4	2,4 ± 0,4	2,7 ± 0,3
45 ngày (b)	2,6 ± 0,6	2,7 ± 0,5	2,7 ± 0,4
90 ngày (c)	2,6 ± 0,7	2,6 ± 0,2	2,6 ±0,2
p	$p_{a-b, a-c, b-c} < 0,05$; $p_{4-5, 4-6, 5-6} > 0,05$		

Bảng 3.401. Ảnh hưởng của viên nang Coolsun lên nồng độ protein toàn phần (g/L, $\bar{X}$± SD)

Thời điểm	Lô chứng (4)	Lô trị 1 (5)	Lô trị 2 (6)
0 ngày (a)	65,2 ± 8,1	59,1 ± 4,6	60,4 ± 2,0
45 ngày (b)	62,4 ± 3,8	62,3 ± 5,8	62,8 ± 5,1
90 ngày (c)	65,5 ± 7,1	59,5 ± 4,2	60,1 ± 4,8
p	$p_{a-b, a-c, b-c} < 0,05$; $p_{4-5, 4-6, 5-6} > 0,05$		

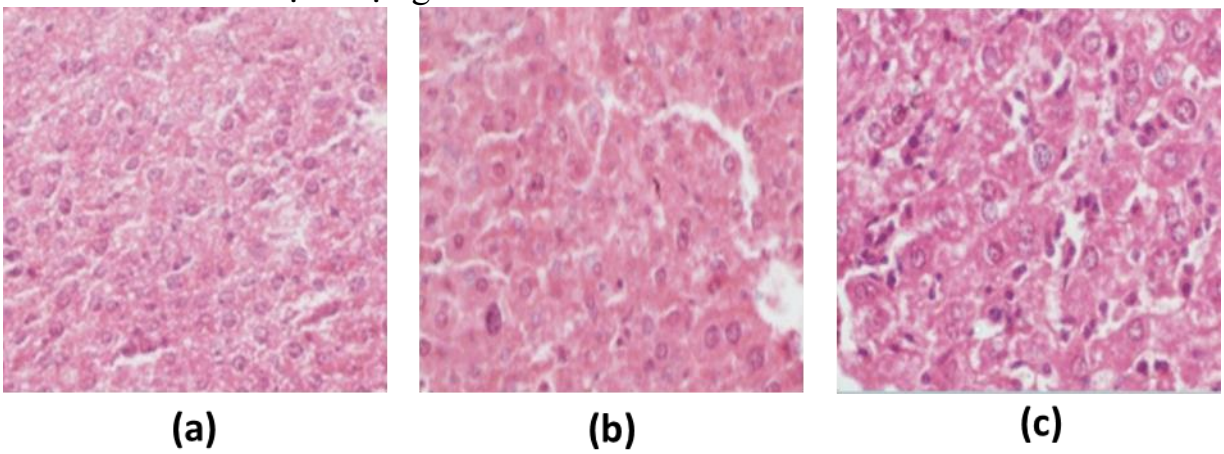
Kết quả ở các bản trên cho thấy, các chỉ tiêu sinh hóa gồm hoạt độ enzyme AST, ALT, nồng độ creatinin, ure, bilirubin toàn phần và protein toàn phần trong huyết tương ĐVTN ở các lô thử nghiệm trong cùng nhóm thử không quan sát thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở lô chứng và các lô uống cao định chuẩn 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 các lô uống viên nang Coolsun không khác so với chứng.

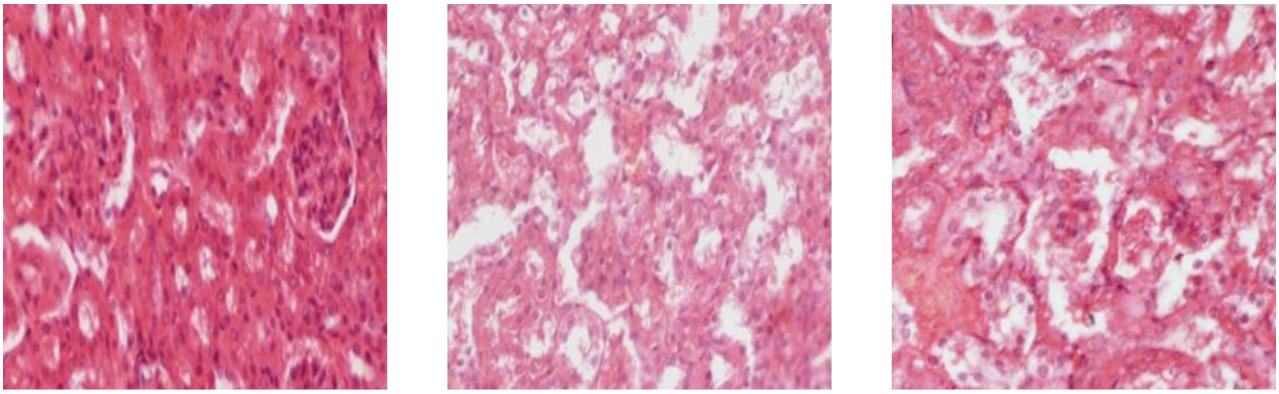
Kết quả nghiên cứu về mô bệnh học gan cho thấy ở các lô thử nghiệm (cả lô uống cao và lô chứng) cho tế bào gan bình thường, bào tương đồng nhất, cấu rúc tiểu thùy bình thường, ở các lô uống các cao định chuẩn thì tiểu thùy gan nhìn rõ hơn; cấu trúc khoang cửa bình thường; các mạch máu gan bình thường, 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.



Hình 3.53. Hình ảnh mô bệnh học gan thỏ (HE, 100X).

a,d: Nhóm chứng; b,c: Lô uống viên nang Coolsun (trị 1 và trị 2).

Kết quả phân tích mô bệnh học thân thỏ 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 thỏ ở các nhóm sử dụng các cao định chuẩn ở các mức liều nghiên cứu trong thời gian 90 ngày.



Hình 3.54. Hình ảnh mô bệnh học thận thỏ (HE, 100X).
a,d: Nhóm chứng; b,c: Lô uống viên nang Coolsun (trị 1 và trị 2).

3.9.5.4. 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 3.402. 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

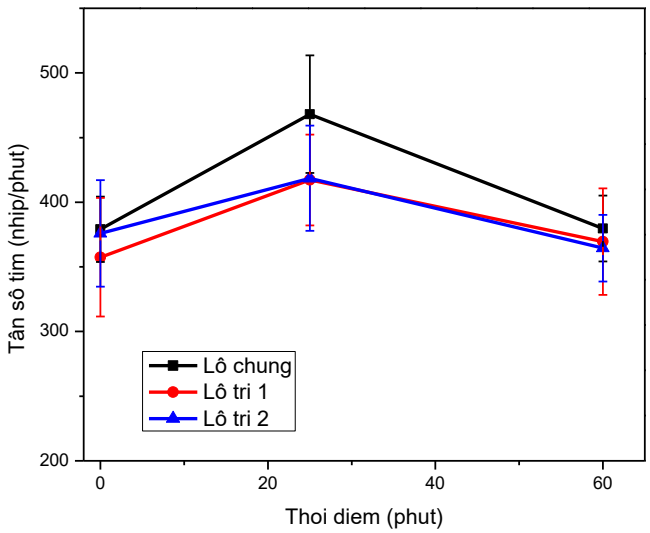
trung tâm đạt cao nhất ở thời điểm 30 phút ngay trước khi đưa ra khỏi buồng VKH21. Sau 30 phút chuột được đưa ra ngoài nhiệt độ phòng (26°C), nhiệt độ trung tâm của chuột giảm dần và hồi phục dần về nhiệt độ ban đầu sau 30 phút ra khỏi buồng. Tuy nhiên, ở nhóm chuột có sử dụng viên nang Coolsun (lô 1 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 tại thời điểm 30 phút ngay trước khi kết thúc stress nhiệt ở lô chứng là 41,55 ± 0,21^{o}C cao hơn so với lô trị 1 (40,45 ± 0,22^{o}C) và lô trị 2 (41,09 ± 0,15^{o}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 ngiệm được xác định trong các thời điểm nghiên cứu, được trình bày trong bảng và hình sau.

Bảng 3.403. Tần số tim của chuột tại một số thời điểm thí nghiệm

Thời điểm	Tần số tim (nhịp/phút)			p
	Lô chứng (1)	Lô 1 (2)	Lô 2 (3)	
Ban đầu	379,12 ± 25,26	357,44 ± 45,87	375,87 ± 41,24	p>0,05
Sau 25 phút	468,11 ± 45,52	417,21 ± 35,12	418,55 ± 40,75	p>0,05
Sau 60 phút	379,66 ± 25,44	369,58 ± 41,22	364,54 ± 25,78	p>0,05

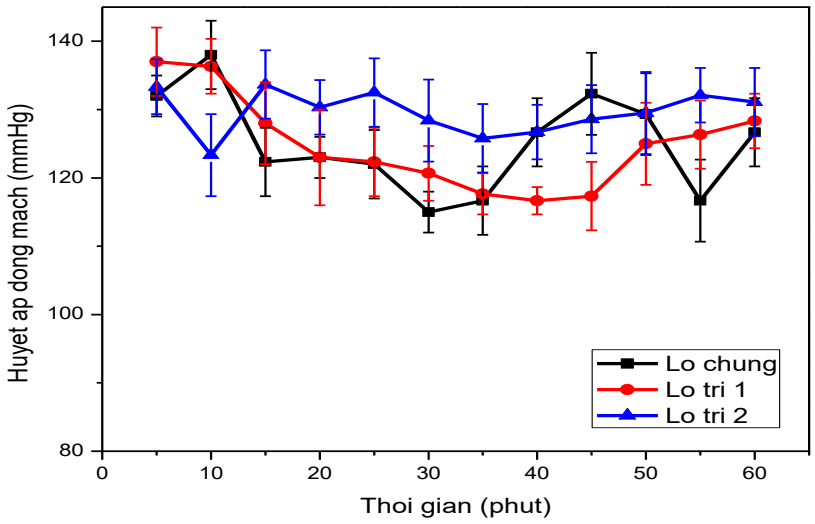


Hình 3.55. Đồ thị thể hiện sự biến đổi về tần số tim của chuột trong thử nghiệm

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 năng 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

Kết quả đánh giá sự thay đổi về huyết áp động mạch của chuột ở các thời điểm nghiên cứu được trình bày trong hình sau.



Hình 3.56. 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.

Bảng 3.404. Biến đổi một số chỉ số hồng cầu của chuột

Thời điểm XN	Lô thử nghiệm			p
	Lô chứng (1)	Lô 1 (2)	Lô 2 (3)	
Số lượng hồng cầu chuột (x10^{12}g/l)				
Trước thí nghiệm	5,6 ± 0,4	5,5±0,3	5,4±0,7	$p_{2-1,\ 1-3,\ 2-3} > 0,05$
Sau tăng thân nhiệt	5,0±0,5	5,4±0,4	5,5±0,5	
	p<0,05	p>0,05	p>0,05	
Hàm lượng huyết sắc tố trong máu chuột (g/dL)				
Trước thí nghiệm	106,8±10,6	97,8±15,1	104,8±11,5	$p_{2-1,\ 1-3,\ 2-3} > 0,05$
Sau tăng thân nhiệt	95,5±12,4	97,2±14,8	96,9±15,4	
	p<0,05	p>0,05	p>0,05	
Chỉ số Hematocrit của chuột (thể tích %)				
Trước thí nghiệm	39,4± 2,8	38,1± 4,5	39,5± 5,6	$p_{2-1,\ 1-3,\ 2-3} > 0,05$
Sau tăng thân nhiệt	39,5± 5,5	38,7± 3,8	38,2± 4,4	
	p>0,05	p>0,05	p>0,05	

Bảng 3.405. Biến đổi một số chỉ số bạch cầu của chuột

Thời điểm XN	Lô thử nghiệm			p
	Lô chứng (1)	Lô 1 (2)	Lô 2 (3)	
Số lượng bạch cầu ($x10^{12}g/l$)				
Trước thí nghiệm	7,81 ± 2,11	7,74± 0,54	8,21± 0,44	$p_{2-1, 1-3, 2-3} >$ 0,05
Sau tăng thân nhiệt	7,04± 1,68	6,97 ± 1,75	8,06 ± 2,12	
p	>0,05	>0,05	>0,05	-
Tỷ lệ bạch cầu Neutrophils (%)				
Trước thí nghiệm	35,58± 1,45	34,66±2,04	36,17±1,21	$p_{2-1, 1-3, 2-3} >$ 0,05
Sau tăng thân nhiệt	39,25± 0,75	38,44±1,87	39,54±2,10	
p	<0,05	<0,05	<0,05	-
Tỷ lệ bạch cầu Lymphocytes (%)				
Trước thí nghiệm	56,81± 1,18	58,42± 1,56	57,54± 2,05	$p_{2-1, 1-3, 2-3} >$ 0,05
Sau tăng thân nhiệt	48,54± 2,01	51,45± 1,54	50,46± 2,06	
p	<0,05	<0,05	<0,05	

Kết quả nghiên cứu bảng trên 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 quỵ 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 được thể hiện ở bảng sau.

Bảng 3.406. Biến đổi một số chỉ số hóa sinh đánh giá chức năng gan

Thời điểm XN	Lô thử nghiệm			p
	Lô chứng (1)	Lô 1 (2)	Lô 2 (3)	
Hoạt độ AST (UI/l)				
Trước thí nghiệm	89,45 ± 15,44	88,45± 18,54	90,56± 21,42	$p_{2-1, 1-3, 2-3} >$ 0,05
Sau tăng thân nhiệt	104,14± 18,25	102,54± 15,28	101,44± 15,45	
p	>0,05	>0,05	>0,05	-
Hoạt độ ALT (UI/l)				
Trước thí nghiệm	49,58±10,45	54,45±18,11	50,28±15,78	$p_{2-1, 1-3, 2-3} >$ 0,05
Sau tăng thân nhiệt	52,31±19,44	59,44±17,42	53,21± 15,87	
p	>0,05	>0,05	>0,05	-
Creatinin (mmol/l)				
Trước thí nghiệm	75,55± 12,56	76,56± 14,11	75,89± 16,22	$p_{2-1, 1-3, 2-3} >$ 0,05
Sau gánh nặng nhiệt	85,43± 20,17	83,77± 14,31	84,76 ± 16,54	
p	>0,05	>0,05	>0,05	-

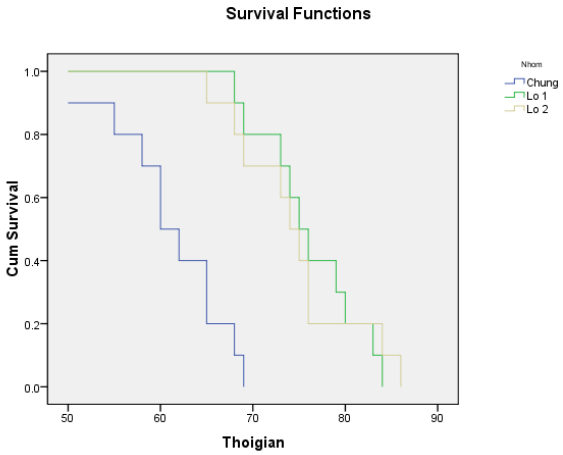
Kết quả từ bảng trên cho thấy, sau gánh nặng nhiệt, hoạt độ AST, ALT và nồng độ creatinin huyết tương ở cả 3 nhóm có xu hướng tăng nhưng sự thay đổi chưa có ý nghĩa thống kê trước và sau gánh nặng nhiệt. Không nhận thấy sự khác biệt về các chỉ số này giữa 3 nhóm nghiên cứu.

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 bảng và hình sau.

Bảng 3.407. Thời gian sống trung bình của chuột dưới tác động của gánh nặng nhiệt

Nhóm chuột	Thời gian sống trung bình (phút)	SD	Log Rank Test
Lô chứng	62,4	2,05	χ^2= 28,49 p<0,001
Lô 1	77,3	1,98	
Lô 2	78,8	2,46	



Hình 3.57. 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.

CHƯƠNG
BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM CƠ CẤU BỆNH VÀ TỬ VONG CỦA CỘNG ĐỒNG 28 XÃ BIÊN GIỚI TÂY NGUYÊN

4.1.1. Đặc điểm cơ cấu bệnh của cộng đồng khu vực biên giới Tây Nguyên

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ HGĐ có ít nhất 1 người mắc bệnh trong tháng qua trung bình của Tây Nguyên là 28,51%; như vậy có nghĩa là cứ 4 hộ điều tra thì có 1 hộ có người mắc một bệnh nào đó trong tháng qua. Tuy nhiên, tỷ lệ này cao hay thấp còn phụ thuộc vào thời gian điều tra và tình hình dịch của địa phương. Tại 4 tỉnh điều tra, tỷ lệ mắc bệnh cao nhất ở Gia Lai (30,95%), tỉnh có tỷ lệ thấp nhất là Kon Tum (26,00%). Tuy nhiên tỷ lệ này ở các tỉnh khác nhau không có ý nghĩa thống kê (p>0,05). Phân tích số người mắc bệnh trong HGĐ tháng qua cho thấy phần lớn là HGĐ có 1-2 người mắc, chiếm 91,44%; chỉ có 8,56% HGĐ trong tháng qua có từ 3 người mắc trở lên. Phân tích tỷ lệ mắc bệnh trong tháng qua theo nhóm tuổi ở cả cộng đồng cho thấy tỷ lệ cao nhất ở nhóm trẻ em dưới 10 tuổi, chiếm 36,19% và ở nhóm 10 - 19 tuổi là 16,88%, ở nhóm người trên 60 tuổi là 15,73%. Từ kết quả của nghiên cứu theo phân loại người ốm theo dân tộc, số người ốm tập trung nhiều ở cộng đồng dân tộc Kinh (26,47%), Jrai (26,21%) và Ba Na (25,06%). Tuy nhiên trong nghiên cứu, đây cũng là những nhóm dân tộc chủ yếu sinh sống tại khu vực biên giới Tây Nguyên. Tỷ lệ ốm trong nghiên cứu này ở nữ giới cao hơn nam giới. Điều này có lẽ là do phụ nữ có đặc điểm sinh học của cơ thể yếu hơn nhưng lại phải lao động vất vả, không có điều kiện nghỉ dưỡng nên dễ mắc bệnh hơn. Ngoài ra phụ nữ là người nhạy cảm hơn, lo lắng bệnh nhiều hơn.

Trong nghiên cứu của chúng tôi các bệnh lây nhiễm phổ biến chủ yếu là tiêu chảy và đường hô hấp. Các tỉnh khác nhau cũng có tỷ lệ mắc khác nhau. Các bệnh có tỷ lệ mắc cao là hội chứng cảm cúm (do nhiều tác nhân khác nhau), các bệnh đường hô hấp như viêm phổi, viêm phế quản và các bệnh đường tiêu hoá. Tỷ lệ mắc các bệnh cấp tính phải điều trị là các nhóm bệnh hô hấp và tiêu hóa, đặc biệt là bệnh lây nhiễm như hội chứng cảm cúm 29,08%; viêm phổi viêm phế quản 17,29% và mắc tiêu chảy 12,60%; bệnh da và niêm mạc 7,11%. Các bệnh khác chiếm tỷ lệ thấp hơn. Trong số các bệnh mạn tính phải điều trị thì nhóm bệnh xương khớp và dạ dày chiếm tỷ lệ cao (7,36% và 10,08%). Tỷ lệ phải điều trị thấp hơn là các bệnh thận, tiết niệu và ngoài da (6,40% và

5,81%). Các bệnh khác có tỷ lệ phải điều trị thấp hơn, ví dụ các tim mạch, bệnh gan mật (từ 0,58 đến 2,33%). Trong số những gia đình có người mắc bệnh mạn tính thì tỷ lệ hộ có 1 người bệnh chiếm đa số (79,42%), hộ có 2 người chiếm tỷ lệ 16,22%, số hộ có từ 3 người mắc bệnh mạn tính trở lên chỉ chiếm tỷ lệ thấp (4,36%). 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. Kết quả này phù hợp với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Phục Quốc [101]; tiếp đến là các bệnh thận tiết niệu (14,53%). Các bệnh khác có tỷ lệ thấp hơn.

Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với tình hình bệnh chung của toàn quốc: các bệnh phổ biến nhất là các bệnh viêm phổi, viêm họng/amidan cấp; viêm dạ dày và tá tràng, viêm phế quản và viêm tiểu phế quản cấp, tiêu chảy, viêm dạ dày, ruột non có nguồn gốc nhiễm khuẩn, các bệnh khác của cột sống.

Theo báo cáo chung tổng quan ngành y tế 2015, tiêu chí tập trung vào các bệnh truyền nhiễm, mặc dù tỷ trọng gánh nặng bệnh và tử vong do các bệnh truyền nhiễm đã giảm trong thời gian vừa qua, song số trường hợp tử vong và gánh nặng bệnh gây ra do các bệnh này vẫn ở mức cao [102]. Bên cạnh đó, các bệnh truyền nhiễm hiện nay thường khó kiểm soát hơn và gây ra gánh nặng kinh tế lớn hơn trước đây vì chi phí điều trị cao hơn do tình trạng biến đổi khí hậu, thay đổi môi trường, tình trạng đề kháng với các loại thuốc, hoá chất, một số bệnh mới chưa có phương pháp điều trị, phòng ngừa đặc hiệu [102]. Các xu hướng sau đây làm tăng gánh nặng bệnh do các bệnh truyền nhiễm trong thời gian tới:

+ Sự gia tăng tình trạng kháng thuốc với các bệnh như lao, sốt rét, HIV.

+ Biến đổi khí hậu và tác động của quá trình đô thị hoá, công nghiệp hoá làm thay đổi hệ thống sinh thái (sốt rét, sốt xuất huyết).

+ Gia tăng tỷ lệ mắc bệnh trong cộng đồng (sốt rét).

+ Giảm tuân thủ của cộng đồng với các biện pháp dự phòng như tiêm chủng vắc xin (sởi).

+ Sự xuất hiện của các bệnh mới nổi chưa có các phương pháp dự phòng và điều trị đặc hiệu với nguy cơ ngày càng cao và diễn biến ngày càng phức tạp.

Trong nghiên cứu của Bryla M. và cộng sự (2017) cho thấy bệnh truyền nhiễm gặp với tỷ lệ cao ở Ba Lan và đứng đầu là lao và HIV/AIDS [103].

Trong nghiên cứu của Đặng Thế Tháp (1996) tại huyện Tam Thanh (Vĩnh Phú) và huyện Thanh Liêm (Hà Nam) cho thấy mô hình bệnh có đặc trưng là: các bệnh nhiễm trùng chiếm tỷ lệ hàng đầu (59,6%), các bệnh chứng của vùng khí hậu nhiệt đới chiếm tỷ lệ cao (38,9%). Các bệnh không nhiễm trùng đã xuất hiện (2,5%). Tần suất xuất hiện các loại bệnh trung bình 0,9 lần/người/năm [104].

Trong nghiên cứu của Võ Văn Tỵ và cộng sự (2012) tại Bệnh viện Thống Nhất cho thấy mô hình bệnh có đặc trưng là: Bệnh hệ tuần hoàn chiếm tỉ lệ cao nhất (23,9%); bệnh hệ hô hấp chiếm 14,6%; bệnh hệ tiêu hóa chiếm 14,4%. Các bệnh nhiễm khuẩn và ký sinh trùng chiếm 9,4%. Phổ biến nhất có thể tăng huyết áp vô căn (82,4%); đái tháo đường (54,6%); đục thể thủy tinh người già chiếm 54,1% [105].

Các bệnh truyền nhiễm có tỷ lệ mắc cao là Cúm A, tả, sốt xuất huyết, bệnh lao phổi, bệnh dại, bệnh tay chân miệng [106], bệnh viêm gan virut [107], [108], HIV/AIDS [109]. Trong các bệnh không lây nhiễm, thì các bệnh nguy hiểm là tăng huyết áp, đái tháo đường, ung thư, tai nạn thương tíc.

Nghiên cứu của Trường Đại học Y tế công cộng cho thấy, tổng gánh nặng bệnh ở Việt Nam là 12,3 triệu DALYs, bao gồm: bệnh không lây nhiễm (71%), chấn thương (16%), các bệnh nhiễm trùng, sơ sinh và các bệnh liên quan đến sinh đẻ (13%). Gánh nặng bệnh do các bệnh không lây nhiễm chiếm 66% tổng gánh nặng bệnh ở nam và 77% tổng gánh nặng bệnh ở nữ. Chấn thương không chủ định (18%), các bệnh tim mạch (17%) và các bệnh tâm thần kinh (14%) là các nhóm nguyên nhân chính của gánh nặng bệnh ở nam giới trong khi ở nữ giới các nhóm nguyên nhân chính của gánh nặng bệnh là các bệnh tâm thần kinh (22%), các bệnh tim mạch (18%) và ung thư (12%). Ở nam giới, đột quỵ là nguyên nhân hàng đầu của gánh nặng bệnh (10%), tiếp đến là tai nạn giao thông (8%) và các rối loạn do lạm dụng rượu (5%). Ở nữ giới, trầm cảm là nguyên nhân hàng đầu của gánh nặng bệnh (12%), tiếp đến là đột quỵ (10%) và khiếm thị (4%). Nhiễm khuẩn hô hấp dưới (viêm phổi) là nguyên nhân chính của gánh nặng bệnh ở trẻ em, chiếm 11% tổng gánh nặng bệnh [110].

Trên thế giới, theo nghiên cứu của Dye C. (2014) gánh nặng bệnh cũng chuyển dịch sang các BKLN [111]. Một công bố của Tang S. và cộng sự cũng khẳng định gánh nặng bệnh không truyền nhiễm của Trung Quốc là một thách thức lớn nhất [112], bệnh không truyền nhiễm cũng là gánh nặng ở Nhật Bản [113] và Ấn Độ [114] và Malaysia [115]. Đã có các chương trình và biện pháp

phòng ngừa các BKLN như: kiểm soát thuốc lá, chính sách dinh dưỡng, cải thiện hoạt động thể chất, giảm sử dụng rượu có hại, tăng cường hệ thống y tế [116]...

Như vậy, gánh nặng bệnh chuyển dịch mạnh sang bệnh không truyền nhiễm, nhưng bệnh truyền nhiễm tiếp tục là một vấn đề cần quan tâm và là một thách thức đối với hệ thống y tế trong những năm tiếp theo.

4.1.2. Tình hình tử vong cộng đồng khu vực biên giới Tây Nguyên

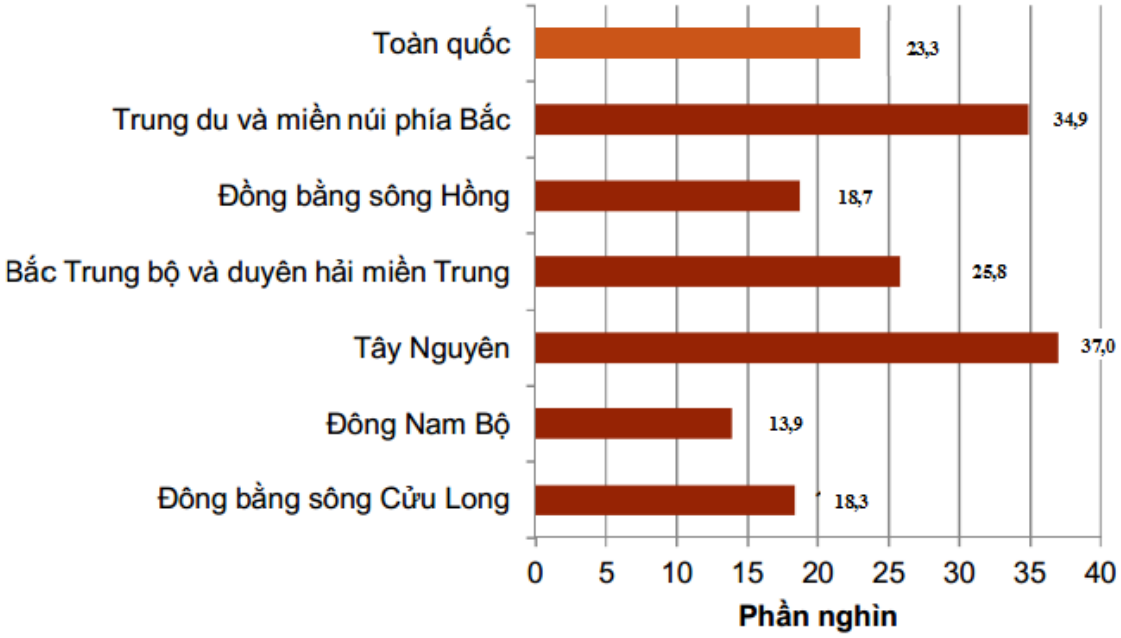
Tỷ suất tử vong trẻ em dưới 1 tuổi là 14,7 trẻ/1000 trẻ đẻ sống năm 2015. Tỷ suất tử vong trẻ dưới 5 tuổi tính trên 1000 trẻ đẻ sống cũng giảm tương ứng từ 58,0 trẻ năm 1990 xuống 23,8 trẻ năm 2010 và 22,1 trẻ vào năm 2015. Xu hướng thay đổi tỷ suất tử vong trẻ em dưới 1 tuổi và dưới 5 tuổi từ 1990.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ suất tử vong ở trẻ em từ 0 - < 5 tuổi trong 3 năm (2012-2014) tại khu vực biên giới Tây Nguyên là tương đối cao và có sự dao động khá lớn. Năm 2014 có tỷ suất tử vong trẻ em từ 0 - < 5 tuổi là 40,10‰. Sự chênh lệch giữa các năm nhận thấy rõ ở nhóm dưới 5 tuổi và trên 60 tuổi. Số ca tử vong ở các nhóm tuổi 10-49 tuổi không có sự khác biệt lớn.

Trong nghiên cứu của He X. và cộng sự (2015) cho thấy tỷ lệ tử vong ở trẻ sơ sinh ở Mỹ là 665,98 ± 17,51/100.000 dân, như vậy thấp hơn rất nhiều so với tỷ lệ tử vong trẻ sơ sinh trong nghiên cứu của chúng tôi, các nguyên nhân tử vong hàng đầu bao gồm: sinh non, hội chứng đột tử ở trẻ sơ sinh, ngạt thở, hội chứng suy hô hấp ở trẻ sơ sinh [117].

Trong xu hướng của toàn quốc mức độ tử vong trẻ em dưới 5 tuổi của cả nước giảm đáng kể thì biên giới Tây Nguyên là vùng có điều kiện khó khăn nhất, có tỷ suất tử vong trẻ em dưới 5 tuổi cao nhất, lại có xu hướng tăng trong nghiên cứu. Nếu so sánh với Mục tiêu phát triển thiên niên kỷ của Liên hợp quốc là giảm 2/3 tỷ suất tử vong ở trẻ em dưới 5 tuổi trong giai đoạn 1990-2015, tức là giảm xuống 19,3 thì vùng biên giới Tây Nguyên nói riêng và Việt Nam nói chung cần nỗ lực rất lớn để đạt mục tiêu này.

So với nghiên cứu của Wang Y. và cộng sự: từ năm 1996 đến 2012, tỷ lệ tử vong dưới 5 tuổi của Trung Quốc đã giảm 70%, từ 46,0 trên 1000 ca sinh sống xuống còn 13,7 trên 1000 ca sinh nở. Quốc gia này đã đạt được mục tiêu MDG 4 là giảm 2/3 tỷ lệ tử vong ở trẻ em từ năm 1990 trong năm 2008, quốc gia thứ tám trên thế giới đạt được mục tiêu này của Liên hợp quốc [118].



Hình 4. 1. Tỷ suất tử vong trẻ em dưới 5 tuổi theo vùng kinh tế - xã hội năm 2011

** Nguồn: Theo Tổng cục thống kê (2011) [119]*

Nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với kết quả nghiên cứu của Campuchia về tỷ lệ tử vong trẻ sơ sinh ở những vùng kinh tế nông thôn khó khăn cao hơn rất nhiều so với vùng thành thị có kinh tế phát triển. Năm 2014, tỷ lệ tử vong sơ sinh trung bình ở vùng nông thôn Campuchia là 22,9/1000 dân, trong khi ở thành thị thấp hơn là 9.,6/1000 dân [120]. Trong một nghiên cứu đa quốc gia và khu vực cho thấy tỷ lệ tử vong ở trẻ em dưới 5 tuổi có liên có sự khác biệt lớn giữa các nhóm điều kiện kinh tế gia đình [121].

Nghiên cứu của Trường Đại học Y tế công cộng về gánh nặng bệnh cho thấy đối với trẻ em dưới 5 tuổi, nguyên nhân chết được phát hiện trong nghiên cứu, trên 50% trẻ em chết do các bệnh truyền nhiễm (chủ yếu nhiễm khuẩn hô hấp), khoảng một phần ba do bệnh không lây nhiễm (chủ yếu chết chu sinh, dị tật bẩm sinh), và khoảng 13-14% do tai nạn, chấn thương (chủ yếu chết đuối). Như vậy có khác với kết quả nghiên cứu của chúng tôi, 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, các nguyên nhân khác. Điều này cũng có thể do điều kiện địa hình, thói quen, tập quán lao động, sinh hoạt của người dân ở vùng biên giới Tây Nguyên khác với các vùng khác.

Trong nghiên cứu của Cao H. và cộng sự (2017), năm nguyên nhân tử vong hàng đầu ở trẻ em Trung Quốc từ năm 1992 tới 2015 là sinh ngạt, bệnh tim bẩm sinh, sinh non, sinh thiếu cân và các bất thường bẩm sinh khác [122].

Nghiên cứu của chúng tôi, người lớn tử vong nhiều ở các nhóm bệnh không lây nhiễm: Khối u, tuần hoàn, tai nạn, nhóm các triệu chứng không phân loại ở nơi khác, hô hấp. Nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với các nghiên cứu của Trung Quốc khi khẳng định các nguyên nhân bệnh gây tử vong hàng đầu là bệnh tuần hoàn và bệnh khối u [123], [124], bệnh tim mạch là nguyên nhân đột tử hàng đầu ở người già tại Nhật Bản [125]. Nghiên cứu của chúng tôi khác với kết quả nghiên cứu ở Châu Phi: tỷ lệ tử vong hàng đầu là bệnh sốt rét, nhiễm trùng hô hấp dưới, HIV/AIDS, bệnh tiêu chảy, các bệnh chu sinh, bệnh sởi [126]; ở Thái Lan thì tỷ lệ tử vong hàng đầu là đột quỵ, bệnh tim thiếu máu cục bộ, HIV/AIDS [127].

Như vậy, số liệu về tình hình bệnh và tử vong ở vùng biên giới Tây Nguyên nói riêng và ở Việt Nam nói chung là rất quan trọng, cho phép đánh giá gánh nặng bệnh, nguyên nhân tử vong, từ đó cung cấp bằng chứng khoa học định hướng cho việc ra quyết định và phân bố nguồn lực y tế. Tuy nhiên ở Việt Nam chưa có nhiều số liệu dịch tễ học có chất lượng. Vì vậy cần đầu tư nâng cao chất lượng hệ thống ghi nhận bệnh và tử vong, đồng thời nên có trung tâm lưu trữ số liệu của các điều tra, nghiên cứu để có thể phân tích sâu và giám sát số liệu.

4.2. ĐẶC ĐIỂM MỘT SỐ BỆNH TRUYỀN NHIỄM HAY GẶP KHU VỰC BIÊN GIỚI TÂY NGUYÊN

4.2.1. Đặc điểm bệnh sốt mò

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

Việt Nam nằm ở tam giác dịch tễ bệnh sốt mò, bệnh đã được phát hiện từ đầu thế kỷ XX. Sau năm 1990, bệnh sốt mò có xu hướng gia tăng số mắc và mở rộng diện phân bố trong những năm gần đây [128].

Kết quả nghiên cứu cho thấy, tỷ lệ người có kháng thể kháng *Orientia tsutsugamushi* có ở cả 4 điểm nghiên cứu với tỷ lệ khác nhau, tỷ lệ nhiễm chung của 4 điểm là 12,7%. Điểm nghiên cứu có tỷ lệ người có kháng thể kháng *Orientia tsutsugamushi* cao nhất là Tây Nguyên 16,72%, tiếp đến là Tây Nam Bộ 14,42%, Tây Nguyên 9,05%. Tuy nhiên, tỷ lệ người có kháng thể kháng *Orientia tsutsugamushi* ở các điểm nghiên cứu đều thấp hơn kết quả của tác giả

Đoàn Trọng Tuyên và cộng sự (2010) khi điều tra huyết thanh học phát hiện kháng thể kháng *Orientia tsutsugamushi* trong cộng đồng dân cư tại Khánh Hòa (21,04%) [129].

Tỷ lệ nhiễm *Orientia tsutsugamushi* của nghiên cứu này cũng thấp hơn kết quả nghiên cứu của Bùi Trọng Chiến và cs khi xét nghiệm bằng kỹ thuật real-time PCR đã phát hiện tỷ lệ dương tính ở Khánh Hòa 47,90% và Quảng Ngãi 22,97%, nhưng cao hơn ở Quảng Nam 8,74% [130]. Kết quả nghiên cứu cũng thấp hơn so với kết quả của Đoàn Trọng Tuyên khảo sát huyết thanh học tại bệnh viện Khánh Hòa trên 86 mẫu thấy tỷ lệ nhiễm *Orientia tsutsugamushi* là 48,8% [151]. Điều này có thể do sự khác nhau vềmật độ tập trung, khả năng sàng lọc bệnh tại cộng đồng dân cư và trong bệnh viện.

Kết quả nghiên cứu phù hợp với kết quả điều tra huyết thanh học của tác giả AnaBonell và cộng sự (2018) tại một số nước ở khu vực châu Á.Số liệu điều tra dịch tễ học cho thấy bệnh sốt mò phổ biến ở nhiều nước châu Á, với tỷ lệ huyết thanh dương tính kháng thể kháng *Orientia tsutsugamushi* từ 9,3% - 27,9% (trung bình 22,2%) [131]. Một số nước có tỷ lệ nhiễm cao như kết quả điều tra dịch tễ học huyết thanh của bệnh sốt mò ở những bệnh nhân mắc bệnh sốt cao tại Nepal cho thấy trong số 434 mẫu bệnh phẩm được thu thập từ tháng 7 đến tháng 11 năm 2015 đã phát hiện 175 mẫu (40,3%) dương tính kháng thể IgM đối với *Orientia tsutsugamushi* [132].

Các nghiên cứu sự lưu hành của sốt mò ở Hàn Quốc cho thấy, bệnh sốt mò đã xác định có lưu hành ở hầu hết các vùng thuộc Hàn Quốc. Kết quả điều tra huyết thanh bệnh nhân có biểu hiện sốt cấp tính, dịch tễ học và vi sinh vật học trên phạm vi cả nước từ 1986-1993 cho thấy tỷ lệ dương tính với kháng thể kháng *Orientia tsutsugamushi* là 27,7% - 51% [133]. Tại Trung Quốc, bệnh sốt mò được ghi nhận gia tăng nhanh về tỷ lệ mắc và mở rộng phạm vi phân bố địa lý trong cả nước, bệnhkhá phổ biến và tăng nhanh trong suốt thời gian nghiên cứu từ năm 2006 đến 2014, tổng cộng 54.558 trường hợp mắc bệnh sốt mò được báo cáo. Số ca bệnh sốt mò đạt đỉnh điểm vào năm 2014, gấp 12,8 lần so với năm 2006. Hầu hết các trường hợp ở 5 tỉnh Quảng Đông, Vân Nam, An Huy, Phúc Kiến và Sơn Đông (77,97%). Bệnh có tỷ lệ cao nhất ở nhóm tuổi 40-69 và nông dân có tỷ lệ mắc bệnh cao hơn so với nhóm khác (P <0,001) [134].

Trong môi trường hoang dã, ấu trùng mò trombiculid sống ở đất ẩm ướt hoặc cát sỏi. Ở những khu vực có dạng sinh cảnh rừng nhiệt đới, cây bụi, dạng cây gai, cánh đồng và rừng cỏ rậm rạp chạy dọc sông và cánh đồng lúa liên

quan tới sự tồn tại của*Orientia tsutsugamushi*. Vector truyền bệnh có thể tìm thấy ở nơi động vật gặm nhấm phát triển cùng với độ ẩm phù hợp. Người nhiễm bệnh qua vết đốt của ấu trùng mò họ trombiculidmites, mùa phát bệnh sốt mò được xác định là thời gian ấu trùng mò phát triển.

Bệnh sốt mò thường gặp ở những vùng rừng núi, cây cối rậm rạp, có nhiều cỏ dại, đặc biệt là những khu vực như bờ suối, hang hốc, rừng mới phá hoặc mới trồng, vùng giáp ranh, nơi nhiều cây con bụi rậm, các bãi cỏ ven sông suối, trên nương rẫy, những nơi có bóng dâm và đất mùn ẩm ướt,... Đây là những khu vực thường có nhiều loài thú nhỏ loài gặm nhấm sinh sống, có nhiều mò và con người dễ tiếp xúc với ấu trùng mò và bị đốt gây nhiễm bệnh [135]. Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ người có kháng thể kháng *Orientia tsutsugamushi* trong cộng đồng dân cư sống trong khu vực có đặc điểm sinh cảnh là Savan cao nhất (15,19%), sau đó đến rừng tái sinh (14,03%) và vùng rừng nguyên sinh (6,16%). Kết quả này tương tự kết quả nghiên cứu tại Tây Nguyên với tỷ lệ nhóm người người mang kháng thể kháng *Orientia tsutsugamushi* sống trong sinh cảnh Savan 15,16%, rừng tái sinh từ 13,99% và rừng nguyên sinh 5,21% [151].

Mọi lứa tuổi đều có thể bị bệnh nhưng chủ yếu bệnh phân bố ở lứa tuổi lao động, có tính chất nghề nghiệp (lâm nghiệp, nông nghiệp, bộ đội), bệnh gặp chủ yếu ở vùng nông thôn, rừng núi (80,5%), hiếm ở thành thị [158].Kết quả nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ nhiễm *Orientia tsutsugamushi* giữa Nam (10,93%) và Nữ (13,54%) và giữa các dân tộc. Tuy nhiên có sự khác biệt rõ rệt về lứa tuổi nhiễm,tỷ lệ nhiễm lứa tuổi lao động cao hơn các nhóm khác. Tỷ lệ nhiễm ở nhóm làm nghề nông nghiệp, lâm nghiệp cao hơn các nhóm nghề khác có thể do điều kiện làm việc dễ dàng tiếp xúc với ấu trùng mò và bị đốt lây bệnh.

4.1.1.2. Một số đặc điểm phân bố của bệnh sốt mò

**** Tuổi và giới của bệnh nhân sốt mò***

Trong số 230 bệnh nhân sốt mò đã từng điều trị tại các bệnh viện đa khoa của 4 tỉnh, tỷ lệ nam và nữ tương đương nhau (50,43% và 49,57%). Tỷ lệ nàykhác biệt với nghiên cứu của Nguyễn Trọng Chính (nam 60,9%, nữ 39,1%) [136], Nguyễn Văn Tuấn và cs. nghiên cứu ở Yên Bái (nam 61,25%; nữ 38,75%) [137], [138] và của Bùi Trọng Chiến (nam 31,3%, nữ 68,7%) [153].

Nghiên cứu tại Trung Quốc cũng cho thấy tỷ lệ mắc bệnh sốt mò ở nữ cao hơn đáng kể so với nam giới (P <0,001) [157]. Tỷ lệ nam và nữ phản ánh

sự khác biệt trong yếu tố phơi nhiễm cũng như quần thể bệnh nhân được điều trị tại cơ sở nghiên cứu. Đối tượng phục vụ của các cơ sở điều trị trong nghiên cứu nàylà quần thể bình thường ngoài cộng đồng, trong khi tác giả Nguyễn Trọng Chính nghiên cứu tại Viện 108 bao gồm chủ yếu là quân nhân. Tỷ lệ nhiễm bệnh sốt mò ở nữ giới cao hơn nam giới trong nghiên cứu của Bùi Trọng Chiến và nghiên cứu ở Trung Quốc có thể phản ánh đặc điểm phơi nhiễm có tính khác biệt về nghề nghiệp tại các địa phương đó.

Tất cả các nhóm tuổi ở vùng dịch tễ đều có nguy cơ phơi nhiễm và đều có thể mắc sốt mò. Lứa tuổi có số bệnh nhân sốt mò cao nhất là nhóm từ 41 - 50 tuổi (chiếm 23,91%).Tuy nhiên, nếu tính chung cho lứa tuổi lao động (21 - 60tuổi) thì tỷ lệ nhiễm chiếm tới 80,83%. Những người trên 70 tuổi cũng chiếm đến 10,43% số ca bệnh. Theo kết quả nghiên cứu của Bùi Trọng Chiến và cs. bệnh nhân ở nhóm tuổi lao động 25 - 59 tuổi cũng chiếm đa số các trường hợp mắc (68,0%) trong đó nhóm 25 - 44 tuổi có tỷ lệ mắc 42,7%; nhóm 45 - 59 tuổi 25,3% [153].

Tuổi trung bình của các bệnh nhân sốt mò trong nghiên cứu này là 46,54 (từ 10-85 tuổi), gần tương đương với độ tuổi trung bình trong nghiên cứu của tác giả Lê Đăng Hà và Cao Văn Viên (41,18) [139].

**** Phân bố của bệnh nhân sốt mò theo địa phương***

Cả 4 tỉnh nghiên cứu đều có bệnh nhân sốt mò được phát hiện và điều trị tại các bệnh viện đa khoa tỉnh. Tỉnh có số bệnh nhân sốt mò nhiều nhất là Tây Nam Bộ (78 bệnh nhân chiếm 33,91% số ca bệnh sốt mò của 4 tỉnh), tiếp đến là Tây Nguyên (69 bệnh nhân chiếm 30,00%), Tây Nguyên (48 bệnh nhân chiếm 20,87%). Tỷ trọng số ca bệnh sốt mò ở Tây Nam Bộ và Tây Nguyên cao hơn Tây Nguyên và Kon Tum cũng phù hợp với tỷ lệ lưu hành kháng thể kháng *Orientia tsutsugamushi* trong cộng đồng dân cư tại các điểm nghiên cứu.

Kết quả nghiên cứu đãbổ sung thêm căn cứ cho thấy, bệnh sốt mò có khả năng lưu hành ở tất cả các địa phương miền Bắc nước ta. Một trong những cơ sở khẳng định cho nhận định này là phân bố rộng rãi của mò *Leptotrombidium* ở tất cả các vùng miền và các địa hình của nước ta, theo kết quả khảo sát của Nguyễn Văn Châu [140], [141], [142]. Các thông tin từ nghiên cứu này và các nghiên cứu tương tự khác là tiền đề cho các nghiên cứu sâu và rộng hơn về dịch tễ học của sốt mò ở nước ta.

Các bệnh nhân sốt mò được thu thập tại các khoa truyền nhiễm của 4 bệnh viện đa khoa tỉnh. Vì vậy, hầu hết những bệnh nhân này thường là những

bệnh nhân nặng hoặc chưa rõ chẩn đoán từ các tuyến dưới chuyển lên. Số bệnh nhân sốt mò được phát hiện và điều trị tại các bệnh viện tuyến tỉnh có thể chỉ là số ít so với số bệnh nhân sốt mò thực tế, vì không phải tất cả những bệnh nhân sốt mò ở các tuyến dưới đều được chuyển đến bệnh viện tỉnh. Gánh nặng bệnh tật thực sự của bệnh sốt mò tại các địa phương có thểcòn lớn hơn. Điều kiện, khả năng tiếp cận dịch vụ chăm sóc y tế của người dân khác nhau tại mỗi địa phương cũng có thể là nguyên nhân dẫn tới sự không tương đồng về tỷ lệ bệnh nhân sốt mò và tỷ lệ người có kháng thể kháng *Orientia tsutsugamushi* tại các tỉnh.Tuy nhiên, tỷ lệ bệnh nhân sốt mò và tỷ lệ người có kháng thể kháng *Orientia tsutsugamushi* tại cộng đồng so với tổng số các trường hợp tại 4 tỉnh cho thấy chiếm tỷ lệ cao nhất là Tây Nam Bộ (33,91% và 34,05%), tiếp theo là Tây Nguyên (30,00% và 29,73%), Tây Nguyên (20,87% và 21,08%).

**** Phân bố bệnh nhân sốt mò theo tháng***

Ở vùng nhiệt đới bệnh sốt mò phát triển về mùa hè, những tháng mưa có độ ẩm cao là thời gian chỉ số mò cao.Các nghiên cứu về sự lưu hành bệnh sốt mò miền Bắc cho thấy bệnh lưu hành quanh năm, tuy nhiên số ca bệnh cao nhất được ghi nhận vào mùa mưa [143]. Tại Quảng Ninh, sốca bệnh sốt mò xuất hiện cao nhất vào tháng 7 với 20 - 47 ca bệnh, từtháng 1 đến tháng 3 sốca bệnh được ghi nhận ởmức thấp, từ1 -5 ca [144]. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Lê Khánh Hằng tại Bệnh viện Quân y 105 thấy rằng giai đoạn 2017 - 2018 phần lớn các trường hợp dương tính với *Orientia tsutsugamushi* được phát hiện từ tháng 8 đến tháng 11 hàng năm [145], [162], [146].

Theo số liệu thống kê ca bệnh sốt mò nằm điều trị tại 12 bệnh viện tỉnhtham gia nghiên cứu từ 1/2017 - 12/2018, bệnh sốt mò xuất hiện vào tất cả các tháng trong năm, cao điểm là từ tháng 4 đến tháng tháng 9. Sau đó bệnh bắt đầu giảm từ tháng 10 và thấp nhất vào tháng 2 hàng năm. Kết quả nghiên cứu này phù hợp với các nghiên cứu trước đây về phân bố bệnh nhân sốt mò theo tháng ở miền Bắc. Theo nghiên cứu của tác giả Nguyễn Văn Châu và cs. bệnh sốt mò ở Quảng Ninh được phát hiện rải rác quanh năm nhưng nhiều nhất từ tháng 5 đến tháng 10 [167]. Theo Nguyễn Văn Tình và cộng sự khi phân tích 149 tại Bệnh viện Quân y 105, Bệnh viện đa khoa Nghĩa Lộ (Yên Bái), Bệnh viện đa khoa Hà Giang từ tháng 8 năm 2017 đến tháng 8 năm 2018 bằng kỹ thuật nested-PCR đã phát hiện 47/149 (31,5%) mẫu dương tính với *Orientia tsutsugamushi* và các ca bệnh sốt mò cũng chủ yếu xuất hiện từ tháng 5 đến tháng 11 [168]. Tác giả Cao Văn Viên và cs. thấy rằng bệnh nhân mắc sốt mò

chủ yếu vào mùa hè [162]. Sự phân bố của sốt mò theo tháng có liên quan chặt chẽ đến mùa phát triển của mò. Sự thay đổi về số lượng và mật độ của quần thể mò là một yếu tố ảnh hưởng đến tần suất mắc sốt mò ở vùng bệnh lưu hành. Các tỉnh Tây Nguyên có khí hậu nhiệt đới gió mùa, với thời tiết ấm và ẩm từ cuối mùa xuân đến cuối mùa thu, đây là thời gian thuận lợi nhất của quần thể mò phát triển và có số bệnh nhân sốt mò nhiều nhất. Tuy nhiên, đối với các tỉnh Miền Nam và Miền Trung là nơi có khí hậu ấm hơn Miền Bắc, mùa mưa diễn ra vào thời điểm khác với các tỉnh phía Bắc, chu kỳ phát triển của quần thể mò có thể khác biệt và tính chất mùa của bệnh có thể sẽ không hoàn toàn giống với nghiên cứu này [147], [148].

4.2.1.3. Đặc điểm vật chủ và vector truyền bệnh sốt mò

Kết quả xét nghiệm huyết thanh chuột ở cả bốn điểm đều phát hiện có kháng thể kháng *Orientia tsutsugamushi*. Tại Tây Nguyên các cá thể loài chuột có kháng thể gồm: chuột nhắt (13,16%), chuột rừng (36,56%), chuột đất bé (20,97%). Tỷ lệ có kháng thể kháng *Orientia tsutsugamushi*chung là 21,82%. Tại Tây Nguyên các cá thể loài chuột có kháng thể kháng Rickettsia gồm: chuột nhắt (5,23%), chuột mốc (68,38%). Đáng chú ý loài chuột mốc sống gần nhà và trong nhà, gần người có tỷ lệ kháng thể kháng cao tại Tây Nguyên. Tỷ lệ có kháng thể kháng *Orientia tsutsugamushi* chung là 42,45%. Tại Tây Nam Bộ các cá thể loài chuột có kháng thể gồm: chuột rừng cao nhất (42,16%), tiếp đến là chuột đất bé (15,99%) và chuột nhắt (7,03%). Tỷ lệ có kháng thể kháng *Orientia tsutsugamushi* chung là 20,78%. Tỷ lệ chuột có kháng thể kháng *Orientia tsutsugamushi* tại các điểm nghiên cứu cao hơn tại Khánh Hòa (14,30% số cá thể chuột đất bé [151].

Với mỗi loại sinh cảnh khác nhau có các loài chuột thích nghi với điều kiện sinh cảnh đó. Loài chuột rừng *(Rattus rattus)* và chuột mốc *R. (Ber.) bowersi*sinh sống ở sinh cảnh rừng núi. Loài chuột đất bé *(B. savilei)* sinh sống ở sinh cảnh sava, cây bụi, ven rừng và gần khu dân cư. Loài chuột nhắt*(R.exulans)* sinh sống trong khu dân cư. Tại các điểm nghiên cứu, đều bắt được các loài chuột đặc trưng cho các vùng sinh cảnh.

Chỉ số mật độ chuột tại Tây Nguyên, mật độ chuột nhắt *(Rattus exulans)* bẫy được trong nhà với mật độ 7,6 (trung bình con/100 bẫy đêm); chuột rừng *(R. rattus)* bẫy được ngoài nhà với mật độ 4,65; chuột đất bé *{Bandicota salivei)* bẫy được ngoài nhà với mật độ 3,10. Mật độ chung các loài chuột ở Tây Nguyên là 7,68 (trong nhà là 7,60; ở ngoài nhà là 7,75). Tại Tây Nguyên, mật độ chuột

nhắt *(R. exulans)* trong nhà với mật độ 7,65; chuột rừng *(R. rattus)* bẫy được ngoài nhà với mật độ 1,6 và chuột mốc *R. (Ber.) bowersi* bẫy được ngoài nhà với mật độ 13,60. Mật độ chung các loài chuột ở Tây Nguyên 11,43 (trong nhà là 7,65 và ngoài nhà là 15,20). Tại Tây Nam Bộ, mật độ chuột nhắt*(Rattus exulans)* bẫy được trong nhà với mật độ 9,25; chuột rừng *(R. rattus)* bẫy được ngoài nhà với mật độ 9,25; chuột đất bé (*Bandicota salivei)* bẫy được trong nhà với mật độ là 2,80 và ngoài nhà với mật độ 11,90. Mật độ chung các loài chuột ở Tây Nam Bộ là 16,60 (trong nhà là 12,05; ở ngoài nhà là 21,15). Mật độ chuột cao nhất ở Tây Nam Bộ (16,6) tương đương với chỉ số chuột tại Bắc Giang (16,0) [170] và Quảng Ninh (15,58) [166], [149]. Mật độ chuột các điểm nghiên cứu còn lại thấp hơn so với Bắc Giang và Quảng Ninh nhưng tương dương với mật độ chuột chung ở Khánh Hòa (6.67 con/100 bẫy/đêm), Gia Lai (10,0) [151].

Trong môi trường hoang dã, ấu trùng mò trombiculid sống ở đất ẩm ướt hoặc cát sỏi. Trong khi ở những khu vực có dạng sinh cảnh rừng nhiệt đới, cây bụi, dạng cây gai, cánh đồng và rừng cỏ rậm rạp chạy dọc sông và cánh đồng lúa là nơi ở động vật gặm nhấm phát triển. Mò với vai trò vừa là vật chủ vừa là véc tơ của vi khuẩn *Orientia tsutsugamushi*, các loài động vật gặm nhấm là ký chủ chính của mò. Mò bị nhiễm tác nhân gây bệnh thông qua cơ chế lan truyền dọc là chính. Nhiễm ngược từ động vật bị nhiễm bệnh truyền sang mò thường ít xảy ra, và các vi khuẩn lây truyền theo cách này thường không được truyền lại cho các thế hệ tiếp theo. Mò đốt các động vật gặm nhấm dễ lan truyền vi khuẩn *Orientia tsutsugamushi*hơn các động vật khác. Hơn 45 loài mò có thể mang tác nhân *Orientia tsutsugamushi*trong tự nhiên, nhưng chỉ có loài *Leptotrombidium pallidum, L. akamushi, L. scutellare, L. deliense, L. arenicola, L. imphalum, L. chiangraiensis, L. fletcheri, L. gaohuensis,* và *L. pavlovsky* đã được chứng minh là véc tơ truyền bệnh sốt mò [150]. Các loài véc tơ chính phân bố theo các vùng dịch tễ khác nhau: *L. akamushi, L. pallidum,* và *L. scutellare* là véc tơ truyền bệnh sốt mò ở vùng ôn đới, như Nhật Bản và Hàn Quốc, trong khi *L. deliense* và *L. arenicola* là các véctơ chính ở các vùng nhiệt đới và cận nhiệt đới hay Đông Nam Á và Tây Nam Thái Bình Dương [151].

Vai trò truyền bệnh của các loài mò và lưu giữ mầm bệnh sốt mò trên vật chủ của mò đã được nhiều tác giả xác định. Vùng Châu Á- Thái Bình Dương đã xác định khoảng 20 loài mò có khả năng truyền bệnh sốt mò. Ở Nhật Bản đã phân lập được *Orientia tsutsugamushi* từ các loài mò: *Leptotrombidium*

(Leptotrombidium) akamushi, L. (L.) deliense, L. (L.) scutelare, L. (L) pallida và *L (L) fuji*. Sau thế chiến thứ II, bệnh sốt mò phân bố rộng ở Nhật Bản; bệnh lưu hành về mùa hè do loài mò L. (L.) *akamushi*, và mùa đông do *L. (L.) scutelare, L. (L.) pallida* và *L (L.) fuji*. Theo Metha (1937), *L (L) deliense* truyền bệnh sốt mò ở một số nước ở vùng Đông Nam Á. Ở Trung Quốc đã xác định mầm bệnh sốt mò trên loài mò *L. (L.) deliensis* và chuột rừng *(Rattus rattus),* chuột cống *(R. norvegicus),* chuột chù (*Suncus murinus)* tại Quảng Đông.Ở miền Bắc Việt Nam đã xác định được *Orientia tsutsugamushi*trên một số loài mò: *L. (L.) deliense, Gahrliepia (Walchia) parapacifica, G. (Gateria) pintanensis (G. (Gahrliepia) pintanensis; Euschoengastia sp, Trombicula (Leptotrombicula) sp* và một số loài thú nhỏ thuộc bộ gặm nhấm và bộ ăn côn trùng như: *Rattus flavipectus, R. r. sladeni (R. rattus) R, edwardsi. R. ninidus, Dermomys rufigenis; Callosciurus erythraeus Mus sp. Crocidura dracula dracula; Talpaia sp.* Loài mò *T. (L.) deliensis* và chuột nhà *R. flavipectus* là vật chủ và trung gian truyền bệnh sốt mò chủ yếu ở Việt Nam [152].

Trong nghiên cứu này, đã thu thập được 4 loài mòởcác điểm nghiên cứu là *L. (L.) deliense,A. (Lau.) indica, G. (W.) ewing,và G. (W.) lupella*. Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ chuột nhiễm mò tại Tây Nguyên là 60,61% tương đương tỷ lệ chuột nhiễm mò tại Yên Bái (56,4%), Bắc Giang (70%), Quảng Ninh (59,7%) và Khánh Hòa (65,0%) [180], [160], [151]. Tại điểm nghiên cứu Tây Nam Bộtỷ lệ chuột nhiễm mò 48,04%, Tây Nguyên 43,65% và thấp nhất là Kon Tum (38,71%). Kết quả này cao hơn tỷ lệ chuột nhiễm mò tại Cô Tô, Quảng Ninh (38,8%), Gia Lai (25,0%) [165], [170], [151].

Ổ mò là nơi sinh trưởng và phát triển của mò. Nếu điều kiện khách quan tương đối ổn định, ổ mò có thể tồn tại lâu và phát triển qua nhiều đời. Sự hình thành và phân bố ổ mò phụ thuộc vào sinh thái loài mò, sinh thái vật chủ của mò và môi trường xung quanh. Trên thực tế rất ít thấy phạm vi phân bố ổ mò vượt quá phạm vi hoạt động của vật chủ. Dựa vào thành phần loài vật chủ (chuột), loài mò và kết quả phát hiện kháng thể kháng *Orientia tsutsugamushi*trong huyết thanh chuột đã thu thập được, chúng ta có thể nhận thấy tại cả bốn điểm nghiên cứu của đề tài đều là nơi có ổ mò trong tự nhiên và ổ bệnh sốt mò lưu hành.

4.2.2. Đặc điểm bệnh do *Leptospira*

**** Đặc điểm nhiễm Leptospira trên chuột***

Trong số 1260 mẫu kiểm tra có 412 mẫu dương tính, chiếm tỷ lệ 32,70%. Tỷ lệ này cũng phù hợp với một số kết quả nghiên cứu trước đây.

Theo Quách Quốc Nam (2007) tỷ lệ dương tính chung ở chuột cống và chuột đồng tại Thành Phố Cần Thơ là 32,52% [153].Tỷ lệ chuột dương tính của nghiên cứu thấp hơn vì điều kiện địa lý và thời gian lấy mẫu khác nhau, chuột xung quanh trại chủ yếu là chuột cống nó sống gần với heo và bò nên dễ mang mầm bệnh.

Có 220/540 mẫu chuột cống và 192/720 mẫu chuột đồng dương tính với *Leptospira*, chiếm tỷ lệ lần lượt là 40,74% và 26,67%. Tỷ lệ nhiễm *Leptospira* trên chuột cống cao hơn trên chuột đồng, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê (P=0,089).Tỷ lệ nhiễm *Leptospira* trên chuột cống (40,7%) là tương đối cao nhưng lại thấp hơn so với nghiên cứu của Vũ Đình Hưng và *ctv* (2002) tại Hà Nội, tỷ lệ nhiễm *Leptospira* trên chuột cống là (50,31%) [154]. Sự khác nhau đó là do hai địa điểm trên khác nhau về địa lý, môi trường, hơn nữa trong thời gian năm 2002 Hà Nội bùng phát 28 ổ dịch *Leptospira* trên người.

Tỷ lệ nhiễm *Leptospira* trên chuột đồng là (26,4%) phù hợp với nghiên cứu của Hoàng Mạnh Lâm và *ctv* (2002) tại DakLak kiểm tra 714 mẫu huyết thanh chuột đồng thì có 151 mẫu dương tính chiếm tỷ lệ (21,1%) [154].

Và kết quả nghiên cứu cũng phù hợp với nghiên cứu của Quách Quốc Nam (2007) tại Cần Thơ, tỷ lệ nhiễm *Leptospira* trên chuột cống là 46% và chuột đồng là 23,28% [154].

Chuột cống có tỷ lệ nhiễm cao hơn chuột đồng là do chuột cống thường ăn tạp và sống gần các trang trại, khu công nghiệp, khu đông dân cư, ở các chợ, bệnh viện, bãi rác, ống cống…là những nơi có nhiều mầm bệnh cư trú.

Kết quả 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.

Các chủng *Leptospira* chính ở chuột cống là*: L. icterohaemorrhagiaecopenhagini Wijnberg, L. canicola canicola Chiffon, L. icterohaemorrhagiae Verdun, L. javanica javanica Veldrat Bataviae 46.*

Các chủng *Leptospira* chính ở chuột đồng là: *L. gryppotyphosagryppotyphosa Moskva V, L. icterohaemorrhagiae Verdun, L. cynopterie cynopterie 3522C, L. pomona pomona Pomona.*

Chuột ở các khu vực nghiên cứu thường bị nhiễm chung các chủng phổ biến gây bệnh cho người và gia súc như *L.icterohaemorrhagiae Verdun, L. canicola canicola Chiffon, L. cynopterie 3522 C* …nguyên nhân trên là do thói quen của đa số người dân hayvứt bỏ bừa bãi phân người, phân gia súc – gia cầm, xác súc vật mang mầm bệnh xuống sông…làm cho mầm bệnh phát triển trong môi trường nước cùng với đó là trong bối cảnh hiện nay nhu cầu tiêu thụ thịt chuột trong cộng đồng rất lớn và đây chính là những điều kiện để các chủng *Leptospira* và nhiều dịch bệnh khác phát tán đều ở các tỉnh lân cận.

Đối với chuột ở mức hiệu giá ngưng kết ≥1/20 được xác định là dương tính với *Leptospira*. Ở mức hiệu giá 1/20 có 212 mẫu dương tính chiếm tỷ lệ cao nhất (51,46%), ở mức hiệu giá 1/320 có 13 mẫu dương tính chiếm tỷ lệ thấp nhất (3,16%), hiệu giá kháng thể ngưng kết tập trung chủ yếu ở mức từ 1/20 đến 1/80.Theo kết quả nghiên cứu của Sharon (2009) điều tra tình hình nhiễm *Leptospira* trên chuột tại Philippine, hiệu giá ngưng kế1/20 chiếm tỷlệcaonhất 19,39% (19/98), hiệu giá 1/5120 chiếm tỷ lệ thấp nhất 1,02% (1/98), hiệu giá kháng thể ngưng kết tập trung chủ yếu ở mức 1/20 đến 1/320. Sở dĩ hiệu giá ngưng kết của chúng tôi thấp hơn là do trong năm 2009 tại Philippine xảy ra dịch *Leptospirosis* nên đó là một trong những nguyên nhân chính làm cho chuột có hàm lượng kháng thể cao (Alshere, 2009).Hiệu giá kháng thể phản ánh hàm lượng kháng thể có trong máu chuột. Hiệu giá càng cao chứng tỏ mức độ nhiễm xoắn khuẩn càng cao.

Số lượng chủng nhiễm trên một cá thể phổ biến từ 2-6 chủng. Trong đó nhiễm ghép giữa 2 chủng chiếm tỷ lệ cao nhất 36,89%, nhiễm ghép giữa 3 và 4 chủng lần lượt là 17,48% và 9,71%, nhiễm ghép giữa 6 chủng chiếm tỷ lệ thấp nhất 2,67%.Kết quả này cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của Lê Thị Liên Khai (2012) Tình hình nhiễm *Leptospira* trên chó và chuột tại Công ty Cổ phần Thuỷ Sản Sông Hậu, Cần Thơ. Ở chuột nhiễm 2 chủng chiếm 62,07%, nhiễm ghép giữa 3 và 4 chủng chiếm lần lượt là 17,24% và 10,34%, nhiễm ghép 5 và chủng chiếm tỷ lệ lần lượt là 6,90% và 3,45% [201].Với kết quả trên chứng tỏ chuột là con vật mang trùng rất lớn và là đối tượng lan truyền mầm bệnh *Leptospira* rất cần được quan tâm. Đây là yếu tố nguy cơ đối với sức khoẻ vật nuôi và cộng đồng. Trong tự nhiên, ổ chứa *Leptospira* chủ yếu ở tất cả các loài gặm nhấm, tất cả các loài chuột, nhất là chuột cống đều mang và thải mầm bệnh qua nước tiểu (Nguyễn Bá Hiên và Nguyễn Minh Tâm, 2007) [155].

4.2.3. Đặc điểm dịch tễ Sốt xuất huyết Dengue tại Tây Nguyên giai đoạn 2009 - 2018

4.2.3.1. Tình hình SXHD tại 4 tỉnh Tây Nguyên

** Phân bố bệnh nhân mắc, chết do SXHD tại 4 tỉnh, giai đoạn 2009-2018*

Những ca bệnh đầu tiên đã được xác định đầu tiên ở Việt Nam từ 1958 tại Hà Nội, sau đó lây lan rộng trên qui mô cả nước [156]. Tại khu vực Tây Nguyên trước năm 1980 bệnh ít gặp và xuất hiện lẻ tẻ. Năm 1983, 1987, 1988, 1991 dịch xuất hiện với qui mô lớn hơn có số mắc và số chết cao. Tỷ lệ mắc 75,16 - 252,13 100.000 dân, tỷ lệ chết 0,14 - 2,51/100.000 dân. Giai đoạn 1983-1994 bệnh SXHD là một trong 7 bệnh truyền nhiễm có tỷ lệ mắc, chết cao nhất ở khu vực tây Nguyên [157]. Từ đó đến nay SXHD đã trở thành bệnh lưu hành ở khu vực Tây Nguyên.

Qua nghiên cứu, phân tích số liệu thu được giai đoạn 2009-2018 cho thấy, trong suốt 10 năm liền, năm nào cũng ghi nhận bệnh nhân SXHD ở hầu khắp các địa phương trong khu vực. Tỷ lệ mắc trung bình hàng năm của 4 tỉnh Kon Tum, Gia Lai, Đắk Lắk, Đắk Nông là 81,37/100.000 dân, tỷ lệ chết/mắc là 0,04. Riêng năm 2014 và 2017 dịch xảy ra với qui mô lớn và số mắc rất cao, số mắc trung bình năm 2014: 297,67/100.000 dân; 2017: 239,52/100.000 dân. Năm 2014, tỉnh Đắk Lắk có tỷ lệ mắc trung bình cao nhất (367,25/100.000 dân) năm 2017 Đắk Nông có tỷ lệ cao hơn (434,02/100.000 dân). Có thể nói SXHD lưu hành ở khu vực Tây Nguyên với tỷ lệ mắc khá cao trong giai đoạn này.

Theo Võ Thị Hường và Cs đánh giá tình hình SXHD ở Tây Nguyên (1998-2004) cho thấy: năm 1998 có tỷ lệ mắc rất cao, cao nhất kể từ năm 1989 -2004 với tỷ lệ mắc là 553,8/100.000 dân và tỷ lệ chết là 3,8/100.000 dân, tỷ lệ MC/M là 0,07. Thời điểm này là trùng với năm có dịch lớn trên qui mô cả nước. Ngoài năm 1998, các năm từ 1994-2004 năm nào cũng xảy ra dịch, lớn hơn cả vào các năm 1995, 1997, 2004 với tỷ lệ mắc/100.000 dân thứ tự là 93,74; 69,28; 116,12.

Như vậy trong suốt thời gian từ 1994-2018 tại khu vực Tây Nguyên luôn ghi nhận có bệnh nhân SXHD. Có một số năm có dịch lớn với tỷ lệ mắc/100.000 dân cao như 1998, 2004, 2014, 2017. Điều đó cho thấy dịch xảy ra không có chu kỳ rõ rệt.

Tại bạc Liêu, theo nghiên cứu của Phạm Thị Nhã Trúc (2010-2016) cho thấy, SXHD có tính chu kỳ tương đối rõ rệt với khoảng cách trung bình 3 đến 4 năm (2004, 2012, 2015) [158]. Một số địa một số tỉnh trong khu vực phía

Nam như Cà Mau, Đồng Tháp, Đồng Nai đều xảy ra chu kỳ dịch với khoảng cách 4 năm [159], và cũng khác với tính chất chu kỳ dịch ở các tỉnh miền Trung như Nghệ An, Quảng Trị với khoảng cách trung bình từ 2 đến 5 năm [158], [160].

Tỷ lệ C/M do SXHD ở khu vực trong giai đoạn 2009-2018 năm dao động từ 0,02 đến 0,19, tỷ lệ này cao nhất là tỉnh Gia Lai (0,08), Đắk Lắk và Đắk Nông là 0,02, riêng tỉnh Kon Tum giai đoạn này không ghi nhận trường hợp tử vong do SXHD. Đáng chú ý là tỉnh Gia Lai, có tỷ lệ mắc trung bình thấp hơn cả (67,04/100.000 dân), nhưng tỷ lệ C/M lại cao nhất trong 4 tỉnh: 0,08, trong đó năm 2013: 0,29; 2014: 0,05; 2016: 0,30 và 2017: 0,11.

Tại khu vực Tây Nguyên, bệnh SXHD lưu hành quanh năm, diễn biến phức tạp, ngay từ tháng 1 mặc dù trong mùa khô nhưng đã có trường hợp mắc SXHD, đến tháng 5 số mắc tăng dần và đạt đỉnh vào tháng 8, sau đó giảm chậm dần đến tháng 11, đến tháng 12 là thời điểm đầu mùa khô nhưng vẫn còn trường hợp mắc. Một số các nghiên cứu trước đây tại Tây Nguyên cũng cho kết quả tương tự [161], [162], [163], sự phân bố các trường hợp mắc theo tháng của Tây Nguyên phù hợp với tình hình SXHD trên qui mô toàn quốc và cũng tương tự với nghiên cứu của nhiều tác giả trong nước nghiên cứu về dịch tễ SXHD ở tỉnh Tiền Giang, Đồng Nai, Khánh Hòa, Nghệ An và Quảng Trị [161]. Tuy nhiên, khác so với nghiên cứu của Trần Như Dương tại Hà Nội (2010-2015) số mắc ghi nhận ở tất cả các tháng và đạt đỉnh vào tháng 9,10 và 11 [164].

Trước đây, SXHD được báo cáo chủ yếu tập trung trong quần thể dân cư đô thị và ven đô thị, nơi có mật độ dân số cao tạo điều kiện thuận lợi cho việc lưu hành vectơ [161], [162], [165]. Tuy nhiên, giai đoạn này SXHD không chỉ lưu hành ở khu vực thành phố/thị xã mà còn xuất hiện ở tất cả huyện, qua phân tích vụ dịch sốt xuất huyết ở Tây Nguyên năm 1998 và 2017, cho thấy: năm 1998 tại tỉnh Đắk Lắk dịch chỉ phát triển ở 8/18 huyện/thành phố (lúc này chưa tách tỉnh Đắk Nông) và số mắc cao nhất là thành phố Buôn Ma Thuột (1898,33/100.000 dân), đến năm 2017, dịch SXHD đã xuất hiện ở 15/15 huyện/thị xã/thành phố, tuy nhiên số mắc/100.000 dân cao nhất không phải là ở Tp. Buôn Ma Thuột (468,0/100.000 dân) mà là ở huyện Buôn Đôn (1043,0/100.000 dân) và huyện EaKar (658,0/100.000 dân); tương tự như vậy tại tỉnh Gia Lai, năm 1998 dịch chỉ xuất hiện ở 7/12 huyện/thị xã, tại thị xã Pleiku có số mắc cao nhất (861,50/100.000 dân), nhưng vụ dịch 2017 đã xảy ra ở 17/17 huyện/thị xã/thành phố và số mắc cao nhất năm 2017 là ở huyện Phú

Thiện (369,5/100.000 dân) và huyện Krong Pa (257,9/100.000 dân); Qua phân tích trên chúng tôi thấy dịch SXHD tại Tây Nguyên không chỉ tập trung ở thành phố/thị xã mà đã có xu hướng chuyển dịch đến những huyện, xã vùng sâu, xa và về tỷ lệ mắc/100.000 dân có sự khác nhau giữa các tỉnh trong khu vực, tỷ lệ mắc cao nhất là Đắk Nông (173,19/100.000 dân) là tỉnh tách ra từ tỉnh Đắk Lắk năm 2004. Điều này có thể do biến đổi khí hậu, tăng di cư từ nông thôn ra thành thị, dân số tăng nhanh, đô thị hóa không có kế hoạch và sự xuất hiện của kháng thuốc diệt côn trùng ở muỗi.

** Phân bố số mắc SXHD theo tuổi và thể lâm sàng*

Sự phân bố nhóm tuổi mắc bệnh SXHD ở Tây Nguyên giai đoạn 2013-2018, lần lượt là: Kon Tum: 19,80%; Gia Lai: 19,98%; Đắk Lắk: 18,54% và Đắk Nông: 33,13%. Nghiên cứu của Hoàng Anh Vường và Cs tại Tây Nguyên (1983-1994) cho thấy, tỷ lệ mắc bệnh chủ yếu gặp ở trẻ < 15 tuổi (61,54 %) [37]. Một nghiên cứu khác cũng của tác giả này, năm 1998 tại Tây Nguyên cho thấy, tỷ lệ mắc SXHD dưới 15 tuổi là 34.34% [39]. Một số nghiên cứu cũng cho thấy, tỷ lệ mắc bệnh chủ yếu là trẻ dưới 15 tuổi và tỷ lệ mắc bệnh theo nhóm tuổi là có khác nhau giữa các vùng miền trong cả nước. Miền Nam là nơi bệnh lưu hành nặng nhất với nhóm tuổi dễ mắc nhất là trẻ dưới 15 tuổi (96,7%), ít gặp ở tuổi trên 40. Ở miền Trung tỷ lệ này là 71,6% còn ở miền Bắc là 41,1%. Kết quả nghiên cứu của Nguyễn Kim Tiến và cộng sự cũng đã xác định trên 80% SXHD gặp ở trẻ dưới 15 tuổi ở các tỉnh miền Nam [166]. Tại Bạc Liêu, nhóm tuổi mắc bệnh SXHD nhiều nhất là từ 6 - 15 tuổi, tỷ lệ mắc bệnh giảm dần ở nhóm tuổi càng cao [158]. Một số tỉnh cũng có phân bố tuổi mắc > 15 tuổi cao như, tỉnh như Tiền Giang (nhóm trên 15 tuổi chiếm 35,7%), Đồng Nai (nhóm trên 16 tuổi chiếm 47,43%), tương tự như kết quả của chúng tôi [164]. Theo báo cáo của Viện Pasteur Thành phố Hồ Chí Minh thì tỷ lệ mắc SXHD ở người lớn liên tục gia tăng từ sau năm 2012 đến nay. Năm 2016, SXHD trong khu vực phía Nam ở người lớn chiếm 42%, tăng so với năm 2012 là 10,5% nhưng có sự khác biệt lớn về mô hình mắc bệnh SXHD theo tuổi giữa các tỉnh miền Đông Nam Bộ và các tỉnh miền Tây Nam Bộ. Tại các tỉnh miền Tây Nam Bộ thì tỷ lệ mắc bệnh ở trẻ em chiếm tỷ lệ cao hơn [167], [168]. Hiện nay vẫn chưa lý giải được sự khác biệt về mô hình mắc SXHD theo nhóm tuổi ở 2 vùng của khu vực phía Nam và cần có thêm các nghiên cứu để lý giải vấn đề này.

4.2.3.2. Kết quả phân lập vi rút Dengue tại Tây Nguyên, 2009-2018

Nghiên cứu của tác giả Đỗ Quang Hà và cộng sự năm 2000 về sự lan truyền của các type virus Dengue gây dịch ở Việt Nam từ năm 1987 đến năm 1998 chủ yếu là type DEN-2, các năm đã xảy ra dịch là: năm 1987 (91,9%), năm 1990 (60,7%), năm 1994 (40%), năm 1997 (35,5%) [169]. Trong khi đó, virus DEN-1 xuất hiện từ năm 1987 tại thành phố Hồ Chí Minh và lan truyền ra 11 tỉnh ở miền Nam vào năm 1995. Virus type DEN-3 trong giai đoạn 1987-1994 lưu hành ở mức độ thấp. Từ năm 1998 hoạt động gây dịch của virus type DEN - 3 tăng lên là 77,8% và lan ra 15 tỉnh ở miền Nam và 28 tỉnh miền Bắc, 4 tỉnh ở miền Trung và 3 tỉnh Tây Nguyên [170], [171]. Theo báo cáo của chương trình phòng chống SXHD quốc gia, từ năm 2000- 2002 type DEN-4 chiếm ưu thế hơn, nhưng từ 2002-2010 type DEN-2 chiếm ưu thế hơn so với các type khác, từ năm 2010- 2017 DEN-1 và DEN-2 lại chiếm ưu thế và đang có sự gia tăng lưu hành của type DEN-3.

Tại Tây Nguyên DEN-1 xuất hiện dai dẳng từ vụ dịch năm 1998 đến nay, DEN-3 là nguyên nhân chính gây dịch năm 1998 (n=33, 82,5%) [172]. DEN-2 xuất hiện vào năm 2001 và lưu hành đồng thời cùng DEN-1, gây dịch vào năm 2004 [173]. Đến năm 2012, lại ghi nhận DEN-3 ở tỉnh Gia Lai và Đắk Nông, cũng vào năm này DEN 4 bắt đầu có mặt tại Tây Nguyên (Đắk Lắk và Đắk Nông). Năm 2014 có sự xuất hiện của cả 4 type vi rút tại tỉnh Đắk Lắk và Đắk Nông, chiến ưu thế nhất là DEN-1 và DEN-2. Nhìn chung tại Tây Nguyên type vi rút chiếm ưu thế nhất là DEN-1 và DEN-2. Kết quả này khá phù hợp với dẫn liệu của Viện Pasteur Thành phố Hồ Chí Minh, tại các tỉnh thuộc khu vực phía Nam thì type DEN - 1 và DEN - 2 bắt đầu chiếm ưu thế rõ rệt so với các type virus khác từ năm 2002 đến 2011. Đến năm 2015 thì có sự xuất hiện của virus type DEN - 3 và DEN - 4 [167].

4.2.3.3. Phân bố véc tơ truyền bệnh

Dự phòng hoặc làm giảm sự lây truyền của virus Dengue phụ thuộc rất nhiều vào việc giám sát vectơ truyền bệnh. Giám sát vectơ nhằm xác định nguồn sinh sản chủ yếu của muỗi truyền bệnh, sự biến động của vectơ giúp đánh giá kết quả hoạt động phòng chống vectơ tại cộng đồng, hầu hết các nghiên cứu đều xác định sự xuất hiện của *Aedes aegypti* là chủ yếu (chiếm 88%), còn *Aedes albopictus* chỉ là thứ yếu (chiếm 12%) [174]. Ở Việt Nam, nghiên cứu về vectơ truyền bệnh SXHD đã được tiến hành trong nhiều năm bởi Đỗ Quang Hà, Vũ Sinh Nam, Trần Vinh Hiển và các tác giả khác [175], [176] đều xác định *Aedes aegypti* là vectơ chính trong các vụ dịch SXHD ở Việt Nam,

trong khi *Aedes albopictus* chỉ là vectơ chỉ chiếm tỷ lệ thấp. Tại Tây Nguyên, theo Hoàng Anh Vường (1983-1994), kết quả giám sát thường xuyên trong những năm có dịch tại thành phố Buôn Ma Thuột, chỉ thấy sự có mặt của muỗi *Aedes aegypti* [177]. Nghiên cứu của Đặng Tuấn Đạt, Vũ Đức Hương và Cs (1999) tại 10 điểm của 3 tỉnh Tây Nguyên (Kon Tum, Gia Lai, Đắk Lắk) cho thấy: có 8/10 điểm điều tra có sự hiện diện của muỗi *Aedes aegypti* [178]. Một nghiên cứu khác của Phan Duy Thanh, Đặng Tuấn Đạt và Cs (2000) cũng ghi nhận sự hiện diện của muỗi *Aedes aegypti*, với các chỉ số HI và BI tại 3 tỉnh Tây Nguyên đều cao vào những tháng mùa mưa [179]

Tương tự như vậy, nghiên cứu này cũng cho thấy sự có mặt của muỗi *Ae aegypti* ở các điểm giám sát của 4 tỉnh Tây Nguyên, không ghi nhận sự có mặt của *Aedes albopictus*. Trần Văn Tiến và Cs (2003) cho thấy muỗi *Aedes albopictus* lưu hành rộng rãi ở nhiều địa phương và các vùng dân cư khác nhau, nhất là khu vực ngoại thành, nơi có nhiều câu xanh bao phủ. Nghiên cứu tại Hà Nội năm 2017 của Vũ Trọng Dược, ghi nhận sự có mặt của cả 2 loài muỗi *Ae aegypti* và *Aedes albopictus* trong một số điểm dân cư khác nhau và tại các điểm dân cư không phải là ổ dịch SXHD chỉ số mật độ muỗi *Aedes albopictus* chiếm tỷ lệ cao hơn hẳn so với *Ae aegypti*, đặc biệt tại khu vực ngoại thành .

Ổ bọ gậy nguồn *Aedes aegypti* được xác định cụ thể tại mỗi địa phương có ý nghĩa quan trọng để đưa ra các biện pháp phòng, chống thích hợp. TheoWHO, nghiên cứu trong những năm 1972-1976 cho thấy có 17 loại DCCN khác nhau có thể là nơi đẻ trứng của muỗi *Aedes aegypti*. Theo Vũ Sinh Nam (2000) khi điều tra tại 4 quận nội thành Hà Nội có 6 loại DCCN được xác định là ổ bọ gậy của véc tơ truyền bệnh SXHD, trong đó 91,7% bọ gậy *Aedes aegypti* tập trung trong 3 loại dụng cụ lớn (phuy sắt, bể xi măng, chum vại). Tại 4 tỉnh Tây Nguyên đã ghi nhận đa dạng các loại DCCN là nơi đẻ trứng của muỗi *Aedes aegypti*, có sự khác nhau về tỷ lệ tập trung bọ gậy trong các loại DCCN, tại Kon Tum tỷ lệ tập trung bọ gậy cao nhất là trong DCPT (29,31%), tiếp theo là xô, thùng 19,3%) và chum vại (15,71%); Tại Tp. Pleiku cao nhất là trong chum vại (28,28%), kế đến là phuy (20,28 và DCPT (19,08%); tại thành phố Buôn Ma Thuột và thị xã Gia Nghĩa: DCPT có tỷ lệ tập trung BG cao nhất (33,12%; 33,14%), tiếp theo là chậu cảnh (20,09%; 25,11%) và phuy (14,465; 15,24%).

4.2.4. Một số đặc điểm nhiễm ký sinh trùng sốt rét ở cộng đồng dân cư vùng biên giới Tây Nguyên

4.2.4.1. Về tỷ lệ nhiễm ký sinh trùng sốt rét

Kết quả điều tra cắt ngang tại 4 thời điểm theo mùa trong năm 2017 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 mua khô 1,52%. Tỷ lệ có có ký sinh trùng sốt rét chung cả năm của toàn khu vực biên giới Tây Nguyên là 4,42%. Tỷ lệ này là khá cao so với các vùng sốt rét lưu hành nặng hiện nay và so với các vùng biên giới. Báo cáo tại Hội nghị PCSR các huyện biên giới Việt-Campuchia (2010) cho thấy số mác sốt rét ở các vùng biên giới vẫn còn rất cao. Theo báo cáo này cho thấy chỉ tính riêng 2 huyện Ea Soup và Buôn Đôn có đường biên giới với Campuchia thì trong các năm 2006-2009 số mắc sốt rét của 2 huyện này chiếm 21,49%, số KSTSR chiếm 30,94% trong tổng số toàn tỉnh Đắk Lắk. Nguyên nhân số mắc sốt rét cao ở các vùng biên giới là do dân giao lưu biên giới không kiểm soát được, kiến thức và hành vi tự bảo vệ của người dân vùng biên giới còn nhiều hạn chế, các biện pháp phòng chống sốt rét cho đối tượng giao lưu chưa thích hợp và chưa có hiệu quả [180].

Nghiên cứu tại các xã biên giới Việt - Campuchia năm 2010 cho thấy tỷ lệ nhiễm KSTSR ở đây là 4,22%, thấp hơn ở nghiên cứu này [181].

Nghiên cứu của Ron P. Marchand và cộng sự tại Khánh Phú - Khánh Hòa cũng cho thấy ngay tháng đầu tiên đến làm việc người di cư đã bị nhiễm sốt rét tại nơi đến, tỷ lệ nhiễm KSTSR của nhóm này là 1,2%, theo dõi 346 người: Có 1 bệnh nhân nhiễm 3 lần và 5 người nhiễm 2 lần. Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy diễn biến sốt rét của nhóm dân mới di cư đến cũng liên quan với quy luật mùa truyền bệnh tại xã [182].

Tại một số vùng biên giới TT-Huế một nghiên cứu tỷ lệ mắc sốt rét trên đối tượng giao lưu ở huyện Nam Đông và A Lưới năm 2009 cho thấy trong số 4204 người giao lưu đi khỏi huyện có 1038 người qua Lào và đi làm ăn xa chiếm tỷ lệ 24,69%, trong 3853 người đến có 659 người Lào đến. Sự di biến động và giao lưu quanh năm nhưng chủ yếu tập trung vào tháng 6-7 trong năm và cũng là thời điểm gia tăng bệnh sốt rét ở khu vực biên giới này. Tỷ lệ mắc sốt rét ở đối tượng giao lưu đi là 3,97%; trong khi đó đối tượng giao lưu đến tỷ lệ mắc thấp hơn 0,57%. Điều này cũng cho thấy nguy cơ mắc sốt rét khi sang

Lào với sự lưu hành cao và không có các biện pháp bảo vệ phòng chống sốt rét [183], [184].

Một khảo sát 2.721 bệnh nhân sốt rét của 3 xã biên giới Việt - Campuchia huyện Hướng Hóa (Thanh, Xy, Lao Bảo) trong 5 năm 2006-2010 cho thấy có 13,78% người phía Việt Nam mắc sốt rét có giao lưu qua biên giới và 7,35% là bệnh nhân người Lào. Số liệu điều tra cắt ngang trên 1.325 người dân tại 3 xã biên giới này cũng cho thấy tỷ lệ nhiễm ký sinh trùng sốt rét là 4,22%. Trong số 57 trường hợp nhiễm KSTSR có 19,30% là người Việt có sang Lào về, 26,32% là người Lào sang Việt [185].

Thực trạng này cũng xảy ra tại nhiều cộng đồng khác của các tỉnh có biến giới với Lào và Campuchia trong khu vực miền Trung-Tây Nguyên. Nhiều nghiên cứu khác tại miền Trung-Tây Nguyên cũng cho thấy mối liên quan của tỷ lệ mắc bệnh sốt rét cao với hoạt động giao lưu biên giới, đi rừng, ngủ rẫy mà không có các biện pháp bảo vệ cá nhân.

Kết quả phân tích bệnh nhân sốt rét tại 1 số nơi như xã Thanh (Quảng Trị) có 59,10%, xã Trà Don (Quảng Nam) có 40,08% và xã Ia O (Gia Lai) có 55,64% tổng số bệnh nhân sốt rét có liên quan đến ngủ lại qua đêm trong rừng, rẫy. Ngoài ra tại xã Thanh có đến 23,61% và xã Ia O có 7,46% tổng số bệnh nhân có giao lưu biên giới [186]. Điều tra Rupam Tripura cho thấy người dân có ngủ qua đêm trong rẫy, rừng mà không có màn có nguy cơ bị sốt rét cao hơn nhiều lần. Các nghiên cứu các tại Campuchia của Thriemer K cũng cho kết quả tương tự [187], [188].

Trong những năm qua, với những nổ lực của chương trình PCSR, việc áp dụng các biện pháp phòng chống sốt rét thích hợp tại các vùng sốt rét lưu hành đã góp phần làm tình hình sốt rét Việt Nam ổn định, có chiều hướng giảm dần qua các năm, đặc biệt số tử vong sốt rét ngày càng giảm. Theo thống kê của Viện Sốt rét -KST-CT Trung ương, năm 2010 cả nước Việt Nam số mắc bệnh sốt rét là 54.297 ca giảm thấp so với năm 2000 (293.016 ca), số tử vong sốt rét năm 2010 là 21 trường hợp so với 148 ca tử vong vào năm 2000. Tuy nhiên các biện pháp áp dụng cho người có di biến động như giao lưu biên giới, đi rừng, ngủ rẫy cũng như đối tượng di biến động dân là một trong những thách thức cho phòng chống sốt rét ở một số vùng [189].

Đối với những đối tượng này nguy cơ gia tăng sốt rét vẫn tiềm ẩn tại các vùng có sốt rét lưu hành và cả người ở vùng không có sốt rét lưu hành. Do hoạt động giao lưu biên giới, đi vào rừng dài ngày, hệ thống y tế không thể tiếp cận

được, không đủ khả năng phát hiện và quản lý bệnh nhân, trong khi đó mầm bệnh và vectơ lan truyền vẫn tồn tại, nên các biện pháp bảo vệ khó đảm bảo hiệu quả tuyệt đối bảo vệ cho các cộng đồng này.

Đây là một trong những khó khăn mà công tác phòng chống sốt rét đang phải tìm các giải pháp hiệu quả. Nhiều cộng đồng người dân tộc của các tỉnh Quảng Trị, Quảng Nam, Gia Lai, Kon Tum, Đắk Lak, Đắk Nông vẫn còn hoạt động giao lưu biên giới, đi rừng và ngủ lại trong rừng. Một số lớn người dân do nhiều khó khăn khác nhau nên đi vào rừng khai thác lâm thổ sản, chặt cây, tìm vàng.

Trong khi các biện pháp bảo vệ cho dân di biến động hết sức khó khăn vì các biện pháp phun hóa chất diệt muỗi chỉ thực hiện được cho nhà ở cố định trong làng, biện pháp tẩm màn cũng không phù hợp vì nhiều người không mang theo màn khi đi qua biên giới, vào rừng, biện pháp quản lý điều trị cũng rất khó thực hiện vì nên số mắc và số tử vong sốt rét ở dân ngủ rẫy chiếm tỷ lệ cao.

Kết quả điều tra 4 đợt của nghiên cứu này cho thấy trong tổng số 232 KSTSR chỉ có 54,31% nhiễm tại chỗ, có đến 45,69% nhiễm ở người Việt có giao lưu sang Campuchia về.

Một thống kê 5 năm (2006-2010) trong số 2721 bệnh nhân sốt rét của một số xã biên giới với Lào của tỉnh Quảng Trị cũng cho thấy có 13,78% người phía Việt Nam mắc sốt rét có giao lưu qua biên giới và 7,35% là bệnh nhân người Lào. Điều này cho thấy số nhiễm sốt rét rất cao ở đối tượng giao lưu biên giới và tính phức tạp của giao lưu tại các vùng biên giới này [89].

Kết quả nghiên cứu tại 1 số xã của huyện Hướng Hóa và 14 thôn của Lào giáp với Việt Nam cũng cho thấy 92% người Lào và 17% người Việt có qua lại biên giới trong 12 tháng vừa qua. 39% người Lào và 34% người Việt cho biết có người mắc sốt rét trong 12 tháng vừa qua [89].

Nghiên cứu của Nguyễn Võ Hinh về hình thái giao lưu và hành vi phòng chống sốt rét của dân tại huyện biên giới A Lưới, tỉnh Thừa Thiên Huế năm 2005-2007 cho thấy trong số người giao lưu đi của huyện A Lưới có 11,62% đi qua Lào, 71,36% người đi rừng ngủ qua đêm, 17,02%. Số người giao lưu đi chiếm 20,66% dân số huyện. Trong số người giao lưu đến có 6,44% người Lào sang, 5,12% người qua Lào trở về y tế thôn bản, 21,92% người đồng bằng ngủ qua đêm, 66,52% là công nhân xây dựng. Số người giao lưu đến chiếm 28,60% dân số huyện [190].

Bên cạnh sự lưu hành nặng của các xã biên giới, theo dõi số mắc sốt rét tại các xã này cho thấy, bệnh nhân mắc sốt rét có quy luật tăng từ tháng 6 đến tháng 11, tăng cao vào tháng 7 và tháng 10,11; giảm từ tháng 12 đến tháng 4 năm sau.

Các số liệu trên cho thấy tính chất giao lưu biên giới và một số hình thức khác rất phức tạp và phổ biến tại các huyện biên giới. Tình hình giao lưu này đã làm cho nguy cơ mắc sốt rét rất cao và khó kiểm soát tình hình sốt rét.

Tại những xã này, cho đến hiện nay giao thông đi lại không thuận lợi, nhất là tại các làng khu vực biên giới, điều kiện kinh tế của người dân còn nhiều khó khăn, người dân phải đi sang Campuchia kiếm sống; vào rừng, rẫy để khai thác lâm thổ sản, làm nương rẫy. Khi giao lưu biên giới, vào rừng, rẫy người dân phải ngủ lại nên nguy có nhiễm sốt rét là rất cao. Trong khi đó người dân thường không có biện pháp bảo vệ nào nên tỷ lệ mắc bệnh rất cao.

Những kết quả điều tra này cho thấy, người dân giao lưu biên giới, đi rừng ngủ trong rừng có nguy cơ mắc sốt rét cao hơn những đối tượng khác và các biện pháp PCSR thường quy cho thấy chưa có hiệu quả cũng như người dân chưa có ý thức cao về tự bảo vệ khi đi vào rừng, rẫy. Tỷ lệ nhiễm KSTSR ở các điều tra tại cộng đồng dân giao lưu biên giới cao hơn nhiều so với tỷ lệ nhiễm chung của khu vực MT-TN chỉ 0,93% (năm 2007) và 0,69% (năm 2008), 1,14% (năm 2010) và 0,90% (năm 2011) cũng như tại các cộng đồng dân sống cố định trong vùng sốt rét lưu hành [191]

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%. Trước những năm 1960, tại Miền Bắc loài *P. falciparum* lưu hành phổ biến, chiếm tỷ lệ khoảng 70-80%, sau những năm khống chế bệnh sốt rét (1962-1972) tỷ lệ *P. falciparum* đã thay đổi giảm xuống còn khoảng 50-60%. Cho đến nay, cơ cấu loài ký sinh trùng sốt rét có nhiều thay đổi trong đó *P. falciparum* có xu hướng giảm dần theo thời gian. Theo báo cáo tổng kết công tác phòng chống và loại trừ sốt rét trên toàn quốc năm 2017, ghi nhận có sự lưu hành của 4 loài ký sinh trùng sốt rét trong đó *P. falciparum* chiếm tỷ lệ 62,8%, *P. vivax* chiếm tỷ lệ 35,4%, *P. malariae* chiếm 0,2% và *P. ovale* chiếm 0,04% [192]. Tuy nhiên nghiên cứu của Hoàng Hà (Quảng Trị năm 2011) tại các xã biên giới thì cơ cấu KSTSR có khác biệt, cơ cấu loài *P.falciparum* thấp hơn chỉ chiếm 55%; trong khi đó *P.vivax* rất cao chiếm đến 42%, *PH 3%.* Về phía Lào thành phần loài *P.falciparum* là 57%, *P.vivax là 43%* [93]. Tại khu vực miền Trung-Tây

Nguyên, cơ cấu cũng thay đổi gần tiệm cận với tỷ lệ *P. falciparum* và *P. vivax* gần tương đương. Đây sẽ là trở ngại nghiêm trọng trong tiến trình loại trừ sốt rét tại Việt Nam [193].

Mặc dù, nghiên cứu đánh giá hiệu lực thuốc ưu tiên chloroquin điều trị sốt rét do *P. vivax* còn cao (> 95%), nhưng các bằng chứng tại các quốc gia láng giềng và trong khu vực Tây Thái Bình Dương đã biểu hiện kháng với tỷ lệ dao động từ 5-21% (Papua New Guinea, Campuchia, Indonesia, Thái Lan,..) điều này càng gây khó khăn trong loại trừ sốt rét và có thể kháng lan rộng ở Việt Nam - nơi có thời gian trên 60 năm sử dụng chloroquine [94].

4.2.4.2. Về phần loài, mật độ và tỷ lệ của muỗi Anopheles tại các điểm nghiên cứu

a, Về thành phần loài

Thành phần loài *Anopheles* ở các điểm nghiên cứu, các đợt điều tra với những kỹ thuật, phương pháp theo quy trình thường quy của Viện Sốt rét-KST-CT Trung ương (2011) [194] đã được thực hiện tương tự nhau tại cả bốn khu vực nghiên cứu trong năm 2017. Với tổng số muỗi thu thập được là 26.429 cá thể, bằng phương pháp phân loại hình thái, xác định các loài trong các phức hợp loài đồng hình, đã ghi nhận được sự có mặt của 21 loài thuộc giống *Anopheles* tại các điểm điều tra ở các khu vực nghiên cứu.

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. peditaeniatus* (15,97%).Trong tổng số 723 cá thể muỗi thuộc 2 nhóm loài *An. dirus* và *An.minimus* được định loại bằng kỹ thuật PCR. Những cá thể nhóm loài *An. dirus* thu thập từ các điểm ở Gia Lai, Đắk Lắk, Đắk Nông và Kon Tum đều có kết quả xác định là loài *An. dirus*, còn các cá thể trong nhóm loài *An. minimus* cũng thu thập được ở các điểm Gia Lai, Đắk Lắk, Đắk Nông và Kon Tum cho kết quả là loài *An. minimus*.

So với danh sách các loài muỗi *Anopheles* đã ghi nhận ở Tây Nguyên, thì ở ba khu vực nghiên cứu không phát hiện được các loài muỗi phân bố ở rừng sâu và núi cao; hầu hết chúng thuộc phân giống *Anopheles Meigen*, 1818 như: *An. aberrans Harrison & Scanlon, 1975; An. barbumbrosus Stricklandi & Chowdhury, 1927; An. bengalensis Puri, 1930; An. campestris Reid, 1962; An. gigas Giles, 1901; An. insulaeflorum (Swellengrebel & S. de graaf, 1920); An. interruptus Puri, 1929; An. monstrosus Nguyen, Tran, Nguyen & Vu, 1991; An. nigerrimus Giles, 1900; An. nitidus Harrison, Scanlon & Reid, 1973; An. palmatus (Rodenwaldt, 1926); An. sintonoides Ho, 1938; An. vietnamensis*và *An. baileyi Edwards, 1929*. Cũng thuộc phân giống này, chúng tôi không thu được mẫu loài *An. lesteri Baisas & Hu*, 1936; là loài chủ yếu phân bố ở ven biển (Trần Đức Hinh, 1996).

Ngoài ra, còn có một số loài muỗi thuộc phân giống*Cellia Theobald*, 1902 như cũng chưa ghi nhận được tại các điểm nghiên cứu của chúng tôi như: *An. pampanai Buttiker & Beales*, 1959 - một loài rất hiếm gặp ở Tây Nguyên; *An. culicifacies Giles*, 1901 - loài được đưa vào danh sách véc tơ nghi ngờ (Hồ Đình Trung, 2005); *An. indefinitus* (Ludlow, 1904) - loài muỗi phân bố chủ yếu ở vùng ven biển và vùng núi chỉ phát hiện ở Lâm Đồng; và *An. stephensi Liston*, 1901 - ở Tây Nguyên bắt gặp với mật độ rất thấp [83], thậm chí những năm sau này không còn phát hiện thấy ở MT-TN.

Theo báo cáo tại Hội nghị PCSR biên giới Việt-Campuchia (năm 2010), từ 2006-2008 tại các vùng biên giới Việt-Campuchia có sự hiện diện của 2 loài muỗi lan truyền sốt rét chính là *An.minimus* và *An.dirus*. Kết quả trong điều tra này thu thập được cả *An.minimus* và *An.dirus*. Có sự hiện diện của *An.dirus*cho thấy, thì tình hình sốt rét diễn biến sẽ rất phức tạp [83].

Một số điều tra muỗi sốt rét tại vùng biên giới Việt - Campuchia (Quảng Trị-2011) tại 3 xã Xy, Thanh, Thuận của huyện Hướng Hóa và 14 thôn của Lào giáp với 3 xã trên cho thấy về phía Việt Nam chỉ phát hiện *An.minimus*, phía Lào phát hiện cả *An.minimus và An.dirus* [88], [195].

b, Về mật độ muỗi

Tại mỗi điểm nghiên cứu, các véc tơ sốt rét được điều tra và thu thập ở 03 sinh cảnh: trong rừng, bìa rừng và trong làng. Tại 03 sinh cảnh này, tất cả các phương pháp điều tra muỗi đều được thực hiện ở những nơi gần gũi và có sự có mặt của con người. Kết quả cho thấy, đối với sinh cảnh trong rừng, mật độ của các véc tơ sốt rét ở bẫy đèn trong nhà cao hơn ngoài nhà, nhưng ngược

lại mật độ muỗi đốt người ở ngoài nhà lại cao hơn ở trong nhà, trong đó *An. dirus* có mật độ đốt người ngoài nhà cao nhất. Đối với sinh cảnh bìa rừng, mật độ của các véc tơ sốt rét ở bẫy đèn trong nhà cao hơn ngoài nhà, nhưng ngược lại mật độ muỗi đốt người ở ngoài nhà lại cao hơn ở trong nhà. Đối với sinh cảnh trong làng, chỉ phát hiện 03 loài véc tơ phụ và mật độ của các véc tơ sốt rét ở bẫy đèn cũng như mật độ véc tơ đốt người trong nhà và ngoài nhà khác nhau tùy từng loài véc tơ sốt rét.

Như vậy, tại cả 04 khu vực nghiên cứu, ở sinh cảnh trong rừng, mật độ muỗi đốt người ở ngoài nhà cao hơn ở trong nhà, trong đó *An. dirus* có mật độ đốt người ngoài nhà cao nhất. Sự có mặt và mật độ của các véc tơ sốt rét giảm dần ở các sinh cảnh bìa rừng và đến trong làng.

c, Về tỷ lệ muỗi nhiễm KSTSR

Kết quả thử nghiệm ELISA cho thấy, các véc tơ phụ *An. aconitus, an. Jeyporiensis, An. maculatus* và *An. harrisoni* chưa phát hiện nhiễm với KSTSR; trong khi đó, hai véc tơ sốt rét chính là *An. dirus và An. minimus* đều dương tính ELISA với với cả 02 loài KSTSR là P. *falciparum* và *P. vivax*.

Các nghiên cứu trước đây cho thấy ở khu vực Tây Nguyên, tỷ lệ nhiễm KSTSR của *An. minimus* là 2,19% và của *An. dirus* là 3,26%, tỷ lệ nhiễm của *An. dirus* là 2,24% [196]. Như vậy các kết quả trong nghiên cứu này, 2 loài *An. minimus* và *An. dirus* vẫn là 02 loài có vai trò truyền bệnh sốt rét quan trọng ở khu vực MT-TN. Tuy nhiên, theo kết quả nghiên cứu này cho thấy hiện nay tỷ lệ *An. minimus* nhiễm KSTSR cao hơn *An. dirus*.

4.3. PHÂN TÍCH ẢNH HƯỞNG CỦA NHIỆT ĐỘ TỚI BỆNH DỊCH KHU VỰC BIÊN GIỚI TÂY NGUYÊN

4.3.1. Nhiệt độ và sức khỏe cộng đồng dân cư khu vực biên giới Tây Nguyên

Qua bảng tóm tắt kết quả chạy phương trình hồi quy bội cho thấy nhiệt độ: gồm Tx, Tmax và Tmin trong tương tác với các yếu tố khí hậu thủy văn khác trong môi trường đã có những tác động tới sức khỏe cộng đồng tại các khu vực nghiên cứu.

Tại Gia Lai, phương trình hồi quy bội được phương pháp stepwise ước lượng cho thấy Tmax có tác động đến tỷ suất khám ngoại trú/10.000 dân, tổng số khám đối tượng trên > 60 tuổi và tổng số khám đối tượng nữ. Tuy nhiên mối liên hệ tuyến tính của yếu tố này chỉ giải thích được dưới 20% sự biến thiên số

hám nói chung và theo tuổi giới tại khu vực này. Và mối tương quan này cũng chỉ ở mức độ trung bình, yếu. Bên cạnh đó, tại Gia Lai, Tx cũng có tương quan với tỷ lệ khám tai nạn thương tích, tuy nhiên đây cũng chỉ là mối tương quan yếu, và giải thích được một tỷ lệ khá thấp sự biến thiên của tỷ lệ khám tai nạn thương tích trong khu vực. Điều này cho thấy bên cạnh yếu tố khí hậu thủy văn, sẽ còn nhiều yếu tố xung quanh tác động đến tỷ lệ khám hay số khám của các bệnh nói trên, trong đó bao gồm điều kiện kinh tế xã hội, trình độ học vấn, nghề nghiệp, hay yếu tố văn hóa xã hội tại cộng đồng sinh sống. Ngoài ra, với tỷ lệ tai nạn thương tích, khi nhiệt độ chỉ là yếu tố giải thích được hơn 6% sự biến động tỷ lệ khám này, cho thấy, tại Việt Nam, tỷ lệ tai nạn giao thông hiện nay không chỉ ảnh hưởng bởi yếu tố thời tiết, mà còn những yếu tố khác tác động như chất lượng hệ thống giao thông công cộng, ý thức của người tham gia điều khiển giao thông, chất lượng phương tiện sử dụng,… mới là những yếu tố cần cải thiện trước tiên, bên cạnh việc yếu tố môi trường, khí hậu để làm giảm tỷ lệ khám do vấn đề này.

Bên cạnh đó, tại 3 tỉnh còn lại, nhiệt độ cũng được ghi nhận có tương quan với hai bệnh phổ biến nhất ở trẻ dưới 5 tuổi. Tại Đắk Lắk, Tmin và số ngày mưa trong tuần là hai yếu tố còn lại sau khi chạy mô hình có tác động đến tổng số khám bệnh nhiễm trùng đường hô hấp ở trẻ < 5 tuổi, và mô hình này, sự biến thiên của nhiệt độ thấp nhất có tác động mạnh nhất đến tổng số khám này. Trong khi đó, tại Đắk Nông, đã có sự tương tác của nhiều yếu tố tác động đến tổng số khám bệnh tiêu chảy ở trẻ < 5 tuổi bao gồm nhiệt độ. Tuy nhiên, trong mô hình tại Đắk Nông, yếu tố nhiệt độ chỉ là một trong các yếu tố tương tác trong môi trường, chứ không phải là yếu tố tác động mạnh nhất đến tổng số khám này.

Kết quả tại nghiên cứu về mối tương quan giữa nhiệt độ và các bệnh tại cộng đồng này cũng khá tương đồng với nhiều nghiên cứu trên thế giới về sự tương quan giữa nhiệt độ và sức khỏe của các nhóm tuổi, giới khác nhau và cũng như số khám chung các nhóm bệnh nói trên.

Nhiều nghiên cứu cho thấy nhóm đối tượng dễ bị tổn thương bởi tác động của biến đổi khí hậu, đặc biệt là sự tăng lên của nhiệt độ và các đợt sóng nhiệt bao gồm trẻ em, người lớn tuổi và phụ nữ [197], [198], [199], [200]. Do đó sự biến động của nhiệt độ sẽ là tác động tới sự các vấn đề sức khỏe liên quan đến những nhóm đối tượng này.

Đối với từng nhóm bệnh riêng lẻ, trước hết có thể thấy tiêu chảy là một trong những bệnh được chứng minh có liên quan tới sự biến thiên của nhiệt độ. Nghiên cứu tại Thượng Hải, Trung Quốc cho thấy có mối tương quan có ý nghĩa thống kê giữa nhiệt độ và số lượng bệnh nhân vào khám do bệnh truyền nhiễm. Khi nhiệt độ tăng 1°C sẽ làm tăng 2,68% (95% CI: 1.83%, 3.52%). Trong nghiên cứu này, các tác giả cũng ghi nhận sự tác động của Tmax cũng như Tmin là tương đương với tác động của Tx lên sự gia tăng nguy cơ mắc các bệnh truyền nhiễm [201]. Một nghiên cứu khác trên trẻ em Peru cũng cho thấy khi nhiệt độ tăng lên 1°C cũng làm gia tăng nguy cơ mắc truyền nhiễm (bệnh tiêu chảy nặng) ở trẻ em lên 8% [202].

Tại sub-Saharan Africa, tỷ lệ bệnh truyền nhiễm ở trẻ em nhỏ hơn 3 tuổi cũng tăng lên khi có sự gia tăng Tx tháng [203]. Sự gia tăng nhiệt độ không những được ghi nhận có liên quan đến tỷ lệ khám bệnh truyền nhiễm nói chung, mà nhiều nghiên cứu trên thế giới cũng cho thấy sự gia tăng nhiệt độ là yếu tố thuận lợi cho sự gia tăng các tác nhân khác nhau của bệnh tiêu chảy như lỵ. Hai nghiên cứu ở Trung Quốc cho thấy khi Tmax tăng 1°C sẽ làm tăng tỷ lệ mắc bệnh lỵ lên 11% tỷ lệ bệnh lỵ Tế Nam và 16% tại Bảo An, Trung Quốcvà khi Tmin tăng 1°C thì tỷ lệ bệnh bệnh lỵ tại hai thành phố này là 12% và 14%, tương ứng [204], [205]. Ngoài ra, nhiệt độ cũng là yếu tố gây gia tăng các ca bệnh tả [206], hay thương hàn [207].

Bên cạnh đó, các bệnh không lây nhiễm cũng là một trong những nhóm bệnh chịu tác động của sự thay đổi nhiệt độ môi trường được ghi nhận tại một trong các khu vực nghiên cứu. Tim mạch là nhóm bệnh đứng đầu trong các bệnh không lây nhiễm, và là nhóm bệnh được ghi nhận trong nhiều nghiên cứu về tương quan với nhiệt độ. Nhiệt độ tác động trực tiếp tới tỷ lệ mắc và tử vong của các bệnh tim mạch [208]. Nghiên cứu tại Bắc Kinh, Trung Quốc cho thấy nhiệt độ nóng hay lạnh đều có làm tăng nguy cơ mắc và tử vong do bệnh tim mạch. Trong đó người cao tuổi và nữ giới là nhóm nhạy cảm hơn người trẻ và nam giới trước tác động của sự biến thiên nhiệt độ [209]. Các tác giả tại Mỹ cũng nhận định nhồi máu cơ tim là một trong những bệnh chịu tác động lớn của thời tiết nóng ở cả thành phố có khí hậu lạnh hay khí hậu nóng [210]. Một nghiên cứu tại Thái Nguyên Việt Nam đã đưa ra những bằng chứng cho có Mối tương quan giữa nhiệt độ và các bệnh tim mạch. Khi chia nhiệt độ theo ngưỡng trên và dưới 26°C, nghiên cứu cho thấy nhiệt độ bắt đầu tác động đến tỷ lệ nhập viện do bệnh tim mạch ở RR = 1,17 (95% CI: 0.90–1.52) và được ước tính khi

tăng 1°C so với ngưỡng là 26°C [54]. Bên cạnh đó, nhiệt độ cao cũng làm tăng nồng độ ozone và các chất ô nhiễm khác trong không khí qua đó khiến các bệnh tim mạch trầm trọng hơn [211].

Ngoài ra, mặc dù có nhiều nguyên nhân gây gia tăng tai nạn thương tích tuy nhiên tại Gia Lai đã ghi nhận được yếu tố nhiệt độ cũng là một tác nhân gây tăng tỷ lệ khám tai nạn thương tích/100.000 dân. Tuy nhiên, nhiệt độ cũng chỉ giải thích một tỷ lệ khá nhỏ sự gia tăng tỷ lệ này, do còn nhiều nguyên nhân khác tác động đến tỷ lệ này, ngoài ra theo phân loại bệnh tai nạn thương tích có nhiều loại hình khác nhau như đuối nước, tai nạn giao thông, hóc dị vật… với nhiều yếu tố tác động đến các loại hình tai nạn thương tích khác nhau. Tại khu vực Gia Lai là khu vực chịu tác động nặng nề của hạn hán, mặc dù như đã phân tích ở trên, Gia Lai thuộc một trong những tỉnh có khả năng đáp ứng tốt với biến đổi khí hậu, tuy nhiên sự ghi nhận về tác động của nhiệt độ tại khu vực này lại rất hạn chế. Nguyên nhân có thể do nghiên cứu sử dụng các thông số thời tiết tại trạm khí tượng đo nhiệt độ môi trường xung quanh chứ không phải đo nhiệt độ mà cá nhân tiếp xúc, và sự khác biệt giữa nhiệt độ bên trong và bên ngoài nhà cũng có thể là yếu tố gây ra sự sai số trong nghiên cứu. Thứ hai, các số liệu về tỷ lệ khám bệnh được thu thập từ các trạm y tế và bệnh viện huyện, chứ chưa tính đến số liệu khám bệnh viện tuyến tỉnh nên chưa phản ánh hết số khám đặc trưng trong huyện. Ngoài ra, có rất nhiều yếu tố tương tác bên cạnh yếu tố môi trường tác động đến sức khỏe con người, trong khi đưa vào mô hình, nghiên cứu đã không tính đến các yếu tố này như điều kiện kinh tế xã hội, cơ sở hạ tầng, khả năng tiếp cận các trạm y tế trong huyện nên cũng có thể dẫn đến những sai số trong phân tích. Một yếu tố nữa cũng tác động đến sự tương tác giữa nhiệt độ và mô hình bệnh tật đó chính là ozone, lại không được tính đến trong nghiên cứu này. Ozone là yếu tố tiềm ẩn trong các mối quan hệ giữa Tx, Tmax tới các vấn đề sức khỏe con người, nếu không kiểm soát và loại trừ yếu tố này trong phân tích cũng sẽ ảnh hưởng đến kết quả thu được, nhất là trong trường hợp phân tích với nhiệt độ cao.

4.3.2. Mối liên quan giữa yếu tố nhiệt độ và một số bệnh truyền nhiễm hay gặp ở khu vực biên giới Tây Nguyên

4.3.2.1. Bệnh sốt rét

Bệnh sốt rét gây tử vong trên toàn cầu, là bệnh lan truyền qua đường véc tơ quan trọng nhất. Bệnh lan truyền bởi muỗi *Anopheles*. Các yếu tố khí hậu có tác động rõ ràng tới sự lan truyền bệnh và phân vùng hoạt động địa lý của bệnh

sốt rét. Sốt rét là một trong các bệnh chịu ảnh hưởng gián tiếp của BĐKH thông qua sự thay đổi của véc tơ truyền bệnh là muỗi truyền. Các nghiên cứu trước đó cho thấy sự thay đổi của khí hậu ảnh hưởng đến sự phát triển của muỗi. Tại Việt Nam bệnh sốt rét lan truyền chủ yếu ở miền Trung và miền Nam và tỷ lệ mắc cao ở vùng rừng núi, bìa rừng, đây là những nơi có điều kiện khí hậu thời tiết, điều kiện kinh tế xã hội và môi trường cho sự phát triển của muỗi truyền sốt rét.

Tại tỉnh Gia Lai, bệnh sốt rét có mối tương quan thuận chiều với yếu tố nhiệt độ và chỉ số Oni. Khi nhiệt độ hay chỉ số oni tăng thêm 1 đơn vị thì tỷ lệ mắc sốt rét có nguy cơ tăng thêm tương ứng là 4,6/100.000 dân và 33,3/100.000 dân. Tuy nhiên các mối tương quan giữa các yếu tố trên với bệnh sốt rét chỉ ở mức độ yếu nên khi đưa vào mô hình chỉ còn có yếu tố nhiệt độ nhỏ nhất (thuận chiều) và yếu tố thời gian (nghịch chiều) ảnh hưởng và giải thích khoảng 30,5% sự biến thiên của bệnh. Như vậy nếu các yếu tố khác hằng định thì mặc dù có sự tăng lên của yếu tố nhiệt độ thấp nhất thì bệnh sốt rét tại khu vực này vẫn có xu hướng giảm xuống so với chu kỳ 2003-2013.

Tại Đắk Lắk, bệnh sốt rét có mối tương quan thuận chiều với yếu tố nhiệt độ (trung bình, thấp nhất và cao nhất) và chỉ số Oni. Khi nhiệt độ hay chỉ số Oni tăng thêm 1 đơn vị thì tỷ lệ mắc sốt rét có nguy cơ tăng thêm tương ứng là 18,6/100.000 dân và 97,5/100.000 dân. Khi đưa vào phân tích hồi quy tuyến tính thì các yếu tố còn lại trong mô hình ảnh hưởng đến tỷ lệ mắc sốt rét tại Đắk Lắk bao gồm chỉ số ONI tháng trước, nhiệt độ thấp nhất tháng trước (thuận chiều) và yếu tố thời gian (nghịch chiều) ảnh hưởng và giải thích tới 56,1% sự biến thiên của bệnh sốt rét tại đây. Theo kịch bản BĐKH tại khu vực này khi nhiệt độ tăng lên, nhiều hiện tượng nóng bất thường của tháng trước đó gia tăng thì bệnh sốt rét tại khu vực này có xu hướng tăng lên.

Tại Đắk Nông, yếu tố nhiệt độ có mối tương quan thuận chiều và chỉ số oni mối tương quan thuận chiều có ý nghĩa thống kê với tỷ lệ mắc bệnh sốt rét. Khi chỉ số này thay đổi 1 đơn vị, thì tỷ lệ mắc sốt rét tăng/giảm tương ứng là 1,4/100.000 dân và 86,3/100.000 dân. Khi phân tích hồi quy tuyến tính thì mô hình có các yếu tố nhiệt độ trung bình của tháng trước có liên quan đến tỷ lệ mắc SR tại tỉnh theo hướng thuận chiều, trong khi đó ảnh hưởng của yếu tố thời gian theo hướng nghịch chiều. Sự biến thiên của các yếu tố này có thể giải thích khoảng 59,6% sự biến thiên của bệnh SR. Theo kịch bản BĐKH tại khu vực này khi nhiệt độ của tháng trước đó gia tăng thì bệnh sốt rét tại khu vực này có

xu hướng giảm đi. Nghĩa là vào thời điểm thời tiết nóng ẩm, mưa nhiều là điều kiện phát triển của muỗi gây bệnh sốt rét và nguy cơ làm gia tăng ca bệnh.

Những nghiên cứu trước cho thấy nhiệt độ ảnh hưởng tới cả tốc độ phát triển của kí sinh trùng sốt rét trong cơ thể muỗi lẫn tốc độ phát triển của số lượng muỗi, làm tăng khả năng tái sinh sản của muỗi, kéo dài mùa sinh sản và làm muỗi đốt thường xuyên hơn. Tại các khu vực nghiên cứu, những năm có số mắc và tử vong do sốt rét cao là các năm 2009 - 2010 (Đắk Lắk). Đây là năm có xảy ra hiện tượng El Nino nhiệt độ tăng cao bất thường, nó khá phù hợp với việc giải thích mối tương quan chặt chẽ giữa chỉ số Oni hay nhiệt độ lớn nhất với bệnh sốt rét tại các khu vực từ BTB đến NTB.

4.3.2.2. Bệnh sốt xuất huyết

SXH là bệnh truyền qua véc tơ có chịu ảnh hưởng khá rõ ràng từ sự thay đổi của thời tiết, khí hậu. Sự phát triển của muỗi quyết định khả năng truyền bệnh và dẫn tới sự thay đổi của bệnh. Sự thay đổi của các yếu tố khí hậu căn bản có ảnh hưởng mạnh tới véc tơ và tác nhân gây bệnh qua đường véc tơ. Nhiệt độ biến đổi bất thường tác động tới sự phát triển của các véc tơ truyền bệnh, đến sự tái sinh sản, tập quán và sự biến động số lượng của quần thể véc tơ. Nhiệt độ tương tác với độ ẩm ảnh hưởng tới sự tồn tại của véc tơ, do đó ảnh hưởng tới năng lực của véc tơ. Bên cạnh đó nhiệt độ cũng ảnh hưởng tới sự phát triển của mầm bệnh trong véc tơ. Tổng lượng mưa và mùa mưa tại một khu vực cũng ảnh hưởng mạnh tới khả năng sinh sản của muỗi và các véc tơ khác - những loài đang trong giai đoạn sinh trưởng dưới nước. Với những bệnh lan truyền qua véc tơ và động vật, sự biến động về khí hậu có thể ảnh hưởng tới sự phân bố và khả năng sinh sản cao của các vật chủ có xương sống, điều đó có thể dẫn tới sự ảnh hưởng sự phân bố của các véc tơ truyền bệnh và sự lan truyền của bệnh dịch [212].

Tại Gia Lai, bệnh SXH có mối tương quan theo hướng thuận chiều với các yếu tố nhiệt độ (trung bình, thấp nhất) ở mức độ trung bình và chặt chẽ. Sự biến thiên của các yếu tố này giải thích lần lượt khoảng 6%, 9% sự biến thiên của bệnh SXH tại đây. Mô hình tính toán cho thấy chỉ có yếu tố thời gian, số ngày nắng nóng (nghịch chiều) và nhiệt độ thấp nhất tháng trước đó (theo hướng thuận chiều) có ảnh hưởng đến tỷ lệ mắc SXH tại đây. Tuy nhiên mức độ ảnh hưởng là khá thấp (19,7%). Mô hình cuối cùng được chọn bao gồm các yếu tố nhiệt độ thấp nhất tháng trước, nhiệt độ cao nhất tháng này, độ ẩm tương

đối thấp nhất, thời gian, mưa lớn, số ngày mưa có thể giải thích tới 42,8% sự biến thiên của tỷ lệ mắc SXH.

Tại Đắk Lắk: Bệnh SXH tại có mối tương quan nghịch chiều với chỉ số ONI ở mức độ trung bình. Sự thay đổi của yếu tố trên làm thay đổi tỷ lệ mắc SXH tại đây tương ứng là 8 7%. Yếu tố nhiệt độ (trung bình và thấp nhất) có mối tương quan thuận chiều mức độ trung bình với tỷ lệ mắc SXH tại đây ở mức có ý nghĩa thống kê với $p<0,05$. Sự biến thiên của yếu tố nhiệt độ tại khu vực có thể giải thích khoảng 4 - 7% sự biến thiên của tỷ lệ mắc SXH tại khu vực này.

Khi đưa vào mô hình phân tích cho thấy, tại tỉnh Đắk Lắk các yếu tố trong mô hình bao gồm: các yếu tố thời gian, lượng mưa tháng hiện tại và chỉ số Oni hiện tại (nghịch chiều), độ ẩm tương đối trung bình, lượng mưa tháng, mưa lớn, số giờ chiếu sáng và chỉ số Oni của tháng trước. Sự biến thiên của các yếu tố này giải thích khoảng 40,4% sự biến thiên của bệnh.

Tương tự như vậy, các nhóm yếu tố được đưa vào mô hình ước tính bệnh SXH tại khu vực gồm các yếu tố lượng mưa tháng trước, số ngày nắng nóng tháng hiện tại, độ ẩm tương đối thấp nhất và chỉ số Oni hiện tại (theo hướng nghịch chiều), các yếu tố số ngày mưa tháng trước, số giờ chiếu sáng tháng trước và chỉ số oni tháng trước (theo hướng thuận chiều). Sự biến thiên của các yếu tố trên giải thích tới 51,8% sự biến thiên của tỷ lệ mắc SXH.

Tại Đắk Nông: Bệnh SXH tại có mối tương quan nghịch chiều với các yếu tố số giờ chiếu sáng và chỉ số Oni. Khi các yếu tố trên tăng hay giảm đi 9% (Oni). Bệnh SXH tại đây có mối tương quan thuận chiều với các yếu tố lượng mưa/mưa lớn/số ngày mưa, độ ẩm tương đối trung bình/thấp nhất, nhiệt độ thấp nhất và có mối tương quan nghịch chiều mức độ trung bình với các yếu tố nhiệt độ lớn nhất, số giờ chiếu sáng và số ngày nắng nóng. Mối tương quan đều ở mức độ trung bình và khá chặt chẽ ($r = 0,4 - 0,7$), nhất là các yếu tố lượng mưa và số ngày mưa ($r=0,7$). Khi các yếu tố trên tăng hay giảm đi 1 đơn vị thì có thể làm tăng hay giảm tỷ lệ mắc SXH tại đây lần lượt là 4%(Tmin), 12% (Tmax) và 22% (Hotday). Điều này là phù hợp với đặc điểm khí hậu ở khu vực này và tính mùa của bệnh SXH, tăng vào mùa mưa nhiều, độ ẩm cao, số giờ chiếu sáng giảm.

Trên toàn khu vực, các yếu tố bao gồm số ngày mưa của tháng trước, chỉ số Oni của tháng này là các yếu tố ảnh hưởng đến số mắc SXH với mức ý nghĩa thống kê $p<0,05$. Sự biến thiên của 2 yếu tố trên giải thích khoảng 23,2%

sự biến thiên của tỷ lệ mắc SXH. Sự biến thiên của các yếu tố tổng lượng mưa trong tháng này và tháng trước, số ngày mưa của tháng trước, nhiệt độ thấp nhất, độ ẩm tương đối thấp nhất của tháng giải thích khoảng 66,2% sự biến thiên của tỷ lệ mắc SXH tại khu vực. Chiều hướng khí hậu tại khu vực này cho thấy, sự thay đổi của các yếu tố nhiệt độ, lượng mưa, độ ẩm hay các hiện tượng khí hậu cực đoan như hiện tượng ENSO đều là điều kiện thuận lợi cho sự phát triển của các vect tơ truyền bệnh từ đó làm gia tăng tỷ lệ mắc SXH tại đây như những nghiên cứu trước đó đã đề cập đến.

Bên cạnh các yếu tố kinh tế, xã hội, các yếu tố về sự biến đổi thời tiết có sự tác động và ảnh hưởng nhất định tới chiều hướng phát triển của bệnh. Tại các khu vực nghiên cứu cho cho thấy một xu hướng chung là SXH có mối tương quan thuận chiều với các yếu tố chính bao gồm lượng mưa, số ngày mưa, mưa lớn, độ ẩm tương đối trung bình và thấp nhất, nhiệt độ trung bình và có mối tương quan nghịch chiều với các yếu tố bao gồm số giờ chiếu sáng và chỉ số oni/ngày nắng nóng ở mức độ khá chặt chẽ (r = 0,4 - 0,7).

Bệnh sốt xuất huyết hiện nay có nguy cơ tăng cao, ở cả miền Bắc và miền Nam. Kết quả nghiên cứu này khá đồng nhất với các nghiên cứu trước đó ở cả khu vực miền Bắc, Tây Nguyên và miền Nam. Ở miền Bắc, tại Hà Nội, nghiên cứu của tác giả Đỗ Thị Thanh Toàn và cộng sự từ năm 2002 đến năm 2009 cho thấy có sự liên quan giữa sự tỷ lệ mắc SD/SXH và nhiệt độ, lượng mưa, và độ ẩm hàng năm. Đồng thời khi phân tích chu kì mắc SD/SXH hàng năm và các biến đổi khí hậu, nghiên cứu cũng cho thấy tỷ lệ mắc SD/SXH tăng cao sau khi có sự thay đổi về nhiệt độ, lượng mưa, áp suất hơi nước và độ ẩm tương đối với độ trễ về thời gian là 9,37 ± 0,02 (sai số chuẩn), 8,71 ± 0,02, 10,29 ± 0,03 và 18,05 ± 0,24 tuần tương ứng [213]. Sự liên quan của nguy cơ mắc bệnh SD/SXH và lượng mưa cũng được tìm thấy tại Hải Phòng. Lê Thị Thanh Xuân và cộng sự tìm thấy trong khoảng thời gian từ năm 2008 đến năm 2012, tỷ lệ mắc SD/SXH tăng có mối liên quan mật thiết với những tháng có lượng mưa tăng (RR=1,06; 95% CI 1,00-1,13 mỗi 50 mm lượng mưa tăng), và những tháng có độ ẩm cao hơn (RR=1,05; 95% CI 1,02-1,08 mỗi 1% độ ẩm tăng). Tại Đắc Lắc, một nghiên cứu từ năm 2004 đến năm 2008 cho thấy nguy cơ mắc SD/SXH tăng khi nhiệt độ tăng (RR: 1,39; 95% CI: 1,25 - 1,55 khi tăng 2°C), độ ẩm cao (RR: 1,59; 95% CI: 1,51 - 1,67 khi độ ẩm tăng 5%) và lượng mưa tăng (RR: 1,13; 95% CI: 1,21 - 1,74 khi lượng mưa tăng 50 mm), đồng thời nguy cơ mắc bệnh cũng giảm khi thời gian chiếu sáng mặt trời tăng (RR:

0,76; 95% CI: 0,73 - 0,79 khi tăng 50 giờ chiếu sáng) [214]. Nghiên cứu của Đặng Ngọc Chánh và cộng sự tại Bến Tre năm 2011 cũng cho thấy nguy cơ mắc bệnh SXH tăng lên khi nhiệt độ năm 2010 tăng cao hơn năm 2005 là 0,4oC, số lượng véc tơ cũng ra tăng vào mùa mưa (r = 0,67). Đồng thời nghiên cứu cũng cho thấy sự thay đổi về lượng mưa có mối liên quan mạnh mẽ với sự gia tăng số lượng véc tơ truyền bệnh SXH (r=0,89) [215].

Trong điều kiện không thay đổi các yếu tố khác liên quan đến sự gia tăng của SXH thì theo xu hướng của kịch bản BĐKH tại các khu vực trên, xu hướng gia tăng bệnh SXH tại các khu vực trên là rất lớn. Nhất là những năm có hiện tượng thời tiết bất thường như nắng nóng và mưa nhiều thì bệnh SXH càng gia tăng.

4.4. KHẢ NĂNG ĐÁP ỨNG HOẠT ĐỘNG CHĂM SÓC SỨC KHỎE CỦA TRẠM Y TẾ XÃ KHU VỰC BIÊN GIỚI TÂY NGUYÊN

4.4.1. Đặc điểm nguồn nhân lực y tế cơ sở khu vực biên giới Tây Nguyên

Nhân viên y tế thôn, bản có tầm quan trọng trong việc thực hiện công tác CSSKBĐ tại cơ sở. Y tế thôn, bản có chức năng tham gia các hoạt động CSSKBĐ tại thôn, bản với các nhiệm vụ như: Tuyên truyền, GDSK tại cộng đồng. Tham gia thực hiện các hoạt động chuyên môn về y tế; CSSKBMTE và KHHGĐ; sơ cứu ban đầu và chăm sóc bệnh thông thường; tham gia thực hiện các chương trình y tế tại thôn, bản; tham gia giao ban định kỳ với trạm y tế; tham gia các khoá đào tạo, tập huấn, bồi dưỡng về chuyên môn do cơ quan y tế cấp trên tổ chức và tự học tập để nâng cao trình độ; quản lý và sử dụng hiệu quả túi y tế thôn, bản; thực hiện ghi chép, báo cáo kịp thời, đầy đủ theo quy định,... Chính vì vậy những thôn bản còn có khó khăn về công tác CSSKBMTE cần bố trí 01 cô đỡ thôn bản (NVYT thôn bản làm công tác CSSKBMTE). Tuy nhiên khi tiến hành nghiên cứu, chúng tôi thấy vẫn còn thôn bản vẫn chưa có NVYT. Tỷ lệ thôn bản có nhân viên Y tế thôn bản hoạt động, chiếm tỷ lệ 96,15%. Kon Tum và Đắk Lắk có tỷ lệ y tế thôn bản hoạt động cao nhất trong số các tỉnh Tây Nguyên (lần lượt là 100% và 98,25%).

Tất cả 28 xã biên giới đều có TYT, trong đó 26 TYT (92,86%) đã có bác sĩ công tác tại trạm; 21 TYT (75,00%) ở 3 tỉnh (Kon Tum, Đắk Lắk, Đắk Nông) có hoạt động KHQDY thường xuyên tại TYT. Với phương thức hoạt động là TYT dành riêng cho quân y đồn biên phòng 1 gian phòng làm việc; đồn biên phòng đứng chân trên địa bàn xã cử 1 đ/c YS đến làm việc tại TYT xã 3 ngày/tuần. Nhiệm vụ của quân YS làm việc tại TYT gồm: khám bệnh, cấp phát

thuốc miễn phí cho nhân dân đến KCB tại TYT (nguồn thuốc từ chương trình KHQDY do Ban quân y Biên phòng Tỉnh cấp; do y tế địa phương cấp và từ các nguồn khác do quân y biên phòng khai thác được), ngoài ra còn tham gia các hoạt động dự phòng, dân số/KHHGĐ,… của TYT như: ngày tiêm chủng mở rộng (TCMR) cho trẻ em, phòng chống dịch, truyền thông về dân số/KHHGĐ, vệ sinh môi trường và các chương trình y tế khác của xã. Riêng tỉnh Gia Lai, tại 7 TYT xã biên giới không tổ chức hoạt động KHQDY tại TYT theo phương thức trên. Bộ tư lệnh bộ đội Biên phòng cho tổ chức 3 Phòng khám quân dân y tại 3 điểm dân cư sát đường biên, cách xa TYT xã từ 15 – 20km, có 1 quân YS làm việc tại phòng khám để khám bệnh, cấp thuốc cho nhân dân trong khu vực.

Số lượng người làm việc tại TYTX nằm trong tổng số người làm việc của Trung tâm Y tế huyện được xác định theo vị trí việc làm trên cơ sở khối lượng công việc phù hợp với nhu cầu và điều kiện thực tế ở địa phương theo vùng miền. Theo tiêu chí quốc gia về y tế xã giai đoạn 2011-2020: Để đảm bảo có bác sỹ thường xuyên làm việc tại TYTX thì TYT cần có bác sỹ thuộc biên chế hoặc bác sỹ ký hợp đồng làm việc thường xuyên tại TYT; có bác sỹ do tuyến trên cử xuống hoặc nơi khác đến làm việc tại TYTX định kỳ tối thiểu 3 ngày/tuần theo một lịch cố định được thông báo tại TYT. Trạm y tế không có bác sỹ làm việc thường xuyên, nhưng có bác sỹ làm việc định kỳ tại trạm 1-2 ngày/tuần. Tỷ lệ TYT có bác sĩ công tác theo Nguyễn Phục Quốc chỉ chiếm 55,3% [216].

Bác sỹ công tác tại TYTX chủ yếu là các bác sỹ mới được đào tạo ra trường cho nên kinh nghiệm KCB thực tế còn ít. Nhiều trường hợp chẩn đoán và điều trị chưa đúng. Tuy nhiên, ở Tây Nguyên có đến 92,86% là các bác sỹ chuyên tu đã kinh qua công tác KCB tại TYTX cho nên đây không phải là vấn đề khó khăn lớn ở các xã biên giới Tây Nguyên. Mặt khác nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy tuổi đời của đa số bác sỹ công tác tại TYTX khu vực Tây Nguyên từ 30-50 tuổi. Như vậy các bác sỹ sẽ còn công tác một thời gian lâu dài tại TYT và chính vì thế mà họ có thời gian để tích luỹ kinh nghiệm trong KCB cũng như các công tác khác và có điều kiện để học tập thêm. Thực tế cho thấy chủ trương đưa bác sỹ về cộng tác tại TYTX là rất đúng đắn, nhưng để có thể đưa đủ bác sỹ về TYTX là một vấn đề khá nan giải. Nhà nước cũng đã đưa ra chủ trương đào tạo, chuyên tu cho các y sỹ hiện đang công tác tại trạm và đưa các bác sỹ được đào tạo chính quy nhằm giải quyết trước mắt nhu cầu thực tế này. Tuy nhiên, vẫn còn một số hạn chế nhất định:

+ Các y sỹ của các TYX vẫn còn bị hạn chế nhiều do đã công tác nhiều năm, các kiến thức cơ bản bị hạn chế, do vậy khó tiếp thu các kiến thức mới.

+ Các trường đại học y chưa chú trọng nhiều về chất lượng đào tạo hệ chuyên tu.

+ Đào tạo số lượng lớn nhưng cơ sở vật chất còn hạn chế nhiều.

+ Cơ sở TYTX chưa đáp ứng đủ nhu cầu về TTBYT, cơ sở hạ tầng cũng như thuốc thiết yếu cho nhu cầu CSSK của người dân.

+ Đa số các bác sỹ được đào tạo hệ chính qui dài hạn không muốn về công tác tại TYTX.

+ Đời sống cán bộ nông thôn miền núi gặp nhiều khó khăn [217].

Do vậy, việc đào tạo lại cần phải thường xuyên và cập nhật những kiến thức mới. Công tác đào tạo lại cho các bác sỹ hiện công tác tại TYTX cũng là một vấn đề khó khăn. Tài liệu đào tạo cho CBYT xã cũng như các tài liệu về chuyên môn, các văn bản pháp quy chưa được cập nhật thường xuyên. Gần như toàn bộ các TYTX không có tài liệu chuyên môn cho bác sỹ tham khảo và các văn bản pháp quy. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ có số lượng rất ít bác sỹ đã được đào tạo lại ít nhất 1 lần kể từ khi tốt nghiệp bác sỹ. Nội dung đào tạo lại chủ yếu là: Sản - Dân số - Kế hoạch hóa gia đình, quản lý, chuyên khoa sâu, YHDT, nhi, CSSKBĐ, điện tim. Chỉ có 26,92% bác sỹ sau khi tốt nghiệp được đào tạo thêm về sản khoa và DSKHHGĐ; 19,23% bác sỹ được đào tạo về quản lý, chỉ có 7,69% bác sỹ được đào tạo về chuyên khoa lẻ và 3,85% được đào tạo về y học dân tộc. Như vậy tỷ lệ bác sỹ được đào tạo lại còn rất thấp và nội dung đào tạo lại cũng chưa phù hợp. Có thể nói rằng việc đào tạo và đào tạo lại cho các bác sỹ tại TYTX chưa đáp ứng được nhu cầu CSSK của người dân sống tại địa phương. Lý do chủ yếu là:

+ Nguồn kinh phí nhà nước cho y tế chủ yếu tập trung vào khu điều trị và dự phòng chứ chưa có đủ kinh phí đào tạo lại. Các lớp đào tào lại cho CBYT xã chủ yếu dựa theo các chương trình y tế Quốc gia và một số chương trình, dự án có tài trợ của nước ngoài. Nội dung của các khoá đào tạo lại chủ yếu để phục vụ các chương trình dự án trên chứ chưa xuất phát từ nhu cầu của các bác sỹ hiện đang công tác tại TYTX cũng như nhu cầu CSSK của cộng đồng.

+ Ngành y tế mới có chiến lược cung cấp đủ số bác sỹ cho các TYTX nhưng chưa chú ý nhiều đến chất lượng của các bác sỹ công tác tại TYTX. Điều này được thể hiện ngay cả ở đào tạo và đào tạo lại. Việc một số trường Đại học y vẫn sử dụng các phương pháp đào tạo truyền thống để đào tạo chuyên tu mà

chưa nghiên cứu nhu cầu đào tạo của các học viên chuyên tu. Một số nghiên cứu gần đây cho thấy việc xác định nhu cầu đào tạo cho học viên cũng như áp đụng các phương pháp đào tạo tích cực cho kết quả rất tốt cho công tác đào tạo. Nghiên cứu về chất lượng đào tạo lại của một số tổ chức quốc tế ở Việt Nam như UNFPA, SCUS, Path, Pathfinder trong lĩnh vực CSSK sinh sản đã cho thấy hiệu quả đào tạo của các tổ chức này trong việc nâng cao chất lượng của các dịch vụ CSSK sinh sản. Điều này hoàn toàn phù hợp với các nghiên cứu của chúng tôi, 50% bác sỹ đang công tác tại TYTX khu vực biên giới Tây Nguyên cho rằng nội dung đào tạo trong trường đại học không đủ để thực hiện công tác KCB và phòng bệnh cũng như công tác quản lý tại TYTX.

Do công việc của bác sỹ tại TYTX là KCB, là tuyến đầu tiên tiếp nhận bệnh nhân, cho nên tất cả các bệnh bác sỹ đều gặp, trong khi đó thời gian đào tạo cho các chuyên khoa sâu lại rất ngắn. Vì vậy đa số các bác sỹ mong muốn được đào tạo thêm về các chuyên khoa này cũng như kỹ năng quản lý TYT vì sau khi ra trường đa số các bác sỹ được bổ nhiệm là trưởng TYT. Kết quả nghiên cứu về nội dung cần được đào tạo lại của chúng tôi rất phù hợp với các kết quả nghiên cứu khác trong thời gian gần đây.

Theo nghiên cứu của nhiều nước cũng như nhiều tổ chức quốc tế thì đào tạo nâng cao năng lực cho CBYT là một trong những phương pháp rất có hiệu quả để nâng cao chất lượng dịch vụ nhằm thu hút người dân sử dụng DVYT. Chính vì vậy, phần lớn kinh phí hỗ trợ cho các chương trình y tế ở Việt Nam do WHO, UNFPA, UNICEF và các tổ chức phi chính phủ nước ngoài là kinh phí hỗ trợ cho đào tạo và nâng cao năng lực. Kinh phí cho lĩnh vực đào tạo nâng cao năng lực cho CBYT thường chiếm khoảng 40%-50% tổng kinh phí hỗ trợ.

Điều tra về nguyện vọng được đào tạo thêm của các bác sỹ đang công tác tại TYTX khu vực biên giới Tây Nguyên cho thấy, tất cả các bác sỹ công tác tại TYTX khu vực biên giới Tây Nguyên có nguyện vọng được đào tạo thêm (26/26). Trong đó 76,92% có nguyện vọng được đào tạo thêm về chuyên khoa lẻ, 57,69% có nguyện vọng được đào tạo thêm về quản lý trạm y tế. Có 26,92% có nguyện vọng được đào tạo thêm về quản lý sức khỏe hộ gia đình. Đây là cơ sở để nhóm nghiên cứu xây dựng giải pháp can thiệp cũng như chương trình tập huấn, đào tạo cho NVYT tại xã can thiệp.

Đánh giá về mức độ hoàn thành công việc và khó khăn thường gặp của các bác sỹ công tác tại TYTX khu vực biên giới thấy, có 34,62% bác sỹ cho

rằng mình chưa hoàn thành tốt công việc tại TYT xã 65,38% bác sỹ trả lời đã làm tốt công việc được giao. Lý do chưa hoàn thành tốt công việc tại TYTX của bác sỹ là do thiếu trang thiết bị và dụng cụ y tế 100%, tiếp theo là thu nhập thấp (88,89%), thiếu tài liệu chuyên môn (77,78%), thiếu kiến thức (44,44%) và thiếu thuốc (44,44%). Đặc biệt có đến 33,33% các bác sỹ chưa hoàn thành tốt nhiệm vụ được giao là do chưa yên tâm với công việc tại trạm y tế xã. Do vậy, để nâng cao chất lượng KCB của y tế tuyến xã khu vực biên giới Tây Nguyên cần có giải pháp hỗ trợ, bổ sung TTB và dụng cụ y tế cần thiết cho các trạm, bổ sung kiến thức cũng như tài liệu chuyên môn cho NVYT.

4.4.2. Thực trạng cơ sở hạ tầng, trang thiết bị, hoạt động của y tế tuyến cơ sở khu vực biên giới Tây Nguyên

Theo tiêu chuẩn về TYTX vùng 2 và vùng 3: Trạm y tế xã có vị trí mà người dân dễ dàng tiếp cận về giao thông như tại trung tâm xã, hoặc cạnh đường giao thông chính của xã; xe ô tô cứu thương có thể vào trong TYT. Diện tích mặt bằng đất từ 500m^2 trở lên. Diện tích xây dựng và sử dụng khối nhà chính từ 250m^2 trở lên.

Kết quả điều tra sự hiện diện của các phòng chức năng tại 28 Trạm y tế xã của 4 tỉnh trong nghiên cứu: tỷ lệ TYTX không có đầy đủ các phòng chức năng chính còn chiếm tỷ lệ cao. Trạm y tế xã có phòng đỡ đẻ (82,1%); phòng khám bệnh sơ cứu (85,7%); phòng lưu điều trị bệnh nhân (78,6%); các phòng chức năng khác chiếm tỷ lệ từ 21,4% - 67,9%. Như vậy công tác KCB của TYTX còn gặp nhiều khó khăn về cơ sở hạ tầng phòng trạm.

Theo tiêu chuẩn hiện hành, TYTX cần có nguồn nước sinh hoạt và nhà tiêu hợp vệ sinh; thu gom và xử lý chất thải y tế theo quy định, có đủ hạ tầng kỹ thuật và khối phụ trợ: Kho, nhà để xe, hàng rào bảo vệ, cổng và biển tên trạm, nguồn điện lưới hoặc máy phát điện riêng, điện thoại, máy tính nối mạng internet, máy in, vườn mẫu thuốc nam hoặc tranh ảnh về cây thuốc nam, nhà bếp. Trong nghiên cứu của chúng tôi, TYT của các xã biên giới Tây Nguyên cũng đáp ứng được một phần yêu cầu phục vụ đảm bảo cho công tác KCB. Tất cả các TYTX đã có điện thoại và điện. Nguồn nước cung cấp ăn uống, sinh hoạt cho các trạm chủ yếu là nước giếng khoan và giếng đào, các trạm chưa có nguồn nước máy.

Trang thiết bị cơ bản phục vụ cho hoạt động KCB ở TYTX theo tiêu chuẩn hiện hành gồm các TTB khám điều trị chung, y học cổ truyền, chuyên khoa TMH - RHM - mắt, xét nghiệm, khám điều trị sản phụ khoa - đỡ đẻ. Tất

cả các TYT khu vực biên giới của Đắk Lắk; Đắk Nông; Gia Lai và Kon Tum có đủ 3 loại TTB là ống nghe tim phổi, máy đo HA và nhiệt kế. Các loại trang thiết bị y tế khác có tỷ lệ thấp hơn, tỷ lệ trạm có TTB sản phụ khoa và KHHGĐ: 85,7%, TTB khử trùng: 78,6%, tủ thuốc Đông y 42,86%, các TTB chuyên khoa TMH, RHM chiếm tỷ lệ thấp (57,1% và 35,7%), tủ thuốc Đông y 42,86%. Kết quả điều tra các TTB cơ bản phục vụ hoạt động KCB của 28 TYTX vùng biên giới của 4 tỉnh cho thấy còn rất nhiều khó khăn về trang thiết bị KCB. Cần tăng cường đầu tư TTB cho TYTX khu vực biên giới Tây Nguyên để đảm bảo hiệu quả cho công tác KCB. Theo nghiên cứu của AFAP và CDI về cơ sở vật chất của TYT của 3 xã huyện Đà Bắc năm 2012, điều kiện cơ sở vật chất đủ và tốt chỉ chiếm 26%, đủ nhưng chưa tốt chiếm 41%, còn lại là thiếu và rất thiếu [218].

Chế độ chính sách và quyền lợi của các bác sỹ hiện đang công tác tại trạm cũng chưa đáp ứng được nhu cầu của họ. Điều này làm cho các bác sỹ không yên tâm công tác tại TYTX, đồng thời không thu hút được các bác sỹ trẻ mới ra trường về công tác tại TYTX.

4.4.3. Công tác quản lý của các trạm y tế xã khu vực biên giới Tây Nguyên

Kết quả tìm hiểu về công tác quản lý và quy chế làm việc của 28 Trạm y tế xã của 4 tỉnh: Hầu hết các TYTX được quan sát đều có các bảng quy định chức trách chung của Trạm và bảng chức trách của Trạm trưởng: Tỷ lệ các phòng chức năng của các trạm có treo nội quy không cao chiếm 16/28. Lịch làm việc của một số hoạt động 24/28. Trạm có lịch tiêm chủng. Với kế hoạch công tác tuyên truyền vệ sinh môi trường cho nhân dân trong xã, chỉ 22/28 số Trạm có kế hoạch.

Theo tiêu chí quốc gia về y tế xã giai đoạn 2011-2020, công tác bảo vệ, chăm sóc và nâng cao sức khỏe nhân dân và việc thực hiện các chương trình mục tiêu y tế quốc gia được đưa vào Nghị quyết của Đảng uỷ và Kế hoạch phát triển kinh tế - xã hội hàng năm của UBND xã. Các đoàn thể chính trị-xã hội tích cực tham gia và vận động nhân dân tham gia, triển khai thực hiện các chương trình y tế. Kết quả điều tra công tác tổ chức và chỉ đạo công tác chăm sóc và bảo vệ sức khỏe người dân của 28 Trạm y tế của 4 tỉnh: đa số hoạt động của Trạm đã được đưa vào Nghị quyết của Đảng ủy xã (24/28). Hầu hết các kế hoạch hoạt động của Trạm đã được trình với UBND xã và đã được UBND xã duyệt trước khi thực hiện (26/28). Đa số xã được điều tra đã có Ban CSSK

(24/28) và phần lớn trạm đóng vai trò là Phó ban trong các Ban CSSK này (21/28).

4.4.4. Hoạt động của các trạm y tế xã khu vực biên giới Tây Nguyên

Kết quả điều tra hoạt động KCB tại nhà bệnh nhân của 28 Trạm y tế xã ở 4 tỉnh: Đa số TYT có KCB tại nhà bệnh nhân, chiếm tỷ lệ (19/28). Tỷ lệ này cao nhất ở Đắk Lắk (3/4) và thấp nhất ở Đắk Nông (4/7). Hầu hết các Trạm có phân công NVYT của Trạm trực ngoài giờ làm việc hành chính, chiếm tỷ lệ (25/28). Tỷ lệ này cao nhất ở Đắk Lắk (4/4). Tỷ lệ Trạm không phân công trực ngoài giờ chiếm (3/28).

Hoạt động KCB tại trạm: Tổng số lượt khám bệnh cho người dân ở các trạm y tế xã khu vực biên giới Tây Nguyên trong 3 năm (2012, 2013 và 2014) là 1.090.302 lượt. Trong đó, nhiều nhất là ở Đắk Lắk: 383.791 lượt, ít nhất ở Gia Lai: 195.787 lượt. Số lượt người dân đến khám bệnh tại Trạm tăng dần theo thời gian. Số lần khám trung bình/người/năm của năm 2014 là 1,6 lần, trong đó cao nhất ở Kon Tum 2,4 lần/người/năm, thứ tự tiếp theo lần lượt là Đắk Lắk (1,5 lần) và thấp nhất là 2 tỉnh Đắk Nông và Gia lai (1,4 lần).

Tỷ lệ người được điều trị tại các trạm y tế xã khu vực biên giới Tây Nguyên trong tổng số người đến khám chung cả 3 năm là 64,90%, trong đó cao nhất ở Kon Tum (87,57%) và thấp nhất ở Đắk Nông (51,76%). Tỷ lệ được điều trị sau khi khám bệnh tại Trạm của người dân không có sự biến động nhiều theo thời gian (2012: 67,91%; 2013: 66,03% và 2014: 63,09%. Tỷ lệ được điều trị luôn cao nhất ở Kon Tum và thấp nhất ở Đắk Nông. Tỷ lệ chuyển tuyến sau khi được khám bệnh tại trạm: Tỷ lệ chuyển tuyến chung trong 3 năm của 4 tỉnh là 5,87%, trong đó cao nhất ở Đắk Lắk (9,53%), thấp nhất ở Gia Lai (2,67%).

Trong 3 năm, khu vực biên giới Tây Nguyên đã xảy ra 19 vụ dịch các loại, với tổng số người mắc là 727 người, tỷ lệ tử vong là 0,55%. Hầu hết số người mắc bệnh trong các vụ dịch đã được điều trị, chiếm tỷ lệ 98,62%. Khu vực biên giới tỉnh Gia Lai có số vụ dịch xảy ra trong 3 năm qua nhiều nhất (15 vụ, 343 người mắc). Các khu vực biên giới của các tỉnh Đắk Lắk và Đắk Nông đều xảy ra 2 vụ và có số người mắc thấp hơn.

Hoạt động khác: Hầu hết các Trạm y tế xã được điều tra ở 4 tỉnh đã có các buổi giao ban/sinh hoạt chuyên môn với nhân viên y tế các buôn/bản, chiếm tỷ lệ 92,9%. Đây là một công việc rất hữu ích đối với hoạt động của y tế tuyến xã. Thông qua các buổi sinh hoạt như vậy, Trạm sẽ nắm bắt được tình hình chung về hoạt động y tế trong toàn xã, đồng thời rút kinh nghiệm, có được cơ

sở thực tế cho việc lập các kế hoạch hoạt động tiếp theo và nâng cao được năng lực chuyên môn cho NVYT.

Hoạt động ngoài trạm của các TYTX khu vực biên giới Tây Nguyên: Đối với TYTX, ngoài nhiệm vụ KCB tại Trạm, thì các hoạt động ngoài Trạm cũng rất quan trọng. Nhiều nghiên cứu đã đưa ra nhận xét rằng: Nếu trung bình một ngày chỉ có <10 người dân đến Trạm để sử dụng dịch vụ, có nghĩa là người dân ít chủ động đến Trạm. Lúc đó NVYT của Trạm phải đi tới dân. Đây là một giải pháp tích cực, nhằm tăng tỷ lệ tiếp cận của người dân với các dịch vụ của y tế xã. Có rất nhiều hoạt động ngoài Trạm của một TYTX, cuộc điều tra này đã tiến hành tìm hiểu về tính chủ động của NVYT xã một cách gián tiếp, thông qua ý kiến của HGĐ trong các hoạt động tuyên truyền giáo dục sức khoẻ; tuyên truyền vệ sinh phòng chống dịch bệnh và KHHGĐ.

Tỷ lệ HGĐ đã từng được nhân viên y tế của TYTX đến thăm để tư vấn về sức khoẻ hoặc tuyên truyền vệ sinh phòng bệnh hoặc vận động KHHGĐ là 10,24%.

Các hoạt động nhằm nâng cao hiệu quả CSSK cho cộng đồng ngoài Trạm vẫn chưa được các TYTX thường xuyên chủ động thực hiện. Vì vậy, các Trạm cần khắc phục tình trạng này để tăng tính tiếp cận của người dân với dịch vụ của Trạm.

Đã có nhiều nội dung được đề cập khi đến thăm hộ gia đình của các nhân viên y tế Trạm khu vực biên giới, trong đó có 3 nội dung chủ yếu xếp theo thứ tự chung cho cả 4 tỉnh là: tuyên truyền phòng bệnh xã hội: 31,98%; tuyên truyền vệ sinh nguồn nước: 30,81% và tuyên truyền phòng chống dịch bệnh: 22,67%. Các công việc tuyên truyền khác chiếm tỷ lệ thấp từ 8,14% đến 13,95%.

Có sự khác nhau về tỷ lệ của 3 nội dung được nhân viên y tế Trạm đề cập phổ biến nêu trên khi thăm hộ gia đình khu vực biên giới ở các tỉnh. Với nội dung tuyên truyền phòng chống bệnh xã hội, đều có tỷ lệ cao trong từng tỉnh, trong đó thấp nhất ở Đắk Lắk: 26,92%. Ngược lại, tỷ lệ tuyên truyền vệ sinh nguồn nước cao nhất ở Đắk Lắk: 34,62%. Với nội dung tuyên truyền phòng chống dịch, tỷ lệ cao nhất ở Gia Lai: 23,40%, thấp nhất ở Đắk Nông, chỉ có 20,51%.

Để lý giải cho những số liệu khác nhau khi so sánh giữa các tỉnh, theo chúng tôi, có thể do tình hình thực tế của từng địa phương khác nhau, dẫn đến những ưu tiên khác nhau trong công tác tuyên truyền GDSK. Vì trên thực tế, để hoạt động tuyên truyền bảo vệ sức khoẻ, phòng chống bệnh,...cho người dân

có hiệu quả, thì việc lựa chọn chủ đề/nội dung tuyên truyền cần xuất phát từ tình hình, điều kiện thực tế của từng địa phương.

*** Sử dụng dịch vụ của các TYTX khu vực biên giới Tây Nguyên:**

Có thể đánh giá khả năng đáp ứng CSSK và chất lượng dịch vụ của TYTX thông qua tình hình sử dụng các dịch vụ của người dân do Trạm cung cấp. Khi được hỏi "*Khi nào gia đình cần đến nhân viên y tế xã*?", nhiều câu trả lời khác nhau đã được nêu ra. Trong đó, vị trí hàng đầu trong từng tỉnh và chung cả 4 tỉnh là câu trả lời "*Bất cứ khi nào trong gia đình có người bị ốm đau",* chiếm tỷ lệ 73,04% (cao nhất ở Đắk Lắk: 77,50%, thấp nhất ở Đắk Nông: 69,29%. Số liệu này phần nào thể hiện sự tin tưởng của đa số HGĐ đối với các dịch vụ CCSK của TYTX.

Tuy nhiên, có sự không đồng đều về tỷ lệ này ở các tỉnh, phải chăng có sự khác nhau về chất lượng dịch vụ của các TYTX được điều tra. Để lý giải cho nhận xét này, theo chúng tôi cần có một cách đánh giá toàn diện hơn và phải dựa trên những chứng cứ có sức thuyết phục hơn. Đặc biệt câu trả lời: "C*ần đến Trạm y tế xã khi sinh đẻ"* trong từng tỉnh chiếm tỷ lệ rất thấp và chung 4 tỉnh là 4,52%. Kết quả này theo chúng tôi phù hợp với tỷ lệ sinh đẻ tại Trạm trong 3 năm vừa qua ở 4 tỉnh chiếm tỷ lệ khá thấp (như đã trình bày ở mục sinh đẻ tại Trạm). Với kết quả 3 câu trả lời thu được ở trên đã chứng tỏ khả năng đáp ứng và vai trò rất quan trọng của TYTX trong CSSK người dân. Đây là tuyến y tế gần dân nhất và là tuyến đầu tiên tiếp cận với dân. Vì vậy cần có sự quan tâm và đầu tư thích đáng cho tuyến y tế này. Tỷ lệ chưa bao giờ sử dụng Trạm y tế xã chung của người dân ở 4 tỉnh điều tra là 8,15%. Trong đó Đắk Nông chiếm tỷ lệ cao nhất: 10,00% và thấp nhất ở Đắk Lắk 5,83%. Nhiều nghiên cứu đã cho thấy, có rất nhiều lý do ảnh hưởng tới quyết định của người dân khi sử dụng dịch vụ y tế. Kết quả này chứng tỏ hầu hết người dân ở khu vực này đã thường xuyên sử dụng dịch vụ của Trạm y tế xã. Việc cần nhân viên y tế xã trong thực hiện KHHGĐ, tỷ lệ chung chỉ chiếm 2,50%. Tỷ lệ cần Trạm tư vấn sức khỏe cũng chiếm tỷ lệ rất thấp là 1,49%.

Thời gian trung bình để người dân tới được cơ sở y tế gần nhất chung ở 4 tỉnh là 1,71±0,96 giờ với khoảng cách trung bình là 4,15 ± 2,62 km. Kết quả này chứng tỏ, mạng lưới y tế của chúng ta đã tiếp cận gần gũi với dân.

Hầu hết (61,90%) tổng số hộ gia đình được điều tra không hài lòng với hoạt động của Trạm y tế xã của họ, tỷ lệ hài lòng là 32,62%. Có 5,48% hộ gia đình không đưa ra ý kiến. Những số liệu trên đây chứng tỏ người dân ở khu

vực biên giới Tây Nguyên đã có đánh giá chưa tốt với hoạt động của Trạm. Mức độ hài lòng là một trong những chỉ số đánh giá chất lượng dịch vụ của một CSYT. Vì vậy, các Trạm y tế ở khu vực này cần nâng cao chất lượng các dịch vụ khám chữa bệnh và các hoạt động chuyên môn nhằm đáp ứng khả năng CSSK cho người dân, tăng thêm mức độ tin tưởng và sự hài lòng của người dân đối với Trạm. Đây cũng là cơ sở thực tiễn để xây dựng các giải pháp nhằm nâng cao hơn nữa chất lượng hoạt động CSSK của các trạm y tế xã khu vực biên giới Tây Nguyên.

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

4.5.1. Giải pháp can thiệp

Nâng cao điều kiện cơ sở vật chất: để nâng cao chất lượng KCB, ngoài việc nâng cao trình độ chuyên môn cho NVYT thì việc nâng cao điều kiện cơ sở vật chất là rất quan trọng. Kết quả can thiệp cho thấy, điều kiện cơ sở vật chất cũng như thái độ của CBYT đã được cải thiện rất nhiều sau can thiệp và do vậy người dân tin tưởng hơn ở cơ cở y tế. Mặt khác, chất lượng CSSK đã được nâng cao ở nhóm can thiệp. Trạm y tế xã Ia-Púch có phòng tư vấn riêng, có phòng riêng khám các chuyên khoa RHM-TMH-Mắt, trạm cũng đã xây dựng vườn thuốc nam có từ 40 cây thuốc trở lên, bổ sung đủ tài liệu truyền thông GDSK. Như vậy, so với nhóm đối chứng, tại xã can thiệp về cơ sở vật chất và TTB đã tăng lên đáng kể và tiến tới đạt theo chuẩn về y tế xã. Đây là một trong các yếu tố quan trọng để nâng cao chất lượng hoạt động của TYT xã Ia-Púch.

Nâng cao hiệu quả công tác truyền thông: công tác truyền thông GDSK ở TYTX can thiệp được đặc biệt quan tâm cả trên phương tiện loa đài và cả tại phòng tư vấn. Tại TYTX can thiệp đã có phòng tư vấn riêng, kín đáo, tạo điều kiện cho tư vấn được tốt hơn.

Tất cả các giải pháp can thiệp trên nhằm nâng cao chất lượng CSSK và được đánh giá thông qua sự hài lòng của khách hàng. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, ở nhóm can thiệp tỷ lệ khách hàng hài lòng với thời gian chờ khám tăng từ 50,42% đến 83,75% (hiệu quả can thiệp đạt 45,28%); hài lòng về thủ tục KCB tăng 44,58% lên 82,92% (hiệu quả can thiệp đạt 63,46%); hài lòng về TTB tăng từ 35,83% lên 42,5% (hiệu quả can thiệp đạt 28,40%) và

hài lòng về thái độ của CBYT tăng từ 46,67% lên 95,42% (hiệu quả can thiệp đạt 86,38%).

Ngoài những giải pháp can thiệp trên, nhóm nghiên cứu đã tiến hành kết nối bệnh xá KHQDY. Tăng cường sự tham gia của quân y biên phòng trong công tác CSSK cộng đồng tại xã Ia-Púch. Mục đích lớn nhất của chương trình KHQDY là giữ vững trật tự, ổn định, trước hết là các vùng biên giới, hải đảo, vùng trọng điểm An ninh - Quốc phòng, bảo đảm CSSK tốt hơn cho người dân bằng những chương trình thật thiết thực, không dàn trải, giúp cả ngành y tế tốt lên. Theo báo cáo tổng kết của Bộ Y tế, trong những năm qua, sự KHQDY đã giúp người dân sinh sống ở các vùng có điều kiện kinh - tế xã hội khó khăn, vùng trọng điểm quốc phòng an ninh được tiếp cận với các DVYT chất lượng ngày càng cao và tăng cường khả năng đáp ứng của ngành y tế trong các tình huống khẩn cấp. Kết quả lớn nhất của chương trình KHQDY trong 10 năm qua là đã góp phần quan trọng củng cố y tế cơ sở ở vùng sâu, vùng xa, vùng cao biên giới, biển, đảo; tạo nên mạng lưới KCB và phòng chống dịch bệnh, góp phần tích cực vào việc chăm sóc, bảo vệ sức khỏe cho bộ đội và nhân dân. Trong nghiên cứu của chúng tôi, với phương thức hoạt động là TYT dành riêng cho quân y đồn biên phòng 1 gian phòng làm việc; đồn biên phòng đóng trên địa bàn xã cử 1 đồng chí Y sỹ đến làm việc tại TYTX 3 ngày/tuần. Nhiệm vụ của quân Y sỹ làm việc tại TYT gồm: khám bệnh, cấp phát thuốc miễn phí cho nhân dân đến KCB tại TYT (nguồn thuốc từ chương trình KHQDY do Ban quân y Biên phòng Tỉnh cấp; do y tế địa phương cấp và từ các nguồn khác, do quân y biên phòng khai thác được), ngoài ra còn tham gia các hoạt động dự phòng, dân số/KHHGĐ,… của TYT như: ngày TCMR cho trẻ em, phòng chống dịch, truyền thông về DSKHHGĐ, vệ sinh môi trường và các chương trình y tế khác của xã.

4.5.2. Hiệu quả can thiệp về sử dụng dịch vụ khám chữa bệnh tại trạm y tế xã Ia-Púch

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy hiệu quả của các biện pháp can thiệp, về sử dụng dịch vụ ở trạm y tế là khá tốt. Trong nhóm đối chứng số lượt người trung bình đến khám tại TYT tại thời điểm trước và sau can thiệp hầu như không thay đổi (0,61 so với 0,65 lượt khám/người/năm). Ngược lại, trong nhóm can thiệp số lượt người trung bình đến khám tại TYT tại thời điểm trước và sau can thiệp tăng một cách có ý nghĩa thống kê (từ 0,73 lên 0,92 lượt khám/người/năm). Hiệu quả can thiệp đạt 19,45%.

Tỷ lệ đi KCB tại cơ sở y tế công (TYT, 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 khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p<0,05$.

Tỷ lệ người dân ở nhóm can thiệp chọn trạm y tế làm nơi mua thuốc đã tăng lên 89,17% so với 36,25% ở thời điểm trước can thiệp và 45,00% ở nhóm đối chứng. Tỷ lệ người dân ở nhóm can thiệp lựa chọn mua thuốc ở quầy thuốc tư nhân tại thời điểm trước và sau can thiệp đã giảm đi 37,50%, trong khi đó ở nhóm đối chứng tỷ lệ này giảm đi 22,09%. Tỷ lệ người dân đi mua thuốc tại trạm y tế khi bị ốm tại thời điểm sau can thiệp ở nhóm can thiệp đã tăng lên 52,92%, trong khi đó ở nhóm đối chứng tỷ lệ này chỉ tăng lên 6,67%. Hiệu quả can thiệp đạt 128,59%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p<0,01$.

Điều tra Y tế Quốc gia giai đoạn 2001-2002 cũng cho thấy những TYTX được trang bị đầy đủ TTB về KCB thông thường (ống nghe, nhiệt độ, đo huyết áp), khám sức khoẻ sinh sản (cân người lớn, bàn đẻ, dụng cụ KHHGĐ, khám phụ khoa, ống nghe tim thai, thước đo khung chậu, que thử thai), khám chuyên khoa (mắt, TMH), đều có số lượt sử dụng DVYT cao hơn các xã khác nhưng cũng tập trung chủ yếu ở dịch vụ KCB [219]. Những xã có đủ TTB khám bệnh đều có số lượt dịch vụ KCB, phòng bệnh và mua thuốc cao hơn những xã khác. Đây chính là hiệu quả các giải pháp can thiệp của chúng tôi tại các TYTX. Điều này minh chứng cho hiệu quả can thiệp của chúng tôi dựa trên bằng chứng về sử dụng dịch vụ điều trị của người dân tại các xã can thiệp. Điều này cũng đã được một số tác giả nước ngoài nghiên cứu và lập thành sơ đồ nghiên cứu. Mô hình sử dụng DVYT được Andersen nghiên cứu từ năm 1968 và tổng kết có 3 nhóm yếu tố tác động đến việc sử dụng DVYT tại y tế cơ sở, đó là:

+ Yếu tố đặc trưng cá nhân của người bệnh như tuổi, giới, văn hoá, nghề nghiệp và lòng tin của người bệnh đối với cơ sở y tế.

+ Yếu tố khả năng như nguồn tài chính của gia đình, thẻ BHYT, khả năng tiếp cận, khoảng cách đến cơ sở y tế.

+ Yếu tố hiểu biết của người bệnh như hiểu biết về bệnh và đáp ứng của cơ sở y tế đối với bệnh của bản thân.

Việc quyết định đi KCB tại cơ sở y tế là tổng hòa của 3 nhóm yếu tố trên. Sau đó, Friedler đã mô phỏng mô hình này và chỉnh sửa lại có ý nghĩa hơn vào năm 1981 [220], từ đó đến nay khi nghiên cứu mô hình KCB thì các nhà nghiên

cứu thường đưa ra mô hình của Friedler và phân tích theo hướng này. Theo Friedler, việc sử dụng các DVYT bị ảnh hưởng bởi các nhân tố ở cấp vĩ mô và vi mô [220].

+ Friedler đã xác định các nhân tố vĩ mô bao gồm:

- Các chính sách y tế (Tài chính, nhân lực, tổ chức, giáo dục).
- Tài chính y tế.
- Con người (cả dịch vụ y tế công và tư nhân).
- Tổ chức và đào tạo tại các cơ sở y tế.

+ Friedler đã xác định các nhân tố vi mô gồm:

- Đặc điểm của hệ thống CSSK, ví dụ như tổ chức các cơ sở y tế, nguồn lực và hoạt động.
- Đặc điểm về dân số (các nhân tố ban đầu, khả năng và nhu cầu)
- Sự hài lòng của người bệnh (loại hình dịch vụ, sự tiện lợi, tính liên tục của dịch vụ, chất lượng dịch vụ, hiệu quả/đầu ra của dịch vụ).

Trong nghiên cứu của chúng tôi thì cả yếu tố vĩ mô và vi mô cùng tác động đến lựa chọn KCB của người dân. Đặc biệt là các yếu tố về cơ sở KCB và mức độ hài lòng của người dân.

Yếu tố làm tăng tỷ lệ KCB tại trạm y tế trong nghiên cứu của chúng tôi sau khi đã triển khai can thiệp cho thấy chất lượng KCB tại trạm y tế đã được nâng cao rõ rệt, thuốc chữa bệnh sẵn có hơn cũng như các thủ tục hành chính được cải thiện nhiều. Người dân không phải chờ đợi lâu, thái độ của CBYT cởi mở hơn, người dân hài lòng hơn với CBYT và TYT. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 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 TTB, thuốc chữa bệnh, thái độ phục vụ và giá thành KCB. Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của Vũ Mạnh Dương (2016) [221] và Lê Đình Phan (2017) [222]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng đã phần nào minh hoạ mô hình sử dụng dịch vụ y tế của Friedler [220].

4.5.3. Hiệu quả đối với công tác chăm sóc thai sản

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, thực hành chăm sóc thai sản tăng cao ở nhóm can thiệp, phản ánh bằng tỷ lệ để tại trạm y tế xã tăng rõ rệt sau can thiệp. 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%. Nhờ 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 thiệp. 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‰.

Tình hình nghiên cứu can thiệp nhằm nâng cao chất lượng điều trị tại tuyến y tế xã là rất ít trong hoàn cảnh hiện nay ở Việt Nam. Điều này dẫn đến nghiên cứu của chúng tôi gặp khó khăn trong việc so sánh kết quả của chúng tôi (vì không có số liệu của các nghiên cứu khác để so sánh). Nghiên cứu của Quỹ dân số Liên Hợp Quốc (UNFPA) tại 11 tỉnh có can thiệp về chăm sóc thai sản trong giai đoạn 2001-2005 cũng cho kết quả hoàn toàn phù hợp với kết quả nghiên cứu của chúng tôi. Một số hoạt động can thiệp của UNFPA là khá tốt cùng với những hỗ trợ sau:

+ Đào tạo nâng cao năng lực cho CBYT, đặc biệt là CBYT tại TYTX về chăm sóc thai sản.

+ Cung cấp TTBYT cần thiết cho chăm sóc thai sản, thuốc thiết yếu.

+ Tuyên truyền vận động người dân thay đổi hành vi chăm sóc thai sản.

Trong thực hành chăm sóc thai sản, hiểu biết và thực hành của người dân về chăm sóc thai sản liên quan chặt chẽ đến năng lực cung cấp DVYT của các cơ sở y tế, đặc biệt là các cơ sở y tế ở gần dân. Chất lượng DVYT được khách hàng đánh giá thông qua sự hài lòng của họ.

4.5.4. Bàn luận về phương pháp nghiên cứu

Đây là một nghiên cứu sức khoẻ cộng đồng có sử dụng hai chiến lược thiết kế nghiên cứu qua hai giai đoạn, nghiên cứu cắt ngang nhằm mô tả thực trạng hoạt động của các bác sỹ tại TYTX, chương trình đào tạo và đào tạo lại, những khó khăn của họ trong công việc hàng ngày và từ những kết quả đã thu thập, chúng tôi tiến hành phân tích đề xuất những hoạt động thử nghiệm can thiệp cụ thể và đánh giá hiệu quả của các hoạt động can thiệp trên hai TYTX (can thiệp và đối chứng) cùng 2 nhóm người dân thuộc các xã này. Cũng như các nghiên cứu khác, nghiên cứu này đã sử dụng ngay các bằng chứng thu được từ nghiên cứu trước để có can thiệp kịp thời. Chiến lược thiết kế nghiên cứu này phù hợp với các mục tiêu đã đề ra, đã được một số tác giả áp dụng để nghiên cứu [223].

Như chúng ta đã biết, chiến lược thiết kế nghiên cứu can thiệp là một thiết kế nghiên cứu cung cấp bằng chứng tin cậy nhất. Trong nghiên cứu, chúng tôi đã sử dụng thiết kế nghiên cứu này và quá trình từ lúc thiết kế nghiên cứu

cho đến khi phân tích và viết báo cáo được thực hiện rất cẩn thận nhằm tránh các sai số hệ thống có thể gặp.

Nghiên cứu của chúng tôi bao gồm nhiều kỹ thuật thu thập số liệu như: thu thập số liệu phỏng vấn HGĐ, quan sát và thu thập số liệu có sẵn tại TYTX. Lợi ích của kỹ thuật này là có thể đối chiếu các số liệu nhằm làm tăng tính chính xác và nâng cao chất lượng số liệu.

Các công cụ thu thập số liệu được chuẩn bị sẵn, được thử nghiệm và chỉnh sửa trước khi thu thập số liệu cũng làm cho số liệu thu thập mang tính chính xác. Nghiên cứu viên được tập huấn kỹ, làm thử nghiệm bộ công cụ thu thập số liệu tại HGĐ và tại TYTX. Bộ công cụ thu thập số liệu được chỉnh sửa nhiều lần dựa trên những vấn đề được phát hiện của các đợt điều tra thử. Nghiên cứu sinh trực tiếp tham gia cùng điều tra và chỉnh sửa những sai sót của điều tra viên, đồng thời kiểm tra số liệu thu thập hàng ngày để có thể phát hiện kịp thời những sai sót và yêu cầu điều tra viên thu thập lại các thông tin không chính xác. Tất cả những công việc chuẩn bị cho nghiên cứu được tiến hành một cách bài bản, làm cho bộ số liệu mang tính chính xác và tin cậy.

Trong nghiên cứu này, do đặc điểm của nghiên cứu chỉ là thử nghiệm can thiệp tại cộng đồng nên thời gian theo dõi chỉ được 1 năm. Tuy nhiên, nếu có thể theo dõi được dài hơn và triển khai thêm một số biện pháp can thiệp khác đồng thời tập huấn thêm kiến thức cho CBYT xã thì hiệu quả can thiệp có thể cao hơn nữa. Chúng tôi đề xuất cần tiếp tục theo dõi thêm một thời gian để có thể có được các bằng chứng chắc chắn hơn nữa cho việc xây dựng chính sách và thực thi chính sách.

4.6. ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ MÔ HÌNH KẾT HỢP QUÂN DÂN Y TRONG PHÒNG CHỐNG BỆNH SỐT RÉT Ở KHU VỰC BIÊN GIỚI TÂY NGUYÊN

4.6.1. Cơ sở đề xuất giải pháp kết hợp quân dân trong phòng chống sốt rét tại xã Quảng Trực

4.6.1.1. Các căn cứ pháp lý đề xuất giải pháp

- KHQDY đã trở thành truyền thống tốt đẹp của quân và dân, của ngành y tế nhân dân và ngành quân y, là quan điểm chỉ đạo của Đảng về công tác chăm sóc, bảo vệ và nâng cao sức khỏe nhân dân trong tình hình mới (Nghị quyết số 46/NQ-TW ngày 23/02/2005 của Bộ Chính trị); KHQDY là một trong những chương trình y tế Quốc gia đã được Thủ tướng Chính phủ phê duyệt từ năm 2006.

- KHQDY tại các xã biên giới là nhu cầu thực tế khách quan từ 3 phía (Quân y các đơn vị quân đội đóng quân, làm nhiệm vụ trên địa bàn xã, Quân y Đồn Biên phòng làm nhiệm vụ bảo vệ biên giới quốc gia trên địa bàn xã và Trạm y tế xã biên giới) không chỉ để phát huy sức mạnh tổng hợp của quân y và dân y trong CSSK bộ đội và nhân dân mà còn là một nội dung công tác quan trọng của đồn biên phòng, Đơn vị Quân đội – Đoàn Kinh tế Quốc phòng để thông qua đó nắm dân, nắm địa bàn, vận động nhân dân thực hiện tốt các chủ trương, chính sách của Đảng, Nhà nước về bảo vệ chủ quyền biên giới quốc gia. Các căn cứ pháp lý xây dựng giải pháp:

- Các Nghị quyết của Đảng:

+ Nghị quyết 02/BCT của Bộ Chính trị Ban chấp hành Trung ương Đảng khoá VI, ngày 30 tháng 7 năm 1987 về nhiệm vụ quốc phòng [224].

+ Nghị quyết số 04-NQ/TW của Ban chấp hành Trung ương Đảng khoá VII, ngày 14 tháng1 năm 1993 về những vấn đề cấp bách của sự nghiệp chăm sóc và bảo vệ sức khoẻ nhân dân [225].

+ Nghị quyết 46-NQ/TW ngày 23/2/2005 của Bộ Chính trị về công tác y tế trong tình hình mới [226].

- Các văn bản pháp luật của chính phủ về công tác y tế:

+ Chỉ thị 109/CT ngày 19 tháng 4 năm 1988 của Chủ tịch Hội đồng Bộ trưởng (nay là Thủ tướng chính phủ), về công tác y tế quân đội [227].

+ Quyết định 315/TTg của Thủ tướng Chính phủ ngày 15 tháng 6 năm 1994, về việc giao chỉ tiêu kế hoạch động viên và huy động lực lượng ngành y tế bảo đảm nhu cầu khi có chiến tranh và các tình huống cần thiết khác [228].

+ Chỉ thị 25/2004/CT-TTg ngày 29 tháng 6 năm 2004 của Thủ tướng Chính phủ về tăng cường công tác kết hợp quân dân y chăm sóc, bảo vệ sức khoẻ nhân dân và bộ đội trong giai đoạn mới [229].

- Các tài liệu của ngành Y tế, Quốc phòng và quân y:

+ Thông tư liên Bộ Y tế – Quốc phòng số 09/TT-LB ngày 21 tháng 7 năm 1992, quy định việc tổ chức Ban quân dân y, việc kết hợp quân dân y phòng chống dịch và thu nhận người bị thương, bị bệnh [230].

+ Thông tư liên Bộ Y tế – Quốc phòng số 03/TT-LB ngày 4 tháng 3 năm 1994, về việc kết hợp quân dân y cứu chữa và chăm sóc người bị nạn do các thảm hoạ gây ra [231].

4.6.1.2. Căn cứ thực tiễn đề xuất giải pháp

Hiện tại, tất cả 28 xã biên giới đều có TYT, trong đó 26 TYT (93%) đã có bác sĩ công tác tại trạm; 21 TYT (75%) ở 3 tỉnh (Kon Tum, Đắk Lắk, Đắk Nông) có hoạt động KHQDY thường xuyên tại TYT [232]. Với phương thức hoạt động là TYT dành riêng cho quân y đồn biên phòng 1 gian phòng làm việc; đồn biên phòng đứng chân trên địa bàn xã cử 1 đ/c YS đến làm việc tại TYT xã 3 ngày/tuần. Nhiệm vụ của quân YS làm việc tại TYT gồm: khám bệnh, cấp phát thuốc miễn phí cho nhân dân đến khám chữa bệnh (KCB) tại TYT (nguồn thuốc từ chương trình KHQDY do Ban quân y Biên phòng Tỉnh cấp; do y tế địa phương cấp và từ các nguồn khác do quân y biên phòng khai thác được), ngoài ra còn tham gia các hoạt động dự phòng, dân số/KHHGĐ… của TYT như: ngày tiêm chủng mở rộng cho trẻ em, phòng chống dịch, truyền thông về dân số/KHHGĐ, vệ sinh môi trường và các chương trình y tế khác của xã.Riêng tỉnh Gia Lai, tại 7 TYT xã biên giới không tổ chức hoạt động KHQDY tại TYT theo phương thức trên. Bộ tư lệnh bộ đội Biên phòng cho tổ chức 3 Phòng khám quân dân y (QDY) tại 3 điểm dân cư sát đường biên, cách xa TYT xã từ 15 – 20km, có 1 quân YS làm việc tại phòng khám để khám bệnh, cấp thuốc cho nhân dân trong khu vực.Như vậy, hiện nay tại các xã biên giới của 4 tỉnh Tây Nguyên có 2 giải pháp KHQDY hoạt động phổ biến là:

- Giải pháp KHQDY tại TYT xã (quân y đến kết hợp với dân y để chăm sóc sức khoẻ cho nhân dân trên địa bàn xã).

- Giải pháp Phòng khám QDY, chỉ có quân y (1 quân YS) không có dân y. Phòng Khám QDY ở vị trí cách xa TYT. Thực chất đây là phòng khám hỗ trợ cho TYT để KCB bệnh cho nhân ở địa bàn xa trung tâm xã (do địa bàn rộng, xa và địa hình rừng núi nên người dân rất khó khăn trong việc tiếp cận và sử dụng dịch vụ KCB của TYT).

Trên địa bàn xã Quảng Trực, có 3 lực lượng y tế cùng hoạt động là trạm y tế xã, Quân y sĩ Đồn Biên phòng 769, 771 và 775 và Bệnh xá Trung đoàn 726, Binh đoàn 16. Do có vị trí địa lý đặc biệt về quốc phòng – an ninh nên tại xã Quảng Trực, nên về mặt tổ chức biên chế quân y được biên chế 1 Bệnh xá để đảm nhận các mặt công tác bảo đảm quân y cho các lực lượng vũ trang đóng quân tại khu vực. Trong những năm qua, hai lực lượng y tế quân y và dân y trên địa bàn xã đã phối hợp cùng thực hiện nhiệm vụ chăm sóc, bảo vệ sức khỏe cho nhân dân và bộ đội, tuy nhiên mới chỉ dừng lại ở một số hoạt động kết hợp như tuyên truyền vận động đồng bào các dân tộc thực hiện nếp sống vệ sinh, phòng bệnh, bỏ dần các hủ tục tập quán lạc hậu, mê tín di đoan, tuyên truyền

vận động người dân thực hiện các chương trình y tế: Dân số/KHHGĐ, TCMR, Phòng chống ma túy, mại dâm, HIV/AIDS; tham gia khám chữa bệnh, cấp phát thuốc miễn phí cho các gia đình chính sách, đồng bào dân tộc ở xa trung tâm xã, tham gia cấp cứu, vận chuyển bệnh nhân khi địa phương yêu cầu. Tuy nhiên, ba đơn vị quân dân y chưa một lần ngồi họp bàn với nhau để phân công hay đề ra phương thức phối hợp với nhau trong khám chữa bệnh, CSSK cho nhân dân, mặc dù xã Quảng Trực đã thành lập Ban Quân dân y nhưng chưa một lần tổ chức họp Ban Quân dân y cho nên hiệu quả phối hợp hoạt động KHQDY chưa cao.

Xã Quảng Trực, huyện Tuy Đức, tỉnh Đắk Nông là xã đặc biệt khó khăn, đời sống của người dân còn gặp rất nhiều khó khăn, thu nhập kinh tế chủ yếu của nhân dân trên địa bàn xã là từ sản xuất nông nghiệp, các thành phần kinh tế như thương mại, dịch vụ… chưa phát triển [233]. Xã có gồm 9 thôn (Bon), dân số 5.588 người với 2.649 hộ, dân tộc M'Nông chiếm phần lớn, ngoài ra còn có người Kinh, Tày, Nùng, Dao [234]. Xã có 5 thôn có khoản 45 km biên giới Việt Nam-Campuchia (tỉnh Mondulkiri). Tỷ lệ hộ nghèo của xã chiếm 68,04% [235]. Tổng diện tích 560,24 km² bằng diện tích của một tỉnh Ninh Bình, đường sá, phương tiện giao thông đi lại rất khó khăn nên khả năng tiếp cận dịch vụ khám chữa bệnh của người dân tại xã này rất hạn chế, đặt biệt là người dân giáp với biên giới Campuchia [236].

- Xuất phát từ nhu cầu CSSK, KCB của người dân địa phương, bộ đội, công nhân viên quốc phòng (CNVQP) đóng quân, làm nhiệm vụ trên địa bàn xã. Thực tế những năm qua Bệnh xá Trung đoàn 726, Quân y sĩ Đồn Biên phòng 769, 771 và 775đã phối kết hợp với Trạm y tế xã Quảng Trực tổ chức các hoạt động KCB cho quân và dân trên địa bàn và thực hiện các chương trình y tế đang triển khai tại địa phương đạt kết quả khá tốt. Điều này chứng tỏ các cơ sở quân, dân y có đủ nguồn lực, kinh nghiệm trong việc tổ chức các hoạt động KHQDY.

+ Bệnh xá QDY Trung đoàn 726 có năng lực, uy tín và kinh nghiệm trong hoạt động khám chữa bệnh cho nhân dân, đồng bào các dân tộc thiểu số.

+ Quân y sĩ Đồn Biên phòng 769, 771 và 775có năng lực, kỹ năng và kinh nghiệm vận động nhân dân thực hiện nếp sống vệ sinh phòng bệnh, từ bỏ các ghủ tục lạc hậu và mê tín dị đoan, chấp hành đường lối chính sách, pháp luật của Đảng, Nhà nước trong giữ gìn trật tư, an ninh xã hội và bảo vệ chủ quyền biên giới quốc gia.

+ Trạm y tế xã Quảng Trực có trách nhiệm thực hiện nhiệm vụ bảo vệ, CSSK nhân dân trên địa bàn xã theo quy định của Nhà nước, Bộ Y tế. Cán bộ của TYT phần lớn là người dân tộc ở địa phương am hiểu hoàn cảnh và phong tục tập quán, lối sống của đồng bào dân tộc thiểu số nên rất thuận lợi trong việc vận động người dân và làm công tác y tế dự phòng.

- Căn cứ chức năng, nhiệm vụ và phân tuyến kỹ thuật của Bộ Y tế cho Trạm y tế xã có bác sĩ và của Bộ Quốc phòng cho bệnh xá Trung đoàn 726, Binh đoàn 16 và quân y sĩ Đồn Biên phòng 769, 771 và 775.

- Qua khảo sát thực tế cho thấy xã Quảng Trực có điều kiện đi lại khó khăn, diện tích lớn (tương đương diện tích của 1 tỉnh đồng bằng Bắc bộ), khả năng tiếp cận y tế của người dân còn thấp. Nguồn lực y tế cơ sở (đặc biệt là về nhân lực) còn mỏng, không đáp ứng được nhiệm vụ quản lý, theo dõi, phát hiện điều trị và phòng sốt rét của địa phương. Cần có sự phối hợp giữa quân y với y tế cở sở trong thực hiện các hoạt động quản lý, theo dõi, phát hiện điều trị và phòng sốt rét tại xã Quảng Trực. Kết quả khảo sát cũng cho thấy, kiến thức, kỹ năng về quản lý, theo dõi, phát hiện điều trị và phòng sốt rét của quân y Trung đoàn 726, quân y đồn biên phòng và y tế cơ sở còn rất yếu. Kỹ năng và phương pháp tổ chức tuyên truyền, vận động, giáo dục sức khoẻ cho đồng bào các dân tộc thiểu số trong việc thực hiện nếp sống vệ sinh phòng bệnh của cán bộ, nhân viên y tế, quân y là rất hạn chế. Do đó, những năm qua cả Trạm y tế xa, Bệnh xá QDY Trung đoàn 726 đều tập trung vào KCB là chủ yếu nên một số bệnh nhiễm trùng, nhiễm KST, đặc biệt là bệnh sốt rét không những không khống chế được mà còn có chiều hướng gia tăng. Chính vì vậy, cần có chương trình đào tạo nâng cao năng lực chuyên môn các lĩnh vực trên cho nhân viên y tế xã Quảng Trực.

- Kế hoạch huấn luyện xây dựng Biện pháp kết hợp Quân dân y phòng chống bệnh sốt rét tại xã Quảng Trực đã được sự đồng thuận, nhất trí và ủng hộ cao của Sở Y tế Đắk Nông, UBND và Trung tâm y tế huyện Tuy Đức, UBND, Trạm y tế xã Quảng Trực, Lãnh đạo Trung đoàn 726, lãnh đạo Cục Hậu cần Binh đoàn 16, Bộ Chỉ huy Bộ đội Biên phòng tỉnh Đắk Nông, Phòng Quân y Bộ Tư lệnh bộ đội biên phòng, Chỉ huy Đồn Biên phòng huyện Tuy Đức, Phòng Quân y Quân đoàn 3.

- Về cơ bản, giải pháp KHQDY tại các xã biên giới vẫn phải lấy TYT xã để làm nơi kết hợp. Vì TYT xã là cơ sở y tế Nhà nước có đầy đủ cơ sở pháp lý trong hoạt động KCB kể cả KCB BHYT, trong triển khai thực hiện các chương

trình y tế quốc gia theo quy định của pháp luật. Hơn nữa hầu hết các TYT xã và Bệnh xá QDY đã có bác sĩ và đủ thành phần cơ cấu chuyên môn, có sẵn nhà trạm và trang thiết bị theo hướng chuẩn quốc gia.

Trước thực trạng và các yếu tố ảnh hưởng đến hoạt động kiểm soát và dự phòng bệnh sốt rét của nhân dân khu vực biên giới xã Quảng Trực, nhận thấy biện pháp kết hợp Quân dân y là giải pháp khả thi, hiệu quả và bền vững, để đảm bảo kiểm soát tốt bệnh sốt rét cho đồng bào vùng biên giới.

4.6.2. Kết quả xây dựng và huấn luyện các lực lượng quân - dân y phối hợp tham gia phòng chống sốt rét tại xã Quảng Trực

Nghiên cứu đã xây dựng được tổ chức biên chế, trang bị và cơ chế hoạt động của các lực lượng quân -dân y phối hợp tham gia phòng chống sốt rét tại xã Quảng Trực. Phân công vị trí, chức năng của các 3 bên tham gia. Trong 1 năm đi vào hoạt động với sự giám sát thường xuyên của nghiên cứu viên và định kỳ hàng tháng họp rút kinh nghiệm, đến thời điểm điều tra đánh giá hiệu quả đầu ra, về cơ bản các lực lượng tham gia phối hợprất nhịp nhàng và có hiệu quả. Căn cứ kết quả can thiệp, nhóm nghiên cứu cùng với các cán bộ của 3 đơn vị tham gia đã họp rút kinh nghiệm và đi đến thống nhất một số đặc điểm cơ bản để có thể xây dựng giải pháp hiệu quả như sau:

- ***Vị trí, chức năng***: Trạm y tế xã chịu sự quản lý trực tiếp của Trung tâm y tế huyện Tuy Đức. Bệnh xá quân y và Quân y sĩ Biên phòng chịu sự quản lý trực tiếp của 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 cộng đồng dân cư sống, làm việc tại xã Quảng Trực (bao gồm các người Campuchia sang làm việc).

- ***Nhiệm vụ:***

Ngoài các nhiệm vụ thường xuyên theo quy định, còn thực hiện các nhiệm vụ sau:

+Tổ chức khám bệnh, cấp cứu, điều trị, chăm sóc, nuôi dưỡng người bị thương, bị bệnh trên địa bàn, tăng cường các hoạt động kiểm soát, khám, phát hiện, điều trị và theo dõi các trường hợp bệnh sốt rét theo phân cấp chuyên môn kỹ thuật trên địa bàn.

+ Quản lý sức khoẻ cho nhân dân và bộ đội tại xã; tăng cường công tác quản lý, giám sát, điều trị ngoại trú cho các bệnh nhân sốt rét tại xã.

+ Dưới sự chỉ đạo của Trung tâm y tế huyện và Ban quân - dân y huyện, Ban quân - dân y xã, tiến hành triển khai thực hiện các chương trình y tế quốc gia, tăng cường các hoạt động kết hợp quân dân y và tổ chức thông tin tuyên truyền, giáo dục truyền thông về phòng chống bệnh sốt rét cho nhân dân tại xã.

+ Tổ chức huấn luyện, bồi dưỡng chuyên môn cơ bản về phòng chống sốt rét cho cán bộ, nhân viên quân - dân y của trạm y tế và bệnh xá và đào tạo nhân viên y tế thôn bản; đào tạo chiến sỹ vệ sinh cho các đơn vị đóng quân tại xá.

+ Tổ chức, triển khai các hoạt động củng cố mạng lưới y tế cộng đồng, phát hiện sớm các trường hợp sốt rét phát sinh từ cộng đồng để tích cực dự phòng và điều trị.

+ Quản lý, khai thác, sử dụng có hiệu quả các trang thiết bị, vật tư y tế, quân y của trạm và bệnh xá đặc biệt là các trang thiết bị phục vụ chẩn đoán bệnh sốt rét.

+ Sẵn sàng lực lượng và phương tiện để triển khai thu dung cấp cứu, điều trị khi có bệnh nhân sốt rét đến nhiều.

-Cấu trúc tổ chức: Nhiệm vụ theo phân cấp chuyên môn kỹ thuật cho trạm y tế và bệnh xá quân y. Tổ chức, nhân lực của lực lượng quân y của trạm y tế và bệnh xá, quân y biên phòng theo phân cấn chuyên môn kỹ thuật.

- Phương thức hoạt động và bảo đảm vật tư y tế: Trạm y tế xã và bệnh xá chịu sự quản lý, chỉ đạo trực tiếp của Trung tâm y tế huyện Tuy Đức và Quân y cấp trên về chuyên môn nghiệp vụ và kinh phí; dưới sự điều hành của Ban quân dân y huyện, Ban quân dân y xã, Trạm trưởng và Bệnh xá trưởng có trách nhiệm triển khai tổ chức bảo đảm y tế cho cả nhân dân và bộ đội tại xã theo nhiệm vụ, quyền hạn.

4.6.3. Hiệu quả giải pháp trong phòng chống bệnh sốt rét do giao lưu biên giới

Người dân cả hai bên biên giới thường qua lại qua con đường giao lưu tự do, chính quyền và y tế xã ít khi kiểm soát được nên nhiều người bị sốt rét đã bị bỏ sót. Tại nhóm can thiệp do tiến hành đồng thời 2 biện pháp giám sát sốt rét, gồm:

+ Biện pháp giám sát 1: quản lý sốt rét tại cộng đồng do y tế thôn bản và quân y đóng trên địa bàn thực hiện nên đã nắm được hết những người trong thôn sang Campuchia và những người trở về bị mắc sốt rét, bên cạnh đó người Campuchia sang thôn chơi bị sốt rét cũng được ghi chép, xét nghiệm và điều trị kịp thời nên ít bỏ sót bệnh nhân.

+ Biện pháp giám sát 2: quân y biên phòng giám sát người giao lưu biên giới, đặc biệt là giao lưu tự do qua biên giới (theo đường tiểu ngạch). Nhờ hoạt động giám sát này mà không bỏ sót các trường hợp giao lưu tự do qua biên giới, kịp thời phát hiện, điều trị và theo dõi các đối tượng mắc sốt rét do giao lưu qua biên giới nhất là các trường hợp giao lưu theo đường tiểu ngạch.

Nhờ sự phối hợp đồng thời 2 phương pháp giám sát này nên đã kiểm soát tốt hơn và tránh bỏ sót các trường hợp mắc sốt rét tại cộng đồng dân cư khu vực biên giới.

Kết quả cho thấy, biện pháp kết hợp Quân dân yđã làm giảm đáng kể tỷ lệ mắc KSTSR do giao lưu biên giới. Kết quả khảo sát trước can thiệp cho thấy, 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 (nhóm thực hiện các hoạt động phòng chống sốt rét thường quy), tỷ lệ nhiễm ký sinh trùng sốt rét ở nhóm người giao lưu biên giới có chiều hướng gia tăng, chỉ số hiệu quả -18,38%. Ở nhóm can thiệp, tỷ lệ nhiễm ký sinh trùng sốt rét ở nhóm người giao lưu biên giới giảm đáng kể, chỉ số hiệu quả 48,07%. Hiệu quả can thiệp của biện pháp kết hợp Quân dân y trong kiểm soát tỷ lệ mắc KSTSR do giao lưu biên giới đạt 64,47%.

Hiệu quả của giải pháp được phản ánh bởi sự kiểm soát chặt chẽ tỷ lệ nhiễm ký sinh trùng sốt rét do giao lưu biên giới tự do (theo đường tiểu ngạch). Trước can thiệp: tỷ lệ nhiễm 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 nhiễm 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%.Hiệu quả can thiệp (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%.

Kết quả này đạt được là giải pháp đã tăng cường các hoạt động quản lý sốt rét giao lưu qua biên giới của quân y biên phòng. Trong hơn 1 năm thực hiện giải pháp, quân y biên phòng được tập huấn 2 lần về các nội dung giám sát cũng như phát hiện sớm bệnh nhân sốt rét, thực hiện giải pháp, quân y biên phòng đã thực hiện giám sát 1.685 người dân quan lại biên giới và tổ chức xét nghiệm lam máu, làm test nhanh cho 135 trường hợp nghi ngờ. Ngoài ra, quân

y biên phòng thực hiện quản lý 1.853 đối tượng có giao lưu qua biên giới. Số lượng này vượt trội hoàn toàn so với nhóm chứng.

Nghiên cứu của Hoàng Hà, thực hiện giám sát bệnh nhân sốt rét ở khu vực biên giới bằng "*mô hình phòng chống sốt rét tại hộ gia đình vùng biên giới"*, kết quả có tăng cường được sự phát hiện bệnh nhân sốt rét do giao lưu biên giới. Kết quả nghiên cứu của tác giả cho thấy, Tỷ lệ mắc sốt rét giảm do giao lưu biên giới từ 7,8% xuống 2,6% (ở nhóm can thiệp). Tuy nhiên, hạn chế của mô hình là không có khả năng giám sát người dân giao lưu qua lại biên giới, đặc biệt là các đối tượng giao lưu biên giới theo đường tiểu ngạch. Nguyên nhân của tình trạng này là do không huy động được sự tham gia của quân y biên phòng. Các hoạt động giám sát bệnh sốt rét tại cộng đồng chỉ dựa vào nhân viên y tế thôn bản [237].Giải pháp "*kết hợp quân dân y trong phòng chống sốt rét vùng biên giới*" khắc phục được các hạn chế của "*mô hình phòng chống sốt rét tại hộ gia đình vùng biên giới".*Đối với giải pháp "*kết hợp quân dân y trong phòng chống sốt rét vùng biên giới*" ngoài việc tăng cường khả năng giám sát bệnh nhân sốt rét tại cộng đồng của y tế thôn bản, còn tăng cường khả năng và hoạt động giám sát của quân y biên phòng, quân y địa phương tại cộng đồng, đặc biệt cho cộng đồng ở vùng sâu, vùng xa và nhóm dân cư có giao lưu biên giới, nhất là nhóm giao lưu theo đường tiểu ngạch. Đây chính là ưu điểm của giải pháp "*kết hợp quân dân y trong phòng chống sốt rét vùng biên giới*" so với các giải pháp kiểm soát bệnh sốt rét khác ở khu vực biên giới.

4.6.4. Hiệu quả giải pháp trong phát hiện và điều trị chủ động bệnh nhân sốt rét tại cộng đồng

Khác với các nghiên cứu trước đây về biện pháp phòng chống sốt rét tại khu vực biên giới [238] và của tác giả khác [239], nghiên cứu này đã áp dụng biện pháp phát hiện và điều trị về đến tận thôn bản, hộ gia đình thông qua hệ thống y tế thôn bản, quân y biên phòng và quân y đóng trên địa bàn nhờ vậy đã phát hiện và điều trị sớm bệnh nhân sốt rét, giảm nguồn lây một cách chủđộng. Để thực hiện được nhiệm vụ này, nghiên cứu đã tiến hành tập huấn chuyên môn cho y tế thôn bản, quân y biên phòng và quân y địa phương, trang bị và tập huấn kỹ thuật chẩn đoán bằng test nhanh cho các lực lượng trên.

Tại nhóm can thiệp thực hiện biện pháp kết hợp Quân dân y trong phòng chống sốt rét. Quân y biên phòng phối hợp với y tế thôn bản đã thực hiện việc phát hiện và điều trị ca bệnh chủ động tại cộng đồng phối hợp với thụ động tại

trạm y tế xã, bệnh xá quân y.Tỷ lệ phát hiện, điều trị sốt rét tại cộng đồng đạt: 26,47%, có sự khác biệt với nhóm chứng, p<0,05. Đây cũng là hoạt động mới so với các nghiên cứu khác, nghiên cứu của Huỳnh Hồng Quang cũng có phát hiện bệnh chủ động nhưng do các đoàn y tế tuyến trên xuống phát hiện và điều trị sốt rét [240].

Hoạt động giám sát, phát hiện và quản lý đối tượng giao lưu qua biên giới và tổ chức điều trị BNSR cũng được Quân y biên phòng phối hợp với y tế thôn bản thực hiện tại cộng đồng của nhóm can thiệp.

Kết quả số người Việt và số người bị sốt rét do đi sang Campuchia. Số BNSR là người Campuchia được giám sát, phát hiện và điều trị sớm kết quả tốt hơn nhóm chứng (p<0,05). So với nghiên cứu của Moore SJở biên giới Trung Quốc [241] và so với nghiên cứu của Saranath Lawpoolsri ở biên giới Thái Lan - Myanma chỉ cho biết số liệu dân di cư qua biên giới 2 nước [242] thì giải pháp này cũng có kết quả cụ thể hơn.

Kết quả của biện pháp phát hiện và điều trị sốt rét tại hộ gia đình, đây chính là ưu điểm của nghiên cứu của đề tài. So sánh với báo cáo kết quả PCSR giai đoạn 2010-2015 của Viện sốt rét-KST-CT Trung ương và Viện sốt rét-KST-CT Quy Nhơn [243], [244] và so sánh nghiên cứu của trước đây tại Quảng Trị của Nguyễn Quang Thiều thì phần lớn BNSR được phát hiện và điều trị thụ động tại các cơ sở y tế[245]. So sánh với giải pháp điểm phát hiện và quản lý bệnh sốt rét cho cộng đồng dân di cư đến một vùng sốt rét lưu hành nặng ở Tây Nguyên thì giải pháp này có nhiều ưu điểm hơn và chi phí thấp có thể thực hiện lâu dài hơn.

Đây là một biện pháp sáng tạo và tỏ ra rất có hiệu quả. Chúng ta có thể thấy các gia đình đều có người nhà qua lại với các ổ bệnh ở biên giới phía Campuchia nên khả năng tái nhiễm gần như chắc chắn và tần suất tái nhiễm cũng rất cao.Vì vậy việc phát hiện và điều trị nếu chỉ chờ người bệnh đến khám thì rất chậm và đã trở thành nguồn lây nguyhiểm.Hơn nữa việc phát hiện tại cộng đồng có thể giúp phát hiện những bệnh nhân quốc tịch Campuchia không chịu đến điều trị tại trạm. Tất cả những điều này đã làm giảm tỉ lệ mắc mới cũng như tỉ lệ mang KST.

Tỷ lệ hiện mắc sốt rét qua điều tra cắt ngang của nhóm can thiệp trước và sau can thiệp giảm rõ rệt, p<0,05. Tỷ lệ mắc mới sốt rét qua theo dõi dọc của nhóm can thiệp trước và sau can thiệp giảm, p<0,05.

4.6.5. Hiệu quả hoạt động truyền thông giáo dục phòng chống sốt rét

Hoạt động truyền thông giáo dục và vệ sinhmôitrường giải pháp phòng chống sốt rét mới cũng được thực hiện và tăng cường đến tại hộ gia đình, công tác truyền thông giáo dục thực hành phòng chống sốt rét đúng đạt cao hơn nhiều ở nhóm can thiệp so với nhóm chứng.Công tác truyền thông giáo dục sức khỏe và phòng chống sốt rét được tăng cường trên các phương tiện truyền thông như loa đài, tranh ảnh, tờ rơi... Kết quả điều tra trước, sau can thiệp ở cả nhóm đối chứng và can thiệp cho thấy:

- Về kiến thức của cộng đồng trong phòng chống sốt rét: ở nhóm đối chứng, với hiệu quả của chương trình phòng chống sốt rét thường quy, chỉ số hiệu quả về nâng cao kiến thức của cộng đồng trong phòng chống sốt rét ở nhóm đối chứng là 54,88%. 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 dây y tại khu vực biên giới trong nâng cao kiến thức của cộng đồng là 88,01%. Hiệu quả can thiệp về nâng cao kiến thức của biện pháp kết hợp Quân dân y là 33,13%.

- Về thực hành của cộng đồng trong phòng chống sốt rét: đối với các hoạt động thường quy của chương trình phòng chống sốt rét (nhóm đối chứng), chỉ số hiệu quả là 43,43%.Hiệu quả về nâng cao thực hành của cộng đồng trong phòng chống sốt rét của giải pháp hiệu quả giải pháp kết hợp quân dây y tại khu vực biên giới là 90,24%. Hiệu quả can thiệp về tỷ lệ thực hành đúng của biện pháp kết hợp Quân dân y là 46,82%.

So với kết quả nghiên cứu của một số tác giả khác cho thấy, tỷ lệ người dân có hiểu biết đúng về bệnh sốt rét ở xã can thiệp cao hơn so với nghiên cứu của các tác giả: Nguyễn Văn Quân (2018), nghiên cứu tại tại Bình Phước và Gia Lai có tỷ lệ người biết nguyên nhân gây bệnh sốt rét là thấp (67,77%) [246]. Nguyễn Xuân Xã (2015), Nghiên cứu một số yếu tố liên quan đến mắc sốt rét và hiệu quả truyền thông phòng chống sốt rét cho cộng đồng người Gia Rai tại huyện Đức Cơ tỉnh Gia Lai, cho thấy: Tỷ lệ mắc sốt rét 7,99%, trong đó nhóm < 5 tuổi 6,31%, 5-15 tuổi 9,62%, > 15 tuổi 7,5%, tỷ lệ mắc ở nam cao hơn ở nữ 10,56% và 6,05%. Người ngủ rẫy và ngủ rừng có tỷ lệ mắc cao nhất 9,53%và 13,91%. Có mối liên quan giữa người đi ngủ sau 21 giờ trong thời gian ở lại rẫy với sốt rét (OR = 2, CI95%(1,0-4,3), $p < 0,05$. Hiệu quả can thiệp rất cao [247]. Nghiên cứu của Trần Thanh Dương và cộng sự tại Đắk Nông (2015), cho kết quả tỷ lệ người dân biết nguyên nhân gây bệnh sốt rét

là do muỗi chiếm 66,7%, tỷ lệ biết đúng nguyên nhân truyền bệnh là 48% [248]. Quỹ toàn cầu phòng chống sốt rét Việt Nam năm 2016 cho kết quả tương ứng nghiên cứu này, với 92,3% người trả lời đúng nguyên nhân gây bệnh sốt rét [249].

Nghiên cứu của Hoàng Hà (2014) về thực trạng sốt rét và đánh giá kết quả can thiệp PCSR tại một số xã biên giới của tỉnh Quảng Trị cho thấytỷ lệ có kiến thức sau can thiệp tại nhóm can thiệp cótỷ lệ kiến thức đúng về SR là 93,5% và tỷ lệ mắc sốt rét là 0,7% giảm nhiều so với trước can thiệp.Tương đồng với kết quả nghiên cứu của chúng tôi [111].

Nguyễn Văn Quân (2018) Nghiên cứu về thực trạng và giải pháp can thiệp phòng chống sốt rét cho vùng sốt rét lưu hành nặng có dân di biến động tại Bình Phước và Gia Lai năm 2016-2018, kết quả nghiên cứu của đề tài cho thấy: Có sự khác biệt về tỷ lệ người dân được phỏng vấn hiểu biết về nguyên nhân sốt rét và biện pháp phòng chống sốt rét trước can thiệp và sau can thiệp với các giá trị (67,48% so với 97,35%, $p < 0,05$) và (71,02% so với 88,60%, với $p < 0,05$) [250]. Kết quả này của chúng tôi cũng tương tự như kết quả nghiên cứu của tác giả. Cũng theo Nguyễn Văn Quân, Kiến thức và thái độ của người dân về phòng chống bệnh sốt rét của 2 nhóm trước và sau can thiệp 12 tháng. Kết quả có ý nghĩa thống kê về nguyên nhân sốt rét và hiểu các biện pháp phòng chống sốt rét, với các giá trị: 67,48% so với 97,35%, với $p < 0,05$ và 71,02% so với 88,60%, với $p < 0,05$ [124].

Bùi Văn Quân (2014) khi nghiên cứu thực trạng sốt rét tại Đắk Nhau, Bù Đăng, Bình Phước cho thấy trong số 220 người được hỏi có 54,45% trả lời đúng về nguyên nhân gây bệnh [251].

Nghiên cứu của Hồ Đắk Thoàn tại xã Suối Bạc huyện Sơn Hòa, tỉnh Phú Yên năm 2006, có 66,56% biết nguyên nhân gây bệnh; 67,67% biết muỗi là trung gian truyền bệnh. Tỷ lệ người dân biết các triệu chứng chính của bệnh sốt rét là: rét run 69,30% [252].

4.6.6. Đánh giá hiệu quả tổng hợp của biện pháp kết hợp Quân dân y trong phòng chống sốt rét cho cộng đồng dân cư khu vực biên giới

So sánh với các nghiên cứu trước đây, các nghiên cứu thường chỉ tác động đến một lĩnh vực: hoặc là tăng cường biện pháp phòng chống véc tơ, hoặc tăng cường biện pháp phát hiện và điều trị hoặc tăng cường biện pháp truyền thông thì nghiên cứu này áp dụng tổng hợp một loạt các biện pháp trên một cách toàn diện. Đánh giá tổng hợp hiệu quả của các giải pháp cho thấy, hiệu

quả can thiệp của giải pháp kết hợp quân dây y tại khu vực biên giới trong giảm tỷ lệ mắc sốt rét của cộng đồng đạt 23,91%. Hiệu quả can thiệp giảm tỷ lệ mắc ký sinh trùng sốt rét trong cộng đồng đạt 37,58%.

So với giải pháp "*mô hình phòng chống sốt rét tại hộ gia đình vùng biên giới"*, thì hiệu quả của giải pháp này cao hơn. Hiệu quả can thiệp của giải pháp hình "*mô hình phòng chống sốt rét tại hộ gia đình vùng biên giới*" trong giảm tỷ lệ bệnh sốt rét trong cộng đồng dân cu khu vực biên giới là 26,3% và giảm tỷ lệ người bệnh có ký sinh trùng sốt rét là 28,9% [111].

4.6.7. Tính khả thi và bền vững của giải pháp

Qua các kết quả trên cho thấy giải pháp "*kết hợp Quân dân y trong phòng chống sốt rét cho người dân vùng biên giới"*được áp dụng trong nghiên cứu này là có hiệu quả, khả thi có thể áp dụng rộng rãi ở nhiều địa phương, bổ sung thêm cho chương trình quốc gia phòng chống sốt rét. Giải pháp này có thể áp dụng cho nhiều tỉnh của Việt Nam có chung đường biên giới với các nước Trung Quốc, Campuchia, Lào và các quốc gia có chung đường biên giới.

Giải pháp"*kết hợp Quân dân y trong phòng chống sốt rét cho người dân vùng biên giới"*có thể thực hiện có hiệu quả nếu xây dựng được giải pháp tổ chức, cơ chế phối hợp hoạt động tốt giữa y tế cơ sở và lực lượng quân y biên phòng, quân y đóng trên địa bàn.

4.7. NGHIÊN CỨU QUY TRÌNH CÔNG NGHỆ SẢN XUẤT MỘT SỐ SẢN PHẨM TỪ NGUỒN DƯỢC LIỆU BẢN ĐỊA

Vùng Tây Nguyên, là một chuỗi các Cao nguyên liền kề phía nam Việt Nam bao gồm 5 tỉnh, xếp theo thứ tự vị trí địa lý từ bắc xuống nam gồm Kon Tum, Gia Lai, Đắk Lắk, Đắk Nông và Lâm Đồng. Tây Nguyên cùng với vùng Duyên hải Nam Trung Bộ hợp thành vùng Nam Trung Bộ, thuộc Trung Bộ Việt Nam. Khu vực Tây Nguyên, phía bắc giáp tỉnh Quảng Nam, phía đông giáp các tỉnh Quảng Ngãi, Bình Định, Phú Yên, Khánh Hòa, Ninh Thuận, Bình Thuận, phía nam giáp các tỉnh Đồng Nai, Bình Phước, phía tây giáp với các tỉnh Attapeu (Lào) và Ratanakiri và Mondulkiri (Campuchia). Trong khi Kon Tum có biên giới phía tây giáp với cả Lào và Campuchia, thì Gia Lai, Đắk Lắk và Đắk Nông chỉ có chung đường biên giới với Campuchia. Còn Lâm Đồng không có đường biên giới quốc tế. Nếu xét diện tích Tây Nguyên bằng tổng diện tích của 5 tỉnh ở đây, thì vùng Tây Nguyên rộng 54.641,0 km². Thực chất, Tây Nguyên không phải là một cao nguyên duy nhất mà là một loạt cao nguyên liền

kề. Đó là các cao nguyên Kon Tum cao khoảng 500m, cao nguyên Kon- Plông, cao nguyên Kon- Hà- Nừng, Playcu cao khoảng 800m, cao nguyên Ma Đrắk cao khoảng 500m, cao nguyên Buôn Mê Thuật cao khoảng 500m, Mơ Nông cao khoảng 800- 1000m, cao nguyên Lâm Viên cao khoảng 1500m và cao nguyên Di Linh cao khoảng 900- 1000m. Tất cả các cao nguyên này đều được bao bọc về phía đông bởi những dãy núi và khối núi cao (chính là Trường Sơn Nam).

Vùng Tây Nguyên hầu hết là đất đỏ Bazan cố độ cao trung bình 500 - 600 m, xen kẽ những đồi sa diệp thạch và granit lác đác có cả đá vôi. Nét nổi bật của địa hình Tây Nguyên là tính phân bậc rõ ràng, bậc cao nằm về phía đông, bậc thấp nằm về phía tây. Cao nguyên Đắc Lắc thấp hơn cao nguyên Gia Lai, cao trung bình 400 - 500m (Buôn Ma Thuột 461m) hình dáng như một cái chảo úp khổng lồ, cao ở giữa, thoải về các phía. Ở phía nam cả vùng các cao nguyên Di Linh, Bảo Lộc, loại đất chiếm diện tích là đất đỏ feralit nâu từ đá bazan dày 10 -12m, đất xám bạc màu, đất đỏ vàng trên đá trầm tích và đất phù sa sông suối. Phía Đông Bắc khối núi Kon Tum với những đỉnh trên 2.000m. Ở phần giữa là cao nguyên Lang Biang cao 1.500m, cao nguyên Di Linh cao 800 - 1.000m.

Khí hậu vùng này thường có 4 tháng thiếu ẩm (từ tháng 12 đến tháng 3 năm sau), lượng mưa thời kỳ này quá nhỏ. Lượng mưa trong mùa mưa phong phú, nhiều nơi 4 tháng liên tục lượng mưa trên 200mm/tháng (tháng 5 - 9). Nhiệt độ trung bình năm của vùng đạt từ 21 - 23 độ C. Tháng nóng nhất là tháng 3 và tháng 4, tháng lạnh nhất là tháng 1. Nhiệt độ tối cao tuyệt đối biến đổi mạnh, biên độ nhiệt độ ngày đêm dao động từ 8 - 10 độ C. Thảm thực vật nằm ở độ cao 1.000m, đặc trưng là thảm thực vật nằm trong các kiểu khí hậu vùng cao, với kiểu rừng kín lá rộng, lá kim mưa ẩm á nhiệt đới, kiể rừng lá kim ẩm ôn đới núi trung bình và kiểu rừng thưa lá kim hơi khô kiểu á nhiệt đới.

Vùng sinh thái nông nghiệp Tây Nguyên có diện tích tự nhiên 5,5 triệu ha, bao gồm các tỉnh Gia Lai, Kon Tum, Đắc Lắc và Lâm Đồng. Đất nông nghiệp hơn 300.000ha, đất lâm nghiệp 3,1 triệu ha, đất chưa sử dụng là 2 triệu ha, trong đó có 2,6 triệu ha là đất trống đồi núi trọc, cây lùm bụi. Vùng này bao gồm Kon Tum, Gia Lai, Lâm Đồng, Đắk Lắk, Đắk Nông; phát triển trồng 10 loài dược liệu bản địa diện tích khoảng 2.000ha. Các loài đó là: Gấc, gừng, hương nhu trắng, đảng sâm, nghệ vàng, sa nhân tím, sả, sâm Ngọc Linh, trinh nữ hoàng cung, ý dĩ. Ưu tiên trồng các loài: Đảng sâm, sâm Ngọc Linh. Ngoài

ra do điều kiện khí hậu thích hợp nên các loài cần được chú ý trồng và phát triển bổ sung gồm có Ngũ vị tử, Sơn tra, Đương quy, Bạch Truật, Đỗ trọng, Huyền sâm, Sả, Bạc hà, Tràm úc. Ở độ cao trên 1.500m thì các cây thuốc phát triển tốt như: Ngũ vị tử, Sơn tra, Đương quy, Bạch Truật, Đỗ trọng, Huyền sâm. Ở độ cao thấp hơn ở Tây Nguyên có thể trồng các cây thuốc như: Sả, Bạc hà, Tràm úc, Gấc, Gừng, Đảng sâm, Nghệ vàng, Sa nhân tím, Trinh nữ hoàng cung, Ý dĩ

Từ năm 1976 đến nay, những cây thuốc di thực từ các nước đã được nghiên cứu trồng tại Đà Lạt như: actisô, bạc hà, ba gạc Ấn Độ, bạch chỉ, bạch truật, cỏ ngọt, dương cam cúc, dương địa hoàng, đỗ trọng, đương quy, hà thủ ô đỏ, hoàng bá, huyền sâm, húp lông, hồng hoa, hoài ngưu tất, hoài sơn, lão quan thảo, phúc bồn tử, sâm ngọc linh, sinh địa, tam thất, xuyên khung, vân mộc hương. Một số cây thuốc trong nước được trồng tại Lâm Đồng như: Bồ công anh, canh ki na, chè dây, diệp hạ châu, đinh lăng, đảng sâm, hồi, quế, sa nhân, sả hương chanh, trầm hương, thông đỏ. Một số cây có tác dụng bồi dưỡng dùng làm thực phẩm, hoặc để sản xuất thực phẩm chức năng được trồng lớn như ca cao, điều, mắc ca, sa chi, dưa lưới, nấm ăn và nấm làm thuốc… Các động vật làm thuốc cũng được nuôi tại một số huyện, thành phố thuộc Lâm Đồng, như: Đông trùng hạ thảo, hươu, tắc kè, kỳ đà, ong, nhím…

Năm 2016, theo số liệu thống kê chưa đầy đủ, những cây thuốc đã trồng tại Lâm Đồng như: actisô khoảng 80 ha, chủ yếu trồng tại TP Đà Lạt (70 ha) và huyện Đơn Dương (10 ha). Cây diệp hạ châu trồng ở Cát Tiên, với diện tích khoảng 40 ha; cây đảng sâm khoảng 10 ha, do Công ty TNHH Cao Lâm trồng ở huyện Lạc Dương; cây phúc bồn tử trồng ở huyện Đức Trọng, Lạc Dương hơn 4 ha; cây dó bầu khoảng 90 ha, do Công ty CP Dó bầu hương Quảng Nam trồng ở huyện Đam Rông đã sang năm thứ bảy (để gây trầm hương); riêng cây chè dây trồng dưới tán rừng; cây sâm ngọc linh do Công ty TNHH xuất khẩu hoa lan Thanh Quang tại Đà Lạt sản xuất cây giống cấy mô, đã cung cấp giống cho một số nơi và đang chăm sóc những cây đã trồng trong mấy năm nay. Các cây đương quy, đinh lăng, sa nhân trồng tại TP Bảo Lộc, huyện Lâm Hà và Đức Trọng; linh chi và các loại nấm dược liệu khác, được gây trồng ở Đà Lạt, Bảo Lộc, Đức Trọng, Đơn Dương; một số cây có tác dụng bồi dưỡng dùng làm thực phẩm, hoặc để sản xuất các mặt hàng thực phẩm chức năng được trồng tại Lâm Đồng như: Ca cao, điều, mắc ca, sa chi, dưa lưới, dây hương, phật thủ, chè tiên… Đồng thời, một số động vật làm thuốc cũng được nhân dân nuôi như:

Đông trùng hạ thảo ở Bảo Lộc, Đà Lạt; hươu ở Đà Lạt, Lạc Dương, Đam Rông; kỳ đà, ong ở Bảo Lộc; tắc kè ở Bảo Lâm; nhím ở Đạ Huoai và dế ở huyện Lâm Hà…

Với nguồn dược liệu phong phú như trên, đã có các nghiên cứu để sản xuất các sản phẩm thuốc có thành phần là các dược liệu được trồng và chế biến ở Tây Nguyên. Điển hình là một số sản phẩm như trà túi lọc CynaKontum, trà túi lọc CraKontum và viên nang KARDI Q10.

Trà túi lọc Crakontum

Với các thành phần hoa hòe, đương quy, đan sâm và đỏ ngọn phối hợp với nhau để tạo nên sản phẩm trà túi lọc Crakontum có tác dụng điều trị thiểu năng tuần hoàn não, giảm hiện tượng xơ vữa động mạch, kích thích tăng cường lưu thông máu, giảm thiểu gốc tự do...

Các dược liệu được sử dụng cho sản phẩm trên có trữ lượng tương đối lớn ở khu vực Tây Nguyên. Điển hình là đương quy có trữ lượng khoảng 15.000 kg/năm ở khu vực xã Cư Knia -huyện Cư Jút- tỉnh Đắk Nôn, Xã Đạ Ròn – huyện Đơn Dương tỉnh Lâm Đồng, Xã Đông Thanh, huyện Lâm Hà, Lâm Đồng; và đỏ ngọn có trữ lượng khoảng 10.000-15.000 kg/năm ở khu vực huyện Đức Trọng, tỉnh Lâm Đồng.

Đan sâm có trữ lượng khoảng 6.500 kg/năm ở xã Đông Thanh, huyện Lâm Hà, Lâm Đồng. Hoa hòe có trữ lượng tương đối hơn các dược liệu trên nhưng vẫn số lượng vẫn đáp ứng được cho quá trình sản xuất và phân bố chủ yếu ở các tỉnh Đắk Nông, Đắk Lắk.

Trà túi lọc Cyankontum

Với thành phần gồm có: ac ti sô, diệp hạ châu, cà gai leo, nhân trần và cỏ ngọt, phối hợp tạo trà túi lọc cynakontum có tác dụng hỗ trợ giải độc và bảo vệ gan.

Các dược liệu được sử dụng cho sản phẩm trên có trữ lượng tương đối lớn ở khu vực Tây Nguyên. Điển hình là ac ti sô, đây là cây được trồng nhiều nhất ở khu vực Đà Lạt, có trữ lượng khoảng 32.000 kg/năm/ha. Diệp hạ châu và cỏ ngọt cũng có trữ lượng tương đối lớn, 20.000 kg/năm, trồng tại huyện Cát Tiên và huyện Đức Trọng, Lâm Đồng. Nhân trần có sản lượng tương đối khoảng 2.000kg/năm và đang được đẩy mạnh nhân giống cây trồng.

Viên nang Kardi Q10

Với thành phần là bột cao khô tỏi đen, cao khô lá sen và coenzyme Q10 fumarat được phối hợp với nhau để tạo nên sản phẩm viên nang Kardi Q10 có

tác dụng điều trị các bệnh như béo phì, xơ vữa động mạch, tăng huyết áp, tiểu đường, thoái hóa khớp…

Sen là một cây được trồng phổ biến ở nước ta và phân bố nhiều ở khu vực Tây Nguyên. Cụ thể, ở các Huyện Krông Nô – Tỉnh Đắk Nông, Đắk Lắk, sản lượng sen ước tínhkhoảng 20.000kg/ năm

Tỏi là cây trồng khá phổ biến của nước ta, như Lý Sơn, Khánh Hòa, Ninh Thuận. Tại Tây Nguyên, cây tỏi đang được tiếp tục mở rộng đất trồng, phát triển nhanh các loại giống khác nhau và có trữ lượng khoảng 2.000 kg/năm.

* Tây Nguyên là vùng dân tộc thiểu số, tỉ lệ hộ nghèo còn cao, tuổi thọ thấp hơn mức trung bình của cả nước. Việc sử dụng thuốc hay các thực phẩm chức năng trong điều trị bệnh còn hạn chế. Ngoài ra, còn có một số yếu tố khác cũng ảnh hưởng tới việc khám và điều trị bệnh cho người dân như: điều kiện kinh tế, trình độ học vấn, các thói quen sinh hoạt- tập tục của người dân còn khá lạc hậu...Vì vậy, việc nghiên cứu, sản xuất ra một sản phẩm thực phẩm chức năng sử dụng các dược liệu có sẵn ở Tây Nguyên có rất nhiều tác động tích cực đối với đời sống của bà con.

Viên nang Craton

Viên nang Craton có thành phần là địa long, trần bì, rau ngót, đậu đen, đương quy, hoàng kỳ, đan sâm phối hợp với nhau tạo nên sản phẩm có tác dụng dự phòng chống đột quỵ.

Các dược liệu được sử dụng cho sản phẩm trên có trữ lượng tương đối lớn ở khu vực Tây Nguyên. Điển hình là đương quy có trữ lượng khoảng 15.000 kg/năm ở khu vực xã Cư Knia -huyện Cư Jút- tỉnh Đắk Nôn, Xã Đạ Ròn – huyện Đơn Dương tỉnh Lâm Đồng, Xã Đông Thanh, huyện Lâm Hà, Lâm Đồng; và địa long có trữ lượng khoảng 10.000-15.000 kg/năm ở khu vực huyện Đức Trọng, tỉnh Lâm Đồng. Đan sâm có trữ lượng khoảng 6.500 kg/năm ở xã Đông Thanh, huyện Lâm Hà, Lâm Đồng. Hoàng kỳ có trữ lượng khoảng 4.000kg/ năm ở xã Tú An, thị xã An Khê, tỉnh Gia Lai. Rau ngót và đậu đen là hai loại dược liệu được trồng phổ biến trên khắp Tây Nguyên. Trần bì có trữ lượng tương đối hơn các dược liệu trên nhưng vẫn số lượng vẫn đáp ứng được cho quá trình sản xuất và phân bố chủ yếu ở các tỉnh Đắk Nông, Đắk Lắk.

Theo tổ chức Y tế thế giới (WHO), mỗi năm có khoảng 15 triệu người trên toàn thế giớ bị đột quỵ não. Trong đó có 5 triệu người chết và 5 triệu người khác bị tàn tật vĩnh viễn. Huyết áp cao là nguyên nhân gây đột quỵ hàng đầu khi mỗi năm có khoảng 12,7 triệu người huyết áp cao bị đột quỵ.

Đột quỵ có thể xảy ra ở bất kỳ độ tuổi nào và người cao tuổi là đối tượng dễ bị đột quỵ hơn cả. Có gần 3/4 số ca đột quỵ xảy ra ở người trên 65 tuổi và khoảng 1/4 số ca xảy ra ở những người dưới 65 tuổi.

Thống kê tại Việt Nam, mỗi năm có hơn 200.000 người bị đột quỵ, hơn 50% trong số đó tử vong và chỉ có khoảng 10% những người sống sót là bình phục hoàn toàn (không có biến chứng và không phụ thuộc vào người khác). Tỷ lệ bệnh nhân nam cao gấp 4 lần bệnh nhân nữ. Điều đáng lo ngại là số ca đột quỵ có thể tăng lên khoảng 2% trong vòng 3 năm và ngày càng có xu hướng "trẻ hoá". Số bệnh nhân trong độ tuổi 40-45 chiếm 1/3 tổng số ca đột quỵ. Thậm chí, rất nhiều người ở độ tuổi 20 hoặc trẻ hơn cũng bị đột quỵ, rơi vào khoảng 83.000 người/ năm.

Cụ thể, theo thống kê của bộ Y tế năm 2014, bệnh liên quan đến hệ thần kinh ở Tây Nguyên chiếm tỷ lệ khá cao, chiếm khoảng gần 80% trên cả nước. Tuy nhiên, do điều kiện về kinh tế, trình độ dân trí, điều kiện địa lý thì việc dự phòng hay điều trị rất khó khăn, nhiều khi còn áp dụng các bài thuốc truyền miệng dân gian không có cơ sở khoa học, hoặc họ chấp nhận các biến chứng về sau của đột quỵ do không có đủ điều kiện để chữa trị.

Xử trí nhanh là yếu tố vô cùng quan trọng quyết định sự sống còn của người bệnh. Nhận biết dấu hiệu và triệu chứng của đột quỵ để xử trí kịp thời, cơ hội sống của người bệnh sẽ tăng lên và tỷ lệ mắc di chứng sẽ giảm đi đáng kể. Để phòng ngừa và hỗ trợ điều trị đột quỵ não, các chuyên gia khuyên người bệnh nên sử dụng các sản phẩm thảo dược cho hiệu quả lâu dài mà không gây tác dụng phụ. Tiêu biểu là sản phẩm viên nang Craton. Viên nang Craton có thành phần là Địa long, trần bì, rau ngót, đậu đen, đương quy, hoàng kỳ, đan sâm đều là các dược liệu có tác dụng hạ áp, phòng ngừa và tan cục máu đông, tăng cường sinh lực, cải thiện tình trạng mệt mỏi, suy nhược cơ thể ở người bình thường và người mắc các bệnh tim mạch, người bị thiểu năng tuần hoàn.

Vì vậy, việc nghiên cứu sản xuất viên nang Craton có tác dụng to lớn đối với người dân Tây Nguyên, giúp dự phòng điều trị đột quỵ, các bệnh liên quan đến huyết áp, giảm thiểu số ca mắc phải trên địa bàn.

Viên nang Coolsun

Viên nang Coolsun với thành phần thạch cao, tri mẫu, cam thảo, đan sâm, nhân sâm, ngạnh mễ, sinh địa, có nguồn gốc là bài thuốc "Bạch hổ nhân sâm", có tác dụng dự phòng điều trị say nóng.

Các dược liệu được sử dụng cho sản phẩm trên có trữ lượng tương đối lớn ở khu vực Tây Nguyên. Điển hình là nhân sâm có trữ lượng khoảng 20.000 kg/năm ở khu vựctỉnh Lâm Đồng;tri mẫu có trữ lượng khoảng 10.000-15.000 kg/năm ở khu vực huyện Đức Trọng, tỉnh Lâm Đồng. Đan sâm có trữ lượng khoảng 6.500 kg/năm ở xã Đông Thanh, huyện Lâm Hà, Lâm Đồng. Hoàng kỳ có trữ lượng khoảng 4.000kg/ năm ở xã Tú An, thị xã An Khê, tỉnh Gia Lai. Cam thảo và ngạnh mễ là hai loại dược liệu được trồng phổ biến trên khắp Tây Nguyên. Sinh địa có trữ lượng tương đối hơn các dược liệu trên nhưng vẫn số lượng vẫn đáp ứng được cho quá trình sản xuất và phân bố chủ yếu ở các tỉnh Đắk Nông, Đắk Lắk.

Say nóng là tình trạng mất nước toàn cơ thể kèm theo sự rối loạn ở trung khu điều hòa thân nhiệt và rối loạn vận mạch mà bản chất là do trung tâm điều hòa thân nhiệt không thích ứng kịp với điều kiện thời tiết xung quanh. Ánh nắng mặt trời và sức nóng chính là 2 tác nhân vật lý gây stress với cơ thể.

Khi nhiệt độ ngoài môi trường quá cao, kèm theo việc phải phơi mình quá lâu dưới ánh nắng mặt trời hoặc phải làm việc trong điều kiện nhiệt độ cao, nóng bức (hầm, lò, phòng kín...) hoặc thực hiện các hoạt động thể lực quá sức ở những người trẻ tuổi (chơi các môn thể thao với cường độ cao, làm việc nặng nhọc nhiều giờ...) sẽ dẫn đến hiện tượng: nhiệt lượng sinh ra và nhiệt lượng hấp thu từ môi trường lớn hơn rất nhiều so với nhiệt lượng cơ thể tỏa ra môi trường xung quanh, do đó trong hiện tượng say nóng, tình trạng mất nước toàn thể là chủ yếu.

Ở Tây Nguyên, với đặc thù là người dân thường xuyên làm việc ở những cánh đồng trũng nước, bị mặt trời hun nóng, cơ thể sẽ có các phản ứng để giảm thân nhiệt: các mạch máu ngoại vi sẽ giãn nở để máu dồn nhiều tới da nhằm đào thải được nhiều nhiệt lượng, tăng tiết mồ hôi, tăng bay hơi mồ hôi để hạ nhiệt. Nếu mọi nỗ lực hạ nhiệt của cơ thể vẫn không giảm được sức nóng do môi trường tác động, bên trong cơ thể sẽ xảy ra những biến đổi sinh hóa trầm trọng gây triệu chứng say nóng nguy hiểm.

Một đặc điểm chung để nhận biết cả say nóng và say nắng đó là đều dẫn đến tình trạng tăng thân nhiệt, nhiệt độ thường trên 41oC. Khi thân nhiệt (nhiệt độ cơ thể) tăng sẽ dẫn đến tăng quá trình đào thải mồ hôi để giải phóng bớt nhiệt lượng, điều này làm cơ thể mất đi một lượng nước lớn, nếu không được bù kịp thời sẽ dẫn đến hậu quả: giảm khối lượng tuần hoàn gây trụy tim mạch, rối loạn điện giải nặng có thể gây tử vong. Một yếu tố khác có thể bị ảnh hưởng

khi nhiệt độ cơ thể tăng cao, gây rối loạn hoạt động chức năng của nhiều cơ quan trọng yếu như: tim mạch, hô hấp, thần kinh...

Bệnh nhân say nắng, say nóng thường có dấu hiệu: da nóng lúc đầu lấp xấp mồ hôi sau đó khô, mặt đỏ, toàn thân mệt lả, đau đầu nặng, cảm giác khó ở, đôi khi kèm theo nôn mửa và tiêu chảy. Một số triệu chứng khác nặng hơn có thể xảy ra như: giảm khả năng đánh giá đối với mọi việc xung quanh, cử chỉ kỳ cục, gặp ảo giác, thay đổi ý thức, nhận thức lẫn lộn, mất định hướng và hôn mê, co giật.

Các biểu hiện khi bị say nắng, say nóng có thể thay đổi tùy theo mức độ tăng thân nhiệt và thời gian tiếp xúc với nắng của mỗi người. Có thể bắt đầu từ những biểu hiện nhẹ ban đầu, từ từ tiến triển tăng dần, cuối cùng có thể hôn mê, trụy tim mạch thậm chí tử vong. Say nắng có biểu hiện tương tự như say nóng nhưng thường diễn biến nhanh hơn, thường kèm theo các biểu hiện rối loạn thần kinh. Say nắng có thể gây biến chứng não nguy hiểm, liệt, méo miệng, nói ngọng, mất khả năng học và nhớ...

Vì vậy việc xử trí phải tiến hành nhanh chóng và kịp thời để hạn chế các biến chứng nguy hiểm có thể xảy ra. Để hạn chế các trường hợp trên, viên nang Coolsun đã được nghiên cứu sản xuất thành công để hỗ trợ điều trị say nóng, giúp cho người dân không bị ảnh hưởng bởi ánh nắng mặt trời khi làm việc trong thời gian dài trên cánh đồng…

Hai sản phẩm viên nang Craton và viên nang Coolsun là hai sản phẩm không những giúp bà con Tây Nguyên có thể cải thiện được sức khoẻ mà còn góp phần phát triển nguồn dược liệu Tây Nguyên thêm phong phú không chỉ các dược liệu để sản xuất cho các sản phẩm trên nói riêng mà các loại dược liệu khác nói chung.

Về mặt kinh tế

Việc đẩy mạnh công tác phát triển các cây trồng dược liệu có ý nghĩa to lớn với kinh tế của khu vực. Hiện nay có nhiều chương trình, dự án, mục tiêu quốc gia như: Chương trình Tây Nguyên, chương trình sản phẩm quốc gia sâm Ngọc Linh, chương trình quỹ gen, chương trình nông thôn mới.... Từ những chính sách này, các địa phương trong vùng đã triển khai, đã áp dụng KH và CN để bảo tồn, phát triển nguồn dược liệu, xác định được một số dược liệu là thế mạnh để nghiên cứu chọn tạo, sản xuất giống, hình thành vùng trồng dược liệu tập trung nhằm đáp ứng nhu cầu của thị trường. Lâm Đồng được xem là "vựa

dược liệu" của khu vực và tỉnh đã có những kết quả đáng kể về ứng dụng KH và CN vào phát triển, bảo tồn nguồn gen dược liệu quý.

Về mặt xã hội

Nâng cao sự hiểu biết của người dân về giá trị sử dụng những cây thuốc thông thường mọc ở khu vực họ sinh sống, hướng dẫn giúp họ biết sử dụng những bài thuốc đơn giản của y học cổ truyền để phục vụ sức khỏe bản thân và gia đình từ đó người dân có ý thức bảo vệ và phát triển cây thuốc vì lợi ích của chính họ.

Phát động trồng cây thuốc ở vườn trường, gia đình tạo thành tủ thuốc xanh tại nhà, ngoài giá trị sử dụng làm thuốc, còn góp phần tăng thêm nguồn thu nhập, tạo cảnh quan môi trường sống, góp phần xã hội hóa chăm sóc sức khỏe nói chung, y học cổ truyền nói riêng.

Nâng cao đời sống cho người dân, tạo cho người dân có một công việc ổn định, cải thiện chất lượng đời sống.

Về mặt y tế

Khu vực Tây Nguyên còn gặp nhiều khó khăn về nhân lực y tế, cơ sở hạ tầng, trang thiết bị y tế. Công tác quản lý y tế trên một số mặt còn bị hạn chế, chất lượng KCB ở vùng sâu, vùng xa còn nhiều bất cập, một số chính sách và giải pháp đã được đề xuất để tăng cường và đảm bảo công bằng trong KCB chưa được thực hiện đầy đủ,…Chính vì vậy nhiều chỉ số sức khỏe, đáp ứng dịch vụ CSSK cho người dân và nhiều chỉ số y tế khác của Tây Nguyên còn chậm cải thiện so với một số vùng khác và với mức chung của cả nước.

Để có được những cơ sở khoa học và thực tiễn cho việc đề xuất các chiến lược, giải pháp can thiệp,…cải thiện điều kiện môi trường sống, cải thiện và nâng cao chất lượng CSSK của mạng lưới y tế,...nhằm không ngừng bảo vệ và chăm sóc đồng bào các dân tộc Tây Nguyên, rất cần có những nghiên cứu tổng hợp.

Các nghiên cứu gần đây cho thấy: Do những đặc điểm riêng biệt về môi trường tự nhiên, các yếu tố kinh tế - xã hội và những đặc điểm sinh học (chủng tộc, di truyền,...), mô hình bệnh vùng Tây Nguyên cũng có những nét đặc thù riêng so với các vùng khác cũng như so với số liệu chung của cả nước.

Bảng 4.1. Tỷ lệ mắc một số bệnh ở khu vực Tây Nguyên so với cả nước

STT	Tên bệnh	Tỷ lệ mắc (%)	
		Tây Nguyên	Cả nước
1	Bệnh nhiễm khuẩn và ký sinh trùng	9,28	8,70
2	Khối u	3,20	3,26
3	Bệnh máu, cơ quan tạo máu, miễn dịch	0,74	0,55
4	Nội tiết-dinh dưỡng-chuyển hoá	1,16	1,84
5	Rối loạn tâm thần và hành vi	0,54	0,69
6	Bệnh của hệ thần kinh	1,98	2,49
7	Bệnh mắt	0,74	2,23
8	Bệnh tai và xương chũm	1,21	1,43
9	Bệnh hệ tuần hoàn	5,95	10,46
10	Bệnh hệ hô hấp	17,88	17,27
11	Bệnh hệ tiêu hoá	8,65	9,70
12	Bệnh của da và mô dưới da	1,06	1,41
13	Bệnh cơ xương khớp và mô liên kết	3,88	3,85
14	Bệnh hệ tiết niệu, sinh dục	3,80	6,54
15	Chửa đẻ và sau đẻ	15,88	13,22
16	Bệnh trong thời kỳ chu sinh	1,71	1,85
17	Dị dạng bẩm sinh và bất thường nhiễm sắc thể	0,16	0,41

** Nguồn: Theo Bộ Y tế (2014)*

Trên đây là mô hình bệnh (đối với một số bệnh chính) ở khu vực Tây Nguyên và cả nước. Những số liệu này của người dân khu vực Tây Nguyên hiện nay cần được nghiên cứu để làm cơ sở cho việc đề ra các giải pháp phòng chống hữu hiệu.

Bảng 4.2. Các bệnh có tỷ lệ mắc cao nhất ở Khu vực Tây Nguyên và cả nước

Mã	Tên bệnh	Tỷ lệ trên 100.000 dân	
		Tây Nguyên	Cả nước
169	Các bệnh viêm phổi	415	561
165	Viêm họng/amidan cấp	569	482
281	Các tổn thương khác do chấn thương xác định ở nhiều nơi	338	386
184	Viêm dạ dày và tá tràng	155	345
170	Viêm phế quản và viêm tiểu phế quản cấp	226	338
005	Tiêu chảy, viêm dạ dày, ruột non có nguồn gốc nhiễm khuẩn	206	231
206	Bệnh khác của cột sống	166	181

** Nguồn: Theo Bộ Y tế (2014)*

Hiện nay, các bệnh như thiểu năng tuần hoàn não, xơ vữa động mạch, xơ gan, hay rối loạn lipid máu xuất hiện ngày một phổ biến, không chỉ xuất hiện ở người cao tuổi mà có xu hướng biểu hiện ở người trẻ tuổi ngày một tăng. Tây Nguyên là khu vực dân tộc thiểu số, vì điều kiện về trình độ dân trí, vị trí địa lý hay điều kiện kinh tế, khi mắc một số bệnh nào đó, họ thường có xu hướng sử dụng thuốc hoặc dược liệu sai cách, điều trị theo dân gian truyền miệng, không có cơ sở khoa học, dẫn tới bệnh càng nghiêm trọng, ảnh hưởng tới sức khoẻ.

Việc sử dụng các sản phẩm thực phẩm chức năng như trà túi lọc Cynakontum, trà túi lọc Crakontum hay viên nang Kardi Q10 góp phần hỗ trợ điều trị một số bệnh phổ biến hiện nay như trên. Với các thành phần dược liệu thân thuộc, được nuôi trồng, chế biến tại Tây Nguyên, không những tốt cho sức khoẻ của nhân dân mà còn phát triển tiềm năng dược liệu.

Trà túi lọc Cynakontum có tác dụng bảo vệ tế bào gan, chống xơ gan. Tỷ lệ viêm gan B ở Việt nam rất cao (15-20%), đồng thời Việt nam cũng là một trong những nước có số người uống bia, rượu nhiều nhất trên thế giới. Đây là 2 nguyên nhân hàng đầu gây xơ gan ở Việt nam. Cụ thể, tỷ lệ mắc bệnh về tiêu hoá ở Tây Nguyên cũng chiếm tỷ lệ khá cao 8,65%.Vì vậy tìm một sản phẩm bảo vệ tế bào gan phòng chống xơ gan là cần thiết. Với các thành phần dược liệu như cà gai leo, ac ti so, diệp hạ châu, nhân trần, cỏ ngọt đã tạo nên sản phẩm có tác dụng hỗ trợ điều trị các bệnh liên quan đến gan.

Trà túi lọc Crakontum có tác dụng điều trị xơ vữa động mạch, thiểu năng tuần hoàn não. Đây là bệnh có biến chứng khó kiểm soát, ảnh hưởng tới sức khoẻ. Thiểu năng tuần hoàn não ngày nay là một bệnh khá phổ biến, đặc biệt là những người có tuổi cao, khi có hình thành các mảng vữa xơ động mạch chèn ép làm giảm máu lưu thông trong mạch. Chính vì vậy, việc có một sản phẩm an toàn giúp điều trị căn nguyên bệnh là dọn dẹp gốc tự do đồng thời có tác dụng kích thích tuần hoàn lưu thông, tăng cường máu lên não là rất có ý nghĩa.. Với các thành phần như đỏ ngọn, hoa hoè, đương quy, đan sâm phối hợp với nhau để tạo nên bài thuốc có tác dụng cải thiện tuần hoàn máu.

Viên nang Kardi Q10 có tác dụng điều trị rối loạn mỡ máu. Rối loạn mỡ máu là tên gọi của một số bệnh có liên quan quá trình rối loạn chuyển hóa lipid làm thay đổi hàm lượng một số thành phần lipid trong máu như tăng hàm lượng cholesterol, triglycerid, LDL và giảm hàm lượng HDL. Bệnh này thường đi kèm với một số bệnh như béo phì, xơ vữa động mạch, tăng huyết áp, tiểu đường,

thoái hóa khớp… Theo một thống kê năm 2011 tại Việt Nam, nhóm người cao tuổi mắc bệnh rối loạn mỡ máu chiếm tỷ lệ 45%, trong đó nữ giới có tỷ lệ mắc bệnh cao hơn nam giới (48,1% so với 40,3%, p<0,01). Tuy nhiên, tỷ lệ người mắc bệnh này ngày càng trẻ hóa do những tác động của chế độ ăn và lối sống thiếu hợp lý. Vì vậy, nghiên cứu thuốc chữa bệnh rối loạn lipid máu và bệnh béo phì đã và đang là đề tài thu hút được nhiều sự quan tâm của các tổ chức và cá nhân các nhà khoa học trên toàn thế giới. Với thành phần là bột cao khô tỏi đen, lá sen, coenzyme Q10 fumarat đã tạo nên sản phẩm viên nang có tác dụng cải thiện được các bệnh liên quan đến lipid máu.

Vì vậy, với việc sử dụng các sản phẩm nói trên không những giúp bà con Tây Nguyên có thể cải thiện được sức khoẻ mà còn góp phần phát triển nguồn dược liệu Tây Nguyên thêm phong phú không chỉ các dược liệu để sản xuất cho các sản phẩm trên nói riêng mà các loại dược liệu khác nói chung.

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 mua khô (1,52%). Tỷ lệ có 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) indica*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 copenhagini 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 khoẻ 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 khoẻ 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°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^{0}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. Mối 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 biên 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. Khả năng đáp ứng hoạt động chăm sóc sức khỏe của 28 trạm y tế xã biên giới Tây Nguyên giai đoạn 2012 - 2015

Nhân lực trạm y tế xã tuy đủ về số lượng, nhưng thiếu về cơ cấu trình độ chuyên môn. Tỷ lệ trạm y tế có bác sỹ là 92,86%, trong đó bác sĩ trình độ đa khoa là 88,46%, chỉ có 3,85% bác sĩ y học cổ truyền và 7,69% bác sĩ chuyên ngành nội nhi. Tỷ lệ bác sĩ chưa được đào tạo lại còn cao, chiếm 57,69%.

Cơ sở hạ tầng trạm y tế xã: tất cả các trạm y tế xã có cơ sở riêng, hầu hết các trạm y tế chưa có đủ các phòng chức năng theo quy định. Trang thiết bị của trạm y tế xã vẫn còn thiếu so với quy định, nhất là các trang thiết bị cơ bản phục vụ khám chữa bệnh theo chuyên khoa.

Hoạt động của trạm y tế xã: nhìn chung các trạm y tế có nề nếp làm việc; các hoạt động dự phòng và hoạt động ngoài trạm y tế đã được chú ý đáp ứng phần lớn nhu cầu chăm sóc sức khỏe của người dân.

Hoạt động khám chữa bệnh: số lượt khám chữa bệnh có xu hướng tăng dần. Tỷ lệ bệnh nhân được chuyển tuyến điều trị trung bình 5,87%. Khó khăn đối với các trạm y tế xã: các lý do được đưa ra cho việc không hoàn thành nhiệm vụ được giao là thiếu trang thiết bị và dụng cụ y tế 100% (9/9), tiếp theo là thu nhập thấp 88,89% (8/9), thiếu tài liệu chuyên môn 77,78% (7/9), thiếu kiến thức 44,44% (4/9) và thiếu thuốc 44,44% (4/9).

1.5.2. 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.

1.5.3. 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 nhắt 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±2°C, độ ẩm 80±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 CCl4, 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: Đỏ ngọn 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±2oC, độ ẩm 80±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 CĐQĐC: đánh giá được hiệu quả phương pháp chiết siêu âm gia nhiệt cho chiết xuất, hiệu suất chiết xuất hoạt chất đạt 95,1% và hiệu suất thu hồi hoạt chất khi loại tạp đạt 96,5%. Đánh giá được hiệu quả phương pháp phun sấy tạo cao khô, quy trình phun sấy tạo cao có hiệu suất bào chế đạt 90,1% và hiệu suất thu hồi hoạt chất HYP đạt 92,6%.

- 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, cả cao CĐQĐC (41,5 g/kg BW) và viên nang craton (44,5 g/kg BW), 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. Tác dụng tương đương với cao lỏng ở mức liều tương ứng.

- Đã nghiên cứu được độ ổn định của cao CĐQĐC và của viên nang Craton ở cả hai điều kiện: lão hóa cấp tốc và điều kiện dài hạn. Kết quả cho thấy, cả 2 đối tượng nghiên cứu đều ổn định ở điều kiện lão hóa cấp tốc; ổn định ở điều kiện nghiên cứu dài hạn tới 24 tháng.

2.5. Đã xây dựng được quy trình công nghệ sản xuất viên nang Coolsun dự phòng điều trị say nong 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. Phương pháp chiết siêu âm với hiệu suất chiết xuất MGF đạt cao nhất (96%). Giai đoạn cô cao loại tạp sử dụng phương pháp loại tạp bằng cồn cao độ, hiệu suất thu hồi hoạt chất đạt 94,11%. Giai đoạn phun sấy đã lựa chọn được các thông số phù hợp gồm tá dược hỗ trợ phun sấy là MD/AE (20/80), tỉ lệ tá dược/chất rắn là 2/10, tỉ lệ chất rắn trong cao lỏng là 12-15%, nhiệt độ đầu vào là 140ºC dưới áp suất bơm nén 0,2 Mpa; với các thông số kể trên, hiệu suất phun sấy đạt ~90% và hiệu suất thu hồi hoạt chất >95%.

- 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 lương 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: 45 g/kg BW đối với cao CSNĐC và 43 g/kg BW 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. Chưa xác định được LD50 của cao CSNĐC và viên nang Coolsun. 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 thỏ thực 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, do đó, chứng minh viên nang Coolsun và cao CSNĐC là an toàn. 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 cống cống 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.

Đã nghiên cứu được độ ổn định của cao CSNĐC và viên nang Coolsun. Kết quả thực nghiệm cho thấy cả cao và viên nang đều ổn định ở điều kiện lão hóa cấp tốc; ổn định ở điều kiện dài hạn tới 24 tháng (đối với cao CSNĐC) và 18 tháng (đối với viên nang Coolsun).

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.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1 World Health Organization (2014). *Health statistics and information Systems.* http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/metrics_daly/en/.

2 Killewo J., Heggenhougen H. K., Quah S. R. (2010). *Epidemiology and Demography in Public Health*, Department of Health Statistics and Informatics in the Information, Evidence and Research Cluster of WHO, 32.

3 World Health Organization (2008). *The global burden of disease, 2004 update.*

4 Theo Vos (2015). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013, *The Lancet*, 386(9995): 743–800.

5 Vos T. (2016). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015, *The Lancet,* 388(10053): 1545–1602.

6 Vos T. (2017). Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016, *The Lancet*, 390: 1151–210.

7 World Health Organization Western Pacific Region (2012). *Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010.*

8 World Health Organization Western Pacific Region (2012). *Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010*.

9 Bộ Y Tế (2015), *Báo cáo chung tổng quan ngành y tế năm 2015.*

10 Quang N.N. Son P.T., Viet N.L. et al (2012). Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Vietnam—results from a national survey, *Journal of Human Hypertension*, 26: 268–280.

11 Tirschwell D. L., T.T.G.N., Ly A. K. et al (2012). A prospective cohort study of stroke characteristics, care, and mortality in a hospital stroke registry in Vietnam, *BMC Neurology*, 12:150.

12 Bach T.X. Minh H.V. (2012). Assessing the household fnancial burden associated with the chronic non-communicable diseases in a rural district of Vietnam, *Glob Health Action*, 5:17.

13 Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) (2016). *Global Burden of Disease Study 2015 (GBD 2015),* Available from.

14 Bộ Y tế (2014). *Niên giám thống kê y tế 2014.*

15 Fiedler J.L. (1981). A review of the literature on access and utilization of medical care with special emphasis on rural primary care, *Soc Sci Med*, l5: 129-42.

16 World Health Organization (2016). *World health statistics 2016.*

17 Tổng Cục Dân số và Kế hoạch hóa Gia đình (2009). *Báo cáo tổng quan về Chính sách chăm sóc người già thích ứng với thay đổi cơ cấu tuổi Việt Nam.*

18 Bộ Y Tế (2003). *Báo cáo kết quả điều tra y tế quốc gia 2001-2002.*

19 Bộ Y tế (2009). *Báo cáo sử dụng kháng sinh và kháng kháng sinh tại 15 bệnh viện Việt Nam năm 2008-2009.*
20 Bộ Y Tế (2013). *Kế hoạch hành động quốc gia về phòng chống kháng thuốc: Giai đoạn từ năm 2013 đến năm 2020.*
21 Bộ Y tế (2017). *Quyết định về việc ban hành Quy chế hoạt động của Ban chỉ đạo Quốc gia phòng, chống kháng thuốc giai đoạn từ năm 2017 đến năm 2020.*
22 Lương Ngọc Khuê (2015). *Báo cáo triển khai về thực hiện kế hoạch quốc gia về phòng chống kháng thuốc.*
23 Bộ Y tế (2013). *Báo cáo chung tổng quan ngành y tế 2013.*
24 Quốc Hội (2008). *Luật bảo hiểm Y tế 25/2008/QH12.*
25 World Health Organization (2005). *WHA58.33: Sustainable health financing, universal coverage and social health insurance.*
26 Kai Hong Phua Virasakdi Chongsu vivatwong, Mui Teng Yap (2011). Health and health-care systems in southeast Asia: diversity and transitions, *The Lancet*, 377: 429 - 437.
27 Guy Carrin, Inke Mathauer, Ke Xu et al. (2008). Universal coverage of health services: tailoring its implementation, *Bulletin of the World Health Organization*, 86(11): 857 - 863.
28 Ban Bí Thư Trung Ương Đảng Cộng sản Việt Nam (2009). *Chỉ thị số 38-CT/TW về "Đẩy mạnh công tác bảo hiểm y tế trong tình hình mới".*
29 Võ Văn Thắng, Nguyễn Quốc Tuấn (2014). *Nghiên cứu thực trạng khám chữa bệnh và sự hài lòng của bệnh nhân điều trị nội trú tại bệnh viện Đa khoa Quảng Ninh tỉnh Quảng Bình, YHTH (880)*, Hội nghị Khoa học Bệnh viện Quận Thủ Đức Thành phố Hồ Chí Minh, 201-206.
30 Văn phòng Tổ chức Y tế thế giới tại Việt Nam (2013). *Hỏi và đáp về phòng chống tác hại của thuốc lá tại Việt Nam - Chương trình phòng chống THTL quốc gia.*
31 Stratton K., Bonnie J.R., Kwan L. Y. (2015). *Public health implications of raising a minimum age of legal access to tobacco products*.
32 Furrukh M. (2013). *Tobacco smoking and lung cancer, Perception-changing facts*, Sultan Qaboos University Med J, August 13(3), 345-358.
33 Hecht S.S. (2012). Lung Carcinogenesis by Tobacco Smoke, *Int J Cancer.* , 131(12), 2724-2732.
34 Rehm J., Benjamin T. (2012). The relationship between alcohol consumption and fatal motor vehicle injury: high risk at low alcohol levels, *Alcohol Clin Exp Res*, 36(10): 1827–1834.
35 Harris R.A., Sullivan E.V., Pfefferbaum A. (2010). Alcohol's Effects on Brain and Behavior, *Alcohol Res Health*, 33(1-2): 127-143.
36 Georgiou G., Moselhy H.F , Kahn A. (2001). *Frontal lobe changes in alcoholism: a review of the literature*, 36(5): 357-368.
37 Thủ tướng Chính phủ (2008). *Quyết định số: 30/2008/QĐ-TTg về Phê duyệt Quy hoạch phát triển mạng lưới khám, chữa bệnh đến năm 2010 và tầm nhìn đến năm 2020.*
38 Lương Ngọc Khuê (2014). *Tài liệu đào tạo tăng cường năng lực thực hiện công tác chỉ đạo tuyến và chuyển tuyến khám bệnh, chữa bệnh*.
39 Bộ Y tế (2015). *Thông tư số: 33/2015/TT-BYT hướng dẫn chức năng, nhiệm vụ của trạm y tế xã, phường, thị trấn.*

40 Bộ Chính trị (2005). *Nghị quyết số: 46-NQ/TW về công tác bảo vệ, chăm sóc và nâng cao sức khỏe nhân dân trong tình hình mới*.
41 Thủ tướng Chính phủ (2007). *Quyết định số : 1544/QĐ-TTg phê duyệt "Đề án đào tạo nhân lực y tế cho vùng khó khăn, vùng núi của các tỉnh thuộc miền bắc và miền trung, vùng đồng bằng sông Cửu Long và vùng Tây Nguyên theo chế độ Cử tuyển.*
42 Bộ Y tế (2014). *Niên giám thống kê y tế 2014.*
43 Bộ Y tế (2015). *Quyết định 2992/QĐ-BYT phê duyệt phát triển nhân lực trong hệ thống khám chữa bệnh giai đoạn 2015-2020.*
44 Bộ Y tế (2008). *Quyết định 3333/QĐ-BYT Về việc ban hành danh mục trang thiết bị y tế thiết yếu phục vụ triển khai Đề án đầu tư xây dựng, cải tạo, nâng cấp bệnh viện đa khoa huyện, bệnh viện đa khoa khu vực liên huyện sử dụng vốn trái phiếu Chính phủ và các nguồn vốn hợp pháp khác giai đoạn 2008-2010.*
45 Bộ Y tế (2013). *Thông tư số: 45/2013/TT-BYT về việc ban hành danh mục thuốc thiết yếu tân dược lần VI.*
46 Trần Thị Thoa (2012). *Nghiên cứu thực trạng và tính công bằng trong tiếp cận và sử dụng thuốc, thuốc thiết yếu tại tuyến xã*, Luận án tiến sỹ chuyên ngành tổ chức quản lý dược.
47 Bộ Y tế (2014). *Bộ tiêu chí quốc gia về y tế xã giai đoạn đến 2020.*
48 Thủ tướng Chính phủ (2017). *Nghị định số 75/2017/NĐ-CP của Chính phủ: Quy định chức năng, nhiệm vụ, quyền hạn và cơ cấu tổ chức của Bộ Y tế.*
49 Bộ Y tế (2010). *Báo cáo chung tổng quan ngành y tế năm 2010.*
50 Bộ Y tế (2008). *Báo cáo chung tổng quan ngành y tế năm 2008.*
51 Bộ Tài Chính (2010). *Thông tư số: 225/2010/TT-BTC Quy định chế độ quản lý tài chính nhà nước đối với viện trợ không hoàn lại của nước ngoài thuộc nguồn thu ngân sách nhà nước*.
52 Thủ tướng Chính phủ (2014). *Quyết định số: 1874/QĐ-TTg phê duyệt quy hoạch tổng thể phát triển kinh tế - xã hội vùng kinh tế trọng điểm miền trung đến năm 2020, định hướng đến năm 2030.*
53 Thủ tướng chính phủ (2013). *Quyết định số: 293/QĐ-TTg về việc hỗ trợ có mục tiêu từ ngân sách trung ương cho 23 huyện có tỷ lệ hộ nghèo cao được áp dụng cơ chế, chính sách đầu tư cơ sở hạ tầng theo quy định của Nghị Quyết số 30A/2008/NQ-CP của chính phủ về chương trình hỗ trợ giảm nghèo nhanh và bền vững đối với 62 huyện nghèo.*
54 Chính phủ (2008). *Nghị quyết số: 30a/2008/NQ-CP về chương trình hỗ trợ giảm nghèo nhanh và bền vững đối với 61 huyện nghèo.*
55 Thủ tướng chính phủ (2012). *Quyết định số: 14/2012/QĐ-TTg sửa đổi, bổ sung một số điều của Quyết định 139/2002/QĐ-TTG về khám chữa bệnh cho người nghèo*.
56 Chính phủ (2015). *Quyết định số: 59/2015/QĐ-TTg về việc ban hành chuẩn nghèo tiếp cận đa chiều áp dụng cho giai đoạn 2016 - 2020.*
57 Thủ tướng chính phủ (2008). *Quyết định số: 289/QĐ-TTg về ban hành một số chính sách hỗ trợ đồng bào dân tộc thiểu số, hộ thuộc diện chính sách, hộ nghèo, hộ cận nghèo và ngư dân.*

58 Thủ tướng Chính phủ (2013). *Quyết định số: 705/QĐ-TTg về việc nâng mức hỗ trợ đóng bảo hiểm y tế cho một số đối tượng người thuộc hộ gia đình cận nghèo.*

59 Bộ Chính trị (2005). *Nghị quyết số: 46-NQ/TW về công tác bảo vệ, chăm sóc và nâng cao sức khỏe nhân dân trong tình hình mới*.

60 Quốc hội (2008). *Nghị quyết số: 18/2008/QH12 Về đẩy mạnh thực hiện chính sách, pháp luật xã hội hóa để nâng cao chất lượng chăm sóc sức khỏe nhân dân.*

61 Bộ Y tế (2002). *Quyết định số: 3447/ QĐ-BYT Về việc ban hành Bộ tiêu chí quốc gia về y tế xã giai đoạn 2011-2020.*

62 *Andersen R and Newman JF (1973), "Societal and individual determinants of medical care utilization in the United States"*, The Milbank Memorial Fund Quarterly. Health and Society*, 51(1), pg. 95* - 124.

63 Đỗ Tất Lợi (2004), *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, NXB Y Học, Hà Nội.

64 Bộ môn Dược học cổ truyền Trường ĐH Dược Hà Nội (2002), *Dược học cổ truyền*, NXB Y học.

65 Tôn Nữ Minh Nguyệt and Đào Văn Hiệp (2006), "Nghiên cứu ứng dụng kỹ thuật sản xuất sấy phun trong sản xuất bột chanh dây*", Tạp chí phát triển khoa học và công nghệ,* 9(4), pp. 69-75.

66 Hội phòng chống Tai biến mạch máu não Việt Nam (2011), *Đột quỵ não - vấn đề toàn cầu*.

67 Liu C. H., W, L. Y., Tang Nou-Ying, Liu Hsu-Jan, Huang Chih-Yang, and Hsieh Ching-Liang (2013), "Effect of oral administration of Pheretima aspergillum (earthworm) in rats with cerebral infarction induced by middle-cerebral artery occlusion*", African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 10(1), pp. 66-82.

68 Trần Toàn, Nguyễn Tập, Đỗ Huy Bích, and Đặng Quang Chung (2004), *Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam*, Vol. 1, NXB KHKT, Hà Nội.

69 Padmavathi P. and Rao M. Prabhakara. (1990), "Nutritive value ofSauropus androgynus leaves*", Plant Foods for Human Nutrition*, 40(2), pp. 107-113.

70 Singh Shrawan, Singh DR, Salim KM, Srivastava Amit, Singh LB, and Srivastava RC (2011), "Estimation of proximate composition, micronutrients and phytochemical compounds in traditional vegetables from Andaman and Nicobar Islands*", International journal of food sciences and nutrition*, 62(7), pp. 765-773.

71 Sai KS and Srividya N (2002), "Blood glucose lowering effect of the leaves of Tinospora cordifolia and Sauropus androgynus in diabetic subjects*", Journal of Natural Remedies*, 2(1), pp. 28-32.

72 Yu Shih-Fing, Shun Chia-Tung, Chen Tzer-Ming, and Chen Yen-Hui (2006), "3-O-. BETA.-D-Glucosyl-(1. RAR. 6)-. BETA.-D-glucosyl-kaempferol Isolated from Sauropus androgenus Reduces Body Weight Gain in Wistar Rats*", Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 29(12), pp. 2510-2513.

73 Bhaskar Aruna and Ramesh KV (2009), "Wound healing profile of Sauropus androgynus in Wistar rats*", Journal of Natural Remedies,* 9(2), pp. 159-164.

74 Soka Susan, Alam Herlina, Boenjamin N, Agustina TW, and Suhartono MT (2010), "Effect of Sauropus androgynus leaf extracts on the expression of

prolactin and oxytocin genes in lactating BALB/C Mice", *Journal of nutrigenetics and nutrigenomics*, 3(1), pp. 31-36.

75 Selvi SV and Bhaskar A (2012), Antiinflammatory and analgesic activities of the Sauropus androgynus(L) Merr.(Euphorbiaceae) Plant in experimental animal models. Der Pharmacia Lettre. 4: 782-785, Editor^Editors.

76 Andarwulan Nuri, Batari Ratna, Sandrasari Diny Agustini, Bolling Bradley, and Wijaya Hanny (2010), "Flavonoid content and antioxidant activity of vegetables from Indonesia", *Food chemistry*, 121(4), pp. 1231-1235.

77 Badami S and Channabasavaraj KP (2007), "In Vitro. Antioxidant Activity of Thirteen Medicinal Plants of India's Western Ghats", *Pharmaceutical Biology*, 45(5), pp. 392-396.

78 Selvi S and Baskar A (2012), "Evaluation of bioactive components and antioxidant activity of Sauropus androgynus plant extracts using GC-MS analysis", *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 12(2), pp. 65-67.

79 Gayathramma K, Pavani KV, and Raji R (2012), "Chemical constituents and antimicrobial activities of certain plant parts of Sauropus androgynus L", *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, 3(2), pp. 561-566.

80 Wagner Hildebert, Bauer Rudolf, Melchart Dieter, Xiao Pei-Gen, and Staudinger Anton (2011), *Chromatographic fingerprint analysis of herbal medicines*, Springer.

81 Li Xican, Huang Yanping, and Chen Dongfeng (2013), "Protective effect against hydroxyl-induced DNA damage and antioxidant activity of citri reticulatae pericarpium", *Advanced pharmaceutical bulletin*, 3(1), p. 175.

82 Murakami Akira, Nakamura Yoshimasa, Ohto Yoshimi, Yano Masamichi, Koshiba Teruaki, Koshimizu Koichi, Tokuda Harukuni, Nishino Hoyoku, and Ohigashi Hajime (2000), "Suppressive effects of citrus fruits on free radical generation and nobiletin, an anti-inflammatory polymethoxyflavonoid", *Biofactors*, 12(1-4), pp. 187-192.

83 Rincon AM, Vasquez AM, and Padilla FC (2005), "[Chemical composition and bioactive compounds of flour of orange (Citrus sinensis), tangerine (Citrus reticulata) and grapefruit (Citrus paradisi) peels cultivated in Venezuela]", *Archivos latinoamericanos de nutricion*, 55(3), pp. 305-310.

84 Li Yang, Xu Chen, Zhang Qiang, Liu Jun Yan, and Tan Ren Xiang (2005), "In vitro anti-Helicobacter pylori action of 30 Chinese herbal medicines used to treat ulcer diseases", *Journal of ethnopharmacology*, 98(3), pp. 329-333.

85 Vũ Quốc Bình (2012), *Phòng chống tác động do nắng nóng đến sức khỏe*, NXB Quân đội Nhân dân, Hà Nội.

86 Hoàng Duy Tân and Trần Văn Nhủ (2001), *Từ điển phương thang Đông y (Tài liệu dịch)*, Nhà xuất bản Đồng Nai, Đồng Nai.

87 Nguyễn Thị Thúy An (2015), "Sử dụng thuốc cổ truyền an toàn, hiệu quả theo hướng hiện đại", Đại học Dược Hà Nội.

88 Dellinger, R. P., Levy, M. M., Carlet, J. M., Bion, J., Parker, M. M., Jaeschke, R., Reinhart, K., Angus, D. C., Brun-Buisson, C., and Beale, R. (2008), "Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008", *Intensive care medicine*, 34(1), pp. 17-60.

89 Lin, C.-J., Su, Y.-C., Lee, C.-H., Li, T.-C., Chen, Y.-A., and Lin, S. J.-S. (2013), "Bai-hu-tang, ancient chinese medicine formula, may provide a new complementary treatment option for sepsis", *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013.

90 Liu Hui-Kang, Hung Tzu-Min, Huang Hsiu-Chen, Lee I, Chang Chia-Chuan, Cheng Jing-Jy, Lin Lie-Chwen, and Huang Cheng (2015), "Bai-Hu-Jia-Ren-Shen-Tang Decoction Reduces Fatty Liver by Activating AMP-Activated Protein Kinase In Vitro and In Vivo", *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015.

91 Hoàng Duy Tân and Trần Văn Nhủ (2001), *Từ điển phương thang Đông y (Tài liệu dịch)*, Nhà xuất bản Đồng Nai, Đồng Nai.

92 Yu Shih-Fing, Shun Chia-Tung, Chen Tzer-Ming, and Chen Yen-Hui (2006), "3-O-. BETA.-D-Glucosyl-(1. RAR. 6)-. BETA.-D-glucosyl-kaempferol Isolated from Sauropus androgenus Reduces Body Weight Gain in Wistar Rats", *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 29(12), pp. 2510-2513.

93 Li Yang, Xu Chen, Zhang Qiang, Liu Jun Yan, and Tan Ren Xiang (2005), "In vitro anti-Helicobacter pylori action of 30 Chinese herbal medicines used to treat ulcer diseases", *Journal of ethnopharmacology*, 98(3), pp. 329-333.

94 Nguyễn Khánh Phương (2011). *Giải pháp tài chính trong chăm sóc sức khỏe người dân nông thôn tại 4 huyện thuộc tỉnh Hải Dương và Bắc Gang*, Luận án Tiến sỹ y tế công cộng, Viện Vệ sinh dịch tễ TW, Hà Nội.

95 Đặng Huy Huỳnh, Cao Văn Sung, Lê Xuân Cảnh, Phạm Trọng Ảnh, Nguyễn Xuân Đặng, Hoàng Minh Khiên, Nguyễn Minh Tâm (2008), *Động vật chí Việt Nam: Lớp thú Mammalia*, Tập 25, Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật, tr. 195 - 247.

96 Bùi Trọng Chiến, Philip Buchy, Trịnh Thị Xuân Mai, Lê Viết Lô, Ngô Thị Quyết, Ngô Lê Minh Tâm, Viên Quang Mai, Nguyễn Bảo Triệu (2014), "Một số đặc điểm lâm sàng và dịch tễ học bệnh sốt mò do *Orientia tsutsugamushi*ở miền trung Việt Nam, giai đoạn 2009 - 2010", *Tạp chí Y học dự phòng,* Tập XXIV, số 2 (150), tr 9 - 15.

97 Nguyễn Văn Châu, Nguyễn Thị Liên và cs (2003), "Tìm hiểu sự phân bố các loài mò (Trombiculidae) liên quan đến sự phân bố bệnh sốt mò (Tsutsugamushi) ở một số địa phương thuộc tỉnh Quảng Ninh", *Tạp chí Phòng chống bệnh sốt rét và các bệnh Ký sinh trùng,* Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Trung ương, số 6/2003, tr. 53-63.

98 Nguyễn Văn Châu, Nguyễn Thu Vân, Đỗ Sĩ Hiển (2007),*Động Vật chí Việt Nam - Fauna of Vietnam, 16: Họ mò đỏ Trombiculidae, Bộ Bọ chét Siphonaptera*, Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật.

99. Hồ Đắk Thoàn (2018), Nghiên cứu một số đặc điểm dịch tễ và biện pháp phòng chống sốt rét cho người dân ngủ dẫy ở hai huyện của tỉnh Khánh Hòa và Gia Lai (2014-2017)*, Luận án tiến sĩ y tế công cộng, Viện Vệ sinh Dịch tễ trung ương.*

100 Trần Đăng Khoa (2013). *Thực trạng và kết quả một số giải pháp can thiệp tăng cường tiếp cận, sử dụng dịch vụ khám, chữa bệnh y tế công lập tại huyện Như Xuân, tỉnh Thanh Hóa năm 2009-2011*, Luận án tiến sỹ, Đại học Y tế công cộng.

101 Nguyễn Phục Quốc (2009). *Báo cáo kết quả Dự án "Điều tra cơ cấu bệnh, điều kiện vệ sinh môi trường, tập quán sinh hoạt của đồng bào các dân tộc Tây Nguyên; đề xuất các biện pháp về y học nhằm cải thiện môi trường sống, nâng cao sức khỏe, góp phần ổn định an ninh chính trị".*
102 Bộ Y Tế (2015), *Báo cáo chung tổng quan ngành y tế năm 2015.*
103 Bryla M., Bryla P., Pikala M., et al. (2017). Years of life lost due to infectious diseases in Poland, *PloS one*, 12(3): p. e0174391.
104 Đặng Thế Tháp (1996). *Nghiên cứu cơ cấu bệnh, nhu cầu và mô hình cung ứng thuốc đảm bảo chăm sóc sức khỏe ban đầu ở tuyến xã*, Luận án Phó tiến sỹ khoa học y dược.
105 Võ Văn Tỵ, Võ Thị Xuân Đài (2012). Khảo sát mô hình bệnh và tử vong tại bệnh viện Thống Nhất năm 2010, *Y học thành phố Hồ Chí Minh* 16(1): 11-17.
106 Thái Quang Hùng (2017). *Nghiên cứu đặc điểm dịch tễ học bệnh tay chân miệng tại tỉnh Đắk Lắk và các yếu tố liên quan đến tình trạng nặng của bệnh,* Luận án tiến sỹ y học, Đại học Y dược Huế.
107 Đậu Văn Cường, Phan Văn Tư, Trương Lệ Thi (2016). Tỷ lệ viêm gan B (HbsAg (+)) và một số đặc điểm dịch tễ học ở trẻ 0-16 tuổi trong cộng đồng trên địa bàn tỉnh Nghệ An, *Tạp chí Khoa học công nghệ Nghệ An*, số 6: 9 - 11.
108 Đỗ Quốc Tiệp, Nguyễn Đức Cường (2017). Thực trạng nhiễm Virus viêm gan B trong cộng đồng cư dân tỉnh Quảng Bình năm 2017, *Tạp chí thông tin và khoa học công nghệ tỉnh Quảng Bình*, số 4: 76 - 82.
109 Nguyễn Thanh Long (2013). *HIV/AIDS tại Việt Nam: ước tính và dự báo giai đoạn 2011-2015*, NXB Y học.
110 Nguyễn Thị Trang Nhung (2011). *Gánh nặng bệnh và chấn thương ở Việt Nam,* Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
111 Dye C. (2014). *After 2015: infectious diseases in a new era of health and development,* Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences, 369(1645): 20130426.
112 Tang S., Ehiri J., Long Q (2013). *China's biggest, most neglected health challenge: non-communicable diseases*, 2(1): p. 7.
113 Wu, F. et al. (2017). *Non-communicable diseases control in China and Japan*, Globalization and health. 13(1): 91.
114 Upadhyay R.P. (2012). An overview of the burden of non-communicable diseases in India, *Iranian journal of public health*, 41(3): 1.
115 Mustapha F.I., Omar Z., Mihat O., et al. (2014). Addressing non-communicable diseases in Malaysia: an integrative process of systems and community, *BMC Public Health*, 14(2): p. S4.
116 Mendis S. (2010). The policy agenda for prevention and control of non-communicable diseases, *British medical bulletin*, 96(1): 23-43.
117 He X., Aker W.G., Akil L., et al (2015). Trends in Infant Mortality in United States: A Brief Study of the Southeastern States from 2005–2009, *Int. J. Environ. Res. Public Health,* 12, 4908-4920.
118 Wang Y., Zhou M. (2016). Under-5 mortality in 2851 Chinese counties, 1996–2012: a subnational assessment of achieving MDG 4 goals in China. *The Lancet*; 387(10015): 273–283.
119 Tổng Cục Thống Kê (2011). *Điều tra biến động dân số và kế hoạch hóa gia đình 1/4/2011: Các kết quả chủ yếu.*

120 Hong R., Wiering F., Ahn P.Y., et al (2017). The unfinished health agenda: Neonatal mortality in Cambodia. *PLoS ONE* 12(3): e0173763.
121 Chao F., Pedersen J. (2018). National and regional under-5 mortality rate by economic status for low-income and middle-income countries: a systematic assessment, *Lancet Glob Health*, 6(5): e535–547.
122 Cao H., Li Y. (2017). *Trend analysis of mortality rates and causes of death in children under 5 years old in Beijing, China from 1992 to 2015 and forecast of mortality into the future: an entire population-based epidemiological study*, BMJ Ope; 7:e015941.
123 He J., Gu D., Wu X., et al. (2005). Major causes of death among men and women in China, *New England Journal of Medicine*. 353(11): p. 1124-1134.
124 Ren Y., Zhang M., Luo X., et al. (2017). Secular trend of the leading causes of death in China from 2003 to 2013, *African health sciences* 17(2): 532-537.
125 Toyoshima H. , Tanabe N. (1996). Sudden death of adults in Japan, *Nagoya J. Med. Sci*., 59: 85.
126 Jamison D.T. , Makgoba M.W. (2006). *Disease and Mortality in Sub-Saharan Afric*, 2nd edition, The World Bank p55.
127 Porapakkham Y., Rao C., Pattaraarchachai J., et al. (2010). Estimated causes of death in Thailand, 2005: implications for health policy, *Population Health Metrics*, 8(1): 1.
128 Đoàn Trọng Tuyên, Vũ Chiến Thắng, Nguyễn Minh Tiếp, Nguyễn Viết Sự, Trần Quang Nguyên & cs (2008), "Khảo sát mức độ lưu hành bệnh sốt mò tại một số khu vực thuộc Tuyên Quang, Khánh Hòa và Kon Tum", *Tạp chí Y học quân sự*, tr. 30-34.
129 Đoàn Trọng Tuyên (2010), *Nghiên cứu sự lưu hành bệnh sốt mò trong cộng đồng dân cư khu vực Tây Nguyên và ứng dụng kỹ thuật PCR trong chẩn đoán*, Đề tài NCKH cấp Bộ Quốc phòng.
130 Bùi Trọng Chiến, Philip Buchy, Trịnh Thị Xuân Mai, Lê Viết Lô, Ngô Thị Quyết, Ngô Lê Minh Tâm, Viên Quang Mai, Nguyễn Bảo Triệu (2014), "Một số đặc điểm lâm sàng và dịch tễ học bệnh sốt mò do *Orientia tsutsugamushi*ở miền trung Việt Nam, giai đoạn 2009 - 2010", *Tạp chí Y học dự phòng,* Tập XXIV, số 2 (150), tr 9 - 15.
131 Ana Bonell, Yoel Lubell, Paul N. Newton, John A. Crump, Daniel H. Paris (2017), Estimatingthe burden of scrubtyphus: A systematic review, *PLOSNeglectedTropicalDiseases*, Vol. 11(9), e0005838.
132 Upadhyaya B. P., Shakya G., Adhikari S., Rijal N., Acharya J., Maharjan L.(2016), Scrub Typhus: An Emerging Neglected Tropical Disease in Nepal,*J. Nepal Health Res. Counc,* Vol. 14(33), pp. 122-127.
133 Park S. W., Ha N. Y., Ryu B., Bang J H., Song H., Kim Y., Kim G., Oh M. D., Cho N. H., Lee J. K. (2015), Urbanization of scrub typhus disease in South Korea, *PLoS Negl Trop Dis*, Vol. 9(5), e0003814.
134 Wu Y. C., Qian Q., Magalhaes R. J., Han Z. H., Haque U., Weppelmann T. A., Hu W. B., Liu Y. X., Sun Y. S., Zhang W. Y., Li S. L. (2015), Rapid Increase in Scrub Typhus Incidence in Mainland China, 2006-2014, *Am J Trop Med Hyg*., Vol. 94(3), e532-6.
135 Cục Y tế Dự phòng và Môi trường (2009), "Bệnh sốt mò", *Cẩm nang phòng, chống bệnh truyền nhiễm*, Bộ Y tế, tr. 452 - 463.

136 Nguyễn Trọng Chính (2004), "Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị bệnh nhân sốt mò tại viện 108 (1998-2003)", *Tạp chí Y học thực hành,* Số 3, tr. 61-64.

137 Nguyễn Văn Tuấn, Vũ Đức Chính, Nguyễn Văn Đạt, Nguyễn Văn Dũng, Trần Văn Thanh (2017), "Thành phần loài, mật độ mò và tình hình bệnh nhân sốt mò tại một số xã thuộc huyện Mù Căng Chải, huyện Văn Chấn tỉnh Yên Bái năm 2016", *Báo cáo khoa học Hội nghị Côn trùng học Quốc gia lần thứ IX*, tr. 1004-1010.

138 Lê Thị Hồng Vân, Hà Minh Thư, Nguyễn Văn Châu (2014), "Tình hình sốt mò tỉnh Yên Bái năm 2014", *Báo cáo khoa học toàn văn - Hội nghị ký sinh trùng toàn quốc,* Nhà xuất bản khoa học tự nhiên và công nghệ, tr 172-179.

139 Cao Văn Viên, Lê Đăng Hà, Phạm Thanh Thủy, Shuzo Kanagawa, Tadatoshi Kuratsuji (2006), "Đặc điểm dịch tễ sốt mò các trường hợp điều trị tại Viện Y học lâm sàng các bệnh nhiệt đới, 2001 - 2003", *Tạp chí Y học dự phòng*, tập XVI, số 1(79), tr. 59 - 64.

140 Nguyễn Văn Châu (1994), *Khu hệ mò-họ trombiculidae (acariformes) ở Việt Nam,* Luận án tiến sĩ sinh học, Viện Sinh thái &Tài nguyên sinh vật.

141 Nguyễn Văn Châu, Trương Sĩ Niêm và cs (2001), "Khảo sát mò và bệnh sốt mò (Tsutsugamushi) tại một số điểm thuộc tỉnh Bắc Giang", *Kỷ yếu Công trình Nghiên cứu khoa học (1996 - 2000),* Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Trung ương, tr. 538 - 546.

142 Nguyễn Văn Châu, Phùng Xuân Bích, Nguyễn Thị Kha, Dương Thị Mùi (2005), "Tìm hiểu phân bố các loài mò (Trombiculidae) liên quan đến sự phân bố bệnh sốt mò (Tsutsugamushi) ở một số địa phương thuộc tỉnh Quảng Ninh", *Công trình NCKH, Báo cáo tại Hội nghị khoa học toàn quốc chuyên ngành Sốt rét - Ký sinh trùng –Côn trùng, giai đoạn 2001-2005,* Nhà xuất bản Y học, tr. 267-279.

143 Nguyễn Văn Châu, Nguyễn Thị Liên và cs (2003), "Tìm hiểu sự phân bố các loài mò (Trombiculidae) liên quan đến sự phân bố bệnh sốt mò (Tsutsugamushi) ở một số địa phương thuộc tỉnh Quảng Ninh", *Tạp chí Phòng chống bệnh sốt rét và các bệnh Ký sinh trùng,* Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Trung ương, số 6/2003, tr. 53-63.

144 Nguyễn Văn Châu, Nguyễn Thị Liên và cs (2003), "Tìm hiểu sự phân bố các loài mò (Trombiculidae) liên quan đến sự phân bố bệnh sốt mò (Tsutsugamushi) ở một số địa phương thuộc tỉnh Quảng Ninh", *Tạp chí Phòng chống bệnh sốt rét và các bệnh Ký sinh trùng,* Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Trung ương, số 6/2003, tr. 53-63.

145 Nguyễn Văn Tình, Phạm Thị Hà Giang, Trịnh Văn Toàn, Dương Tuấn Linh, Võ Viết Cường (2017), "Đặc điểm di truyền phân tử của vi khuẩn *Orientia tsutsugamushi*gây bệnh sốt mò ở một số tỉnh phía Bắc", *Tạp chí Khoa học và Công nghệ nhiệt đới,* Số 13, tr. 59-66

146 Hang L.K. Nguyen, Hang T.T.Pham, Taichiro Takemura, Futoshi Hasebe et al. (2017), The genotypes of *Orientia tsutsugamushi*, identified in scrub typhus patients in northern Vietnam, *Trans R Soc Tropp. Med. Hyg.*, pp. 1–3.

147 Nguyễn Văn Châu, Trương Sĩ Niêm và cs (2001), "Khảo sát mò và bệnh sốt mò (Tsutsugamushi) tại một số điểm thuộc tỉnh Bắc Giang", *Kỷ yếu Công trình*

Nghiên cứu khoa học (1996 - 2000), Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Trung ương, tr. 538 - 546.

148 Nguyễn Văn Châu, Đỗ Sĩ Hiển và Nguyễn Thu Vân (2007), *Động vật chí Việt Nam-Fauna of Vietnam: Họ mò đỏ Trombiculidae, Bộ Bọ chét Siphonaptera*, Nhà xuất bản Khoa học - Kỹ thuật.

149 Nguyễn Văn Châu, Phùng Xuân Bích, Nguyễn Thị Kha, Dương Thị Mùi (2005), "Tìm hiểu phân bố các loài mò (Trombiculidae) liên quan đến sự phân bố bệnh sốt mò (Tsutsugamushi) ở một số địa phương thuộc tỉnh Quảng Ninh", *Công trình NCKH, Báo cáo tại Hội nghị khoa học toàn quốc chuyên ngành Sốt rét - Ký sinh trùng –Côn trùng, giai đoạn 2001-2005*, Nhà xuất bản Y học, tr. 267-279.

150 Faccini-Martínez A, García-Álvarez L, Hidalgo M, Oteo JA. (2014), Syndromic classification of rickettsioses: an approach for clinical practice, *Int J Infect Dis*.,Vol. 28, pp. 126-139.

151 Kim I. S., Walker D. H., Guerrant R. L., Walker D. H., Peter W. F. (2011), Scrub Typhus. In: Tropical infectious diseases, *Elsevier*,pp. 334-338.

152 Lê Hồng Quang, Trần Huy Hoàng, Hồ Lê Cẩm Nhung (2012), "Nghiên cứu đặc điểm bệnh sốt mò và đánh giá hiệu quả điều trị bằng Cloramphenicol", *Tạp chí Y học Việt Nam*, Số đặc biệt 2012, tr. 84-90.

153 Quách Quốc Nam, 2007. Tình hình nhiễmLeptospira ở chuột ở thành phố Cần Thơ. Luậnvăn tốt nghiệp Bác sĩ Thú y, Đại học Cần Thơ.

154 Vũ Đình Hưng, Ngyễn Thị Rật, Đoàn Khắc Húc vàNguyễn Thế Hùng, 2002. Tình hình nhiễm*Leptospira* tại Hà Nội – Mối đe dọa sức khỏengười và dịch bệnh gia súc. Tạp chí Khoa học kỹ thuật Thú y, 9(3):35 – 38.

155 Nguyễn Bá Hiên, Nguyễn Minh Tâm (2007). Giáo trình vi sinh vật bệnh truyền nhiễm vậtnuôi, NXB Hà Nội. Trang 137-146.

156 Vũ Đức Hương, Đỗ Thị Hiền (1987), "Đặc điểm sinh học muỗi truyền bệnh Dengue xuất huyết", *Kỷ yếu Công trình nghiên cứu khoa học (1987)*", Viện Sốt rét-Ký sinh trùng –Côn trùng, tập II, tr. 177-187.

157 Hoàng Anh Vường (1995), "Tình hình bệnh sốt Dengue/SXHD ở Đăk lăk trong những năm gần đây và đề nghị giải pháp phòng chống", *tập san vệ sinh phòng dịch Tây Nguyên,* số 3/1995, tr 36-43.

158 Phạm Thị Nhã Trúc (2014), "*Nghiên cứu giải pháp can thiệp nhằm giảm nguy cơ sốt xuất huyết Dengue tại huyện Giá Rai, tỉnh Bạc Liêu*", Luận án tiến sĩ Y học

159 Dự án phòng chống SXHD quốc gia (1999 - 2014), "Tổng kết công tác phòng chống sốt xuất huyết dengue quốc gia các năm, 1999 - 2014". *Hội nghị tổng kết Dự án phòng chống sốt xuất huyết Dengue quốc gia.*

160 Nguyễn Thị Kim Tiến, Nguyễn Trọng Toàn, Lương Chấn Quang và Vũ Thị Quế Hương (2002), "Hiệu quả và tính khả thi của mô hình cộng tác viên phòng chống sốt xuất huyết tại xã Hương Mỹ Tỉnh Bến Tre*", Tạp chí Y học dự phòng 2004, Tập XIV*. Vol 4(67).

161 Võ Thị Hường, Hoàng Anh Vường, Ngô Thị Chi Chi và Cs (2004), "Một số đặc điểm dịch tễ học bệnh sốt xuất huyết Dengue ở Tây Nguyên (1998-2004)", *Tạp chí Y học dự phòng Tây Nguyên*, 2005, số 2, tr 1-6.

162 Hoàng Anh Vường (1995), "Tình hình bệnh sốt Dengue/SXHD ở Đăk lăk trong những năm gần đây và đề nghị giải pháp phòng chống", *tập san vệ sinh phòng dịch Tây Nguyên,* số 3/1995, tr 36-43.
163 Hoàng Anh Vường, Vũ Thị Hồng Gấm và Cs (1997). Một số đặc điểm dịch tễ học SD/SXHD tại Đăk Lăk từ năm 1995-1997, *tạp chí Y học dự phòng Tây Nguyên 2000,* tr 10-21.
164 Trần Như Dương (2013), "*Sự phân bố và vai trò truyền bệnh sốt xuất huyết Dengue của hai loài muỗi Aedes aegypti và Aedes albopictus tại Hà Nội, Việt Nam".* Đề tài cấp bộ.
165 Viện Vệ sinh Dịch tễ Tây Nguyên, "*Báo cáo dự án phòng chống sốt xuất huyết khu vực Tây Nguyên các năm".*
166 Nguyễn Thị Kim Tiến (2010), "Giám sát và phòng chống dịch sốt Dengue và sốt Dengue xuất huyết", *Nhà xuất bản Y học* – Hà Nội.
167 Dự án SXHD khu vực Miền Nam (1999 - 2012), "Tổng kết công tác phòng chống sốt xuất huyết dengue khu vực miền Nam".
168 Nguyễn Trần Hiển (2005), "Tình hình và xu hướng các bệnh truyền nhiễm ở Việt Nam từ 1995 - 2004", *Báo cáo hội nghị khoa học kỷ niệm 60 năm Thành lập Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung Ương,* CD-rom.
169 Đỗ Quang Hà (1991), "*Tình hình dịch Dengue xuất huyết ở miền Nam Việt Nam từ năm 1975 đến 1990, các số liệu về dịch tễ, vi rút học và biện pháp phòng chống*", Luận án phó thiến sỹ Y học, Trường Đại Học Y dược thành phố Hồ Chí Minh.
170 Đỗ Quang Hà (2003). *Virut Dengue và dịch Sốt xuất huyết*, Nhà xuất bản khoa học và kỹ thuật, 2003, tr. 25- 53.
171 Trương Uyên Ninh (2003), "*Virut Arbo"*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 2003, tr. 140- 180.
172 Hoàng Anh Vường, Võ Thị Hường (2000), "Dịch sốt xuất huyết dengue ở Tây Nguyên năm 1998", *Tạp chí Y học thực hành,* (386), tr.110-115.
173 Viện Vệ sinh Dịch tễ Tây Nguyên, "*Báo cáo dự án phòng chống sốt xuất huyết khu vực Tây Nguyên các năm".*
174 Bara J. J,. T. M. Clark and S. K. Remold (2013), Susceptibiliy of larval *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) to Dengue virus ", *J Med Entomol,* 50(1), pp. 179-184.
175 Vũ Sinh Nam, Ngọc Diệp, Hoàng Kim, Nguyễn Thị Yên, Nguyễn Tú Bìn và Nguyễn Thị Liên (1990), "Tình hình muỗi *Ae. aegypti* ở một số địa phương trong những năm gần đây", *kỷ yếu công trình Viện vệ sinh dịch tễ trung ương,* tr. 3-41.
176 Vũ Sinh Nam (1995), "Một số đặc điểm sinh học, sinh thái và biện pháp phòng chống véc tơ truyền bệnh sốt xuất huyết Dengue ở một số địa phương miền Bắc Việt Nam", *Luận án PTS Y Dược, Viện Vệ sinh Dịch tễ trung ương Hà Nội*, Bộ Y tế, Tr. 3-47.
177 Hoàng Anh Vường (1995), "Tình hình bệnh sốt Dengue/SXHD ở Đăk lăk trong những năm gần đây và đề nghị giải pháp phòng chống", *tập san vệ sinh phòng dịch Tây Nguyên,* số 3/1995, tr 36-43.
178 Đặng Tuấn Đạt, Phan Duy Thanh, Nguyễn Xuân Thành, Trần Kim Hoa, Đỗ Văn Phước và Cs (1994), "Kết quả điều tra, giám sát *Aedes aegypti* véc tơ

truyền bệnh SXHD tại 3 thị xã ở Tây Nguyên năm 1994", *tập san vệ sinh phòng dịch Tây Nguyên,* số 3/1995, tr 59-61.

179 Phạm Công Tiến, Đặng Tuấn Đạt, Nguyễn Ái Phương, Nguyễn Văn Ngọc, Trần Lang, Phan Duy Thanh, Trịnh Thị Thảo và Cs (1994), "Tìm hiểu biện pháp diệt véc tơ truyền bệnh sốt xuất huyết Dengue hiệu quả, an toàn, phù hợp với điều kiện Tây Nguyên", tập san Y học Dự phòng Tây Nguyên, số 2/1994, tr 58-62.

180 Nguyễn Xuân Quang, Hồ Văn Hoàng (2011), "Đánh giá mức độ nhạy, kháng của một số loài Anopheles với hóa chất diệt côn trùng trong chương trình phòng chống sốt rét ở miền Trung – Tây Nguyên giai đoạn 2006-2010",Tạp chí y học thực hành,Hà Nội, tr.56-59.

181 Hồ Văn Hoàng, Triệu Nguyên Trung (2009), Nghiên cứu thực trạng nhiễm sốt rét và biện pháp phòng chống sốt rét thích hợp cho cộng đồng dân di cư tự do tại huyện Đắk Glong tỉnh Đắk Nông, Đề tài NCKH cấp Bộ Y tế, nghiệm thu 2009.

182. Ron P. Marchand và CS (1997), "Một số nhận xét tình hình sốt rét nhóm dân mới đến Khánh Phú", Tài liệu dịch,Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Trung ương, Kỷ yếu công trình nghiên cứu khoa học 1996 -2000, NXB Y học 2001. Tr.125-129.

183. Phuc BQ, Rasmussen C, Duong TT, at al. (2017), "Treatment Failure of Dihydroartemisinin/Piperaquine for Plasmodium falciparum Malaria", Vietnam Emerg Infect, Dis 2017, pp.715-717.

184. Quang Huynh Hong at al (2016), "Malarial health care supplies seeking behaviour of Migrant, mobile populations in targeted province in central highland, Vietnam in2016", Journal of malaria and parasite diseases control, Vol.6(95), pp.28-37.

185. Hồ Văn Hoàng (2012), "Thực trạng bệnh sốt rét và một số yếu tố ảnh hưởng đến phòng chống sốt rét tại vùng biên giới Việt - Campuchia huyện Hướng Hóa, tỉnh Quảng Trị năm 2010", Y học TP.Hồ Chí Minh,tập 16, số 3, 2012, tr.174-179.

186. Hồ Văn Hoàng (2006), "Di cư tự do, ngủ rẫy và nguy cơ gia tăng sốt rét ở các tỉnh miền Trung-Tây Nguyên",Tạp chí y học thực hành,số 3 (537)/2006.

187. Rupam Tripura, Thomas J. Peto, Jeremy Chalk at al (2016), "Persisten Plasmodium falciparum and Plasmodium vivax infections in a western Cambodian population: implications for prevention, treatment and elimination strategies", Malaria Journal, pp15, pp.181.

188. Thriemer K, Hong N, Rosanas-Urgell A. et al (2014), Delayed Parasite Clearance after Treatment With Dihydroartemisinin-Piperaquine in Plasmodium falciparum Malaria Patients in Central Vietnam, A ntimicrob Agents Chemother; Vol.58(12), pp.7049-7055.

189. Trung tâm PCSR-KSR-CT Đắk Lắk (2010), Báo cáo phòng chống sốt rét các huyện biên giới tỉnh ĐắkLắk-Việt Nam và tỉnh Mondulkiri-Campuchia,Hội nghị phòng chống sốt rét biên giới Việt-Cambodia (2010).

190. Nguyễn Võ Hinh, Lương Văn Định (2011), "Hình thái giao lưu và hành vi phòng chống sốt rét của dân tại huyện biên giới A Lưới, tỉnh Thừa Thiên Huế năm 2005-2007",Công trình khoa học Hội nghị KST lần 38,Nhà xuất bản y học, Hà Nội, tr.179-187.

191. *Viện sốt rét KST-CT TW (2011),*Tổng kết công tác PCSR và giun sán 2006-2010 và triển khai kế hoạch phòng chống sốt rét 2012.
192. Viện Sốt rét – Ký sinh trùng – Côn trùng Trung ương (2018), Báo cáotổng kết công tác phòng chống và loại trừ sốt rét năm 2017 và kế hoạch năm 2018, NXB Y học.
193. Vu Duc Chinh, Truong Van Hanh, Yoshimasa Maeno, Shusuke Nakazawa and at al (2018), Malaria vectors and Plasmodium infection in mosquitoes in endemic areas of Gialai and KhanhHoa provice Viet Nam, National scientific conference on infactious diseases, HIV/AIDS and the Asean conference on tropocal medicine and parasitology, Nha Trang, pp.190-191.
194. Viện Sốt rét – Ký sinh trùng – Côn trùng Trung ương (2016), Quy trình xét nghiệm chuẩn Sốt rét, Ký sinh trùng, Côn trùng*, NXB Y học, Tập.3, Trang 39-59.*
195. Trung tâm y tế dự phòng Quảng Trị (2010), Báo cáo kết quả khảo sát sốt rét tại một số xã biên giới 2 tỉnh Quảng Trị-Savanakhet năm 2010 và bàn biện pháp phối hợp phòng chống sốt rét thời gian đến*, Hội nghị phòng chống sốt rét biên giới Việt - Campuchia (2010).*
196. Ngô Thị Hương, Nguyễn Văn Chương (2014), *"Định loài phân tử và xác Định vai trò truyền bệnh của phức hợp Minimus dirus tại khu vực Miền Trung – tây Nguyên năm 2013 -2014*, Tạp chí phòng chống bệnh sốt rét và các bệnh ký sing trùng*, Số.2, Tr.15-21.*
197 HEAL (2007), *Climate Change and Health: "Protecting the most vulnerable"*, Health and Environment Alliance, Brussels, Belgium.
198 Sheffield P.E. và Landrigan P.J. (2011), "Global climate change and children's health: threats and strategies for prevention", *Environ Health Perspect*, 119(3), tr. 291-8.
199 UNFPA (2009), *Women at the Forefront*, United Nations Population Fund, New York, USA.
200 USGCRP (2009), *Global Climate Change Impacts in the United States*, Thomas R. Karl, Jerry M. Melillo và Thomas C. Peterson, ed, Cambridge University Press, New York, USA.
201 Zhou X., Zhou Y., Chen R. và cộng sự. (2013), "High Temperature as a Risk Factor for Infectious Diarrhea in Shanghai, China", *Journal of Epidemiology*, 23(6), tr. 418-423.
202 Checkley W., Epstein L.D., Gilman R.H. và cộng sự. (2000), "Effect of El Nino and ambient temperature on hospital admissions for diarrhoeal diseases in Peruvian children", *Lancet*, 355(9202), tr. 442-50.
203 Bandyopadhyay S., Kanji S. và Wang L. (2012), "The impact of rainfall and temperature variation on diarrheal prevalence in Sub-Saharan Africa", *Applied Geography*, 33, tr. 63-72.
204 Zhang Y., Bi P. và Hiller J.E. (2008), "Weather and the Transmission of Bacillary Dysentery in Jinan, Northern China: A Time-Series Analysis", *Public Health Reports*, 123(1), tr. 61-66.
205 Zhang Y., Bi P., Hiller J.E. và cộng sự. (2007), "Climate variations and bacillary dysentery in northern and southern cities of China", *J Infect*, 55(2), tr. 194-200.

206 Yusuf A.A. và Francisco H. (2009), *Climate Change Vulnerability Mapping for Southeast Asia* Economy and Environment Program for Southeast Asia (EEPSEA) South Bridge Court, Singapore.
207 Kendrovski V., Karadzovski Z. và Spasenovska M. (2011), "Ambient maximum temperature as a function of Salmonella food poisoning cases in the Republic of Macedonia", *North American Journal of Medical Sciences*, 3(6), tr. 264-267.
208 WHO (2013), *Climate change and health*, WHO, Geneva, Switzerland.
209 Tian Z., Li S., Zhang J. và cộng sự. (2012), "Ambient temperature and coronary heart disease mortality in Beijing, China: a time series study", *Environmental Health*, 11, tr. 56-56.
210 Braga A.L., Zanobetti A. và Schwartz J. (2002), "The effect of weather on respiratory and cardiovascular deaths in 12 U.S. cities", *Environ Health Perspect*, 110(9), tr. 859-63.
211 WHO (2013), *Climate change and health*, WHO, Geneva, Switzerland.
212 WHO/WMO (2012), *Atlas of health and climate*, World Health Organization/World Meteorological Organization, Geneva, Switzerland.
213 Thiem V.D., Deen J.L., von Seidlein L. và cộng sự. (2006), "Long-term effectiveness against cholera of oral killed whole-cell vaccine produced in Vietnam", *Vaccine*, 24(20), tr. 4297-303.
214 Zhang Y., Bi P., Hiller J.E. và cộng sự. (2007), "Climate variations and bacillary dysentery in northern and southern cities of China", *J Infect*, 55(2), tr. 194-200.
215 Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương (-), *Phân tích số liệu các bệnh truyền nhiễm ở Việt Nam, giai đoạn 1991-1995*, Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương, Hà Nội.
216 Nguyễn Phục Quốc (2009). *Báo cáo kết quả Dự án "Điều tra cơ cấu bệnh, điều kiện vệ sinh môi trường, tập quán sinh hoạt của đồng bào các dân tộc Tây Nguyên; đề xuất các biện pháp về y học nhằm cải thiện môi trường sống, nâng cao sức khỏe, góp phần ổn định an ninh chính trị".*
217 Nguyễn Khánh Bích Trâm (1993). Vài nét về thực trạng sức khỏe và y tế nông thôn các tỉnh miền núi phía bắc, *Xã hội học*, số 2: 69-75.
218 AFAP và CDI (2012). *Báo cáo đánh giá mức độ hài lòng của người dân đối với dịch vụ y tế và dịch vụ khuyến nông tại 3 xã của huyện Đà Bắc, Dự án hỗ trợ người dân tiếp cận thông tin và đảm bảo an ninh lương thực tại huyện Đà Bắc, tỉnh Hòa Bình*, 87-90.
219 Bộ Y Tế (2003). *Báo cáo kết quả điều tra y tế quốc gia 2001-2002.*
220 Fiedler J.L. (1981). A review of the literature on access and utilization of medical care with special emphasis on rural primary care, *Soc Sci Med*, l5: 129-42.
221 Vũ Mạnh Dương (2016). *Đánh giá mô hình đội lưu động cụm xã nhằm cải thiện hoạt đông khám chữa bệnh của trạm y tế tại 3 huyện của tỉnh Ninh Bình*, Luận án Tiến sỹ chuyên ngành y tế công cộng, 78-90.
222 Lê Đình Phan (2017). *Thực trạng và hiệu quả can thiệp nâng cao chất lượng hoạt động của Trạm Y tế xã tại tỉnh Hòa Bình*, Luận án tiến sỹ y học chuyên ngành Vệ sinh xã hội học và Tổ chức Y tế, 81-105.

223 Sleath B., Chewning B. (2002). Medication decision - making and management: a client - centered model, *Soc Sci Med*, 42:389-98.
224. Bộ Chính trị BCHTW Đảng (1987), Nghị quyết 02/BCT của Bộ Chính trị Ban chấp hành Trung ương Đảng khoá VI, ngày 30 tháng 7 năm 1987 về nhiệm vụ quốc phòng.
225. Ban chấp hành Trung ương Đảng (1993), Nghị quyết số 04-NQ/TW (Khoá VII), ngày 14 tháng1 năm 1993 về những vấn đề cấp bách của sự nghiệp chăm sóc và bảo vệ sức khoẻ nhân dân.
226. Bộ Chính trị BCHTWƯ Đảng (2005), Nghị quyết 46-NQ/TW ngày 23/2/2005 của Bộ Chính trị về công tác y tế trong tình hình mới.
227. Hội đồng Bộ trưởng (1988), Chỉ thị 109/CT ngày 19 tháng 4 năm 1988 về Công tác y tế Quân đội.
228. Thủ tướng Chính phủ (1994), Quyết định 315/TTg ngày 15/6/1994 về giao chỉ tiêu kế hoạch động viên và huy động lực lượng ngành y tế bảo đảm nhu cầu khi có chiến tranh và các tình huống cần thiết khác.
229. Thủ tướng Chính phủ (2004), Chỉ thị 25/2004/CT-TTg ngày 29/6/2004 về việc tăng cường công tác kết hợp quân dân y chăm sóc, bảo vệ sức khoẻ nhân dân và bộ đội trong giai đoạn mới.
230. Bộ Y tế - Bộ Quốc phòng (1992), Thông tư liên Bộ số 09/TT-LB ngày 21 tháng 7 năm 1992, quy định việc tổ chức Ban quân dân y, việc kết hợp quân dân y phòng chống dịch và thu nhận người bị thương, bị bệnh.
231. Bộ Y tế - Bộ Quốc phòng (1994), *Thông tư liên Bộ Y tế – Quốc phòng số 03/TT-LB ngày 4 tháng 3 năm 1994, về việc kết hợp quân dân y cứu chữa và chăm sóc người bị nạn do các thảm hoạ gây ra***.**
232. Nguyen Minh Hung, Trinh Thanh Hung, Nguyen Van Chuyen, at all (2018), *"Current situation of healthcare resources at commune level in Border areas of Tay Nguyen from the year 2014-2016",* Tạp chí Y dược học Quân sự*, số 6: 43, tr. 154-162*
233. Cổng thông tin điện tử Bộ Tư pháp (2013), Về việc chia và điều chỉnh địa giới hành chính một số tỉnh, *tr. 67-70.*
234. Tổng cục thống kê Việt Nam (2015), Diện tích, dân số và mật độ dân số năm 2015 phân theo địa phương.
235. Cục thống kê tỉnh Đắk Nông (2014), *Niên giám tỉnh Đắk Nông*.
236. Tổng cục thống kê Niên giám thống kê (2011), *Đơn vị hành chính, Đất đai và Khí hậu, tr. 132-134.*
237. Hoàng Hà (2014), Nghiên cứu thực trạng sốt rét và đánh giá kết quả can thiệp phòng chống sốt rét tại một số xã biên giới của huyện Hướng Hóa, tỉnh Quảng Trị*, Luận án tiến sỹ y tế công cộng, Đại học Y dược Huế.*
238. Chế Ngọc Thạch (2014), Đánh giá tình hình sốt rét tại tỉnh Bình Thuận (1991-2010) và nghiên cứu sử dụng kem xua soffell kết hợp với màn permanet 2.0 tại một số điểm sốt rét lưu hành nặng*, Luận án tiến sỹ sinh học, Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Trung ương.*
239. Vũ Văn Thái (2014), Hiệu lực dihdroartemisinin – piperaquin do Việt Nam sản xuất trong điều trị sốt rét ở một số điểm sốt rét lưu hành tại Ninh Thuận và Bình Phước (2010 -2012)*, Luận án tiến sỹ y học, Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Trung ương.*

240. Huỳnh Hồng Quang (2014), Đánh giá hiệu lực của dihdroartemisinin-piperaquin điều trị sốt rét do Plasmodium falciparum chưa biến chứng và chloroquin điều trị Plasmodium vivax tại một số tỉnh Miền Trung – Tây Nguyên, *Luận án tiến sỹ y học, Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Trung ương*.
241. Moore SJ, Min X, Hill N, Jones C, Zaixing Z, et all (2008), "Border malaria in China: knowledge and use of personal protection by minority populations and implications for malaria control: a questionnaire-based survey", *BMC Public Health*, 8:344 doi:10.1186/1471-2458-8-344.
242. Saranath Lawpoolsri, Jetsumon Sattabongkot, Jeeraphat Sirichaisinthop, at all. (2019), "Epidemiological profiles of recurrent malaria episodes in an endemic area along the Thailand-Myanmar border: a prospective cohort study", *Lawpoolsri et al. Malar J*, 18:124, pp.2-11.
243. Quỹ Toàn cầu phòng chống sốt rét (2016), Báo cáo kết quả điều tra chỉ số Dự án Quỹ toàn cầu năm 2016*, Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Trung ương.*
244. Bộ Y tế (2015), Báo cáo tổng kết công tác phòng chống bệnh sốt rét, ký Sinh trùng, côn trùng năm 2014 và triển khai kế hoạch năm 2015*, Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Trung ương, Tr.43-44*.
245. Nguyễn Quang Thiều (2016), Nghiên cứu một số đặc điểm dịch tễ sốt rét và hiệu quả biện pháp phát hiện, quản lý trường hợp bệnh chủ động ở vùng biên giới huyện Hướng Hóa tỉnh Quảng Trị 2010 -2012*, Luận án tiến sỹ y học, Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Trung ương.*
246. Nguyễn Văn Quân (2018), *Nghiên cứu thực trạng và giải pháp can thiệp phòng chống bệnh sốt rét cho vùng sốt rét lưu hành nặng có di biến động tại Bình Phước và Gia Lai, năm 2016-2018, Luận án tiến sỹ y học, Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Trung ương.*
247. Nguyễn Xuân Xã (2015), Một số yếu tố liên quan đến mắc sốt rét và hiệu quả của truyền thông phòng chống sốt rét cho cộng đồng người Gia Rai huyện Đức Cơ tỉnh Gia Lai*, Luận án tiến sỹ y học, Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Trung ương.*
248. Trần Thanh Dương, Đặng Việt Dũng và CS (2015), *"Đánh giá thực trạng sốt rét, kiến thức, thái độ, thực hành phòng chống sốt rét của người dân tại tỉnh Đắk Nông, Năm 2013-2014"* Tạp chí phòng chống bệnh sốt rét và các bệnh ký sing trùng*, Số 3, Tr.18-23.*
249. Quỹ Toàn cầu phòng chống sốt rét (2016), Báo cáo kết quả điều tra chỉ số Dự án Quỹ toàn cầu năm 2016*, Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Trung ương.*
250. Nguyễn Văn Quân (2018), Nghiên cứu thực trạng và giải pháp can thiệp phòng chống sốt rét cho vùng sốt rét lưu hành nặng có dân di biến động tại Bình Phước và Gia Lai năm 2016-2018*, Luận án tiến sỹ y học Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Trung ương.*
251. Bùi Văn Quân và cs (2014), *"Nghiên cứu thực trạng và các yếu tố liên quan đến mắc bệnh sốt rét tại xã Đắk Nhau, huyện Bù Đăng, tỉnh Bình Phước 6 tháng đầu năm 2014",* Công trình nghiên cứu khoa học báo cáo tại hội nghị toàn quốc*, Chuyên ngành sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng năm 2015, Nhà xuất bản Y học.*

252. Hồ Đắc Thoàn, Trương Văn Có, Lê Giáp Ngọ, Huỳnh Trọng Đạo và cs (2006), *"Kiến thức, thái đô, thực hành phòng chống sốt rét của người dân Hroi xã Suối Bạc, huyện Sơn Hòa, tỉnh Phú Yên năm 2006",* Kỷ yếu công trình nghiên cứu khoa học 2001-2006*, Viện Sốt rét-KST-CT Quy Nhơn, NXD y học năm 2006.*