

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO **BỘ Y TẾ**
VIỆN SÓT RÉT-KÝ SINH TRÙNG-CÔN TRÙNG TRUNG ƯƠNG

LÝ CHANH TY

**NGHIÊN CỨU DIỄN BIẾN CƠ CẤU KÝ SINH TRÙNG SÓT
RÉT VÀ HIỆU LỰC ĐIỀU TRỊ CỦA CHLOROQUIN ĐỐI VỚI
Plasmodium vivax TẠI HUYỆN KRÔNG PA, TỈNH GIA LAI**

Chuyên ngành: Bệnh truyền nhiễm và các bệnh nhiệt đới
Mã số: 972.01.09

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

HÀ NỘI, 2022

CÔNG TRÌNH ĐÃ ĐƯỢC HOÀN THÀNH TẠI
VIỆN SỐT RÉT - KÝ SINH TRÙNG - CÔN TRÙNG QUY NHƠN

Cán bộ hướng dẫn khoa học

- 1. Hướng dẫn 1:**
- 2. Hướng dẫn 2:**

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng đánh giá chất lượng luận án tiến sỹ cấp Viện tại Viện Sốt rét-Ký sinh trùng-Côn trùng Trung ương vào hồi: giờ ngày tháng năm 2023

Có thể tìm hiểu luận án tại:

1. Thư viện Quốc gia Việt Nam
2. Thư viện Viện Sốt rét-Ký sinh trùng-Côn trùng Trung ương

ĐẶT VẤN ĐỀ

Hơn một thập niên qua, thế giới đã có nhiều tiến bộ quan trọng chống lại căn bệnh sốt rét (SR). Kể từ năm 2000, tử vong do sốt rét đã giảm hơn 25% với gần 100 quốc gia có sốt rét đang tiếp cận dần đến mục tiêu của Hội đồng Y tế thế giới 2015 về giảm tỷ lệ mắc mới hơn 75%. Số liệu báo cáo sốt rét toàn cầu năm 2020 của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) cho biết năm 2019 có 229 triệu ca mắc sốt rét ở 87 nước có bệnh lưu hành, trong đó 409.000 ca tử vong liên quan sốt rét và tập trung chủ yếu phần lớn là trẻ em dưới 5 tuổi ở vùng cận sa mạc Sahara, châu Phi và đặc biệt vẫn còn khoảng 3 tỷ người có nguy cơ mắc.

Tại Việt Nam, dù số ca mắc và tử vong đã giảm đáng kể nhờ các biện pháp can thiệp tích cực nhưng vẫn phải đối mặt với nhiều thách thức như tình trạng dân di biến động, đi rừng ngủ rẫy, giao lưu biên giới vùng sốt rét, muỗi kháng với hóa chất và ký sinh trùng sốt rét (KSTSR) kháng thuốc. Thành quả phòng chống sốt rét đạt được có sự góp phần quan trọng của thuốc sốt rét có hiệu lực cao song dưới áp lực thuốc và kháng thuốc nên công tác giám sát thường quy tính nhạy-kháng là khâu then chốt. Không chỉ *P. falciparum* đa kháng thuốc, kể cả thuốc phối hợp có artemisinin (ACTs) lan rộng ở khu vực Tây Thái Bình Dương gây trở ngại kỹ thuật cho việc lựa chọn thuốc mà *P. vivax* cũng đã giảm nhạy hoặc kháng với chloroquin (CQ) tại nhiều nước như Campuchia, Thái Lan, Myanmar, Indonesia, Đông Timor, Ấn Độ và Việt Nam khó tránh khỏi và hiện đang là thuốc đầu tay trong điều trị *P. vivax*. Một số điểm theo dõi liên tục đã phát hiện *P. vivax* giảm đáp ứng với CQ như Bình Thuận (Phan Trần Giáo và cs., 2002), Quảng Nam, Gia Lai (Huỳnh Hồng Quang và cs., 2017).

Trong quá trình thực hiện các biện pháp phòng chống và loại trừ sốt rét, cơ cấu KSTSR thay đổi *P. vivax* theo chiều hướng tăng cao hoặc gần bằng với *P. falciparum* tại một số vùng, hơn nữa thuốc CQ trên 70 năm sử dụng ở Việt Nam với nhiều mục đích như dự phòng, cấp tự điều trị và điều trị đến nay đã ghi nhận một số trường hợp thất bại KSTSR muộn do *P. vivax* là dấu hiệu cảnh báo quan trọng. Do đó, giám sát hiệu lực thuốc hiện dùng và thử nghiệm các ứng viên thuốc mới trên bệnh nhân sốt rét *P. vivax* là cần thiết góp phần bổ sung dữ liệu và cơ sở xây dựng chính sách thuốc sốt rét mới ở Việt Nam.

Trên cơ sở đó, đề tài “Nghiên cứu diễn biến cơ cấu ký sinh trùng sốt rét và hiệu lực điều trị của chloroquin đối với *Plasmodium vivax* tại huyện Krông Pa, tỉnh Gia Lai” được tiến hành nhằm đạt được mục tiêu:

Mục tiêu nghiên cứu

1. Mô tả diễn biến cơ cấu ký sinh trùng sốt rét tại huyện Krông Pa, tỉnh Gia Lai giai đoạn 2010-2019;
2. Đánh giá hiệu lực của chloroquin trong điều trị sốt rét do *Plasmodium vivax* tại điểm nghiên cứu (2018-2019).

CẤU TRÚC CỦA LUẬN ÁN

Luận án dày 120 trang, gồm: Đặt vấn đề 2 trang; Tổng quan 33 trang; Phương pháp nghiên cứu 27 trang; Kết quả nghiên cứu 26 trang; Bàn luận 30 trang; Kết luận 2 trang; Kiến nghị 1 trang. Luận án có 26 hình, 35 bảng số liệu, Có 138 tài liệu tham khảo, trong đó 62/138 tài liệu trong thời gian 5 năm gần đây.

Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Sự thay đổi cơ cấu KSTSR trên thế giới và Việt Nam

Trong số 5 loài KSTSR đóng vai trò tác nhân gây bệnh ở người, có 4 loài phổ biến là *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* và loài *P. knowlesi* trước đây được phát hiện trên khi đuôi dài *Macaca* spp., nay cũng đã được phát hiện ở người. Trong đó, *P. falciparum* nguy hiểm nhất vì gây biến chứng và tử vong cho bệnh nhân, gây dịch sốt rét ở cộng đồng và đa kháng thuốc trên diện rộng. Ưu thế của từng loài KSTSR tùy theo từng vùng địa lý, khu vực nhiệt đới *P. falciparum* và *P. vivax* thường chiếm tỷ lệ cao, ngược lại các vùng ôn đới hoặc hàn đới *P. ovale* lại trội hơn. *P. malariae* phân bố rải rác và tỷ lệ nhiễm thấp. Tuy nhiên, phần lớn các ca bệnh được báo cáo (193,5 triệu ca hàng năm) là do *P. falciparum*. *P. vivax* là nguyên nhân phổ biến thứ hai với khoảng 14,3 triệu ca hàng năm.

1.1.2. Trên thế giới

Báo cáo phân tích cơ cấu KSTSR trước năm 2010 tại hầu hết vùng SRLH trên thế giới đều cho thấy tỷ lệ *P. falciparum* cao hơn *P. vivax*, nhất là các vùng trọng điểm sốt rét (ngoại trừ Triều Tiên, Indonesia và một số nước Nam Mỹ thì trong cơ cấu *P. falciparum* thấp hơn hoặc bằng *P. vivax*). Theo Joel G Breman, SR xảy ra ở hầu hết các vùng nhiệt đới trên thế giới, trong đó *P. falciparum* gây ra gánh nặng bệnh tật lớn nhất,

tiếp theo là *P. vivax*. Loài *P. falciparum* chiếm ưu thế ở châu Phi, New Guinea, Haiti và Dominica, trong khi *P. vivax* phổ biến hơn nhiều ở châu Mỹ và Tây Thái Bình Dương.

Báo cáo WHO năm 2020, cho biết trong vòng 10 năm (2010-2020) cơ cấu KSTSR có xu hướng thay đổi, nhiều vùng SRLH nặng chỉ số *P. vivax* tăng dần trong cơ cấu, thậm chí ngang bằng với chỉ số *P. falciparum*. Thay đổi cơ cấu KSTSR có thể được xem là tín hiệu tích cực khi *P. falciparum* giảm đồng nghĩa với việc hạn chế được số BNSR có biến chứng hoặc tử vong, đồng thời chứng tỏ các biện pháp phòng chống và LTSR có hiệu quả. Tuy nhiên, sự gia tăng số *P. vivax* trong cơ cấu cũng là một khó khăn kỹ thuật trong quá trình thực hiện các biện pháp chiến lược PCSR và LTSR do chu kỳ sinh học của *P. vivax* tồn tại thể ngủ hay thể ẩn trong tế bào gan, gây tái phát xa liên tục và hiện tượng chông con, nhiễm trùng mạn tính. Việc điều trị *P. vivax* bằng thuốc diệt thể vô tính chloroquin (CQ) kết hợp với diệt thể ngủ chống tái phát xa và diệt giao bào bằng primaquin (PQ) kéo dài 14 ngày liên tục khó đạt được sự tuân thủ từ bệnh nhân, dễ dẫn đến thất bại trong diệt thể ngủ/ thể ẩn.

1.2.3. Tạng Việt Nam

Ngoài hai loài phổ biến *P. falciparum* và *P. vivax*, tại một số tỉnh còn xuất hiện các loài hiếm gặp hơn như *P. malariae* (ở Đắk Lắk, Ninh Thuận, Khánh Hòa, Bình Thuận) và *P. ovale* (Bình Thuận, Ninh Thuận, Nghệ An, Thanh Hóa), hay gần đây còn có loài *P. knowlesi* truyền từ khỉ sang người (Quảng Trị, Ninh Thuận, Khánh Hòa, Bình Phước, Phú Yên) chiếm tỷ lệ thấp <1%, nhiễm phối hợp giữa các loài *Plasmodium* spp. cũng hay gặp ở các vùng lưu hành nặng.

P. falciparum là loài thường gây biến chứng và TVSR cho bệnh nhân, gây dịch theo mùa và đa kháng thuốc trên diện rộng. *P. vivax* có phân bố địa lý rộng hơn *P. falciparum*, từ vĩ tuyến 37⁰ Bắc đến 25⁰ Nam và hàng năm có đến 20 triệu người mắc sốt rét do *P. vivax*. Dù vậy, các nghiên cứu về loài *P. vivax* này còn ít do đặc điểm gây bệnh nhẹ, ít đe dọa tính mạng, mặt khác chưa nuôi cấy trên *in vitro* được dài ngày vì đặc tính của chúng ưa xâm nhập HC non. Tuy nhiên, gần đây một chủng đặc biệt vừa được phát hiện ở Trung Quốc là *P. vivax muchatum* có khả năng gây SRAT, gây đa biến chứng và tử vong. *P. malariae* phân bố thưa thớt, tỷ lệ nhiễm thấp. *P. ovale* hiếm gặp ở Việt Nam.

Theo Viện Sốt rét-KST-CT TƯ, *P. falciparum* tại một số huyện thuộc vùng SR trọng điểm có lan truyền cao, đặc biệt từ năm 2010 số

liệu SR toàn quốc đã cho thấy cơ cấu KSTSR bắt đầu thay đổi với tỷ lệ *P. falciparum* chung toàn quốc là 61% nhưng khác nhau giữa các khu vực. Tổng hợp 5 năm (2016-2020) ở miền Bắc (*P. falciparum* 58,32%; *P. vivax* 36,87%) nhưng có sự “đảo cực” rõ ràng trong năm 2019 (*P. falciparum* 37,0%; *P. vivax* 58,3%); năm 2020 (*P. falciparum* 12,8%; *P. vivax* 81,4%). Miền Trung-Tây Nguyên (*P. falciparum* 58,3%; *P. vivax* 36,9%), không có sự khác biệt lớn với cả nước (*P. falciparum* 61,6%; *P. vivax* 36,8%) do tỷ lệ KSTSR chiếm gần 70% so với cả nước. Mặc dù nhận định khác nhau theo từng vùng nhưng cơ cấu KSTSR hiện có chiều hướng thay đổi với *P. vivax* có cao hơn trước đây (so với năm 2010, tỷ lệ chỉ 25%). Đặc biệt, miền Trung-Tây Nguyên, dù *P. falciparum* vẫn chiếm ưu thế nhưng diễn tiến cơ cấu KSTSR trong vòng 40 năm (1976-2015) của Viện Sốt rét-KST-CT Quy Nhơn thấy tỷ lệ *P. falciparum* có xu hướng giảm dần và *P. vivax* có chiều hướng tăng dần.

1.2. Hiệu lực các thuốc trong điều trị sốt rét do *P. vivax*

P. falciparum và *P. vivax* là 2 loài chủ yếu trong cơ cấu KSTSR tại hầu khắp các vùng SRLH ở Việt Nam, mặc dù *P. falciparum* vẫn chiếm ưu thế (65-70%) nhưng sự gia tăng *P. vivax* (30-35%) ở khu vực miền Trung-Tây Nguyên so với trước đây trong bối cảnh *P. vivax* giảm đáp ứng CQ trên toàn cầu, đồng thời *P. vivax* có thời gian bị lãng quên nên việc đánh giá đáp ứng *P. vivax* với các thuốc ít quan tâm nghiên cứu, do đó thời gian đến cần lưu ý trong LTSR.

Một số nghiên cứu cho thấy CQ có hiệu lực cao với *P. vivax* ở Việt Nam, tuy nhiên thời gian theo dõi sau điều trị ngắn (28 ngày) nên chưa thể kết luận đầy đủ tái phát, tái nhiễm hay phát triển kháng chậm. Triệu Nguyên Trung và cs. (2001) đánh giá diễn biến KSTSR kháng thuốc và hiệu lực các phác đồ điều trị ở khu vực miền Trung-Tây Nguyên (1996-2000) qua 85 ca sốt rét do *P. vivax* được theo dõi 28 ngày thấy tỷ lệ nhạy hoàn toàn (100%), chưa có ca tái phát hoặc biểu hiện giảm nhạy với CQ, thời gian cắt sốt và sạch KSTSR không có gì khác biệt so với kết quả điều trị thông thường, nên có thể tiếp tục dùng phác đồ CQ diệt thể vô tính, diệt giao bào, diệt thể ấu trùng 14 ngày để điều trị kiệt căn thể ngủ trong gan. Nghiên cứu tại Bình Thuận (1997-2000) có đến 11% *P. vivax* kháng mức độ R_1 với CQ (Phan Trần Giáo và cs., 2002) và sau đó *P. vivax* giảm nhạy với CQ được phát hiện Ninh Thuận, Quảng Nam đang là mối quan tâm và các tỷ lệ này có được xác định bằng đo nồng độ thuốc CQ+DCQ với tỷ lệ thất bại chung các điểm nghiên cứu dưới 5%. Huỳnh Hồng Quang (2020), đánh giá hiệu lực phác đồ CQ

trong điều trị SR do *P. vivax* tại một số điểm miền Trung-Tây Nguyên (2014-2017) qua 174 BNSR trên *in vivo* 28 ngày thấy Đắc Nông (41 ca), Phú Yên (59 ca), Ninh Thuận (28 ca) hiệu lực CQ đối với *P. vivax* vẫn còn cao, tỷ lệ đáp ứng ACPR là 100%, chưa có LCF, ETF và LPF. Tuy nhiên, tại Gia Lai (46 ca) phát hiện hiệu lực CQ giảm 95,24% và thất bại KST muộn (LPF) là 4,76%.

Trước dấu hiệu giảm nhạy và kháng thuốc CQ do *P. vivax* ở một số nơi, việc tìm ra các ứng viên và thử nghiệm thuốc mới trong điều trị sốt rét do *P. vivax* là rất quan trọng. Nghiên cứu về hiệu lực ACTs trong điều trị *P. vivax* cho thấy làm sạch KST nhanh hơn thuốc CQ và tỷ lệ chữa khỏi cao ở nhóm dùng ACTs đã được ghi nhận ở Afghanistan, Indonesia, Thái Lan và Việt Nam. Trong khi SR do *P. falciparum* được can thiệp sớm artemisinin có thể hạn chế sự phát triển giao bào, thì các thuốc này lại kém hiệu quả hơn nhiều đối với sự lan truyền *P. vivax* vì giao bào có thể tồn tại cả trước khi điều trị. Tại Việt Nam, đặc biệt miền Trung-Tây Nguyên, các nghiên cứu hiệu lực CQ với *P. vivax* cho thấy CQ biểu hiện giảm hiệu lực này, nhất là tỷ lệ thất bại KST muộn (LPF) dưới 10% như một chỉ số báo động khi loài *P. vivax* đang gia tăng kháng thuốc CQ trên phạm vi một số quốc gia trên toàn cầu.

Chương 2. ĐỐI TƯỢNG & PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Phương pháp nghiên cứu mục tiêu 1: *Mô tả diễn biến cơ cấu ký sinh trùng sốt rét tại huyện Krông Pa, tỉnh Gia Lai giai đoạn 2010-2019*

2.1.1. Đối tượng nghiên cứu

Số liệu báo cáo tất cả trường hợp bệnh và KSTSR lưu trữ tại Viện Sốt rét-KST-CT Quy Nhơn, Trung tâm Kiểm soát bệnh tật tỉnh Gia Lai, Trung tâm Y tế huyện Krông Pa và tại các trạm y tế xã từ 2010-2019.

2.1.2. Thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện từ 1/2018 đến 12/2019;

2.1.3. Địa điểm nghiên cứu

Địa điểm nghiên cứu được lựa chọn bao gồm tất cả xã sốt rét lưu hành thuộc huyện Krông Pa, tỉnh Gia Lai.

2.1.4. Thiết kế nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu hồi cứu (từ năm 2010-2017) và tiền cứu (từ năm 2018-2019).

2.1.5. Cỡ mẫu

Cỡ mẫu toàn bộ: thu thập toàn bộ số liệu báo cáo BNSR tại trạm y tế (TYT) xã và trung tâm y tế (TTYT) huyện thuộc khu vực nghiên cứu trong 10 năm (2010-2019) bao gồm báo cáo hàng tháng, hàng quý và hàng năm.

2.1.7. Kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu

Thu thập và tổng hợp toàn bộ số liệu về các trường hợp bệnh SR tại huyện Krông Pa từ năm 2010-2019 qua các báo cáo tháng, quý, năm;

2.2. phương pháp nghiên cứu đối với mục tiêu 2: *Đánh giá hiệu lực của chloroquin trong điều trị sốt rét do Plasmodium vivax tại điểm nghiên cứu (2018-2019).*

2.2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.2.3.1. Bệnh nhân sốt rét do *P. vivax* chưa biến chứng

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

- Tuổi từ ≥ 5 tuổi đến ≤ 70 tuổi;
- Nhiễm đơn thuần *P. vivax* được phát hiện bằng KHV quang học;
- Mật độ thể vô tính của *P. vivax* trong máu ≥ 250 - $<100.000/\mu\text{l}$ máu;
- Nhiệt độ nách $\geq 37,5^\circ\text{C}$ hoặc tiền sử sốt trong 48 giờ ;
- Bệnh nhân có khả năng nuốt và uống thuốc;
- Không biểu hiện dấu hiệu đe dọa SRAT nào của *P. vivax*;
- Chưa dùng bất kỳ loại thuốc sốt rét nào trước đó;
- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Phụ nữ có thai, hoặc có ý định mang thai, hoặc đang cho con bú sữa mẹ;
- Bệnh nhân sốt rét do *P. vivax* có biểu hiện biến chứng nặng ;
- Hiện đang mắc nhiễm trùng phối hợp khác như tiêu chảy nặng, viêm hô hấp cấp, sỏi, bệnh lý nền sẵn có nặng như gan, thận, tim...;
- Bệnh nhân đã dùng thuốc kháng sốt rét trước đó.

2.2.3.2. Các thuốc và liều lượng sử dụng trong nghiên cứu

- Chloroquin viên nén trắng, lọ 200 viên gồm chloroquin phosphat 250mg (150mg base), LSX:17001CN, NSX:17.02.2017, HSD: 17.2.2022, SĐK:VD-15025-11, do CTCPHDP Mekophar cung cấp.

2.1.2. Thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện từ 01/2018 đến 12/2019;

2.1.3. Địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu chọn tất cả TYT xã và TTYT huyện Krông Pa, Gia Lai.

2.2.4. Thiết kế nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu là TNLS không ngẫu nhiên, không đối chứng. Thử nghiệm *in vivo* theo dõi 42 ngày về đánh giá đáp ứng lâm sàng và sạch KSTSR trực tiếp trên bệnh nhân theo WHO (2009).

2.2.5. Cỡ mẫu

Nếu chọn tỷ lệ thất bại điều trị thuốc CQ ở nghiên cứu trước đó khoảng 3,7% (Phạm Vĩnh Thanh, 2015), chọn $p \approx 5\%$, CI 95%, độ chính xác (d) 0,05; khi đó cỡ mẫu tính được là $n = 73$.

Bảng 2.1. Cỡ mẫu tối thiểu dựa trên tỷ lệ thất bại điều trị (WHO, 2009)

Tỷ lệ ước tính trong quần thể (p), độ tin cậy 95%										
d	0,05	0,10	0,15	0,20	0,25	0,30	0,35	0,40	0,45	0,50
0,05	73	138	196	246	288	323	350	369	380	384
0,10	18	35	49	61	72	81	87	92	95	96

Để tránh mất mẫu, ước tính cộng thêm 20%. Khi đó cỡ mẫu tối thiểu tính được là $n \# 90$ ca.

2.2.6. Cách quy định mã số nghiên cứu từng bệnh nhân

- GLCQ: Gia Lai chloroquin phosphat;
- Đánh thứ tự từ ca số GLCQ01, GLCQ02 đến ca thứ GLCQ90.

2.2.9. Kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu

- Đánh giá thông số lâm sàng, đo nhiệt độ và cân nặng cơ thể;
- Xét nghiệm nước tiểu tìm thuốc sốt rét hoặc tình trạng mang thai;
- Xét nghiệm lam máu và đếm mật độ ký sinh trùng;
- Chẩn đoán nhanh CareStartTM Malaria *Pf/Pv* (HRP2/ pLDH) Ag;
- Đo nồng độ thuốc CQ và chất chuyển hóa desethylchloroquin (CQ+DCQ) trong máu toàn phần;
- Xét nghiệm huyết học tại Trung tâm Y tế huyện Krông Pa;
- Quy trình phân tích các chỉ điểm phân tử tiềm năng liên quan đến kháng thuốc trên quần thể *P. vivax*;

2.3. Các khía cạnh đạo đức trong nghiên cứu

Đề tài được thông qua Hội đồng Khoa học và Đạo đức Y sinh học của Viện Sốt rét-KST-CT Quy Nhơn theo quyết định 906/VSR-QLKH ngày 05/4/2017.

Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Diễn biến cơ cấu KSTSR tại huyện Krông Pa trong 2010-2019

3.1.1. Đặc điểm phân bố KSTSR tại Krông Pa (2010-2019)

Bảng 3.1. Đặc điểm chung của nhóm đối tượng nhiễm KSTSR

TT	Đặc điểm bệnh nhân (n=10.100)	Số lượng	Tỷ lệ (%)	
1	Giới tính	Nam	8304	82,22
		Nữ	1796	17,78
2	Nhóm tuổi	<5	225	2,23
		≥5-< 15	740	7,33
		≥ 5	9135	90,45
3	Dân tộc	Ja Rai	9242	91,50
		Tày	151	1,49
		Nùng	64	0,64
		Kinh	643	6,37

Nam giới chiếm ưu thế (82,22%) so với nữ giới là (17,78%); nhóm tuổi phần lớn từ 15 trở lên là (90,45, dân tộc Ja Rai chủ yếu (91,50%).

Bảng 3.2. Phân bố địa điểm cư trú của nhóm đối tượng nghiên cứu

TT	Địa điểm cư trú bệnh nhân (N = 10.100)	Bệnh nhân nhiễm KSTSR	
		Số lượng	Tỷ lệ (%)
1	Xã Ia R'sai	691	6,84
2	Xã Ia R'Suom	627	6,21
3	Xã Chư R'Căm	1294	12,81
4	Xã Phú Cản	758	7,50
5	Xã Krông Năng	345	3,42
6	Xã Phú Túc	434	4,30
7	Xã Đát Bằng	753	7,46
8	Xã Chư Gu	1091	10,80
9	Xã Chư Ngọc	522	5,17
10	Xã Ia R'mok	751	7,44
11	Xã Ia M'Lah	775	7,67
12	Xã Chư Drăng	437	4,33
13	Xã Uar	504	4,99
14	Xã Ia Drech	1118	11,07

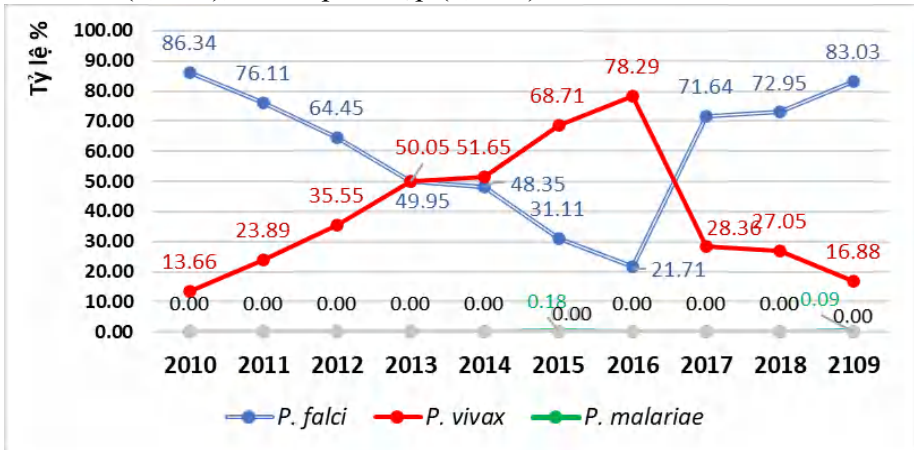
Một số xã có tỷ lệ nhiễm cao: xã Chư R'Căm chiếm tỷ lệ 12,81%, xã Ia Drech chiếm 11,07%, xã Chư Gu 10,80%, xã Ia M'Lah 7,67%, xã Phú CẦN 7,50%, xã Đất BẰNG 7,46%, xã Ia R'mok 7,44%.

3.1.2. Cơ cấu tại huyện Krông Pa, tỉnh Gia Lai giai đoạn 2010-2019

Bảng 3.3. Cơ cấu KSTSR chung tại Krông Pa (2010-2019)

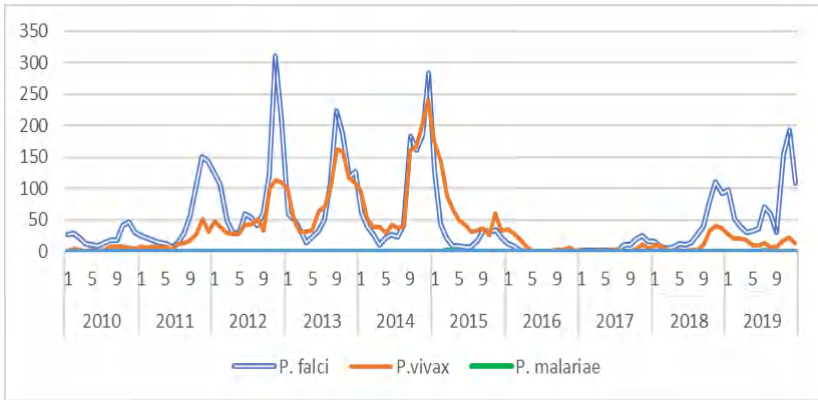
TT	Loài	Số lượng	Tỷ lệ (%)
1	<i>P. falciparum</i>	5761	57,05
2	<i>P. vivax</i>	4099	40,58
3	<i>P. malariae</i>	3	0,03
4	Phối hợp <i>P.falciparum</i> + <i>P. vivax</i>	237	2,34
Tổng cộng		10.100	100,00

Trong cơ cấu loài, *P. falciparum* (57,05%), *P. vivax* (40,58%), *P. malariae* (0,03%), nhiễm phối hợp (2,34%).



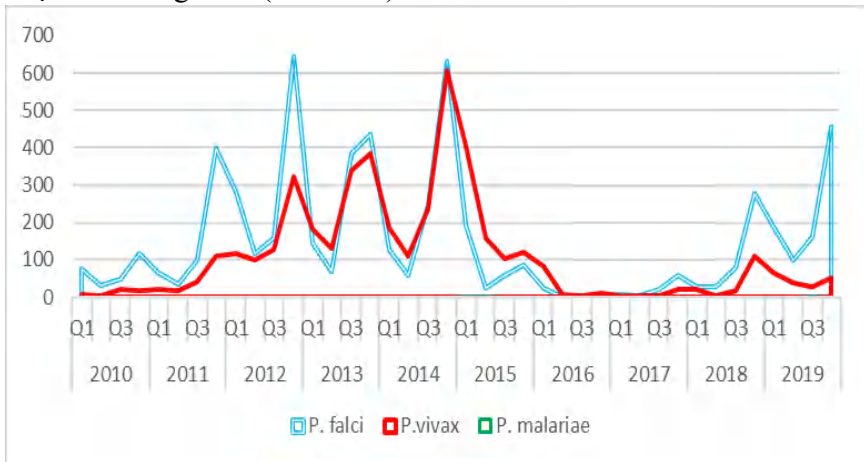
Hình 3.1. Cơ cấu KSTSR từng năm tại Krông Pa (2010-2019)

Trong thời gian (2010-2012), số ca *P. falciparum* chiếm ưu thế so với *P. vivax* (86,34% và 13,66%; 76,11% và 23,89%; 64,45% và 35,55%). Giai đoạn 2013-2016 thì tỷ lệ có đảo ngược với *P. vivax* chiếm ưu thế hơn so *P. falciparum* (49,95% và 50,05%; 48,35% và 51,65%; 31,11% và 68,71%; 21,71% và 78,29%). Ba năm tiếp theo 2017-2019 thì BNSR đảo ngược lại.



Hình 3.2. Tỷ lệ nhiễm KSTSR Krông Pa theo tháng (2010-2019)

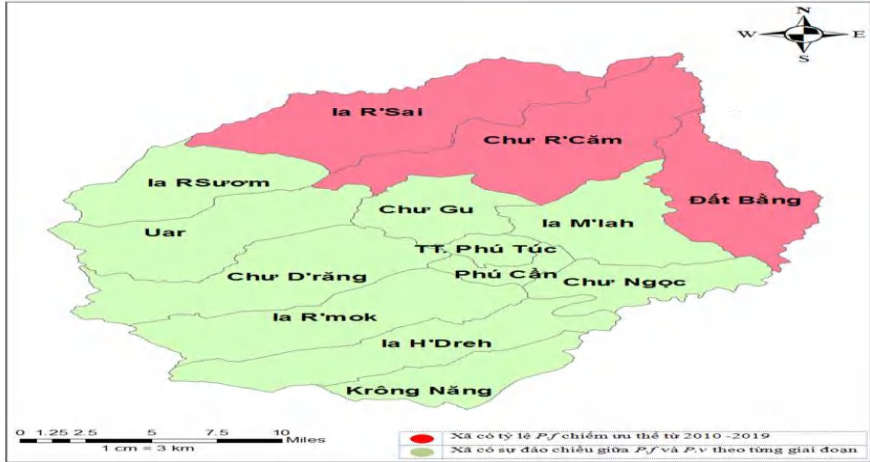
Với số liệu về KSTSR Hình 3.2 phân tích theo từng tháng trong năm, nhìn chung dữ liệu và biểu đồ phân tích cho thấy ở thời điểm các tháng 1-6 (mùa khô) số bệnh nhân và KSTSR thấp hơn nhiều so với giai đoạn các tháng 7-12 (mùa mưa).



Hình 3.3. Tỷ lệ nhiễm KSTSR huyện Krông Pa theo quý (2010-2019)

Tương đương với số liệu BNSR và KSTSR theo từng tháng, thì trong các quý 1 và 2 mỗi năm cũng cho thấy số BNSR và KSTSR đều giảm đi rõ rệt so với quý 3 và 4 vào thời điểm mà các hoạt động đi rừng ngừng rẫy, hoạt động canh tác về làm lúa rẫy hoặc đi rừng cuối năm

mạnh hơn và cũng trùng hợp vào các đỉnh bệnh của sốt rét tại huyện đó.



Hình 3.4. Số lượng từng loài KSTSR tại Krông Pa theo từng xã

Số liệu chỉ ra các xã Ia R'Sai, xã Chư R'Căm, Đất Bằng thì một số năm liên tục thường xuyên có tỷ lệ loài *P. falciparum* trong cơ cấu cao hơn so với *P. vivax*. Trong khi khu vực các xã Uar, Ia R'suom, Ia R'mok, Ia Dreh, Krông Năng, Chư D'răng, Ia M'lah, Chư Gu, Phú Cần, Chư Ngọc có *P.falciparum* và *P. vivax* đảo ngược một giai đoạn nào đó.

3.2. Đánh giá hiệu lực của chloroquin trong điều trị sốt rét do *Plasmodium vivax* tại điểm nghiên cứu (2018-2019).

3.2.1. Đặc điểm chung nhóm bệnh nhân tham gia nghiên cứu hiệu lực thuốc

Bảng 3.4. Một số đặc điểm về quần thể BN tham gia nghiên cứu

TT	Đặc điểm nhóm nghiên cứu	SL	(%)
1	Tổng số người sàng lọc	1908	
	Số bệnh nhân có KSTSR (+)	453	23,7
	Số bệnh nhân có KSTSR (-)	1455	76,3
2	Cơ cấu KSTSR trong số (+)	453	
	<i>P. falciparum</i>	337	74,4
	<i>P. vivax</i>	109	24,1
	<i>P. malariae</i>	01	0,2
	<i>P. falciparum</i> + <i>P. vivax</i>	06	1,3
3	Tổng số ca <i>P. vivax</i> dương tính	109	

	Số ca đủ tiêu chuẩn nghiên cứu	96	88,1
	Số ca loại khỏi nghiên cứu TES	13	11,9
4	Số ca nhiễm <i>P. vivax</i> đủ tiêu chuẩn	96	
	Số ca đủ tiêu chuẩn nhưng không tham gia nghiên cứu	6	6,25
	Số ca đủ tiêu chuẩn được đưa vào nghiên cứu	90	93,75

BNSR nhiễm đơn thuần *P. vivax* đủ tiêu chuẩn vào nghiên cứu là 96, nhưng sau đó có 6 ca khi tư vấn ký bản chấp thuận tham gia thì không đồng ý vì không theo lịch xét nghiệm như đề cương.

Bảng 3.5. Một số đặc điểm lâm sàng và tiền sử sốt trên BN nghiên cứu

TT	Đặc điểm bệnh nhân	Số lượng	Tỷ lệ %
1	Thân nhiệt và cân nặng		Min - Max
	Thân nhiệt trung bình (SD) ⁰ C	39,0 (0,6)	37,5 - 40,6
	Cân nặng trung bình (SD)kg	60,3 (7,6)	25 - 72
	Số ngày có triệu chứng trước D ₀		
	1 ngày	54	60,0
2 ngày	17	18,9	
3 ngày	19	21,1	
2	Số ca có sốt và tiền sử có sốt	Số lượng	Tỷ lệ (%)
	Nhiệt độ ở tai lúc D ₀ ≥ 37,5 ⁰ C	57	63,3
	Tiền sử có sốt (trong 48 giờ)	78	86,7
3	Tình trạng lách	Số lượng	Tỷ lệ (%)
	Bệnh nhân có lách lớn (≥ độ II)	16	7,7
	Bệnh nhân không có lách lớn	74	82,3
	Bệnh nhân bị cắt lách	0	0

Thân nhiệt trung bình $39,0 \pm 0,6^{\circ}\text{C}$, cân nặng là $60,3 \pm 7,6$ kg. Thời gian từ khi có triệu chứng đến khi đến tiếp cận CSYT tham gia thử nghiệm từ 1-3, bệnh nhân có sốt 57 ca (63,3%) hoặc tiền sử sốt trong vòng 48 giờ là 78 ca (86,7%).

Bảng 3.6. Đặc điểm về KST *P. vivax* và huyết học trên nhóm BN (n=90)

Đặc điểm bệnh nhân	Thời điểm D ₀	
	Số lượng	Min - Max
Mật độ KSTSR trung bình - MĐKST thể vô tính/ μl	7.151	690 - 60.041

- Số bệnh nhân có giao bào	73/90	81,1%
- Số bệnh nhân không có giao bào	17/90	18,9%
Thông số huyết học (TB)		
- Nồng độ haemoglobine (g/dL)	11,7 (2,78)	9,2 - 12,3
- Tỷ lệ haematocrite (%)	36,8 (7,27)	35,9 - 42,2

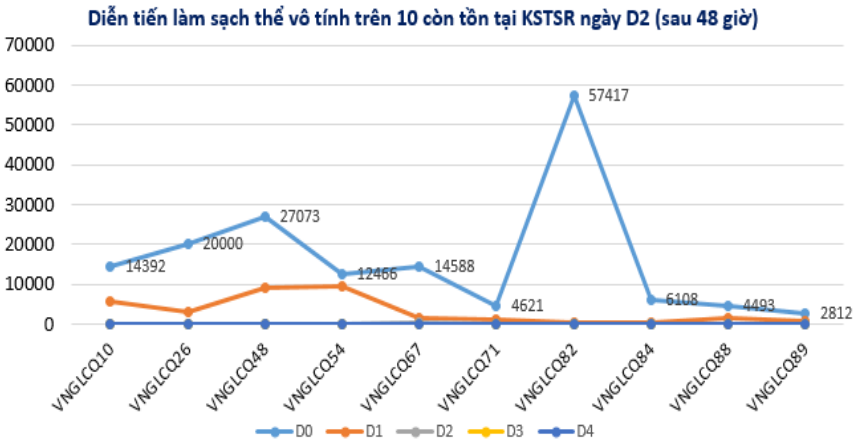
Mật độ thể vô tính/ μL của bệnh nhân thời trước điều trị (D_0) là 7151 (690 - 60.041) và số ca có giao bào *P. vivax* trong máu là (18,9%). Nồng độ Hb trung bình D_0 là 11,7 g/dL và tỷ lệ haematocrite là 36,8%.

3.2.2. Sự kéo dài thời gian làm sạch KST thể vô tính sau điều trị CQ

Bảng 3.7. Phân tích trường hợp còn tồn tại thể vô tính *P. vivax* ngày D_3

Tổng số ca phân tích	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Số trường hợp tồn tại KSTSR ở ngày D_1	82	91,1
Số trường hợp tồn tại KSTSR ở ngày D_2	10	11,1
Số trường hợp tồn tại KSTSR ở ngày D_3	0	0
Số trường hợp tồn tại KSTSR sau ngày D_4	0	0

Diễn tiến làm sạch thể vô tính *P. vivax* sau 24 giờ là 8 ca, nghĩa là còn 82 ca (91,1%) còn thể vô tính, tiếp sau đó 48 đến giờ chỉ còn 10 ca (11,1%), sang đến 72 giờ hay D_3 thì không còn ca nào có thể vô tính.



Hình 3.5. Diễn biến mật độ *P. vivax* trước và sau điều trị CQ 3 ngày

Bảng 3.8. thời gian và tốc độ làm sạch KST *P. vivax* từ D_0 đến $\geq D_3$

Mã bệnh nhân					Diễn tiến làm sạch <i>P. vivax</i>				
TT	Mã số	Tuổi		Cân nặng	D_0	D_1	D_2	D_3	D_4
		Nam	Nữ						
1	GLCQ10		15	46	14392	5742	96	0	0
2	GLCQ26	24		61	20000	3009	16	0	0
3	GLCQ48	40		65	27073	9281	119	0	0
4	GLCQ54	24		55	12466	9472	79	0	0
5	GLCQ67	14		48	14588	1584	239	0	0
6	GLCQ71	15		52	4621	1025	159	0	0
7	GLCQ82	25		60	57417	277	80	0	0
8	GLCQ84	20		63	6108	239	80	0	0
9	GLCQ88	16		49	4493	1560	118	0	0
10	GLCQ89	33		62	2812	749	119	0	0
MĐKSTSR trung bình/ μL \rightarrow Giảm dần					16.397	3.293	110	0	0

Trong số 90 ca theo dõi, chỉ có 10 (11,1%) số trường hợp còn tồn tại thể vô tính *P. vivax* sau khi điều trị ở thời điểm D_2 , nhưng sang đến D_3 thì không còn nữa.

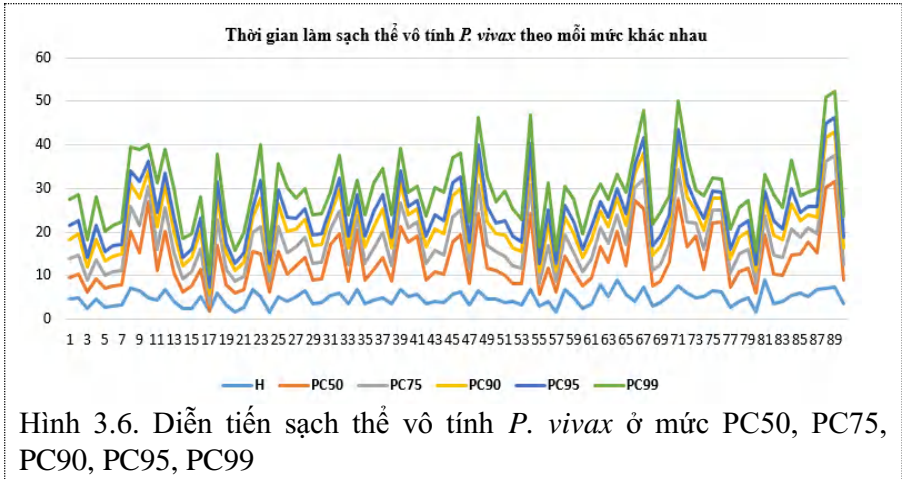
Bảng 3.9. Hiệu lực CQ trong việc làm sạch KST *P. vivax* và trên nhóm bệnh nhân nghiên cứu (n = 90)

TT	Tổng số ca phân tích (n = 90)	Thông số trung bình
1	Mật độ KSTSR/ μL ngày D_0	7.151 (690 - 60.041)
2	Thời gian sạch KST trung bình (median [IQR]-PCT)	36 (30 - 48)
3	Thân nhiệt ngày D_0 ($^{\circ}\text{C}$)	39,0 (0,6) 37,5 - 40,6
4	Thời gian cắt sốt trung bình (median [IQR]-FCT)	24 (12 - 35)

Với mật độ trung bình KSTSR/ μL ngày D_0 là 7151/ μL , sau điều trị với phác đồ thuốc CQ tổng liều 25mg/kg trong 3 ngày liên tiếp thì thời gian sạch KST trung bình là 36 giờ và thời gian cắt sốt trung bình trên lâm sàng là 24 giờ.

Bảng 3.10. Thời gian và tốc độ làm sạch KSTSR thể vô tính *P. vivax*

Thông số	Slope Half-life	Diễn tiến sạch thể vô tính <i>P. vivax</i> sau điều trị				
		PC50	PC75	PC90	PC95	PC99
	3,50	8,86	12,61	16,39	18,82	23,59

Hình 3.6. Diễn tiến sạch thể vô tính *P. vivax* ở mức PC50, PC75, PC90, PC95, PC99

Phân tích chi tiết từng thời điểm từ khi dùng thuốc CQ trên lâm sàng và theo dõi diễn tiến làm sạch KST thể vô tính của *P. vivax* cho thấy chỉ số K là 0,1979, thời gian làm sạch 50% lượng ký sinh trùng *P. vivax* chung là 3,5024 giờ (dưới 5,2 giờ). Tiếp theo đó, các chỉ số thời gian làm sạch 50%; 75%; 90%; 95% và 99% tải lượng ký sinh trùng sau điều trị cũng thể hiện lần lượt 8,86 giờ, 12,61 giờ, 16,39 giờ, 18,82 giờ và 23,59 giờ.

3.2.3. Một số chỉ điểm phân tử tiềm năng có thể liên quan đến kháng của *P. vivax*

Bảng 3.11. Chỉ điểm phân tử tiềm năng có thể liên quan KT trên *P. vivax*

TT	Chỉ điểm phân tử	Số lượng	Tỷ lệ (%)
1	<i>Pvmdr1</i>	0	0
2	<i>Pvcrt1</i>	0	0
3	<i>Pvcrt-o</i>	6	6,67
4	V552 <i>Pvk12</i>	9	10,0
5	<i>Plasmepsine 4 (>1,5 copy)</i>	0	0

Trong số 90 mẫu phân lập trên bệnh nhân nhiễm *P. vivax*, phân tích 5 loại chỉ điểm phân tử tiềm năng có thể liên quan kháng các thuốc trên quần thể *P. vivax* cho thấy ba loại chỉ điểm phân tử *Pvmdr1*, *Pvcrt1* và *Plasmepsine 4* (với số bản sao > 1,5 trở lên) chưa được tìm thấy trên các quần thể này. Chỉ có hai loại chỉ điểm *Pvcrt-o* và V552 *Pvk12* lần lượt với 6 ca (6,67%) và 9 ca (10%).

Bảng 3.12. Tình trạng phân lập *P. vivax* mang đơn chỉ điểm-đa chỉ điểm

TT	Loại chỉ điểm phân tử	Số lượng	Tỷ lệ (%)
1	Đơn chỉ điểm	11	12,2
2	Đa chỉ điểm	2	2,22

Trong số các mẫu phát hiện được chỉ điểm phân tử *Pvcrt-o* và *Pvk12* thì hầu hết các mẫu mang một chỉ điểm 12,2% (11/90), có hai mẫu mang hai chỉ điểm (2,22%).

3.2.4. Hiệu lực phác đồ CQ trong điều trị bệnh nhân sốt rét *P. vivax*

Bảng 3.13. Hiệu lực phác đồ CQ đối với SR *P. vivax* chưa biến chứng (

Thông số đánh giá hiệu lực		SL (%)	CI95%
Hiệu lực	Thất bại điều trị sớm (ETF)	0	0
	Thất bại lâm sàng muộn (LCF)	1 (1,1)	0,0 - 6,0
	Thất bại ký sinh trùng muộn (LPF)	0	0
	Đáp ứng lâm sàng và KSTSR đầy đủ	89 (98,9)	94 - 100
	Tổng số phân tích	90	
	Rút khỏi nghiên cứu	0	0
	Mất theo dõi trong vòng 42 ngày	0	0
	Tổng số nghiên cứu	90	

Về hiệu lực phác đồ CQ trong điều trị 90 bệnh nhân mắc sốt rét do *P. vivax* chưa biến chứng cho thấy tỷ lệ đáp ứng lâm sàng và ký sinh trùng đầy đủ (98,9%) và chỉ có một ca (1,1%) biểu hiện thất bại điều trị lâm sàng muộn, đó là ca bệnh GLCQ41 xuất hiện lại cùng loài *P. vivax* vào ngày theo dõi D₄₂ với thân nhiệt hiện tại bệnh nhân lúc đó là 38,6°C và mật độ KSTSR *P. vivax* là 1.030/μL.

Bảng 3.14. Nồng độ thuốc CQ và desethylchloroquin (DCQ) trong máu toàn phần bệnh nhân tái xuất hiện *P. vivax*

Mã ca bệnh	Ngày đo nồng độ thuốc	Nồng độ thuốc (CQ + DCQ)	So với tiêu chuẩn WHO
GLCQ41	D ₇	467,3 ng/mL	> 100 ng/mL

GLCQ41	D28	52,5 ng/mL	< 100 ng/mL
GLCQ41	D ₄₂ (ngày xuất hiện)	27 ng/mL	< 100 ng/mL

Theo phân loại WHO thì ca bệnh GLCQ41 là thất bại lâm sàng muộn, ca bệnh này tái xuất hiện lại *P. vivax* là vào ngày D₄₂. Trong khi thời gian bán thải loại trừ (CQ+DCQ) là 55 ngày, phù hợp nồng độ thuốc và chất chuyển hóa (CQ+DCQ=27ng/ml) đo tại thời điểm đó dưới 100 ng/mL thì không phải ca này kháng thuốc, có thể là tái nhiễm.

3.2.5. Một số biến cố bất lợi trên bệnh nhân dùng thuốc chloroquin

Bảng 3.15. Một số biến cố bất lợi của CQ trên bệnh nhân nghiên cứu

TT	Một số biến cố bất lợi của thuốc CQ (n = 90)	Số ca	Tỷ lệ (%)	Thời điểm (ngày....)
1	Đau đầu, chóng mặt	9	10	D ₁ - D ₃
2	Buồn nôn, nôn, chán ăn	2	2,2	D ₁ - D ₃
3	Đau bụng, rối loạn tiêu hóa	2	2,2	D ₁ - D ₃
4	Ban đỏ, ngứa	1	1,1	D ₃ - D ₇
5	Rụng tóc bất thường	1	1,1	D ₃ - D ₇

Sau khi dùng thuốc, D₀ đã cho thấy một số biến cố bất lợi như đau đầu, chóng mặt (10%), đau bụng buồn nôn, rối loạn tiêu hóa, chán ăn (2,2%), ban đỏ da, ngứa 1 ca (1,1%), rụng tóc (1,1%).

Chương 4: BÀN LUẬN

4.1. Diễn biến cơ cấu KSTSR tại huyện Krông Pa (2010-2019)

4.1.1. Đặc điểm phân bố KSTSR tại khu vực nghiên cứu

Phân tích cơ cấu KSTSR qua 10.100 bệnh nhân sốt rét xác định tại huyện Krông Pa trong giai đoạn 10 năm (2010-2019) thấy *P. falciparum* (57,05%), *P. vivax* (40,58%), *P. malariae* (0,03%), nhiễm phối hợp *P. falciparum* với *P. vivax* hoặc *P. malariae* (2,34%), chưa phát hiện trường hợp nhiễm *P. ovale*, *P. knowlesi*; Giới tính nam (82,22%) chiếm ưu thế so với nữ (17,78%); Nhóm tuổi >15 (90,45%), nhóm tuổi (≥ 5 -<15) là 740 ca (7,33%) và nhóm tuổi dưới 5 là 225 ca (2,23%). Hầu hết các bệnh nhân SR thuộc dân tộc địa phương Ja Rai (91,50%), số còn lại là dân tộc khác di cư từ các tỉnh miền núi phía Bắc vào sinh sống định cư tại đây như Tày (1,49%), Nùng (0,64%) và dân tộc Kinh (6,37%); Phân bố bệnh nhân SR theo từng địa điểm cư trú tại các xã có sốt rét trong thời gian nghiên cứu cho thấy KSTSR có mặt cả 14 xã của huyện

Krông Pa theo tỷ lệ nhiễm từ cao xuống thấp như xã Chư R' Căm (12,81%), xã Ia Drech (11,07%), xã Chư Gu (10,80%), xã Ia M' Lah (7,67%), xã Phú Cần (7,50%), xã Đất Bằng (7,46%), Ia R' mok (7,44%), những xã còn lại chiếm tỷ lệ thấp dưới 10%.

4.1.2. Diễn biến cơ cấu KSTSR tại huyện Krông Pa (2010-2019)

Diễn biến cơ cấu *Plasmodium* spp. toàn huyện Krông Pa theo phiên giải nêu trên có sự khác biệt theo từng giai đoạn; trong đó 3 năm đầu (2010-2012) tỷ lệ *P. falciparum* chiếm ưu thế so với *P. vivax* trong năm 2010 (86,34%/13,66%); 2011 (76,11%/23,89% và 2012 (64,45%/35,55%). Giai đoạn 4 năm tiếp theo (2013-2016) tỷ lệ *P. vivax* có xu hướng ngang bằng thậm chí vượt trội hơn so với *falciparum* 2013 (49,95%/50,05%); 2014 (48,35%/51,65%); 2015 (31,11%/68,71%); 2016 (21,71%/78,29%). Giai đoạn 3 năm gần đây (2017-2019) thì tỷ lệ *P. falciparum* trở lại chiếm ưu thế so với *P. vivax*. So sánh nghiên cứu này với số liệu về cơ cấu KSTSR trong toàn tỉnh Gia Lai cũng như các tỉnh Tây Nguyên vào năm 2010, khi đó cũng cho thấy chưa có sự đảo cực với tổng số ca là 1869, trong đó *P. falciparum* cao hơn gấp 5,42 lần so với *P. vivax* (1566/289), tương tự tại các tỉnh khác như Đắk Lắk có *P. falciparum* cao gấp 7,16 lần so với *P. vivax* (1038/145), tại Kon Tum có *P. falciparum* cao gấp 4,75 lần so với *P. vivax* (418/88), tại Đắk Nông có *P. falciparum* cao gấp 2,47 lần so với *P. vivax* (465/188) [5]. Tương tự, so sánh với số liệu tại các tỉnh ven biển miền Trung cũng cho thấy chưa có sự chuyển dịch cơ cấu năm 2010, cụ thể tại Quảng Bình có *P. falciparum* cao gấp 7,6 lần so với *P. vivax* (266/35), hay tỷ lệ này cao gấp 10,9 lần (774/71) tại Quảng Trị; 2,56 lần (46/18) tại Thừa Thiên Huế; 2,28 lần (1957/860) tại Quảng Nam; 1,75 lần (131/75) tại Quảng Ngãi; 2,15 lần (181/84) tại Bình Định; 4,29 lần (300/70) tại Phú Yên; 3,1 lần (921/299) tại Khánh Hòa; 4,16 lần (891/214) tại Ninh Thuận và 1,14 lần (389/253) tại Bình Thuận. Số liệu trên đều cho thấy các tỉnh trong khu vực miền Trung-Tây Nguyên đều có số ca mắc *P. falciparum* cao hơn từ 1,14 -10,9 lần so với *P. vivax*. So với một số tỉnh Nam bộ-Lâm Đồng cũng có số liệu tương tự: Tại Bình Phước, *P. falciparum* cao gấp 2,14 lần so với *P. vivax* (1869/873) hay tại Lâm Đồng có *P. falciparum* cao gấp 2,27 lần so với *P. vivax* (397/175). Riêng tại 28 tỉnh miền Bắc từ nhiều năm qua số ca *P. vivax* luôn chiếm ưu thế và năm 2010 có tổng số 870 KSTSR, tỷ lệ *P. falciparum* và *P. vivax* tương đương (372/387) [6].

So sánh với một vài dữ liệu trên thế giới, trong một thập niên qua, tại nhiều vùng sốt rét nặng có cơ cấu KST đảo ngược, thậm chí cân bằng giữa *P. falciparum* và *P. vivax*. Nếu như trước năm 2010, tại hầu hết các vùng sốt rét lưu hành trên thế giới đều có tỷ lệ loài *P. falciparum* cao hơn so với loài *P. vivax*, nhất là các vùng trọng điểm sốt rét (ngoại trừ Triều Tiên, Hàn Quốc, Indonesia, Đông Timor, Papua New Guinea và một số nước Nam Mỹ luôn có số *P. falciparum* thấp hơn hoặc gần bằng với *P. vivax*) [7],[6]. Song gần đây, số ca *P. vivax* đơn thuần có xu hướng chuyển dịch cao gần bằng hoặc ngang *P. falciparum* như ở Thái Lan, Bhutan, Myanmar. Tuy nhiên, các nước từ lâu có số ca *P. vivax* chiếm cao trong cơ cấu chưa có sự thay đổi đáng kể như Triều Tiên, Indonesia, Đông Timor, Bangladesh, Ấn Độ (WHO, 2015) [8].

4.2. Hiệu lực CQ trong điều trị sốt rét do *P. vivax* tại Krông Pa

4.2.1. Đặc điểm chung nhóm bệnh nhân tham gia nghiên cứu

Dữ liệu phân tích của 90 bệnh nhân tham gia nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng cho thấy vào thời điểm trước khi uống thuốc thử nghiệm CQ (D₀) có thân nhiệt trung bình là 39,0±0,6⁰C, cân nặng là 60,3±7,6 kg. Phần lớn bệnh nhân có sốt khi đến khám tại cơ sở y tế (63,3%) hoặc có tiền sử có sốt trong vòng 48 giờ (86,7%). Tỷ lệ bệnh nhân có lách lớn từ độ 2 trở lên (17,7%). Mật độ KSTSR thể vô tính của nhóm bệnh nhân là 7151/μl và số bệnh nhân có giao bào *P. vivax* trong máu đồng thời với thể vô tính (81,1%), nồng độ Hb trung bình là 11,7 (g/dL) và tỷ lệ Hct trung bình là 36,8%, không có trường hợp nào biểu hiện thiếu máu nặng và đây là các thông số đủ điều kiện tiêu chuẩn tham gia quá trình uống thuốc CQ theo dõi 42 ngày trên từng bệnh nhân.

4.2.2. Hiệu lực phác đồ CQ trong điều trị bệnh nhân sốt rét *P. vivax*

Về hiệu lực phác đồ CQ trong điều trị 90 bệnh nhân tham gia nghiên cứu cho thấy tỷ lệ đáp ứng lâm sàng và KST đầy đủ (98,9%) và chỉ có (1,1%) thất bại điều trị lâm sàng muộn. Kết quả này phù hợp với một số nghiên cứu trong nước trên cùng điểm hoặc khác điểm nhưng cùng một địa bàn tỉnh [7],[8],[9]. Theo dõi diễn tiến quá trình làm sạch KSTSR thể vô tính của *P. vivax* cho thấy sau 24 giờ, có (91,1%) còn thể vô tính, sau đó 48 đến giờ chỉ còn lại (11,1%) còn tồn tại thể vô tính, nhưng sang đến 72 giờ thì không còn ca nào tồn tại thể vô tính của *P. vivax*. Tốc độ làm sạch KST *P. vivax* từ D₀ đến ≥D₃ chỉ có (11,1%) tồn tại thể vô tính *P. vivax* ở thời điểm D₂, đến D₃ thì không còn nữa. Tính riêng từng ca bệnh thì mật độ *P. vivax* từng thời điểm D₀ tất cả ca này

đều không cao, chưa vượt quá ngưỡng $100.000/\mu\text{L}$, trung bình mật độ các ca ngày D_0 là $16.397/\mu\text{L}$, sau điều trị ngày D_1 giảm xuống còn $3.293/\mu\text{L}$, đến ngày D_2 , trung bình chỉ là $110,5/\mu\text{L}$ và ngày D_3 không còn ca nào tồn tại thể vô tính nữa. Điều này tương tự như các nghiên cứu ở vùng Brazil Amazon cũng cho thấy diễn tiến làm sạch ký sinh trùng nhanh do các thể tự dưỡng còn nhạy với thuốc CQ [10]. Thời gian sạch KST trung bình là 36 giờ và thời gian cắt sốt trung bình trên lâm sàng là 24 giờ. Phân tích chi tiết từng thời điểm từ khi dùng thuốc CQ trên lâm sàng và theo dõi diễn tiến làm sạch KST thể vô tính của *P. vivax* cho thấy chỉ số K là 0,1979, thời gian làm sạch 50% dung khối KST *P. vivax* chung là 3.5024 giờ ($<5,2$ giờ). Đặc biệt không có ca nào vượt quá 60 giờ để làm sạch KSTSR thể vô tính của *P. vivax*. Điều này cho thấy quần thể *P. vivax* ở Krông Pa vẫn còn nhạy với CQ ở liều khuyến cáo của (WHO, 2015).

Tỷ lệ thất bại điều trị lâm sàng muộn là 1,1% (mã số bệnh nhân 41GLCQ) xuất hiện lại cùng loài *P. vivax* vào ngày D_{42} với thân nhiệt khi đó là $38,6^\circ\text{C}$ và mật độ *P. vivax* là $1.030/\mu\text{L}$ và để khẳng định liệu ca nay có phải kháng thuốc hay không, nên được đo nồng độ thuốc và chất chuyển hóa (CQ+DCQ) vào ngày D_7 , D_{28} và D_{42} để đánh giá tình trạng kháng thuốc.

Thuốc CQ có thể tích phân bố lớn vào máu và gắn vào mô sau uống, nên thải loại thuốc CQ ra khỏi cơ thể sẽ chậm, thời gian bán thải cuối cùng trung bình 45-55 ngày đối với CQ và 59-67 ngày đối với chất chuyển hóa DCQ, nên tương tự các nghiên cứu trước đây theo dõi tới điểm kết thì có thể lấy máu vào giấy thấm đo nồng độ (CQ+DCQ) tại thời điểm xuất hiện lại *P. vivax* sẽ có giúp đánh giá kháng của loài *P. vivax* với CQ. Tuy nhiên, ca bệnh 41GLCQ sau khi phân tích cho thấy thời điểm xuất hiện lại *P. vivax* là vào ngày D_{42} , trong khi thời gian bán thải loại trừ của CQ+DCQ là 55 ngày là phù hợp sau khi dùng đủ liệu trình CQ tổng liều 25 mg/kg và nồng độ thuốc và chất chuyển hóa thuốc (CQ+DCQ = 27ng/ml) đo tại thời điểm xuất hiện lại *P. vivax* đó đã không vượt 100ng/ml thì xác định không phải ca này kháng thuốc CQ (theo hướng dẫn của WHO, 2017) mà có thể là tái nhiễm hoặc tái phát xa cần các phân tích phân tử chuyên sâu đánh giá chi điểm.

So sánh với các dữ liệu tổng hợp về hiệu lực thuốc CQ đối với *P. vivax* tại Việt Nam thì đã phát hiện *P. vivax* giảm đáp ứng với CQ như huyện Tánh Linh, Bình Thuận [5], huyện Nam Trà My, Quảng Nam

[6], huyện Bù Gia Mập, Bình Phước [7], huyện Krông Pa, Gia Lai từ những năm trước đó [8] và tại các khu vực khác nhau theo Tổ chức Y tế thế giới tổng hợp dữ liệu từ năm 2010-2019 của 198 nghiên cứu TES trên toàn cầu thực hiện đánh giá kháng đối với *P. vivax* và tổng số bệnh nhân tham gia là 12.372 ca. Vùng nghiên cứu nhiều nhất là Đông Nam Á (41,9% tổng số nghiên cứu). Mặc dù, CQ vẫn còn hiệu lực trong điều trị *P. vivax* tại nhiều nước, song hiện tượng kháng CQ đã được xác định kháng tại tất cả các vùng với nhiều mức độ khác nhau [1],[2],[3] và ca thất bại muộn xảy ra tại huyện này, nên cần tiếp tục theo dõi hiệu lực thuốc CQ để có chiến lược thay đổi thuốc phù hợp.

4.2.3. Một số biến cố bất lợi của thuốc CQ

Sau khi dùng thuốc CQ xuất hiện một số biến cố bất lợi như đau đầu, chóng mặt 9 ca (10%), đau bụng buồn nôn, rối loạn tiêu hóa, chán ăn 2 ca (2,2%), ban đỏ da, ngứa 1 ca (1,1%), đặc biệt có 1 ca rụng tóc bất thường (1,1%). Ngoài ra, các thông số huyết học tại thời điểm trước điều trị (D_0) và D_7 cho thấy các chỉ số hồng cầu, bạch cầu, Hb, Hct, tiểu cầu không có sự thay đổi có ý nghĩa, điều này cũng tương tự với một số kết quả đánh giá đa trung tâm thực hiện trên thế giới [11].

KẾT LUẬN

1. Thay đổi cơ cấu ký KSTSR tại huyện Krông Pa (2010-2019)

- Cơ cấu ký sinh trùng sốt rét huyện Krông Pa (2010-2019): *P. falciparum* (57,05%); *P. vivax* (40,58%); *P. malariae* (0,03%), nhiễm phối hợp *P. falciparum* + *P. vivax* (2,34%); chưa phát hiện trường hợp nhiễm *P. ovale*, *P. knowlesi*.

- Cơ cấu KSTSR này thay đổi theo từng giai đoạn: 2010-2012 số bệnh nhân nhiễm *P. falciparum* chiếm ưu thế so với *P. vivax* (86,34%/13,66%; 76,11%/23,89% và 64,45%/35,55%); 2013-2016 tỷ lệ *P. vivax* ngang bằng hoặc trội hơn *P. falciparum* (49,95%/50,05%; 48,35%/51,65%; 31,11%/68,71% và 21,71%/78,29%); 2017-2019 *P. falciparum* trở lại chiếm ưu thế so với *P. vivax*.

2. Hiệu lực phác đồ chloroquin phosphat đối với sốt rét *P. vivax*

2.1. Hiệu lực phác đồ chloroquin phosphat đối với sốt rét *P. vivax*

- Đáp ứng lâm sàng và KST đầy đủ là 98,9%, thất bại lâm sàng muộn là 1,1%;

- Tỷ lệ bệnh nhân còn thể vô tính *P. vivax* sau 24 giờ (91,1%), sau 48 giờ (11,1%) và đến 72 giờ (0%);

- Mật độ thể vô tính trung bình D_0 là 16.397/ μ L, sau điều trị D_1 giảm còn 3.293/ μ L, D_2 giảm còn 110,5/ μ L, không có trường hợp tồn tại thể vô tính vào ngày D_3 ;

- Thời gian trung bình làm sạch KST trung bình là 36 giờ, cắt sốt trên lâm sàng là 24 giờ. Thời gian làm sạch 50%; 75%; 90%; 95% và 99% dung khối *P. vivax* sau điều trị CQ lần lượt 8,8585 giờ, 12,6057 giờ, 16,3974 giờ, 18,8159 giờ và 23,5959 giờ, chưa có ca nào vượt quá 60 giờ.

2.2. Tính dung nạp và biến cố bất lợi của chloroquin trên bệnh nhân

- Thuốc chloroquin đường uống dung nạp tốt trên tất cả bệnh nhân;

- Tỷ lệ bệnh nhân uống CQ xuất hiện biến cố bất lợi: đau đầu, chóng mặt 9 ca (10%), đau bụng, buồn nôn 2 ca (2,2%), ban đỏ da, ngứa 1 ca (1,1%), 1 ca rụng tóc (1,1%), chưa có thay đổi có ý nghĩa các thông số huyết học sau dùng thuốc.

TÍNH KHOA HỌC, TÍNH MỚI CỦA ĐỀ TÀI

1. Nghiên cứu đánh giá kháng thuốc chloroquin do *P. vivax* áp dụng kỹ thuật đo nồng độ thuốc chloroquin (CQ) và chất chuyển hóa desethylchloroquin (DCQ) bằng hệ thống sắc ký lỏng hiệu năng cao HPLC ghép khối phổ (Agilent 1200) trên nền cột phân tích trong pha nghịch Zorbax Eclipse XDB-C18 và pha động isocratic chứa nước đã khử ion, acetonitrile và triethylamine để đánh giá kháng cụ thể theo Hướng dẫn TCYTTG;

2. Nghiên cứu đã áp dụng sinh học phân tử PCR và giải trình tự gen vào phát hiện một số chỉ điểm tiềm năng có thể liên quan kháng một số thuốc trên quần thể *P. vivax* mà tại một số vùng lưu hành *P. vivax* trên thế giới đang đánh giá.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC LIÊN QUAN TRỰC TIẾP ĐẾN NỘI DUNG CỦA LUẬN ÁN ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ

1. Lý Chanh Ty, Hoàng Đình Cảnh, Trần Thanh Dương, Triệu Nguyên Trung (2022). Đánh giá sự thay đổi cơ cấu ký sinh trùng sốt rét *Plasmodium* spp. tại huyện Krông Pa, Gia Lai trong 10 năm (2010-2019). Tạp chí Y học công cộng, số 6/2022.
2. Lý Chanh Ty, Hoàng Đình Cảnh, Trần Thanh Dương, Triệu Nguyên Trung (2022). Hiệu lực phác đồ cloroquin trong điều trị sốt rét *Plasmodium vivax* tại huyện Krông Pa, tỉnh Gia Lai (2018-2020). Tạp chí Y học công cộng, số đặc biệt báo cáo Hội nghị ký sinh trùng Toàn quốc lần thứ 49.
3. Lý Chanh Ty, Hoàng Đình Cảnh, Trần Thanh Dương, Triệu Nguyên Trung (2022). Đánh giá sốt rét do *Plasmodium vivax* kháng với chloroquine thông qua đo nồng độ thuốc chloroquine và chất chuyển hóa desethylchloroquine bằng phương pháp sắc ký khí lỏng ghép khối phổ. Tạp chí Y học công cộng, số đặc biệt báo cáo Hội nghị ký sinh trùng Toàn quốc lần thứ 49.