

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh giun đầu gai là một bệnh ký sinh trùng truyền qua thức ăn đáng quan tâm, nguyên nhân gây bệnh do nhiễm *Gnathostoma*. Loài ký sinh trùng này sống ký sinh trong vách dạ dày của vật chủ như chó, mèo, hổ, beo, sư tử, chồn. Người nhiễm ký sinh trùng giai đoạn ấu trùng do không thể phát triển đến giai đoạn trưởng thành chỉ đến giai đoạn ấu trùng hoặc giun non (nên hay gọi là bệnh ngõ cụt ký sinh). Giống *Gnathostoma* gồm: *G. spinigerum*, *G. hispidum*, *G. doloresi*, *G. nipponicum*, *G. binucleatum*, trong đó loài đầu tiên được định danh là *G. spinigerum* bởi Owen năm 1836 và thường gặp nhất gây bệnh cho người ở khu vực các quốc gia Đông Nam Á.

Tại Việt Nam từ đầu thế kỷ 20 và trường hợp đầu tiên được báo cáo trên người vào năm 1965 trên một em bé 4 tuổi ở Tây Ninh và đến năm 1992 có thêm 3 trường hợp nữa được phát hiện. Năm 1997, một trường hợp nhiễm *G. spinigerum* ở phổi, bệnh nhân ho, khạc ra máu lẫn giun được ghi nhận ở Hà Nội. Từ năm 1999-2003, hơn 600 ca được phát hiện tại thành phố Hồ Chí Minh.

Các nghiên cứu về loài *Gnathostoma* ở Việt Nam từ trước đến nay chủ yếu điều tra trên các động vật, vật chủ trung gian và báo cáo ca bệnh lẻ tẻ. Để tiếp tục làm rõ các căn cứ khoa học giúp cho việc chẩn đoán và điều trị hiệu quả bệnh giun đầu gai tại Việt Nam có hiệu quả, chúng tôi thực hiện đề tài “ *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, kết quả điều trị bệnh do Gnathostoma spp, định danh mầm bệnh trên người và vật chủ trung gian tại phía Nam Việt Nam (2016-2017)* ” nhằm các mục tiêu:

1. Mô tả đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng bệnh do *Gnathostoma* spp trên người tại phía Nam Việt Nam (2016-2017).
2. Đánh giá kết quả điều trị bệnh do *Gnathostoma* spp bằng ivermectin tại điểm nghiên cứu.
3. Xác định loài *Gnathostoma* spp trên người và vật chủ trung gian bằng phương pháp hình thái học và sinh học phân tử.

ĐÓNG GÓP MỚI, KHOA HỌC VÀ THỰC TIỄN CỦA LUẬN ÁN

1. Tính mới

Nghiên cứu về bệnh do *Gnathostoma* spp là những nghiên cứu báo cáo ca lâm sàng là chủ yếu, trong nghiên cứu này nghiên cứu phân tích mô tả các triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh.

Đề tài có sự kết hợp giữa phương pháp truyền thống (định loài bằng hình thái học) với phương pháp sinh học phân tử hiện đại trên cơ sở gen đích Cox-1 và xác định loài bằng giải trình tự gen 5.8S rRNA-ITS2 trong việc xác định loài *Gnathostoma* spp.

2. Tính khoa học

Đề tài đã áp dụng phương pháp nghiên cứu khoa học hiện đang được áp dụng rộng rãi tại Việt Nam cũng như trên thế giới.

Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu là các kỹ thuật thường quy hiện đang được áp dụng trong toàn ngành y tế. Đây là một trong những nghiên cứu đầu tiên có sử dụng kỹ thuật giải trình tự gen 5.8S rRNA-ITS2 trong việc xác định loài *Gnathostoma* spp.

3. Tính thực tiễn

Các kết quả nghiên cứu của đề tài cung cấp dữ liệu làm tài liệu tham khảo dùng trong nghiên cứu khoa học và giảng dạy đồng thời cũng là cơ sở cho các nghiên cứu tiếp theo.

CẤU TRÚC LUẬN ÁN

Luận án gồm 120 trang: Đặt vấn đề (02 trang), chương 1. Tổng quan tài liệu (29 trang), chương 2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu (23 trang), chương 3. Kết quả nghiên cứu (31 trang), chương 4. Bàn luận (34 trang), kết luận (2 trang), kiến nghị (01 trang), Tính khoa học, tính mới (01 trang) 55 bảng số liệu, 19 hình, 112 tài liệu tham khảo và 7 phụ lục.

Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Giới thiệu về giun đầu gai *Gnathostoma* sp.

Giun *Gnathostoma* sp. thuộc ngành *Nematoda*, lớp *Secernentea*, bộ *Spirurida*, phân bộ *Spirurina*, liên họ *Spiruroidea*, họ

Gnathostomatidae, giống *Gnathostoma*. và có nhiều loài khác nhau, trong đó có 6 loài *G. doloresi*, *G. spinigerum*, *G. nipponicum*, *G. hispidum*, *G. malaysiae*, *G. binucleatum* có thể gây bệnh cho người. Đây là một bệnh ký sinh trùng lây truyền từ động vật sang người qua đường thực phẩm. Người bị nhiễm do ăn thịt các loài thủy sản sống hoặc tái. Trong cơ thể người, ấu trùng không phát triển đến giai đoạn trưởng thành mà chỉ ở dạng ấu trùng, nhưng nó di chuyển từ nơi này sang nơi khác, từ da đến các cơ quan nội tạng. Đa số các trường hợp, biểu hiện bệnh thường nhẹ, nhưng nếu ấu trùng di chuyển vào các cơ quan trọng yếu như não thì bệnh trở nên nghiêm trọng và có thể dẫn đến tử vong.

1.2. Tình hình bệnh giun đầu gai trên thế giới và Việt Nam

1.2.1. Trên thế giới

Năm 1889, ca bệnh đầu tiên người bị nhiễm bệnh được phát hiện ở Thái Lan, sau đó bệnh do *Gnathostoma* sp. ở người được ghi nhận ở nhiều nước trên thế giới như Malaysia, Ấn Độ, Trung Quốc, Việt Nam, Indonesia, Thái Lan, Nhật Bản, Hàn Quốc, Philippines, Lào, Đài Loan, Bangladesh, Pakistan và Israel. Bệnh phổ biến nhất và có số ca chiếm tỷ lệ cao là ở Thái Lan, Nhật Bản. Đến nay, trên thế giới có 6 loài gây bệnh cho người là *G. binucleatum*, *G. doloresi*, *G. hispidum*, *G. malaysiae*, *G. nipponicum*, *G. spinigerum* trong đó *G. spinigerum* thường gặp nhất.

1.2.2. Tại Việt Nam

Việt Nam là quốc gia thứ ba có số ca bệnh được báo cáo ở châu Á, trong đó số lượng lớn bệnh giun đầu gai đã được báo cáo từ dân địa phương và du khách. Bốn loài *Gnathostoma* đã được báo cáo nhiễm trên người và động vật tại Việt Nam: *G. spinigerum*, *G. hispidum*, *G. doloresi* và *G. vietnamicum*.

1.3. Triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng

1.3.1. Triệu chứng lâm sàng:

Sau khi xuyên qua lớp niêm mạc dạ dày, ấu trùng không ở cố định một chỗ mà di chuyển từ cơ quan này đến cơ quan khác, từ nội tạng ra ngoài da và ngược lại gọi là hội chứng ấu trùng di chuyển. Trên lâm sàng triệu chứng ở da thường gặp hơn ở nội tạng, nhưng ở nội tạng thì bệnh sẽ trầm trọng hơn. Tùy thuộc vào sự di chuyển của ấu trùng đến cơ quan nào sẽ gây ra các thể gây ra các thể bệnh thuộc cơ quan đó: Thể ở

da, mô mềm và thể thần kinh là thường gặp, các thể bệnh ít gặp (thể tai, thể mắt, thể phổi, thể dạ dày-ruột, thể gan, thể tiết niệu-sinh dục).

1.3.2. Triệu chứng cận lâm sàng

Xét nghiệm huyết học: Tăng BCAT là dấu hiệu quan trọng có thể là chỉ báo sớm để chẩn đoán và đánh giá hiệu quả điều trị.

Xét nghiệm miễn dịch học ELISA:

Là kỹ thuật dùng men để đánh dấu kháng nguyên hoặc kháng thể, từ đó phát hiện sự kết hợp đặc hiệu của chúng. Kỹ thuật xét nghiệm ELISA phát hiện kháng thể IgG có trong huyết thanh bệnh nhân giun đầu gai *Gnathostoma* spp Tùy từng loại sinh phẩm có độ nhạy và độ đặc hiệu từ 56-100%.

Xét nghiệm sinh học phân tử

Hệ gen của ty thể đã được sử dụng rộng rãi trong phân tích cấu trúc di truyền và được xem là chỉ thị phân tử trong xây dựng cây phân loài của *Gnathostoma* spp (Gu và cộng sự, 2014), đóng vai trò quan trọng trong nghiên cứu các loài tuyến trùng phức tạp hoặc chưa rõ ràng (Blouin, 2002; Liu và cộng sự, 2013).

1.4. Chẩn đoán bệnh giun đầu gai

Chẩn đoán xác định bệnh do giun đầu gai *Gnathostoma* spp khi bắt được ấu trùng hoặc giun non từ sang thương da, niêm mạc, mắt, phủ tạng. Điều này hiếm khi và rất khó xảy ra. Do vậy, các nhà lâm sàng thường dựa vào 4 tiêu chuẩn để chẩn đoán.

- Tiền sử ăn thủy sản tái hoặc sống, chưa nấu chín, đi du lịch đến các vùng có bệnh lưu hành phổ biến.
- Triệu chứng lâm sàng của hội chứng ấu trùng di chuyển da niêm mạc hoặc phủ tạng như ngứa, mào đay, nổi mẩn đỏ, ban đỏ, ban trường,...
- Bạch cầu ái toan tăng trên 500 bạch cầu/ ml máu.
- Huyết thanh chẩn đoán miễn dịch với kháng nguyên *Gnathostoma* hay kháng thể kháng *Gnathostoma* spp dương tính.

1.5. Điều trị

1.5.1. **Điều trị nội khoa:** Đến nay, nhiều thuốc điều trị giun sán phổ rộng có thể điều trị giun đầu gai *Gnathostoma* spp có hiệu quả. Thuốc hiện đang được dùng phổ biến là albendazole, mỗi ngày uống 2 lần trong 3-4 tuần cho kết quả đến 90% khỏi bệnh. Thiabendazole với liều 50 mg/kg/ngày uống 1 hoặc 2 lần trong 2-7 ngày (tùy thuộc thể bệnh lâm

sàng) cho kết quả 91,37-96,55% khỏi bệnh. Tuy nhiên ivermectin có ưu điểm là chỉ dung 1 liều duy nhất, và có tỷ lệ khỏi bệnh trên 80%, trong khi albendazol dùng ít nhất là 3 tuần.

1.5.2. **Điều trị ngoại khoa:** Cách điều trị tốt nhất là mổ khối u để lấy giun ra; cách này chỉ có thể thực hiện được ở một số trường hợp như giun vào mắt hoặc giun ra ngoài da.

Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Mục tiêu 1 và 2: Mô tả đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng bệnh do *Gnathostoma* spp trên người tại phía Nam Việt Nam (2016-2017). Đánh giá kết quả điều trị bệnh do *Gnathostoma* spp bằng ivermectin tại điểm nghiên cứu.

2.1.1. Đối tượng nghiên cứu

Trên 112 bệnh nhân được chẩn đoán bệnh giun đầu gai *Gnathostoma* spp phù hợp tiêu chuẩn sau:

- **Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân:** Các đối tượng đến khám tại phòng khám chuyên khoa ký sinh trùng với các tiêu chuẩn:

+ Những người chỉ có xét nghiệm miễn dịch chẩn đoán ELISA dương tính với loại ký sinh trùng *G. spinigerum*.

+ Có 4 tiêu chuẩn sau:

- Tiền sử ăn thủy sản tái hoặc sống, chưa nấu chín, đi du lịch đến các vùng có bệnh lưu hành phổ biến.
- Triệu chứng lâm sàng của hội chứng ấu trùng di chuyển da niêm mạc hoặc phủ tạng như ngứa, mào đay, nổi mẩn đỏ, ban đỏ, ban trường,...
- Bạch cầu ái toan tăng > 500 bạch cầu/ ml máu.
- Huyết thanh chẩn đoán miễn dịch với kháng nguyên *Gnathostoma* hay kháng thể kháng *Gnathostoma* spp dương tính.

+ Tỉnh táo, có khả năng nghe, hiểu, trả lời bằng tiếng Việt Nam.

+ Đồng ý tham gia nghiên cứu.

+ Không có giới hạn về tuổi, giới tính.

- **Tiêu chuẩn loại trừ**

+ Những ca chỉ dương tính với KST khác, không phải *G. spinigerum*.

+ Người từ chối giữa chừng, không tự nguyện tham gia nghiên cứu.

+ Người đang mắc các bệnh cấp tính, mãn tính nghiêm trọng.

- + Người có tiền sử bệnh về thần kinh, suy nhược thần kinh, thị giác như đục thủy tinh thể, thoái hóa võng mạc.
- + Người có tiền sử bệnh về hô hấp mạn tính như hen phế quản, viêm phế quản mạn, bệnh về dạ dày tá tràng.
- + Phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú.
- + Có tiền sử dị ứng với các yếu tố như phấn hoa, nấm mốc, thức ăn, thành phần của thuốc thử nghiệm.

2.1.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

- Địa điểm nghiên cứu
 - + Thu thập bệnh nhân và ghi nhận vào mẫu nghiên cứu tất cả 66 bệnh nhân tại Phòng khám chuyên khoa Viện Sốt rét-Ký sinh trùng-Côn trùng Quy Nhơn và 46 bệnh nhân tại phòng khám Đa khoa Trọng Nghĩa thành phố Hồ Chí Minh.
 - + Các phòng xét nghiệm ký sinh trùng, vi ký sinh của Viện Sốt rét-Ký sinh trùng-Côn trùng Quy Nhơn, Phòng khám Đa khoa Trọng Nghĩa, Bộ môn Vi-Ký sinh, Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh.
- Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 5/2016 - tháng 4/2017.

2.1.3. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu

- Nghiên cứu tiền cứu mô tả có phân tích tất cả các ca bệnh đến khám có đủ tiêu chuẩn chọn mẫu. Các bệnh nhân này được đưa vào danh sách nghiên cứu và sẽ xem xét tiếp vào nghiên cứu can thiệp điều trị để đánh giá kết quả điều trị.
- Nghiên cứu can thiệp thuốc điều trị không đối chứng.
- Nghiên cứu tại phòng xét nghiệm với các ấu trùng *Gnathostoma* spp thu được trên bệnh nhân về hình thái và sinh học phân tử.

Cỡ mẫu nghiên cứu

- Trong nghiên cứu này, theo nghiên cứu trước đây có tỷ lệ thất bại của thuốc ivermectin khoảng 20%, nên tỷ lệ được chọn để ước tính tỷ lệ thất bại, độ tin cậy 95%, độ chính xác (d) là 10%
- Khi đó, cỡ mẫu tối thiểu cần nghiên cứu đánh giá hiệu lực phác đồ thuốc ivermectine là $n = 61$ bệnh nhân. Do nghiên cứu theo dõi dài ngày, để tránh các ca mất mẫu, mất theo dõi, nên cộng thêm 20% số ca, khi đó cỡ mẫu cuối cùng cần nghiên cứu là 73 ca.

Phương pháp chọn mẫu

Bệnh nhân đến khám tại hai phòng khám KST đáp ứng các tiêu chuẩn chọn mẫu sẽ được lập danh sách nghiên cứu, lưu mẫu huyết thanh, lấy đến đủ số mẫu.

2.1.4. Nội dung nghiên cứu

Mô tả đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng bệnh do Gnathostoma spp trên người tại phía Nam Việt Nam (2016-2017).

- Đặc điểm lâm sàng:

- + Da và niêm mạc: Ngứa, mày đay, nổi mẩn đỏ, vết hay lằn đỏ da, ban đỏ từng vùng, từng đợt, hội chứng ấu trùng di chuyển hoặc ban trườn.
- + Tiêu hóa: Đau thượng vị, rối loạn tiêu hóa (phân lỏng, sệt), chán ăn và buồn nôn.
- + Hô hấp: Ho khan, không đờm kéo dài, đau ngực, khó thở, khò khè.
- + Thị giác: Rối loạn thị lực (mờ mắt); đau cơ quanh mi mắt, nhìn mờ kiểu song thị.
- + Thần kinh: Đau đầu, chóng mặt, rối loạn giấc ngủ (mất ngủ).

- Đặc điểm cận lâm sàng:

- + Công thức máu: Số lượng bạch cầu; số lượng bạch cầu ái toan.
- + Chức năng gan: SGOT, SGPT
- + ELISA anti *Gnathostoma*: S/CO: Mật độ quang của mẫu/ giá trị cắt;
Dương tính khi S/CO $\geq 1,0$, Âm tính khi S/CO $< 1,0$

Đánh giá kết quả điều trị bệnh do Gnathostoma spp bằng Ivermectin tại điểm nghiên cứu:

- + Đánh giá kết quả điều trị bệnh nhân bệnh nhiễm giun đầu gai *Gnathostoma* tại điểm nghiên cứu bằng ivermectin liều duy nhất 0,2mg/kg. Bằng sự giảm của các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng sau điều trị 2 tháng và 6 tháng.
- + Thuốc ivermectin (biệt dược Pizar) hàm lượng là 3mg, cùng số log 18003, NSX: 22/09/2015, HSD: 22/09/2018 do Công ty cổ phần dược phẩm DAVIPharm cung cấp.
- + Đánh giá một số tác dụng không mong muốn sau uống thuốc.

2.1.5. Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu

- Kỹ thuật hỏi bệnh, khám lâm sàng, ghi chép và sao bệnh án gốc dựa trên các thông tin điền vào bệnh án nghiên cứu theo mẫu soạn sẵn.
- Các bác sĩ, xét nghiệm viên tham gia nghiên cứu được tập huấn Thực hành lâm sàng tốt trước khi tiến hành nghiên cứu.

- Phương pháp xét nghiệm miễn dịch ELISA trên mẫu huyết thanh tìm kháng thể IgG kháng *Gnathostoma* spp. với bộ sinh phẩm của Công ty TNHH sản xuất thương mại hóa chất Việt Sinh, giấy phép lưu hành số 73/2016/BYT-TBCT tại Việt Nam, Mã hiệu KST5-GnathoELISA, số lô 180416, NSX:18/4/2016, HSD: 18/04/2019 với độ nhạy 96,7% và độ đặc hiệu là 99,1%.

Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Mô tả đặc điểm lâm sàng & cận lâm sàng bệnh do *Gnathostoma* spp trên người tại phía Nam Việt Nam (2016-2017).

3.1.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 3.1. Phân bố bệnh nhân theo địa chỉ nơi ở (tỉnh/thành phố)

Địa chỉ cư trú	n(%)	Địa chỉ cư trú	n(%)
Bình Định	19 (16,96)	Trà Vinh	3 (2,68)
Đắk Lắk	12 (10,71)	Vĩnh Long	3 (2,68)
Gia Lai	12 (10,71)	Bạc Liêu	2 (1,79)
Quảng Ngãi	7 (6,25)	Bến Tre	2 (1,79)
TP. Hồ Chí Minh	7 (6,25)	Bình Dương	2 (1,79)
An Giang	4 (3,57)	Đồng Nai	2 (1,79)
Long An	4 (3,57)	Hậu Giang	2(1,79)
Tiền Giang	4 (3,57)	Kon Tum	2 (1,79)
Cà Mau	3 (2,68)	Sóc Trăng	2 (1,79)
Cần Thơ	3 (2,68)	Đồng Tháp	1 (0,89)
Đắk Nông	3 (2,68)	Kiên Giang	1 (0,89)
Khánh Hòa	3 (2,68)	Lâm Đồng	1 (0,89)
Phú Yên	3 (2,68)	Ninh Thuận	1 (0,89)
Quảng Nam	3 (2,38)	Tây Ninh	1 (0,89)

Số ca nhiễm ấu trùng giun đầu gai *Gnathostoma* spp. có mặt ở 28 tỉnh.

Bảng Error! No text of specified style in document..2. Phân bố bệnh nhân theo tuổi và giới tính (n = 112)

Tuổi	Nam	Nữ	Giá trị p
------	-----	----	-----------

<15 tuổi	15 (75%)	5 (25%)	< 0,05
15 - < 30 tuổi	5 (33,33%)	10 (66,67%)	> 0,05
30 - < 45 tuổi	7 (25%)	21 (75%)	< 0,05
≥ 45 tuổi	15 (30,61%)	34 (69,39%)	< 0,05

Nhóm tuổi dưới 15, nam nhiễm *Gnathostoma* spp.(15/42, 75%) cao hơn nữ (5/70, 25%). Nhóm tuổi từ 30-<45, nam nhiễm (7/42, 25,0%) thấp hơn nữ (21/70, 75,0%). Nhóm tuổi trên 45, nam nhiễm (15/42, 30,61%) thấp hơn nữ (34/70, 69,39%).

Bảng Error! No text of specified style in document..3. Phân bố bệnh nhân theo nghề nghiệp (n = 112)

Nghề nghiệp	Số ca (+)	Tỷ lệ (%)
Công nhân viên chức	28	25
Nông dân	20	17,86
Kinh doanh/Buôn bán	17	15,18
Sinh viên	15	13,39
Học sinh	13	11,60
Ngư dân	05	4,46
Khác	13	11,60

Tỷ lệ nhiễm có sự khác nhau giữa các ngành nghề khác nhau.

Bảng Error! No text of specified style in document..4. Phân bố bệnh nhân theo trình độ học vấn (n = 112)

Trình độ học vấn	Số lượng (+)	Tỷ lệ (%)
Mù chữ	3	2,68
Tiểu học	23	20,54
Trung học cơ sở	32	28,57
Trung học phổ thông	25	22,32
Trên trung học phổ thông	29	25,89

Tỷ lệ nhiễm có sự khác nhau giữa các trình độ học vấn. Cao nhất là trung học cơ sở (28,57%), thấp nhất là mù chữ (2,68%).

Bảng Error! No text of specified style in document..5. Phân bố bệnh nhân theo nhóm dân tộc (n = 112)

Dân tộc	Số lượng (+)	Tỷ lệ (%)
----------------	---------------------	------------------

Dân tộc Kinh	107	95,54
Dân tộc khác (Ê Đê, Gia Rai, Tày, Khơ me)	5	4,46

Tỷ lệ nhiễm trên nhóm dân tộc Kinh chiếm cao nhất (95,54%).

3.1.2. Các yếu tố nguy cơ

Bảng **Error! No text of specified style in document..6**. Một số yếu tố nguy cơ nhiễm giun đầu gai (n = 112)

TT	Yếu tố nguy cơ	Số lượng (+)	Tỷ lệ (%)
1	Ăn sống hay tái (thủy sản, nước ngọt)	80	71,43
2	Thịt ếch um, xào chưa chín hoặc gói	73	65,18
3	Ăn rau sống đơn thuần hoặc xà lách trộn	72	64,29
4	Ăn ốc dạng hấp hoặc thái lát trộn	69	61,61
5	Ăn lươn sống hay tái	49	43,75
6	Ăn hải sản dạng xà lách trộn còn sống	43	38,39
7	Ăn thịt rắn (làm gói, uống huyết rắn)	36	32,14
8	Tôm, cá thái mỏng chấm với mù tạt	31	27,68
9	Vệ m, sò huyết ăn với mù tạt	23	20,54
10	Uống nước sông, giếng chưa đun sôi	15	13,39

Trong số 112 ca bệnh, bốn nhóm yếu tố nguy cơ chiếm tỷ lệ cao nhất là ăn cá sống hay tái (71,43%), thịt ếch um, xào chưa chín hoặc gói (65,18%), ăn rau sống hoặc xà lách trộn (64,29%), ăn ốc hấp hoặc thái lát trộn (61,61%).

3.1.3. Đặc điểm lâm sàng

Bảng **Error! No text of specified style in document..6**. Số ngày biểu hiện bệnh trước khi nhập viện (n = 112)

TT	Số ngày biểu hiện bệnh trước khi vào viện	Số lượng (+)	Tỷ lệ (%)
1	< 7 ngày	3	2,68
2	≥ 7 - < 15 ngày	13	11,61
3	≥ 15 - < 30 ngày	35	31,25
4	≥ 30 - < 45 ngày	35	31,25
5	≥ 45 ngày	26	23,21

Thời gian từ khi biểu hiện triệu chứng đến khi khám bệnh có tỷ lệ khác nhau, cao nhất là nhóm (15-<30 ngày), thấp nhất là < 7 ngày (2,68%).

Bảng Error! No text of specified style in document..7. Lý do nhập viện do thương tổn trên các cơ quan (n = 112)

Lý do nhập viện	Số lượng (+)	Tỷ lệ (%)
Cơ quan da và niêm mạc	92	82,14
Cơ quan thần kinh	50	44,64
Cơ quan tiêu hóa	37	33,04
Cơ quan thị giác	13	11,61
Cơ quan hô hấp	7	6,25

Nhóm bệnh nhân có triệu chứng trên cơ quan da niêm mạc đến khám có tỷ lệ cao nhất (82,14%), thấp nhất là cơ quan hô hấp (6,25%).

Bảng Error! No text of specified style in document..8. Triệu chứng lâm sàng trên các cơ quan (n = 112)

Cơ quan biểu hiện triệu chứng	Số lượng (+)	Tỷ lệ (%)
Trên cơ quan da và niêm mạc	91	81,25
Cơ quan thần kinh	51	45,53
Trên cơ quan tiêu hóa	39	34,82
Cơ quan thị giác	13	11,6
Trên cơ quan hô hấp	8	7,14

Triệu chứng trên cơ quan da và niêm mạc chiếm tỷ lệ cao nhất (81,25%) và thấp nhất là cơ quan hô hấp (7,14%).

Bảng Error! No text of specified style in document..9. Triệu chứng trên da và niêm mạc (n=112)

Triệu chứng lâm sàng	Số lượng (+)	Tỷ lệ (%)
<i>Vị trí tổn thương</i>		
Ngứa, mào đay	84	75
Nổi mẩn đỏ, vết hay lằn đỏ da	38	33,93
Ban đỏ từng vùng	22	19,64
Ấu trùng di chuyển/ ban trườn	13	11,61
<i>Tính chất và thay đổi tổn thương</i>		
Xuất hiện thường xuyên	47	41,96
Xuất hiện từng đợt	44	39,28

Tỷ lệ bệnh nhân ngứa và mào đay chiếm cao nhất (75%), ấu trùng di chuyển/ban trườn dưới da chiếm tỷ lệ thấp nhất (11,61%).

Bảng Error! No text of specified style in document..10. Triệu chứng tiêu hóa (n=112)

Trên cơ quan tiêu hóa	Số lượng (+)	Tỷ lệ (%)
Đau thượng vị	35	31,25
Rối loạn tiêu hóa (phân lỏng, sệt)	9	8,04
Chán ăn + buồn nôn	5	4,46

Tỷ lệ triệu chứng đau thượng vị chiếm cao nhất (31,25%), chán ăn và buồn nôn chiếm thấp nhất (5/112, 4,46%).

Bảng **Error! No text of specified style in document..21**. Triệu chứng hô hấp (n = 112)

Trên cơ quan hô hấp	Số lượng (+)	Tỷ lệ (%)
Đau ngực	4	3,57
Ho (ho khan, không đờm) kéo dài	2	1,79
Khó thở	2	1,79
Khò khè	2	1,79

Triệu chứng về hô hấp chiếm tỷ lệ rất thấp và không thể hiện được sự khác biệt giữa các triệu chứng

Bảng **Error! No text of specified style in document..32**. Các triệu chứng thị giác (n = 112)

Cơ quan thị giác	Số lượng (+)	Tỷ lệ (%)
Đau cơ quanh mi mắt	7	6,25
Rối loạn thị lực (mờ mắt)	6	5,36
Nhìn mờ kiểu song thị	5	4,46

Triệu chứng đau cơ quanh mi mắt cao nhất (6,25 %).

Bảng **Error! No text of specified style in document..43**. Các triệu chứng thần kinh (n = 112)

Cơ quan thần kinh	Số lượng (+)	Tỷ lệ (%)
Đau đầu (có thể có chóng mặt)	40	35,71
Chóng mặt	31	27,68
Rối loạn giấc ngủ (mất ngủ)	7	6,25

Trên cơ quan thần kinh, đau đầu (có thể có chóng mặt) chiếm tỷ lệ cao nhất (35,71%), chóng mặt (27,68%) rối loạn giấc ngủ (6,25%).

3.1.4. Đặc điểm cận lâm sàng

Bảng **Error! No text of specified style in document..54**. Chỉ số bạch cầu ái toan trước điều trị (n = 112)

Bạch cầu ái toan (%)	Trước điều trị (n = 112)
Trung bình ± SD	456,85 ± 419,45

< 100/ mm ³ máu	3 (2,68)
100 - 500/ mm ³ máu	78 (69,64)
> 500 BC/ mm ³ máu	31 (27,68)

Tỷ lệ BCAT tăng (>500 BC/mm³ máu) là 27,68%.

Bảng Error! No text of specified style in document..15. Chỉ số SGOT và SGPT trước điều trị (n = 112)

SGOT	Số lượng (%)	SGPT	Số lượng (%)
Trung bình ± SD	27,94 ± 9,42	Trung bình ± SD	24,83 ± 14,43
Bình thường (<40 U/L)	99 (88,39)	Bình thường < 40 U/L	102 (91,07)
Tăng ≥ 40 U/L	13 (11,61)	Tăng ≥ 40 U/L	10 (8,93)

Số ca có SGOT ≥ 40 U/L (11,61%) và SGPT ≥ 40 U/L (8,93%).

Bảng Error! No text of specified style in document..16. Xét nghiệm miễn dịch ELISA (n = 112)

Chỉ số mẫu/ngương	Số lượng (%)
≥ 1,0 - < 1,2	95 (84,82%)
≥ 1,2 - < 1,5	11 (9,82%)
≥ 1,5	6 (5,35%)

Tất cả 112 ca đều có xét nghiệm ELISA ≥ 1.0.

3.2. Đánh giá kết quả điều trị bệnh do *Gnathostoma* spp bằng ivermectin tại điểm nghiên cứu

Bảng Error! No text of specified style in document..17. Thay đổi lâm sàng, cận lâm sàng trước và sau điều trị 2 tháng.

Triệu chứng	Trước điều trị (n = 112)	Sau 2 tháng (n = 107)	Giá trị p
Da và niêm mạc	92 (82%)	71 (66,40%)	< 0,05
Tiêu hóa	37 (33%)	19 (17,80%)	< 0,05
Thần kinh	50 (44,60%)	41 (38,30%)	< 0,05
Hô hấp	7 (6,30%)	4 (3,80%)	> 0,05
Thị giác	13 (11,60%)	8 (7,50%)	> 0,05
ELISA ≥ 1,0	112 (100%)	49 (45,80%)	< 0,05
BC > 10.000/ mm ³	9 (8%)	5 (4,70%)	> 0,05
BCAT > 500/ mm ³	31 (27,70%)	19 (17,80%)	< 0,05
SGOT ≥ 40 U/L	13 (11,60%)	31 (29%)	< 0,05

SGPT \geq 40 U/L	10 (8,90%)	15 (14%)	$> 0,05$
--------------------	------------	----------	----------

Sau điều trị 2 tháng đa số triệu chứng đều thay đổi tốt, riêng SGOT \geq 40 U/L ban đầu chỉ 13 người sau đó tăng lên 31 người nhưng trị số SGOT cao nhất cũng chỉ 60,6 U/L và SGPT \geq 40 U/L ban đầu chỉ 10 người sau đó tăng lên 15 người nhưng trị số SGPT U/L cao nhất cũng chỉ 49,9 U/L.

Bảng **Error! No text of specified style in document..18**. Thay đổi lâm sàng, cận lâm sàng trước và sau điều trị 6 tháng.

Triệu chứng	Trước điều trị (n = 112)	Sau 6 tháng (n = 102)	Giá trị p
Da niêm mạc	92 (82%)	8 (7,8%)	$< 0,05$
Tiêu hóa	37 (33%)	1 (1%)	$< 0,05$
Hô hấp	7 (6,3%)	1 (1%)	$> 0,05$
Thị giác	13 (11,6%)	1 (1%)	$< 0,05$
Thần kinh	50 (44,6%)	10 (9,8%)	$< 0,05$
ELISA \geq 1,0	112 (100%)	12 (11,8%)	$< 0,05$
BC $> 10.000/ \text{mm}^3$	9 (8%)	5 (4,9%)	$> 0,05$
BCAT $> 500/\text{mm}^3$	31 (27,7%)	10 (9,9%)	$< 0,05$
SGOT \geq 40 U/L	13 (11,6%)	14 (13,7%)	$> 0,05$
SGPT \geq 40 U/L	10 (8,9%)	6 (5,9%)	$> 0,05$

Sau điều trị 6 tháng, triệu chứng thay đổi: BC còn 5 ca có giá trị tăng, song số BC cao nhất cũng chỉ 10.800BC/ mm^3 . BCAT vẫn còn 10 ca tăng. Men gan SGOT tăng là 14 ca, SGPT tăng có 6 ca. Đặc biệt, có 21 ca tồn tại các triệu chứng lâm sàng và ELISA (+) sau điều trị.

Bảng **Error! No text of specified style in document..19**. Đánh giá kết quả sau điều trị 6 tháng n=102

Kết quả	Số lượng	Tỷ lệ
Khỏi	94	92,16%
Đờ, giảm	4	3,92%
Không khỏi	4	3,92%
Tổng cộng	102	100%

Tỷ lệ khỏi bệnh là 92,16%, đờ, giảm 3,92%, không khỏi 3,92%.

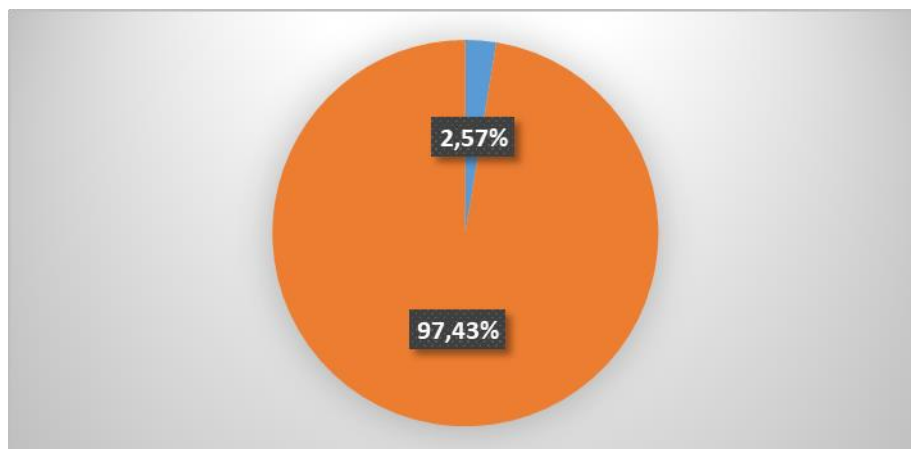
Bảng **Error! No text of specified style in document..20**. Các tác dụng không mong muốn của thuốc

Biểu hiện	Số lượng (+)	Tỷ lệ (%)	Thời gian xuất hiện (min-max)
Chóng mặt, nhức đầu	7	6,25	Sớm nhất: 1g; Trễ nhất: 48 g
Đau bụng, buồn nôn	8	7,14	Sớm nhất: 2 g; Trễ nhất: 24 g
Tiêu chảy, phân lỏng	1	0,89	1 ca: 24 g
Đau cơ	1	0,89	1 ca: 48 g
Sốt	0	0	
Ngứa, ban đỏ trên da	6	5,36	Sớm nhất: 24 g; Trễ nhất: 48 g

Tác dụng ngoại ý của thuốc ivermectin trên bệnh nhân dùng thuốc IVM, có chóng mặt là 7 ca (6,25%), đau bụng, buồn nôn 8 ca (7,14%), ngứa, nổi ban đỏ là 6 ca (5,36%), phân lỏng hoặc đau cơ 1 ca (0,89%).

3.3. Xác định loài *Gnathostoma* spp trên người và vật chủ trung gian bằng phương pháp hình thái học & sinh học phân tử.

3.3.1. Xác định loài *Gnathostoma* spp trên người và vật chủ trung gian



Hình 3.1. Tỷ lệ ấu trùng *Gnathostoma* trên lươn xét nghiệm

Ghi nhận tỷ lệ lươn có nhiễm ấu trùng *Gnathostoma* spp chung cả năm là (81/3156, 2,57%).

3.3.2. Định danh ấu trùng *Gnathostoma* spp. bằng hình thái học

Bảng Error! No text of specified style in document..21. Kích thước ấu trùng n = 81

Số con (n) Kích thước	6	10	12	18	20	8	7	Trung bình (độ lệch chuẩn)
Chiều dài (mm)	1,5	1,8	2	2,4	2,8	3,0	4,0	2,50 ± 0,64
Chiều rộng (mm)	0,16	0,17	0,2	0,25	0,28	0,3	0,3	0,24 ± 0,05

Kích thước chiều dài trung bình của ấu trùng là $2,50 \pm 0,64$ mm, kích thước chiều rộng trung bình của ấu trùng là $0,24 \pm 0,05$ mm

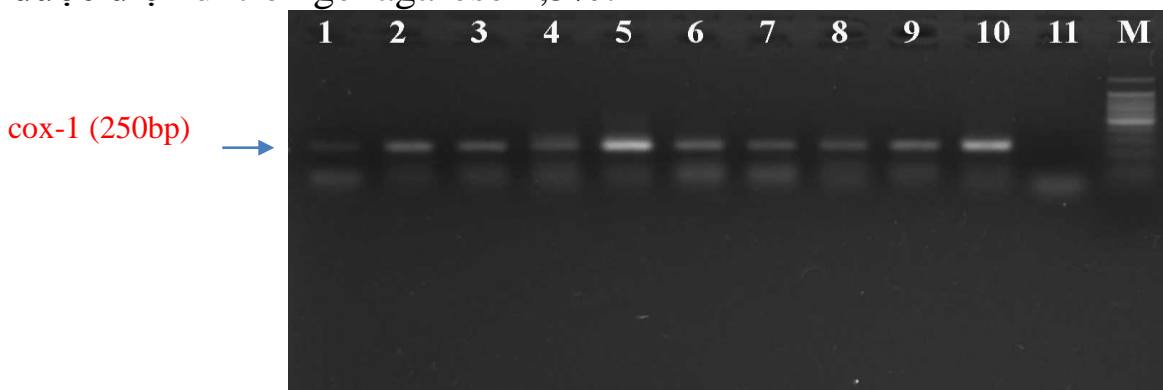
Bảng Error! No text of specified style in document..22. Số gai trên hành đầu ấu trùng *Gnathostoma* spp.

Thứ tự hàng gai	Số gai trên mỗi hàng							Trung bình (độ lệch chuẩn)
I	39	39	42	43	43	44	44	42,26 ± 1,71
II	42	47	44	42	45	45	43	44,05 ± 1,65
III	44	48	49	47	49	49	49	48,05 ± 1,41
IV	46	48	50	54	53	52	50	51,28 ± 2,49
Số con	6	10	12	18	20	8	7	

Ấu trùng thu được đều có 4 hàng gai.

3.3.3. Định danh ấu trùng *Gnathostoma* spp bằng sinh học phân tử

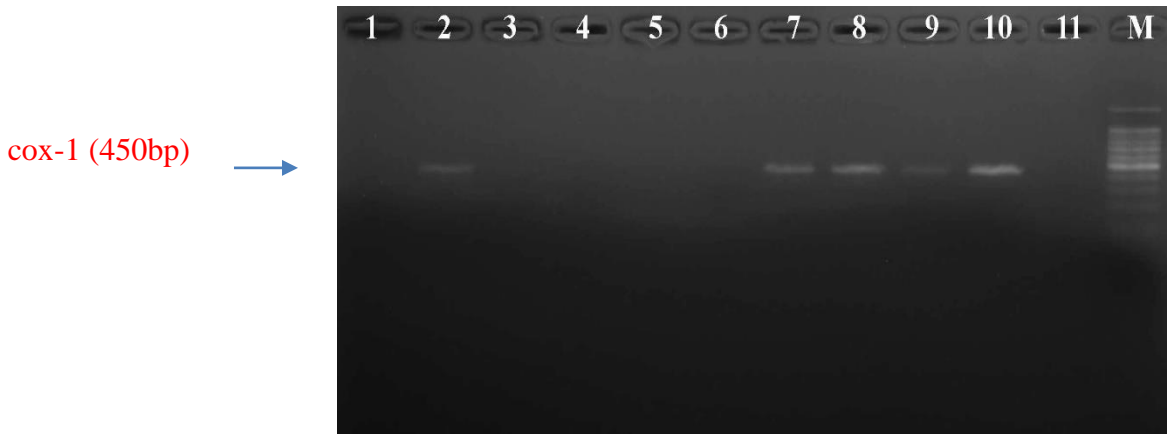
Khảo sát mức độ biểu hiện vùng gen Cox-1 đặc hiệu *Gnathostoma* spp ADN tách chiết được từ mẫu ấu trùng *Gnathostoma* spp được sử dụng làm khuôn tổng hợp nhân PCR kích thước 250 bp gen Cox-1 sản phẩm PCR được điện di trên gel agarose 1,5%.



M: thang ADN 100 bp

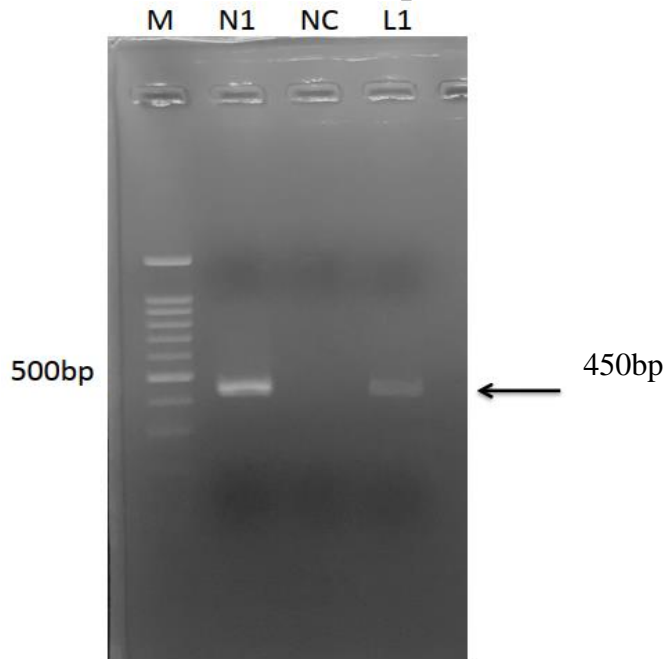
Giếng 1-10: 10 mẫu ấu trùng
Giếng 11: chứng H₂O

Hình **Error! No text of specified style in document..2**. Mức độ biểu hiện gen Cox-1 ở mẫu ấu trùng *Gnathostoma* spp trên điện di agarose 1,5 %.



Hình **Error! No text of specified style in document..3**. Mức độ biểu hiện gen Cox-1 ở *Gnathostoma* spp trên lươn

M: thang DNA 100 bp; Giếng 1-10: 10 mẫu AT trên lươn, giếng 11: chứng, giếng 1,3,7,8,9,10 có bank 450bp



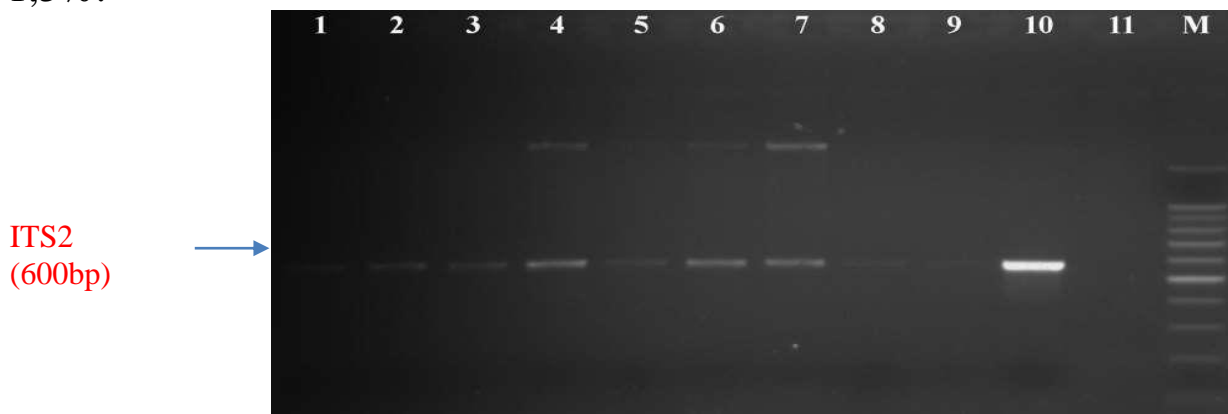
Hình **Error! No text of specified style in document..4**. Mức độ biểu diễn gen Cox-1 ở *Gnathostoma* spp ở người

M: Thang ADN 100bp; giếng N1 mẫu AT trên người; giếng L1 mẫu AT trên lươn; NC: Chứng H₂O.

10 mẫu ấu trùng *Gnathostoma* spp. trên lươn và 1 mẫu thu được trên bệnh nhân sau khi tách chiết thu được gen trên vùng gen Cox-1 có trọng lượng phân tử AND tương ứng 450bp đặc hiệu cho *G. spinigerum*.

3.3.4. Giải trình tự định loài *Gnathostoma* spp. trên gen 5.8S rRNA-ITS2

ADN tách chiết được từ mẫu ấu trùng được sử dụng làm khuôn tổng hợp nhân PCR kích thước 600 bp vùng gen 5.8S rRNA-ITS2 đặc hiệu cho *Gnathostoma* sp. Sản phẩm PCR được điện di trên bản thạch agarose 1,5%.



Hình **Error! No text of specified style in document..5**. Mức độ biểu hiện gen 5.8S rRNA-ITS2 ở 10 mẫu ấu trùng

M: thang ADN 100 bp, giếng 1-10: 10 mẫu ấu trùng, giếng 11: chứng

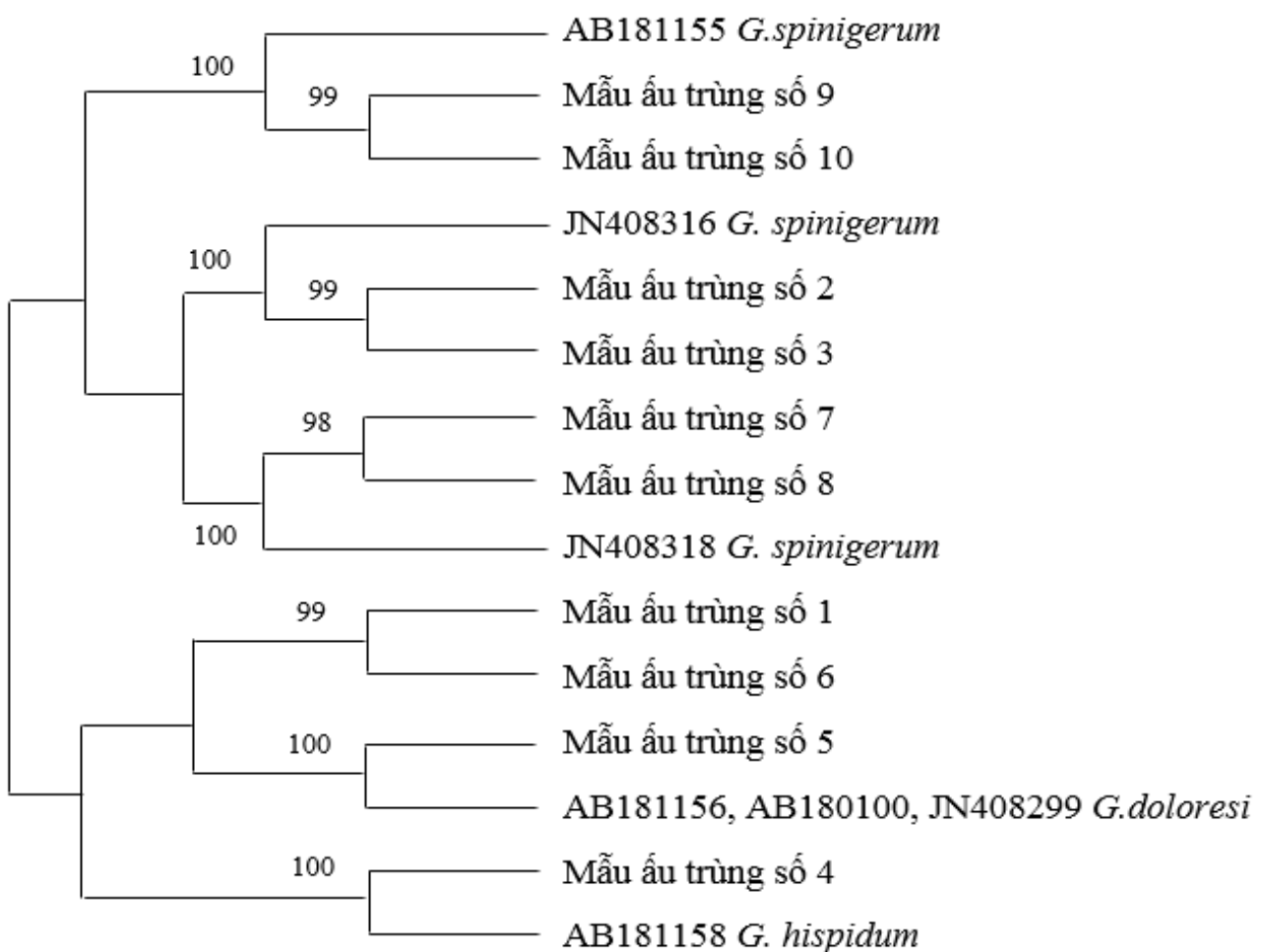
Sau khi phân tích và ó sánh trên BLAST ngân hàng gen, cho thấy đoạn gen 5.8S rRNA-ITS2 của 6 mẫu *G. spinigerum* hoàn toàn tương đồng với ITS2 *G. spinigerum* trên thế giới, 4 mẫu còn lại có 3 mẫu tương đồng với ITS2 của *G. doloresi* và 1 mẫu tương đồng với *G. Hispidum*.

Bảng **Error! No text of specified style in document..23**. Hệ số tương đồng về trình tự nucleotide giữa gen 5.8S rRNA-ITS2 của các mẫu ấu trùng *G. doloresi*, *G. hispidum* và trên thế giới

Hệ số tương đồng (%)						
Hệ số sai khác (%)	Mẫu ấu trùng	1	5	6	4	Mã số gen của Ngân hàng gen thế giới
	1	100	99,4	99,1	31,7	AB181156 <i>G.doloresi</i>
	5	0,6	100	99,6	36,2	AB180100 <i>G.doloresi</i>
	6	0,9	0,4	100	33,1	JN408299 <i>G.doloresi</i>
	4	68,3	63,8	66,9	100	AB181158 <i>G. hispidum</i>

Mẫu AT	1	5	6	4	
--------	---	---	---	---	--

Sau khi thực hiện tổng hợp nhân lượng PCR, tiến hành giải trình tự vùng gen 5.8S rRNA-ITS2 của mẫu ấu trùng *Gnathostoma* sp. ở người để xác định loài. Kết quả giải trình tự so sánh bằng phần mềm Bio-edit v.7.2.6 và MEGA6 cho thấy các trình tự nucleotide 5.8S rRNA-ITS2 giống nhau ở trình tự của ấu trùng giun *Gnathostoma* sp. trên người phù hợp, xác định cùng loài *G. spinigerum*



Hình 3.6. Cây phát sinh loài trên cơ sở so sánh trình tự vùng gen 5.8S rRNA-ITS2 của *G. spinigerum*, *G. doloresi* và *G. hispidum*

Chương 4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng bệnh do *Gnathostoma* spp trên người tại phía Nam Việt Nam (2016-2017)

4.1.1. Đặc điểm dân số học trên bệnh nhân

Với 112 bệnh nhân mắc bệnh giun đầu gai (GDG) được chọn vào nghiên cứu tại các cơ sở y tế nói trên, ghi nhận bệnh GDG được phát hiện ở 28 tỉnh, thành phố, từ các tỉnh miền núi cho đến các tỉnh đồng bằng, vùng ven biển trên cả nước. Điều này cho thấy tình trạng bệnh GDG hiện nay có mặt khắp nơi, tuy nhiên tỷ lệ số ca nhiễm ở các nơi có sự khác nhau. Bệnh xảy ra ở mọi lứa tuổi, nhưng nhóm tuổi trên 45 chiếm cao nhất (41,07%). Tỷ lệ nam 37,5% thấp hơn nữ 62,5%. Tỷ lệ này phù hợp của Strady và cộng sự (2009) là nữ cao hơn nam 1,6 lần. Phân tích bệnh GDG ở các nhóm nghề cho thấy công nhân viên chức chiếm tỷ lệ cao nhất (25%), thấp nhất là ngư dân (4,46%). Kết quả này phù hợp với tác giả Nguyễn Văn Chương (2013) rằng công nhân viên chức chiếm tỷ lệ cao nhất 37,21%, học sinh chiếm tỷ lệ thấp nhất 16,28%. Bệnh lây nhiễm vào người qua đường tiêu hóa, có thể nhóm công nhân viên chức thường ăn uống hàng quán nhiều hơn nhóm học sinh, thường chỉ ăn cơm nhà, nên sự khác biệt này là phù hợp.

Bệnh nhân bệnh GDG có trình độ học vấn khác nhau, trong đó nhóm có trình độ học vấn trên phổ thông trung học (25,89%), phổ thông trung học (22,32%), phổ thông cơ sở (28,57%) chiếm cao nhất, nhóm tiểu học 20,54% và chỉ 2 có ,68% nhóm mù chữ. Nhưng nhìn chung do bệnh lây qua đường tiêu hóa nên bệnh xảy ra ở mọi tầng lớp. Trong số các bệnh nhân tham gia nghiên cứu, phân tích theo các nhóm dân tộc có mặt tại Việt Nam cho thấy dân tộc Kinh chiếm tỷ lệ 95,54%, nhóm các dân tộc khác chiếm tỷ lệ 4,46%. Kết quả này phù hợp với tác giả Nguyễn Văn Chương, dân tộc Kinh 94,19%. Sự khác biệt về tỷ lệ trên các bệnh nhân đến khám thuộc các nhóm dân tộc khác nhau có thể liên quan đến thói quen ăn uống.

4.1.2. Một số yếu tố nguy cơ và đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Bệnh lây qua đường ăn uống nên bệnh xảy ra khi bệnh nhân có tiếp xúc với ít nhất 1 trong 10 nhóm thức ăn sau. Nghiên cứu ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân có ăn thức ăn cá nước ngọt dạng gỏi, tái, sống (71,43%), thịt ếch um, xào chưa chín hoặc gỏi (65,18%), rau sống hoặc salad trộn (64,29%), ăn ốc hấp hoặc thái lát mỏng trộn rau (61,61%), lươn đồng hoặc lươn nuôi dạng gỏi sống hoặc tái (43,75%), ăn các loại hải sản dạng xà lách trộn còn sống (38,39%), ăn gỏi thịt rắn, uống huyết rắn (32,14%), tôm cá thái mỏng

châm với rau cải, mù tạt (27,68%), ăn loại vẹm xanh, sò huyết với mù tạt (20,54%). Dựa vào số liệu, tỷ lệ bệnh GDG ở nhóm người ăn cá sống hay tái (thủy sản và nước ngọt) chiếm tỷ lệ cao nhất, số liệu này phù hợp với nguyên nhân bệnh GDG là sau khi ăn phải thủy sản sống có chứa nang ấu trùng *G. spinigerum*. Nghiên cứu Nguyễn Văn Chương (2013) cho thấy có mối liên quan giữa ăn thịt thủy sản nấu không chín có chứa ấu trùng *Gnathostoma* spp với bệnh hay nghiên cứu Vailai -B có đến 90% bệnh nhân GDG có tiền sử ăn thịt nấu chưa chín.

Trong nghiên cứu này, tỷ lệ bệnh nhân từ khi có triệu chứng đến khi đi khám bệnh, chiếm tỷ lệ cao nhất là nhóm từ 15-30 ngày và nhóm 30-45 ngày 31,25%, tỷ lệ thấp nhất làm nhóm đến khám sớm trước 7 ngày. Kết quả của chúng tôi thời gian từ khi có triệu chứng đến đi khám bệnh <7 ngày chiếm tỷ lệ thấp 2,68% thấp hơn rất nhiều so với Huỳnh Hồng Quang 28,57% có thể do thời điểm và đối tượng nghiên cứu khác nhau. Số liệu nghiên cứu cho thấy nhóm triệu chứng trên cơ quan da, niêm mạc 82,14%, thần kinh 44,64%, tiêu hóa chỉ 33,04%. Số còn lại là các triệu chứng trên cơ quan thị giác 11,61% và triệu chứng trên cơ quan hô hấp 6,25%.

Triệu chứng lâm sàng trên da và niêm mạc chiếm cao nhất (81,25%) kể đến là trên hệ thần kinh (45,53%), tiêu hóa (34,82%), thị giác (11,6%) và thấp nhất là hô hấp (7,14%). Biểu hiện trên nhiều mô là hệ quả di chuyển của ấu trùng, bệnh có thể có biểu hiện những triệu chứng ở da hoặc ở nội tạng tùy thuộc vào sự di chuyển và phản ứng miễn dịch của cơ thể.

Phân tích chi tiết cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có ngứa và mày đay chiếm cao nhất 75% kể đến là nổi mẩn đỏ, vệt hay lằn đỏ 33,93%, ban đỏ từng vùng 19,64%, Ấu trùng di chuyển chiếm thấp nhất 11,61%. Trong đó, sự thay đổi tính chất tổn thương, xuất hiện thường xuyên 41,96% và từng đợt 39,28%. Bệnh có đặc điểm là thể lâm sàng thường gặp nhất, đặc trưng bởi các hình ảnh vết sưng phồng di chuyển từng đợt kèm theo ngứa và ban đỏ tại chỗ. Tỷ lệ này phù hợp với nghiên cứu của Huỳnh Hồng Quang, thể này thường gặp dạng nốt phù di chuyển dưới da, tái màu hoặc màu hồng 56-78,2%. Trên tiêu hóa, đau thượng vị chiếm cao nhất 31,25%, rối loạn tiêu hóa (phân lỏng, sệt) 8,04%, chán ăn kèm buồn nôn (4,46%). Tỷ lệ bệnh nhân có triệu chứng hô hấp thấp như đau ngực cao nhất cũng chỉ có 3,57%. Triệu chứng thị giác chiếm tỷ lệ thấp, đau cơ quanh mi mắt cao nhất 6,25%, rối loạn thị lực 5,36% và rối loạn thị lực như song thị (4,46%). Kết quả của chúng tôi, phù hợp với nhiều tác giả và báo cáo dạng ca bệnh trên y văn trong và ngoài nước. Trên cơ quan thần kinh thì đau đầu (35,71%), chóng mặt (27,68%), rối loạn giấc ngủ (6,25%).

Về triệu chứng cận lâm sàng, tỷ lệ bệnh nhân có lượng BC chung bình thường là 92% và BC tăng là 8%. Chỉ số bạch cầu ái toan (BCAT) tăng có 27,68%, thấp hơn so với nghiên cứu của Lê Thị Xuân (2005) BCAT tăng chiếm tỷ lệ 75,7% và nghiên cứu của Huỳnh Hồng Quang (2010) chỉ số BCAT tăng chiếm 94,81%. Điều này có thể do bệnh nhân có triệu chứng ở da nên đi khám chuyên khoa da liễu đã được điều trị bằng các thuốc kháng histamin có thể có kèm thuốc chống viêm, nên đã phần nào làm giảm đáp ứng miễn dịch cấp tính trên bệnh nhân dẫn đến BCAT không tăng.

Tỷ lệ bệnh nhân có SGOT < 40 U/L là (88,39%), cao hơn trong ngưỡng (≥ 40 U/L) là 13,61% và SGPT < 40 U/L là 91,07% cao hơn ngưỡng (≥ 40 U/L) là 8,93%, chưa phát hiện ca bệnh nào có tăng men gan lên trên 2 lần trị số ngưỡng giới hạn.

Về tác động của nhiễm ấu trùng giun *Gnathostoma* spp trên hệ gan mật trong nghiên cứu này cũng được đánh giá vừa để khảo sát trị số các men transaminase lúc vào viện để sàng tuyển bệnh nhân, vừa đánh giá theo dõi diễn tiến các tác dụng ngoại ý sau 2 tháng và 6 tháng có thay đổi sau khi dùng thuốc ivermectin. Tất cả ca bệnh nhiễm ấu trùng giun *Gnathostoma* spp được chọn đầu vào có giá trị S/O $\geq 1,0$.

4.2. Đánh giá kết quả điều trị ivermectin (IVM) trên bệnh nhân bệnh giun đầu gai sau 2 tháng và 6 tháng điều trị.

Qua điều trị thuốc IVM và theo dõi từng nhóm triệu chứng trên các cơ quan khác nhau của bệnh nhân nhiễm *Gnathostoma* spp., sau khi điều trị thuốc IVM, đánh giá hiệu quả phác đồ IVM qua quá trình thay đổi các triệu chứng lâm sàng cả các xét nghiệm cận lâm sàng trên bệnh nhân tại thời điểm trước khi điều trị, thời điểm sau 2 tháng và 6 tháng kể từ khi uống ivermectin liều duy nhất kết quả ghi nhận sau điều trị 6 tháng, có 21 trường hợp còn triệu chứng lâm sàng trong đó có 12 trường hợp Elisa dương tính. Dựa vào tiêu chuẩn đánh giá sau điều trị ta có tỷ lệ khỏi bệnh là 92,16%, đỡ hoặc giảm 3,92%, không khỏi 3,92%.

Về tác dụng ngoại ý của thuốc IVM trên bệnh nhân dùng thuốc cho thấy trong số 112 ca dùng ivermectin theo dõi có triệu chứng chóng mặt là 7 ca 6,25%, đau bụng, buồn nôn 8 ca 7,14%, ngứa, nổi ban đỏ sau dùng thuốc là 6 ca 5,36%, đại tiện phân lỏng 1 ca 0,89%, đau cơ nhẹ là 1 ca 0,89%, đặc biệt chưa thấy ca nào biểu hiện tăng men gan, giảm bạch cầu hay sốt. Số liệu này tương tự như ghi nhận của một số tác giả trong và ngoài nước khi báo cáo ca bệnh hoặc loạt ca bệnh đã đăng tải trên y văn.

Xác định loài *Gnathostoma* spp trên vật chủ trung gian và trên bệnh nhân bằng phương pháp hình thái học và sinh học phân tử.

4.3. Xác định loài *Gnathostoma* spp. trên các vật chủ trung gian

Định loài về mặt hình thái học từ các mẫu gan lươn cá, bằng kỹ thuật tiêu mô cải tiến chúng tôi tìm được 81 ấu trùng *Gnathostoma* spp. và 1 mẫu từ người thuộc giống *Gnathostoma*. Tiếp tục phân tích sinh học phân tử, xác định được 6/10 mẫu là *G. spinigerum*, 3/10 mẫu là *G. doloresi*, và 1/10 mẫu là *G. hipidum*.

KẾT LUẬN VÀ KHUYẾN NGHỊ

1. Kết luận

1. Mô tả đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh do *Gnathostoma* spp trên người

1.1. Đặc điểm lâm sàng

- Bệnh do *Gnathostoma* spp thường có bệnh cảnh lâm sàng ít điển hình, gặp nhiều hơn ở nữ 62,5% so với nam 37,5%, thường gặp nhất là trên 45 tuổi 41,07%. Các biểu hiện lâm sàng của bệnh:

+ Tồn thương ở da, niêm mạc 82,14% với triệu chứng ngứa, mày đay 75%, nổi mẩn đỏ, vết hay lằn đỏ da 33,39%.

+ Tồn thương trên cơ quan thần kinh 44,64%, đau đầu (35,71%), chóng mặt (27,68%), biểu hiện ở cơ quan tiêu hóa (33,04%), ở cơ quan thị giác (11,61%), biểu hiện ở cơ quan hô hấp (6,25%).

1.2. Đặc điểm cận lâm sàng

- Tỷ lệ bệnh nhân có bạch cầu ái toan tăng 27,68%.

- Tỷ lệ bệnh nhân có enzym SGOT tăng 11,61%, SGPT tăng 8,93%.

2. Đánh giá kết quả điều trị bệnh do *Gnathostoma* spp bằng ivermectin tại điểm nghiên cứu.

- Phác đồ ivermectin liều duy nhất 0,2 mg/kg thể tạng có hiệu quả cao trong điều trị bệnh nhận mắc bệnh do ấu trùng *Gnathostoma*. Tỷ lệ khỏi bệnh sau 6 tháng sau khi điều trị đạt 92,16%. Xét nghiệm ELISA (+)

giảm từ 100% xuống còn 11,8%. Số người tăng bạch cầu ái toan giảm từ 27,7% xuống còn 9,9%.

- Tác dụng không mong muốn của ivermectine liều duy nhất 0,2mg/kg thể trạng: Tỷ lệ bệnh nhân có chóng mặt, nhức đầu 6,25%; đau bụng, buồn nôn 7,14%; ngứa hoặc ban đỏ trên da 5,36%. Tỷ lệ bệnh nhân có tiêu chảy phân lỏng và có đau cơ rất thấp dưới 1%.

3. Định loài *Gnathostoma* spp trên người và vật chủ trung gian bằng phương pháp hình thái học và sinh học phân tử.

- Tỷ lệ lươn đồng thu thập từ chợ đầu mối thành phố Hồ Chí Minh nhiễm *Gnathostoma* là 2,57%. Có một ấu trùng *Gnathostoma* thu thập từ người tại thành phố Hồ Chí Minh.

- Hình thái *Gnathostoma*: ấu trùng *Gnathostoma* có chiều dài trung bình $2,5 \pm 0,64$ mm, chiều rộng trung bình $0,24 \pm 0,05$ mm; Có 4 hàng gai trên đầu, hàng thứ nhất trung bình có $42,26 \pm 1,71$ gai, hàng thứ 2 có $44,05 \pm 1,65$ gai, hàng thứ 3 có $48,65 \pm 1,41$ gai, hàng thứ 4 có $51,28 \pm 2,49$ gai.

Định danh loài *Gnathostoma* bằng sinh học phân tử giải trình tự gen. Đã xác định 3 loài *Gnathostoma* ở vật chủ trung gian là lươn bao gồm: *G. spinigerum*, *G. doloresi* và *G. hipidum*. Đã xác định loài *Gnathostoma* trên người là loài *G. spinigerum*. Độ tương đồng vùng gen 5.8S rRNA – ITS2 của 3 loài trên hoàn toàn tương đồng 100% với 3 loài *G. spinigerum*, *G. doloresi* và *G. hipidum* đã được công bố trên ngân hàng gen Thế giới.

KIẾN NGHỊ

1. Kết quả nghiên cứu phát hiện thêm trên ký chủ trung gian - lươn đồng nhiễm *G. spinigerum*, *G. doloresi*, và *G. hipidum*. Rất tiếc trong thời gian nghiên cứu chỉ bắt được 01 mẫu trên người thẩm định gen xác định *G. spinigerum*, tuy nhiên theo y văn *G. doloresi* cũng nhiễm trên cả người. Vì vậy, cần có các nghiên cứu tiếp theo xác định người Việt Nam có nhiễm cả loài này hay không.

2. Nghiên cứu cần mở rộng, áp dụng quy trình đối với các mầm bệnh ký sinh trùng gây bệnh khác ở người.

