

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

NGUYỄN VĂN QUÂN

**NGHIÊN CỨU MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ HỌC BỆNH
SÓT RÉT VÀ BIỆN PHÁP PHÒNG CHỐNG TĂNG CƯỜNG
TẠI VÙNG SÓT RÉT CÓ DÂN DI BIẾN ĐỘNG Ở BÌNH
PHƯỚC VÀ GIA LAI (2016 -2017)**

Chuyên ngành: Dịch tễ học

Mã số: 972 01 17

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

HÀ NỘI, 2018

CÔNG TRÌNH ĐÃ ĐƯỢC HOÀN THÀNH TẠI
VIỆN SỐT RÉT - KÝ SINH TRÙNG - CÔN TRÙNG TRUNG ƯƠNG

Cán bộ hướng dẫn khoa học

- 1. Hướng dẫn 1: PGS. TS. Trần Thanh Dương**
- 2. Hướng dẫn 2: TS. Ngô Đức Thắng**

Phản biện 1: PGS. TS.

Phản biện 2: PGS. TS.

Phản biện 3: PGS. TS.

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: 8 giờ 00 ngày tháng năm 2020

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

Theo báo cáo của Tổ chức Di dân thế giới và Tổ chức Y tế thế giới sốt rét vẫn là bệnh có gánh nặng bệnh tật hàng đầu ảnh hưởng lớn tới sức khỏe cộng đồng và là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng thứ 5 trên thế giới. Tại châu Phi sốt rét là nguyên nhân gây tử vong xếp hàng thứ 2 cho cộng đồng dân di biến động [27], [129], [130].

Sự phát triển đa dạng của nền kinh tế, phát triển mạnh mẽ của thông tin dẫn đến giao lưu và di chuyển dân cư giữa các khu vực ngày càng gia tăng [35], [49]. Sức khỏe của nhóm dân di cư bị ảnh hưởng. Việc mang mầm bệnh từ vùng sốt rét lưu hành sang các vùng khác, đặc biệt là có thể mang theo ký sinh trùng (KST) sốt rét có gen kháng thuốc pfk13-propeller [83] sẽ gây khó khăn cho công tác phòng chống và loại trừ sốt rét [31], [123], [127].

Trong những năm qua tình hình sốt rét tại Việt Nam giảm rõ rệt [6]. Hiện nay, Chương trình phòng chống sốt rét Quốc gia đang thực hiện thường quy các biện pháp phòng chống sốt rét. Tuy nhiên, nhiều khu vực dân cư nhất là hai huyện Bù Gia Mập tỉnh Bình Phước, huyện Krong Pa tỉnh Gia Lai vẫn có tỷ lệ mắc sốt rét cao nhất cả nước, chiếm 50% số bệnh nhân sốt rét toàn quốc. Mặt khác, tại huyện Bù Gia Mập tỉnh Bình Phước, huyện Krong Pa tỉnh Gia Lai có tình trạng dân di biến động cao vì lý do kinh tế. Vì vậy, việc lựa chọn hai huyện trọng điểm của hai tỉnh trọng điểm sử dụng các biện pháp can thiệp tăng cường phòng chống sốt rét là góp phần làm giảm tỷ lệ mắc và chết do sốt rét trên toàn quốc [34], [113]. Với tính cấp thiết của vấn đề chúng tôi thực hiện đề tài nghiên cứu một số đặc điểm dịch tễ học bệnh sốt rét và biện pháp phòng chống tăng cường tại vùng sốt rét có dân di biến động ở Bình Phước và Gia Lai (2016 -2017), nhằm mục tiêu:

1. *Mô tả thực trạng sốt rét và yếu tố liên quan ở vùng sốt rét lưu hành có dân di biến động tại Bình Phước và Gia Lai, năm 2016.*

2. *Xác định đột biến gen K13 kháng artemisinin trên bệnh nhân nhiễm P. falciparum.*

3. *Đánh giá hiệu quả một số biện pháp tăng cường phòng chống sốt rét tại vùng có dân di biến động*

CẤU TRÚC CỦA LUẬN ÁN

Luận án dày 114 trang, gồm: Đặt vấn đề 2 trang; Tổng quan 30 trang; Đối tượng và phương pháp nghiên cứu 21 trang; Kết quả nghiên cứu 33 trang; Bàn luận 26 trang; Kết luận 2 trang; Kiến nghị 1 trang. Luận án có 16 hình, 48 bảng số liệu, Có 135 tài liệu tham khảo, trong đó 60/135 tài liệu trong thời gian 5 năm gần đây.

Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

Sốt rét là bệnh truyền nhiễm nguy hiểm do Plasmodium gây ra, ký sinh trùng sốt rét truyền từ người bệnh sang người lành do các loài muỗi Anophenles hút máu người. Bệnh sốt rét (BSR) hiện nay vẫn còn là vấn đề sức khỏe lớn trên Thế giới cũng như tại Việt Nam. Theo báo cáo của Tổ chức Di dân Thế giới năm 2013, sốt rét vẫn là bệnh có gánh nặng bệnh tật hàng đầu. Tại Châu Phi sốt rét là nguyên nhân gây tử vong xếp hàng thứ 2 cho cộng đồng dân di biến động [49], [132], [133]. Báo cáo của WHO năm 2016 cho thấy *P. falciparum* gây ra khoảng 99% các ca sốt rét tại Châu Phi. Trong khi tại các khu vực khác *P. vivax* có tỷ lệ gây bệnh cao như tại Nam Mỹ chiếm khoảng 64%, tại khu vực Đông Nam Châu Á > 30% và khoảng 40% tại khu vực Đông Địa Trung Hải, *P. Malariae* [33].

Tại Việt Nam và Bình Phước, Gia Lai là hai tỉnh có tình hình sốt rét trầm trọng nhất cả nước, chiếm 50% số trường hợp mắc sốt rét lâm sàng cũng như sốt rét có ký sinh trùng. Mặt khác, tại hai tỉnh này xuất hiện tình trạng ký sinh trùng sốt rét *Plasmodium falciparum* kháng artemisinin ngày càng cao. Theo báo cáo của Viện Sốt rét – Ký sinh trùng – Côn trùng Trung ương năm 2015 tại Bình Phước có 1.352 ký sinh trùng sốt rét chiếm 29,73%, Gia Lai có 842 ký sinh trùng sốt rét chiếm 18,51% số ký sinh trùng trong toàn quốc. Tại tỉnh Bình Phước số mắc sốt rét tập trung ở huyện Bù Gia Mập, chiếm >50% số ca mắc sốt rét, tại Gia Lai số mắc sốt rét chủ yếu ở huyện KrongPa chiếm > 50% số ca mắc sốt rét của tỉnh [57].

An. minimus, *An. dirus*, *An. epiroticus* là ba véc tơ chính truyền bệnh sốt rét tại Việt Nam [8], [13], [52]. *An. minimus* sống trong rừng, bìa rừng, sa van, bọ gậy sống ở ven suối quang, nước chảy chậm, muỗi phân bố ở khu vực rừng núi trên toàn quốc.

Cho đến nay đã có những dấu hiệu “kháng” tại một số tỉnh miền Nam, Tây Nguyên trong bối cảnh kháng thuốc và giảm nhạy artemisinin và ACTs tại biên giới Campuchia, Thái Lan, Myanmar [29], [30], [128]. Tại Việt Nam, nhất là khu vực Miền Trung – Tây Nguyên và các tỉnh có sốt rét lưu hành nặng đã có nhiều nghiên cứu áp dụng các biện pháp can thiệp cộng đồng cho kết quả rất khả quan như: Nghiên cứu của Nguyễn Xuân Xã (2015, Phùng Thị Kim Huệ (2015), áp dụng biện pháp can thiệp cộng đồng các hội phụ nữ, nhóm cộng tác viên y tế thôn bản cũng làm giảm đáng kể tỷ lệ mắc sốt rét và nâng cao kiến thức hiểu biết của người dân trong phòng chống sốt rét [23]; Chế Ngọc Thạch (2014), đã sử dụng biện pháp can thiệp vào nhóm có nguy cơ cao mắc sốt rét là những người đi rừng ngủ lại rừng, đi rẫy ngủ trong rẫy, qua đó đã làm giảm đáng kể tỷ lệ mắc sốt rét [38], ...

Chương 2: PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Phương pháp nghiên cứu mục tiêu 1: *Mô tả thực trạng sốt rét và yếu tố liên quan ở vùng sốt rét lưu hành có dân di biến động tại huyện Bù Gia Mập tỉnh Bình Phước và huyện KrongPa tỉnh Gia Lai, năm 2016*

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

- Đối tượng người dân sống trong vùng sốt rét lưu hành có dân di biến động bao gồm mọi lứa tuổi, giới tính, dân tộc tại hai huyện Bù Gia Mập tỉnh Bình Phước và KrôngPa tỉnh Gia Lai; Ký sinh trùng sốt rét thu thập trên người tại các điểm nghiên cứu; Muỗi truyền bệnh sốt rét thu thập được tại các điểm nghiên cứu.

- Địa điểm nghiên cứu thực địa tại xã Bù Gia Mập và xã Đắc Ô thuộc huyện Bù Gia Mập tỉnh Bình Phước. Xã Chư R'Căm và xã Ia HDreh thuộc huyện Krông Pa tỉnh Gia Lai.

- Nghiên cứu từ tháng 4/ 2016.

2.1.2. Phương pháp nghiên cứu

2.1.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Đề tài được thiết kế bằng phương pháp nghiên cứu dịch tễ học mô tả có phân tích [3].

- *Cỡ mẫu nghiên cứu:* Áp dụng công thức tính cỡ mẫu cho một tỷ lệ hiện mắc sốt rét:

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 \frac{(1-p)}{p\varepsilon^2} [3].$$

Trong đó: n: Cỡ mẫu tối thiểu; p: Tỷ lệ mắc sốt rét, chọn $p = 0,10$ [12] (theo Nguyễn Xuân Xã) [59]; $Z_{1-\alpha/2}$: 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 $\varepsilon = 0,27$. Với các giá trị đã chọn cỡ mẫu tính toán là 469/1xã. Trong thực tế đề tài đã thực hiện được tại xã Bù Gia Mập 516 người, xã Đắc Ô 511 người, xã Chư R'Căm 500 người, xã Ia Hdreh 481 người. Tổng số 2008 người.

+ *Phương pháp chọn cá thể vào mẫu nghiên cứu*: Chọn toàn bộ cá thể của các hộ gia đình và toàn bộ 6 thôn của 2 xã Bù Gia Mập và xã Đắc Ô tỉnh Bình Phước và 6 thôn của 2 xã Chư R'căm và xã Ia DRêh tỉnh Gia Lai, tự nguyện tham gia nghiên cứu. Loại trừ: Người không đồng ý tham gia nghiên cứu, người mắc bệnh tâm thần, mất trí.

+ *Mẫu điều tra KAP phỏng vấn chủ hộ gia đình*: Đề tài đã thực hiện nghiên cứu được 605 hộ gia đình.

Toàn bộ các hộ gia đình tại 6 thôn của 2 xã Bù Gia Mập, Đắc Ô tỉnh Bình Phước và 6 thôn của 2 xã Chư R'căm và Ia DRêh tỉnh Gia Lai. Thực tế đã chọn được 605 hộ đủ tiêu chuẩn vào nhóm nghiên cứu. Chủ hộ và các thành viên trong gia đình tự nguyện tham gia nghiên cứu. Chủ hộ có khả năng trả lời phỏng vấn của cán bộ nghiên cứu. Loại trừ: Hộ gia đình/người không đồng ý tham gia nghiên cứu. Chủ hộ mắc bệnh tâm thần, mất trí nhớ.

+ *Phương pháp chọn điểm nghiên cứu*: Một là: Trong những năm qua tình hình sốt rét phức tạp, số lượng bệnh nhân sốt rét cao, có nhiều di biến động dân. Hai là: Chọn các xã, các thôn có số bệnh nhân sốt rét cao và thường xuyên đi rừng ngủ rẫy, qua lại biên giới.

Với các tiêu chuẩn trên đề tài đã chọn 2 huyện KrôngPa và Bù Gia Mập. Tại Huyện Bù Gia Mập chọn 2 xã là xã Đắc Ô và xã Bù Gia Mập; Huyện KrôngPa chọn 2 xã là Ia Hdreh và Chư R'Căm.

+ *Nội dung nghiên cứu*: Điều tra cá nhân; Khám lâm sàng toàn bộ thành viên trong gia đình; Lấy máu làm lam máu giọt dày và nhuộm soi kính hiển vi nhằm xác định trường hợp mắc sốt rét là: Là những người có sốt hoặc không có sốt khi khám lâm sàng và xét nghiệm lam máu giọt dày soi kính hiển vi có ký sinh trùng sốt rét.

2.2. Phương pháp nghiên cứu mục tiêu 2: Xác định đột biến gen K13 kháng artemisinin trên bệnh nhân nhiễm *P. falciparum*.

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

- **Đối tượng nghiên cứu:** Các mẫu giấy Watman thấm máu của đối tượng nghiên cứu thu được qua điều tra cắt ngang tại các điểm nghiên cứu của 4 xã thuộc hai huyện Bù Gia Mập tỉnh Bình Phước và KrôngPa tỉnh Gia Lai.

- **Địa điểm nghiên cứu:** Tại phòng xét nghiệm khoa Sinh học Phân tử Viện Sốt rét – Ký sinh trùng – Côn trùng Trung ương.

- **Thời gian nghiên cứu:** Từ 4/2016 đến 12/2016

2.2.2. Phương pháp nghiên cứu

- **Thiết kế nghiên cứu:** Thiết kế nghiên cứu thực nghiệm tại babo.

- **Cỡ mẫu nghiên cứu:** Chọn 26 mẫu máu bệnh nhân nhiễm *P. falciparum* từ các mẫu, được khẳng định là *P. falciparum* để xác định đột biến kháng artemisinin và dẫn chất của gen K13.

- **Nội dung nghiên cứu:** Thực hiện tách chiết ADN; Phản ứng chuỗi polymerase đa môi bán lồng (Semi - Nested multiplex PCR) để xác định mẫu máu nhiễm *P. falciparum*.

- **Vật liệu nghiên cứu:** Vật tư: Giấy thấm Whatman 3MM; Ống Eppendorf 1,5 ml ; Bộ kit tách ADN; Tube PCR 0,2ml ; Đầu pipet 1ml, 200µl, 20µl và 10µl ; Các cặp môi; dNTPs (dATP, dCTP, dGTP, dTTP); Hotstart Taq DNA- polymerase; 10 X PCR buffers, MgCl₂ 25 mM; BigDye Terminor V3.1 (Life Technology); POP -7 Polymerase 3500 (Life Technology); Hóa chất: Bộ kit tách ADN: Bộ kit tinh sạch sản phẩm PCR; Các cặp môi: dNTPs; Hotstart Taq DNA-polymerase; Đệm 10X PCR; Dung dịch đệm Anode (ABC) 350 series; Dung dịch đệm Cathode (CBA) series; Đệm tiêu chuẩn cho máy; giếng cho máy; Chứng dương: Đơn dòng chuẩn nhạy *P. falciparum* 3D7; Dung dịch đệm điện di TBE (1X, 10X)- Invitrogen-Mỹ. Máy móc, thiết bị: Các micropipet; Máy ly tâm tốc độ cao; Máy PCR; Hệ thống chụp và phân tích ảnh.

- **Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu:** Kỹ thuật lấy máu vào giấy thấm Whatman 3MM: Theo quy trình chuẩn của Viện Sốt rét – Ký sinh trùng – Côn trùng Trung ương [54]; Kỹ thuật tách chiết ADN từ ký sinh trùng của các mẫu bệnh phẩm: Theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Kỹ thuật phản ứng chuỗi polymerase đa môi bán lồng xác định nhiễm Plasmodium qua 2 phản ứng PCR; Các cặp môi sử dụng như: UNR: GAG GGT ATG TGA TCG TCG TC; PLF: AGT TCC CCT AGA ATA

GTT ACA. Kỹ thuật PCR qua 2 phản ứng: Phản ứng PCR lần 1, Phản ứng PCR lần 2. Các sản phẩm PCR được kiểm tra bằng kỹ thuật điện di trên gel agarose 2% và nhuộm Resafe. Chụp ảnh điện di, đọc kết quả *P. falciparum* có băng điện di kích thước 395 bp.

- **Kỹ thuật giải trình tự ADN phát hiện đột biến gen K13:** Kỹ thuật PCR lồng nhân bội đoạn gen K13 theo phương pháp của Arley và CS 2013.

- **Các biến số, chỉ số nghiên cứu:** Số lượng mẫu (+) bằng kỹ thuật PCR, Tỷ lệ từng loại đột biến trên gen K13/tổng số mẫu *P.falciparum*

2.3. Phương pháp nghiên cứu mục tiêu 3: *Đánh giá hiệu quả một số biện pháp tăng cường phòng chống sốt rét tại vùng có dân di biến động*

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

- **Đối tượng nghiên cứu:** Người dân sống trong vùng sốt rét lưu hành có dân di biến động gồm mọi lứa tuổi, giới tính và các nhóm dân tộc tại 12 thôn thuộc 4 xã của hai huyện Bù Gia Mập tỉnh Bình Phước và KrôngPa tỉnh Gia Lai; Ký sinh trùng sốt rét thu thập trên người tại các điểm nghiên cứu; Muỗi truyền bệnh sốt rét thu thập được tại các điểm nghiên cứu.

- **Địa điểm nghiên cứu:** Tại 12 thôn thuộc 4 xã của hai huyện: Xã Bù Gia Mập và xã Đăk O huyện Bù Gia Mập tỉnh Bình Phước. Xã Chư R'căm và xã Ia HDreh thuộc huyện Krong Pa tỉnh Gia Lai.

- **Thời gian nghiên cứu:** Từ tháng 4/ 2016 đến 4/2017.

2.3.2. Phương pháp nghiên cứu

- **Thiết kế nghiên cứu:** Đề tài được thiết kế bằng phương pháp nghiên cứu can thiệp cộng đồng so sánh trước sau, không đối chứng.

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

+ **Cỡ mẫu điều tra hộ gia đình:** Toàn bộ các hộ gia đình tại 6 thôn của 2 xã Bù Gia Mập, Đăk O tỉnh Bình Phước và 6 thôn của 2 xã Chư R'căm và Ia DRêh tỉnh Gia Lai. Thực tế đã chọn được 605 hộ đủ tiêu chuẩn vào nhóm nghiên cứu .

+ **Tiêu chuẩn chọn mẫu:** Các hộ có hộ khẩu tại 6 thôn của 2 xã Bù Gia Mập, Đăk O tỉnh Bình Phước và 6 thôn của 2 xã Chư R'căm và Ia DRêh tỉnh Gia Lai. Chủ hộ và các thành viên trong gia đình tự nguyện tham gia nghiên cứu. Chủ hộ có khả năng trả lời phỏng vấn của cán bộ nghiên cứu. Loại trừ chủ hộ là người mắc bệnh tâm thần, mất trí nhớ.

- *Cỡ mẫu cho điều tra đánh giá hiệu quả các biện pháp can thiệp cộng đồng tăng cường*: Toàn bộ thành viên trong 605 hộ gia đình phỏng vấn chủ hộ ở 4 xã của hai huyện Bù Gia Mập và KrongPa: Xã Bù Gia Mập 516 người, xã Đắc Ô 511 người, xã Chư R' Căm 500 người, xã Ia Hdreh 481 người. Thực tế nghiên cứu 1851 người được khám và lấy máu xét nghiệm.

- *Nội dung nghiên cứu*: Nội dung tăng cường các biện pháp can thiệp phòng chống sốt rét gồm: Phỏng vấn chủ hộ về kiến thức, thái độ, thực hành phòng bệnh sốt rét, tổng số có 605 chủ hộ được phỏng vấn; Lấy máu làm xét nghiệm giọt dày và giọt mỏng tìm ký sinh trùng sốt rét cho toàn bộ thành viên có mặt tại gia đình, tổng số có 1851 người; Truyền thông giáo dục sức khỏe phòng chống bệnh sốt rét cho cộng đồng. Áp dụng các biện pháp can thiệp tăng cường phòng chống sốt rét, nội dung nghiên cứu các biện pháp can thiệp cộng đồng tăng cường phòng chống sốt rét tại các điểm nghiên cứu KrongPa – Gai Lai và Bù Gia Mập – Bình Phước như sau: Cấp kem xua muỗi Soffell của hãng PT. Herlina Inda. JI Rawa Sumur It Blok DD.N016. JaKata Timur 1390. Indonesia, dung tích 60 ml. Hướng dẫn cách sử dụng cho thành viên trong gia đình thường xuyên đi rừng ngủ rừng.

- *Cấp phát gói dịch vụ y tế phòng chống sốt rét*: Gói dịch vụ phòng chống sốt rét là một gói trang bị các phương tiện phòng chống sốt rét cho cá nhân gồm thuốc sốt rét và thuốc hạ sốt thông thường điều trị sốt rét, mục đích giảm nguy cơ lan truyền sốt rét, không để tử vong do sốt rét. Đối tượng sử dụng gói dịch vụ phòng chống sốt rét gồm: Người đi rừng, ngủ trong rừng; Người làm rẫy và có ngủ tại rẫy trong rừng.

- *Truyền thông giáo dục sức khỏe phòng chống sốt rét*: Đối tượng truyền thông là 605 chủ hộ và các thành viên trong gia đình được lựa chọn tham gia nghiên cứu. Truyền thông nhằm nâng cao kiến thức, thái độ, thực hành phòng chống sốt rét cho người dân bằng bộ câu hỏi thiết kế sẵn cán bộ y tế thực hiện công tác truyền thông. Người truyền thông: Là cán bộ y tế thôn, bản, cán bộ trạm y tế và cán bộ của Viện Sốt rét – KST – CTTU

- *Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu tăng cường phòng chống sốt rét cho cộng đồng*: Kỹ thuật phỏng vấn cộng đồng; Kỹ thuật thăm khám lâm sàng phát hiện người có sốt rét lâm sàng; Kỹ thuật lấy

máu làm lam máu giọt dày và giọt mỏng; Kỹ thuật mắt muỗi bằng môi người; Kỹ thuật truyền thông giáo dục sức khỏe cộng đồng:

- **Các chỉ số đánh giá:** Tỷ lệ sốt rét lâm sàng sau can thiệp 12 tháng, tỷ lệ nhiễm ký sinh trùng sốt rét sau can thiệp 12 tháng; Tỷ lệ hiểu biết về nguyên nhân mắc sốt rét; Tỷ lệ hiểu biết về các biện pháp phòng chống sốt rét khi đi vào rừng, vào rẫy hoặc qua lại biên giới lao động làm ăn buôn bán; Tỷ lệ hiểu biết khi có sốt phải đến cơ quan y tế, xét nghiệm và điều trị sốt rét. Tỷ lệ thực hành các biện pháp bảo vệ cá nhân khi vào rừng, rẫy, qua lại biên giới làm ăn thăm thân.... Đánh giá hiệu quả can thiệp trước sau:

$$\text{Hiệu quả can thiệp (\%)} = \frac{|\text{Tỷ lệ mắc sốt rét trước can thiệp} - \text{Tỷ lệ mắc sốt rét sau can thiệp}|}{\text{Tỷ lệ trước}} \times 100$$

2.4. Sai số và phương pháp loại trừ sai số

Tuân thủ các nguyên tắc sàng tuyển đối tượng nghiên cứu. Tập huấn cho cán bộ điều tra, triển khai nghiên cứu thử trước khi nghiên cứu chính thức. Phối hợp với cán bộ địa phương thông thạo tiếng dân tộc tham gia phỏng vấn và phiên dịch. Thực hiện đúng theo các quy trình kỹ thuật NIMPE. HD 03 PP 01, NIMPE HD 03 PP.06 [54], [55]. Kiểm soát chất lượng thu thập mẫu, chất lượng tách ADN và kết quả phân tích PCR.

2.5. Phương pháp thống kê và phân tích số liệu

Nhập số liệu bằng phần mềm Excel và EpiData và phân tích bằng Stata 12.0. So sánh trình tự ADN sử dụng trình tự gen chủng 3D7 tham khảo trên ngân hàng gen NCBI với mã số >XM_001350122.1 *Plasmodium falciparum* 3D7 kelch protein K13 (PF3D7_1343700), phân tích so sánh trình tự gen bằng phần mềm [56]. Sử dụng test thống kê y sinh học để phân tích số liệu như: Test t, χ^2 ..

2.6. Đạo đức trong nghiên cứu

- Đề cương nghiên cứu của đề tài được thông qua hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của Viện Sốt rét - KST - CTTU.

- Có sự chấp thuận trước của đối tượng nghiên cứu. Mô tả kỹ quyền lợi, nghĩa vụ của người tham gia nghiên cứu, trách nhiệm của người nghiên cứu.

Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Thực trạng sốt rét và yếu tố liên quan ở vùng sốt rét lưu hành có dân di biến động tại Bình Phước và Gia Lai, năm 2016.

3.1.1. Một số thông tin về đối tượng nghiên cứu

Tổng số người được xét nghiệm phát hiện ký sinh trùng sốt rét là 2008, nam 46,66%, nữ 53,34%. Tổng số 4 xã nghiên cứu với 2008 người, trong đó: Có 346 người di cư từ các xã khác trong tỉnh và từ tỉnh khác đến chiếm tỷ lệ 17,23%. Tỷ lệ di cư từ nơi khác đến ở xã Đăk Ô là cao nhất 31,64%. Tỷ lệ hộ gia đình có người làm rẫy 91,24%

3.1.2. Thực trạng mắc sốt rét ở vùng sốt rét lưu hành có dân di biến động tại Bình Phước và Gia Lai, năm 2016

- Tỷ lệ nhiễm KST sốt rét qua xét nghiệm lam máu

Bảng 3.6. Tỷ lệ người xét nghiệm có ký sinh trùng sốt rét (n = 2008)

Tên huyện, tỉnh	Số xét nghiệm	Ký sinh trùng sốt rét	
		Số lượng	Tỷ lệ (%)
Huyện Bù Gia Mập - Bình Phước	1027	32	3,12
Huyện Krông Pa tỉnh Gia Lai	981	09	0,92
Chung	2008	41	2,04
Giá trị χ^2 , p	$\chi^2 = 12,03$, p = 0,0001		

Nhận xét: Kết quả tại Bảng 3.6, cho thấy: Tỷ lệ người có KST sốt rét chung của hai huyện Bù Gia Mập tỉnh Bình Phước và Krông Pa tỉnh Gia Lai là 2,04%. Khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ phát hiện người có ký sinh trùng sốt rét giữa hai huyện Bù Gia Mập - Bình Phước và Krông Pa tỉnh Gia Lai với các tỷ lệ 3,12% so với 0,92%, với $\chi^2 = 12,03$, p < 0,01.

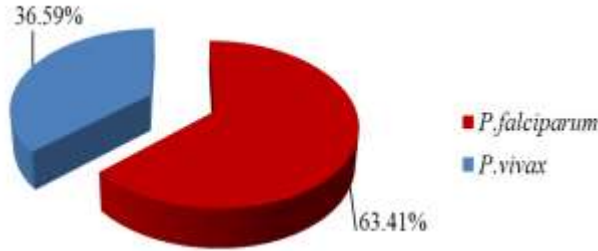
- Tỷ lệ sốt rét ở người thường xuyên qua lại biên giới

Bảng 3.8. Tỷ lệ mắc sốt rét ở người qua lại biên giới (n =605)

Qua lại biên giới	Số xét nghiệm	Số có KST sốt rét	Tỷ lệ (%)
Thường xuyên qua lại biên giới	23	04	17,40
Không qua lại biên giới	1985	37	1,86
Chung	2008	41	2,04
Giá trị χ^2 , p	$\chi^2 = 9,5$, p = 0,045		

Nhận xét: Từ kết quả tại Bảng 3.8, chỉ ra rằng: Khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ mắc sốt rét ở người thường xuyên qua lại biên giới với người không qua lại biên giới với các giá trị 17,40% so với 1,86%, với $\chi^2 = 9,5$, $p < 0,05$.

- *Tỷ lệ, thành phần loài KST sốt rét bằng xét nghiệm lam máu*



Hình 3.1. Tỷ lệ, thành phần loài ký sinh trùng sốt rét tại điểm nghiên cứu (n = 41)

Nhận xét: Tại khu vực nghiên cứu phát hiện 2 loài ký sinh trùng sốt rét là *P. falciparum* và *P. vivax*, trong đó nhiễm *P. falciparum* là 63,41% (26/41).

3.1.3. Kiến thức, thái độ và thực hành của người dân phòng trong chống sốt rét

- *Kiến thức của người dân về sốt rét*

Được khai thác qua phỏng vấn chủ hộ, kết quả: như sau:

Bảng 3.14. Tỷ lệ người dân biết về nguyên nhân mắc sốt rét (n = 605)

Điểm nghiên cứu	Không biết (1)		Do ruồi (2)		Do ở bản (3)		Do muỗi (4)	
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Bù Gia mập	31	20,53	7	4,64	3	1,99	113	74,83
Đắk Ô	2	1,33	4	2,67	0	0,00	134	89,33
Chư R`Căm	31	20,53	5	3,31	10	6,62	104	68,87
Iah Dreh	90	58,82	18	11,76	1	0,65	59	38,56
Cộng	154	25,45	34	5,62	14	2,31	410	67,77
Giá trị χ^2 , p	p = 0,0001							

Nhận xét: Kết quả tại Bảng 3.14: Tỷ lệ người dân biết nguyên nhân sốt rét do muỗi đốt 67,77%. Khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa biết về bệnh sốt rét do muỗi đốt so với không biết, do ruồi, do ở bản, với các giá trị 66,77% so với 25,45%, 5,62% và 2,31%, với $p < 0,01$.

- Thực hành nằm màn phòng chống sốt rét

Bảng 3.19. Tỷ lệ hộ gia đình thường xuyên ngủ màn (n = 605)

Điểm nghiên cứu	Thường xuyên		Không thường xuyên		Không ngủ		Tổng số hộ
	SL	TL (%)	SL	TL (%)	SL	TL (%)	
Bù Gia Mập	97	64,24	51	33,77	3	1,99	151
Đắk Ô	98	65,33	11	7,33	41	27,33	150
Chư R'Căm	109	72,19	34	22,52	8	5,30	151
Ia Hdreh	95	62,09	51	33,33	7	4,58	153
Cộng	399	65,95	147	24,30	59	9,75	605
Giá trị χ^2 , p	p = 0,0001						

Nhận xét: Kết quả ở Bảng 3.19 cho thấy: Khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ gia đình ngủ màn thường xuyên so với không ngủ màn thường xuyên và không ngủ màn (65,95% so với 24,30% và 9,75%, $p < 0,01$).

3.1.4. Thực trạng thành phần, mật độ loài Anopheles

Thành phần, mật độ véc tơ tại các điểm nghiên cứu như sau:

- **Tại xã IaHdreh và xã ChưR'Căm huyện KrongPa:** Tại 2 xã của huyện KrongPa chưa bắt được véc tơ chính truyền sốt rét, chỉ bắt được 06 loài véc tơ phụ là *An.aconitus*; *An.sinensis*; *An.vagus*; *An.maculatus*; *An.philippinensis*; *An.tessellatus*. Trong đó mật độ lớn nhất *An.sinensis* 14,5 con/người/đêm, tiếp đến là *An.vagus* 4,06 con/người/đêm

- **Tại xã Đắk Ô và xã Bù Gia Mập huyện Bù Gia Mập:** Bằng mời người trong nhà *An.dirus* với mật độ 0,08con/người/đêm; *An.minimus* với mật độ 0,06con/người/đêm. Tại xã Đắk Ô bằng mời người trong nhà *An.dirus* với mật độ 0,17con/người/đêm; *An.minimus* với mật độ 0,08 con/người/đêm.

3.1.5. Một số yếu tố liên quan đến mắc sốt rét của người dân

- **Liên quan giữa qua lại biên giới với mắc sốt rét:**

Bảng 3.25. Liên quan giữa qua lại biên giới với mắc sốt rét (n = 2008)

Có, không qua lại biên giới	Tình trạng mắc sốt rét		Tổng
	Có mắc sốt rét	Không mắc sốt rét	
Có	4	32	36
Không	37	1935	1972
Tổng	41	1967	2008
OR = 6,54, CI95%(2,19-19,51), p = 0,0000..			

Nhận xét: Kết quả tại Bảng 3.25 cho thấy: Có liên quan giữa qua lại biên giới với mắc sốt rét OR = 6,54, CI95%(2,19-19,51), $p < 0,01$.

- **Liên quan giữa làm việc trong rừng với mắc sốt rét:**

Bảng 3.26. Liên quan giữa làm nương rẫy, trong rừng với mắc sốt rét (n = 2008)

Làm nương rẫy, trang trại, trong rừng	Tình trạng mắc sốt rét		Tổng
	Có mắc sốt rét	Không mắc sốt rét	
Có làm	36	1378	1414
Không làm	5	589	594
Tổng	41	1967	2008
OR = 3,08, CI95%(2,1 – 7,4), $p = 0,000\dots$			

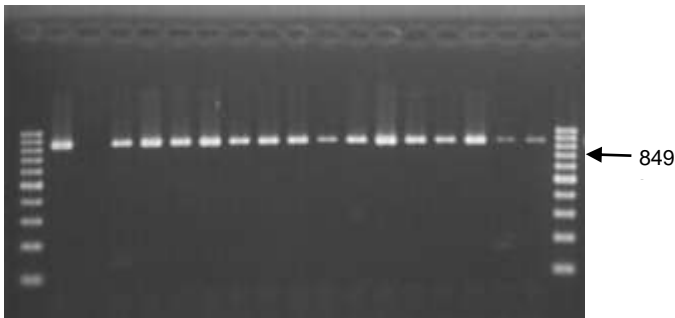
Nhận xét: Tại Bảng 3.26 cho thấy: Có liên quan giữa mắc sốt rét với làm nương rẫy trong rừng OR = 3,08, CI95%(2,1-7,4), $p < 0,01$.

3.2. Xác định một số đặc điểm sinh học phân tử: **Đột biến gen K13 kháng artemisinin trên bệnh nhân nhiễm *P. falciparum***

3.2.1. Xác định lựa chọn mẫu nhiễm *P. falciparum*

- **Kết quả giải trình tự gen K13 của các phân lập *P. falciparum*:** Đã thực hiện thành công phản ứng PCR khuếch đại đoạn ADN trên gen K13 để giải trình tự với các cặp mồi được thiết kế theo Areiy và cs 2013. Cả 26/26 mẫu có các băng điện di kích thước 849 bp (Hình 3.3).

L 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16



Hình 3.3. Ảnh điện di sản phẩm PCR nhân bội đoạn gen K13 của *P. falciparum*

(L: Thang đo 100 bp; Giếng 1: Chủng nhạy 3D7 phòng thí nghiệm; Giếng 2: Chủng trắng; Giếng 3-17: Sản phẩm PCR nhân bội ADN của các mẫu bệnh nhân sử dụng giải trình tự gen)

- Kết quả phân tích các mẫu thu thập tại Bình Phước:

Bảng 3.29. Kết quả khảo sát tần suất kiểu gen của các phân lập *P. falciparum* gen K13 tại các vị trí xác định kháng artemisin (n =20)

TT	Đột biến	Tần suất xuất hiện của các kiểu gen			
		Kiểu gen đại		Kiểu gen đột biến	
		Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)
1	F446I	20	100	0	0
2	N458Y	20	100	0	0
3	M476I	20	100	0	0
4	Y493H	20	100	0	0
5	R539T	20	100	0	0
6	I543T	20	100	0	0
7	P553L	20	100	0	0
8	R561H	20	100	0	0
9	C580Y	1	5	19	95
	Tổng cộng	1	5	19	95

Nhận xét: 100% các phân lập *P. falciparum* tại Bình Phước mang kiểu gen đại tại 8 vị trí axit amin. Có 95% các phân lập *P. falciparum* mang kiểu gen đột biến kháng artemisinin tại vị trí C580Y đột biến từ Cystein thành Tyrosin, 5% các phân lập mang kiểu gen đại tại vị trí này.

- Kết quả phân tích mẫu thu thập tại Gia Lai:

Bảng 3.30. Kết quả phát hiện đột biến K13 gen của các mẫu *P. falciparum* thu thập tại Gia Lai (n =6)

TT	Vị trí khảo sát	Tần suất xuất hiện của các kiểu gen			
		Kiểu gen đại		Kiểu gen đột biến	
		Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)
1	P446I	6	100	0	0
2	N458Y	6	100	0	0
3	M476I	6	100	0	0
4	Y493H	6	100	0	0
5	R539T	6	100	0	0
6	I543T	6	100	0	0
7	P553L	5	83,33	1	16,17
8	R561H	6	100	0	0
9	C580Y	2	33,33	4	66,67
	Tổng cộng	1	16,17	5	83,33

Nhận xét: Kết quả tại Bảng 3.30 với các mẫu *P. falciparum* tại Gia Lai phát hiện hai đột biến điểm C580Y và P553L với tỷ lệ 66,67% và 16,17%. Tỷ lệ đột biến chung là 83,33%.

3.3. Hiệu quả một số biện pháp can thiệp tăng cường phòng chống sốt rét tại vùng sốt rét lưu hành nặng có dân di biến

3.3.1. Tỷ lệ mắc sốt rét sau 12 tháng can thiệp

Tỷ lệ nhiễm KST sốt rét sau can thiệp như sau:

Bảng 3.31. Tỷ lệ nhiễm ký sinh trùng sốt rét sau 12 tháng can thiệp

Thời điểm điều tra	Số xét nghiệm	Số có KST sốt rét trong máu	Tỷ lệ (%)	Hiệu quả can thiệp
Trước can thiệp	2008	41	2,04	94,6%
Sau can thiệp 12 tháng	1851	2	0,11	
Giá trị χ^2 , p		$\chi^2 = 63,46$, p = 0,0000..		

Nhận xét: Kết quả của Bảng 3.31 chỉ ra khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ nhiễm KST sốt rét trước sau can thiệp 12 tháng với giá trị 2,04% so với 0,11%, với $\chi^2 = 63,46$, p < 0,01. Hiệu quả can thiệp 94,6%.

- Tỷ lệ mắc sốt rét chung tại Bù Gia Mập và Krông Pa tỉnh sau 12 tháng can thiệp

Sau 12 tháng áp dụng can thiệp tăng cường, kết quả như sau:

Bảng 3.33. Tỷ lệ nhiễm ký sinh trùng sốt rét tại Bù Gia Mập

Thời điểm điều tra	Số xét nghiệm	Số có KST sốt rét trong máu	Tỷ lệ (%)	Hiệu quả can thiệp
Trước can thiệp	1027	32	3,12	96,47
Sau can thiệp 12 tháng	922	1	0,11	
Giá trị χ^2 , p		$\chi^2 = 31,88$, p = 0,0000..		

Nhận xét: Bảng 3.33 cho thấy khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ nhiễm KST trước và sau can thiệp 12 tháng tại Bù Gia Mập 3,12% so với 0,11%, với $\chi^2 = 31,88$, p < 0,01. Hiệu quả can thiệp 96,47%.

- Tỷ lệ người dân nhiễm ký sinh trùng sốt rét tại Krông Pa

Bảng 3.34. Tỷ lệ người nhiễm ký sinh trùng sốt rét tại Krông Pa sau can thiệp 12 tháng

Thời điểm điều tra	Số xét nghiệm	Số có KST sốt rét	Tỷ lệ (%)	Hiệu quả can thiệp
Trước can thiệp	981	09	0,92	82,00%
Sau can thiệp 12 tháng	929	01	0,10	
Giá trị χ^2 , p		$\chi^2 = 6,07$, p = 0,0142		

Nhận xét: Bảng 3.34, chỉ ra: Khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ nhiễm KST sốt rét trước và sau can thiệp 12 tháng tại KrongPa với giá trị 0,92% so với 0,10% với $p < 0,05$, $\chi^2 = 6,07$. Hiệu quả can thiệp 82,00%.

3.3.2. Kiến thức, thực hành phòng chống sốt rét sau can thiệp 12 tháng

- *Kiến thức của người dân về phòng chống sốt rét sau 12 tháng*

Bảng 3.35. Kiến thức của người dân về phòng chống sốt rét sau can thiệp 12 tháng (n = 605)

Nội dung phỏng vấn	Trước can thiệp			Sau can thiệp 12 tháng			Hiệu quả can thiệp (%)
	Số phỏng vấn	Số trả lời đúng	Tỷ lệ (%)	Số phỏng vấn	Số trả lời đúng	Tỷ lệ (%)	
Biết nguyên nhân SR	605	408	67,48	605	589	97,35	24,7
Biết biện pháp PCSR	605	461	71,02	605	536	88,60	24,7
Giá trị χ^2, p	$\chi^2 = 32,05, p = 0,0000..$						

Nhận xét: Kết quả tại Bảng 3.38 chỉ ra khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ biết nguyên nhân sốt rét trước và sau can thiệp 67,48% lên 97,35%, với $\chi^2 = 32,05$ $p < 0,01$, hiệu quả 24,7%; Khác biệt có ý nghĩa thống kê về biết biện pháp phòng chống sốt rét trước và sau can thiệp 71,02% so với 88,60%, với $\chi^2 = 32,05$, $p < 0,01$, hiệu quả 24,7%.

- *Thực hành của người dân về phòng chống sốt rét*

Bảng 3.43. Ngủ màn thường xuyên để phòng chống sốt rét

Huyện	Thời điểm can thiệp	Số ngủ màn thường xuyên	Tỷ lệ (%)	Giá trị χ^2, p	Hiệu quả can thiệp (%)
Bù Gia Mập	Trước can thiệp	285/325	87,69	$\chi^2=21,21$ $p=0,00..$	10,88
	Sau can thiệp	316/325	97,23		
KrongPa	Trước can thiệp	296/400	74,00	$\chi^2 =16,38$ $p= 0,00..$	11,48
	Sau can thiệp	342/400	85,50		
Chung	Trước can thiệp	581/725	80,14	$\chi^2 =32,88$ $p= 0,00..$	13,25
	Sau can thiệp	658/725	90,76		

Nhận xét: Kết quả tại Bảng 3.40, cho thấy: Có sự khác biệt về tỷ lệ ngủ màn trước và sau can thiệp 12 tháng chung ở hai huyện Bù Gia Mập và KrongPa, với các tỷ lệ 80,14% so với 90,76%, với $\chi^2 =32,88$, $p < 0,01$, hiệu quả 13,25%.

Chương 4: BÀN LUẬN

4.1. Thực trạng sốt rét và một số yếu tố liên quan ở vùng sốt rét lưu hành có dân di biến động tại Bình Phước và Gia Lai, năm 2016

- Tỷ lệ người nhiễm ký sinh trùng sốt rét

Kết quả nghiên cứu tại Bảng 3.6, Bảng 3.7, Bảng 3.9 tỷ lệ nhiễm ký sinh trùng sốt rét chung của nhóm nghiên cứu là 2,04%. Tỷ lệ nhiễm ký sinh trùng sốt rét tại Bù Gia Mập tỉnh Bình Phước cao hơn ở KrôngPa tỉnh Gia Lai, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (3,12% so với 0,92%, $p < 0,01$, $\chi^2 = 12,03$).

Kết quả tại các Bảng 3.8, cho thấy có sự khác biệt về tỷ lệ nhiễm ký sinh trùng sốt rét ở người có qua lại biên giới và người không qua lại biên giới, với các giá trị 17,40% so với 1,86%, $p < 0,05$, $\chi^2 = 9,5$. Kết quả này càng khẳng định sốt rét có liên quan chặt chẽ với việc qua lại biên giới và làm việc trong rừng, phù hợp với khuyến cáo của Tổ chức di dân Quốc tế và UNDP [49], [129], [130].

Tỷ lệ nhiễm ký sinh trùng sốt rét của nhóm nghiên cứu là 2,04%, ở nhóm có đi rừng, ngủ rẫy tỷ lệ nhiễm ký sinh trùng sốt rét cao hơn ở nhóm không ngủ rẫy (2,34% so với 1,06%, $p > 0,05$).

Kết quả tại các Bảng 3.9; Bảng 3.13 cho thấy tỷ lệ bị nhiễm ký sinh trùng sốt rét ở xã Đắc Ô tỷ lệ mắc sốt rét là 5,09% cao hơn so với xã khác, thấp nhất là xã Ia HDreh 0,62%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê khi so sánh tỷ lệ nhiễm ở xã Đắc Ô với các xã khác với $\chi^2 = 32,08$, $p < 0,01$. Kết quả của đề tài cũng phù hợp với một số nghiên cứu trong nước cùng trên địa bàn Tây Nguyên như:

Nghiên cứu của Nguyễn Quý Anh năm 2016 cho thấy tỷ lệ mắc sốt rét ở nhóm đi rừng cao gấp 3,8 lần so với nhóm không đi rừng [1]. Nghiên cứu của tác giả Vũ Đức Chính tại xã Đắc Nham nguy cơ mắc sốt rét của người đi rừng ngủ rẫy cao hơn 128,64 lần; Tại Đắc Ô nguy cơ của người đi rừng ngủ rẫy mắc sốt rét là 71,72 lần, như vậy nguy cơ mắc sốt rét của người đi rừng ngủ rẫy trong nghiên cứu này cao hơn nhiều [9].

Trong nghiên cứu của tác giả Đồng Lê Thành và cộng sự tại xã Đắc Ô cho thấy nhóm dân di biến động tại xã Đắc Ô có thời gian sống ở nhà rẫy trung bình 98 ngày trong một năm [12]. Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ người nhiễm ký sinh trùng sốt rét ở nhóm đi rừng, ngủ rừng, ngủ rẫy cao hơn nhóm đi rừng và không ngủ lại trong

rừng trong rẫy (2,55% so với 0,84%) và đặc biệt nhóm người qua lại biên giới và có ngủ lại trong rừng có tỷ lệ mắc cao hơn nhiều lần so với nhóm qua lại biên giới nhưng không ngủ lại trong rừng (11,11% so với 1,88%, $p < 0,05$). Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê, như vậy bất kỳ người dân nào đi vào rừng dù dài ngày hay ngắn ngày đều có nguy cơ mắc sốt rét. Kết quả này khẳng định “Ngủ rừng”, và “rừng” là ổ chứa mầm bệnh sốt rét, để khẳng định cho vấn đề này cần có nhiều nghiên cứu sâu hơn.

Kết quả nghiên cứu tại Bảng 3.12 trong điều tra này của chúng tôi cho thấy, tỷ lệ người nhiễm ký sinh trùng sốt rét ở dân tộc Kinh là 0,92%, nhóm dân tộc Stiêng là 3,50%, nhóm dân tộc Jrai và dân tộc khác là 1,11%, sự khác biệt về tỷ lệ hiện mắc sốt rét này có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,01$, $\chi^2 = 14,113$. Điều này hoàn toàn phù hợp với thực tế là ký sinh trùng sốt rét có thể gây bệnh ở tất cả các đối tượng, kể cả người sống trong vùng sốt rét lưu hành, thường xuyên được gây nhiễm ký sinh trùng trong tự nhiên, vì miễn dịch trong nhiễm ký sinh trùng sốt rét là không bền vững, không đặc hiệu. Mặt khác, hiện nay tại các địa phương trên địa bàn Tây Nguyên nói chung và tại hai huyện nghiên cứu nói riêng đồng bào người Kinh mua đất của người thiểu số Jrai, Stiêng vì vậy họ sống xen kẽ nên ranh giới tác động của các yếu tố nguy cơ mắc sốt rét là tương đồng nhau.

- Tỷ lệ, thành phần loài ký sinh trùng sốt rét tại các điểm nghiên cứu qua xét nghiệm lam máu

Kết quả nghiên cứu tại Hình 3.1, Bảng 3.13, cho thấy: Trong số 41 trường hợp ca bệnh tìm thấy ký sinh trùng sốt rét bằng kỹ thuật nhuộm lam máu và soi kính hiển vi thì có tới 63,41%(26/41) là sốt rét do *P. falciparum*, chỉ có 36,59%(15/41) là sốt rét do *P. vivax*. Tỷ số *P. falciparum*/*P. vivax* = 2/1. Kết quả này cho thấy ký sinh trùng sốt rét *P. falciparum* vẫn chiếm đa số và là tác nhân chính gây bệnh cho cộng đồng dân tại địa phương.

Kết quả này cũng hoàn toàn phù hợp với các kết quả nghiên cứu trước đây trên địa bàn Tây Nguyên và Miền Đông Nam Bộ Việt Nam như nghiên cứu của Huỳnh Hồng Quang, Lê Thành Đồng, Bùi Quang Phúc ...và nhiều tác giả khác. Tuy nhiên, trong các báo cáo thì hiện nay tỷ lệ nhiễm *P. falciparum* có xu thế giảm dần và tỷ lệ nhiễm *P. vivax* có xu thế tăng cao. Điều này đặt ra cho các nhà quản lý về biện pháp điều trị sốt rét dai dẳng do *P. vivax* và tình trạng kháng thuốc của *P. falciparum* [82], [113].

- Thực trạng kiến thức, thực hành phòng bệnh với sốt rét

Theo phân vùng dịch tễ sốt rét năm 2014 huyện Krong Pa và Bù Gia Mập thuộc vùng sốt rét lưu hành nặng [16], đặc biệt tại các tỉnh nghiên cứu số bệnh nhân sốt rét có ký sinh trùng thường xuyên cao hơn nhiều so với các tỉnh khác trong khu vực [58], [59].

Công tác phòng chống sốt rét tại đây mặc dù đã được các chương trình dự án quan tâm đầu tư nhưng số bệnh nhân sốt rét vẫn giảm rất ít. Hàng năm công tác truyền thông giáo dục sức khỏe và phòng chống sốt rét được thực hiện trên các phương tiện truyền thông như loa đài, tranh ảnh, tờ rơi. Qua phỏng vấn kiến thức của chủ hộ gia đình tại các Bảng 3.14, tỷ lệ người biết nguyên nhân gây bệnh sốt rét là do muỗi truyền chiếm 67,77%, cao nhất ở xã Đăk Ô 89,33%, thấp nhất ở xã Ia HDreh 38,56%. Mặc dù người trả lời đúng nguyên nhân sốt rét do muỗi chiếm tỷ lệ cao nhất so với những nguyên nhân khác, tuy nhiên so với những nghiên cứu khác thì tỷ lệ này thấp hơn. Tỷ lệ này tương đương với nghiên cứu của tác giả:

Tại Bảng 3.17, số người biết phòng bệnh sốt rét bằng nằm màn là 67,93%. Trong tổng số 605 người được hỏi về bệnh sốt rét có thể phòng chống và các biện pháp có thể phòng chống, đây là các câu hỏi có nhiều lựa chọn với nhiều biện pháp khác nhau cho thấy tỷ lệ người trả lời ngủ màn chiếm tỷ lệ cao 67,93%. Kết quả nghiên cứu cho thấy 70,58% hộ gia đình có đủ màn sử dụng (Bảng 3.18), tỷ lệ hộ gia đình sử dụng màn tại xã Chư R'Căm (82,781%), thấp nhất là xã Ia Hdreh (62,09%). Như vậy mặc dù sống trong vùng sốt rét lưu hành nặng nhưng còn nhiều hộ gia đình không có đủ màn để sử dụng. Như vậy so với nghiên cứu trước đó của Vũ Đức Chính nghiên cứu tại xã Đăk Ô năm 2016 [9], [10] thì tỷ lệ hộ gia đình có đủ màn trong nghiên cứu này thấp hơn rõ rệt, nguyên nhân có thể do số màn cũ đã hỏng, dân số tăng và năm 2017 người dân không được cấp thêm màn.

Tỷ lệ hộ gia đình có đủ màn và thường xuyên ngủ màn đạt 65,95%, tỷ lệ hộ gia đình không ngủ màn hoặc thỉnh thoảng chiếm tỷ lệ cao: 9,75%; Cao nhất là xã Đăk Ô: 9,75%. Tỷ lệ không ngủ màn trong nghiên cứu này cao hơn so với nghiên cứu ở Đăk Nông của Nguyễn Quý Anh năm 2015 tỷ lệ không ngủ màn là 0,92% [1]. Tuy nhiên trong nghiên cứu này khi phỏng vấn sâu hơn thì đa số người dân trả lời chưa đúng về: Bệnh sốt rét có thể phòng chống được và phun hóa chất là để phòng chống bệnh sốt rét.

- Thực trạng véc tơ truyền bệnh sốt rét tại các điểm nghiên cứu

+ **Tại IaHdreh và ChurR'Căm huyện KrongPa:** Kết quả tại Bảng 3.23, Bảng 3.24, Bảng 3.25 cho thấy thành phần và mật độ véc tơ sốt rét tại 2 xã IaHdreh và ChurR'Căm huyện KrongPa như sau: Đã xác định có mặt của 5 loài Anopheles tại xã IaHdreh huyện KrongPa bằng phương pháp môi người trong nhà, môi người ngoài nhà, môi người trong rừng, soi chuồng gia súc, bẫy đèn trong nhà và trong rừng 100% là véc tơ phụ như: *An. aconitus*, *An. sinensis*..., chưa xác nhận được sự có mặt của các véc tơ chính là *An. minimus*, *An. dirus*.... Tại xã Chur R'Căm huyện KrongPa cũng tương tự như ở xã IaHdreh, đã thu được 6 loài véc tơ phụ bằng phương pháp môi người trong nhà, môi người ngoài nhà, môi người trong rừng, soi chuồng gia súc, bẫy đèn trong nhà và trong rừng như: *An. aconitus*, *An. sinensis*..., chưa xác nhận được sự có mặt của các véc tơ chính là *An. minimus*, *An. dirus*.... Như vậy tại huyện KrongPa chưa thu thập được véc tơ chính truyền sốt rét, tại huyện Bù Gia Mập đã thu thập được các véc tơ chính truyền bệnh sốt rét.

+ **Tại xã Đăk Ô và xã Bù Gia Mập huyện Bù Gia Mập**

Cũng bằng các kỹ thuật điều tra véc tơ sốt rét tương tự KrongPa cho kết quả: Tại xã Đăk Ô, bằng các kỹ thuật môi người trong nhà, môi người ngoài nhà... đã thu thập được sự có mặt của hai loài véc tơ chính là *An. minimus* và *An. dirus* với mật độ: *An. minimus* 0,06 con/người/đêm bằng môi người trong nhà; *An. dirus* với mật độ 0,08 con/người/đêm bằng môi người trong nhà. Tại xã Bù Gia Mập của huyện Bù Gia Mập bằng các kỹ thuật môi người trong nhà, môi người ngoài nhà, môi người trong rừng, soi chuồng gia súc, bẫy đèn trong nhà, bẫy đèn trong rừng đã thu thập được sự có mặt của hai loài véc tơ chính là *An. minimus* và *An. dirus* với mật độ: *An. minimus* 0,08 con/người/đêm bằng môi người trong nhà; *An. dirus* với mật độ 0,17 con/người/đêm bằng môi người trong nhà. Như vậy tại Bù Gia Mập đã xác nhận có mặt các véc tơ chính truyền sốt rét.

- **Các yếu tố liên quan đến di biến động dân cư**

+ **Qua lại biên giới ngủ lại trong rừng**

Kết quả nghiên cứu tại Bảng 3.26, cho thấy nguy cơ mắc sốt rét của người qua lại biên giới thường xuyên cao gấp 6,54 lần người không qua lại biên giới với giá trị $OR = 6,54$, $CI_{95\%}(2,19-19,51)$, $p < 0,01$. Kết quả này hoàn toàn phù hợp với thực tiễn tại các điểm nghiên cứu. Catherin Smith đưa ra 3 yếu tố chính liên quan giữa nhóm dân di biến

động và bệnh sốt rét: Sự phát triển kinh tế, thay đổi đất sử dụng và nhóm dân di biến động mang KST sốt rét ngoại lai, nhất là tại khu vực biên giới [67]. Báo cáo năm 2013, của Tổ chức Di dân Thế giới cho thấy 75% các ca mắc sốt rét *P. falciparum* ở Vân Nam Trung Quốc là do mắc bệnh từ Lào mang về [49]. Các nước trong khu vực Tây Thái Bình Dương tình hình sốt rét trong những năm đầu thế kỷ 21 đã giảm so với những năm cuối thế kỷ 20 nhưng vẫn còn khá nặng nề ở một số quốc gia như Papua New Guinea, Campuchia..mà nguyên nhân có liên quan chặt chẽ với giao lưu qua biên giới và di biến động dân cư..

+ Đi rừng, làm nương rẫy trong rừng và ngủ lại trong nương rẫy

Kết quả của đề tài tại Bảng 3.27, cho thấy có liên quan giữa làm nương rẫy với mắc sốt rét với giá trị $OR = 3,08$, $CI_{95\%}(1,4 - 4,2)$, $p < 0,01$. Khi phân tích sâu hơn về thời gian đi rừng và ngủ rừng đã cho thấy có liên quan giữa thời gian đi rừng và ngủ rừng ≥ 14 ngày với mắc sốt rét với giá trị $OR = 2,01$, $CI_{95\%}(1,4 - 4,2)$, $p < 0,05$. Kết quả này cho ta nhận định sốt rét có liên quan với thời gian sống trong rừng và ngủ trong rừng.

4.2. Đột biến gen K13 kháng artemisinin trên bệnh nhân nhiễm *P. falciparum*

Kết quả nghiên cứu trên 20 mẫu bệnh nhân sốt rét do *P. falciparum* tại Bình Phước năm 2016 của đề tài cho thấy tỷ lệ đột biến trên gen K13 rất cao chiếm 95% trong đó chỉ phát hiện được đột biến C580Y, các vị trí đột biến khác không tìm thấy tại điểm nghiên cứu này. Kết quả nghiên cứu cho thấy phù hợp với một số tác giả khác như Ngô Việt Thành và cs 2017, phân tích gen K13 trên các bệnh nhân theo dõi in vivo tại Bình Phước giai đoạn 2012-2015 phát hiện được 4 vị trí đột biến I543T, C580Y, P553L, Y493H trong đó đột biến C580Y phát triển gia tăng theo thời gian, các vị trí đột biến khác theo chiều hướng chọn lọc giảm dần, kết quả phân tích các mẫu máu bệnh nhân năm 2015 cho thấy chỉ phát hiện được đột biến C580Y với tỷ lệ đột biến là 72,73%. Một nghiên cứu khác của Nguyễn Thúy Nhiên và cs 2017, kết quả phân tích đột biến K13 các mẫu *P. falciparum* từ 2009-2016 tại Bình Phước và Gia Lai cho thấy tại Bình Phước có sự gia tăng mạnh đột biến C580Y từ 1,7% giai đoạn 2009-2010 đến 79,1% giai đoạn 2015-2016, và giảm nhanh các chủng nhạy và các chủng mang đột biến khác như I543T từ 10,2% giai đoạn 2010-2011 xuống còn 2,1% giai đoạn 2013-2014, không phát hiện được đột biến này ở giai đoạn 2015-2016. Tỷ lệ đột

biến C580Y tại Gia Lai tăng từ 24,6% giai đoạn 2014-2015 lên 63% giai đoạn 2015-2016 [30], [33], [39].

Kết quả nghiên cứu tại Gia lai với 06 mẫu dương tính với *P. lasmodium* có tỷ lệ đột biến liên quan đến tính kháng hóa chất cũng rất cao, tỷ lệ chung là 83,33%(5/6) mẫu trong đó có 4 mẫu có đột biến điểm tại C580Y (66,67%) và 1 mẫu có đột biến điểm P553L(16,67%). Kết quả này cũng tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Thúy Nhiên và CS giai đoạn 2014 -2015 phát hiện 3 điểm đột biến gen C580Y (22,4%), P553L(15,8%), và 5,4% các loại đột biến khác như A539T, V568G, P574L. Tỷ lệ đột biến ở Gia lai tăng từ 24,6% giai đoạn 2014 -2015 lên 63,0% năm 2015 -2016 [30], [33], [39].

Kết quả phân tích của Nguyễn Thúy Nhiên và CS 2017 tại Ninh Thuận (2013-2016) chỉ phát hiện được 3 vị trí đột biến là T493H, Y543T và C580Y với tỷ lệ đột biến thấp 6% [110]. Kết quả nghiên cứu có sự tương đồng cao với quần thể ký sinh trùng *P. falciparum* tại Campuachia trong một nghiên cứu gần đây của Soy Ty Kheang và cs năm 2017, phân tích trên 98 mẫu bệnh nhân trong một nghiên cứu điều tra ngang năm 2014-2015, kết quả cho thấy chỉ phát hiện 2 vị trí đột biến là đột biến C580Y với tỷ lệ 84% và Y493H là 4% [79], [120].

Theo đánh giá tổng kết của WHO, tại khu vực tiểu vùng Sông Mê Kông (GMS), có 5 điểm đột biến được phát hiện với tần suất xuất hiện cao gồm F446I, R539T, I543T, P574L và C580Y, tuy vậy các đột biến này lưu hành có tính chất vùng miền cao. Từ kết quả nghiên cứu của đề tài và các nghiên cứu tham khảo khác về phân tích gen kháng K13 với artemisinin cho thấy quá trình chọn lọc và phát triển kháng thuốc của ký sinh trùng *P. falciparum* có sự thay đổi nhanh theo thời gian, các chủng mang đột biến kháng C580Y phát triển nhanh với tần suất từ 1,7% năm 2009 - 2010 lên đến 97% giai đoạn 2017 - 2018, trong khi các chủng mang kiểu hình nhạy hoặc đột biến tại các vị trí khác giảm mạnh, tương đồng với đánh giá của WHO, 2018. Kết quả đề tài góp phần cảnh báo tình trạng phát triển và lan rộng chủng ký sinh trùng mang đột biến kháng artemisinin tại Bình Phước và một số tỉnh số rét lưu hành tại nước ta.

4.3. Đánh giá hiệu quả một số biện pháp tăng cường phòng chống sốt rét tại vùng có dân di biến động

4.3.1. Tỷ lệ mắc sốt rét sau can thiệp 12 tháng

Kết quả nghiên cứu tại Bảng 3.32, cho thấy: Khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ mắc sốt rét có phát hiện thấy ký sinh trùng sốt rét trong

máu trước và sau can thiệp 12 tháng, 2,04%(41/2008) trước can thiệp giảm xuống 0,11%(2/1851) sau can thiệp, với $p < 0,01$, $\chi^2 = 63,46$. Tỷ lệ có ký sinh trùng sốt rét trong máu chung tại các điểm nghiên cứu trước can thiệp giảm mạnh sau can thiệp 12 tháng, hiệu quả can thiệp là 94,6%. Kết quả này cho thấy với tổng hợp các biện pháp tăng cường phòng chống sốt rét thực hiện trong đề tài có hiệu quả rất cao.

Tại các điểm nghiên cứu Bù Gia Mập (Bảng 3.33) và Krong Pa (Bảng 3.34) cũng tương tự, tỷ lệ có ký sinh trùng sốt rét trong máu tại Bù Gia Mập giảm rõ rệt sau 12 tháng can thiệp từ 3,12% giảm xuống còn 0,11%, hiệu quả can thiệp là 96,47%; Tại Krong pa tỷ lệ có ký sinh trùng sốt rét giảm từ 0,92% xuống còn 0,43%, hiệu quả can thiệp là 53,6% .

4.3.2. Hiệu quả can thiệp làm thay đổi kiến thức, thực hành phòng chống sốt rét của người dân sau can thiệp 12 tháng

Kết quả nghiên cứu của đề tài tại Bảng 3.35: 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 12 tháng với các giá trị (67,48% so với 97,35%, $p < 0,01$, $\chi^2 = 32,05$) và (71,02% so với 88,60%, với $p < 0,01$, $\chi^2 = 32,05$). Tại các huyện tỷ lệ hiểu biết nguyên nhân mắc sốt rét cũng tăng rõ rệt có ý nghĩa thống kê giữa trước và sau can thiệp (Bảng 3.36): Biết sốt rét do muỗi đốt tại Bù Gia Mập tăng từ 86,15% lên 95,70%; Tại KrongPa tăng từ 87,50% lên 98,75% và chung cho hai huyện tăng từ 89,66% lên 97,24%.

Kiến thức của người dân biết nguyên nhân sốt rét do muỗi đốt tăng cao sau can thiệp tăng cường 12 tháng tại các điểm nghiên cứu: Bù Gia Mập tăng từ 86,15% lên 95,70% với $p < 0,01$, $\chi^2 = 9,79$; Tại KrongPa tăng từ 87,5% lên 98,75 với $p < 0,01$, $\chi^2 = 9,17$. Biết các biện pháp phòng chống muỗi là nằm màn chiếm tỷ lệ cao nhất tăng từ 89,66% lên 98,34% với $p < 0,01$, $\chi^2 = 48,52$ (Bảng 3.39). Kết quả này phản ánh hiệu quả cao của công tác can thiệp tăng cường trên địa bàn các điểm nghiên cứu.

Không chỉ kiến thức, mà thực hành của người dân phòng chống sốt rét cũng thay đổi rõ rệt theo chiều hướng tích cực, cụ thể:

Ngủ màn thường xuyên tăng từ 87,69% lên 97,23% tại Bù Gia Mập và từ 74,0% lên 85,5% tại KrongPa, nếu tính chung cho hai huyện thì tăng từ 80,14% lên 90,76% với $p < 0,01$, $\chi^2 = 32,88$. Kết quả này có cải thiện nhưng vẫn để lại một câu hỏi lớn ở huyện Krong Pa sau can thiệp

tăng cường 12 tháng vẫn có 14,5% số người dân không thường xuyên nằm màn, đây chính là lỗi hỏng dẫn đến nguy cơ mắc sốt rét của người dân cao và tồn tại sốt rét dai dẳng có liên quan đến thực hành phòng chống muỗi đốt của người dân.

KẾT LUẬN

1. Thực trạng mắc sốt rét và các yếu tố liên quan ở vùng sốt rét lưu hành có dân di biến động tại Bình Phước và Gia Lai, năm 2016

Với 2008 mẫu điều tra về thực trạng mắc sốt rét, kết quả như sau:

- Tỷ lệ có ký sinh trùng sốt rét chung là 2,04%, trong đó tại Bù Gia Mập tỉnh Bình Phước là 3,12%, tại KrongPa tỉnh Gia Lai 0,92%. Tỷ lệ người mắc sốt rét có ký sinh trùng sốt rét ở xã Đăk Ô cao nhất 5,09%, thấp nhất xã Ia Hdreh 0,62%. Tỷ lệ nhiễm ký sinh trùng sốt rét ở nam 3,09% và ở nữ là 1,12%.

- Tỷ lệ nhiễm chung các loài ký sinh trùng sốt rét bằng xét nghiệm lam máu *Plasmodium falciparum* chiếm 63,41%(26/41), *Plasmodium vivax* chiếm 36,59%(15/41).

- Có liên quan giữa mắc sốt rét và các yếu tố: Qua lại biên giới và ngủ trong rừng OR = 6,54, CI95%(2,19-19,51), $p < 0,01$; Đi rừng, ngủ rừng OR = 2,01, CI95%(1,4-4,2), $p < 0,05$; Làm việc và ngủ trong rừng OR = 3,08, CI95%(2,1-7,4), $p < 0,01$.

- Đã xác nhận có mặt của các véc tơ truyền sốt rét: Tại xã Đăk Ô là *An. minimus* và *An. dirus* với mật độ: *An. minimus* 0,08 con/người/đêm bằng soi chuồng gia súc; *An. dirus* với mật độ 0,17 con/người/đêm bằng mỗi người trong rừng. Tại xã Bù Gia Mập của huyện Bù Gia Mập cũng có mặt của hai loài véc tơ chính là *An. minimus* và *An. dirus* với mật độ: *An. minimus* 0,06 con/người/đêm bằng soi chuồng gia súc; *An. dirus* với mật độ 0,08 con/người/đêm bằng mỗi người trong rừng. Chưa tìm thấy véc tơ chính truyền sốt rét tại huyện KrongPa.

2.Đột biến gen K13 kháng artemisinin trên bệnh nhân nhiễm *P. falciparum*

- Phân tích 26 mẫu máu nhiễm ký sinh trùng sốt rét *Plasmodium falciparum* bằng kỹ thuật PCR, đã phát hiện 01 đột biến điểm C580Y với tỷ lệ 95% trên các mẫu thu thập tại Bù Gia Mập tỉnh Bình Phước. Tỷ lệ đột biến gen K13 tại KrongPa tỉnh Gia Lai thấp hơn; Tỷ lệ đột biến điểm chung 83,33%; Phát hiện 2 đột biến điểm C580Y và P553L với tỷ lệ tương ứng 66,67% và 16,67%.

3. Hiệu quả một số biện pháp tăng cường phòng chống sốt rét tại vùng sốt rét lưu hành nặng có dân di biến động

Tỷ lệ người nhiễm ký sinh trùng sốt rét giảm từ 2,04% trước can thiệp giảm xuống 0,11% sau can thiệp tăng cường 12 tháng, hiệu quả 72,90%; Tại Bù Gia Mập tỷ lệ người nhiễm ký sinh trùng sốt rét giảm từ 3,12% xuống 0,11%, hiệu quả can thiệp 96,7%.

Tỷ lệ hiểu biết của người dân về nguyên nhân mắc sốt rét tăng từ 67,48% lên 97,35%; Hiểu biết từng loại nguyên nhân mắc sốt rét tăng từ 89,66% lên 97,24%; Hiểu biết bệnh sốt rét có thể phòng chống được tăng từ 71,31% lên 90,48%; Hiểu biết về các biện pháp phòng chống sốt rét: Nằm màn tăng từ 89,66% lên 98,34%; Tắm màn tăng từ 41,38% lên 59,45%. Thực hành ngủ màn tăng từ 80,14% lên 90,76%.

TÍNH KHOA HỌC, TÍNH MỚI CỦA ĐỀ TÀI

Đây là lần đầu đề tài triển khai nghiên cứu một cách đồng bộ về tình hình sốt rét ở vùng có dân di biến động với sự kết hợp với nghiên cứu labo với các kỹ thuật chuyên sâu như kỹ thuật PCR ở các mẫu nhiễm ký sinh trùng *Plasmodium falciparum* xác định các điểm đột biến gen K13 kháng thuốc artemisinin và dẫn chất tại các điểm nóng về sốt rét kháng thuốc tại Việt Nam.

Mặt khác, đề tài được thiết kế bằng các phương pháp nghiên cứu khoa học chuẩn mực là nghiên cứu mô tả có phân tích, nghiên cứu can thiệp cộng đồng đây là các phương pháp nghiên cứu hiện đại đang áp dụng trên thế giới và Việt Nam, các số liệu của đề tài cũng được phân tích và xử lý bằng các phần mềm chuyên dụng có độ tin cậy cao như: Nhập số liệu bằng phần mềm EpiData và phân tích bằng Stata 12.0. Phân tích trình tự ADN xác định đột biến sử dụng trình tự gen chủng 3D7 tham khảo trên ngân hàng gen NCB1 với mã số >XM_001350122.1 *Plasmodium falciparum* 3D7 kelch protein K13 (PF3D7_1343700), phân tích so sánh trình tự bằng phần mềm Bioedit V.7.0.5.3.

Sử dụng các test thống kê y sinh học để phân tích số liệu như: Test t, χ^2 ..vì vậy các số liệu đảm bảo độ tin cậy và hàm chứa nội dung khoa học cao.

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

- 1 Nguyễn Văn Quân, Ngô Đức Thắng, Trần Thanh Dương (2020),“Nghiên cứu tỷ lệ mắc sốt rét ở vùng sốt rét lưu hành có dân di biến động tại huyện Bù Gia Mập Bình Phước và KrongPa tỉnh Gia Lai, năm 2017”, *Tạp chí phòng chống bệnh sốt rét và các bệnh ký sinh trùng*, Số.4, Tr.1-8.
- 2 Nguyễn Văn Quân, Ngô Đức Thắng, Trần Thanh Dương (2020),“Nghiên cứu hiệu quả can thiệp cộng đồng tăng cường phòng chống sốt rét tại vùng sốt rét lưu hành có dân di biến động huyện Bù Gia Mập tỉnh Bình Phước và KrongPa tỉnh Gia Lai (2017 -2018)”, *Tạp chí phòng chống bệnh sốt rét và các bệnh ký sinh trùng*, Số.4, Tr.9-16.