

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

VIỆN VỆ SINH DỊCH TỄ TRUNG ƯƠNG

-----*-----

ĐOÀN HỮU THIÊN

**MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ HỌC, LÂM SÀNG
VÀ SINH HỌC PHÂN TỬ CỦA VI RÚT DENGUE
Ở BỆNH NHÂN SỐT XUẤT HUYẾT DENGUE TẠI
BỆNH VIỆN ĐA KHOA TỈNH ĐẮK LẮK, 2010 - 2016**

Chuyên ngành : Dịch tễ học

Mã số : 62.72.01.17

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI – 2017

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

VIỆN VỆ SINH DỊCH TỄ TRUNG ƯƠNG

-----*-----

ĐOÀN HỮU THIÊN

**MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ HỌC, LÂM SÀNG
VÀ SINH HỌC PHÂN TỬ CỦA VI RÚT DENGUE
Ở BỆNH NHÂN SỐT XUẤT HUYẾT DENGUE TẠI
BỆNH VIỆN ĐA KHOA TỈNH ĐẮK LẮK, 2010 - 2016**

Chuyên ngành : Dịch tễ học

Mã số : 62.72.01.17

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

- 1. GS.TS. PHAN THỊ NGÀ**
- 2. GS.TS. ĐẶNG TUẤN ĐẠT**

HÀ NỘI - 2017

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của tôi với sự hợp tác của các đồng nghiệp và đã được sự đồng ý cho công bố trong luận án này. Kết quả nêu trong luận án là trung thực và chưa từng công bố trong bất kỳ một công trình nào khác.

Tôi xin chịu hoàn toàn trách nhiệm về những lời cam đoan của tôi.

Tác giả

NCS. Đoàn Hữu Thiện

LỜI CẢM ƠN

Tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành nhất tới Ban Lãnh đạo Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương; Ban Lãnh đạo Viện Vệ sinh dịch tễ Tây Nguyên; Ban Lãnh đạo bệnh viện Đa Khoa tỉnh Đắk Lắk; Ban Lãnh đạo Viện Kiểm định Quốc gia Vắc xin và Sinh phẩm Y tế; Khoa VR, Khoa Đào tạo và Quản lý khoa học và các thầy cô giáo đã tạo mọi điều kiện thuận lợi, giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập và hoàn thiện luận án.

Tôi xin được bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới GS.TS. Phan Thị Ngà và GS.TS. Đặng Tuấn Đạt, những thầy cô đã trực tiếp hướng dẫn, động viên khích lệ, tận tình giúp đỡ và định hướng tôi trong suốt thời gian học tập, nghiên cứu và thực hiện luận án này.

Tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành tới GS.TS. Phạm Ngọc Đính, nguyên Bí thư Đảng ủy, Phó Viện trưởng Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương, nguyên Phó Tổng biên tập Tạp chí Y học dự phòng đã đóng góp những ý kiến quý báu để tôi hoàn thành luận án.

Tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành tới các bệnh nhân và thân nhân của gia đình bệnh nhân điều trị tại Bệnh viện Đa khoa Tỉnh Đắk Lắk đã ủng hộ tôi trong suốt quá trình nghiên cứu, để có số liệu giá trị và trung thực trong luận án.

Cuối cùng tôi xin cảm tạ những tình cảm vô bờ bến của gia đình lớn và nhỏ thân yêu, cùng bạn bè, đồng nghiệp đã giúp đỡ và động viên tôi trong những ngày tháng học tập và nghiên cứu.

Hà Nội, ngày tháng năm 2017

MỤC LỤC

TRANG PHỤ BÌA	i
LỜI CAM ĐOAN	ii
LỜI CẢM ƠN	iii
MỤC LỤC	iv
DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT	vii
DANH MỤC HÌNH	ix
DANH MỤC BẢNG	xi
ĐẶT VẤN ĐỀ.....	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN.....	3
1.1. Dịch tễ học sốt xuất huyết dengue	3
1.1.1. Tác nhân gây bệnh	3
1.1.2. Ổ chứa vi rút trong tự nhiên, nguồn truyền nhiễm	4
1.1.3. Đường lây.....	5
1.1.4. Khỏi cảm thụ.....	5
1.1.5. Yếu tố liên quan	6
1.1.6. Véc tơ truyền bệnh.....	6
1.1.7. Phòng bệnh.....	7
1.2. Đặc điểm dịch tễ học sốt xuất huyết dengue trên thế giới.....	8
1.2.1. Lịch sử xuất hiện và lan truyền sốt xuất huyết dengue.....	8
1.2.2. Khỏi cảm thụ.....	13
1.2.3. Mùa dịch, yếu tố liên quan.....	13
1.2.4. Véc tơ truyền bệnh.....	13
1.2.5. Dự phòng bệnh.....	14
1.3. Đặc điểm dịch tễ học sốt xuất huyết dengue tại Việt Nam.....	14
1.3.1. Tác nhân gây bệnh	14
1.3.2. Tình hình sốt xuất huyết dengue ở Việt Nam.....	15
1.3.3. Khỏi cảm thụ.....	17
1.3.4. Mùa dịch	18
1.3.5. Véc tơ truyền bệnh.....	19
1.3.6. Phòng bệnh.....	19
1.3.7. Một số đặc điểm về sốt xuất huyết dengue ở khu vực Tây Nguyên ..	20

1.4. Môi liên quan giữa đặc điểm lâm sàng và tít vi rút gây bệnh.....	23
1.4.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của SXHD	23
1.4.2. Chẩn đoán xác định.....	27
1.4.3. Tình trạng lâm sàng liên quan với các tít vi rút dengue gây bệnh	29
1.5. Đặc điểm sinh học phân tử các tít vi rút dengue	31
1.5.1. Đặc điểm sinh học phân tử các tít vi rút dengue trên thế giới	31
1.5.2. Đặc điểm sinh học phân tử các tít vi rút dengue tại Việt Nam	34
Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	36
2.1. Đối tượng nghiên cứu.....	36
2.1.1. Đối tượng của mục tiêu 1	36
2.1.2. Đối tượng của mục tiêu 2	36
2.1.3. Đối tượng của mục tiêu 3.....	36
2.1.4. Tiêu chuẩn lựa chọn hoặc loại trừ đối tượng nghiên cứu	36
2.2. Thời gian, địa điểm nghiên cứu nghiên cứu: 2010-2016 tại bệnh viện Đa khoa tỉnh Đắk Lắk.	38
2.3. Phương pháp nghiên cứu.....	38
2.3.1. Phương pháp nghiên cứu mục tiêu 1	39
2.3.2. Phương pháp nghiên cứu mục tiêu 2	44
2.3.3. Phương pháp nghiên cứu mục tiêu 3	46
2.4. Các chỉ số nghiên cứu	48
2.4.1. Các chỉ số nghiên cứu mục tiêu 1	48
2.4.2. Các chỉ số về đặc điểm lâm sàng và mối liên quan đến sự lưu hành các tít vi rút dengue trong nghiên cứu mô tả 2010 - 2016.....	49
2.4.3. Một số đặc điểm sinh học phân tử các genotít của từng tít vi rút dengue ở Đắk Lắk, 2010 - 2016.....	49
2.5. Các biện pháp hạn chế sai số	50
2.6. Phương pháp xử lý số liệu.....	50
2.7. Đạo đức trong nghiên cứu.....	51
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	52
3.1. Kết quả mô tả đặc điểm dịch tễ học và yếu tố liên quan của SXHD ở tỉnh Đắk Lắk, 2010-2016	52

3.1.1. Một số đặc điểm dịch tễ học	52
3.1.2. Một số yếu tố liên quan.....	56
3.2. Kết quả xác định một số đặc điểm lâm sàng sốt xuất huyết dengue và sự liên quan với các týp vi rút gây bệnh ở tỉnh Đắk Lắk, 2010-2016.....	59
3.3. Kết quả xác định một số đặc điểm sinh học phân tử các týp vi rút dengue lưu hành ở Đắk Lắk, Tây Nguyên 2010-2016.....	67
Chương 4: BÀN LUẬN	79
4.1. Một số đặc điểm dịch tễ học và yếu tố liên quan của sốt xuất huyết dengue ở tỉnh Đắk Lắk, 2010-2016	79
4.2. Một số đặc điểm lâm sàng sốt xuất huyết dengue và sự liên quan với các týp vi rút dengue gây bệnh ở tỉnh Đắk Lắk, 2010-2016.....	87
4.3. Một số đặc điểm sinh học phân tử các týp vi rút dengue lưu hành ở Đắk Lắk, Tây Nguyên 2010-2016.....	97
4.4. Hạn chế của nghiên cứu	104
KẾT LUẬN	106
KIẾN NGHỊ	108
CÁC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	
Phụ lục 1. Phiếu điều tra về dịch tễ và các yếu tố liên quan của sốt xuất huyết dengue	
Phụ lục 2. Phiếu điều tra hồi cứu ca bệnh sốt xuất huyết dengue	
Phụ lục 3. Danh sách các chủng VR dengue phân lập từ bệnh nhân ở bệnh viện Đa khoa tỉnh Đắk Lắk, 2010-2016	
Phụ lục 4. Mã số trong Genbank một phần vùng gen C-PrM của các chủng VR dengue phân lập từ bệnh nhân tại Đắk Lắk, Tây Nguyên, 2010-2016	
Phụ lục 5. Danh sách các chủng VR dengue tham khảo sử dụng để xây dựng cây phát sinh loài	

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

TỪ VIẾT TẮT	TỪ TIẾNG ANH	TỪ- NGHĨA TIẾNG VIỆT
Arbo	Arthropodborne	Mang bởi côn trùng tiết túc
ADN	Desoxyribonucleic	Axit Đêzôxiribonuclêic
ARN	Ribonucleic acid	Axit ribonucleic
BSA	Bovine Serum Albumin	Albumin bò
cDNA	Complement DNA	ADN bổ sung
DENV-1	Dengue virus type 1	VR dengue type 1
DENV-2	Dengue virus type 2	VR dengue type 2
DENV-3	Dengue virus type 3	VR dengue type 3
DENV-4	Dengue virus type 4	VR dengue type 4
dNTP	Deoxynucleotide triphosphate	
ddNTP	Dideoxynucleotide triphosphate	
ELISA	Enzyme Linked Immunorbent assay	Thử nghiệm miễn dịch gắn enzyme
FBS	Fetal bovine serum	huyết thanh bê bào thai
GAC-ELISA	IgG antibody capture ELISA	Kỹ thuật ELISA tóm bắt IgG
HCSD		Hội chứng sốc dengue
HRPO	Horseradis Peroxidase	
HT		Huyết thanh
KN		Kháng nguyên
KT		Kháng thể
MAC-ELISA	IgM Antibody Capture ELISA	Kỹ thuật ELISA tóm bắt IgM
MEM	Minium Essential Medium	Môi trường thiết yếu
OD	Opital density	Mật độ quang học
ỜR	Odd ratio	Tỉ số chênh
PBS	Phosphate Buffer Saline	Đệm muối phốt phát.

P	Probability	Xác suất
RT-PCR	Reverse transcriptase polymerase chain reaction	Phản ứng chuỗi phiên mã ngược
SD	Standard Deviation	Độ lệch chuẩn
SD/DF	Dengue fever	Sốt dengue
SXHD/DHF	Dengue haemorrhagic fever	Sốt xuất huyết dengue
SOP	Standard operation procedure	Quy trình chuẩn
TAE	Tris- Acetate – EDTA	
VVSDTTU		Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương
VR		VR
YF	Yellow fever	Sốt vàng
WHO-TCYTTG	World Health Organization	Tổ chức Y tế Thế giới

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1.	Hình dạng bên ngoài của vi rút dengue	3
Hình 1.2.	Cấu trúc bên trong của vi rút dengue.....	3
Hình 1.3.	Sơ đồ bộ gen của vi rút Dengue	4
Hình 1.4.	Các khu vực có dịch SXHD trên thế giới	9
Hình 1.5.	Ranh giới các khu vực có nguy cơ lây nhiễm dengue	10
Hình 1.6.	Số mắc sốt xuất huyết dengue trên thế giới, 1955-2010	11
Hình 1.7.	Bản đồ phân bố ca mắc SXHD ở Đông Nam Á, 1998-2012	12
Hình 1.8.	Sự lưu hành các týp vi rút dengue tại Việt Nam 1991-2012.....	14
Hình 1.9.	Số mắc sốt xuất huyết dengue ở Việt Nam trên 100.000 dân	17
Hình 1.10.	Số mắc SXHD theo tháng của Việt Nam, 2014, 2015 và đường trung bình dịch giai đoạn 2010-2014.....	18
Hình 1.11.	Số mắc sốt SXHD/100.000 dân của 4 tỉnh ở Tây Nguyên, 2005-2014	21
Hình 1.12.	Số mắc SXHD/100.000 dân của tỉnh Đắk Lắk và khu vực Tây Nguyên, 2010-2016	22
Hình 1.13.	Số mắc SXHD theo tháng ở Tây Nguyên, 2005-2014	23
Hình 1.14.	Sự phân bố và phát tán của các týp VR dengue 1970	31
Hình 1.15.	Sự phân bố và phát tán của các týp vi rút dengue 2004	31
Hình 2.1.	Thiết kế nghiên cứu	38
Hình 2.2.	Kỹ thuật RT-PCR trong chẩn đoán SXHD của Lancioti	43
Hình 2.3.	Điện di sản phẩm PCR với mỗi đặc hiệu týp vi rút dengue	44
Hình 2.4.	Quy trình xây dựng cây di truyền phủ hệ các chủng VR dengue	48
Hình 3.1.	Sự phân bố theo tháng của các trường hợp SXHD.....	54
Hình 3.2.	Một số triệu chứng nhiễm vi rút trong ngày nhập viện liên quan đến týp VR của bệnh nhân SXHD, 2010–2016.....	61

Hình 3.3.	Biểu hiện cô đặc máu ở bệnh nhân SXHD qua một số xét nghiệm máu tại bệnh viện Đa khoa Đắk Lắk, 2010-2016.....	63
Hình 3.4.	Cây phát sinh loài dựa trên trình tự nucleotide một phần vùng gen C-PrM của vi rút dengue týp 1 ở Đắk Lắk, 2010–2016 và chủng tham khảo.....	69
Hình 3.5.	Cây phát sinh loài dựa trên trình tự nucleotide một phần vùng gen C-PrM của vi rút dengue týp 2 ở Đắk Lắk, 2010–2016 và chủng tham khảo.....	71
Hình 3.6.	Cây phát sinh loài dựa trên trình tự nucleotide một phần vùng gen C-PrM của vi rút dengue týp 3 ở Đắk Lắk, 2010–2016 và chủng tham khảo.....	73
Hình 3.7.	Cây phát sinh loài dựa trên trình tự nucleotide một phần vùng gen C-PrM của vi rút dengue týp 4 ở Đắk Lắk, 2010–2016 và chủng tham khảo.....	75
Hình 3.8.	Cây phát sinh loài dựa trên trình tự nucleotide một phần vùng gen C-PrM của 4 týp vi rút dengue ở Đắk Lắk, 2010–2016 và chủng tham khảo.....	77

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1.	Số mắc và tử vong do sốt xuất huyết dengue ở Việt Nam	16
Bảng 3.1.	Các trường hợp SXHD tại bệnh viện Đa khoa tỉnh Đắk Lắk, 2010-2016	52
Bảng 3.2.	Một số đặc điểm dịch tễ các trường hợp SXHD tại bệnh viện Đa khoa tỉnh Đắk Lắk, 2010-2016	53
Bảng 3.3.	Tiền sử phơi nhiễm vi rút dengue của các trường hợp SXHD tại bệnh viện Đa khoa tỉnh Đắk Lắk, 2015-2016.....	55
Bảng 3.4.	Mối liên quan về điều kiện sống của các trường hợp SXHD tại bệnh viện Đa khoa tỉnh Đắk Lắk, 2015-2016.....	56
Bảng 3.5.	Thực hành phòng chống muỗi trong số các trường hợp SXHD tại bệnh viện Đa khoa tỉnh ở Đắk Lắk, 2015-2016	57
Bảng 3.6.	Thực hành chung về phòng chống muỗi của các trường hợp SXHD tại bệnh viện Đa khoa tỉnh Đắk Lắk, 2015-2016.....	58
Bảng 3.7.	Thông tin chung về bệnh nhân SXHD tại bệnh viện Đa khoa tỉnh Đắk Lắk, 2010 -2016	59
Bảng 3.8.	Một số triệu chứng nhiễm trùng trong ngày nhập viện liên quan đến tít vi rút theo nhóm tuổi của bệnh nhân SXHD, 2010–2016.....	60
Bảng 3.9.	Triệu chứng xuất huyết liên quan đến tít vi rút dengue của bệnh nhân ngày nhập viện tại bệnh viện Đa khoa Đắk Lắk, 2010-2016	62
Bảng 3.10.	Biểu hiện mất nước qua xét nghiệm máu ở bệnh nhân SXHD theo nhóm tuổi tại bệnh viện Đa khoa Đắk Lắk, 2010-2016.....	64
Bảng 3.11.	Mức độ lâm sàng của bệnh nhân SXHD theo tít vi rút và nhóm tuổi tại bệnh viện Đa khoa tỉnh Đắk Lắk, 2010-2016	65

Bảng 3.12. Thời gian nằm viện và kết quả điều trị theo tít vi rút của bệnh nhân SXHD tại bệnh viện Đa khoa tỉnh Đắk Lắk, 2010-2016...	66
Bảng 3.13. Thông tin 37 chủng vi rút dengue từ bệnh nhân tại Đắk Lắk 2010-2016, có trình tự nucleotide một phần vùng gen C-PrM trong Genbank.....	67
Bảng 3.14. Độ tương đồng về trình tự nucleotide giữa các chủng vi rút dengue tít 1 ở Đắk Lắk, 2010-2016 với các chủng khác	70
Bảng 3.15. Độ tương đồng về trình tự nucleotide giữa các chủng vi rút dengue tít 2 ở Đắk Lắk, Tây Nguyên, 2010-2016 với các chủng khác	72
Bảng 3.16. Độ tương đồng về trình tự nucleotide giữa các chủng vi rút dengue tít 3 ở Đắk Lắk, Tây Nguyên, 2010-2016 với các chủng khác	74
Bảng 3.17. Độ tương đồng về trình tự nucleotide giữa các chủng vi rút dengue tít 4 ở Đắk Lắk, Tây Nguyên, 2010-2016 với các chủng khác	76

ĐẶT VẤN ĐỀ

Sốt xuất huyết dengue (SXHD) được ghi nhận là một trong những bệnh truyền nhiễm có tỷ lệ mắc và tử vong cao ở nhiều nước trên thế giới, trong đó có Việt Nam [1],[5],[10],[33],[53]. Vi rút (VR) dengue, tác nhân gây bệnh, thuộc loại VR Arbo do muỗi truyền. VR dengue có 4 týp huyết thanh, các týp VR dengue đều có khả năng gây bệnh, nhưng VR dengue týp 2 được xác định có liên quan đến tình trạng lâm sàng nặng hơn so với các týp VR dengue khác [51]. Cho đến nay, VR dengue được ghi nhận lưu hành trên 100 nước thuộc các khu vực có khí hậu nhiệt đới và cận nhiệt đới ở vùng Đông Nam Á và Tây Thái Bình Dương. Hàng năm có khoảng 2,5-3,0 tỷ người sống trong vùng lưu hành VR, có nguy cơ mắc bệnh và trở thành gánh nặng cho gia đình và xã hội [19],[52],[57].

Tại Việt Nam, số mắc và chết do SXHD gia tăng kể từ năm 1994 trở lại đây, tình hình SXHD ở Việt Nam có diễn biến phức tạp, bệnh đã và đang trở thành vấn đề y tế nghiêm trọng, trong đó, khu vực miền Nam “nóng nhất” cả nước về số mắc, chết [10],[13],[46]. Tuy nhiên, những khu vực khác như miền Bắc, miền Trung và Tây Nguyên số ca mắc SXHD cũng là một vấn đề y tế cần quan tâm [7],[8],[12],[22],[61]. Trên thực tế các ca bệnh theo chẩn đoán lâm sàng nghi ngờ SXHD ở Việt Nam gặp ở mọi lứa tuổi, ở miền Nam chủ yếu gặp ở trẻ em, còn ở miền Bắc và miền Trung chủ yếu gặp ở người lớn [3],[12],[14],[15]. Trong khoảng một thập kỷ gần đây tình hình SXHD ở các tỉnh thuộc khu vực Tây Nguyên đã nổi lên là một trong những vấn đề cần được quan tâm [5],[8],[22]. Trong số các trường hợp có chẩn đoán lâm sàng SXHD ở Tây Nguyên, tỷ lệ xác định dương tính trung bình trong mùa dịch xấp xỉ 31,16% (dao động trong khoảng 6,82% – 40,78%) bằng kỹ thuật MAC-ELISA trong các năm 1998-2004 [22]. Căn cứ vào cơ sở số liệu thống

kê về các bệnh truyền nhiễm của Bộ Y tế trong 10 năm gần đây và nghiên cứu xác định một số đặc điểm dịch tễ học của các trường hợp SXHD ở các tỉnh của Tây Nguyên, 2010-2014 cho thấy tỉnh Đắk Lắk là một trong số các tỉnh có tỷ lệ số mắc SXHD cao trong địa bàn Tây Nguyên đặc biệt là vụ dịch SXHD 2010, 2013 với số mắc rất cao tương ứng là 367,25 và 270,27 trên 100.000 dân, tỷ lệ chết/mắc trung bình lên tới 0,04 [5],[8].

Như vậy, yếu tố dịch tễ học nào góp phần làm bùng phát SXHD ở tỉnh Đắk Lắk trong 2010 và 2013, liệu trong những năm tiếp theo dịch SXHD có bùng phát ở tỉnh Đắk Lắk hay không? Liệu các tốp VR gây bệnh có những điểm gì khác biệt không? Đây là một vấn đề cần được quan tâm nghiên cứu để định hướng cho dự phòng bệnh được hiệu quả. Xuất phát từ thực tế trên chúng tôi tiến hành đề tài nghiên cứu: ***“Một số đặc điểm dịch tễ học, lâm sàng và sinh học phân tử của vi rút dengue ở bệnh nhân sốt xuất huyết dengue tại Bệnh viện Đa khoa Tỉnh Đắk Lắk, 2010–2016”***.

MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU CỦA ĐỀ TÀI:

1. Mô tả một số đặc điểm dịch tễ học sốt xuất huyết dengue và yếu tố liên quan ở bệnh nhân điều trị tại bệnh viện đa khoa tỉnh Đắk Lắk, 2010-2016.
2. Mô tả một số đặc điểm lâm sàng và mối liên quan với các tốp vi rút ở bệnh nhân sốt xuất huyết dengue tại bệnh viện đa khoa tỉnh Đắk Lắk, 2010-2016.
3. Xác định một số đặc điểm sinh học phân tử các tốp vi rút dengue lưu hành ở tỉnh Đắk Lắk, 2010-2016.

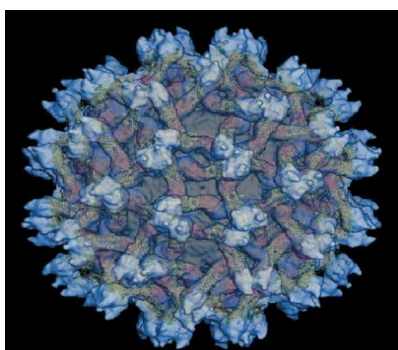
CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN

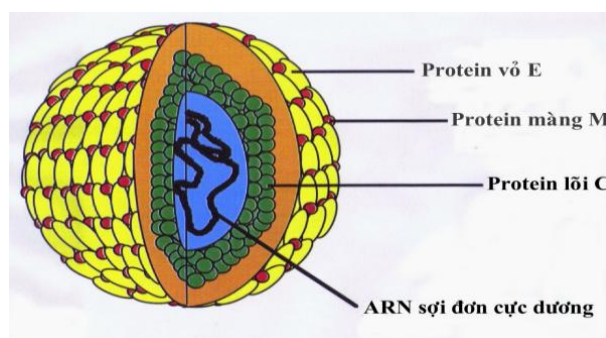
1.1. Dịch tễ học sốt xuất huyết dengue

1.1.1. Tác nhân gây bệnh

Bệnh sốt xuất huyết dengue (SXHD) là bệnh do muỗi *Aedes aegypti* và *Aedes albopictus* truyền. Tác nhân gây bệnh là VR dengue thuộc chi *Flavivirus*, họ *Flaviviridae*. VR dengue có 4 týp huyết thanh, trong mỗi týp VR dengue lại có nhiều genotýp khác nhau, trong đó các genotýp thuộc chu trình gây bệnh ở người thường là tác nhân gây ra những vụ dịch lớn, nghiêm trọng, còn các genotýp thuộc chu trình ở rừng rú được ít biết đến về dịch tễ học cũng như tác nhân gây bệnh [6],[58],[85].



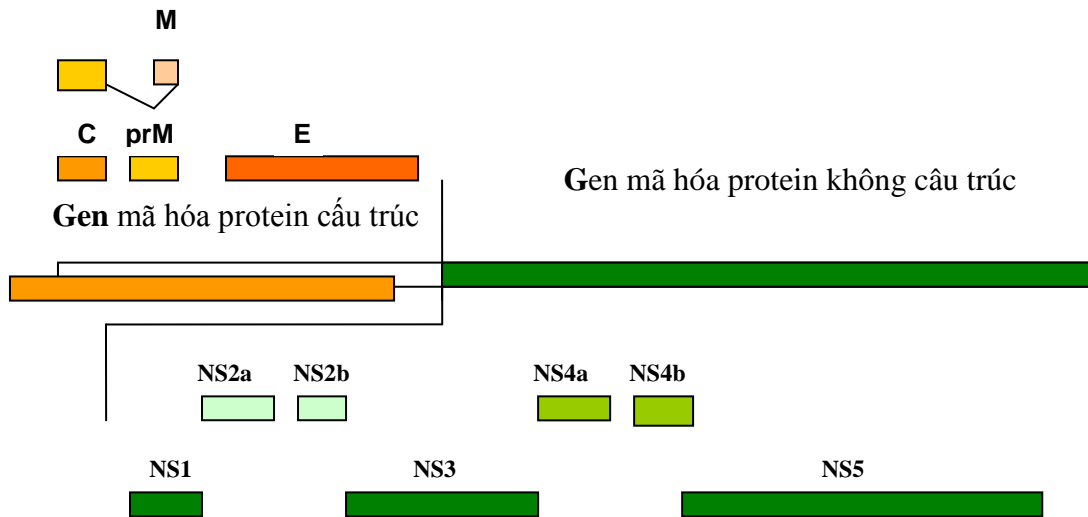
Hình 1.1. Hình dạng bên ngoài của vi rút dengue [6]



Hình 1.2. Cấu trúc bên trong của vi rút dengue [6]

VR dengue có hình cầu, đối xứng khối, đường kính 45nm-50nm, chứa ARN một sợi đơn dương có chiều dài khoảng 11Kb, mã hóa cho 3 loại protein cấu trúc, 7 loại protein phi cấu trúc và hai vùng không dịch mã UTR ở hai đầu. Các protein cấu trúc của VR dengue bao gồm: Protein C (protein lõi - Capsid), protein M (protein màng-membrance) và protein E (protein envelop -

vỏ bao), các protein này đóng vai trò quan trọng trong quá trình nhân lên và quyết định độc lực của VR. Các protein phi cấu trúc bao gồm: NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B và NS5; chúng tham gia vào quá trình sao chép ARN và nhân lên của VR dengue [6],[52],[92].



Hình 1.3. Sơ đồ bộ gen của vi rút Dengue [6]

VR dengue có kháng nguyên kết hợp bổ thể, kháng nguyên trung hòa và kháng nguyên ngăn ngưng kết hồng cầu. Dựa vào sự khác biệt giữa các điểm quyết định kháng nguyên, người ta chia VR dengue ra làm 4 týp VR khác nhau được ký hiệu DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4 [2,66,91]. Dựa vào trình tự nucleotid vùng gen E, NS1, C-prM, ORFs..., hoặc toàn bộ genome VR, để xác định các genotýp trong từng týp VR dengue [34], [64], [72], [77], [97], [101], [113].

1.1.2. Ổ chứa vi rút trong tự nhiên, nguồn truyền nhiễm

Có ba loại ổ chứa tự nhiên của VR dengue là người, khỉ và muỗi *Aedes*. VR dengue có chu trình lưu hành ở người và động vật ở rừng rú. Nhiều thí nghiệm đã chứng minh các loại khỉ (vượn, hắc tinh tinh, macaques) có mắc

dengue trong giai đoạn VR huyết với hiệu giá đủ cao để gây nhiễm cho muỗi. Khi cũng mắc bệnh như người nhưng mức độ VR huyết thường thấp và triệu chứng thường rất nhẹ. Chỉ có người nhiễm VR dengue là có triệu chứng lâm sàng, từ nhiễm trùng thể ẩn tới xuất huyết nặng, sốc và tử vong, ngược lại loài khi thì đặc biệt thích ứng với VR dengue và khi nhiễm VR không có biểu hiện lâm sàng. VR dengue không gây bệnh cho các động vật có xương sống khác, ngay cả với chuột bạch ở vẫn thường được dùng để phân lập phần lớn các Arbovirus. Chuột ở không có biểu hiện bệnh nếu các chủng VR này chưa được tiêm truyền thích ứng trên chuột ở. Do vậy, chỉ có muỗi *Aedes* là ổ chứa tự nhiên của VR dengue [52],[87],[88]. Người bệnh trong giai đoạn nhiễm VR huyết cũng là ổ chứa chủ yếu của bệnh SXHD trong chu trình “người–*Aedes aegypti*” ở khu vực đông dân cư. Trong ổ dịch SXHD cứ một trường hợp bệnh điển hình có hàng chục trường hợp mang VR không có triệu chứng. Ở những khu vực dân cư thưa thớt như rừng nhiệt đới, có những bằng chứng cho thấy khi, vượn, đười ươi cũng có thể là nguồn truyền nhiễm VR khi xác định được kháng thể kháng VR dengue ở những động vật này mặc dù với hiệu giá thấp [6],[33],[37],[42],[99].

1.1.3. Đường lây

SXHD lây truyền qua véc tơ truyền bệnh là *Aedes aegypti* và *Aedes albopictus* trong đó *Aedes aegypti* đóng vai trò chủ yếu. VR dengue được truyền từ muỗi nhiễm VR sang người qua vết muỗi đốt [23],[29],[80].

1.1.4. Khởi cảm thụ

Tất cả mọi người, kể cả những người đã mắc SXHD, đều có thể nhiễm VR dengue và có thể tái mắc bệnh. Khi một cá thể nhiễm VR dengue lần đầu tiên, bệnh thường không có triệu chứng hoặc ở thể nhẹ. Các lần nhiễm tiếp theo bệnh thường nặng hơn. Vì vậy, hình ảnh điển hình ở những vùng dịch

lưu hành thường xuyên là thường gặp thể nhẹ ở trẻ nhỏ (dưới 15 tuổi) và gặp thể nặng ở trẻ lớn và người lớn [12],[15],[28],[63],[89].

1.1.5. Yếu tố liên quan

Các yếu tố ảnh hưởng đến dịch tễ học SXHD bao gồm: Môi trường, thời tiết, sự tương tác giữa vật chủ-nguồn bệnh, đặc điểm miễn dịch học dân cư, thói quen sinh hoạt của người dân... Thời tiết ảnh hưởng trực tiếp đến đặc điểm sự đa dạng, phân bố và mật độ của véc tơ truyền bệnh là yếu tố quyết định các loại dịch bệnh do véc tơ truyền [3],[11],[23],[58],[105].

Các yếu tố khác như tít VR dengue gây bệnh (DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4), giới tính, chủng tộc, thể trạng và dinh dưỡng của trẻ, bệnh mạn tính,... cũng có thể ảnh hưởng tới tính cảm nhiễm với VR dengue và mức độ nặng của bệnh SXHD [33],[51],[53],[55],[111].

1.1.6. Véc tơ truyền bệnh

Muỗi *Aedes aegypti* và *Aedes albopictus* từ lâu đã được biết đến với vai trò véc tơ truyền bệnh chủ yếu ở hầu hết các khu vực VR dengue lưu hành. *Aedes albopictus* ít có vai trò truyền bệnh do ít đốt người và có thể sống ngoài thiên nhiên, rừng núi. Tuy nhiên, trong những năm gần đây, vai trò gây bệnh của *Aedes albopictus* cũng đã được ghi nhận ở một số nước với kết quả phân lập được VR từ loài muỗi này [58],[80].

Aedes aegypti có nguồn gốc từ châu Phi, theo thời gian đã lan rộng ra hầu hết các khu vực có khí hậu nhiệt đới và cận nhiệt đới [33]. Loài muỗi này ưa thích đốt hút máu người, đốt ban ngày, thường vào buổi sáng sớm và chiều tà, có thể đốt nhiều lần trong ngày nếu chưa no máu. Muỗi trưởng thành thường trú đậu ở các góc tối trong nhà, thích đẻ trứng ở những vật dụng chứa nước trong khu dân cư bao gồm cả nơi chứa nước sinh hoạt, nước đọng ở các vật dụng xung quanh nhà, phát triển mạnh vào mùa mưa, khi nhiệt độ trung bình hàng tháng trên 20°C.

Sau khi hút máu bệnh nhân nhiễm VRdengue, muỗi cái đã có khả năng truyền bệnh ngay sau khi nó hút máu người lành khác [6],[17],[58].

Aedes aegypti đẻ trứng ở các vũng nước mưa, các đồ vật có chứa nước đọng nước. Quá trình đô thị hóa ồ ạt dẫn đến hình thành những hồ nước, vũng nước nhân tạo là nơi cho muỗi đẻ trứng, nên dịch SXHD có xu hướng bùng phát mạnh ở các đô thị đặc biệt là những khu vực đang xây dựng [44].

1.1.7. Phòng bệnh

Cho đến thời điểm này, việc sử dụng vắc xin phòng bệnh tại cộng đồng vẫn chưa được sử dụng rộng rãi, nên biện pháp phòng bệnh SXHD hiện nay chủ yếu là phòng bệnh không đặc hiệu gồm có kiểm soát véc tơ và phòng tránh muỗi đốt [8],[43],[109].

Biện pháp kiểm soát véc tơ truyền bệnh hiện nay chủ yếu là tiêu diệt véc tơ bằng một số loại hóa chất diệt muỗi hoặc sử dụng một số loại tác nhân sinh học để diệt muỗi, ấu trùng hoặc làm giảm tuổi thọ của muỗi truyền bệnh SXHD; Việc phòng tránh muỗi đốt bằng các biện pháp cơ học như xua đuổi muỗi, nằm màn tránh muỗi cũng được ứng dụng. Trong số các biện pháp kiểm soát véc tơ truyền SXHD hiện nay, hóa chất được sử dụng sớm nhất, rộng rãi nhất và cũng hiệu quả nhất, nhưng việc sử dụng hóa chất rộng rãi và thiếu kiểm soát có thể dẫn đến hiện tượng muỗi kháng hóa chất, ngoài ra có nguy cơ gây ô nhiễm môi trường [7],[17],[59],[108],[110]. Do vậy, xu hướng hiện nay là nghiên cứu sử dụng tác nhân sinh học để khống chế sự phát triển của muỗi trong tự nhiên. Ví dụ ở một số nước như Úc và Brazil đã sử dụng *Aedes aegypti* mang Wobachia để ức chế sự phát triển của VR dengue nhằm lấn át và thay thế quần thể muỗi tự nhiên mang tác nhân gây bệnh [59],[104]. Tuy nhiên, việc thay thế *Aedes aegypti* tự nhiên bằng quần thể muỗi biến đổi gen có thể gây ra những thay đổi sinh thái tự nhiên một cách tiềm tàng và điều này cần phải được đánh giá trước khi mở rộng quy mô sử dụng. SXHD hiện

đang được coi là bệnh truyền nhiễm qua muỗi có tốc độ lây truyền nhanh nhất, đây là bệnh không có thuốc điều trị đặc hiệu, kiểm soát véc tơ cũng chỉ làm giảm tốc độ lây truyền của bệnh. Biện pháp sử dụng vắc xin một cách an toàn, hiệu quả đang là mối quan tâm của cộng đồng nhằm phòng bệnh và giảm nguy cơ xảy ra dịch [83],[90]. Các loại vắc xin phòng SXHD được phát triển bao gồm: (1) Vắc xin sống giảm độc lực; (2) Vắc xin bất hoạt toàn VR; (3) Vắc xin tiểu đơn vị tái tổ hợp; (4) Vắc xin ADN.

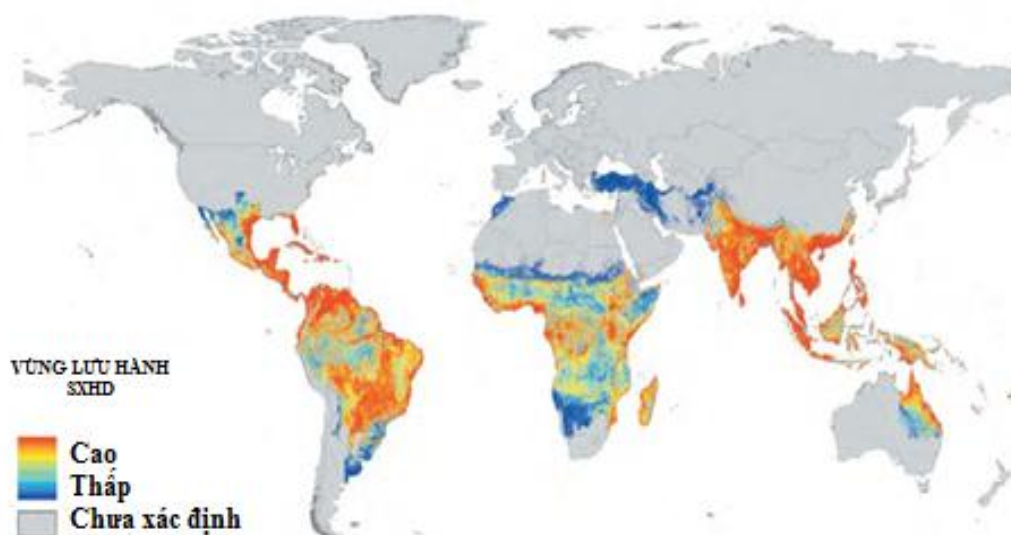
Trong đó vắc xin ADN là loại vắc xin sử dụng véc tơ tái tổ hợp biểu hiện kháng nguyên VR dengue trên các giá thể là VR đậu mùa hoặc adeno. Loại vắc xin này có nhiều lợi thế so với vắc xin truyền thống như sản xuất dễ dàng hơn, có khả năng ngăn chặn quá trình nhân lên của VR, chống lại nhiều týp VR dengue chỉ với một mũi tiêm [93].

1.2. Đặc điểm dịch tễ học sốt xuất huyết dengue trên thế giới

1.2.1. Lịch sử xuất hiện và lan truyền sốt xuất huyết dengue

Từ những năm 990 sau công nguyên, Trung Quốc đã ghi nhận những trường hợp mắc bệnh với những triệu chứng giống SXHD, bệnh được nhận biết một cách rõ ràng hơn từ thế kỷ 17, xảy ở chủ yếu ở các vùng khí hậu nhiệt đới, cận nhiệt đới. Đầu tiên, bệnh diễn ra rải rác rồi dần dần tạo ra các vụ dịch từ nhỏ đến lớn và lan rộng ra nhiều vùng địa lý khác trên thế giới. Dịch SXHD đầu tiên được ghi lại vào năm 1635 ở Tây Ấn Độ. Tiếp đến SXHD được ghi nhận từ 1778-1780 tại Philaden (Hoa Kỳ), sau đó lan rộng ra vùng biển Caribe. Từ thế 18, 19 và 20, đã có nhiều vụ dịch SXHD được ghi nhận ở một số vùng địa lý có khí hậu nhiệt đới và ôn đới như tại Úc vào năm 1897, tại Hy Lạp năm 1928, tại Philipine, Thái Lan vào những năm 1950, tại Ấn Độ 1956. Từ năm 1979 đến 1980, SXHD lan rộng sang vùng nam Thái Bình Dương, Bắc Queensland... Trung Quốc, Lào, Campuchia và Thái Lan là những quốc gia ghi nhận hàng chục nghìn ca mắc SXHD/năm. Các vụ dịch SXHD lớn chủ yếu được ghi nhận ở Châu Mỹ và Châu Á [33],[51],[53],[81].

Trong số các quốc gia châu Á, Nhật Bản là nước không có sự lưu hành của VR dengue ngoại trừ một số trường hợp bị SXHD được ghi nhận ở Nhật Bản từ những người trở về từ vùng có lưu hành VR dengue được khẳng định bằng kết quả phân lập được các chủng VR dengue týp 1 trong những năm 1944-2011 [87],[88],[95]. Nhưng khoảng 70 năm kể từ sau chiến tranh thế giới lần II, các trường hợp SXHD là những người dân sống ở Tokyo, Nhật Bản đã được ghi nhận và được xác định là do muỗi bản địa truyền với minh chứng về các chủng VR dengue được phân lập từ muỗi *Aedes albopictus* bắt ở một số công viên của Tokyo, 2014 [80]. Như vậy dịch SXHD đã lan rộng đến cả những vùng mới và có chiều hướng gia tăng ở những vùng đã có sự lưu hành của VR dengue. Lý do cho sự lan rộng và phát tán VR dengue ở châu Á được cho là có thể do sự gia tăng về dân số nhanh, di cư, đô thị hóa và giao thông... Ngoài ra, do điều kiện về sinh thái, chu trình lây truyền SXHD ở châu Á xảy ra quanh năm với đỉnh cao của dịch thường được ghi nhận trong mùa mưa [105].



Hình 1.4. Các khu vực có dịch SXHD trên thế giới [110]

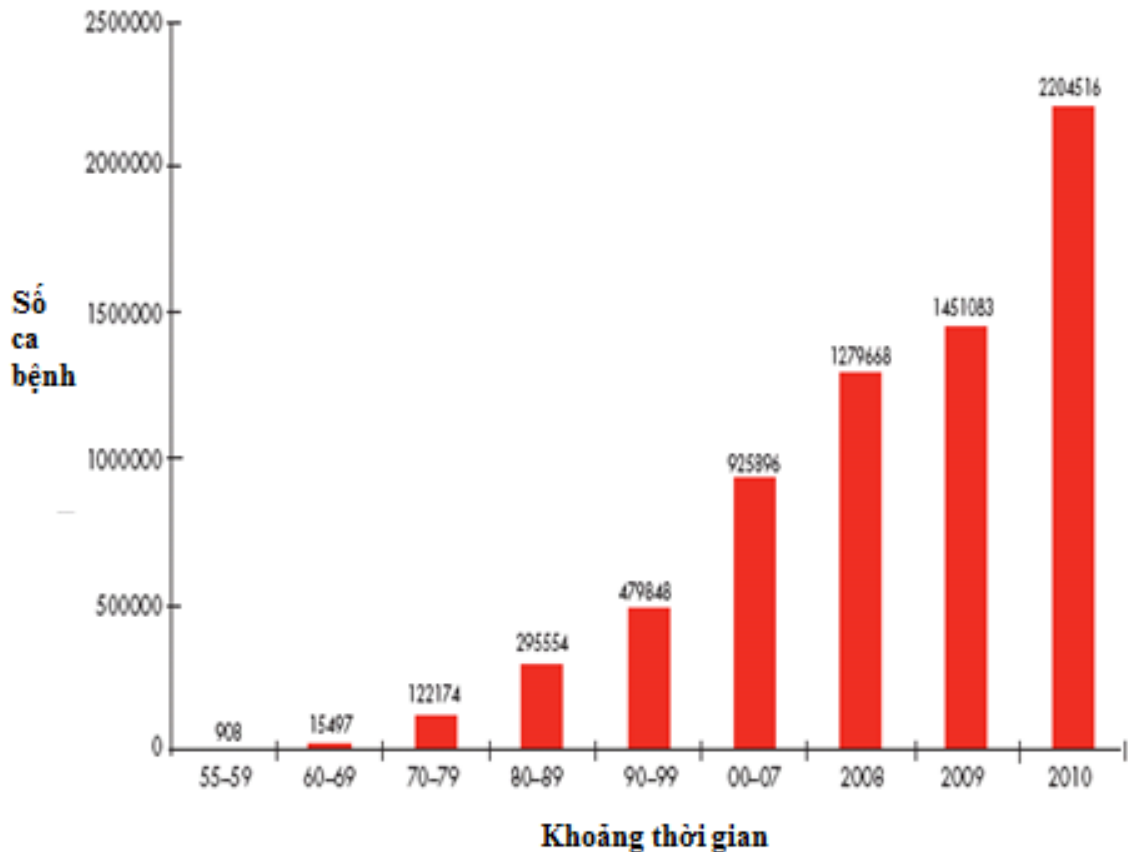
SXHD có tốc độ lây lan rất nhanh, các diện tích vùng có dịch tăng lên nhanh chóng đồng thời số ca bệnh nặng cũng xuất hiện ngày càng nhiều. Đầu tiên, dịch xảy ra chủ yếu ở các khu vực mật độ dân số cao: Các thành phố hoặc ven đô, dần dần, dịch xuất hiện cả ở vùng thưa người như nông thôn, miền núi như ở một số nước ở Đông Nam Á. Vào những năm 1970 chỉ có 9 quốc gia mắc SXHD thì đến nay dịch đã có mặt ở 128 quốc gia [105], SXHD đã xuất hiện ở 5 trong 6 châu lục, trừ châu Âu; Ca bệnh được ghi nhận chủ yếu tại các khu vực có khí hậu nhiệt đới và cận nhiệt đới, nơi có điều kiện tự nhiên phù hợp để muỗi phát triển. Trong thời gian gần đây, đã ghi nhận một số trường hợp SXHD ở châu Âu, nhưng đây là những người đã nhiễm VR dengue từ các nước khác và di chuyển đến [111].



Hình 1.5. Ranh giới các khu vực có nguy cơ lây nhiễm dengue [109]

Theo thống kê của WHO, hàng năm có khoảng hàng trăm triệu trường hợp SXHD với khoảng 50% dân số thế giới đang sống trong vùng lưu hành VR dengue. Trong vòng 50 năm trở lại đây, các ca bệnh SXHD nặng đã tăng

lên gấp 30 lần, tỷ lệ tử vong do SXHD trên thế giới dao động từ 1% đến 10% tùy theo điều kiện chăm sóc y tế [107],[110],[111].



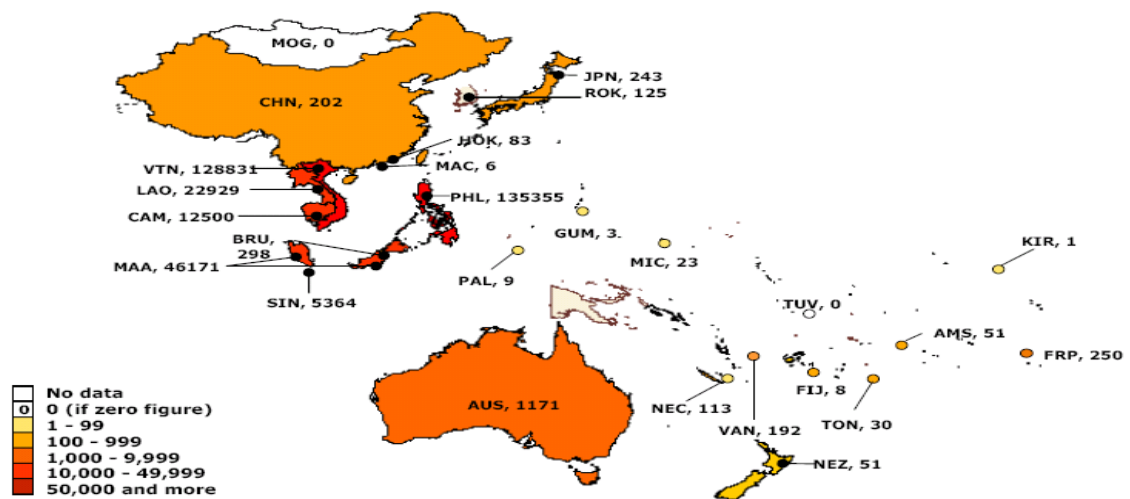
Hình 1.6. Số mắc sốt xuất huyết dengue trên thế giới, 1955-2010 [110]

Tại châu Mỹ, dịch lưu hành chủ yếu tại Caribe và Trung, Nam Mỹ. Tác nhân gây bệnh được xác định do cả 4 týp VR dengue. Khu vực Tây Nam Brazil là nơi có nhiều ca tử vong nhất và cũng là nơi có tỷ lệ mắc cao, trong vụ dịch SXHD lớn được ghi nhận ở Brazil 2015, số ca tử vong do SXHD lên tới con số kỷ lục là 692 trường hợp [44],[68],[103].

Ở châu Phi, có xuất hiện các ca bệnh SXHD tại khu vực này, nhưng số liệu về giám sát ca bệnh và tử vong ạn nghèo nàn, phần lớn ca bệnh được ghi nhận dựa trên biểu hiện lâm sàng, không có sự khẳng định của phòng thí nghiệm nên có thể nhầm với do nhiễm VR chikungunya [49],[109],[110].

Hiện nay, SXHD là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong cũng như phải nhập viện cho trẻ em ở khu vực Châu Á do điều kiện về sinh thái thuận lợi cho sự phát triển của muỗi truyền bệnh. Chu trình lây truyền SXHD ở châu Á xảy ra quanh năm với đỉnh cao của dịch thường được ghi nhận trong mùa mưa nên sự lan rộng và phát tán VRdengue ở châu Á mạnh hơn các châu lục khác [105].

Năm 1998, vụ dịch SXHD lớn toàn cầu đã xảy ra với 1,3 triệu ca bệnh và 3.442 ca tử vong, riêng Nam Á đã ghi nhận 218,895 ca bệnh và 2.075 trường hợp tử vong. Đặc biệt, khu vực Đông Nam Á, dịch SXHD bùng phát mạnh với 25.000-75.000 ca mắc, 60-120 trường hợp tử vong hàng năm [105].



Hình 1.7. Bản đồ phân bố ca mắc SXHD ở Đông Nam Á, 1998-2012 [111]

Đối với châu Âu, rất nhiều năm chỉ có một vài ca SXHD được ghi nhận, chủ yếu là những ca bệnh xâm nhập từ bên ngoài. Tuy nhiên, sự có mặt của *Aedes aegypti* và *Aedes albopictus* đã làm cho SXHD trở thành bệnh lưu hành địa phương là một vấn đề về thời gian như ở Nhật Bản [80],[107],[111].

1.2.2. Khôì cảm thụ

Ở những vùng lưu hành VR, các trường hợp bị SXHD được ghi nhận ở tất cả các nhóm tuổi, nhưng trẻ em vẫn là nhóm bị ảnh hưởng của bệnh. Trong những thời điểm nhất định, tùy từng nước, đối tượng cảm nhiễm được ghi nhận cũng khác nhau, như ở Brazil, người lớn là đối tượng chủ yếu mắc SXHD (2005), trong vụ dịch SXHD 2007, có trên 50% số ca bệnh được ghi nhận ở trẻ em <15 tuổi, nhưng trong vụ dịch SXHD 2008, phần lớn ca bệnh SXHD là ở trẻ em <10 tuổi và trong vụ dịch SXHD ở Brazil 2015, trẻ em vẫn là đối tượng mắc bệnh chủ yếu, tương tự Thái Lan, Ấn Độ cũng như một số nước khác, nơi lưu hành VR dengue đang lưu hành [107],[109],[111]. Đối với các nước, nơi không có VR dengue lưu hành, các trường hợp nhiễm bệnh chủ yếu do lây nhiễm trong quá trình đi du lịch trở về và thường gặp chủ yếu ở người lớn đi du lịch qua các vùng lưu hành VR [95],[96].

1.2.3. Mùa dịch, yếu tố liên quan

Trước đây, SXHD xảy ra thường có tính chu kỳ 10-30 năm mới có một vụ dịch lớn và liên quan với mùa mưa, là điều kiện sinh thái thích hợp cho muỗi truyền bệnh phát triển. Trong những thập kỷ gần đây, dịch SXHD gần như không có tính chu kỳ. Ở Singapore, mùa dịch thường được ghi nhận với tần suất ghi nhận nhiều ca bệnh từ tháng 3 đến tháng 5 trong các năm 2013-2014. Còn ở Brazil, có sự bùng phát dịch SXHD ở quốc gia này với số mắc trong năm 2015 tăng 234% và số tử vong tăng 45% so với vụ dịch SXHD năm 2014 [44].

1.2.4. Véc tơ truyền bệnh

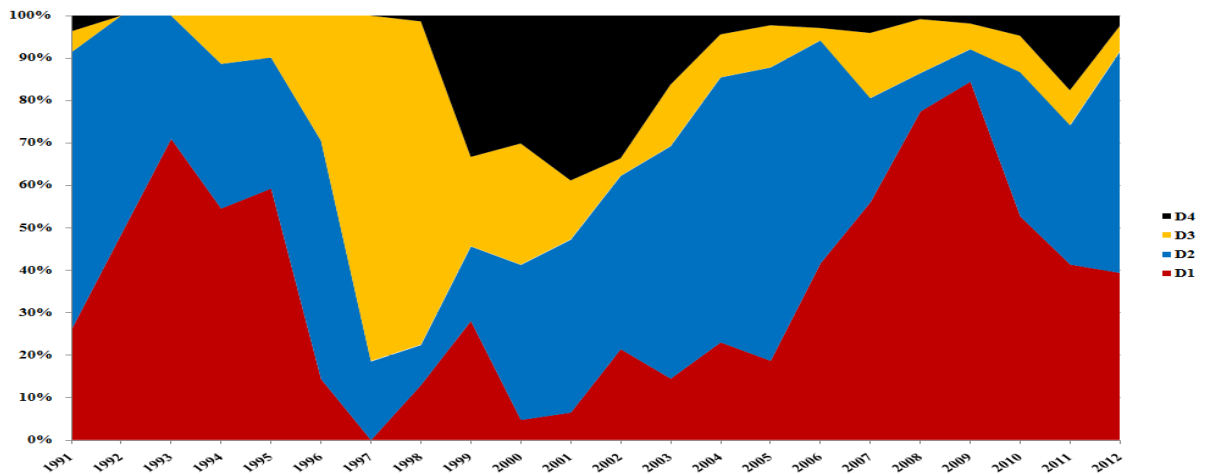
Hai loài muỗi *Aedes aegypti* và *Aedes albopictus* được ghi nhận là véc tơ chính truyền SXHD trên thế giới với những kết quả phân lập hoặc phát hiện được vật liệu di truyền của VR dengue từ hai loài muỗi này bắt tại các ổ dịch SXHD [29],[58],[80].

1.2.5. Dự phòng bệnh

Sử dụng các biện pháp kiểm soát muỗi truyền bệnh bằng hóa chất hoặc tác nhân sinh học vẫn là biện pháp dự phòng bệnh đang phổ biến ở nhiều nước như Brazil, Úc... [104]. Với những thành công bước đầu của phát triển vắc xin dengue dự phòng được thử nghiệm lâm sàng qua 3 giai đoạn đạt yêu cầu, Brazil cũng là nước đi tiên phong trong việc sử dụng vắc xin dengue để dự phòng sau vụ dịch 2015, là tiền đề để có thể tiến tới không chế SXHD một cách bền vững nếu việc sử dụng vắc xin dự phòng dengue có hiệu quả [103].

1.3. Đặc điểm dịch tễ học sốt xuất huyết dengue tại Việt Nam

1.3.1. Tác nhân gây bệnh



Hình 1.8. Sự lưu hành các týp vi rút dengue tại Việt Nam 1991-2012

(Nguồn: Chương trình phòng chống SXHD quốc gia)

Trước những năm 1970, giám sát VR học cho thấy, chỉ có đơn lẻ một týp VR dengue gây dịch, nhưng trong những thập kỷ gần đây, trong một vụ dịch SXHD có thể có từ 2 đến 4 týp VR dengue cùng đồng lưu hành và gây bệnh, nhưng với sự nổi trội của từng týp VR dengue có khác nhau trong năm. Ví dụ như trong vụ dịch SXHD 1998, là sự nổi trội của týp VR dengue 3, hoặc trong vụ dịch SXHD 2010, là sự nổi trội của týp VR dengue 4 [30],[31],[32].

1.3.2. Tình hình sốt xuất huyết dengue ở Việt Nam

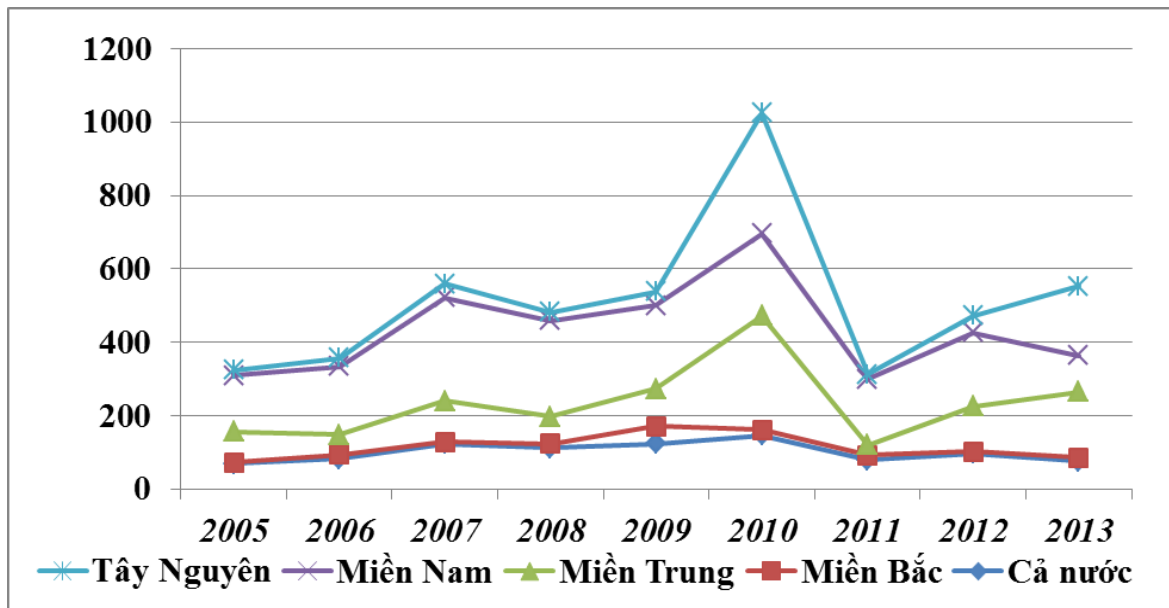
Từ năm 1913, Gaide đã thông báo về ca bệnh dengue cổ điển ở miền Bắc và miền Trung, tiếp đó vụ dịch SXHD đầu tiên được ghi nhận ở miền Bắc Việt Nam vào mùa hè năm 1958. Đến năm 1969, dịch SXHD đã xảy ra ở 19 tỉnh thành của miền Bắc. Còn ở miền Nam, dịch SXHD được ghi nhận vào năm 1960 và ngày càng có xu hướng gia tăng, đặc biệt tại các tỉnh đồng bằng Sông Cửu Long. Hiện nay, SXHD xảy ra quanh năm, ở các tỉnh đồng bằng sông Cửu Long, đồng bằng Bắc bộ và vùng ven biển miền Trung [9],[10].

Mức độ lan rộng của dịch SXHD tùy thuộc vào sự phát triển giao thông, sự giao lưu của dân cư giữa các vùng/miền. Về địa danh, dịch phân bố rộng rãi ở các vùng: Châu thổ sông Hồng, sông Cửu Long, miền duyên hải miền Trung và những ca bệnh SXHD cũng đã xuất hiện ở những vùng địa lý mới mà trước đây SXHD chưa được ghi nhận. Thông thường, SXHD được ghi nhận ở các vùng đô thị, sau đó lan ra vùng nông thôn rồi khu vực miền núi, cao nguyên như huyện Hương Khê, tỉnh Hà Tĩnh năm 2010, khu du lịch như thành phố Hạ Long, tỉnh Quảng Ninh năm 2011, một số tỉnh biên giới phía Bắc. Năm 2009, dịch SXHD bùng phát mạnh ở huyện đảo Cát Bà, cũng là khu du lịch, với tỷ lệ mắc 14,8/100.000 dân [5],[7],[13].

Tại Miền nam, giai đoạn 2004-2007, số mắc SXHD cao hơn đường chuẩn trung bình dịch 5 năm trước đó (2000-2004). Từ năm 2008 số mắc SXHD vẫn duy trì ở mức cao, đặc biệt năm 2010 dịch SXHD tiếp tục gia tăng và bùng phát ở nhiều vùng; Cả nước có 128.831 trường hợp mắc (tăng 22%), 109 trường hợp tử vong (tăng 25,3%) so với năm 2009 [95]. Giai đoạn 2009-2013, Miền Nam có tỷ lệ tử vong cao nhất, chiếm 68,6% các trường hợp trên cả nước. Ước tính, Việt Nam có khoảng 70 triệu người đang sống trong vùng có lưu hành VR dengue [1],[5],[45].

Bảng 1.1. Số mắc và tử vong do sốt xuất huyết dengue ở Việt Nam
(Nguồn: Chương trình phòng chống SXHD quốc gia)

Năm	Số ca mắc SXHD	Số tử vong do SXHD
1956-1980	208.590	3780
1981-1985	294.112	3334
1986	46.266	511
1987	354.517	1566
1988	85.160	826
1989	40.205	289
1990	54.767	246
1991	111.817	445
1992-1996	316.997	446
1997	108.000	245
1998	143.179	313
2006	68.532	53
2007	104.393	88
2008	96.451	97
2009	105.370	87
2010	128.831	109
2011	79.080	61
2012	96.980	77
2013	74.780	42
2014	32.049	20
2015	94.335	62



Hình 1.9. Số mắc sốt xuất huyết dengue ở Việt Nam trên 100.000 dân
(Nguồn: Chương trình phòng chống SXHD quốc gia)

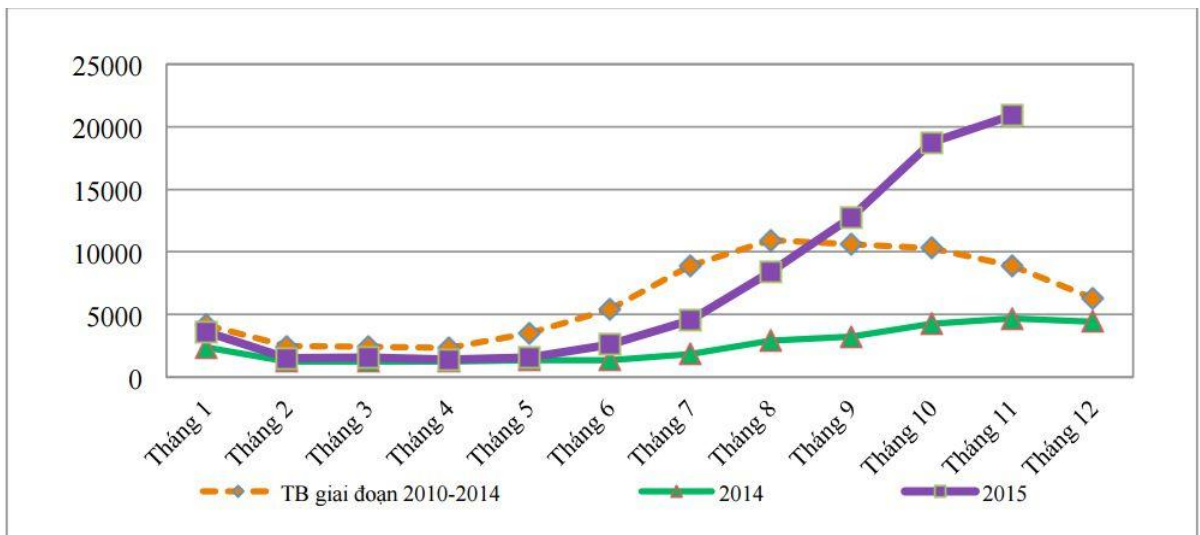
Trước đây, số ca bệnh SXHD được báo cáo chủ yếu ở các tỉnh miền Nam, miền Trung, nhưng theo số liệu thống kê về các bệnh truyền nhiễm của Bộ Y tế trong 10 năm gần đây (2005-2013), cho thấy tỷ lệ số mắc SXHD trên 100.000 dân ở Tây Nguyên cao nhất nước, tỉnh Đắk Lắk là một trong số các tỉnh có tỷ lệ mắc SXHD cao trong địa bàn Tây Nguyên [1],[5],[8],[13],[22].

1.3.3. Khởi cảm thụ

Về lứa tuổi cảm thụ, tại Việt Nam các ca bệnh SXHD lâm sàng được ghi nhận ở mọi lứa tuổi nhưng tập trung chủ yếu là ở người lớn ở khu vực miền Bắc và trẻ em ở khu vực miền Nam [1],[5],[13]. Ở một số địa phương như Hải Phòng, những vụ dịch của những năm 1969 chủ yếu xảy ra ở trẻ em, nhưng tỷ lệ người lớn mắc bệnh đã có xu hướng tăng lên, còn ở miền Nam, trẻ em dưới 15 tuổi là đối tượng bị SXHD nhiều nhất [9].

1.3.4. Mùa dịch

Do sự khác biệt về đặc điểm địa lý, khí hậu mà thời điểm xảy ra dịch giữa các vùng/miền tại Việt Nam cũng khác nhau. Miền Nam và miền Trung bệnh xuất hiện quanh năm, miền Bắc và Tây Nguyên bệnh thường xảy ra từ tháng 4 đến tháng 11; Còn từ tháng 12 đến tháng 3 hàng năm, miền Bắc ít xuất hiện bệnh do thời tiết lạnh, ít mưa, không thích hợp cho sự sinh sản và hoạt động của muỗi *Aedes aegypti*. Về thời điểm xảy ra dịch lớn, các ca mắc SXHD thường được ghi nhận từ tháng 8-11, với đỉnh dịch là tháng 10, sau đó giảm dần; Dịch SXHD thường xảy ra vào mùa mưa ở miền Nam, là thời điểm thích hợp cho muỗi truyền bệnh phát triển nghiên cứu dịch tễ học SXHD ở Bình Thuận 2001-2005, xác định ca bệnh chủ yếu ghi nhận trong mùa mưa từ tháng 5 đến tháng 10; Ở miền Bắc, dịch SXHD thường được ghi nhận trong các tháng 7, 8, 9 và 10 [10],[22],[61].



Hình 1.10. Số mắc SXHD theo tháng của Việt Nam, 2014, 2015 và đường trung bình dịch giai đoạn 2010-2014
(Nguồn: Chương trình phòng chống SXHD quốc gia)

Trong những năm gần đây, dịch SXHD diễn biến khác thường, số mắc rất cao được ghi nhận vào các tháng cuối năm trong khi thông thường dịch xuất hiện nhiều nhất vào các tháng 7, 8, 9 và 10. Theo đường trung bình dịch 2010-2014 cho thấy trong năm 2015, số mắc tăng 11,5% so với trung bình giai đoạn 2010-2014 và chủ yếu được ghi nhận vào các tháng 10, 11 và 12, trong đó có 62 trường hợp tử vong [5]. Năm 2015 và đầu năm 2016 số ca mắc SXHD gia tăng ở nhiều nơi trong cả nước và gần như không theo những quy luật về bệnh dịch như trước đây [13].

1.3.5. Véc tơ truyền bệnh

Mặc dù véc tơ truyền bệnh SXHD gồm *Aedes aegypti* và *Aedes albopictus*, tại Việt Nam véc tơ chính được xác định là *Aedes aegypti*, muỗi truyền bệnh thường hoạt động chủ yếu sau khi mặt trời mọc hai giờ và vài giờ trước khi mặt trời lặn. Chỉ số véc tơ tăng lên vào các tháng 7, 8, 9. Trước đây, véc tơ truyền bệnh SXHD được xác định chủ yếu là *Aedes aegypti*, rất ít ổ dịch phát hiện có *Aedes albopictus* và nếu có mật độ loài muỗi này cũng rất thấp. Nhưng trong những năm gần đây, tỷ lệ muỗi *Aedes Albopictus* xuất hiện tại vùng núi phía Bắc rất cao, nhưng cho đến nay chưa có công bố nào phát hiện được VR dengue từ *Aedes albopictus* ở Việt Nam [7],[17],[29].

1.3.6. Phòng bệnh

Hiện nay dự phòng bệnh SXHD chủ yếu bằng các biện pháp kiểm soát véc tơ truyền bệnh bằng hóa chất để diệt muỗi trưởng thành, diệt bọ gậy, vệ sinh môi trường khi chưa có vắc xin dự phòng; Việc sử dụng các hóa chất diệt côn trùng để tiêu diệt quần thể muỗi mang mầm bệnh sẽ tiềm ẩn nguy cơ muỗi kháng hóa chất và có thể gây nguy cơ ô nhiễm môi trường. Xu hướng sử dụng tác nhân sinh học có khả năng khống chế sự phát triển của muỗi hoặc VR dengue trong cơ thể muỗi đã được một số nhà khoa học Việt Nam hướng tới với việc sử dụng tác nhân sinh học tác nhân sinh học *Wobachia* để phòng

chống SXHD, khi vắc xin dự phòng dengue chưa được sử dụng rộng rãi ở những vùng lưu hành dịch [56],[59],[103],[104].

1.3.7. Một số đặc điểm về sốt xuất huyết dengue ở khu vực Tây Nguyên

1.3.7.1. Một số thông tin về Tây Nguyên

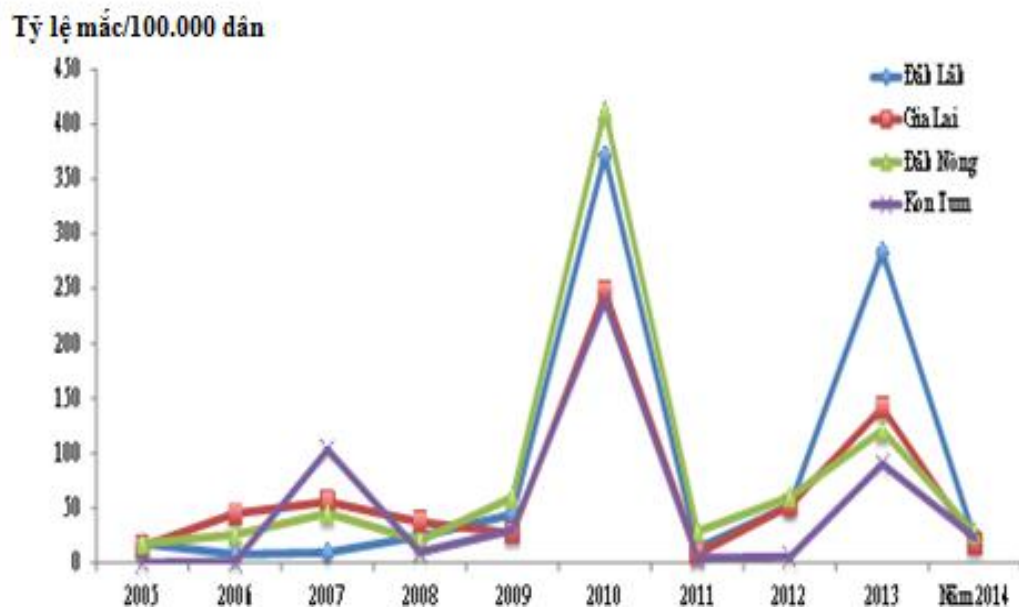
Về đặc điểm địa lý tự nhiên, Tây Nguyên là vùng núi cao rộng lớn của Trung Bộ, thuộc sườn phía tây của dãy Trường Sơn gồm các tỉnh Kon Tum, Gia Lai, Đắk Lắk, Đắk Nông. Vị trí địa lý: Từ khoảng 11°44' đến 15°26' vĩ độ Bắc; Khoảng 107°15' đến 108°50' kinh độ Đông. Phía Bắc giáp tỉnh Quảng Nam, phía Đông giáp các tỉnh Quảng Ngãi đến Bình Thuận, phía Nam giáp các tỉnh Đồng Nai, Bình Dương và Bình Phước. Phía Tây giáp Lào và Campuchia. Diện tích: 44.709,7 km²; chiếm 13,38% diện tích cả nước.

Là vùng gồm những khối núi lớn nối với nhau bằng những cao nguyên bằng phẳng thoải dần về thung lũng sông Mê Kông. Tây Nguyên có khí hậu nhiệt đới gió mùa, do đặc điểm liên quan của khí hậu đến độ cao và địa hình. Những tháng có nhiệt độ cao là tháng 3, 4, 5 trong đó nóng nhất là tháng 3. Đặc biệt sự dao động nhiệt độ giữa ban ngày và ban đêm rất mạnh tới 10-11°C vào mùa khô và 6-8°C vào mùa mưa. Do ảnh hưởng của địa hình nên khí hậu ở đây chia làm 2 mùa rõ rệt: Mùa khô từ tháng 11 đến cuối tháng 3 đầu tháng 4 năm sau, còn mùa mưa từ giữa tháng 4 đến đầu tháng 11. Lượng mưa toàn khu vực tương đối cao từ 1.500-2.800mm/năm ghi nhận trong mùa mưa tới 90%. Mùa khô lượng mưa không đáng kể chỉ chiếm 7-8% của toàn năm. Độ ẩm trung bình ở Tây Nguyên thường lớn hơn 75%, về mùa mưa độ ẩm rất cao trên 85% có nơi tới 92%, mùa khô độ ẩm thường nhỏ hơn 75% có nơi xuống dưới 67%. Số giờ nắng rất cao, tổng số giờ nắng trong năm khoảng 2000 giờ. Tháng nắng nhất là tháng 3 có tới trên 250 giờ nắng, trung bình 8-9 giờ nắng/ngày. Ngược lại về mùa mưa số giờ nắng giảm đi một nửa, trung bình từ 90-100 giờ nắng/tháng. Nhìn chung khí hậu Tây Nguyên tương đối ôn

hòa, về mùa hè không quá nóng và mùa đông không quá lạnh như ở miền Bắc Việt Nam.

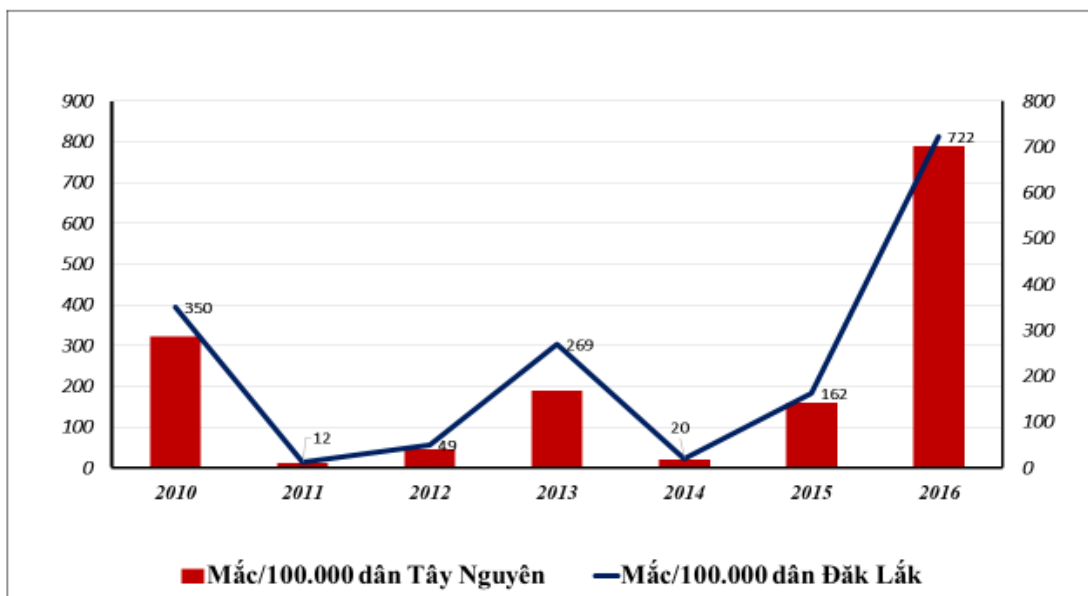
1.3.7.2. Sốt xuất huyết dengue tại khu vực Tây Nguyên

Từ năm 1983-1988, tại 3 tỉnh Tây Nguyên: Đắk Lắk, Gia Lai và Kon Tum các năm có dịch SXHD lớn là: 1983, 1987, 1988 với số mắc từ 94,55-129,67/100.000 dân, số chết từ 0,89-1,34/100.000 dân. Giữa các dịch lớn này hàng năm SXHD vẫn xảy ra rải rác, nơi mắc nhiều nhất là Buôn Ma Thuột, Pleiku, và thị xã Kon Tum, đây là những nơi tập trung đông dân cư. Từ năm 1989 đến 2004 bệnh xảy ra hàng năm và những năm có dịch lớn là: 1991, 1995, 1997, 1998, 2004. Dịch không có chu kỳ rõ rệt, lớn nhất là năm 1998, dịch xảy ra với số mắc từ 356,07-673,99/100.000 dân, số chết 0,11-0,71/100.000 dân, tỷ lệ chết/mắc là 0,03/ 0,12. So với năm 1997 mắc/ 100.000 dân tăng gấp 8 lần, chết/ 100.000 dân tăng 4,75 lần [5],[13].

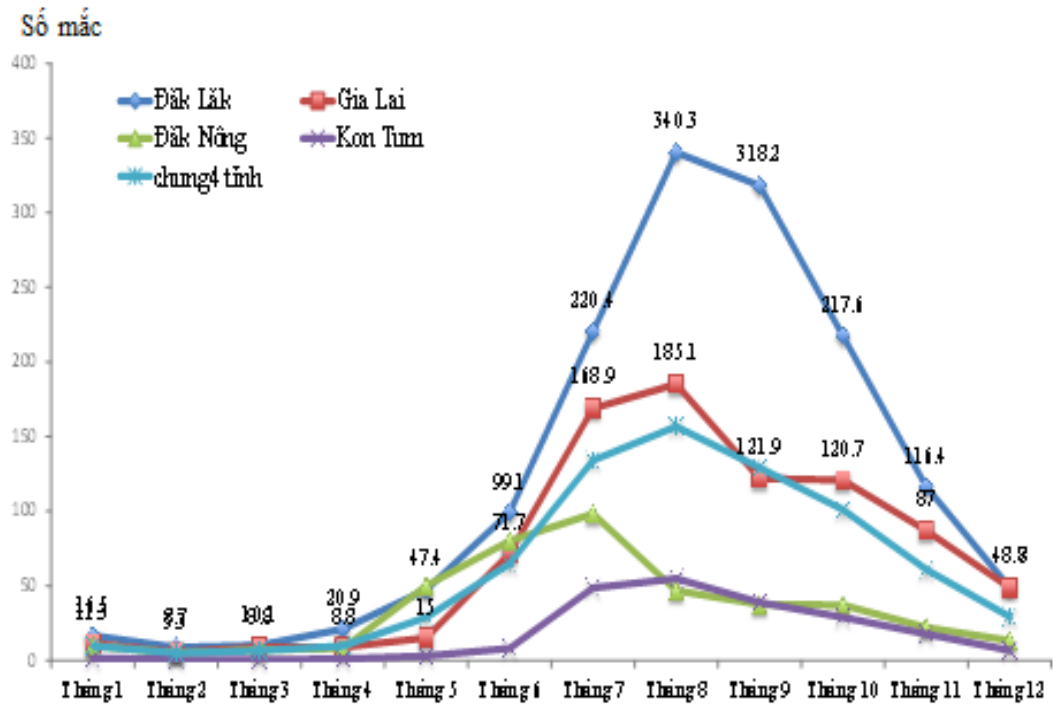


Hình 1.11. Số mắc sốt SXHD/100.000 dân của 4 tỉnh ở Tây Nguyên, 2005-2014 [13]

Trong khoảng thời gian từ 2005 đến 2014, năm nào cũng ghi nhận bệnh nhân SXHD ở địa bàn 4 tỉnh Tây Nguyên. Tỷ lệ mắc trung bình trong giai đoạn 10 năm của 4 tỉnh là 81,37/100.000 dân, tỷ lệ chết/mắc: 0,04. Riêng năm 2010 và 2013 đã có dịch xảy ra tại đây với số mắc/100.000 dân rất cao (2010: 297,67/100.000 dân; 2013: 293,52/100.000 dân). Tại Đắk Lắk, số mắc/100.000 dân cao thứ 3 trong 4 tỉnh (83,86/100.000 dân), năm 2010 và 2013 có dịch xảy ra (2010: 367,25/100.000 dân; 2013: 270,27/100.000 dân). Tỷ lệ chết/mắc trung bình là 0,04, trong đó năm 2008 là 0,24 và năm 2010 là 0,04. Giám sát cho thấy, năm 2010 và 2014 có dịch SXHD xảy ra ở cả 4 tỉnh Tây Nguyên, trong đó năm 2010 số mắc/100.000 dân cao nhất là tỉnh Đắk Nông, kế đến là tỉnh Đắk Lắk, thấp hơn là tỉnh Gia Lai và Kon Tum. Năm 2013, số mắc/100.000 dân cao nhất là tỉnh Đắk Lắk, kế đến là Gia Lai và thấp hơn là Đắk Nông và Kon Tum.



Hình 1.12. Số mắc SXHD/100.000 dân của tỉnh Đắk Lắk và khu vực Tây Nguyên, 2010-2016 [13]



Hình 1.13. Số mắc SXHD theo tháng ở Tây Nguyên, 2005-2014 [13]

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

1.4. Mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng và tít vi rút gây bệnh

1.4.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của SXHD

SXHD có biểu hiện đặc trưng bao gồm sốt, xuất huyết và thoát huyết tương. Bệnh có thể dẫn đến hậu quả sốc giảm thể tích tuần hoàn, rối loạn đông máu, suy tạng và có thể dẫn đến tử vong nếu không được chẩn đoán sớm và điều trị kịp thời.

Biểu hiện lâm sàng của SXHD đa dạng. Hơn nữa, bệnh lại có diễn biến nhanh chóng từ nhẹ đến nặng. Do vậy, việc phát hiện sớm, điều trị kịp thời có vai trò quan trọng trong việc cứu sống người bệnh.

SXHD thường khởi phát đột ngột và diễn biến qua ba giai đoạn: Giai đoạn đầu với đặc trưng sốt, giai đoạn nguy hiểm và giai đoạn hồi phục.

1.4.1.1. Giai đoạn sốt

- Biểu hiện lâm sàng

- + Sốt: Diễn hình sốt cao đột ngột, liên tục.
- + Nhức đầu, chán ăn, buồn nôn.
- + Da xung huyết: Da đỏ toàn thân.
- + Đau cơ, đau khớp; nhức hai hố mắt là triệu chứng hay gặp.
- + Có thể có các dấu hiệu sớm của xuất huyết như: Nghiệm pháp dây thắt dương tính, chấm xuất huyết ở dưới da, chảy máu chân răng hoặc chảy máu cam.

- Cận lâm sàng

- + Hematocrit ở giai đoạn này vẫn bình thường.
- + Số lượng tiểu cầu: Bình thường hoặc giảm nhẹ và có xu hướng giảm dần. Thông thường, giai đoạn này tiểu cầu vẫn giữ được ở mức trên $100.000/\text{mm}^3$.
- + Số lượng bạch cầu có thể bình thường nhưng trong thời kỳ đầu của bệnh bạch cầu thường giảm, bạch cầu trung tính chiếm ưu thế. Vào cuối giai đoạn sốt, số lượng bạch cầu toàn phần và bạch cầu đa nhân giảm nhanh. Bạch cầu lympho không điển hình tăng trên 15%, hiện tượng này được phát hiện vào cuối giai đoạn sốt và giai đoạn đầu của sốc.

1.4.1.2. Giai đoạn nguy hiểm

Giai đoạn nguy hiểm thường xảy ra vào ngày thứ 3 đến ngày thứ 7 của bệnh.

- Triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng của giai đoạn này chủ yếu do hậu quả của việc xuất huyết và thoát huyết tương.

- + Sốt: Thường đã giảm.
- + Các biểu hiện xuất huyết và thoát huyết tương

* Xuất huyết dưới nhiều hình thức:

. Xuất huyết dưới da:

. Hình thái: Nốt rải rác, chấm xuất huyết hoặc mảng bầm tím.

. Vị trí: Mặt trước hai cẳng chân và mặt trong hai cánh tay, bụng, đùi, mạng sườn.

. Xuất huyết ở niêm mạc:

Chảy máu mũi, chảy máu lợi, tiểu ra máu; Phụ nữ có kinh nguyệt kéo dài hoặc xuất hiện sớm hơn kỳ hạn, lượng máu ra nhiều.

. Xuất huyết nội tạng: Xuất huyết tiêu hóa với biểu hiện nôn ra máu, đi ngoài phân đen; xuất huyết phổi; xuất huyết não dẫn đến rối loạn tri giác. Xuất huyết não là một yếu tố tiên lượng nặng.

* Thoát huyết tương:

. Nguyên nhân: Tăng tính thấm thành mạch;

. Thời gian: Kéo dài 24-48 giờ;

. Biểu hiện:

Tràn dịch màng phổi, mô kẽ, nề mi mắt; tràn dịch màng bụng, gan to và đau; sốc giảm thể tích tuần hoàn.

Nếu thoát huyết tương nhiều sẽ dẫn đến sốc với các biểu hiện: Vật vã, bứt rứt hoặc li bì; lạnh đầu chi, da lạnh ẩm; mạch nhanh nhỏ; huyết áp kẹt hoặc tụt huyết áp, có thể không đo được; tiểu ít.

* Suy tạng

Trường hợp nặng có thể có suy tạng hoặc suy đa tạng. Suy tạng có thể xảy ra ở cả những trường hợp mà dấu hiệu thoát huyết tương không rõ.

. Suy gan cấp;

. Suy thận cấp;

. Viêm cơ tim, suy tim.

- Cận lâm sàng

+ Hematocrit tăng: Làm công thức máu thường xuyên có thể thấy hematocrit tăng so với giá trị ban đầu.

+ Số lượng tiểu cầu: Giảm, dưới $100.000/\text{mm}^3$ ($<100 \text{ G/L}$).

Giảm tiểu cầu và cô đặc máu là hai triệu chứng luôn gặp trong SXHD. Số lượng tiểu cầu giảm xuống dưới $100.000/\text{mm}^3$ trong khoảng giữa ngày thứ 3 và thứ 8 của bệnh, hematocrit tăng trong tất cả các trường hợp SXHD, đặc biệt những trường hợp có sốc. Tuy nhiên, hematocrit bị thay đổi bởi lượng dịch truyền và hiện tượng xuất huyết.

+ Men gan tăng.

+ Trong trường hợp nặng có thể có rối loạn đông máu.

+ Siêu âm hoặc X quang: Có thể thấy dịch trong màng bụng, dấu hiệu tràn dịch màng phổi.

1.4.1.3. Giai đoạn hồi phục

- Lâm sàng

+ Cơ chế: Tái hấp thu dịch từ mô kẽ vào bên trong lòng mạch.

+ Kéo dài 48-72 giờ.

+ Biểu hiện lâm sàng:

* Hết sốt,

* Toàn trạng tốt lên, thèm ăn,

* Huyết động ổn định, đi tiểu nhiều.

* Tim: Nhịp chậm và có thể có thay đổi về điện tâm đồ.

- Cận lâm sàng

+ Hematocrit bình thường hoặc giảm

Nguyên nhân: Do hiện tượng pha loãng máu khi dịch được tái hấp thu trở lại.

+ Số lượng bạch cầu: Tăng sớm sau giai đoạn hạ sốt.

+ Số lượng tiểu cầu: Dần trở về bình thường. Tiểu cầu thường tăng muộ̣n hơn so với bạch cầu.

1.4.2. Chẩn đoán xác định

Tổ chức Y tế Thế giới phân loại SXHD theo 3 mức độ: Sốt xuất huyết Dengue, sốt xuất huyết Dengue có dấu hiệu cảnh báo, sốt xuất huyết Dengue nặng. Việc chẩn đoán SXHD đồng thời với việc chẩn đoán mức độ nặng-nhẹ của bệnh để có phác đồ điều trị đúng đắn, kịp thời.

Trên thực tế việc chẩn đoán SXHD gần như dựa vào chẩn đoán lâm sàng. Với một số dấu hiệu dịch tễ, lâm sàng và xét nghiệm sinh hóa có tính chất định hướng rằng bệnh nhân đã bị nhiễm VR dengue, như bệnh nhân ở vùng lưu hành dịch hoặc từ vùng lưu hành dịch trở về; có sốt, có dấu hiệu dây thắt dương tính, xuất huyết, gan to, xét nghiệm tiểu cầu dưới $100.000/\text{mm}^3$, hematocrit tăng trên 20%, bạch cầu lympho giảm hoặc bình thường. Tuy nhiên, có nhiều nguyên nhân gây sốt giống như những thể sốt dengue đơn thuần hoặc SXHD do vậy cần có chẩn đoán xác định của phòng xét nghiệm để khẳng định. Có một số các kỹ thuật thường được sử dụng trong chẩn đoán xác định SXHD như phân lập VR, phát hiện vật liệu di truyền của VR bằng kỹ thuật RT-PCR [98]; Phát hiện kháng thể đặc hiệu kháng VR như kháng thể IgM bằng kỹ thuật MAC-ELISA, kháng nguyên NS1 bằng kỹ thuật ELISA [112]..., trong đó kỹ thuật MAC-ELISA phát hiện IgM được sử dụng phổ biến nhất hiện nay và cũng là kỹ thuật được WHO công nhận là kỹ thuật chuẩn thức trong chẩn đoán SXHD, đặc biệt ở những nước có lưu hành cả VRdengue và VR viêm não Nhật Bản [25],[35],[56],[60],[65]. Trong chẩn đoán giám sát huyết thanh học SXHD thường dựa trên mẫu máu đơn lấy trong thời gian nhập viện, nên tỷ lệ xác định dương tính không cao so với việc lấy mẫu máu kép [2]. Nhưng việc xác định ca bệnh SXHD dương tính bằng các xét nghiệm đặc hiệu rất có ý nghĩa trong việc xác định dịch để khống chế.

1.4.2.1. Sốt xuất huyết Dengue

- Lâm sàng

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định SXHD nếu có sốt cao đột ngột, liên tục từ 2-7 ngày và có ít nhất 2 trong các dấu hiệu:

+ Xuất huyết: Nghiệm pháp dây thắt dương tính, chấm xuất huyết, chảy máu chân răng hoặc chảy máu cam.

+ Nhức đầu, chán ăn, buồn nôn.

+ Da xung huyết.

+ Đau cơ, đau khớp, nhức hai hố mắt.

- Cận lâm sàng

+ Hematocrit bình thường hoặc tăng.

+ Số lượng tiểu cầu bình thường hoặc hơi giảm.

+ Số lượng bạch cầu giảm.

1.4.2.2. Sốt xuất huyết Dengue có dấu hiệu cảnh báo

SXHD có dấu hiệu cảnh báo bao gồm các triệu chứng lâm sàng của SXHD cộng thêm các dấu hiệu cảnh báo:

- Vật vã, lừ đừ, li bì.

- Đau bụng tự nhiên vùng gan hoặc ấn đau vùng gan; gan to > 2 cm.

- Nôn nhiều.

- Xuất huyết niêm mạc.

- Tiểu ít.

- Xét nghiệm máu: Hematocrit tăng cao, tiểu cầu giảm nhanh chóng.

1.4.2.3. Sốt xuất huyết Dengue nặng

Một bệnh nhân SXHD được xác định là SXHD nặng khi có một trong các dấu hiệu sau: Sốc giảm thể tích, ứ dịch ở khoang màng phổi và khoang màng bụng; xuất huyết nặng; suy tạng.

- Sốc:

+ Do suy tuần hoàn cấp và thường xảy ra vào ngày thứ 3 đến ngày thứ 7 của bệnh.

+ Sốc có thể ở mức độ nhẹ hoặc nặng:

* Nhẹ: Mạch nhanh nhỏ, huyết áp kẹt hoặc tụt.

* Nặng: Mạch nhỏ khó bắt, huyết áp không đo được.

Protein máu giảm, giảm natri máu, tình trạng nhiễm toan chuyển hóa thường gặp trong các trường hợp sốc kéo dài.

- Xuất huyết nặng:

Xuất huyết nặng thể hiện: Chảy máu cam nặng, rong kinh nặng, xuất huyết trong cơ và phân mềm, xuất huyết đường tiêu hóa, xuất huyết các tạng.

Hầu hết các trường hợp các yếu tố tham gia quá trình đông máu giảm như fibrinogen, prothrombin, yếu tố VIII, yếu tố XII và antithrombin III. Một số trường hợp có giảm antiplasmin.

- Suy tạng nặng:

+ Suy các tạng như gan, thận, tim

+ Suy gan cấp, AST, ALT \geq 1000 U/L.

+ Suy thận cấp.

+ Rối loạn tri giác do xuất huyết não.

+ Viêm cơ tim, suy tim, hoặc suy chức năng các cơ quan khác.

1.4.3. Tình trạng lâm sàng liên quan với các týp vi rút dengue gây bệnh

Nghiên cứu cho thấy, cả 4 týp VR dengue đều có khả năng gây bệnh với các triệu chứng lâm sàng tương tự nhau, nhưng các ca bệnh nặng, tử vong thường được ghi nhận đối với các týp DENV-2 và DENV-3 [50],[53],[55].

Phân tích týp huyết thanh VR dengue góp phần quan trọng trong các nghiên cứu bệnh học và dịch tễ học SXHD. Hầu hết các trường hợp lâm sàng

nặng thường do nhiễm nhiều týp VR dengue khác nhau. Nhiều kết quả nghiên cứu chỉ ra rằng việc tái nhiễm các týp VR dengue khác nhau sẽ dẫn đến nguy cơ xuất hiện các thể lâm sàng nặng hơn so với nhiễm VR dengue tiên phát. Điều này có thể giải thích bằng giả thuyết “tăng cường phụ thuộc kháng thể” và mức độ nặng nhẹ của bệnh tỷ lệ thuận với hàm lượng VR có trong máu [48],[57],[62],[63],[67],82]. Đây có thể là một bằng chứng khoa học cho thấy cần phải phát triển vắc xin phòng bệnh có đầy đủ 4 týp VR dengue [43],[103].

Trước đây các vụ dịch SXHD phát hiện do DENV-2 chiếm ưu thế (90,5%) trong các vụ dịch lớn ở Việt Nam đặc biệt trong vụ dịch năm 1987 với bệnh cảnh lâm sàng nặng nên có giả thuyết cho rằng DENV-2 có độc lực và có khả năng gây sốc mạnh hơn các týp VR dengue khác [10],[46]. Các týp DENV-1 và DENV-3 thường có biểu hiện sốt đơn thuần ở người lớn, đôi khi có xuất huyết nặng. Có rất nhiều nghiên cứu xác định týp VR gây bệnh trong các vụ dịch SXHD được công bố, nhưng nghiên cứu về mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng và týp VR gây bệnh còn nghèo nàn. Vì vậy, nghiên cứu về mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng và týp VR gây bệnh tại Việt Nam cần được thực hiện để có thể cảnh báo sớm trong điều trị.

Mặt khác, chưa tìm thấy quy luật chung nào để chỉ ra các yếu tố khác nhau có liên quan đến các thể nặng hay nhẹ của bệnh như nhiễm VR dengue thứ cấp, lứa tuổi, chủng tộc và các bệnh mạn tính. Trong một số vụ dịch và đối với một týp VR dengue, người ta đã chứng minh rằng một vài quần thể dễ bị mắc bệnh hơn những nhóm khác. Một nghiên cứu ở Thái Lan từ 1962 đến 1977 gợi ý rằng giới nữ thường có triệu chứng nặng hơn. Tuổi cũng là một yếu tố quan trọng, các dạng bệnh nặng chủ yếu xảy ra ở trẻ em dưới 14 tuổi, hơn nữa có mối liên quan rõ ràng giữa tình trạng dinh dưỡng ở trẻ em với nguy cơ xuất hiện dạng bệnh nặng [47]. Do vậy, việc nghiên cứu xác định

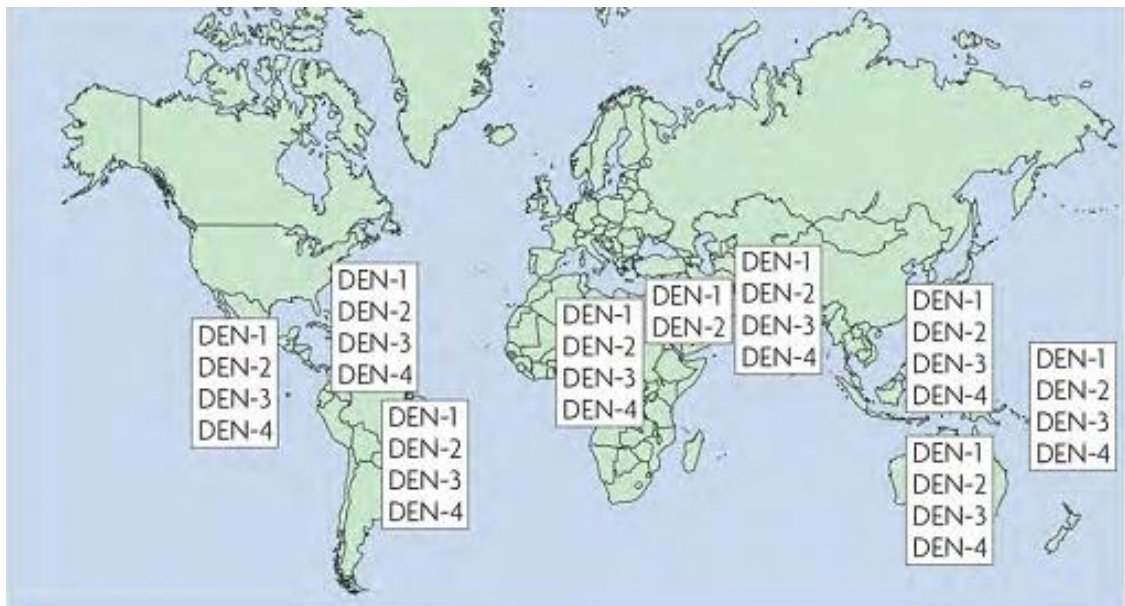
mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng SXHD và tít VR gây bệnh là cần được thực hiện.

1.5. Đặc điểm sinh học phân tử các tít vi rút dengue

1.5.1. Đặc điểm sinh học phân tử các tít vi rút dengue trên thế giới



Hình 1.14. Sự phân bố và phát tán của các tít VR dengue 1970 [50]



Hình 1.15. Sự phân bố và phát tán của các tít vi rút dengue 2004 [50]

Tất cả 4 tít VR dengue hiện đang lưu hành ở châu Á Thái Bình Dương, châu Phi và châu Mỹ hoàn toàn khác với bức tranh của chúng cách đây 20 – 30 năm (hình 1.11 và 1.12).

Trong những năm 1927–1928, một vụ dịch lớn đã xảy ra ở Hy Lạp với hơn một triệu ca mắc, kết quả điều tra hồi cứu huyết thanh học đã đưa ra bằng chứng về vai trò gây bệnh của DENV-1 và có thể cả DENV-2 [88]. Ở Châu Mỹ, những năm 1960–1970, dịch SXHD chủ yếu do một tít VR dengue duy nhất gây bệnh. Tương tự, như vậy, ở Cu Ba trong những năm 1977–1978, giám sát VR học đã xác định chỉ có DENV-1 là tác nhân gây dịch SXHD ở quốc đảo này. Sau đó, sự xuất hiện DENV-2 ở Cuba, có nguồn gốc từ Nam Á. Tiếp đó, DENV-2 được ghi nhận là tác nhân gây các vụ dịch SXHD ở Venezela 1989, ở Cu Ba 1997. Nhưng đến đầu thế kỷ 21, trong các năm 2001–2006, cả 4 tít VR dengue đã được xác định là nguyên nhân gây các vụ dịch ở châu lục này với 3.419.999 ca bệnh [33],[44],[47],[68],[72],[77].

Thông tin liên quan đến lịch sử của bệnh SXHD ở châu Phi rất nghèo nàn. Trong chương trình giám sát SXHD khởi động từ 1964, DENV-1 và DENV-2 đã được phát hiện ở Ibaden, Nigeria. Các vụ dịch SXHD ở Camoros trong các năm 1948, 1984 và 1993 cũng được xác định do DENV-1 và DENV-2. Trong giai đoạn 1983-1984, DENV-3 được xác định lưu hành ở Senegal và Mozambique. Đến năm 1984, cả bốn tít VR dengue đã được ghi nhận lưu hành ở châu lục này [36],[49],[51],[107].

Đối với khu vực châu Á, bệnh SXHD được ghi nhận đầu tiên vào những năm 1950 ở Philippines, Thái Lan với sự xuất hiện của DENV-1, DENV-2. DENV-3 được phát hiện ở Philippines năm 1956 và đến năm 1970, DENV-4 đã được xác định là tác nhân gây bệnh ở châu lục này, điều này cho thấy, trong một thời gian rất ngắn, sự lan rộng của các tít VR dengue đã được ghi nhận ở châu Á [34],[39],[64],[105],[113].

Nghiên cứu về đặc điểm sinh học phân tử dựa vào phân tích trình tự vùng gen E (một phần hoặc toàn bộ), vùng gen NS1, hoặc toàn bộ genome VR để xác định sự xuất hiện và phát tán của 4 týp VR dengue đã xác định:

DENV-1 có 5 genotýp bao gồm: Genotýp 1 với các chủng đại diện của Đông Nam Á, Trung Quốc và Đông Phi; Genotýp 2 với các chủng đại diện được phân lập ở Thái Lan trong những năm 1950 và 1960; Genotýp 3 với các chủng đại diện được phân lập từ rừng rú ở Malaysia; Genotýp 4 với các chủng đại diện từ các vùng đảo ở Tây Thái Bình Dương và Úc; Genotýp 5 với các chủng đại diện được phân lập từ châu Mỹ, Tây Phi và Châu Á [85].

DENV-2 cũng có 5 genotýp bao gồm: Genotýp 1 là genotýp Asia là các chủng thuộc genotýp 1 với các chủng đại diện từ Việt Nam, Malaysia, Campuchia, Trung Quốc, Đài Loan, Sri Lanka và Philipine; Genotýp 2 là genotýp toàn thế giới, với các chủng đại diện từ Úc, Đông và Tây Phi, từ các đảo của Thái Bình Dương và Ấn Độ Dương, từ tiểu vương quốc Ấn Độ và Trung Đông; Genotýp 3 là genotýp châu Mỹ với đại diện các chủng từ châu Mỹ La tinh và các chủng được phân lập từ Caribbean, tiểu lục địa Ấn Độ và các đảo ở Thái Bình Dương trong những năm 1950s và 1960; Genotýp 4 là genotýp Đông Nam Á/châu Mỹ với các chủng đại diện từ Thái Lan, Campuchia, Việt Nam và các chủng phân lập từ châu Mỹ từ những năm 1960; Genotýp 5 là genotýp hoang dại (sylvatic), với các chủng đại diện được phân lập từ người, muỗi ở những vùng rừng rú hoặc từ những điểm nuôi khỉ ở Tây Phi và Đông Nam châu Á [72],[86],[101].

DENV-3 có 4 genotýp bao gồm: (1) Genotýp 1 là các chủng đại diện từ Indonexia, Malaysia, Phillipine và gần đây là các chủng phân lập được từ các đảo ở Nam Thái Bình Dương; (2) Genotýp 2 là các chủng đại diện từ Việt Nam, Campuchia, Thái Lan và Bangladesh; (3) Genotýp 3 là các chủng đại

diện từ Ấn Độ, Sri Lanka, Châu Phi, Samoa và các chủng VR dengue phân lập ở Thái Lan từ năm 1962; Genotíp 4 là các chủng phân lập từ Puerto Rico, châu Mỹ La tinh và Trung Mỹ. Các chủng VR dengue tít 3 hoang dại được cho là đang lưu hành ở Malaysia dựa trên các nghiên cứu về sự chuyển đổi huyết thanh ở những điểm nuôi khi [38],[69],[86].

Cuối cùng là DENV-4, đây là tít VR có trình tự gen ít biến đổi hơn so với các tít VR khác, sự tương đồng về nucleotid giữa các genotíp là 96-100% DENV-4 có 4 genotíp bao gồm: Genotíp 1 với các chủng đại diện từ Thái Lan, Campuchia, Philippine, Srilanka và Nhật Bản; (2) Genotíp 2 bao gồm các chủng phân lập từ Indonesia, Malaysia, Tahiti, Caribbean và châu Mỹ; (3) Genotíp 3 với các chủng đại diện từ Thái Lan được phân lập trong thời gian gần đây, nó tách biệt hẳn với các chủng dengue 4 khác ở Thái Lan, (4) Genotíp 4 với các chủng đại diện là các chủng hoang dại được phân lập ở Malaysia [36],[46],[64],[70].

1.5.2. Đặc điểm sinh học phân tử các tít vi rút dengue tại Việt Nam

Việc giám sát sự lưu hành của VR dengue có ý nghĩa đặc biệt quan trọng trong việc dự báo sự lưu hành VR dengue trong các năm tiếp theo. Có 4 tít VR dengue lưu hành tại Việt Nam với đặc điểm sinh học phân tử và sự lưu hành của các tít VR khác nhau tùy theo từng thời điểm và vùng địa lý.

Giai đoạn 1991–1995, DENV-2 và DENV-1 chiếm ưu thế. DENV-1 chiếm tỷ lệ lên đến 47,3%-62,5%. Trong khi đó, DENV-3 mãi đến năm 1987 mới phân lập được ở miền Nam với một tỷ lệ rất thấp (3,7%) sau đó lại “im lặng” trong khoảng thời gian 1988-1990, xuất hiện trở lại vào năm 1991 ở miền Bắc và miền Nam năm 1994 và đột ngột lan rộng trở thành tít VR gây dịch chủ yếu trong các năm 1994-1998. Tỷ lệ DENV-3 được phân lập trong vụ dịch 1998 là 76,1%. DENV-4 chiếm một tỷ lệ thấp trong năm 1991, “im lặng” trong khoảng thời gian 1992–1997 và xuất hiện trở lại vào năm 1998.

DENV-4 cùng DENV-1 là 2 týp gây bệnh chủ yếu trong khoảng thời gian này [10],[30],[31],[32],[45].

DENV-4 chiếm ưu thế trong các năm 2000-2002, DENV-2 chiếm ưu thế so với các týp khác trong các năm 2002-2006, DENV-1 và DENV-2 chiếm ưu thế rõ so với các týp VR dengue khác trong các năm 2006-2013. Trong vụ dịch năm 2010 có 676 mẫu phân lập dương tính với các týp VR (356 DENV-1, 230 DENV-2, 58 DENV-3, 32 DENV-4), týp VR dengue lưu hành chủ yếu của các khu vực là DENV-1 (52,7%), DENV-2 (34%). Tại miền Bắc, từ năm 2004-2011, có hai týp VR chủ yếu gây bệnh là DENV-1 và DENV-2. Năm 2011: Có 3 týp VR lưu hành với sự nổi trội khác nhau, theo thứ tự là DENV-2 (61%), DENV-1 (38%), DENV-3 (1%). Ví dụ, trong vụ dịch tại Hương Khê, Hà Tĩnh năm 2010, týp VR gây bệnh chủ yếu là DENV-1 và DENV-2 [7],[31],[32]. Cho thấy nghiên cứu về đặc điểm sinh học phân tử của VR dengue là rất cần thiết nhằm dự đoán xu hướng xuất hiện hoặc “im lặng” của các týp/genotýp VR dengue.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Đối tượng của mục tiêu 1

Bệnh nhân có chẩn đoán lâm sàng SXHD tại bệnh viện Đa khoa tỉnh Đắk Lắk, được lấy máu để chẩn đoán xác định. Tiêu chuẩn xác định: **Ca bệnh** nhập viện có chẩn đoán lâm sàng nghi ngờ SXHD theo **QĐ số 1499 ngày 17/5/2011** của Bộ Y tế (đã loại trừ sốt các nguyên nhân nội khoa và ngoại khoa đã biết khi nhập viện như sung mộng răng, viêm ruột thừa ...).

2.1.2. Đối tượng của mục tiêu 2

Bệnh án để điều tra một số triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân SXHD theo tít VR các năm 2010-2016.

2.1.3. Đối tượng của mục tiêu 3

Một phần vùng gen C-PrM của chủng VR dengue các tít phân lập từ bệnh nhân SXHD tại tỉnh Đắk Lắk, 2010-2016.

2.1.4. Tiêu chuẩn lựa chọn hoặc loại trừ đối tượng nghiên cứu

2.1.4.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- **Bệnh nhân sốt xuất huyết dengue lâm sàng**

+ Bệnh nhân SXHD lâm sàng, bao gồm mọi lứa tuổi, có cả nam và nữ, là những người sống hoặc đến từ vùng có ổ dịch VR dengue lưu hành trong vòng 14 ngày, có biểu hiện sốt cao đột ngột, sốt liên tục từ 2-7 ngày và có ít nhất 2 trong số các dấu hiệu sau:

* Biểu hiện xuất huyết có thể ở nhiều mức độ khác nhau như nghiệm pháp dây thắt dương tính, chấm/mảng xuất huyết ở dưới da, chảy máu chân răng hoặc chảy máu cam.

- * Nhức đầu, chán ăn, buồn nôn.
- * Da xung huyết, phát ban.
- * Đau cơ, đau khớp, nhức hai hố mắt.
- * Vật vã, li bì
- * Đau bụng vùng gan hoặc ấn đau vùng gan.

+ Bệnh nhân hoặc người bảo trợ của bệnh nhân SXHD (<18 tuổi) đồng ý tham gia nghiên cứu.

+ Nhập viện trong thời gian 2010-2016.

Ca bệnh SXHD xác định: Là những trường hợp được chẩn đoán xác định bằng xét nghiệm với một trong các kỹ thuật MAC-ELISA, RT-PCR [2],[76].

Ca bệnh không phải SXHD: Là những trường hợp nhập viện có chẩn đoán lâm sàng lúc nhập viện nghi ngờ SXHD, nhưng kết quả xét nghiệm âm tính với VR dengue.

- Bệnh án điều tra

- + Có kết quả xác định týp VR bằng kỹ thuật Multiplex RT-PCR
- + Là bệnh án của bệnh nhân SXHD đã được xác định týp VR còn được lưu trữ ở bệnh viện Đa khoa tỉnh Đắk Lắk, 2010-2016

- Chứng vi rút dengue các týp

- + Các chủng VR dengue được phân lập từ bệnh nhân SXHD ở tỉnh Đắk Lắk, 2010-2016.
- + Có thông tin rõ ràng về nguồn gốc phân lập chủng VR.
- + Các chủng VR dengue phân lập đã được xác định týp VR bằng kỹ thuật Multiplex RT-PCR.

2.1.4.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- **Bệnh nhân SXHD lâm sàng**

- + Không đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn.
- + Có tiền sử các bệnh về máu như giảm tiểu cầu, huyết tán.
- + Suy giảm miễn dịch tự nhiên hoặc mắc phải
- + Bệnh nhân hoặc người bảo trợ của bệnh nhân (<18 tuổi) từ chối tham gia nghiên cứu.

- **Bệnh án điều tra**

- + Không xác định được tít VR của bệnh án cần điều tra.
- + Bệnh án của bệnh nhân không trong thời điểm nghiên cứu.

- **Chủng VR dengue**

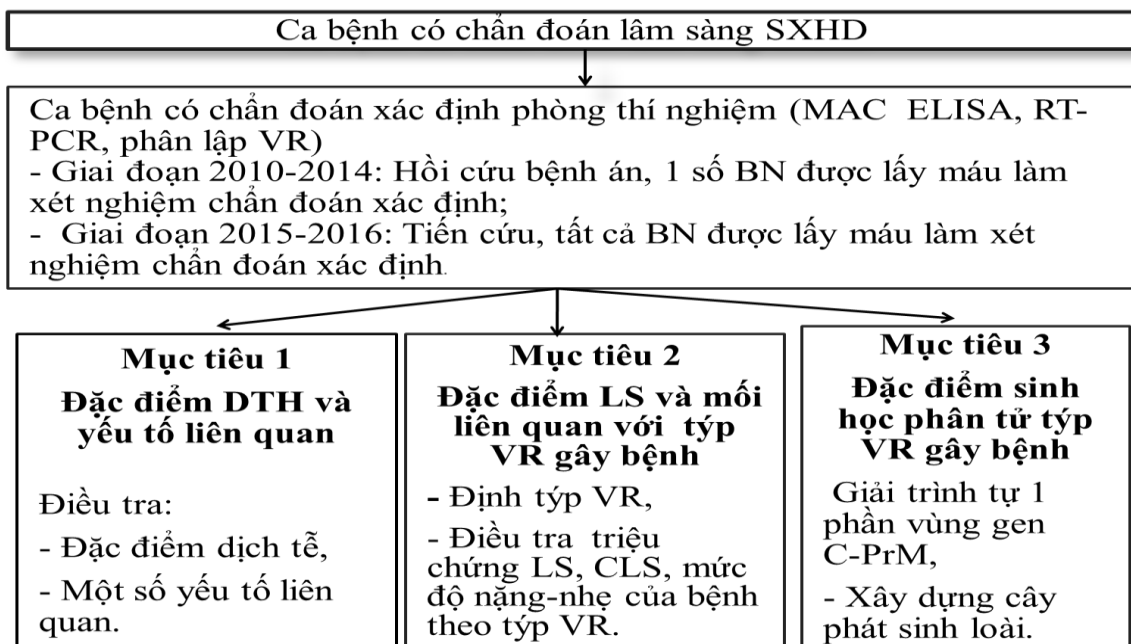
- Không có thông tin lý lịch rõ ràng về nguồn gốc phân lập chủng VR.
- Không khuếch đại được vùng gen C-PrM từ chủng VR.

2.2. Thời gian, địa điểm nghiên cứu nghiên cứu: 2010-2016 tại bệnh viện Đa khoa tỉnh Đắk Lắk.

Xét nghiệm công thức máu được thực hiện tại bệnh viện Đa khoa tỉnh Đắk Lắk. Kỹ thuật PCR, giải trình tự gen được thực hiện tại Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang (cross-sectional study), kết hợp hồi cứu (2010-2014) và tiến cứu (2015-2016).



Hình 2.1: Thiết kế nghiên cứu

2.3.1. Phương pháp nghiên cứu mục tiêu 1

2.3.1.1. *Thiết kế nghiên cứu:* Mô tả một số đặc điểm dịch tễ học và yếu tố liên quan của SXHD ở tỉnh Đắk Lắk, 2010 - 2016.

- Bệnh nhân có chẩn đoán lâm sàng nghi ngờ SXHD tại bệnh viện Đa khoa tỉnh Đắk Lắk.

- Cỡ mẫu nghiên cứu: Do dịch SXHD lớn đã ghi nhận 2013, dự kiến theo chu kỳ dịch các năm tiếp theo sẽ có ít ca bệnh nên sẽ chọn mẫu theo phương pháp thuận tiện tại bệnh viện.

Trong nghiên cứu này, 1675 bệnh nhân được chẩn đoán lâm sàng nghi ngờ SXHD tại bệnh viện Đa khoa tỉnh Đắk Lắk, 2010-2016, được lấy huyết thanh xét nghiệm để chẩn đoán xác định.

2.3.1.2. Phương pháp thu thập số liệu

- Lựa chọn bệnh nhân có chỉ định lâm sàng nghi SXHD

+ Giai đoạn 2010-2014: Hồi cứu danh sách các ca bệnh được chẩn đoán lâm sàng SXHD và được lấy máu xét nghiệm chẩn đoán xác định. Giai đoạn này chỉ có một số bệnh nhân nghi ngờ SXHD được lấy máu xét nghiệm.

Các bệnh nhân này bao gồm mọi đối tượng ≥ 1 tuổi; cả nam và nữ, là những người sống hoặc đến từ vùng có ổ dịch VR dengue lưu hành trong vòng 14 ngày.

+ Giai đoạn 2015-2016: Chọn tất cả các ca bệnh được chẩn đoán lâm sàng SXHD vào điều trị tại bệnh viện đa khoa tỉnh Đắk Lắk để lấy máu làm xét nghiệm chẩn đoán.

- Lựa chọn bệnh nhân được chẩn đoán xác định SXHD

Tất cả các trường hợp lâm sàng nghi ngờ được chẩn đoán xác định bằng xét nghiệm với một trong các kỹ thuật MAC-ELISA, RT-PCR, hoặc phân lập VR. Kết quả trong các năm 2010-2016 đã xác định có 694 trường hợp SXHD (107 ca hồi cứu giai đoạn 2010-2014 và theo dõi phát hiện được 587 ca từ 2015-2016)

- Thu thập số liệu về đặc điểm dịch tễ của tất cả các ca bệnh dương tính SXHD. Bệnh án của các ca bệnh được lựa chọn theo được thu thập theo mẫu bệnh án nghiên cứu (Phụ lục 1 – Phiếu điều tra về dịch tễ và lâm sàng ca bệnh SXHD).

2.3.1.3. Lấy mẫu xét nghiệm

Do tính lịch sử của nghiên cứu, trong giai đoạn 2010-2014 (sử dụng số liệu hồi cứu), mỗi bệnh nhân được lấy máu 1 lần và chỉ chọn 10% số bệnh nhân để xét nghiệm xác định; Trong nghiên cứu theo dõi tiếp, 2015-2016, số lượng bệnh nhân tuyển chọn theo phương pháp thuận tiện, mỗi bệnh nhân được lấy mẫu xét nghiệm 2 lần.

- Lần 1: Ngày đầu tiên nhập viện lấy 01 mẫu máu

Lần 2: *Trước* khi bệnh nhân ra viện hoặc sau 7-10 ngày mắc bệnh.

- Số lượng mẫu máu: Từ 2-3ml tùy theo độ tuổi.

- Các mẫu máu sau khi lấy được lưu giữ ở 2-8°C chờ tách huyết thanh.

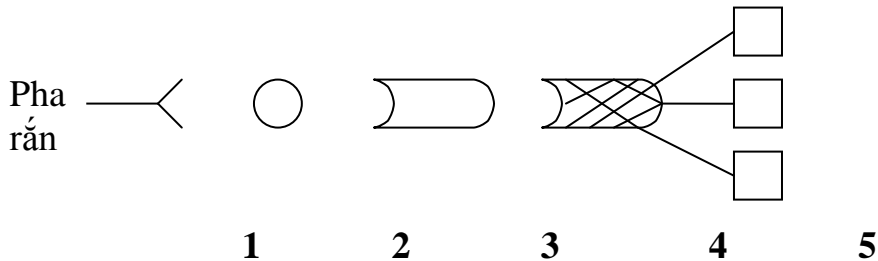
- Huyết thanh được tách vào tuýp Eppendorf, mã hóa mẫu theo số theo dõi lấy mẫu, lưu giữ ở tủ lạnh đông băng âm -20°C, hàng tuần chuyển về Viện Vệ sinh dịch tễ Tây Nguyên để định kỳ chuyển về Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương, bảo quản ở -70°C cho đến khi thực hiện các kỹ thuật xét nghiệm (các mẫu xét nghiệm có đủ thông tin theo yêu cầu).

2.3.1.4. Kỹ thuật xét nghiệm

Các ca bệnh có chẩn đoán lâm sàng SXHD sẽ được lấy mẫu huyết thanh để chẩn đoán xác định bằng kỹ thuật MAC-ELISA hoặc Multiplex RT-PCR theo quy trình kỹ thuật của Lanciotti đã được công bố [2],[69],[76].

- Tóm tắt kỹ thuật MAC-ELISA phát hiện IgM kháng vi rút dengue

Tóm tắt sơ đồ



Ghi chú 1. Kháng thể IgG kháng IgM người đặc hiệu chuỗi μ .

2. Kháng thể IgM có trong huyết thanh.
3. Kháng nguyên VR dengue.
4. IgG kháng VR dengue gắn Peroxydase.
5. Cơ chất hiện màu TMB.

Nguyên lý kỹ thuật: Kỹ thuật MAC-ELISA dựa trên nguyên lý sử dụng một kháng thể IgG kháng IgM người đặc hiệu chuỗi μ gắn trên thanh nhựa 16 giếng. Kháng thể IgM có trong mẫu xét nghiệm kết hợp với IgG kháng IgM người. Nếu trong mẫu xét nghiệm có kháng thể IgM đặc hiệu kháng VR dengue, nó sẽ kết hợp với kháng nguyên dengue khi cho tiếp xúc với kháng nguyên. Tiếp theo IgG kháng VR dengue gắn enzyme sẽ kết hợp với kháng nguyên này. Cho một phức hợp cơ chất không màu TMB/Hydrogen Peroxide. Dưới sự xúc tác của Hydrogen Peroxide, cơ chất không màu được chuyển thành màu xanh. Dừng phản ứng bằng axit, màu xanh chuyển thành màu vàng. Sự có mặt của kháng thể IgM đặc hiệu kháng VR dengue trong mẫu được xác định qua sự chuyển màu. Mẫu chứng âm và các mẫu xét nghiệm không có kháng thể IgM đặc hiệu kháng VR dengue sẽ không xuất hiện màu.

Các bước thực hiện: Theo hướng dẫn của bộ sinh phẩm MAC-ELISA do Viện Vệ sinh dịch tễ học cung cấp.

Cách nhận định kết quả:

Tiêu chuẩn đọc kết quả xét nghiệm:

Giá trị ngưỡng là 2, với điều kiện các chứng:

OD Blank, OD chứng âm $\leq 0,200$.

OD chứng dương $\geq 0,400$;

OD chứng dương/OD chứng âm ≥ 2 ,

Độ chênh lệch giá trị OD của 2 mẫu chứng $< 10\%$ (CV $< 10\%$)

Các mẫu xét nghiệm **dương tính** khi:

OD mẫu xét nghiệm/OD chứng âm ≥ 2

Ghi chú:

1. Trong những trường hợp đặc biệt khi OD Blank, OD chứng âm $< 0,050$

Kết quả dương tính được tính theo giá trị ngưỡng trên:

OD mẫu xét nghiệm $\geq 5 \times$ OD chứng âm

Kết quả âm tính được tính theo giá trị ngưỡng dưới:

OD mẫu xét nghiệm $\leq 3 \times$ OD chứng âm

Những mẫu nghi ngờ cần kiểm tra lại:

$3 \times$ OD chứng âm $<$ OD mẫu xét nghiệm $<$ $5 \times$ OD chứng âm

2. Trên cùng một bệnh nhân xét nghiệm huyết thanh, nếu kết quả xét nghiệm huyết thanh dương tính của cặp máu kép (huyết thanh lấy trong giai đoạn cấp và giai đoạn lui bệnh) không có sự chênh lệch về hiệu giá kháng thể hoặc tăng, hoặc giảm thì kết luận người bệnh không nhiễm VR dengue.

3. Trong trường hợp cần khẳng định bệnh nhân nhiễm VR dengue hay VR viêm não Nhật Bản, cần so sánh tỷ số (viết tắt P/N) của OD mẫu xét nghiệm (P) trên OD mẫu âm tính (N) để kết luận theo tiêu chuẩn sau:

$(P/N \text{ của IgM kháng viêm não Nhật Bản}) / (P/N \text{ của IgM kháng dengue}) \geq$

2: Kết luận mẫu xét nghiệm dương tính với viêm não Nhật Bản.

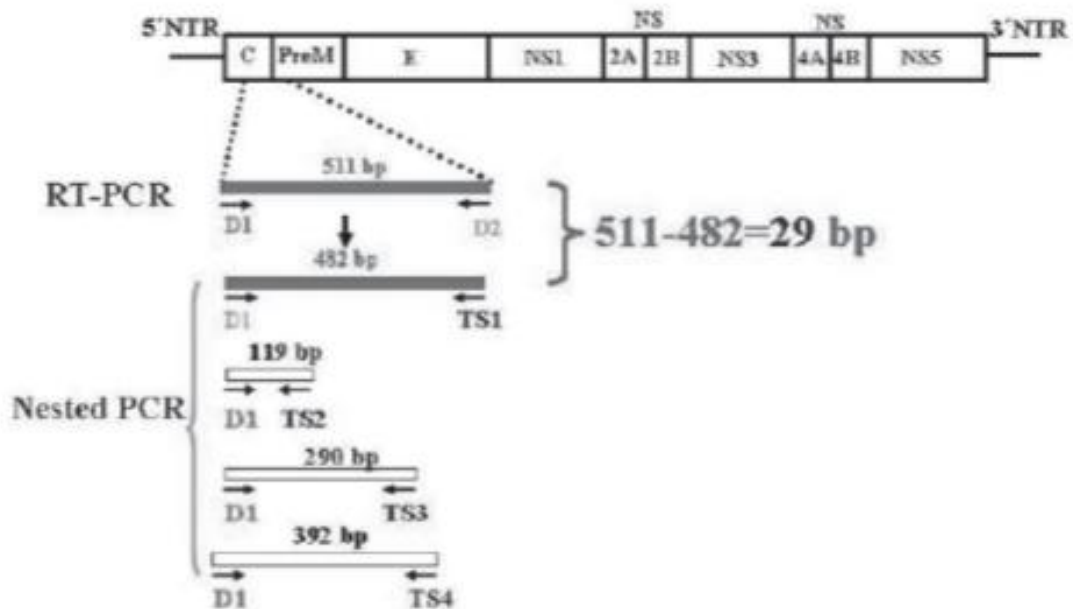
$(P/N \text{ của IgM kháng dengue}) / (P/N \text{ của IgM kháng viêm não Nhật Bản}) \geq$

2: Kết luận mẫu xét nghiệm dương tính với dengue.

- Tóm tắt kỹ thuật Multiplex RT-PCR để phát hiện và xác định tít vi rút

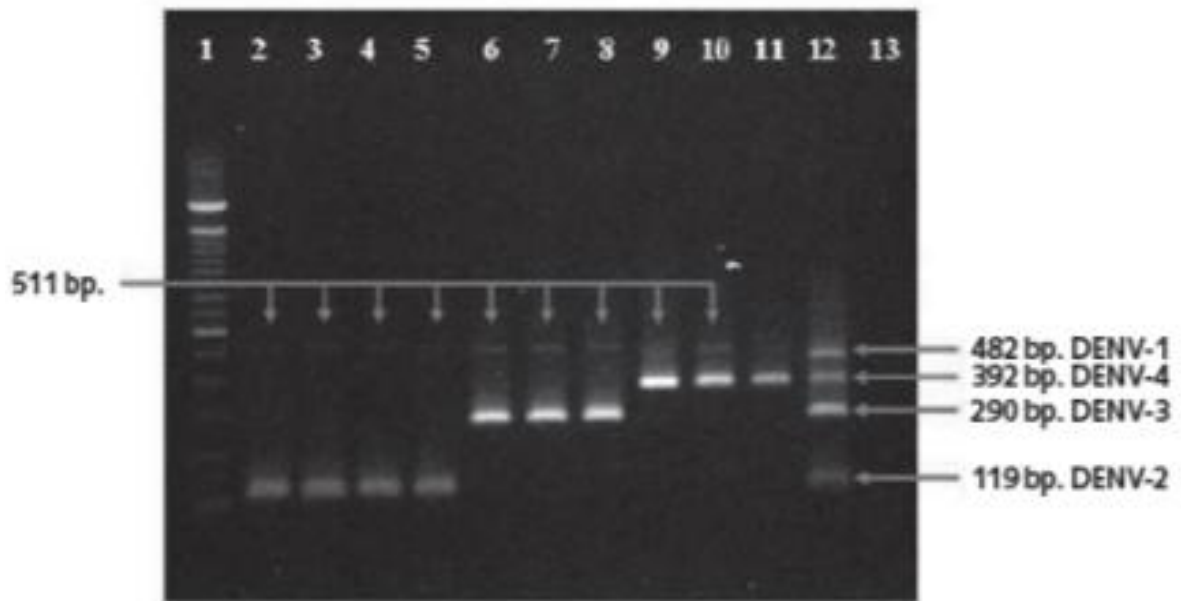
Xét nghiệm sinh học phân tử RT-PCR với bộ mồi của Lanciotti thường sử dụng trong chẩn đoán SXHD, được lượng giá thành công trong chẩn đoán sớm bệnh sốt SXHD ở trẻ em Việt Nam có độ đặc hiệu (100%), độ nhạy trên 90% vào ngày sốt thứ 2-3.

Kỹ thuật này bao gồm phản ứng RT-PCR hai bước: (1) Giai đoạn sao chép ngược khởi đầu và giai đoạn khuếch đại sử dụng mồi đặc hiệu nhóm VR dengue khuếch đại vùng gen lõi -tiền màng (C-prM) của VR; (2) Tiếp theo là giai đoạn khuếch đại thứ hai đặc hiệu tít huyết thanh VR dengue với các đoạn mồi đặc hiệu được thiết kế đặc hiệu tít VR [69].



Hình 2.2. Kỹ thuật RT-PCR trong chẩn đoán SXHD của Lanciotti [69]

Sản phẩm của kỹ thuật RT-PCR được xác định bằng kỹ thuật điện di trên thạch, với kích thước các dải băng ADN xác định bằng cách so sánh với trọng lượng phân tử chuẩn (bp = base pair), cho phép định danh nhóm và tít VR dengue tương ứng, ví dụ như dải băng đặc hiệu nhóm VR dengue là 511 bp.



Hình 2.3. Điện di sản phẩm PCR với mỗi đặc hiệu týp vi rút dengue

Sản phẩm PCR đặc hiệu týp VR được xác định như sau: DENV-1 là 482bp, DENV-2 là 119bp, DENV-3 là 290bp và DENV-4 là 392bp.

- Điều tra về đặc điểm dịch tễ và một số yếu tố liên quan

Điều tra về đặc điểm dịch tễ và các yếu tố liên quan dựa vào biểu mẫu điều tra (phụ lục biểu mẫu điều tra).

2.3.2. Phương pháp nghiên cứu mục tiêu 2

2.3.2.1. *Thiết kế nghiên cứu mô tả* để xác định một số đặc điểm lâm sàng SXHD liên quan đến týp VR dengue gây bệnh tại bệnh viện Đa khoa tỉnh Đắk Lắk, 2010–2016: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, sử dụng số liệu hồi cứu (2010-2014) và theo dõi tiếp diễn (2015-2016).

2.3.2.2. *Cỡ mẫu*

Thu thập toàn bộ 276 mẫu có được theo thời gian trong thời gian 2010-2016 có kết quả xét nghiệm định týp virus dengue 1,2,3,4.

2.3.2.3. *Chọn mẫu*

Chọn mẫu theo phương pháp thuận tiện tất cả các trường hợp ca bệnh có chẩn đoán xác định dương tính và được xác định týp VR bằng kỹ thuật

Multiplex Rt-PCR của phòng thí nghiệm đối với những bệnh nhân SXHD được điều trị tại bệnh viện Đa Khoa tỉnh Đắk Lắk trong thời gian 2010-2016.

Trong nghiên cứu này có 276 ca bệnh được tuyển chọn cho nghiên cứu trên cơ sở danh sách các trường hợp SXHD có chẩn đoán xác định của phòng thí nghiệm hàng năm, bao gồm bệnh nhân SXHD do týp 1, týp 2, týp 3 và týp 4 với số bệnh nhân tương ứng là 63, 63, 50 và 100.

Chọn bệnh án để điều tra triệu chứng lâm sàng để xác định mối liên quan giữa tình trạng lâm sàng của bệnh liên quan với các týp VR.

2.3.2.4. Kỹ thuật nghiên cứu

- Xác định týp VR bằng kỹ thuật Multiplex RT-PCR theo quy trình kỹ thuật đã được công bố của Lanciotti [69] xem tóm tắt kỹ thuật ở mục 2.3.1.3 nội dung b.

- Điều tra đặc điểm lâm sàng và các yếu tố liên quan dựa vào biểu mẫu điều tra (phụ lục biểu mẫu điều tra).

- *Biến số-chỉ số nghiên cứu*

- + Đặc điểm chung về tuổi, giới, týp VR.
- + Một số đặc điểm về các triệu chứng nhiễm VR (sốt, đau đầu, đau vùng gan...) theo týp VR tại thời điểm nhập viện.
- + Một số đặc điểm lâm sàng của SXHD theo týp VR tại thời điểm nhập viện.
- + Một số đặc điểm xét nghiệm cận lâm sàng theo dõi mất nước theo týp VR tại thời điểm nhập viện.
- + Đặc điểm lâm sàng bệnh nhân theo mức độ nặng của bệnh theo týp VR.
- + Thời gian nằm viện và kết quả điều trị theo týp VR.

- *Phương pháp thu thập số liệu*

- + Điều tra đặc điểm lâm sàng và các yếu tố liên quan dựa vào biểu mẫu điều tra.

+ Bệnh án của các ca bệnh được lựa chọn theo tiêu chuẩn thu thập bệnh án để thu thập số liệu (Phụ lục 2-Phiếu điều tra hồi cứu lâm sàng).

2.3.3. Phương pháp nghiên cứu mục tiêu 3

2.3.3.1. *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu mô tả để xác định đặc điểm sinh học phân tử các týp VR dengue gây dịch ở tỉnh Đắk Lắk, 2010 - 2016.

2.3.3.2. *Cỡ mẫu nghiên cứu:* Đây là nghiên cứu mô tả dựa trên số liệu phân tích bằng kỹ thuật giải trình tự gen có độ chính xác cao nhất (lặp lại 1000 lần) nên cỡ mẫu tối thiểu phải là 30 chủng VR (trung bình mỗi năm chọn 2-5 chủng VR). Thực tế số mẫu trong nghiên cứu này có 37 chủng VR dengue được phân lập từ bệnh nhân ở Đắk Lắk, 2010-2016 bao gồm có 12 chủng DENV-1, 5 chủng DENV-2, 7 chủng DENV-3 và 13 chủng DENV-4 (Phụ lục 3).

2.3.3.3. *Đối tượng nghiên cứu:* Một phần vùng gen C-PrM của 37 chủng VR dengue được giải trình tự nucleotide trong nghiên cứu này có mã số đăng ký trong Genbank. Ngoài ra sử dụng trình tự nucleotide một phần vùng gen C-PrM trong Genbank của 43 chủng VR týp 1, 51 chủng VR dengue týp 2, 62 chủng VR dengue týp 3 và 63 chủng VR dengue týp 4 cũng như 19 chủng VR dengue các týp ở một số tỉnh của khu vực Tây nguyên 2010-2016 để so sánh (phụ lục 4 và 5).

2.3.3.4. Kỹ thuật thực hiện

Xác định týp/genotýp VR bằng Sequencing trực tiếp Sanger [78].

Kỹ thuật RT-PCR:

ARN tổng số được tách chiết từ dịch nuôi cấy tế bào gây nhiễm VR dengue bằng bộ sinh phẩm QIAamp Viral RNA Mini Kit (Qiagen) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. ARN được sử dụng làm khuôn mẫu để thực hiện phản ứng RT-PCR với cặp mồi đặc hiệu DC-1S (5' TCA AAT TGC TGA AAC GCG CGA GAA ACC G 3') và DC-2C (5' TTG CAC CAA CAG TCA ATG

TCT TCA GGT TC 3') được thiết kế ở vị trí từ 176 bp đến vị trí 626 bp của vùng gen C-PrM, nhằm khuếch đại một phần gen C-PrM có độ dài 511bp để phát hiện sự có mặt của VR dengue trong mẫu dịch nội [69].

Kỹ thuật giải trình tự gen:

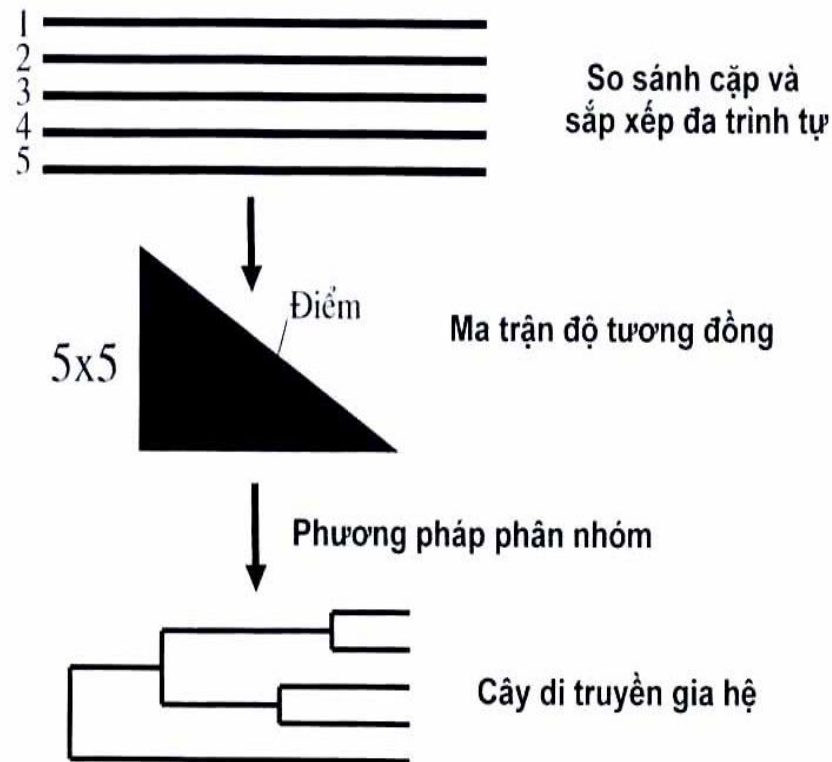
Các sản phẩm PCR được tinh sạch bằng bộ sinh phẩm QIAquick PCR (Qiagen) để làm khuôn mẫu cho phản ứng giải trình tự sử dụng bộ sinh phẩm BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystem). Sau khi được tinh sạch bằng bộ sinh phẩm BigDye XTerminator Purification kit (Applied Biosystem), toàn bộ sản phẩm sẽ được đọc trên máy giải trình tự ABI Avant 3100 (Applied Biosystems).

Dụng cụ và thiết bị:

Một số loại pipet bán tự động đơn kênh loại 0,5-10 μ l, 100 μ l, 200 μ l, 1000 μ l; Pipet tip có lọc các loại tương ứng; Máy ly tâm lạnh/ly tâm thường Eppendorf của Đức; Máy giải trình tự gen CEQ 8000, các vật liệu và những loại dụng cụ cần thiết khác.

2.3.3.5. Xây dựng cây phát sinh loài

Khi quá trình giải trình tự gen kết thúc, trình tự nucleotide được phân tích qua các thông số của phần mềm đi kèm theo máy Sequencing (Chất lượng đọc các nucleotide, phát hiện SNP là trạng thái đa dạng kiểu nucleotide tại một vị trí trên gen...). Trình tự nucleotide của các mẫu được sắp xếp đa trình tự bằng phần mềm MUSCLE tích hợp trong MEGA6.06 [94]. Cây gia hệ được xây dựng bằng phương pháp Maximum Likelihood với độ lặp lại là 1000 lần với mô hình thích hợp nhất (K2 + G: Kimura parameter và phân bố Gamma) bằng phần mềm tích hợp trong MEGA6.06 [94].



Hình 2.4. Quy trình xây dựng cây di truyền phả hệ các chủng VR dengue

2.4. Các chỉ số nghiên cứu

2.4.1. Các chỉ số nghiên cứu mục tiêu 1

2.4.1.1. Đặc điểm dịch tễ học sốt xuất huyết dengue (Nghiên cứu ngang 2010-2016 để tính tỷ lệ % theo số mắc)

- Đặc điểm dịch tễ học các trường hợp sốt xuất huyết theo năm
- Đặc điểm phân bố dịch tễ học các trường hợp sốt xuất huyết theo giới
- Đặc điểm phân bố dịch tễ học các trường hợp sốt xuất huyết theo nhóm tuổi
- Đặc điểm phân bố dịch tễ học các trường hợp sốt xuất huyết theo địa dư
- Đặc điểm phân bố dịch tễ học các trường hợp sốt xuất huyết theo mùa (tháng)
- Tiền sử phơi nhiễm với bệnh nhân SXHD.

2.4.1.2. Yếu tố liên quan (nghiên cứu theo dõi 2015-2016)

- Điều kiện sống và sinh hoạt tại nơi cư trú

- Thực hành của gia đình và cá nhân trong phòng muỗi đốt
- Thực hành của gia đình và cá nhân trong diệt nguồn sinh muỗi (bọ gậy).

2.4.2. Các chỉ số về đặc điểm lâm sàng và mối liên quan đến sự lưu hành các týp vi rút dengue trong nghiên cứu mô tả 2010 - 2016

- Xác định một số các đặc điểm lâm sàng của SXHD ở trẻ em, ở người lớn liên quan đến các týp VR dengue.

- Xác định một số triệu chứng lâm sàng trong ngày nhập viện, một số triệu chứng xuất huyết liên quan đến týp VR, một số chỉ số xét nghiệm huyết học cơ bản liên quan đến SXHD, mức độ lâm sàng theo týp VR, theo nhóm tuổi và thời gian điều trị trung bình của bệnh nhân SXHD điều trị tại bệnh viện Đa khoa tỉnh Đắk Lắk, 2010-2016 theo các tiêu chí:

- + Hội chứng nhiễm trùng như sốt...
- + Hội chứng xuất huyết như hiện tượng xuất huyết dưới da, giảm tiểu cầu...
- + Hội chứng mất nước đặc trưng trong SXHD là tăng bạch cầu, hồng cầu, tăng tỷ lệ hemotocrite...

- Xác định về khoảng thời gian nằm viện, tỷ lệ bệnh nhân bị sốc theo nhóm tuổi...

2.4.3. Một số đặc điểm sinh học phân tử các genotýp của từng týp vi rút dengue ở Đắk Lắk, 2010 - 2016

- Xác định genotýp của từng týp VR dengue phân lập được từ bệnh nhân ở Đắk Lắk bằng kỹ thuật giải trình tự gen.

- Xây dựng cây phả hệ mô tả mối liên quan của các genotýp/týp VR dengue phân lập ở Đắk Lắk so sánh sự tương đồng về trình tự nucleotid với các chủng VR dengue ở một số tỉnh của khu vực Tây Nguyên, 2010-2016.

- So sánh mối liên quan của VR dengue các týp phân lập ở Đắk Lắk với một số chủng VR dengue các týp trong nước, một số nước khác trong khu vực châu Á và ngoài khu vực châu Á để xác định hoặc giả định về nguồn gốc,

hoặc sự xuất hiện mới của các genotyp/subgenotyp typ VR dengue lưu hành ở Đắk Lắk, 2010-2016.

2.5. Các biện pháp hạn chế sai số

Để loại trừ các sai số có thể xảy ra, trong nghiên cứu này đã thực hiện các biện pháp sau:

- Thiết kế nghiên cứu chặt chẽ, các công cụ thu thập số liệu là các biểu mẫu được chuẩn bị đầy đủ, chi tiết. Các kỹ thuật xét nghiệm đều được thực hiện theo thường quy và tại các phòng thí nghiệm chuẩn thức quốc gia hoặc khu vực của Viện Vệ sinh dịch tễ Tây Nguyên, Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương.

- Các thuật toán thống kê thường dùng trong y học cũng đã được sử dụng tối đa để loại trừ các sai số ngẫu nhiên.

- Sử dụng các phần mềm tin sinh học để so sánh phân tích về trình tự nucleotide của các chủng VR dengue phân lập ở Đắk Lắk với các chủng VR dengue trong nước và quốc tế.

- Chọn đội ngũ thu thập thông tin là các bác sỹ chuyên môn sâu và có kinh nghiệm về lĩnh vực bệnh truyền nhiễm, đồng thời đã tổ chức tập huấn thống nhất về phương pháp giám sát trường hợp bệnh; việc điều tra, giám sát được thực hiện thường xuyên, đầy đủ.

- Tính đại diện của kết quả nghiên cứu được đảm bảo dựa trên: Cỡ mẫu sử dụng để nghiên cứu được chọn đủ lớn, có sự kết hợp giữa số liệu hồi cứu và tiền cứu để tăng số lượng mẫu nghiên cứu để tăng tính chính xác của kết quả nghiên cứu.

2.6. Phương pháp xử lý số liệu

Các số liệu kết quả nghiên cứu được xử lý bằng phần mềm thống kê MS Excel, Epi Info và STATA để nhập và phân tích dữ liệu; Sử dụng phần

mềm Meggas, Bioedit... để tạo cây gia hệ, xác định nguồn gốc giả định của các týp VR dengue ở tỉnh Đắk Lắk, Tây Nguyên.

2.7. Đạo đức trong nghiên cứu

Đây là nghiên cứu mô tả kết hợp với nghiên cứu phân tích, không can thiệp, ít có nguy cơ cho người bệnh.

- Việc lấy mẫu bệnh phẩm xét nghiệm để chẩn đoán xác định nguyên nhân VR dengue gây SXHD là những mẫu bệnh phẩm được lấy từ bệnh nhân có chẩn đoán lâm sàng nghi ngờ SXHD theo hệ thống chẩn đoán giám sát của bệnh viện, nhưng vẫn có bản chấp thuận tham gia nghiên cứu từ đối tượng nghiên cứu hoặc người bảo trợ cho đối tượng nghiên cứu nếu dưới 18 tuổi trên cơ sở sự đồng thuận của bệnh nhân SXHD lâm sàng tại bệnh viện.

- Việc thực hiện điều tra hồi cứu về lâm sàng các trường hợp SXHD dựa trên các bệnh án lưu tại bệnh viện được chọn, đảm bảo không ảnh hưởng đến bí mật riêng tư của đối tượng nghiên cứu.

- Việc thực hiện nghiên cứu của đề tài này có sự hợp tác của bệnh viện Đa khoa tỉnh Đắk Lắk và Viện Vệ sinh dịch tễ Tây Nguyên đồng thời được sự chấp thuận của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh của Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương.

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả mô tả đặc điểm dịch tễ học và yếu tố liên quan của SXHD ở tỉnh Đắk Lắk, 2010-2016

3.1.1. Một số đặc điểm dịch tễ học

Bảng 3.1. Các trường hợp SXHD tại bệnh viện Đa khoa tỉnh Đắk Lắk, 2010-2016

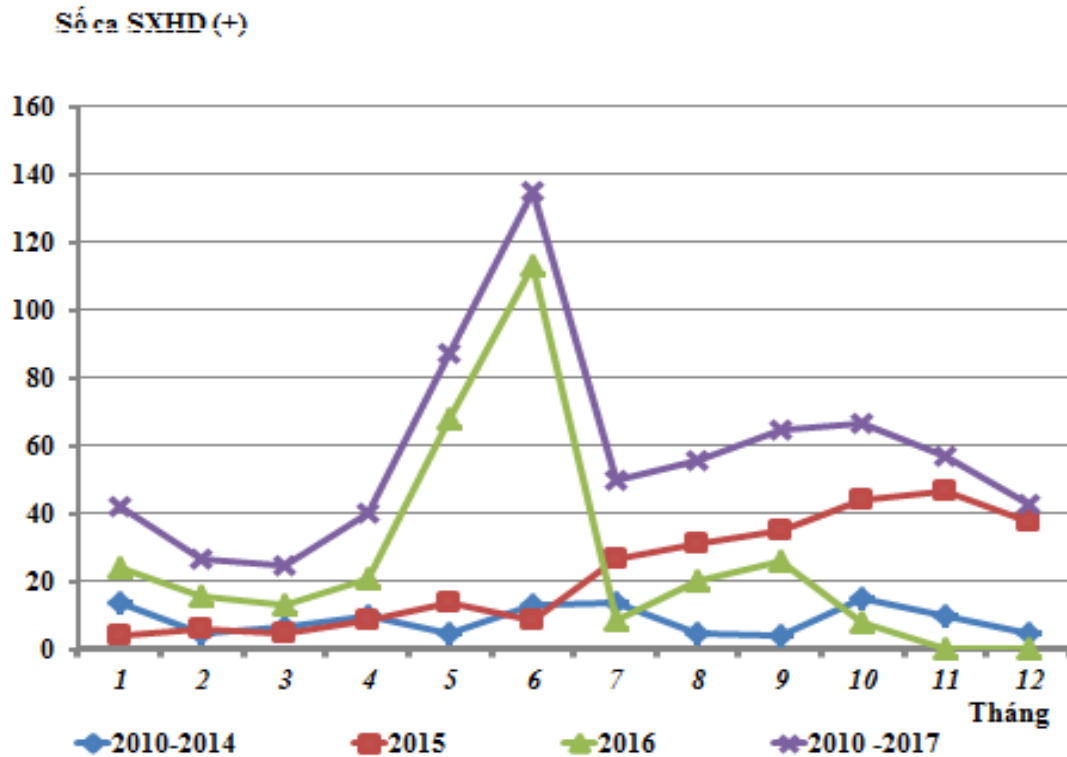
Năm	Số ca SXHD lâm sàng được xét nghiệm	SXHD được xác định (+)	Tỷ lệ % (+)
2010	308	39	12,66
2011	75	3	4,00
2012	137	16	1,67
2013	179	25	13,97
2014	144	24	16,66
2015	360	269	74,72
2016	473	318	67,23
Tổng số	1675	694	41,43

Giám sát dịch tễ học SXHD trong các năm 2010-2016 với 1675 trường hợp có chẩn đoán lâm sàng SXHD đã xác định có 694 trường hợp SXHD, 981 trường hợp không phải SXHD. Tỷ lệ xác định SXHD dương tính trung bình trong 7 năm là 41,43%. Các năm 2010-2014, tỷ lệ xác định dương tính thấp trung bình là 12,66%; Tỷ lệ xác định dương tính của năm 2015 là 74,72% cao hơn năm 2016 (67,23%).

Bảng 3.2. Một số đặc điểm dịch tễ các trường hợp SXHD tại bệnh viện Đa khoa tỉnh Đắk Lắk, 2010-2016

Đặc điểm		Số ca SXHD lâm sàng		Số ca SXHD xác định (+)	
		n	%	n	%
		Giới tính	Nam	821	49,01
Nữ	854		50,99	362	52,16
Nhóm tuổi	< 1 tuổi	5	0,3	2	0,29
	1-4 tuổi	2	0,12	0	0
	5-9 tuổi	58	3,46	4	0,58
	10-14 tuổi	112	6,69	15	2,16
	≥ 15 tuổi	1498	89,43	673	96,97
Theo địa dư	Thành phố	551	32,90	278	40,06
	Nông thôn	1124	67,10	416	59,94

Nhìn chung sự phân bố theo một số đặc điểm dịch tễ học về giới tính, nhóm tuổi, theo địa dư không có sự khác biệt đáng kể giữa nhóm ca bệnh có chẩn đoán lâm sàng SXHD và nhóm ca bệnh SXHD được xác định dương tính. Trong số 694 trường hợp SXHD xác định, sự phân bố theo giới tính không có sự khác biệt giữa nam và nữ với $p > 0,05$. Số các trường hợp SXHD ở nhóm trẻ <5 tuổi và 5-9 tuổi rất thấp chiếm tỷ lệ tương ứng là 0,29% và 0,58% trên tổng số mắc (<1%). Ngược lại, SXHD ở nhóm ≥15 tuổi chiếm tỷ lệ 96,97% tổng số mắc. Số các trường hợp SXHD ở vùng nông thôn cao hơn thành phố, tương ứng là 59,94% và 40,06% nhưng không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.



Hình 3.1. Sự phân bố theo tháng của các trường hợp SXHD

Xác định tại bệnh viện Đa khoa tỉnh Đắk Lắk, 2010-2016

Phân tích đặc điểm dịch tễ sự phân bố theo tháng của 694 trường hợp SXHD có xét nghiệm xác định tại bệnh viện Đa khoa tỉnh Đắk Lắk, 2010-2016 cho thấy, các trường hợp SXHD ghi nhận quanh năm, nhưng số mắc cao trong tháng được ghi nhận có sự chuyển dịch khác nhau giữa các năm. Trong giai đoạn 2010-2014, tháng có số mắc cao được ghi nhận trong các tháng 6, 7 và 10, chiếm 34,57% tổng số mắc; Nhưng trong năm 2015, tháng có số mắc cao được ghi nhận vào các tháng 10, 11, chiếm 33,83% tổng số mắc; Còn năm 2016 tháng có số mắc cao được ghi nhận vào các tháng 5 và 6, chiếm 56,91 tổng số mắc. Phân tích sự phân bố theo tháng trong 7 năm, 2010-2016, xác định có 2 thời điểm có số mắc cao trong năm thời điểm thứ nhất là tháng 5 và 6 chiếm 31,99% tổng số mắc và thời điểm thứ hai là tháng 9 và 10 chiếm 19,02% tổng số mắc.

Bảng 3.3. Tiền sử phơi nhiễm vi rút dengue của các trường hợp SXHD tại bệnh viện Đa khoa tỉnh Đắk Lắk, 2015-2016

Tiền sử phơi nhiễm		Ca bệnh SXHD (%)	Ca bệnh không phải SXHD (%)	OR (CI 95%)
2 tuần trước khi bị bệnh, đi ra khỏi nơi đang sinh sống	<i>Có</i>	12 (52,17)	11 (47,83)	0,44
	<i>Không</i>	575 (70,99)	235 (29,01)	(0,20-1,01)
2 tuần trước khi bị bệnh, có tiếp xúc với bệnh nhân SXHD	<i>Có</i>	118 (79,73)	30 (20,27)	1,81
	<i>Không</i>	469 (68,47)	216 (31,53)	(1,18-2,78)

Kết quả điều tra về tiền sử phơi nhiễm với VR dengue trong số 694 bệnh nhân SXHD và 981 trường hợp không phải SXHD số liệu thu được thực tế chỉ có được từ 587 ca bệnh SXHD và 246 ca bệnh không phải là SXHD. Kết quả điều tra về tiền sử phơi nhiễm với VR dengue của 587 bệnh nhân SXHD và 246 trường hợp không phải SXHD cho thấy bệnh nhân đi ra khỏi nơi đang sinh sống có nguy cơ mắc SXHD bằng 0,44 lần nhóm bệnh nhân không đi ra khỏi nơi sinh sống. Những trường hợp có tiền sử tiếp xúc với bệnh nhân SXHD có nguy cơ bị SXHD cao gấp 1,81 lần nhóm bệnh nhân không có tiền sử tiếp xúc (CI 95%), cho thấy tiếp xúc với bệnh nhân SXHD là một yếu tố nguy cơ mắc SXHD cần được lưu ý trong công tác dự phòng.

3.1.2. Một số yếu tố liên quan

Bảng 3.4. Môi liên quan về điều kiện sống của các trường hợp SXHD tại bệnh viện Đa khoa tỉnh Đắk Lắk, 2015-2016

Đặc điểm		Số ca SXHD (%)	Số ca không phải SXHD (%)	OR (95% CI)
Điều kiện sinh hoạt	Nhà không kiên cố	239 (73,54)	86 (26,46)	1,28 (0,94-1,74)
	Nhà kiên cố	348 (68,50)	160 (31,50)	
Nguồn nước ăn	Nước tự nhiên	298 (68,82)	135 (31,18)	0,84 (0,63-1,14)
	Nước máy	289 (72,25)	111 (27,75)	
Loại bể chứa nước nếu có sử dụng	Bể không có nắp	124 (69,92)	67 (35,08)	0,71 (0,51-1,01)
	Bể có nắp đậy	463 (72,12)	179 (27,88)	
Điều kiện kinh tế	Hộ nghèo	10 (83,33)	2 (16,67)	2,11 (0,52-)
	Không phải hộ nghèo	577 (70,28)	244 (29,72)	

Phân tích môi liên quan về điều kiện sống của các trường hợp SXHD và không phải SXHD ở bệnh viện Đa khoa tỉnh Đắk Lắk, 2010-2016, số liệu điều tra cho thấy ở nhóm bệnh nhân có nhà không kiên cố có nguy cơ mắc SXHD cao gấp 1,28 lần nhóm ở nhà kiên cố. Các trường hợp hộ nghèo có nguy cơ SXHD cao gấp 2,11 lần nhóm không phải hộ nghèo. Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Phần lớn gia đình bệnh nhân SXHD và không phải SXHD sử dụng bể chứa nước có nắp đậy, nhưng cũng còn một tỷ lệ không nhỏ tương ứng là 20,89% và 27,22% sử dụng bể nước không có nắp đậy.

Bảng 3.5. Thực hành phòng chống muối trong số các trường hợp SXHD tại bệnh viện Đa khoa tỉnh ở Đắk Lắk, 2015-2016

Đặc điểm	Ca bệnh SXHD (%)	Ca bệnh không phải SXHD (%)	OR (95% CI)
Màn có được tẩm hóa chất diệt muối			
Không	579 (70,35)	244 (29,65)	0,59
Có	8 (80)	2 (20)	(0-2,49)
Gia đình có sử dụng hương diệt muối không?			
Không	577 (70,71)	239 (29,29)	2,11
Có	8 (53,33)	7 (46,67)	(0,79-5,67)
Gia đình có sử dụng bình xịt hóa chất để diệt muối			
Không	566 (71,02)	231 (29,98)	1,93
Có	19 (55,88)	15 (44,12)	(0,98-3,83)
Nơi đang sinh sống có phun hóa chất để diệt muối không?			
Không	571 (70,06)	244 (29,94)	0,29
Có	16 (88,89)	2 (11,11)	(0-1,15)

Điều tra về mối liên quan giữa thực hành trong phòng chống muối đốt của nhóm bệnh SXHD và không phải SXHD, theo các tiêu chí về thực hành phòng chống muối đốt như dùng màn được tẩm hóa chất, sử dụng hương diệt muối, hóa chất diệt muối trong đình và cộng đồng đều rất thấp ở cả hai nhóm bệnh nhân. Nhóm không sử dụng hương muối và bình xịt hóa chất có nguy cơ SXHD cao hơn lần lượt là 2,11 và 1,93 lần nhóm có sử dụng. Tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.6. Thực hành chung về phòng chống muối của các trường hợp SXHD tại bệnh viện Đa khoa tỉnh Đắk Lắk, 2015-2016

Đặc điểm		Số ca SXHD (%)	Số ca không phải SXHD	OR (95% CI)
Ngủ mặc màn	Không	8 (66,67)	4 (33,33)	0,83
	Có	579 (70,52)	242 (29,48)	(0,26-2,63)
Màn tẩm hóa chất	Không	579 (70,35)	244 (29,65)	0,59
	Có	8 (80)	2 (20)	(0-2,49)
Sử dụng hương diệt muỗi	Không	577 (70,71)	239 (29,29)	2,11
	Có	8 (53,33)	7 (46,67)	(0,79-5,67)
Sử dụng các biện pháp diệt bọ gậy	Không	52 (62,65)	31 (37,35)	0,67
	Có	535 (71,33)	215 (28,67)	(0,42-1,08)
Dùng biện pháp cổ truyền để diệt muỗi	Không	583 (70,50)	244 (29,50)	1,18
	Có	4 (66,67)	2 (33,33)	(0-5,62)

Điều tra về mối liên quan giữa thực hành chung về phòng chống muỗi của 587 trường hợp SXHD và 246 trường hợp không phải SXHD ở Đắk Lắk, 2015-2016 theo các tiêu chí về sử dụng màn có tẩm hóa chất, các hình thức diệt bọ gậy, xua đuổi muỗi bằng hóa chất, hương muỗi, cơ học... Kết quả cho thấy các nhóm bệnh nhân không sử dụng hương muỗi hoặc không dùng các biện pháp cổ truyền diệt muỗi có nguy cơ mắc SXHD cao gấp 2,11 và 1,18 lần nhóm có sử dụng. Tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê.

3.2. Kết quả xác định một số đặc điểm lâm sàng sốt xuất huyết dengue và sự liên quan với các týp vi rút gây bệnh ở tỉnh Đắk Lắk, 2010-2016

Bảng 3.7. Thông tin chung về bệnh nhân SXHD tại bệnh viện Đa khoa tỉnh Đắk Lắk, 2010 -2016

Đặc điểm		n = 276	%
Giới	Nam	137	49,64
	Nữ	139	50,36
Tuổi	<15	33	11,96
	≥ 15	243	88,04
Týp VR	DENV-1	63	22,83
	DENV-2	63	22,83
	DENV-3	50	18,12
	DENV-4	100	36,23
	Tổng số	276	100,00

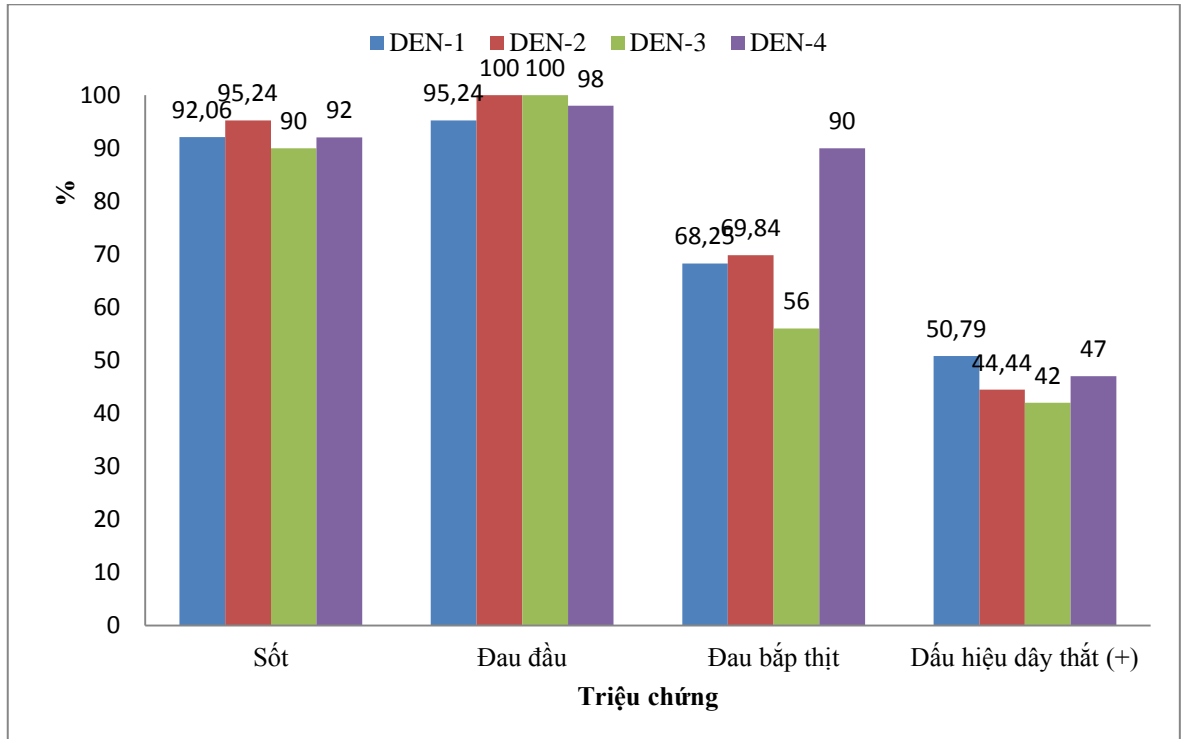
Có 276 bệnh nhân SXHD được xác định týp VR bằng kỹ thuật Multiplex RT-PCR trong các năm 2010-2016. Phân tích một số thông tin chung liên quan đến bệnh nhân SXHD cho thấy, tỷ lệ nam và nữ gần như tương đương nhau, tương ứng là 137 và 139 bệnh nhân; Nhóm tuổi mắc bệnh chủ yếu là trên 15 tuổi, chiếm 88,04% (243/276), số các trường hợp SXHD dưới 15 tuổi chiếm tỷ lệ thấp trên 10% (33/276). Trong số 276 trường hợp SXHD được xác định týp VR trong nghiên cứu này, tỷ lệ bệnh nhân SXHD do VR dengue týp 4 cao nhất, chiếm 36,23% (100/276), thấp nhất là bệnh nhân SXHD do VR dengue týp 3 chiếm 18,12% (50/276), do VR dengue týp 1 và 2 chiếm tỷ lệ như nhau và tương ứng là 22,83%.

Bảng 3.8. Một số triệu chứng nhiễm trùng trong ngày nhập viện liên quan đến tít vi rút theo nhóm tuổi của bệnh nhân SXHD, 2010–2016

Tít gây bệnh Triệu chứng		DENV-1	DENV-2	DENV-3	DENV-4	Chung	p
		n = 63 n (%)	n = 63 n (%)	n = 50 n (%)	n = 100 n (%)	n=276 n (%)	
Có sốt	< 15 tuổi	10/13 (76,92)	1/1 (100,0)	12/14 (85,71)	5/5 (100,0)	28/33 (84,85)	>0,05
	≥ 15 tuổi	48/50 (96,0)	59/62 (95,16)	33/36 (91,67)	87/95 (91,58)	227/243 (93,42)	>0,05
Đau đầu	< 15 tuổi	11/13 (84,62)	1/1 (100,0)	14/14 (100,0)	5/5 (100,0)	31/33 (93,94)	>0,05
	≥ 15 tuổi	49/50 (98,0)	62/62 (100,0)	36/36 (100,0)	93/95 (97,9)	240/243 (98,77)	>0,05
Đau bắp thịt	< 15 tuổi	6/13 (46,15)	0/1 (0,0)	5/14 (35,71)	4/5 (80)	15/33 (45,4)	>0,05
	≥ 15 tuổi	37/50 (74,0)	44/62 (70,97)	23/36 (63,89)	86/95 (90,53)	190/243 (78,2)	0,002
Dây thắt (+)	< 15 tuổi	2/13 (15,38)	0/1 (0,0)	5/14 (35,71)	2/5 (40)	9/33 (27,27)	>0,05
	≥ 15 tuổi	30/50 (60)	28/62 (45,16)	16/36 (44,44)	45/95 (47,37)	119/243 (48,97)	>0,05

Điều tra một số triệu chứng của biểu hiện nhiễm VR ở bệnh nhân SXHD trong ngày nhập viện liên quan đến tít VR gây bệnh ở nhóm bệnh nhân <15 tuổi và ≥15 tuổi, 2010–2016, kết quả nghiên cứu cho thấy, tỷ lệ sốt và đau đầu gặp ở trên 90% bệnh nhân, ở nhóm ≥15 tuổi gặp nhiều hơn nhóm <15 tuổi nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Còn tỷ lệ đau bắp thịt gặp nhiều nhất ở nhóm bệnh nhân SXHD do VR týp 4 (90%), nhóm ≥ 15 tuổi gặp nhiều hơn nhóm < 15 tuổi. Đối với dấu hiệu dây thắt chỉ có ở 50% bệnh nhân SXHD có biểu hiện triệu chứng này, ở nhóm ≥ 15 tuổi gặp nhiều hơn là nhóm < 15 tuổi.



Hình 3.2. Một số triệu chứng nhiễm vi rút trong ngày nhập viện liên quan đến týp VR của bệnh nhân SXHD, 2010–2016

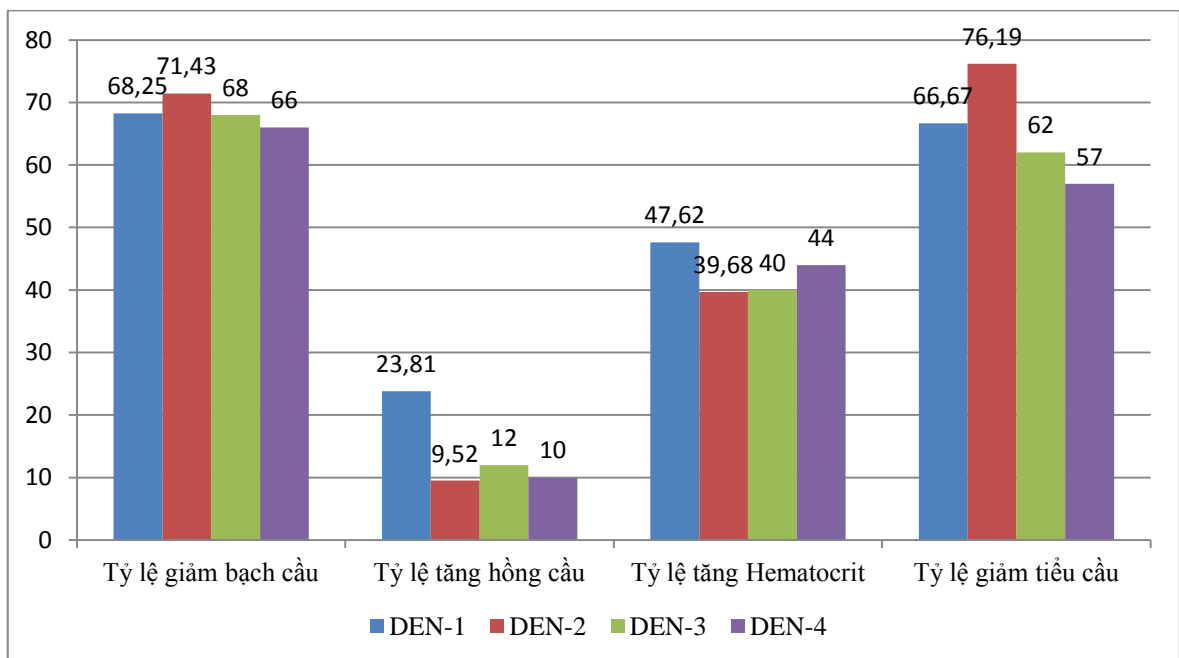
Phân tích trong số 276 bệnh nhân SXHD, tỷ lệ đau bắp thịt thấp nhất ở nhóm bệnh nhân SXHD do VR dengue týp 3 chỉ chiếm 56%, ở các nhóm bệnh nhân SXHD do các týp VR khác là 68-90%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Bảng 3.9. Triệu chứng xuất huyết liên quan đến tít vi rút dengue của bệnh nhân ngày nhập viện tại bệnh viện Đa khoa Đắk Lắk, 2010-2016

Triệu chứng \ Tít		DENV-1	DENV-2	DENV-3	DENV-4	Chung n=276	p
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Xuất huyết dưới da	<15 tuổi	4/13 (30,77)	1/1 (100)	8/14 (57,14)	0/5 (0)	13/33 (39,39)	>0,05
	≥15 tuổi	16/50 (32)	18/62 (29,03)	17/36 (47,22)	22/95 (23,16)	73/243 (30,04)	>0,05
Chấm xuất huyết	<15 tuổi	4/13(30,77)	0/1 (0)	6/14 (42,86)	3/5 (60)	13/33 (39,39)	>0,05
	≥15 tuổi	18/50 (36)	23/62 (37,01)	20/36 (55,56)	33/95 (34,74)	94/243 (38,7)	>0,05
Lợi/ răng/ giác mạc	<15 tuổi	3/13 (23,08)	0/1 (0)	8/14 (57,14)	1/5 (20)	12/33 (36,36)	>0,05
	≥15 tuổi	8/50 (16)	17/62 (27,42)	12/36 (33,33)	17/95 (17,89)	54/243 (22,22)	>0,05
Đi tiểu ra máu	<15 tuổi	0/13 (0)	0/1 (0)	0/14 (0)	0/5 (0)	0/33	--
	≥15 tuổi	4/50 (8)	1/62 (1,61)	0/36 (0)	2/95 (2,11)	7/243 (2,88)	>0,05
Nôn /đi ngoài ra máu	<15 tuổi	1/13 (7,69)	0/1 (0)	4/14 (28,57)	0/5 (0)	5/33 (15,15)	>0,05
	≥15 tuổi	3/50 (6)	5/62 (8,06)	5/36 (13,89)	9/95 (9,47)	22/243 (9,05)	>0,05
Đau vùng gan	<15 tuổi	1/13 (7,69)	0/1 (0)	3/14 (21,43)	0/5 (0)	4/33 (12,12)	>0,05
	≥15 tuổi	2/50 (4)	5/62 (8,06)	5/36 (13,89)	3/95 (3,16)	15/243 (6,17)	>0,05

Phân tích một số triệu chứng xuất huyết liên quan đến tít VR dengue gây bệnh trong ngày nhập viện đã xác định tỷ lệ xuất huyết dưới da và xuất huyết lợi/răng/giác mạc gặp nhiều nhất ở nhóm bệnh nhân do VR dengue tít

3 với tỷ lệ lần lượt là 50% và 33,33%. Đối với một số triệu chứng khác như đi tiểu ra máu, nôn ra máu ít gặp, chiếm dưới 10% số bệnh nhân. Các triệu chứng lâm sàng trong ngày nhập viện ở nhóm tuổi <15 và ≥15 khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Triệu chứng đau vùng gan ít gặp, với tỷ lệ giao động 3,16-13,89%, trong đó tỷ lệ đau vùng gan gặp ở nhóm bệnh nhân do VR dengue týp 3 cao nhất. Trong số 276 bệnh nhân SXHD, không ghi nhận trường hợp nào có dấu hiệu xuất huyết não. Tỷ lệ xuất huyết chung của 2 nhóm tuổi ít gặp hơn ở nhóm bệnh nhân do VR dengue týp 4 với tỉ lệ lần lượt là 22% và 18%. Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,005$.



Hình 3.3. Biểu hiện cô đặc máu ở bệnh nhân SXHD qua một số xét nghiệm máu tại bệnh viện Đa khoa Đăk Lăk, 2010-2016

Trong số 276 bệnh nhân SXHD, tỷ lệ bệnh nhân có hồng cầu tăng gặp từ 9,52-23,81% ở các nhóm tuổi. Tỷ lệ bệnh nhân có chỉ số Hematocrit tăng trên 42% chiếm từ 39,68-47,62%. Phân tích về xét nghiệm số lượng tiểu cầu cho thấy, tỷ lệ giảm tiểu cầu cao nhất ở nhóm bệnh nhân do VR dengue týp 2 là 76,19%, thấp nhất ở nhóm bệnh nhân do VR dengue týp 4 là 57%, nhưng sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$.

Bảng 3.10. Biểu hiện mất nước qua xét nghiệm máu ở bệnh nhân SXHD theo nhóm tuổi tại bệnh viện Đa khoa Đắk Lắk, 2010-2016

Triệu chứng		Týp VR	DENV-1	DENV-2	DENV-3	DENV-4	Chung	p
		n = 63	n = 63	n = 50	n = 100	n=276		
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
Tỷ lệ giảm bạch cầu <math><4000/\text{mm}^3</math>	< 15 tuổi	7/13 (53,85)	1/1 (100,0)	11/14 (78,57)	3/5 (60,0)	22/33 (66,67)	>0,05	
	≥ 15 tuổi	36/50 (72,0)	44/62 (70,97)	23/36 (63,89)	63/95 (66,32)	166/243 (68,31)	>0,05	
Tỷ lệ tăng hồng cầu >math>5,5 \times 10^{12}/\text{L}</math>	< 15 tuổi	4/13 (30,77)	0/1 (0,0)	1/14 (7,14)	0/5 (0,0)	5/33 (15,15)	>0,05	
	≥ 15 tuổi	11/50 (22,0)	6/62 (9,68)	5/36 (13,89)	10/95 (10,53)	32/243 (13,17)	>0,05	
Tỷ lệ tăng Hematocrit >math>42\%</math>	< 15 tuổi	7/13 (53,85)	0/1 (0,0)	5/14 (35,71)	1/5 (20,0)	13/33 (39,39)	>0,05	
	≥ 15 tuổi	23/50 (46)	25/62 (40,32)	15/36 (41,67)	43/95 (45,26)	106/243 (43,62)	>0,05	
Giảm tiểu cầu dưới $100.000/\text{mm}^3$	< 15 tuổi	7/13 (53,85)	0/1 (0,0)	10/14 (71,43)	2/5 (40,0)	19/33 (57,58)	>0,05	
	≥ 15 tuổi	35/50 (70,0)	48/62 (77,42)	21/36 (58,33)	55/95 (57,89)	159/243 (65,43)	>0,05	

Phân tích chỉ số xét nghiệm máu ở 276 bệnh nhân SXHD tại bệnh viện tỉnh Đắk Lắk, 2015-2016 cho thấy, tỷ lệ bệnh nhân có chỉ số bạch cầu giảm dưới $4000/\text{mm}^3$ chiếm từ 66-71,43, không có sự khác biệt giữa các nhóm ≥ 15 tuổi và < 15 tuổi với $p > 0,05$.

Bảng 3.11. Mức độ lâm sàng của bệnh nhân SXHD theo tít VR rút và nhóm tuổi tại bệnh viện Đa khoa tỉnh Đắk Lắk, 2010-2016

Tít VR Triệu chứng		DENV-1	DENV-2	DENV-3	DENV-4	P
		n = 63 n (%)	n = 63 n (%)	n = 50 n (%)	n = 100 n (%)	
< 15 tuổi	SXHD	10 (76,92)	0 (0,0)	11 (78,57)	4 (80,0)	>0,05
	SXHD có dấu hiệu cảnh báo và SXHD nặng	3 (23,08)	1 (100,0)	3 (21,43)	1 (20,0)	
	8/33 (24,24%)					
≥ 15 tuổi	SXHD	49 (98,0)	61 (98,39)	35 (97,22)	92 (96,84)	>0,05
	SXHD có dấu hiệu cảnh báo và SXHD nặng	1 (2,0)	1 (1,61)	1 (2,78)	3 (3,16)	
	6/243 (2,47%)					

Phân tích về mức độ lâm sàng của bệnh nhân SXHD theo tít VR và nhóm tuổi tại bệnh viện Đa khoa tỉnh Đắk Lắk, 2015-2016 cho thấy đa số bệnh nhân mắc SXHD đơn thuần ở tất cả nhóm bệnh nhân bị SXHD, tất cả các tít dengue tít 1, 2, 3 và 4. Tỷ lệ SXHD đơn thuần là 94,9% (262/276).

Nghiên cứu cho thấy, ở nhóm bệnh nhân SXHD <15 tuổi có tỷ lệ bệnh nặng (SXHD có dấu hiệu cảnh báo, SXHD nặng) cao hơn ở nhóm ≥ 15 tuổi tương ứng là 24,24% và 2,47% (với $p < 0,01$).

Bảng 3.12. Thời gian nằm viện và kết quả điều trị theo týp vi rút của bệnh nhân SXHD tại bệnh viện Đa khoa tỉnh Đắk Lắk, 2010-2016

Týp VR		DENV-1	DENV-2	DENV-3	DENV-4	P
		n = 63	n = 63	n = 50	n = 100	
Tiêu chí		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Ngày nằm viện	< 3 ngày	22 (34,92)	32 (50,79)	22 (44,0)	33 (33,0)	>0,05
	3-7 ngày	39 (61,90)	30 (47,62)	25 (50,0)	61 (61,0)	
	> 7 ngày	2 (3,17)	1 (1,59)	3 (6,0)	6 (6,0)	
	Trung bình	4,25±1,75	3,56±1,19	4,18±1,67	4,41±1,63	
Kết quả	Khỏi	63 (100,0)	62 (98,41)	49 (98,0)	97 (97,0)	
	Không rõ	0 (0,0)	1 (1,59)	1 (2,0)	3 (3,0)	

Phân tích về thời gian nằm viện và kết quả điều trị theo týp VR của 276 bệnh nhân SXHD tại bệnh viện Đa khoa tỉnh Đắk Lắk, 2010-2016 cho thấy, thời gian bệnh nhân nằm viện trung bình khoảng 4 ngày, tỉ lệ bệnh nhân nằm viện trên 7 ngày rất thấp dưới 6% ở các nhóm tuổi. Trong số 276 bệnh nhân SXHD, điều trị tại bệnh viện Đa khoa tỉnh Đắk Lắk, tỷ lệ khỏi bệnh rất cao trên 97% ở các nhóm, không có trường hợp nào tử vong trong nghiên cứu này.

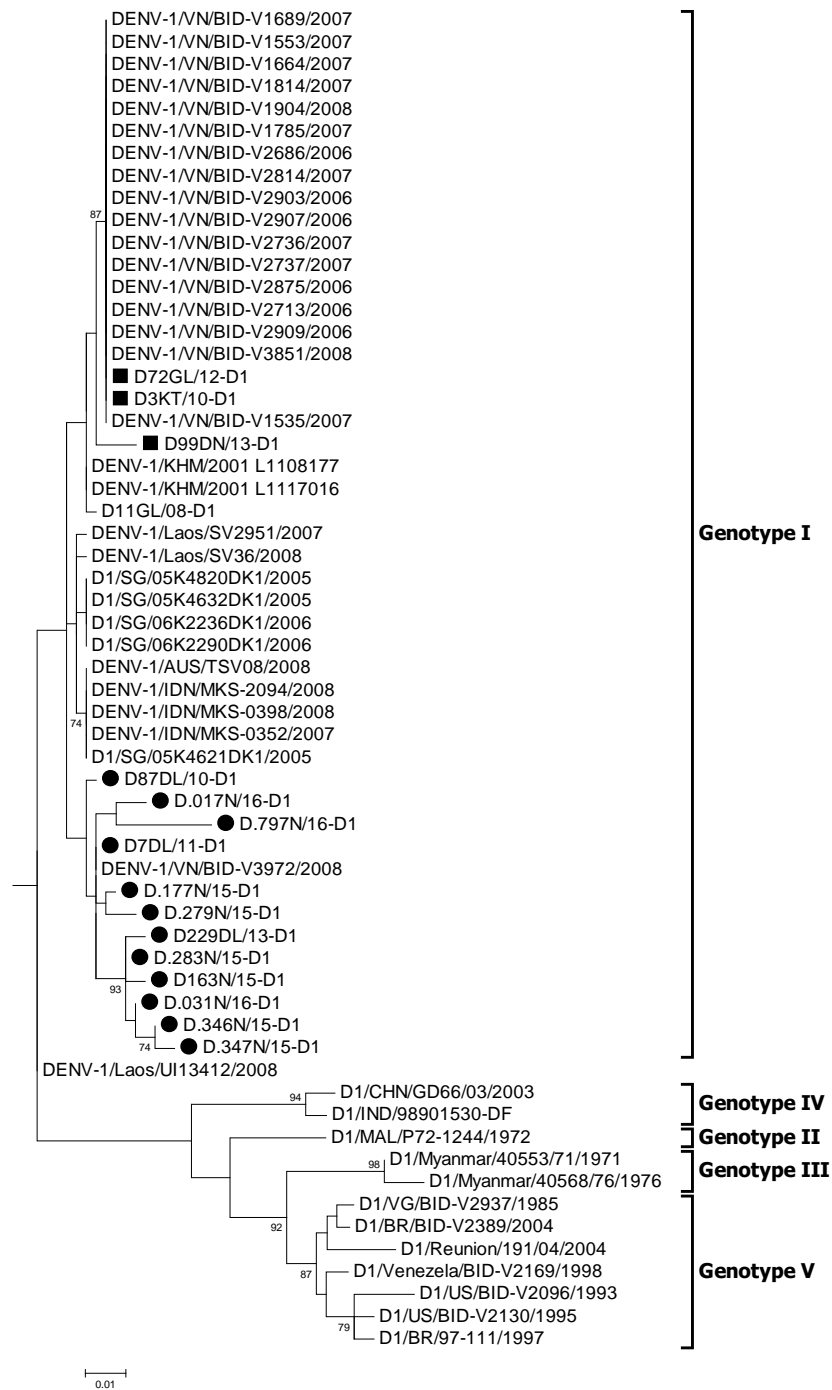
3.3. Kết quả xác định một số đặc điểm sinh học phân tử các týp vi rút dengue lưu hành ở Đắk Lắk, Tây Nguyên 2010-2016

Bảng 3.13. Thông tin 37 chủng vi rút dengue từ bệnh nhân tại Đắk Lắk 2010-2016, có trình tự nucleotide một phần vùng gen C-PrM trong Genbank

STT	Ký hiệu chủng	Năm phân lập	Týp VR	Số đăng ký trên ngân hàng gen
1	D87DL/10	2010	1	LC311795
2	D7DL/11	2011	1	LC311796
3	D229DL/13	2013	1	LC311798
4	D283N/15	2015	1	LC311800
5	D163N/15	2015	1	LC311801
6	D346N/15	2015	1	LC311802
7	D347N/15	2015	1	LC311803
8	D177N/15	2015	1	LC311804
9	D279N/15	2015	1	LC311805
10	D031N/16	2016	1	LC311806
11	D017N/16	2016	1	LC311807
12	D797N/16	2016	1	LC311808
13	D72DL/10	2010	2	LC311809
14	D22DL/14	2014	2	LC311816
15	D686N/16	2016	2	LC311817
16	D678N/16	2016	2	LC311818
17	D677N/16	2016	2	LC311819
18	D168DL/13	2013	3	LC311821
19	D11DL/14	2014	3	LC311827

STT	Ký hiệu chủng	Năm phân lập	Týp VR	Số đăng ký trên ngân hàng gen
20	D15DL/14	2014	3	LC311828
21	D16DL/14	2014	3	LC311829
22	D23DL/14	2014	3	LC311830
23	D25DL/14	2014	3	LC311831
24	D26DL/14	2014	3	LC311832
25	D178P/15	2015	4	LC311835
26	D425N/15	2015	4	LC311837
27	D676N/16	2016	4	LC311838
28	D140N/15	2015	4	LC311839
29	D419N/15	2015	4	LC311840
30	D005N/16	2016	4	LC311841
31	D026N/16	2016	4	LC311842
32	D027N/16	2016	4	LC311843
33	D015N/16	2016	4	LC311845
34	D022N/16	2016	4	LC311846
35	D158N/16	2016	4	LC311847
36	D674N/16	2016	4	LC311848
37	D028N/16	2016	4	LC311849

Có 37 chủng VR dengue ở tỉnh Đắk Lắk, được giải trình tự một phần vùng gen C-PrM, đăng ký trong ngân hàng gen quốc tế đã được cấp mã số bao 12 chủng DENV-1, 5 chủng DENV-2, 7 chủng DENV-3 và 13 chủng DENV-4.



Hình 3.4. Cây phát sinh loài dựa trên trình tự nucleotide một phần vùng gen C-PrM của vi rút dengue typ 1 ở Đắk Lắk, 2010–2016 và chủng tham khảo

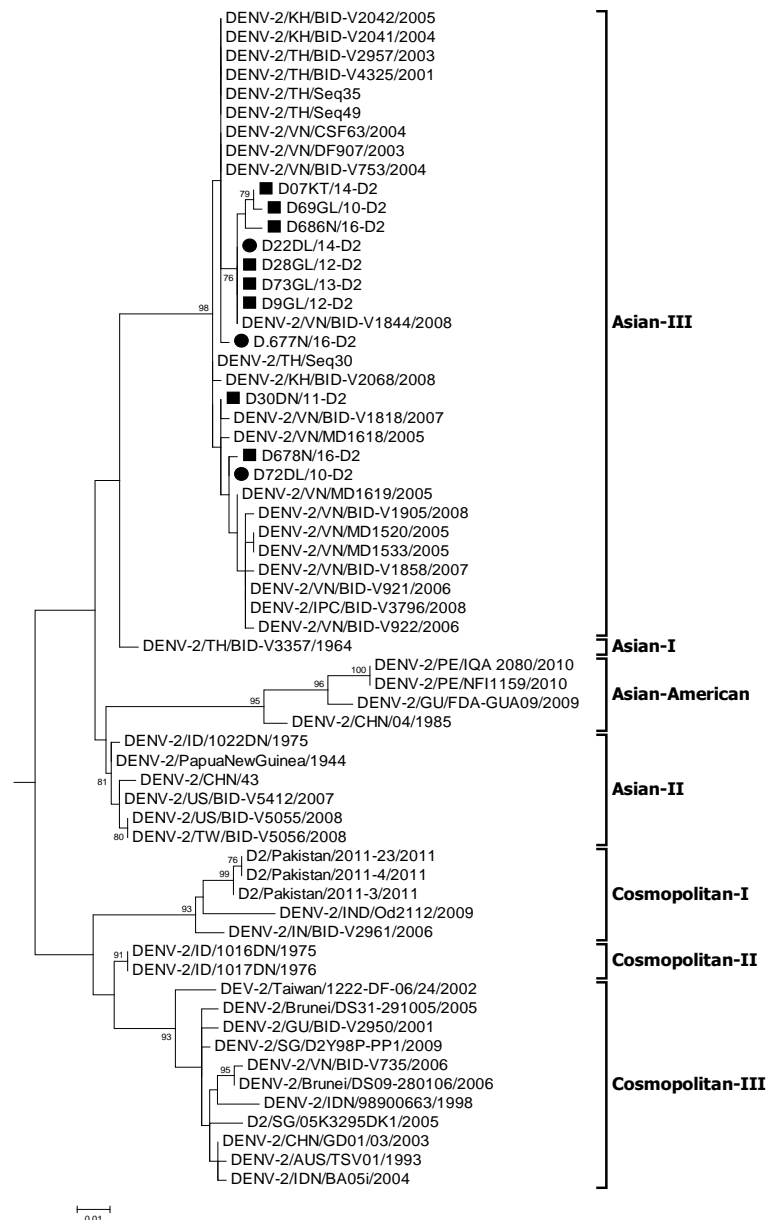
Có 12 chủng VR dengue typ 1 phân lập tại tỉnh Đắk Lắk, 2010-2016, trên cây phát sinh loài chúng được đánh dấu bằng hình tròn đậm để phân biệt với các chủng VR dengue typ 1 của một số tỉnh Tây Nguyên (hình vuông

đậm) và các chủng VR dengue týp 1 được phân lập ở một số nước trong khu vực và Việt Nam trong các năm 1971-2008 (phụ lục 4 và 5). Kết quả phân tích cho thấy trên cây phát sinh loài VR dengue týp 1 có 5 genotíp, nhưng tất cả 12 chủng VR dengue týp 1 được xác định là tác nhân gây SXHD trong các năm 2010–2016 đều thuộc genotíp I (GI) cùng nhóm với các chủng dengue týp 1 GI lưu hành ở Tây Nguyên cũng như tại Việt Nam trước đó.

Bảng 3.14. Độ tương đồng về trình tự nucleotide giữa các chủng vi rút dengue týp 1 ở Đắk Lắk, 2010-2016 với các chủng khác

So sánh các chủng \ Độ đồng nhất	Tỷ lệ số nucleotide trung bình (%)	Tỷ lệ số nucleotide thấp nhất–cao nhất (%)
Các chủng GI tại Đắk Lắk với Tây Nguyên	97,8	95,2 – 100
Các chủng GI tại Việt Nam	97,8	95,9 – 100
Các chủng Việt Nam – các chủng GI khác ngoài Việt Nam	97,9	95,9 – 100
Các chủng GI Việt Nam – các chủng thuộc GII	92,2	90,1 -93,3
Các chủng GI Việt Nam – các chủng thuộc GIII	91,8	92,8 – 89,2
Các chủng GI Việt Nam – các chủng thuộc GIV	92,1	90,1 – 93,3
Các chủng GI Việt Nam – các chủng thuộc GV	91,6	89,9 – 93,6

So sánh độ tương đồng về trình tự nucleotid giữa các chủng VR dengue 1 GI lưu hành tại Đắk Lắk 2010-2016 với các chủng của Tây Nguyên phân lập trong cùng thời điểm 2010-2016 và với các chủng khác phân lập ở Việt Nam trong các thời điểm khác nhau trung bình là 97,8% (95,9%–100%). Độ đồng nhất về trình tự nucleotide giữa các chủng Việt Nam với các chủng GI lưu hành tại các nước trong khu vực là 97,9% (95,9-100%) còn với các genotíp khác giao động trong khoảng 91,6%-92,2%.



Hình 3.5. Cây phát sinh loài dựa trên trình tự nucleotide một phần vùng gen C-PrM của vi rút dengue týp 2 ở Đắc Lắc, 2010–2016 và chủng tham khảo

Có 5 chủng VR dengue týp 2 phân lập tại tỉnh Đắc Lắc, 2010-2016, trên cây phát sinh loài chúng được đánh dấu bằng hình tròn đậm để phân biệt với các chủng VR dengue týp 2 của một số tỉnh Tây Nguyên (hình vuông đậm) và các chủng VR dengue týp 2 được phân lập ở một số nước trong khu vực và Việt Nam trong các năm 1993-2011 (phụ lục 4 và 5). Trên cây phát sinh loài, xác định VR dengue týp 2 có 7 nhóm thuộc 5 genotýp, nhưng các chủng của Đắc Lắc, 2010-2016 không thuộc vào kiểu gen nào trong số 5 kiểu gen đã được phát hiện, trong nghiên cứu này chúng tôi đặt là Asian-III.

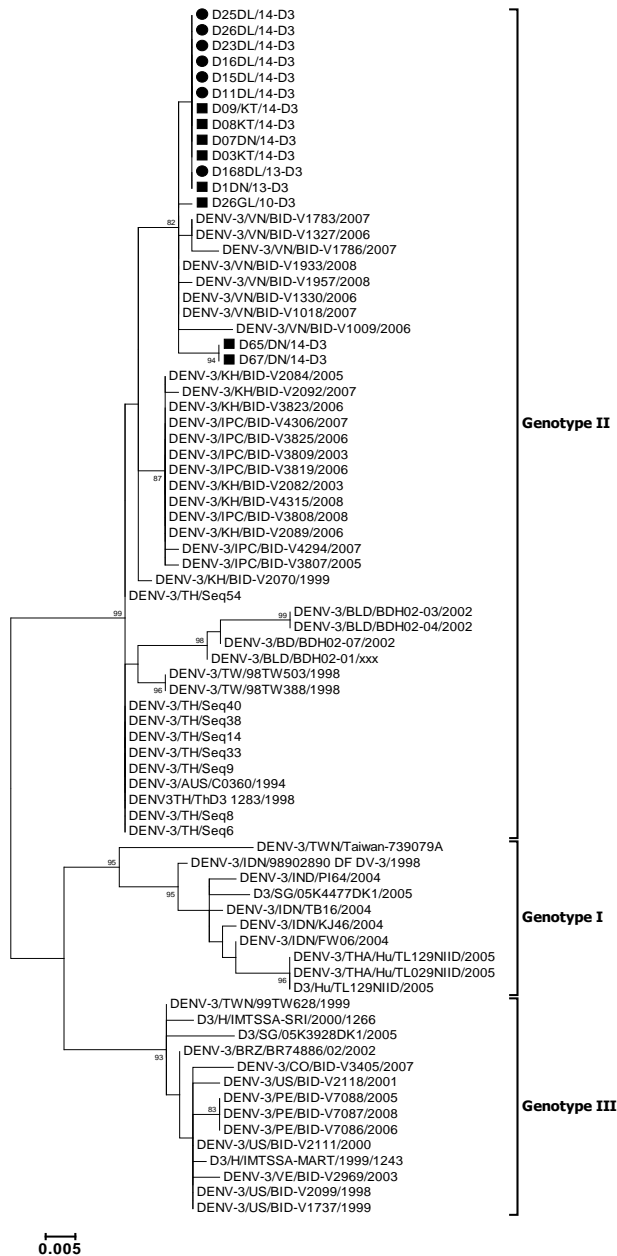
Bảng 3.15. Độ tương đồng về trình tự nucleotide giữa các chủng vi rút dengue týp 2 ở Đắk Lắk, Tây Nguyên, 2010-2016 với các chủng khác

So sánh các chủng \ Độ đồng nhất	Tỷ lệ nucleotide trung bình (%)	Tỷ lệ nucleotide thấp nhất – cao nhất (%)
Các chủng tại Tây Nguyên	99,1	98,3-100
Các chủng tại Tây Nguyên và các chủng khác tại Việt Nam	99,1	98,1-99,8
Các chủng Việt Nam – các chủng khác cùng nhóm	99,3	98,6-99,8
Các chủng Việt Nam – các chủng Asian-I	96,0	95,3-96,6
Các chủng Việt Nam – các chủng Asian-II	95,6	94,8-96,3
Các chủng Việt Nam – các chủng Asian-American	91,6	91,0-92,7
Các chủng Việt Nam – các chủng American	90,1	89,4-90,5
Các chủng Việt Nam – các chủng Cosmopolitan-I	91,0	89,4-92,2
Các chủng Việt Nam – các chủng Cosmopolitan-II	92,4	91,9-92,7
Các chủng Việt Nam – các chủng Cosmopolitan-III	91,4	90,5-92,6

So sánh độ tương đồng về trình tự nucleotid giữa các chủng VR dengue týp 2 lưu hành tại Đắk Lắk, 2010-2016 với các chủng dengue týp 2 khác phân lập ở một số tỉnh của Tây Nguyên trong cùng thời gian và các chủng của Việt Nam. Kết quả phân tích xác định các chủng VR dengue týp 2 phát hiện trước đó ở Việt Nam (2006-2008), chủng dengue týp 2 của Thái Lan (2001- 2003), của Campuchia (2004, 2008) tạo thành một nhóm với độ tin cậy là 98%.

Nhóm các chủng VR dengue týp 2 phân lập ở Đắk Lắk, 2010-2016 khá cách biệt so với 5 kiểu gen đã được định danh với độ tương đồng về mặt

nucleotide giữa nhóm này và các kiểu gen khác là từ 90,1%-96%% mặc dù một số chủng dengue tít 2 tại Việt Nam lưu hành năm 2006 đều thuộc kiểu gen Cosmopolitan-III.



Hình 3.6. Cây phát sinh loài dựa trên trình tự nucleotide một phần vùng gen C-PrM của vi rút dengue tít 3 ở Đắk Lắk, 2010–2016 và chủng tham khảo

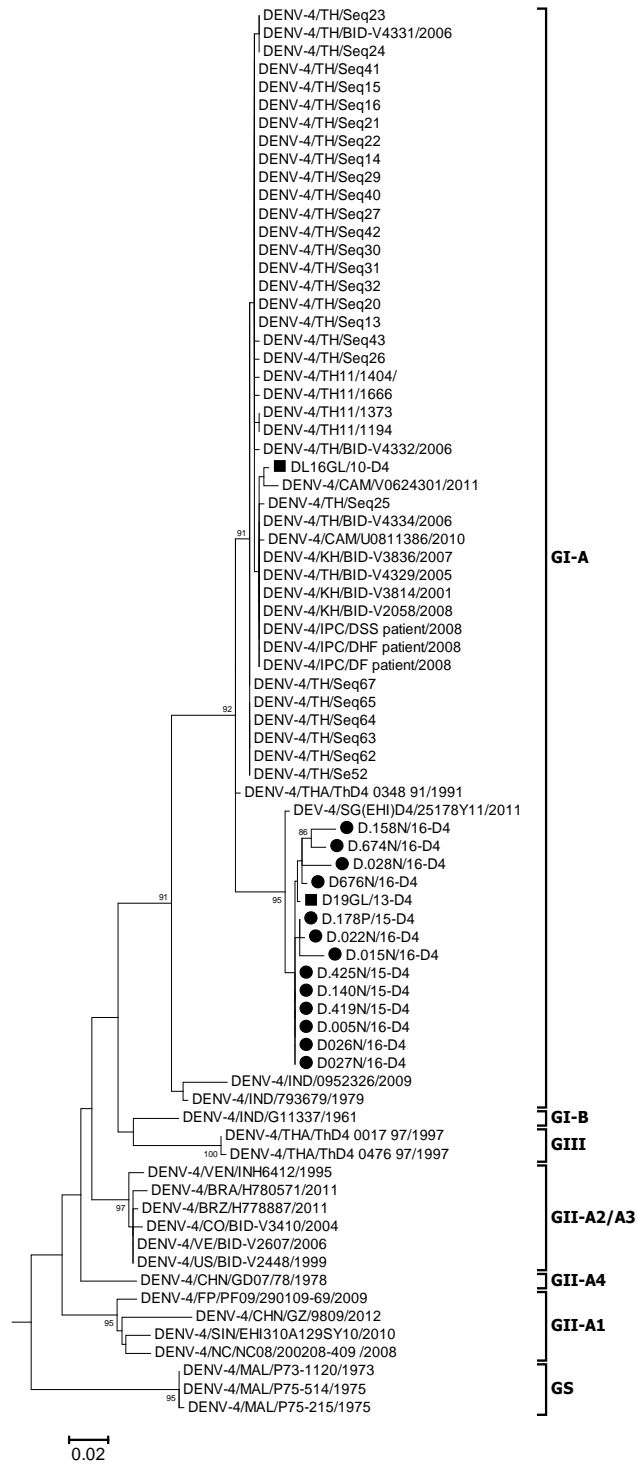
Có 7 chủng VR dengue tít 3 phân lập tại tỉnh Đắk Lắk, 2010-2016, trên cây phát sinh loài chúng được đánh dấu bằng hình tròn đậm để phân biệt với

các chủng VR dengue týp 3 của một số tỉnh Tây Nguyên (hình vuông đậm) và các chủng VR dengue týp 3 được phân lập ở một số nước trong khu vực và Việt Nam, 1994-2008 (phụ lục 4 và 5). Phân tích xác định tất cả các chủng VR dengue týp 3 của Đắk Lắk đều thuộc genotíp II và có mối quan hệ gần gũi về mặt di truyền với các chủng VR dengue týp 3 lưu hành tại Việt Nam.

Bảng 3.16. Độ tương đồng về trình tự nucleotide giữa các chủng vi rút dengue týp 3 ở Đắk Lắk, Tây Nguyên, 2010-2016 với các chủng khác

So sánh các chủng	Độ đồng nhất	Tỷ lệ nucleotide trung bình (%)	Tỷ lệ nucleotide thấp nhất – cao nhất (%)
Các chủng tại Tây Nguyên		99,7	99,1- 100
Các chủng tại Tây Nguyên và các chủng khác tại Việt Nam		99,5	98,7-99,6
Các chủng Việt Nam – các chủng khác kiểu gen		98,6	98,2-98,7

VR dengue 3 lưu hành ở tỉnh Đắk Lắk trong các năm 2010-2016 thuộc genotíp 2. So sánh độ tương đồng về trình tự nucleotid giữa các chủng VR dengue týp 3 lưu hành tại Đắk Lắk với các chủng VR dengue týp 3 phân lập tại một số tỉnh của Tây Nguyên cũng như với các chủng dengue týp 3 khác của Việt Nam và khu vực. Kết quả phân tích xác định độ tương đồng của các chủng VR dengue týp 3 của khu vực Tây Nguyên là 99,7%, giữa các chủng VR dengue týp 3 của Việt Nam là 99,5%; Độ tương đồng với các chủng khác lưu hành trong khu vực như Thái Lan, Campuchia, Đài Loan là 98,6%.



Hình 3.7. Cây phát sinh loài dựa trên trình tự nucleotide một phần vùng gen C-PrM của vi rút dengue týp 4 ở Đắk Lắk, 2010–2016 và chủng tham khảo

Có 13 chủng VR dengue týp 4 phân lập tại tỉnh Đắk Lắk, 2010-2016 chúng được đánh dấu bằng hình tròn đậm để phân biệt với các chủng

VRdengue týp 4 của một số tỉnh Tây Nguyên (hình vuông đậm) và các chủng VR dengue týp 4 được phân lập ở một số nước trong khu vực và Việt Nam trong các năm 1975-2012 (phụ lục 4 và 5). Trên cây phát sinh loài cho thấy VR dengue týp 4 được chia thành 4 kiểu gen (GI–GIII và GS) trong đó kiểu gen GI chia thành hai phân nhóm nhỏ là GI-A và GI-B. Tất cả các chủng VR dengue týp 4 của Đắk Lắk trong giai đoạn 2010–2016 đều thuộc kiểu GI-A.

Bảng 3.17. Độ tương đồng về trình tự nucleotide giữa các chủng vi rút dengue týp 4 ở Đắk Lắk, Tây Nguyên, 2010-2016 với các chủng khác

So sánh các chủng	Độ đồng nhất	Tỷ lệ nucleotide trung bình (%)	Tỷ lệ nucleotide thấp nhất – cao nhất (%)
Các chủng tại Đắk Lắk – nhóm 2		98,9	96,8-100
Các chủng tại Tây Nguyên – nhóm 1 và nhóm 2		94,7	93,7-95,3
Các chủng tại Tây Nguyên nhóm 1 – các chủng khác trong nhóm		99,2	99,0-99,5

So sánh độ tương đồng về trình tự nucleotide giữa các chủng VR dengue týp 4 lưu hành tại Đắk Lắk với các chủng dengue týp 4 khác của Tây Nguyên cũng như ở Việt Nam và khu vực. Kết quả phân tích cho thấy các chủng cùng nhóm gen có độ tương đồng là 98,9% (96,8-100%). Độ tương đồng giữa hai nhóm gen là 94,7%% (93,7-95,3%).



Hình 3.8. Cây phát sinh loài dựa trên trình tự nucleotide một phần vùng gen C-PrM của 4 typ vi rút dengue ở Đắk Lắk, 2010–2016 và chủng tham khảo

Phân tích tổng thể trên cây phát sinh loài của cả 4 typ VR dengue lưu hành ở tỉnh Đắk Lắk, 2010-2016, có ký hiệu hình tròn đậm để phân biệt

với các chủng tham khảo của một số tỉnh ở Tây Nguyên, 2010-2016 có ký hiệu hình vuông cũng như các chủng tham khảo khác của Việt Nam và khu vực. Kết quả xác định tất cả 12 chủng VRDENV-1 đều thuộc genotype 1, cùng nhóm với các chủng VR dengue lưu hành tại Việt Nam trước đó; 5 chủng VR dengue type type 2 của Đắk Lắk không thuộc vào kiểu gen nào trong số 5 kiểu gen đã được phát hiện, hình thành một kiểu gen mới; 7 chủng VRDENV-3, xác định chúng cùng thuộc genotype 2 cùng nhóm với các chủng VRDENV-1 khác phân lập ở Việt Nam trước đây; Tất cả 13 chủng VRDENV-4 của Đắk Lắk đều thuộc kiểu GI-A có chung nguồn gốc với các chủng khác trong khu vực.

Chương 4

BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, cỡ mẫu cho mỗi mục tiêu đều cao hơn cỡ mẫu tối thiểu theo công thức tính nên có độ tin cậy cao.

4.1. Một số đặc điểm dịch tễ học và yếu tố liên quan của sốt xuất huyết dengue ở tỉnh Đắk Lắk, 2010-2016

Đối với mục tiêu 1: Dựa trên phiếu điều tra đề hỏi và thu thập thông tin nên thông tin thu thập cho điều tra mối liên quan chỉ thực hiện được trong giai đoạn 2015-2016 nhưng số liệu dịch tễ vẫn sử dụng số liệu của cả 7 năm từ 2010-2016.

Trước đây, SXHD ở các tỉnh Tây Nguyên được cho là các vụ dịch nhỏ lẻ, tản phát. Theo số liệu thống kê từ năm 1983-1988 các năm có dịch SXHD lớn là: 1983, 1987, 1988 với số mắc từ 94,55-129,67/100.000 dân, số chết từ 0,89-1,34/100.000 dân. Giữa các năm có dịch lớn, các năm khác dịch SXHD vẫn xảy ra rải rác, nơi mắc nhiều nhất là Buôn Ma Thuột, Pleiku, và thị xã Kon Tum, đây là những nơi tập trung đông dân cư. Từ năm 1989 đến 2004 bệnh xảy ra hàng năm và những năm có dịch lớn là: 1991, 1995, 1997, 1998, 2004 đặc biệt là vụ dịch năm 1998, với số mắc từ 356,07-673,99/100.000 dân, tỷ lệ chết/mắc là 0,03/ 0,12. So với năm 1997 mắc/100.000 dân tăng gấp 8 lần, chết/100.000 dân tăng 4,75 lần. Dịch tập trung ở thành phố Buôn Ma Thuột và 9 thị trấn khác của tỉnh Đắk Lắk, thị xã Pleiku và 6 thị trấn huyện của Gia Lai, thị xã Kon Tum và 2 thị trấn huyện của tỉnh Kon Tum. Trong đó Đắk Lắk là tỉnh có số mắc cao nhất, từ 1991-1998 có số mắc là 155,80/100.000 dân, tỷ lệ chết/mắc là 0,11 [5]. Từ năm 2005 cho đến nay số các trường hợp SXHD lâm sàng ở Tây Nguyên cao nhất nước và tỉnh Đắk Lắk được ghi nhận là một trong số các tỉnh có số mắc SXHD cao từ 2010 cho đến 2014. Số liệu điều tra cập nhật gần đây cho thấy, dịch SXHD liên tục xảy

ra, đặc biệt năm 2016 có 13.234 ca bệnh được báo cáo trong đó có 2 trường hợp tử vong [5],[13],[22].

Như vậy, số mắc/số tử vong do SXHD không có sự gia tăng đột biến ở khu vực miền Bắc và miền Nam, nhưng lại tăng cao và bùng phát thành dịch ở khu vực miền Trung và Tây Nguyên. So sánh năm 2010/2009, miền Nam số mắc 74.169/73.890 tăng 0,3%, số tử vong 80/74 tăng 14,29%, miền Bắc số mắc 5.542/18.485 giảm 3,3%, không có tử vong (0/4), miền Trung số mắc (35.865/11.519) tăng 211,36%, số tử vong (24/8) tăng 200%, Tây Nguyên số mắc 13.255/1.476 tăng 798,04%, tử vong 5/1 tăng 400% [5]. Trong khoảng thời gian từ 2005 đến 2014, năm nào cũng ghi nhận bệnh nhân SXHD ở địa bàn 4 tỉnh của Tây Nguyên. Tỷ lệ mắc trung bình trong giai đoạn 10 năm của 4 tỉnh là 81,37/100.000 dân, tỷ lệ chết/mắc: 0,04. Riêng năm 2010 và 2013 đã có dịch xảy ra tại đây với số mắc/100.000 dân rất cao (2010: 297,67/100.000 dân; 2013: 293,52/100.000 dân). Tại Đắk Lắk, số mắc/100.000 dân cao thứ 3 trong 4 tỉnh (83,86/100.000 dân), năm 2010 và 2013 có dịch xảy ra (2010: 367,25/100.000 dân; 2013: 270,27/100.000 dân). Trong vụ dịch SXHD 2016 bùng phát tại Đắk Lắk với 13.234 trường hợp SXHD được ghi nhận, so sánh với vụ dịch 2010 và 2013, cả khu vực Tây Nguyên gồm có 4 tỉnh Đắk Lắk, Đắk Nông, Gia Lai và Kon Tum mới có số mắc trên 13.000 trường hợp SXHD, cho thấy tỉnh Đắk Lắk là một điểm nóng về SXHD ở khu vực Tây Nguyên [13].

Theo thống kê của Tổ chức Y tế thế giới, mỗi năm có khoảng 2,5 tỷ người có nguy cơ nhiễm VR dengue và khoảng 50 triệu trường hợp SXHD được phát hiện trên phạm vi toàn cầu trong đó khu vực Đông Nam Á (ASEAN) nơi có dịch SXHD bùng phát mạnh với khoảng từ 25.000 đến 75.000 ca bệnh, trong đó có khoảng 60-120 trường hợp chết do SXHD mỗi năm [105].

Không chỉ ở Việt Nam, sự gia tăng và lan rộng về SXHD cũng được ghi nhận ở nhiều quốc gia, châu lục trên thế giới. Cụ thể, tại châu Mỹ dịch lưu hành chủ yếu tại Caribbean và các quốc gia Trung và Nam Mỹ. Từ 2001 đến 2007 hơn 30 nước châu Mỹ đã thông báo có 4.332.731 ca bệnh SXHD và tác nhân gây bệnh được xác định do cả 4 týp VR dengue. Riêng các nước phía nam như Argentina, Brasil, Chile, Paraguay có 2.798.601 ca bệnh chiếm 64,6% khu vực châu Mỹ. Còn các nước Bolivia, Ecuado, Peru và Benezuela có 819.460 ca bệnh chiếm 19%. Các nước Trung Mỹ và Mexico có 545.049 ca bệnh (12,5%), còn các nước Caribbean ghi nhận có 168.819 ca bệnh (3,9%). Đặc biệt trong năm 2015, vụ dịch SXHD rất lớn được ghi nhận ở Brazil với số ca tử vong do SXHD đã lên tới con số kỷ lục là 692 trường hợp (tăng 70% so với cùng kỳ năm 2014) với khoảng 1,5 triệu người Brazil nghi nhiễm VR dengue; Trong đó khu vực Tây Nam Brazil là nơi có số ca tử vong nhất và cũng là nơi có tỷ lệ mắc rất cao 1.979 ca/100.000 dân [44].

Phân tích một số đặc điểm dịch tễ SXHD tại bệnh viện Đa khoa tỉnh Đắk Lắk, 2010-2016 cho thấy trong số 694 trường hợp SXHD được xác định bằng xét nghiệm huyết thanh học cho thấy số mắc SXHD chủ yếu ở nhóm ≥ 15 tuổi (96,97%), số các trường hợp SXHD ở nhóm trẻ < 5 tuổi và 5-9 tuổi rất thấp chiếm tỷ lệ tương ứng là 0,29% và 0,58% ($< 1\%$) trên tổng số mắc (bảng 3.1, bảng 3.2), tương tự như kết quả nghiên cứu trong giai đoạn 1998-2004 và 2010-2014 [8],[22]. Đối chiếu với kết quả nghiên cứu khác tại Việt Nam về đặc điểm dịch tễ theo lứa tuổi mắc SXHD, cho thấy các trường hợp SXHD lâm sàng được ghi nhận ở mọi lứa tuổi nhưng tập trung chủ yếu ở người lớn ở khu vực miền Bắc và trẻ em ở khu vực miền Nam. Ở một số địa phương như Hải Phòng, những vụ dịch của những năm 1969 chủ yếu xảy ra ở trẻ em, nhưng tỷ lệ người lớn mắc bệnh đã có xu hướng tăng lên, còn ở miền Nam, trẻ em dưới 15 tuổi là đối tượng bị SXHD nhiều nhất [9],[10].

Thực tế cho thấy, do đặc điểm địa lý, khí hậu khác nhau, SXHD xuất hiện ở miền Nam và miền Trung quanh năm, còn ở miền Bắc và Tây Nguyên bệnh thường xảy ra từ tháng 6 đến tháng 11. Những tháng khác bệnh ít xảy ra vì thời tiết lạnh, ít mưa, không thích hợp cho sự sinh sản và hoạt động của quần thể muỗi *Aedes* truyền bệnh [16],[17],[18]. Trong nghiên cứu này, xác định sự phân bố theo mùa của các trường hợp SXHD tại tỉnh Đắk Lắk, 2010-2016 cho thấy, các trường hợp SXHD được ghi nhận quanh năm những tháng ghi nhận có số mắc SXHD cao nhất trong năm cũng thay đổi theo từng giai đoạn, từng năm, cho thấy tính quy luật về mùa dịch ở Đắk Lắk cũng bị dịch chuyển theo thời gian (hình 3.1), có thể là do yếu tố thời tiết thay đổi tác động đến. SXHD xảy ra thường có tính chu kỳ và liên quan với mùa mưa, là điều kiện sinh thái thích hợp cho muỗi truyền bệnh phát triển. Như nghiên cứu xác định mùa dịch tại số tỉnh thành của miền Nam Việt Nam hoặc ở Singapore, mùa dịch SXHD thường được ghi nhận với tần suất ghi nhận nhiều ca bệnh từ tháng 3 đến tháng 5 trong các năm 2013-2014 [61],[84],[105]. Như vậy, SXHD ở tỉnh Đắk Lắk không còn tính quy luật như trước nữa và đã trở thành vùng lưu hành dịch trầm trọng, đây cũng có thể là một cảnh báo cho sự tiếp tục bùng phát các vụ dịch SXHD ở tỉnh Đắk Lắk nói riêng và ở Việt Nam nói chung trong những năm tiếp theo như đã được cảnh báo thế kỷ 21 là thế kỷ bùng phát trở lại của dịch SXHD [53].

Nghiên cứu một số đặc điểm dịch tễ học SXHD tại bệnh viện Đa Khoa tỉnh Đắk Lắk, 2010-2016 cho thấy trong số 694 trường hợp SXHD được xác định có 59,94% số ca bệnh sống ở vùng nông thôn (bảng 3.2). Kết quả nghiên cứu này tương tự như báo cáo giám sát dịch tễ của Bộ y tế trong những năm gần đây, dịch SXHD diễn biến khác thường, năm 2015 và đầu năm 2016 số ca mắc SXHD gia tăng ở nhiều nơi trong cả nước và gần như không theo những quy luật về bệnh dịch như trước đây. Cho thấy trong những năm gần đây dịch

SXHD gần như không còn tính chu kỳ về mùa dịch, có thể do hiện tượng thời tiết El Nino tạo ra điều kiện lý tưởng để đại dịch SXHD bùng phát trên quy mô lớn [44],[55],[110]. Một số yếu tố ảnh hưởng đến quá trình lan truyền VR bao gồm các yếu tố môi trường, thời tiết, tương tác vật chủ-nguồn bệnh... Trong đó thời tiết ảnh hưởng trực tiếp đến đặc tính sinh học của các véc tơ truyền bệnh về sự đa dạng, phân bố và mật độ của chúng, đây chính là các yếu tố quyết định của các loại dịch bệnh do véc tơ truyền bệnh đã được biết đến [22],[29],[99]. Có thể do sự ấm lên của trái đất, quần thể dân cư trong vùng lưu hành VR có miễn dịch thấp, cùng với sự phát triển nhanh của quần thể muỗi, là những điều kiện thuận lợi để cho sự trỗi dậy của VR dengue, là nguyên nhân các vụ dịch dengue liên tục được ghi nhận hàng năm với chiều hướng có số mắc ngày càng tăng cao đặc biệt ở vùng nông thôn [5],[7],[105].

Về mặt lịch sử cho thấy, trước đây các ca bệnh SXHD được báo cáo chủ yếu ở các vùng đô thị và vùng ven đô, nơi có mật độ dân cư cao dễ lây truyền bệnh. Nhưng trong một vài thập kỷ gần đây, bằng chứng từ các vụ dịch SXHD bùng phát ở Campuchia năm 2007 cho thấy bệnh đang xuất hiện cả khu vực nông thôn. Mức độ nghiêm trọng của SXHD có thể thấy tại một số quốc gia qua các báo cáo năm 2007 như Indonesia có 150.000 ca bệnh, tử vong 1%; Thái Lan có 58.836 ca bệnh được ghi nhận từ tháng 1 đến tháng 11, tỷ lệ tử vong dưới 0,2%. Dịch SXHD cũng đã lây truyền khắp các quốc đảo Thái Bình Dương trong đó French Polynesia bị ảnh hưởng nặng nề nhất có 35.869 ca bệnh, New Caledonia có 6.836 ca bệnh; Đảo Cook là 3.735 ca bệnh; American Samoa có 1.816 ca bệnh và liên bang Micronesia là 664 ca bệnh, có 34 ca tử vong ở 6 quốc đảo này các trường hợp SXHD chủ yếu vẫn ở vùng nông thôn [105],[111].

Nghiên cứu cho thấy, muỗi bị nhiễm VR dengue có thể truyền bệnh trong suốt vòng đời của nó khoảng 5-6 tháng. Ngoài ra với tập tính của muỗi

cái *Aedes aegypti* thường thực hiện hút máu nhiều người trong một bữa ăn, nên muỗi có khả năng truyền VR dengue cho nhiều người trong một thời gian ngắn. Đây cũng là giả thuyết cho rằng nhiều thành viên trong một nhà có thể bị nhiễm VR dengue trong vòng 24–36 giờ là kết quả sau một lần truyền của muỗi [19],[29],[53],[58],108].

Theo kết quả điều tra về tiền sử phơi nhiễm với VR dengue trong số 587 trường hợp SXHD và 246 trường hợp không phải SXHD cho thấy bệnh nhân đi ra khỏi nơi cư trú có nguy cơ mắc SXHD thấp hơn bằng, 0,44 lần nhóm bệnh nhân tại tỉnh Đắk Lắk và những trường hợp có tiếp xúc với bệnh nhân SXHD có nguy cơ cao gấp 1,81 lần nhóm bệnh nhân không có tiền sử tiếp xúc (bảng 3.3). Như vậy, người bệnh SXHD trong giai đoạn nhiễm VR huyết cũng là nguồn bệnh để truyền sang người lành với sự có mặt của véc tơ truyền bệnh. Đây có thể là nguy cơ tiềm tàng bùng phát dịch SXHD ở Đắk Lắk là điều khó tránh khỏi. Không những chỉ người bệnh, người nhiễm vi rút dengue không biểu hiện triệu chứng cũng có thể là nguồn lây nhiễm vi rút trong cộng đồng, trong chu trình “người–muỗi” ở khu vực đông dân cư có muỗi truyền bệnh hoạt động vì thông thường quần thể nhiễm vi rút dengue có triệu chứng so với quần thể nhiễm vi rút dengue không có triệu chứng là thấp hơn rất nhiều trong vùng dịch [29,50,51]. Cho thấy, trong những vùng lưu hành dịch, cần phát triển điểm giám sát phát hiện những trường hợp nhiễm mới/nhiễm ẩn vi rút dengue để có thể chủ động khống chế sự lan truyền bùng phát của các vụ dịch SXHD trong cộng đồng.

Sự lan rộng và bùng phát của các vụ dịch SXHD được cho là có nhiều nguyên nhân như sự thay đổi về thời tiết, sự đô thị hóa, du lịch ngày một phát triển, việc cung cấp nước sạch còn rất nhiều tồn tại, các véc tơ kháng thuốc có xu hướng gia tăng, hiểu biết của người dân về bệnh SXHD chưa cao... nên việc dự phòng cho bản thân, gia đình và cộng đồng chưa được thực hiện

thường xuyên và triệt để [1],[7],[11]. Theo kết quả điều tra về điều kiện sống cũng như thực hành phòng chống muỗi đốt và diệt bọ gậy của các trường hợp SXHD và không phải SXHD cho thấy, nhóm bệnh nhân có nhà không kiên cố có nguy cơ bị SXHD cao hơn 1,28 lần so với nhóm bệnh nhân có nhà ở kiên cố (bảng 3.4); Nhóm không sử dụng hương muỗi và bình xịt hóa chất có nguy cơ bị SXHD cao hơn nhóm có sử dụng tương ứng là 2,11 và 1,93 (bảng 3.5); Tương tự nhóm không sử dụng hương muỗi hoặc không sử dụng các biện pháp cổ truyền diệt muỗi có nguy cơ mắc SXHD cao hơn nhóm có sử dụng tương ứng là 2,11 và 1,18 (bảng 3.6). Mặt khác còn một tỷ lệ không nhỏ hộ gia đình ca bệnh SXHD và không phải SXHD sử dụng bể nước sinh hoạt không có nắp đậy tương ứng là 124/587 (21,12%) và 67/246 (27,24%) (bảng 3.4). Đây có thể là nguyên nhân cho sự phát tán và lan rộng của dịch SXHD ở những vùng lưu hành dịch nhưng việc kiểm soát véc tơ truyền bệnh chưa được thực hiện tốt. Kết quả này của chúng tôi cũng khá phù hợp với các nghiên cứu về SXHD tại Việt Nam trong đó dịch có thể bùng phát liên quan tới nhiều nguyên nhân: Sự gia tăng dân số, thay đổi khí hậu, đô thị hóa nhanh, giao thông phát triển, di cư tăng, thói quen tàng trữ nước sinh hoạt, không thay nước lọ hoa, ngủ không màn, vệ sinh môi trường kém [7],[84],[105]. Thực tế cho thấy, điều kiện để *Aedes aegypti* phát triển chính là từ các vũng nước mưa hay bất kỳ đồ vật gì có thể gây đọng nước để đẻ trứng. Ngày nay, quá trình đô thị hóa diễn ra ồ ạt đang hình thành những hồ nước nhân tạo để muỗi đẻ trứng, lý giải thời gian gần đây dịch SXHD có xu hướng bùng phát mạnh ở các khu vực đang xây dựng các công trình nhà ở là nơi có nhiều nước đọng thuận lợi cho việc sinh trưởng và phát triển của muỗi truyền bệnh [44]. Cho đến nay bệnh SXHD hiện nay chưa có vắc xin phòng bệnh cũng như chưa có thuốc điều trị đặc hiệu. Do vậy, về nguyên tắc dự phòng bệnh sẽ sử dụng các biện pháp kiểm soát véc tơ là chính. Các biện pháp kiểm soát véc tơ

thường được sử dụng đó là sử dụng hóa chất diệt muỗi hoặc sử dụng một số tác nhân sinh học để diệt muỗi. Đối với biện pháp sử dụng hóa chất để diệt muỗi, đây là phương pháp được sử dụng sớm nhất, rộng rãi nhất và hiệu quả nhất hiện nay. Biện pháp can thiệp bằng các hóa chất diệt côn trùng nhằm tiêu diệt quần thể muỗi mang mầm bệnh hoặc có khả năng nhiễm VR để phòng và chống dịch. Tuy nhiên, việc sử dụng hóa chất thiếu kiểm soát có thể dẫn đến hiện tượng muỗi kháng hóa chất, ngoài ra có thể gây nguy cơ ô nhiễm môi trường [104]. Giám sát muỗi kháng thuốc tại các tỉnh thành của Việt Nam 2006-2009 cho thấy *Aedes aegypti* đã kháng hoặc có khả năng kháng với DDT ở 56/56 điểm nghiên cứu trong đó có tỉnh Đắk Lắk, hơn thế nữa có 17/20 điểm nghiên cứu ở các tỉnh thành của khu vực Tây Nguyên bao gồm cả tỉnh Đắk Lắk muỗi truyền bệnh SXHD đã kháng hoàn toàn hoặc kháng một phần với 3 loại hóa chất của nhóm Pyrethroid [12]. Do vậy, cần tiếp tục tuyên truyền cho cộng đồng cách dự phòng bệnh sốt xuất huyết “không có loăng quăng *Aedes*, không có SXHD” trong khi chờ đợi những bước tiến mới trong tiến trình phát triển vắc xin dự phòng bệnh.

Theo y văn, người bệnh SXHD trong giai đoạn nhiễm VR huyết cũng là ổ chứa VR để truyền từ người sang người trong chu trình “người-muỗi” khi sẵn có véc-tơ truyền bệnh [55],[58]. Thực tế cho thấy, ở Việt Nam chỉ có khoảng 10% số ca bệnh SXHD lâm sàng được xét nghiệm, còn ở Malaysia 99% ca bệnh SXHD lâm sàng tại bệnh viện không được xét nghiệm do sinh phẩm để làm xét nghiệm cao [5],[7],[110]. Như ta đã biết, triệu chứng lâm sàng sau nhiễm VR dengue rất đa dạng, ngoài ra còn có một số tác nhân khác gây bệnh có triệu chứng dễ nhầm với SXHD. Nếu các trường hợp lâm sàng SXHD không được làm xét nghiệm xác định ca bệnh để có biện pháp hữu hiệu để phòng bệnh, đây sẽ là nguyên nhân làm phát tán VR dengue trong cộng đồng, dẫn đến các trường hợp SXHD và vùng lưu hành VR được ghi

nhận ngày càng gia tăng. Chi phí cho điều trị SXHD là một gánh nặng về kinh tế ở Việt Nam, theo số liệu thống kê, chi phí cho điều trị SXHD ở khu vực Đông Nam châu Á hàng năm khoản 950 triệu USD [19],[108]. Một giải pháp để sớm không chế bệnh SXHD, nhằm tiến tới kiểm soát được các vụ dịch SXHD, hướng tới giảm tỷ lệ tử vong do SXHD xuống không còn trường hợp nào vào năm 2020 được đặt ra. Để đạt được mục đích này, việc phát hiện sớm ca bệnh cùng với sự kiểm soát véc tơ ở những khu vực phát hiện ca bệnh cần được thực hiện song song [110],[111]. Cho đến nay mới có vắc xin tứ giá của Pasteur Sanofi là vắc xin thương mại đầu tiên được sử dụng tại Mexico, 2015 để phòng chống dịch SXHD, nhưng hiệu lực bảo vệ của vắc xin chỉ có 44,0% ở nhóm trẻ <9 tuổi [43],[90],[100]. Trong nghiên cứu này xác định tỷ lệ trẻ 1-9 tuổi bị SXHD ở Đắk Lắk, 2015-2016 rất thấp dưới 1% (bảng 3.2) cho thấy tính khả thi của việc sử dụng vắc xin dự phòng dengue còn rất nhiều thách thức, đặc biệt cho trẻ em <9 tuổi. Do vậy, những biện pháp dự phòng SXHD một cách hữu hiệu nhất hiện nay vẫn là kiểm soát véc tơ truyền bệnh bằng các biện pháp cơ học hoặc dân gian, đặc biệt ở những vùng đã xác định muỗi kháng với hóa chất cao như ở tỉnh Đắk Lắk là rất cần thiết [12].

4.2. Một số đặc điểm lâm sàng sốt xuất huyết dengue và sự liên quan với các týp vi rút dengue gây bệnh ở tỉnh Đắk Lắk, 2010-2016

Thực tế số lượng bệnh nhân được chẩn đoán xác định SXHD rất lớn nhưng số lượng bệnh nhân được định týp VR ít hơn rất nhiều, hơn nữa, do không tìm được một số bệnh án SXHD để điều tra nên chỉ thực hiện trên số lượng bệnh án tìm được.

SXHD có biểu hiện lâm sàng chủ yếu là sốt cấp diễn và xuất huyết với nhiều dạng khác, thể nặng thường có sốc do giảm khối lượng máu tuần hoàn [26],[27],[28]. Trong số các VR gây sốt xuất huyết, VR DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4 là tác nhân nguy hiểm nhất cho con người trong số những

bệnh do muỗi truyền hiện nay. Các dữ liệu từ các nghiên cứu ước tính rằng hơn 50 triệu người nhiễm bệnh xảy ra mỗi năm, trong đó có khoảng 500.000 ca nhập viện trong số này chủ yếu là trẻ em, với tỷ lệ tử vong có thể vượt quá 5% ở một số khu vực [105].

Nếu nhiễm một týp VR dengue, đáp ứng miễn dịch sẽ bảo vệ chống lại được týp VR đó nhưng không bảo vệ chống lại được các týp VR dengue khác. Mặt khác, khi bị nhiễm ở lần sau với týp VR dengue khác, bệnh cảnh lâm sàng trầm trọng có thể xảy ra [74],[100]. Như vậy, kháng thể đặc hiệu týp VR dengue sẽ có khả năng trung hòa VR, còn kháng thể không đặc hiệu týp VR có thể sẽ làm tăng mức độ nhiễm VR dengue ở những lần tiếp theo và là nguyên nhân của quá trình diễn biến nặng của nhiễm týp VR dengue thứ phát khác biệt với týp gây bệnh tiên phát. Thế nặng của bệnh được cho rằng có liên quan với bệnh học miễn dịch và xảy ra ở những cá thể trước đó đã cảm nhiễm bởi một týp VR dengue khác loại, nên những trường hợp nhiễm dengue thứ phát dễ xảy ra sốc hơn những trường hợp nhiễm dengue tiên phát [66],[82],[106].

VR dengue gây bệnh có biểu hiện lâm sàng rất đa dạng bao gồm một khoảng rộng các thể lâm sàng từ không triệu chứng đến có triệu chứng như SXHD và hội chứng sốc dengue. Sau khi nhiễm VR quá trình tiến triển của bệnh và hậu quả lâm sàng thường khó có thể tiên đoán trước được, thậm chí có trường hợp rối loạn dẫn truyền nhĩ thất trên bệnh nhân SXHD độ II [4],[17],[50].

Nghiên cứu 276 bệnh nhân SXHD tại bệnh viện Đa khoa tỉnh Đắk Lắk từ năm 2010-2016, cho thấy tỷ lệ số mắc ở nam nữ không có sự khác biệt, nhưng phân bố theo nhóm tuổi có sự khác biệt rất rõ ràng. Phần lớn bệnh nhân SXHD là ≥ 15 tuổi chiếm 88,04% chỉ có 11,96% trường hợp ở nhóm < 15 tuổi (bảng 3.7). Theo kết quả của một số tác giả khác ở miền Nam Việt Nam

hoặc Thái Lan có trên 80% các trường hợp SXHD gặp ở trẻ em <15 tuổi [16],[18],[26],[47],[63]. Trong số 276 trường hợp SXHD, bệnh nhân SXHD do đó VR dengue týp 4 chiếm tỷ lệ cao nhất 36,23% (100/276), thấp nhất là do VR dengue týp 3 18,12% (50/276) (bảng 3.7).

VR dengue gây một số hội chứng lâm sàng do ảnh hưởng của nhóm tuổi, tình trạng miễn dịch chủng tộc và các bệnh mạn tính. Trong trường hợp nhiễm VR dengue lần đầu (nhiễm tiên phát), hầu hết trẻ em bị nhiễm VR không có biểu hiện triệu chứng hoặc chỉ có triệu chứng sốt nhẹ khó phân biệt với biểu hiện sốt do những nguyên nhân khác. Trong trường hợp nhiễm VR dengue thứ phát, tình trạng bệnh có thể thay đổi với biểu hiện bệnh đột ngột, đặc biệt là với những trường hợp nhiễm VR dengue týp 1, tiếp đó bị nhiễm dengue týp 2 hoặc týp 3, hoặc nhiễm trùng với dengue týp 3 nhưng sau đó nhiễm týp 2. Tình trạng nhiễm thứ phát như vậy có thể dẫn đến một hội chứng cấp tính tăng thâm thành mạch được gọi là hội chứng sốc dengue. Nhiễm VR dengue có thể đe dọa tính mạng khi chúng xảy ra ở những người bị bệnh hen suyễn, tiểu đường suy dinh dưỡng và các bệnh mạn tính khác. Yếu tố vật chủ cũng làm tăng nguy cơ mắc bệnh sốt xuất huyết với biểu hiện trầm trọng có xu hướng ở nữ giới cao hơn nam giới [37],[47],[84].

Có một số yếu tố nguy cơ gây bệnh SXHD bao gồm độc tính týp VR bị nhiễm, lứa tuổi, giới tính, tình trạng miễn dịch và yếu tố di truyền của vật chủ. Trường hợp tử vong và tỷ lệ nhập viện do SXHD/HCSĐ cao nhất ở trẻ sơ sinh và người già. Ví dụ: Sau khi nhiễm DENV-2 lần thứ hai, nguy cơ tử vong ở trẻ em cao hơn gần 15 lần so với người lớn và SXHD mức độ nặng hơn ở phụ nữ cũng được báo cáo. Hầu hết các biểu hiện lâm sàng nặng thường liên quan đến việc nhiễm liên tiếp các týp VR dengue khác nhau. Các nghiên cứu dịch tễ cho thấy việc nhiễm tuần tự với các týp VR dengue sẽ có nguy về sự xuất hiện các thể nặng của bệnh cao hơn so với nhiễm tiên phát

VR dengue. Hiện tượng này được giải thích bằng giả thuyết về “tăng cường phụ thuộc kháng thể-antibody dependent enhancement”, nó chỉ ra mức độ nghiêm trọng của bệnh thông qua với hiệu giá VR có trong máu [109].

Phân tích sự liên quan giữa biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân SXHD do các týp VR khác nhau, tại bệnh viện Đa khoa tỉnh Đắk Lắk, 2010-2016 cho thấy, về biểu hiện lâm sàng, sốt và đau đầu là hai triệu chứng thường gặp nhất > 90% bệnh nhân SXHD (bảng 3.8). So sánh với kết quả nghiên cứu của các tác giả khác tại Bệnh viện 103, sốt cao ở bệnh nhân sốt xuất huyết chiếm 88,7% [28],[61],[84]. Tỷ lệ đau bắp thịt gặp nhiều nhất ở nhóm mắc dengue týp 4 (90%), nhóm trên 15 tuổi gặp nhiều hơn nhóm dưới 15 tuổi. Tỷ lệ này thấp nhất ở nhóm bệnh nhân do VR dengue týp 3 chỉ chiếm 56%. Dấu hiệu dây thắt gặp ở khoảng 50% bệnh nhân, nhóm trên 15 tuổi gặp nhiều hơn nhóm dưới 15 tuổi (bảng 3.8, hình 3.2). Còn biểu hiện xuất huyết được ghi nhận trong nghiên cứu này xảy ra ở các hình thái: Xuất huyết dưới da, chàm xuất huyết, xuất huyết lợi/răng/giác mạc... Trong đó xuất huyết dưới da và xuất huyết lợi/răng/giác mạc gặp nhiều nhất ở nhóm bệnh nhân VR dengue týp 3 với tỷ lệ lần lượt là 50% và 33,33% ở nhóm <15 tuổi và ≥15 tuổi. Tỷ lệ này ít gặp hơn ở nhóm bệnh nhân SXHD do VR dengue týp 4 với tỷ lệ lần lượt là 22% và 18%. Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Còn các triệu chứng như đi tiểu ra máu, nôn ra máu hay đau vùng gan ít gặp, chiếm dưới 10% bệnh nhân (bảng 3.9, hình 3.3).

Một nghiên cứu trên 151 bệnh nhân SXHD nặng ở người lớn tại bệnh viện Nhân dân 115 tại thành phố Hồ Chí Minh 2007 cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có biểu hiện dày túi mật chiếm 20% (30/152/), các chỉ số xét nghiệm về bạch cầu, tiểu cầu và men gan cao liên quan đến biểu hiện thoát plasma là 33,8% (51/151), chảy máu tự phát 24,5% (37/151) trong đó chảy máu đường tiêu hóa có 3/151 trường hợp [3]. Đối với những trường hợp SXHD tử vong, tỷ lệ

chấm xuất huyết ghi nhận ở nhóm bệnh nhân tử vong ở Việt Nam là 55,7% [18]. Còn các triệu chứng như đi tiểu ra máu, nôn ra máu hay đau vùng gan ít gặp, chiếm dưới 10% bệnh nhân (bảng 3.9). Tỷ lệ này thấp hơn rất nhiều so với nghiên cứu trước đây ở Việt Nam đối với những trường hợp tử vong là 72,9% [26].

Phân tích về mối liên quan của týp VR đối với triệu chứng lâm sàng bệnh SXHD trên 294 bệnh nhân mắc DENV-2 và 91 bệnh nhân mắc DENV-3 điều trị tại hai bệnh viện ở Đài Loan từ năm 1998 đến năm 2007 cho thấy: DENV-3 gây ra các thể lâm sàng nặng hơn, đau cơ, phát ban, sốt cao hơn týp DENV-2. Các trường hợp nhiễm DENV-2 thường là nhiễm thứ phát trong khi DENV-3 thường là các nhiễm tiên phát [37]. Giữa các týp VR dengue 2 và 3 cũng có một số khác biệt tùy thuộc quần thể dân cư mắc bệnh dẫn đến biểu hiện triệu chứng cũng khác nhau, cụ thể: Nghiên cứu của Fried, J.R và cộng sự trên các bệnh nhân SXHD tại Thái Lan từ năm 1994 đến 2006 cho thấy nhiễm DENV-3 thường gây ra các thể lâm sàng nặng hơn DENV-1. Hơn nữa, DENV-2 và DENV-3 có nguy cơ gây bệnh sốt xuất huyết cao gấp 2 lần DENV-4 [47]. Nghiên cứu của Eric S. Halsey và cộng sự trên 1716 bệnh nhân thuộc các nước Peru, Bolivia, Ecuador và Paraguay từ năm 2005-2010 đã nhận xét: Tại các nước này, các bệnh nhân nhiễm DENV-3 có nhiều triệu chứng về xương khớp và hệ tiêu hóa; Trong khi đó, những người nhiễm DENV-4 lại có xu hướng thiên về các triệu chứng về da và hô hấp [57].

Dựa theo tiêu chuẩn của WHO, phần lớn bệnh nhân SXHD tại bệnh viện Đa khoa tỉnh Đắk Lắk, 2010-2016 là SXHD đơn thuần, tỷ lệ SXHD có dấu hiệu cảnh báo thấp, không có trường hợp nào ghi nhận SXHD nặng (bảng 3.11). Trong một số vụ dịch, người ta đã chứng minh rằng một vài quần thể dễ bị mắc bệnh hơn những nhóm khác. Một nghiên cứu ở Thái Lan từ 1962 đến 1977 gợi ý rằng nữ giới thường có triệu chứng nặng hơn. Tuổi cũng là một yếu tố quan trọng, các dạng bệnh nặng chủ yếu xảy ra ở trẻ em dưới 15

tuổi, hơn nữa có mối liên quan rõ ràng giữa tình trạng dinh dưỡng tốt ở trẻ em với nguy cơ xuất hiện dạng bệnh nặng [105]. Nhiễm VR dengue có thể đe dọa tính mạng khi chúng xảy ra ở những người bị bệnh hen suyễn, tiểu đường suy dinh dưỡng và các bệnh mạn tính khác. Yếu tố vật chủ cũng làm tăng nguy cơ mắc bệnh sốt xuất huyết với biểu hiện trầm trọng có xu hướng ở nữ giới cao hơn nam giới [108].

Phân tích thời gian nằm viện của 276 bệnh nhân SXHD tại bệnh viện Đa khoa tỉnh Đắk Lắk, 2010-2016 xác định thời gian điều trị trung bình khoảng 4 ngày ở các nhóm, tỉ lệ khỏi bệnh ra viện đạt trên 97%, còn lại là không theo dõi được, không có trường hợp nào tử vong (bảng 3.12). Theo y văn, các trường hợp tử vong và tỷ lệ nhập viện do SXHD/HCSĐ cao nhất ở trẻ sơ sinh và người già, ví dụ, sau khi nhiễm DENV-2 lần thứ hai, nguy cơ tử vong ở trẻ em cao hơn gần 15 lần so với người lớn và SXHD mức độ nặng hơn ở phụ nữ cũng được báo cáo [26],[27],[28]. Trong nghiên cứu này, tuy số mắc ở nhóm tuổi <15 rất thấp (11,96%), nhưng mức độ lâm sàng lại cao hơn rất nhiều so với nhóm ≥ 15 tuổi, tương ứng là 15,15% và 2,47% (bảng 3.7, bảng 3.11).

Hầu hết các biểu hiện lâm sàng nặng thường liên quan đến việc nhiễm các týp VR dengue khác nhau. Nghiên cứu cho thấy việc nhiễm tuần tự với các týp VR dengue sẽ có nguy cơ về sự xuất hiện các thể nặng của bệnh cao hơn so với nhiễm VR dengue tiên phát. Hiện tượng này được giải thích bằng giả thuyết về “tăng cường phụ thuộc kháng thể “antibody dependent enhancement”, nó chỉ ra mức độ nghiêm trọng của bệnh tương quan với hàm lượng VR có trong máu [51]. Đây là cơ sở phát triển vắc xin phòng dengue phải có cả 4 týp VR.

Thực tế cho thấy, tất cả 4 týp VR dengue đều gây bệnh, nhưng các trường hợp nặng và xuất huyết có tử vong thường do nhiễm VR dengue týp 2 và týp

3. Sau nhiễm VR quá trình tiến triển của bệnh và hậu quả lâm sàng thường khó có thể tiên đoán trước được. Đối với thể bệnh nhẹ, hầu hết bệnh nhân hồi phục sau một thời gian ngắn, chỉ có một tỷ lệ nhỏ tiến triển thành bệnh nặng với đặc trưng chính thoát huyết thanh hoặc không có xuất huyết, nhưng cũng rất khó xác định nhóm tiến triển từ thể bệnh nhẹ sang thể bệnh nặng. Mặc dù vậy, trong lĩnh vực điều trị, việc tiên lượng tiến triển của bệnh SXHD tuy khó nhưng rất quan trọng để có thể đưa ra được quyết định điều trị và chăm sóc thích hợp cho nhằm giảm tỷ lệ tử vong do những biến chứng nặng [4],[15],[16],[26],[28].

Phân tích về công thức máu của bệnh nhân SXHD cho thấy, tỷ lệ bạch cầu giảm dưới $4000/\text{mm}^3$ chiếm từ 66-71,43% ở các nhóm bệnh nhân SXHD do các týp VR dengue khác nhau. Thông thường trong thời kỳ đầu bạch cầu thường giảm, sau đó hồi phục ở giai đoạn lui bệnh. Tỷ lệ bệnh nhân SXHD có Hematocrit tăng trên 42% chiếm từ 39,68-47,62% (hình 3.3, bảng 3.10). Hematocrit tăng là tiêu chuẩn có giá trị chẩn đoán cao trên lâm sàng được WHO ghi nhận. Kết quả này cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của một số tác giả trong và ngoài nước [14],[26],[27],[28]. Tỷ lệ giảm tiểu cầu cao nhất ở nhóm bệnh nhân SXHD do VR dengue týp 2 là 76,19%, thấp nhất ở nhóm bệnh nhân SXHD do VR dengue týp 4 là 57% nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê (bảng 3.10). Kết quả này cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của một số tác giả trong và ngoài nước, trong SXHD thời kỳ đầu bạch cầu thường giảm sau đó hồi phục ở giai đoạn lui bệnh, tỷ lệ bệnh nhân có Hematocrit tăng trên 42% chiếm $\geq 48\%$, tiểu cầu giảm gặp ở hầu hết các bệnh nhân SXHD thể nặng [28].

Thông thường những trường hợp SXHD thường có tiểu cầu giảm dưới $100.000/\text{mm}^3$, khi tiểu cầu giảm mạnh thường đi kèm với tình trạng xuất huyết nặng, nhưng có những ca bệnh mặc dù tiểu cầu giảm rất nặng nhưng

xuất huyết không nhiều. Chất lượng tiểu cầu có bị ảnh hưởng trong sốt xuất huyết hay không còn chưa được các tác giả đề cập đến, có một số bệnh nhân tiểu cầu giảm ít nhưng xuất huyết nhiều, có lẽ còn có yếu tố về thành mạch, rối loạn đông máu hay độ tập trung tiểu cầu giảm, đây là vấn đề còn chưa có lời giải đáp. Các trường hợp SXHD giảm tiểu cầu mạnh thường dưới $100.000/\text{mm}^3$ vào ngày thứ 3, 4 của bệnh và hồi phục ở ngày thứ 7, 8 của bệnh đây là những thời điểm dễ xảy ra sốc ở bệnh nhân [108]. Chất lượng tiểu cầu có bị ảnh hưởng trong sốt xuất huyết hay không còn chưa được làm rõ, trong nghiên cứu này có một số bệnh nhân tiểu cầu giảm ít nhưng xuất huyết nhiều, có lẽ có thêm yếu tố về thành mạch, rối loạn đông máu hay độ tập trung tiểu cầu giảm vì đây có thể là nguyên nhân dẫn đến sốc dengue, cần tiếp tục tìm hiểu các yếu tố liên quan để đưa ra biện pháp dự phòng phù hợp. Trong giai đoạn đầu, với các triệu chứng của SXHD bao gồm sốt, mệt mỏi, nhức đầu, đau nhức cơ thể và phát ban, nên không thể dự đoán sự tiến triển của bệnh. Nhưng trong quá trình tiến triển, các triệu chứng như chảy máu, giảm tiểu cầu của $<100.000 /\text{mm}^3$, tràn dịch màng bụng, tràn dịch màng phổi, hematocrit $> 20\%$ và dấu hiệu cảnh báo lâm sàng như đau dữ dội và liên tục ở bụng, bồn chồn và/hoặc buồn ngủ, ói mửa liên tục và giảm đột ngột về nhiệt độ (từ sốt với nhiệt độ dưới nhiệt độ thường) kết hợp với vã mồ hôi, chứng suy nhược (mất sức hoặc giảm trương lực cơ) và đôi khi ngất xỉu, có thể là biểu hiện của thoát mạch huyết tương và các tình trạng khẩn cấp do bị sốc. Do vậy, trong những năm gần đây, nghiên cứu thực nghiệm trên bệnh nhân SXHD (bệnh-chứng) để tiên lượng triệu chứng xuất huyết trong SXHD có thể xác định được khi ứng dụng những marker sinh học (biomarkers) để giúp cho việc tiên lượng khả năng tiến triển từ xuất huyết dẫn đến sốc dengue, qua một nghiên cứu thử nghiệm trên 1582 trường hợp SXHD ở Colombia với mẫu máu lấy vào ngày thứ 4 sau khởi phát bệnh, để kiểm tra với 19 marker sinh

học (biomarker) bằng kỹ thuật ELISA kết quả nghiên cứu chỉ ra rằng, dấu hiệu của triệu chứng viêm, màng trong ... là những biểu hiện quan trọng về bệnh học của dengue và mức độ thoát plasma cao với chỉ số sICAM-1 cao ($>298\text{ng/mL}$: OR; 6.3 (1.5-25.7), $p=0.011$) có thể liên quan với tiến triển bệnh đến xuất huyết hoặc sốc, có thể nhận biết trên từng cá nhân trong tiên lượng về tiến triển của bệnh, cho thấy đây là một phương pháp có nhiều tiềm năng để tiên lượng bệnh trong SXHD [40],[75],[91]. Nếu việc tiên lượng được tiến triển của bệnh là rất quan trọng và cần thiết để đưa ra quyết định điều trị, chăm sóc thích hợp cho người bệnh, sẽ góp phần làm giảm tỷ lệ tử vong do biến chứng nặng của SXHD.

Đối với thể bệnh nhẹ, hầu hết bệnh nhân hồi phục sau một thời gian ngắn, chỉ có một tỷ lệ nhỏ tiến triển thành bệnh nặng với đặc trưng chính thoát huyết thanh hoặc không có xuất huyết, nhưng cũng rất khó xác định nhóm tiến triển từ thể bệnh nhẹ sang thể bệnh nặng. Mặc dù vậy, trong lĩnh vực điều trị, việc tiên lượng tiến triển của bệnh SXHD tuy khó nhưng rất quan trọng để có thể đưa ra được quyết định điều trị và chăm sóc thích hợp cho người bệnh để có thể giảm tỷ lệ tử vong do những biến chứng nặng [4],[15],[16],[26],[28].

Với những trường hợp SXHD nặng, sau khi bắt đầu sốt vài ngày, tình trạng bệnh nhân đột ngột xấu đi, thường vào thời điểm hạ nhiệt độ hoặc ngay sau khi hạ sốt, tức là vào ngày thứ 3 hoặc thứ 7 sau khi bắt đầu sốt. Bệnh nhân thường có dấu hiệu suy tuần hoàn, da lạnh, xung huyết, xanh tím quanh môi, mạch yếu và nhanh; Bệnh nhân trong tình trạng hốt hoảng, bồn chồn, sau đó nhanh chóng lâm vào tình trạng sốc nặng. Giai đoạn đầu của sốc thường biểu hiện bằng mạch nhanh, yếu, huyết áp kẹt, khoảng cách giữa huyết áp tối đa và tối thiểu giảm có thể là 120/90, hoặc tụt huyết áp, da lạnh... bệnh nhân trong tình trạng bồn chồn và có thể dẫn tới tử vong nếu không được cấp cứu kịp

thời, bệnh nhân có thể tử vong trong vòng 12-24 giờ, hoặc sẽ hồi phục nhanh chóng khi được bù dịch tốt và hồi phục trong vòng 2-3 ngày [27],[28].

Hiện nay, WHO đã phân loại bệnh thành SXHD đơn thuần, SXHD có dấu hiệu cảnh báo và SXHD nặng. Sự phân loại mới này đã giảm thiểu khó khăn trong việc áp dụng các tiêu chuẩn chẩn đoán SXHD trên lâm sàng. Trước đây, SXHD được chia thành 4 cấp độ. Cụ thể độ I, II là các thể SXHD có dấu hiệu giảm tiểu cầu và tăng dung tích hồng cầu; độ III và IV là những thể nặng được gọi là HCSD [108]. Theo tiêu chuẩn của WHO, chúng tôi gặp chủ yếu là bệnh nhân SXHD đơn thuần, tỉ lệ SXHD có dấu hiệu cảnh báo thấp, không có trường hợp nào ghi nhận SXHD nặng. Tuy nhiên, ở nhóm <15 tuổi tỷ lệ bệnh nhân SXHD là 15,15% (5/33) cao hơn so với nhóm ≥ 15 tuổi 2,47% (6,243) có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$ (bảng 3.11). Ở những vùng dịch khác như Thái Lan, tỷ lệ SXHD độ I được ghi nhận là 40,9%; độ II là 43%; độ III hoặc sốc dengue là 10,8% [63],[108].

Những trường hợp tử vong do nhiễm VR dengue thường liên quan với các trường hợp SXHD hoặc HCSD. Mặc dù chưa có vắc xin hoặc thuốc điều trị đặc hiệu, các thể bệnh nặng có thể được điều trị thành công bằng cách giám sát chặt chẽ các dấu hiệu cảnh báo sốc và sử dụng liệu pháp bù nước đường tĩnh mạch tích cực [41]. Trong giai đoạn đầu, với các triệu chứng của SXHD bao gồm sốt, mệt mỏi, nhức đầu, đau nhức cơ thể và phát ban, nên không thể dự đoán sự tiến triển của bệnh. Nhưng trong quá trình tiến triển, các triệu chứng như chảy máu, giảm tiểu cầu của < 100.000 tiểu cầu mm^3 , tràn dịch màng bụng, tràn dịch màng phổi, hematocrit $> 20\%$ và dấu hiệu cảnh báo lâm sàng như đau dữ dội và liên tục ở bụng, bồn chồn và/hoặc buồn ngủ, ói mửa liên tục và giảm đột ngột về nhiệt độ (từ sốt với nhiệt độ dưới nhiệt độ thường) kết hợp với vã mồ hôi, chứng suy nhược (mất sức hoặc giảm trương lực cơ) và đôi khi ngất xỉu, có thể là biểu hiện của thoát mạch huyết tương và

các tình trạng khẩn cấp do bị sốc. Tại thời điểm này, bệnh nhân nên được điều trị truyền dịch để duy trì ổn định huyết động, tránh kẹt huyết áp và hạ huyết áp. Hồi sức sớm có thể ngăn ngừa các biến chứng khác, chẳng hạn như xuất huyết lớn, đông máu rải rác nội mạch, suy đa tạng, và suy hô hấp do phù phổi không do tim [14],[16],[18].

Trong số 276 bệnh nhân SXHD do mắc các týp VR dengue khác nhau được điều tra, thời gian điều trị trung bình khoảng 4 ngày, tỷ lệ khỏi bệnh ra viện đạt >97%, số còn lại là không theo dõi được, không có trường hợp nào tử vong được ghi nhận trong nghiên cứu này (bảng 3.12), mặc dù theo số liệu thống kê toàn tỉnh Đắk Lắk, trong vụ dịch 2016 có 2 trường hợp tử vong. Những nghiên cứu về các trường hợp tử vong do SXHD tại Việt Nam cho thấy phần lớn trường hợp tử vong ở nhóm <15 tuổi là 74-87,5%, các trường hợp tử vong ghi nhận trong vòng 6 ngày khởi phát bệnh chiếm 75% [18],[26],[27].

4.3. Một số đặc điểm sinh học phân tử các týp vi rút dengue lưu hành ở Đắk Lắk, Tây Nguyên 2010-2016

Trong lĩnh vực vi sinh y học, sinh học phân tử là phương pháp hiện đại nhất để xác định về đặc điểm sinh học phân tử của tác nhân gây bệnh trên cơ sở đó xác định được nguồn gốc của căn nguyên gây bệnh, sự lan truyền của tác nhân gây bệnh theo không gian, thời gian ở mức độ phân tử [24].

Genome của bốn týp VR dengue có trình tự axit amine giống nhau khoảng 65%, trong từng týp huyết thanh vẫn có sự thay đổi về di truyền do có các genotýp khác nhau. Trên cơ sở phân tích trình tự nucleotide, dựa trên giá trị ngưỡng được đề xuất của Rico-Hesse, các genotýp của VR dengue các týp được xác định dựa trên giá trị ngưỡng khác nhau $\geq 6\%$ [69],[85],[97]. Để xác định các genotýp trong từng týp VR dengue thường dựa vào trình tự nucleotid vùng gen E, NS1, C-PrM, ORFs..., hoặc một phần vùng gen hoặc toàn bộ

genome VR, thông thường vùng gen E hoặc một phần vùng gen E thường được sử dụng để nghiên cứu dịch tễ sinh học phân tử của từng tít VR [38],[64],[69],[72]. Ví dụ như trong nghiên cứu về dịch tễ sinh học phân tử VR dengue tít 1 ở Colombia, một phần vùng gen E tương ứng 224bp được khuếch đại và cũng đã phát hiện được 2 dòng giống khác nhau của VR dengue tít 1 ở nước này [72]. Vùng gen C-PrM bao gồm vùng gen C và PrM trong đó chiều dài của vùng gen C là 381bp ở vị trí trên genome từ vị trí 81 đến 377, còn vùng gen PrM có chiều dài là 501bp ở vị trí trên genome từ 420 đến 917. Vùng gen này được chọn để thiết kế một số cặp mồi xác định các tít VR dengue bằng kỹ thuật Multiplex RT-PCR đây cũng là vùng gen được quan tâm phân tích về sinh học phân tử VR dengue [9],[38],[77]. Trong nghiên cứu này, việc xác định genotype của các tít VR dengue phân lập từ bệnh nhân ở Đắk Lắk, Tây Nguyên, 2010-2016 được thực hiện khi phân tích trình tự nucleotide một phần vùng gen C-PrM với độ dài 511bp. Vùng gen này được khuếch đại bằng cặp mồi dengue chung, tiếp đó sản phẩm PCR được tinh sạch để giải trình tự nucleotide, làm cơ sở cho xây dựng cây phát sinh loài xác định genotít cho từng tít VR dengue. Có 37 chủng VR dengue phân lập từ bệnh nhân ở Đắk Lắk giai đoạn 2010-2016 được đưa phân tích để xác định tít VR, đã xác định cả 4 tít VR dengue lưu hành trong các vụ dịch 2010-2016 (bảng 3.13). Dịch SXHD ở Đắk Lắk được xác định do cả 4 tít VR dengue nhưng tùy từng năm vai trò nổi trội của các tít cũng khác nhau, trong đó dengue tít 1 và tít 2 chiếm ưu thế hơn ở cả trong giai đoạn 2005-2014 [5]. Đây là minh chứng cho thấy cần có một chiến lược dự phòng để kiểm soát sự bùng phát liên tiếp của các vụ dịch SXHD tại tỉnh Đắk Lắk cũng như ở Việt Nam. Hơn thế nữa, kết quả giám sát véc tơ truyền bệnh ở một số tỉnh của khu vực Tây nguyên, 2009-2014 cho thấy có sự hiện diện chủ yếu của muỗi

Ae.aegypti tại các điểm điều tra và có kết quả phân lập được chủng VRdengue týp 2 từ loài muỗi này trong năm 2012.

Ở Việt Nam, việc giám sát các týp VR dengue gây dịch được tiến hành thường xuyên, hàng năm đã ghi nhận cả bốn týp VR dengue đồng lưu hành. Việc giám sát sự lưu hành của VR dengue có ý nghĩa đặc biệt quan trọng trong việc dự báo sự lưu hành của týp VR dengue của các năm tiếp theo. Vụ dịch năm 1998 với VR dengue týp 3 chiếm ưu thế so với các týp khác. Từ năm 2000-2002 VR dengue týp 4 chiếm ưu thế hơn. Tuy nhiên, từ năm 2002-2006 VR dengue týp 2 chiếm ưu thế so với các týp khác. Từ năm 2006-2013, VR dengue týp 1 và 2 chiếm ưu thế rõ so với các týp VR khác [5],[30],[32].

Nghiên cứu này không những chỉ xác định các týp VR dengue lưu hành ở Đắk Lắk, mà còn góp phần xác định nguồn gốc các genotýp của các týp VR dengue lưu hành ở tỉnh này, góp phần cung cấp thêm cơ sở dữ liệu dịch tễ sinh học phân tử VR dengue ở khu vực Tây Nguyên cũng như Việt Nam. Dựa trên cơ sở phân tích trình tự một phần vùng gen C-PrM với độ dài 511bp đã xác định: Các chủng VR dengue týp 1 lưu hành tại Đắk Lắk, đều thuộc genotýp 1, phân tích về độ tương đồng về trình tự nucleotide một phần vùng gen C-PrM cho thấy độ tương đồng về nucleotide với các chủng khác tại Việt Nam lưu hành trước đó là 97,8% giao động 95,9%–100%, với các chủng trong khu vực là 97,9% giao động 95,9-100% (hình 3.4, bảng 3.14). Đối với các chủng VR dengue týp 2, độ tương đồng về mặt nucleotide giữa các chủng của Đắk Lắk là 99,1 tương tự như độ tương đồng với các chủng khác của Việt Nam (98,7%). Trong nghiên cứu này đã xác định nhóm mới của các chủng VR dengue 2 phân lập từ bệnh nhân ở Đắk Lắk, khá cách biệt so với 5 kiểu gen đã được xác định với độ tương đồng về mặt nucleotide giữa nhóm này và các kiểu gen khác là từ 89% đến 96% (trung bình 93,1%) mặc dù một số chủng VR dengue týp 2 tại Việt Nam lưu hành năm 2006 thuộc kiểu gen

Cosmopolitan-III (bảng 3.15, hình 3.5). Tất cả các chủng VR dengue týp 3 phân lập từ bệnh nhân ở Đăk Lăk, trong giai đoạn 2010–2016 đều thuộc genotýp II và có mối quan hệ gần gũi về mặt di truyền với các chủng dengue týp 3 lưu hành tại Việt Nam trong thời gian trước đó. Độ tương đồng của các chủng VR dengue týp 3 lưu hành tại Đăk Lăk là 99,7%, giữa các chủng VR dengue týp 3 của Việt Nam là 99,5%; So với các chủng VR dengue týp 3 khác lưu hành trong khu vực (Thái Lan, Campuchia, Đài Loan) là 98,6% (hình 3.6, bảng 3.16). Đối với VR dengue týp 4, độ tương đồng giữa các chủng VR dengue týp 4, genotýp I-A nhóm 2 ở Đăk Lăk là 98,9%; Độ tương đồng giữa hai nhóm là 94,7% (93,7-95,3%). Chủng có quan hệ di truyền gần nhất với các chủng VR dengue týp 4 nhóm 2 của Singapore năm 2011 với độ khác biệt ở mức nucleotide là 9,6% (bảng 3.17). Kết quả phân tích cho thấy chủng VR dengue týp 4 của Việt Nam có thể là chủng nội địa, lưu hành và tiến hóa độc lập với các chủng khác trong kiểu gen GI-A. Chủng VR dengue týp 4 năm 2010 phân lập ở tỉnh Gia Lai, Tây Nguyên có quan hệ di truyền gần gũi với các chủng khác trong khu vực (Thái Lan và Campuchia), đây có thể là chủng VR xâm nhập từ bên ngoài vào qua cửa khẩu của tỉnh Gia Lai và Campuchia (hình 3.7).

Điểm lại những nghiên cứu về sinh học phân tử của VR dengue týp 1 ở Việt Nam trong hơn một thập kỷ qua. Phân tích cho thấy cùng một kiểu gen, sự khác nhau của các nhóm phụ đã xuất hiện trong một thời gian ngắn, nhưng cũng có những nhóm phụ khác được ghi nhận đã hoạt động trong một thời gian dài tại Việt Nam. Có một số đột biến axit amine được phát hiện trong số các chủng VR dengue týp 1 phân lập tại Hà Nội, 2008-2009 được cho là có liên quan đến khả năng làm tăng tính lây truyền VR từ véc-tơ (muỗi) sang người và ngược lại, đây có thể là nguyên nhân chính gây ra một số các vụ dịch lớn ở nhiều tỉnh thành trong cả nước [21]. VR dengue týp 1 có 5 genotýp

bao gồm: G1 với các chủng đại diện của Đông Nam Á, Trung Quốc và Đông Phi; G2 với các chủng đại diện được phân lập ở Thái Lan trong những năm 1950 và 1960; G3 với các chủng đại diện được phân lập từ rừng rú ở Malaysia; G4 với các chủng đại diện từ các vùng đảo ở Tây Thái Bình Dương và Úc; G5 với các chủng đại diện được phân lập từ châu Mỹ, Tây Phi và Châu Á [36],[72],[77]. Trong nghiên cứu này, xác định tất cả các chủng VR dengue týp 1 phân lập ở Đắk Lắk, 2010-2016 thuộc GI (hình 3.4), phù hợp với một số nghiên cứu đã công bố trước đây [77].

VR dengue týp 2 có 5 genotýp được phân bố khác nhau tùy theo phân vùng địa lý: GI là genotýp Asia là các chủng thuộc GI với các chủng đại diện từ Việt Nam, Malaysia, Campuchia, Trung Quốc, Đài Loan, Sri Lanka và Philipine; GII là genotýp toàn thế giới, với các chủng đại diện từ Úc, Đông và Tây Phi, từ các đảo của Thái Bình Dương và Ấn Độ Dương, từ tiểu vương quốc Ấn Độ và Trung Đông; GIII là genotýp châu Mỹ với đại diện các chủng từ châu Mỹ La tinh và các chủng được phân lập từ Caribbean, tiểu lục địa Ấn Độ và các đảo ở Thái Bình Dương trong những năm 1950s và 1960; GIV là genotýp Đông Nam Á/châu Mỹ với các chủng đại diện từ Thái Lan, Campuchia, Việt Nam và các chủng phân lập từ châu Mỹ từ những năm 1960; GV là genotýp hoang dại (sylvatic), với các chủng đại diện được phân lập từ người, muỗi ở những vùng rừng rú hoặc từ những điểm nuôi khỉ ở Tây Phi và Đông Nam châu Á [62],[69],[86]. Những nghiên cứu về đặc điểm sinh học phân tử VR dengue týp 2 ở Việt Nam trước đây đối với các chủng VR dengue phân lập từ miền Nam, cho thấy trong số các genotýp VR dengue týp 2 có sự mới nổi lên của genotýp Asian với xu hướng lẫn át genotýp dengue 2 châu Mỹ. Phân tích cho thấy genotýp Asian này có thể đã xâm nhập từ Thái Lan vào Việt Nam trong cuối những năm 1990, nhưng bằng chứng về mặt sinh học phân tử còn nghèo nàn [62]. Trong nghiên cứu này, phân tích trên cây

phát sinh loài cho thấy tất cả các chủng VR dengue týp 2 ở Đắk Lắk, không thuộc 5 kiểu gen đã xác định trước đây [77],[94],[113], chúng hình thành một nhóm riêng biệt mới với sự khác biệt về trình tự nucleotide giữa chúng với các genotíp khác là 93,1% (bảng 3.15). Kết quả này cho thấy cần có nghiên cứu tiếp theo giải trình tự toàn bộ genome của các chủng VR dengue týp 2 phân lập ở Đắk Lắk cũng như ở một số tỉnh ở khu vực Tây Nguyên trong các năm 2010-2016, để xác định về sự mới xuất hiện của một genotíp/sub-genotíp mới của VR dengue týp 2 ở Việt Nam. Ngoài ra cần sử dụng các phần mềm tương thích để nghiên cứu xác định những đột biến điểm về acid amin cũng như đồng hồ sinh học để dự đoán xu hướng tiến hóa cũng như xác định độc lực của VR dengue týp 2 phân lập tại tỉnh Đắk Lắk [34],[78],[79].

Độc lực của VR dengue týp 2 được nhiều nhà khoa học quan tâm nghiên cứu đã cho thấy kiểu gen tương ứng có nguồn gốc từ Đông Nam Á và từ tiểu lục địa Ấn Độ, đã từng được phát hiện như là nguyên nhân của nhiều vụ dịch SXHD có hội chứng sốc dengue ngay cả khi nhiễm nguyên phát có khả năng phát triển thể bệnh nặng [33],[36],[42]. Trong khi đó một số khu vực khác như Peru, các nghiên cứu đã chỉ ra rằng, thậm chí khi nhiễm thứ phát thì các bệnh nhân vẫn không bị sốt xuất huyết dengue và hoặc hội chứng sốc dengue khi chỉ có sự lưu hành của VR dengue mang kiểu gen ít độc lực hơn [52],[67],[110]. Nghiên cứu cũng cho thấy, các kiểu gen VR độc hơn cũng từng thay chỗ cho các kiểu gen bản địa ở châu Mỹ, dẫn đến những vụ dịch dengue nặng nề hơn, với sự xuất hiện SXHD có sốc ở châu lục này. Các chủng VR dengue Đông Nam Á đã từng đang thay thế VR dengue mang kiểu gen châu Mỹ ít độc lực hơn như không biểu hiện sốt xuất huyết và hoặc hội chứng sốc dengue tại nhiều quốc gia. Ở khu vực bắc Mexico giáp ranh với bang Texas, bằng chứng VR lưu hành mới đây của chủng VR mang ít độc tính có nguồn gốc từ châu Mỹ được xác định vào năm 1995, nhưng đến cuối

năm 2005, chủng VR dengue Đông Nam Á mang độc tính cao hơn đã thay thế chủng VR dengue châu Mỹ, cũng như các nước khác ở châu Mỹ. Với minh chứng chủng VR dengue Đông Nam Á đã từng được phân lập từ các bệnh nhân ở bắc Mexico (bang Oaxaca) vào năm 2000, nơi mà chủng VR dengue phân lập mang kiểu gen châu Mỹ của VR dengue tít 2 ở Peru năm 1996 [48],[50],[53],[62],[102]. Liệu rằng sự lan truyền VR dengue ở Texas có thể sẽ nhanh chóng bị thay thế bằng kiểu gen của VR dengue tít 2 Đông Nam Á không? Nếu điều này xảy ra, có thể sẽ thấy gia tăng của những trường hợp SXHD hoặc hội chứng sốc dengue ở Hoa Kỳ trong tương lai, khi vai trò của các biến thể gen VR dengue được cho là có liên quan đến mức độ nặng nhẹ của bệnh khi nhiễm VR dengue mang gen độc tính cao. Nhưng cho đến nay, kết quả điều tra lại cho thấy các trường hợp SXHD nặng ở châu Á vẫn cao hơn gấp 17 lần so với châu Mỹ [108].

VR dengue tít 3 có 5 genotíp lưu hành ở nhiều vùng địa lý trên thế giới cụ thể: (1) GI là các chủng đại diện từ Indonexia, Malaysia, Phillipine và gần đây là các chủng phân lập được từ các đảo ở Nam Thái Bình Dương; (2) GII là các chủng đại diện từ Việt Nam, Campuchia, Thái Lan và Bangladesh; (3) GIII là các chủng đại diện từ Ấn Độ, Sri Lanka, Châu Phi, Samoa và các chủng VR dengue phân lập ở Thái Lan từ năm 1962 [38],[94]; GIV là các chủng phân lập từ Puerto Rico, châu Mỹ La tinh và Trung Mỹ. Các chủng VR dengue tít 3 hoang dại được cho là đang lưu hành ở Malaysia dựa trên các nghiên cứu về sự chuyển đổi huyết thanh ở những điểm nuôi khí [38],[97]. Nghiên cứu sinh học phân tử VR dengue tít 3 ở Việt Nam đã xác định các chủng VR dengue tít 3 phân lập từ bệnh nhân ở miền Nam đều thuộc GIII, là genotíp phổ biến ở các nước trong khu vực Đông Nam Á trong đó có Thái Lan. Khi phân tích đặc điểm di truyền của các chủng VR dengue tít 3 trong các khoảng thời gian khác nhau, xác định tỷ lệ biến đổi về di truyền chậm

<1,7%/12 năm [31]. Kết quả nghiên cứu về sinh học phân tử các chủng VR dengue týp 3 phân lập từ bệnh nhân ở tỉnh Đắk Lắk đã xác định chúng cũng thuộc GII (hình 3.6) phù hợp với những nghiên cứu khác đã công bố trước đây ở Việt Nam cũng như số liệu phân tích các chủng VR dengue ở khu vực Tây Nguyên 2010-2016 (số liệu chưa công bố).

Trong số 4 týp VR, VR dengue týp 4 là týp VR có trình tự gen ít biến đổi hơn so với các týp VR khác, sự tương đồng về nucleotid giữa các genotíp là 96-100% (bảng 3.17). VR dengue týp 4 có 4 genotíp bao gồm: GI với các chủng đại diện từ Thái Lan, Campuchia, Philippine, Srilanka và Nhật Bản; (2) GII bao gồm các chủng phân lập từ Indonesia, Malaysia, Tahiti, Caribbean và châu Mỹ; (3) GIII với các chủng đại diện từ Thái Lan được phân lập trong thời gian gần đây, tách biệt hẳn với các chủng dengue 4 khác phân lập ở Thái Lan [32],[34],[39],[64],[69]; (4) GIV với các chủng đại diện là các chủng hoang dại được phân lập ở Malaysia. Trong nghiên cứu này xác định các chủng VR dengue týp 4 ở Đắk Lắk đều thuộc GI nhóm A (GI-A). Trên cây phát sinh loài có một chủng phân lập ở tỉnh Gia Lai tách biệt với các chủng của Đắk Lắk, có thể là chủng xâm nhập từ bên ngoài vào qua cửa khẩu Lê Thanh tiếp giáp giữa tỉnh Gia Lai với Campuchia (chủng phân lập 2010), còn một nhóm có thể là chủng nội địa đã tiến hóa là các chủng phân lập ở Đắk Lắk 2010 và các tỉnh khác của Tây Nguyên 2011-2016 (Hình 3.7), phù hợp với kết quả nghiên cứu đối với các chủng VR dengue týp 4 phân lập từ bệnh nhân miền Nam [30].

4.4. Hạn chế của nghiên cứu

Trong nghiên cứu này, phạm vi đối tượng nghiên cứu là bệnh nhân SXHD lâm sàng điều trị tại bệnh viện Đa khoa tỉnh Đắk Lắk, 2010-2016. Tuy nhiên, trong giai đoạn 2010-2014, việc giám sát dịch tễ SXHD chỉ thực hiện với khoảng 10% số bệnh nhân nhập viện để xác định týp VR dengue gây dịch

bằng 1 mẫu huyết thanh đơn, nên số lượng mẫu xét nghiệm trong giai đoạn 2010-2014 không cao. Trong các năm 2015-2016, giám sát dịch tễ SXHD được thực hiện theo cỡ mẫu toàn bộ có thể thu thập được để xác định căn nguyên VR dengue gây dịch bằng 2 mẫu huyết thanh (mẫu huyết thanh 1 lấy trong ngày đầu nhập viện, mẫu huyết thanh 2 lấy trước khi ra viện hoặc sau thời gian khởi phát bệnh 7-10 ngày). Trên cơ sở có các trường hợp xác định dương tính SXHD bằng kỹ thuật MAC-ELISA, RT-PCR, chỉ có những trường hợp SXHD đã được định tít VR sẽ được tìm bệnh án để điều tra về một số đặc điểm lâm sàng của bệnh theo tít VR của mục tiêu 2. Trong số những trường hợp SXHD có kết quả RT-PCR dương tính sẽ được chuyển mẫu để phân lập VR để lưu giữ chủng cho thực hiện kỹ thuật giải trình tự gen để phân tích về sinh học phân tử của mục tiêu 3. Do kinh phí thực hiện kỹ thuật giải trình tự gen có hạn nên trong nghiên cứu này chỉ thực hiện với số mẫu cao hơn yêu cầu tối thiểu >30 chủng VR dengue các tít, ở Đắk Lắk.

Trong mục tiêu 1, nhóm đối chứng gồm những bệnh nhân nghi ngờ SXHD trên lâm sàng chứ không phải người không mắc SXHD trên cộng đồng, có thể có một số yếu tố gây nhiễu. Tuy nhiên, điều này cũng không ảnh hưởng đến kết quả nghiên cứu do nhóm này đã được chẩn đoán phòng thí nghiệm để loại trừ SXHD và được điều tra 1 cách độc lập các yếu tố liên quan theo bộ câu hỏi.

KẾT LUẬN

1. Đặc điểm dịch tễ học và yếu tố liên quan của sốt xuất huyết dengue ở tỉnh Đắk Lắk, 2010-2016 cho thấy

- Một số đặc điểm dịch tễ học:

+ Sốt xuất huyết dengue chủ yếu gặp ở nhóm bệnh nhân ≥ 15 tuổi (96,93%), tỷ lệ số mắc bệnh ở nhóm 1-9 tuổi rất thấp (<1%).

+ Sốt xuất huyết dengue xảy ra quanh năm, tháng có số mắc cao giai đoạn 2015-2016 tương ứng là tháng 5-tháng 6 (56,91%);

+ Nhóm bệnh nhân tiếp xúc với bệnh nhân sốt xuất huyết dengue 2 tuần trước khi khởi phát bệnh có nguy cơ mắc bệnh cao hơn 1,81 lần nhóm không có tiếp xúc.

- Một số yếu tố liên quan:

+ Nhóm có nhà ở không kiên cố có nguy cơ mắc sốt xuất huyết dengue cao hơn gấp 1,28 lần nhóm có nhà ở kiên cố; hộ nghèo có nguy cơ mắc sốt xuất huyết dengue cao hơn 2,11 lần nhóm không thuộc hộ nghèo;

+ Nhóm không sử dụng hương muỗi và bình xịt hóa chất có nguy cơ mắc sốt xuất huyết dengue cao hơn nhóm có sử dụng tương ứng là 2,11 và 1,93;

+ Nhóm không dùng các biện pháp cổ truyền diệt muỗi có nguy cơ mắc sốt xuất huyết dengue cao gấp 1,18 lần so với nhóm có sử dụng.

2. Một số đặc điểm lâm sàng sốt xuất huyết dengue và sự liên quan với các typ vi rút dengue gây bệnh ở tỉnh Đắk Lắk, 2010-2016

- Trên 90% (94,9%) bệnh nhân sốt xuất huyết dengue thuộc mức độ sốt xuất huyết dengue đơn thuần, triệu chứng lâm sàng thường gặp nhất là sốt và đau đầu (>90%).

- Tỷ lệ xuất huyết chung của 2 nhóm tuổi (trên 15 và dưới 15) ít gặp hơn ở nhóm bệnh nhân do vi rút dengue týp 4 với tỉ lệ lần lượt là 22% và 18% ($p < 0,005$).
- Tỷ lệ đau bắp thịt gặp nhiều nhất ở nhóm bệnh nhân sốt xuất huyết dengue do vi rút týp 4 (90%), nhóm ≥ 15 tuổi gặp nhiều hơn nhóm < 15 tuổi.
- Tỉ lệ giảm tiểu cầu cao nhất gặp ở bệnh nhân sốt xuất huyết dengue do vi rút dengue týp 2 (76,19%), thấp nhất vi rút dengue týp 4 (57%).
- Mức độ nặng của sốt xuất huyết dengue ở nhóm bệnh nhân < 15 tuổi (15,15%) cao hơn nhóm bệnh nhân ≥ 15 tuổi (2,47%).
- Trên 97% bệnh nhân sốt xuất huyết dengue bình phục sau điều trị với thời gian nằm viện trung bình khoảng 4 ngày, không có trường hợp nào tử vong.

3. Nghiên cứu một số đặc điểm sinh học phân tử vi rút dengue phân lập từ bệnh nhân sốt xuất huyết dengue ở Đắk Lắk, 2010-2016:

Xác định được 37 trình tự nucleotide một phần vùng gen C-PrM được cấp mã số trong Genbank. Trong đó, 12 chủng vi rút dengue týp 1 đều thuộc genotýp 1 tương tự như các chủng 1 đã phát hiện ở Việt Nam trước đây; 5 chủng vi rút dengue týp 2 xác định không thuộc các genotýp đã công bố trước đây; 7 chủng vi rút dengue týp 3 đều thuộc genotýp 2, cùng nhóm với các chủng dengue 3 lưu hành ở Việt Nam; 13 chủng vi rút dengue týp 4 thuộc genotýp 1 kiểu gen GI-A.

KIẾN NGHỊ

Trên cơ sở kết quả nghiên cứu của đề tài có một số kiến nghị sau:

1. Phần lớn bệnh nhân SXHD, hoặc không phải SXHD tỷ lệ có kiến thức dự phòng muỗi đốt rất thấp và chưa quan tâm đến các biện pháp diệt bọ gậy của muỗi truyền bệnh, cần tiếp tục tuyên truyền cho cộng đồng cách dự phòng bệnh sốt xuất huyết “không có loăng quăng *Aedes*, không có SXHD”.
2. Cần phổ biến kiến thức phổ thông về các biểu hiện bệnh SXHD để người bệnh có thể đến khám và tư vấn điều trị sớm, đề phòng sóc xảy ra đặc biệt với nhóm bệnh nhân SXHD < 15 tuổi.
3. Cần nghiên cứu giải mã toàn bộ genome của 11 chủng VR dengue týp 2 phân lập ở Đắk Lắk, 2010-2016 để có thể đưa ra bằng chứng chúng là một sub-genotíp/genotíp mới của VR dengue 2 được phát hiện ở Việt Nam.

CÁC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

- 1.** Đoàn Hữu Thiên, Trần Việt Anh, Nguyễn Đức Hạnh, Bùi Mạnh Tuấn, Nguyễn Hai, Nguyễn Ngô Phương, Phan Thị Tuyết Nga, Đặng Tuấn Đạt, Bùi Minh Trang, Phan Thị Ngà. **“Một số đặc điểm dịch tễ học và yếu tố liên quan của sốt xuất huyết dengue tại tỉnh Đắk Lắk, 2010-2016”**. *Tạp chí Y học Dự phòng, tập 27, số 6 phụ bản, 2017.*
- 2.** Đoàn Hữu Thiên, Trần Việt Anh, Nguyễn Đức Hạnh, Bùi Mạnh Tuấn, Nguyễn Hai, Nguyễn Ngô Phương, Phan Thị Tuyết Nga, Đặng Tuấn Đạt, Bùi Minh Trang, Phan Thị Ngà. **“Phân tích một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân sốt xuất huyết dengue theo type vi rút tại bệnh viện Đa khoa tỉnh Đắk Lắk, 2010-2016”**. *Tạp chí Y học Dự phòng tập 27, số 6 phụ bản, 2017.*
- 3.** Đoàn Hữu Thiên, Đỗ Phương Loan, Bùi Minh Trang, Phan Thị Tuyết Nga, Lê Văn Tuấn, Đặng Thị Thu Thảo, Mai Thị Hiên, Nguyễn Thành Luân, Phan Thị Ngà. **“Một số đặc điểm dịch tễ sinh học phân tử của vi rút dengue ở Đắk Lắk, Tây Nguyên, 2010-2016”**. *Tạp chí Y học Dự phòng, tập 27, số 3, 2017.*

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TIẾNG VIỆT

1. **Bộ Y tế, Viện Pasteur Thành phố Hồ Chí Minh, Dự án quốc gia phòng chống sốt xuất huyết khu vực phía Nam (2006), “Báo cáo tổng kết hoạt động 2005 & kế hoạch 2006, dự án quốc gia phòng chống sốt xuất huyết khu vực phía Nam”.**
2. **Bùi Minh Trang, Đỗ Phương Loan, Phan Thị Nga và cs (2013)** “Phát hiện nhiễm vi rút Dengue ở bệnh nhân nghi ngờ sốt Dengue bằng kỹ thuật RT-PCR và một số loại bộ sinh phẩm MAC-ELISA”, *Tạp chí Y học dự phòng*, tập XXIII, số 11 (147): 36-41.
3. **Bùi Thị Mai Phương, Nguyễn Thanh Hùng, Anja Poulsen và cs (1999),** “Yếu tố nguy cơ trong sốt xuất huyết/ sốt Dengue ở trẻ em Việt Nam”, *Thời sự Y Dược học*, Tập V(3): 121-124.
4. **Bùi Vũ Huy, Trương Uyên Ninh, Đào Đình Đức (1995),** “Về hai trường hợp có biểu hiện rối loạn dẫn truyền nhĩ – thất trên bệnh nhân sốt xuất huyết Dengue (Độ II)”, *Tạp chí Vệ sinh phòng dịch*, Tập V, số 2(20): 77-81.
5. **Cục Y tế dự phòng Việt Nam (2015),** “Tổng hợp kết quả dịch sốt xuất huyết 2015”.
6. **Đặng Đức Anh, Nguyễn Thị Hồng Hạnh, Phan Thị Nga (2010),** “*Virut Y học*”, Nhà xuất bản Y học Hà Nội: 90-114.
7. **Đinh Thị Vân Anh, Trần Như Dương, Vũ Trọng Dược và cs (2012),** “Công tác phòng chống bệnh sốt xuất huyết Dengue tại miền bắc Việt Nam 2011”, *Tạp chí Y học dự phòng*, Tập XXII, số 4(131): 43-52.

8. **Đoàn Hữu Thiên, Phan Thị Tuyết Nga, Bùi Minh Trang, Ngô Thị Hải Yến, Trần Thị Giáng Hương, Phan Thị Nga, Đặng Tuấn Đạt (2015)**, “Một số đặc điểm dịch tễ học các trường hợp Dengue ở bốn tỉnh khu vực Tây Nguyên, 2010 – 2014”. *Tạp chí Y học dự phòng*; XXV(8): 173-178.
9. **Đỗ Quang Hà, Trần Văn Tiến (1984)**. “Dịch dengue xuất huyết tại Việt Nam từ 1975-1983”. *Tạp chí Y học Việt Nam*, số 3. 28-40.
10. **Đỗ Quang Hà, Vũ Thị Quế Hương, Huỳnh Thị Kim Loan và cs (1996)**, “Dịch Dengue xuất huyết 1995 ở các tỉnh phía Nam”, *Chuyên đề sốt xuất huyết và viêm não*: 33-40.
11. **Hoàng Quốc Cường, Lương Chấn Quang, Trần Ngọc Hữu và cs (2011)**, “Khảo sát sự ảnh hưởng của các yếu tố thời tiết đối với bệnh sốt xuất huyết tại tỉnh Khánh Hòa 2001 – 2010”, *Tạp chí Y học dự phòng*, Tập XXI, số 6(124): 104-113.
12. **Nguyễn Nhật Cảm (2010)**, “Dịch tễ học phân tử kháng hoá chất diệt côn trùng của muỗi *Aedes aegypti* truyền bệnh sốt xuất huyết ở một số tỉnh, thành phố Việt Nam, 2006-2009”, *Luận án tiến sĩ Y học*.
13. **Niên giám thống kê (2007-2016)**, “Niên giám thống kê các bệnh sốt xuất huyết Dengue”.
14. **Nguyễn Mạnh Tường, Nguyễn Văn Kính (2013)**, “Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng sốc dengue ở bệnh nhân người lớn điều trị tại Bệnh viện nhiệt đới trung ương”, *Truyền Nhiễm Việt Nam*, số 2:10-12.
15. **Nguyễn Văn Hảo, Dương Bích Thủy (2013)**, “Các yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng liên quan biến chứng xuất huyết nặng trong bệnh sốt xuất huyết dengue ở người lớn”, *Y học TP Hồ Chí Minh*, Tập 17, số 1: 165-172.
16. **Nguyễn Thanh Long, Trần Thanh Dương, Phan Trọng Lâm và cs (2012)**, “Phân tích đặc điểm bệnh sốt xuất huyết Dengue giai đoạn 2009-2011 tại Việt Nam”, *Tạp chí Y học dự phòng*, Tập XXII, số 8(135): 106-113.

17. **Nguyễn Thị Kim Tiên** (2010). Giám sát và phòng chống dịch sốt dengue và sốt dengue xuất huyết. Nhà xuất bản Y học.
18. **Nguyễn Thanh Long, Trần Thanh Dương, Phan Trọng Lân** (2012), “Nghiên cứu các trường hợp tử vong do sốt Dengue/sốt xuất huyết Dengue tại Việt nam năm 2011”, *Tạp chí Y học dự phòng*, Tập XXII, số 7(134): 35-41.
19. **Nguyễn Thị Kim Tiên, Lương Chấn Quang** (2010), “Ước tính chi phí điều trị sốt xuất huyết Dengue ở khu vực phía nam”, *Tạp chí Y học dự phòng*, Tập XX, số 3(111): 85-92.
20. **Ngô Thị Hải Vân, Võ Minh Hùng; Phạm Khánh Tùng, Đoàn Hữu Thiển** (2015), “Một vài đặc điểm dịch số xuất huyết dengue tại xã Eawer huyện Buôn Đôn, tỉnh Đắk Lắk, năm 2013”. *Tạp chí Y học cộng đồng*: 32-37.
21. **Nguyễn Thị Thu Thủy, Lê Thị Quỳnh Mai, Đặng Thị Dinh, Phạm Hoài Linh Ly, Nguyễn Ngọc Linh, Vũ Trọng Dược, Futoshi Hasebe** (2014), “Đặc điểm VR dengue 1 gây dịch tại Hà Nội, 2008-2009”. *Tạp chí Y học dự phòng*, XXIV(11): 63-68.
22. **Võ Thị Hường, Hoàng Anh Vương, Ngô Thị Chi Chi và cs** (2005), “Một số đặc điểm dịch tễ học bệnh sốt xuất huyết Dengue ở Tây nguyên 1998-2004”, *Tạp chí Y học dự phòng*, tập XV, số 5(76): 57-61.
23. **Phạm Ngọc Đính** (2013), “Dịch tễ học”, *Giáo trình giảng dạy sau đại học*, Nhà xuất bản Y học.
24. **Phan Thị Nga** (2014), “Dịch tễ học phân tử virus viêm não Nhật Bản”. *Nhà xuất bản Y học*: 73-75.
25. **Phan Văn Bé Bảy, Hoàng Tiến Mỹ** (2009), “Xét nghiệm ELISA phát hiện kháng nguyên NS1 trong chẩn đoán sốt Dengue/sốt xuất huyết Dengue”, *Y học thành phố Hồ Chí Minh*, Tập 13, Số 1 Phụ bản: 1-7.

26. **Phan Trọng Lâm, Nguyễn Huy Nga, Trần Thị Lưu Nguyên Hương** (2009), “Nghiên cứu các trường hợp tử vong do sốt xuất huyết tại Việt Nam năm 2007”, *Tạp chí Y học dự phòng*, Tập XIX, số 3(102): 7-11.
27. **Trịnh Quân Huân** (2006), “Nhận xét các trường hợp tử vong do sốt Dengue/sốt xuất huyết Dengue tại Việt Nam năm 2004”, *Tạp chí Y học dự phòng*, Tập XVI, số 1(79): 21-25.
28. **Tống Viết Thắng, Trịnh Thị Xuân Hoà** (2013), “Một số yếu tố tiên lượng nặng ở bệnh nhân sốt xuất huyết dengue điều trị tại khoa Truyền nhiễm bệnh viện Quân Y 103 2011-2012”, *Truyền Nhiễm Việt Nam*, số 3: 29-32.
29. **Vũ Sinh Nam** (1996), “Muỗi truyền bệnh sốt Dengue/sốt xuất huyết Dengue ở Việt Nam”, *Tạp chí vệ sinh dự phòng*, tập VI, số 1(26): 66-71.
30. **Vũ Thị Quế Hương, Mriadel del Carmen Parquet, Kouichi Morita và cs** (2005), “Dịch tễ học phân tử của virus Dengue 4 ở Việt Nam. Xác định các genotyp mới và bằng chứng tiến triển độc lập tại chỗ”, *Tạp chí Y học dự phòng*, Tổng hội Y dược học Việt Nam xuất bản, Tập XV, số 5(76): 50-55.
31. **Vũ Thị Quế Hương, Vũ Đình Luân, Huỳnh Phương Thảo và cs** (2010), “Phân tích phân tử virus Dengue – 3 gây dịch ở miền Nam, Việt Nam năm 2010”, *Tạp chí Y học dự phòng*, Tập XX, số 6(114): 213- 221.
32. **Vũ Thị Quế Hương, Đặng Tuấn Anh, Vũ Đình Luân, Trần Ngọc Hữu** (2012). “Giám sát dịch tễ học virus dengue type 4 lưu hành ở khu vực phía Nam Việt Nam, năm 2011”. *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 2012; 16(2): 1-9.

TIẾNG ANH

33. **Aaskov MJG** (2003), “Dengue”, *J. Infect. Dis.*, vol.4: 66-71.
34. **AbuBakar S, Wong P-F, Chan Y-F (2002)**, “Emergence of dengue virus type 4 genotype IIA in Malaysia”. *J Gen Virol*; 83 (Pt 10): 2437–42.
35. **Alcon S, Talarmin A, Debruyne M, Falconar A, Deubel V, Flamand M** (2002), “Enzyme- linked immunosorbent assay to dengue virus type 1 nonstructural protein NS1 reveals circulation of the antigen in the blood during the acute phase of disease in patients experiencing primary or secondary infections”, *J.Clin.Microbiol.*, vol 40: 376-381.
36. **Boisier P et al.** (1993). “Dengue 1 epidemic in the Grand comoro Island(Federal Islamic Republic of the Comores)”, *Ann.Soc.Belge. Med. Trop*, vol.74: 217–229.
37. **Chan KS, Chang JS, Chang K, Lin CC, Huang JH, Lin WR, Chen TC, Hsieh HC, Lin SH, et al** (2009). “Effect of serotypes on clinical manifestations of dengue fever in adults”. *J Microbiol Immunol Infect*; 42(6): 471-8.
38. **Chao DY, King CC, Wang WK, et al (2005)**. “Strategically examining the full-genome of dengue virus type 3 in clinical isolates reveals its mutation spectra”. *Virol J*, 24; 2(1): 72
39. **Chonticha Klungthong CZ (2004)**. “The molecular epidemiology of dengue virus serotype 4 in Bangkok, Thailand”. *Virology*, 329 (1): 168–79. 125
40. **Conroy AL, Gelvez M, and Kain KC et al.** (2015), “Host biomarkers are associated with progression to dengue haemorrhagic fever: a nested case-control study”, *Int.Jour.Inf.Dis.*, vol.40: 45-53.
41. **Cuong HQ** (2011), “Quantifying the emergence of dengue in Hanoi, Vietnam:1998-2009”, *PLos.Negl.Trop.*, Vol 5, number 9: 1-7.

42. **Calisher CH** (2005), “Persistent emergence of dengue”, *Emerg Infect Dis*, 11: 738-739.
43. **Capeding MR, Tran NH, Hadinogoro SRS et al** (2014), “Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: A phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial”, *The Lancet*, vol.384, no.9951: 1358-1365.
44. **Dengue and dengue severe** (2016). Retrieved March 2016 from <http://www.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>.
45. **Do Quang Ha, Nguyen Thi Kim Tien, Vu Thi Que Huong, Huynh Thi Kim Loan, Cao Minh Thang** (2000), “Dengue Epidemic in Southern Vietnam, 1998”. *Emer. Infect Dis*, 6(4), pp.422-425.
46. **Foster JE, Bennett SN, Vaughan H, et al** (2003). “Molecular evolution and phylogeny of dengue type 4 virus in the Caribbean”. *Virology*, 306: 126–34.
47. **Fried JR¹, Gibbons RV, Kalayanarooj S, Thomas SJ, Srikiatkachorn A, Yoon IK, Jarman RG, Green S, Rothman AL, Cummings DA.** (2010). “Serotype-specific differences in the risk of dengue hemorrhagic fever: an analysis of data collected in Bangkok, Thailand from 1994 to 2006”. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010 Mar 2;4(3): e617. doi: 10.1371/journal.pntd.0000617.
48. **Gubler DJ, Kuno G, Santher GE, Waterman SH** (1985), “A case of natural concurrent human infection with two dengue viruses”, *Am. J. Trop. Med. Hyg*, vol.34, no.1: 170 - 173.
49. **Gubler DJ** (1986). “Dengue 3 Virus transmission in Africa”. *Am J Trop Med Hyg.*, vol.35, no.6: 1280–1284.

50. **Gubler DJ et al** (1997), “Dengue and dengue hemorrhagic fever: Its history and resurgence as a global public health problem”, *CAB Int Wallingfort UK: 1 – 22*.
51. **Gubler DJ** (1998), “Dengue and dengue hemorrhagic fever”, *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 11: 480-496.
52. **Gubler D, Kuno G, and Markoff L** (2007), “Flaviviruses. Fields Virology”, 5th Edition, Volume 1, Section II: 1153 – 1252.
53. **Gubler DJ** (2002), “Epidemic dengue/dengue hemorrhagic fever as a public health, science and economic problem in the 21st century”, *Tre.Micr.*, vol. 10: 100-103.
54. **Guzman MG, Kouri G** (2004), “Dengue diagnosis advances and challenge”, *Int. Dis.*, vol.8, no.2: 69-80.
55. **Guzman MG, Halstead SB, Gubler DJ et al** (2010). “Dengue a continuing global threat”. *Nat. Rev. Mic.*, vol.1, no.8: 7-16.
56. **Guy B, Almond J and Lang J** (2011), “Dengue vaccine prospects: A step forward”, *The Lancet*, vol.377: 381-382.
57. **Halsey ES, Marks MA, Gotuzzo E, Fiestas V, Suarez L, Vargas J, Aguayo N, Madrid C, Vimos C, Kochel TJ** (2012). “Correlation of serotype-specific dengue virus infection with clinical manifestations”. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012; 6(5):e1638. doi: 10.1371/journal.pntd.0001638. Epub 2012 May 1.
58. **Halstead SB** (2008), “Dengue virus-mosquito interactions”, *Annu. Rev. Ento.*, vol.53: 273-291.
59. **Hoffmann AA, Montgomery BL and Popovici J, et al.** (2011), “Successful establishment of *Wolbachia* in *Aedes* populations to suppress dengue transmission”, *Nature*, vol.476, no.7361: 454-457.

60. **Innis BN, Nisalak A, and Puttisri P et al.** (1989), “An enzyme-link immunosorbent assay to characterize dengue infections where dengue and Japanese Encephalitis co-circulate”, *Am. J. Trop. Med.*, vol.4, no.4: 418-427.
61. **Khoa TDT, Phuong HL, Nga TTT, Giao PT, Hung LQ, Nam NV, Binh TQ, Simmons C, Farrar J, Hien TT, H. Doorn R, Menno D. de Jong, Peter J. de Vries** (2010). “Clinical, epidemiological and virological features of dengue virus infections in Vietnamese patients presenting to primary care facilities with acute undifferentiated fever”, *Journal of Infection* (2010) 60, 229e237: 229-237.
62. **Kinoshita H, Mathenge EG, Hung NT, et al** (2009). “Isolation and characterization of two phenotypically distinct dengue type-2 virus isolates from the same dengue hemorrhagic fever patient”. *Japanese Journal Infect Dis*, 62: 343-350.
63. **Kittigul L** (2007), “The differences of clinical manifestation and laboratory findings in children and adults with dengue virus infection”, *J.Cli.Virol.*, Vol 39, no.2: 76-81.
64. **Klungthong C, Zhang C, Mammen MP, Ubol S, Holmes EC** (2004). “The molecular epidemiology of dengue virus serotype 4 in Bangkok, Thailand”. *Virology*, 10,329(1):168–79.
65. **Kuno G** (1998), “Universal diagnostic RT-PCR protocol for arboviruses”, *J.Virol. Met.* vol.72: 27 – 41.
66. **Kuno G** (2003), “Sero-diagnosis of Flaviviral infection and vaccination in humans”, *Advances in virus research*, Vol.61: 3–48.
67. **Kurane, I.** (2007), “Dengue hemorrhagic fever with special emphasis on immunopathogenesis”, *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.*, vol.30: 329-349.

68. **Kourí G, Más P, and Morier L et al.** (1983), “Dengue hemorrhagic fever in Cuba, 1981: Rapid diagnosis of the etiologic agent”. *Bull. Pan .Am. Hea.Organ.* vol.17, no.2: 126–132.
69. **Lanciotti RS, Calisher CH, Gubler DJ, Chang GJ, Vorndam AV (1992).** “Detection and Typing of Dengue Viruses from Clinical Samples by Using Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction” *J.Clin. Microbiol.* 1992, 30(3): 545-551.
70. **Lanciotti RS, Gubler DJ, Trent DW (1997),** “Molecular evolution and phylogeny of dengue 4 virus”. *J. genVirol*, 78: 2279–86.
71. **Lee YH and Ooi EE (2013),** “Molecular biomarkers at the interface of basic and clinical dengue research”, *Ann.Aca.Med*, vol.42, no.11: 1-3.
72. **Lewis JA, Chang G-J, Lanciotti RS, et al (1993).** Phylogenetic relationships of dengue-2 viruses. *Virology*, 197: 216–224.
73. **Pham Thi Kim Lien, Laurence Briant, Phan Thi Nga et al (2016),** “Surveillance of dengue and chikungunya infection in Dong Thap Vietnam: A 13- month study”, *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine.*
74. **Lindenbach BD, Thiel HJ, and Rice CM et al. (2007),** “*Flaviviridae: The viruses and their replication*”, *In Fields virology*, 5th edn, vol. 1: 1101-1152.
75. **Low GKK, Gan SC, and Ho SC (2015),** “Biomarkers in differentiating clinical dengue cases: a prospective cohort study”, *Jour.Coa.Lif.Med.*, vol.3, no.12: 967-970.
76. **Martin D. A., Muth D. A., Brown T., Johnson A. J., Karabatsos N. and Roehrig J.T. (2000),** “Standardization of Immunoglobulin M Capture Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Routine Diagnosis of Arboviral Infections”, *Jou. Clin. Mic.:* 1823-1826.

77. **Mendez JA, Usme-Ciro JA, Domingo C, et al. (2010)**, “Phylogenetic history demonstrates two different lineages of dengue type 1 virus in Colombia”. *Virology*, 2010; 7: 226.
<http://www.virologyj.com/content/7/1/226>
78. **Metzker M.** (2005), "Emerging Technologies in DNA Sequencing". *Gen. Res.*, vol.15, no.12.
79. **Michail A. A., Peter H.** (2011). *Amino Acid Analysis: Methods and Protocols. Humana Press.*
80. **Moi ML, Kobayashi D, Isawa H, Sasaki T, Saijo M, Kurane I, Sawabe K, Takasaki T (2016)**. “Dengue Virus Isolation in Mosquito *Aedes albopictus* Captured During an Outbreak in Tokyo, 2014, by a Method Relying on Antibody-Dependent Enhancement Mechanism Using FcγR-Expressing BHK Cells”. *Vector Borne Zoonotic Dis.*; 16(12): 810-812. Epub 2016 Oct 24.
81. **María G. G.** (2012), “Thirty years after the Cuban hemorrhagic dengue epidemic of 1981”. *MEDICC Rev*; (2):46.
82. **Martina BEE, Koraka P, Osterhaus ADME.**(2009), “Dengue Virus Pathogenesis: an Integrated View”. *Clin Microbiol Rev*; 22(4): 564–581.
83. **Murphy BR, Whitehead SS (2011)**, “Immune response to dengue virus and prospects for a vaccine”. *Annu Rev Immunol*; 29: 587–619.
84. **Pham Thai Binh, Severine Matheus, Vu Thi Que Huong, Xavier Deparis, Vincent Marechal (2009)**, “Early clinical and biological features of severe clinical manifestations of dengue in Vietnamese adults”, *Journal of Clinical Virology*, 45: 276–280.
85. **Rico-Hesse R (1990)**. “Molecular evolution and distribution of dengue virus type 1 and 2 in nature”. *Virology*, 174 (2): 479-493.

86. **Rudnick George (1987)**. “Dengue haemorrhagic fever in Malaysia: a review”. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.*;18(3): 278-83.
87. **Sabin A. B.** (1952), “Research on Dengue during World II”, *Am.J.Trop.Med .Hyg.*, vol.1, no.1: 30-35.
88. **Sabin, A. B.** (1959). “Dengue. in Viral and Rickettsial Infections of Man”, *3rded. Phila Lippincott: 361–373*.
89. **Sam SS, Omar SF and Teoh BT** (2013), “Review of dengue hemorrhagic fever fatal cases seen among adults: a retrospective study”, *Plos.Negl.Trop.Dis.*, Vol.7, no.5: 21-94.
90. **Schwartz LM et al** (2015), “The dengue vaccine pipeline: Implications for the future of dengue control”, *Vaccine*, vol.33, no.29: 3293-3298.
91. **Shu PY, Huang JH** (2004), “Current advances in dengue diagnosis”, *Clin . Diagn. Lab. Immunol.*, vol.11: 642-650.
92. **Simmons CP, Farrar JJ, and Wills B et al.** (2012), “Dengue”, *New.Eng.Jou.Med.*, vol. 366, no.15: 1423-1432.
93. **Stephenson JR** (2005), “Understanding Dengue pathogenesis: implications for vaccine design”, *Public health reviews*, Bulletin of the World Health Organization: 308-314.
94. **Tamura K, Stecher G, Peterson D, et al. MEGA6 (2013)**, “Molecular Evolutionary Genetics Analysis version 6.0”. *Molecular Biology and Evolution*, 2013;30 2725-2729.
95. **Takasaki T, Kotaki A, and Kurane I et al.** (2008), “Dengue virus type 2 isolated from an imported dengue patient in Japan: First isolation of dengue virus from Nepal”, *J. Travel Med.*, vol.15: 46-49.

96. **Takasaki T.** (2011), “Imported dengue fever/dengue hemorrhagic fever cases in Japan”, *Trop. Med. Heal.*, vol.39, no.4: 13-15.
97. **Thaisonthi S, Rabablert J, Yoksan S (2013).** “Comparison of full-length genomics sequences between dengue virus serotype 3, parental strain, and its derivatives, and B-cell epitopes prediction from envelope region”. *Bioinformatics*, 9(12): 622–8.
98. **Thayan R, Vijvayamalar B, and Igarashi A et al.** (1995), “The use of polymerase chain reaction (PCR) as a diagnostic tool for dengue virus”, *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*, vol.26: 699-672
99. **Thomas SJ, Strickman D, Vaughn DW** (2003), “Dengue Epidemiology: Virus Epidemiology, Ecology, And Emergence”. *In: Research B-A in V, editor. Academic Press: 235–289.*
100. **Tissera H, Pannila-Hetti N, Samaraweera P, Weeraman J, Palihawadana P, Amarasinghe A (2016),** “Sustainable dengue prevention and control through a comprehensive integrated approach: The Sri Lankan perspective”. *WHO South East Asia J Public Health: 106-112.* doi: 10.4103/2224-3151.206246.
101. **Twiddy SS, Farrar JF, Chau NV, et al (2012).** “Phylogenetic relationships and differential selection pressures among genotypes of dengue-2 virus”. *Virology*; 298: 63–72.
102. **Uzcategui NY, Camacho D, Gould EA et al.** (2001), “Molecular epidemiology of dengue type 2 virus in Venezuela: evidence for in situ virus evolution and recombination”. *J.Gen.Virol.*, vol.82, no.12: 2945–2953.
103. **Villar L, Dayan GH, and Arredondo-Garcia JL et al** (2015), “Efficacy of atetravalent dengue vaccine in children in Latin America. *New.Eng.Jour. Med.*, vol.372, no.2: 113-123.

104. **Walker T, Johnson PH, and Moreira LA et al.** (2011), “The MelWolbachia strain blocks dengue and invades caged *Aedes aegypti* population”, *Nature*, vol.476, no.7361: 450-453.
105. **World Health Organization** (2006), “Situation of Dengue /Dengue Haemorrhagic Fever in the South-East Asia region”.
106. **World Health Organization** (2007), “Guidelines for Plaque Reduction Neutralizing Testing of Human Antibodies to Dengue Viruses”, *Geneva, Switzerland*.
107. **World Health Organization** (2008), “Dengue and dengue haemorrhagicfever”, Factsheet, no. 117, revised May 2008, (<http://www.who.int/mediacentre/factsheet/fs177/en>).
108. **World Health Organization** (2009), “Dengue guidelines for diagnosis,treatmengt, prevention, and control”, New ed., *World Health Organization, Geneva*.
109. **World Health Organization** (2011), “Comprehensisive Guidenines for Prevention and Control of Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever”.
110. **World Health Organization** (2012), “Global strategy for dengue preventionand control 2012-2020”.
111. **World Health Organization** (2013). Dengue and severe dengue. Fact sheet No. 117. Geneva, World Health Organization (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/index.html>).
112. **Young PR, Hilditch PA, and Halloran A et al.** (2000), “An antigen captureenzyme-linked immuno-sorbent assay reveals high levels of the dengue virus protein NS1 in the sera of infected patients”, *J.Clin.Mic.*, vol.38: 1053-1057.
113. **Zhang C, Mammen MP, Chinnawirotpisan P, et al** (2006). “Structure and age of genetic diversity of dengue virus type 2 in Thailand”. *J Gen Virol*, 87(4): 873–83.

PHỤ LỤC 1

PHIẾU ĐIỀU TRA VỀ DỊCH TỄ VÀ CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN CỦA SỐT XUẤT HUYẾT DENGUE

A. DỊCH TỄ

I. Mã số ca bệnh:

Mã số bệnh án:

II. Xác định điều tra ca bệnh:

Họ và tên bệnh nhân:

Giới: 1. Nam 2. Nữ

Ngày/tháng/năm sinh: [____ / ____ / ____]

Nghề nghiệp:

Nơi ở (Số nhà, phố, thôn, quận/huyện):

Nhập viện tại bệnh viện:

Ngày nhập viện: [____ / ____ / ____]

III. Tiền sử:

Đã mắc sốt xuất huyết bao giờ chưa: 1. Có 2. Không 3. Không rõ

Nếu có, thời gian mắc bệnh SD/ SXHD: [____ / ____ / ____]

IV. Triệu chứng lâm sàng ngày nhập viện (*khoanh tròn vào số thích hợp*):

Ngày bắt đầu sốt: [____ / ____ / ____]

Nhiệt độ cao nhất: °C

Số ngày sốt (tính đến ngày điều tra): ngày

1. Đau đầu

2. Đau bắp thịt

3. Đau xương khớp

4. Dấu hiệu dây thắt

Nhịp mạch (lần/ phút)

Huyết áp tối đa/tối thiểu:/

Các triệu chứng của hội chứng sốt xuất huyết (*khoanh tròn vào số thích hợp*):

1. Nổi ban

2. Xuất huyết dưới da

3. Chấm xuất huyết

- | | | |
|--------------------------------|--------------------------|-------------------|
| 4. Xuất huyết nổi cục lợi/răng | 5. Mảng xuất huyết | 6. Xuất huyết |
| 7. Nôn ra máu | 8. Đi ngoài ra máu | 9. Đi tiểu ra máu |
| 10. Hành kinh kéo dài | 11. Xuất huyết nơi khác | 12. Đau vùng gan |
| 13. Gan dưới bờ sườn | 14. Sưng hạch bạch huyết | |

V. Chẩn đoán của lâm sàng (*khoanh tròn vào số thích hợp*):

1. Sốt/Sốt xuất huyết Dengue; 2. Không phải sốt xuất huyết dengue
3. Không rõ

VI. Xét nghiệm:

Xét nghiệm huyết học: Hematocrit:

Tiểu cầu:

Hồng cầu:

Bạch cầu:

Lấy mẫu thanh: Ngày lấy huyết thanh I:.....

Ngày lấy huyết thanh II:.....

VII. Phân độ lâm sàng của sốt/SXHD theo độ (SXHD, SXHD có dấu hiệu cảnh báo và SXHD nặng):

Kết quả: 1. Khởi 2. Tử vong 3. Chuyển Viện 4. Không theo dõi được

VIII. Chẩn đoán cuối cùng bằng xét nghiệm (*khoanh tròn vào số thích hợp*)

1. Sốt xuất huyết Dengue 2. Không rõ nguyên nhân

(Có xét nghiệm bằng kỹ thuật.....)

do phòng xét nghiệm cung cấp thông tin

Ngày tháng năm

Người điều tra

Phụ trách đơn vị

B. ĐIỀU TRA VỀ CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN

Họ và tên bệnh nhân:

Họ và tên người trả lời các câu hỏi:

(trong trường hợp trẻ nhỏ có thể hỏi người chăm sóc trẻ)

Họ và tên điều tra viên:

1. Thông tin chung về nơi cư trú:

STT	Câu hỏi	Trả lời			Bỏ qua
1	Khu vực sinh sống <i>Chọn nơi hiện đang ở bằng cách khoanh vào vào số lựa chọn</i>	Thành thị: 1 Trung du: 2 Vùng đồi: 3 Vùng núi: 4			
2	Nơi khu vực sinh sống có nguồn nước tù đọng dưới đây không? Hồ Ao Ruộng lúa Giếng Bể nuôi cá cảnh Nếu có loại khác ghi rõ	Có biết 1 1 1 1 1	Không 0 0 0 0 0	Không 9 9 9 9 0	
3	Nơi sinh sống có nguồn nước chảy qua như sông, suối không?	Có biết 1	Không 0	Không 9	
4	Nơi sinh sống có gần vườn thú nuôi các loại động vật như khi không?	Có biết 1	Không 0	Không 9	

2. Thông tin về gia cảnh

STT	Câu hỏi	Trả lời	Bỏ qua
5	Nghề nghiệp của bố <i>Khoanh vào vào số lựa chọn</i>	Nông dân: 1 Chăn nuôi: 2 Công nhân: 3 Trí thức: 4	
6	Trình độ học vấn của bố	Không biết chữ: 1 Tiểu học: 2 THCS: 3 PTTH: 4 Đại học: 5	
7	Nghề nghiệp của mẹ <i>Khoanh vào vào số lựa chọn</i>	Nông dân: 1 Chăn nuôi: 2 Công nhân: 3 Trí thức: 4	
8	Trình độ học vấn của mẹ	Không biết chữ: 1 Tiểu học: 2 THCS: 3 PTTH: 4 Đại học: 5	
9	Tình trạng kinh tế gia đình	Hộ nghèo: 1 Không phải hộ nghèo: 2	

3. Tiền sử phơi nhiễm

STT	Câu hỏi	Trả lời	Bỏ qua
10	Trong vòng 2 tuần trước khi bị bệnh, bệnh nhân có đi đâu ra khỏi nơi đang sinh sống? <i>Nếu có ghi cụ thể tên của địa điểm đến</i>	Có Không Không biết 1 0 9	
11	Trong vòng 2 tuần trước khi bị bệnh, bệnh nhân có tiếp xúc với bệnh nhân bị sốt/sốt xuất huyết dengue không?	Có Không Không biết 1 0 9	

4. Điều kiện sinh hoạt của gia đình

STT	Câu hỏi	Trả lời	Bỏ qua
12	Nhà hiện đang sinh sống có kiểu trần nhà: <i>Mái tranh, rạ</i> <i>Mái ngói</i> <i>Bê tông</i> <i>Tôn</i> <i>Khác</i> <i>Loại khác ghi rõ</i>	Có Không 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0	
13	Kiểu tường nhà Gạch, đá Gỗ Tre nứa Bùn đất Loại khác ghi rõ	Có Không 1 0 1 0 1 0 1 0	

14	Diện tích sử dụng (<i>tất cả các phòng kể cả bếp ước lượng</i>)m ²		
15	Kiểu cửa sổ	Có	Không	
	Không kính	1	0	
	Có kính	1	0	
	Có lưới ngăn muỗi	1	0	
	Khác	1	0	
	Loại khác ghi rõ		
16	Nguồn nước ăn	Có	Không	
	Nước mưa	1	0	
	Nước giếng	1	0	
	Nước sông, suối	1	0	
	Nước máy	1	0	
	Loại khác ghi rõ		
17	Gia đình có sử dụng bể chứa nước không	Có	Không	
		1	0	
18	Nếu có bể chứa nước là loại nào?	Có	Không	
	Bể ngầm	1	0	
	Bể nổi	1	0	
	Bể có nắp	1	0	
	Bể không có nắp	1	0	
	Loại khác ghi rõ		
19	Trong vòng 1 tháng trước khi bị bệnh, gia đình có khơi thông cống rãnh, hủy bỏ những nơi chứa nước tù đọng như chai lọ, lốp xe cũ hỏng, ống bơ...	Có biết	Không	Không
		1	0	9

20	Trong vòng 1 tháng trước khi bị bệnh, có nhìn thấy bọ gậy trong nhà, ngoài vườn không?	Có biết	Không	Không	
		1	0	9	

5. Hiểu biết và phòng chống muỗi đốt của chủ gia đình

STT	Câu hỏi	Trả lời			Bỏ qua
21	Trong vòng 2 tuần trước khi bị bệnh, lúc ngủ, bệnh nhân có mắc màn không? <i>Ban đêm</i> <i>Ban ngày</i>	Có	Không		
		1	0		
		1	0		
22	Nếu có, màn có được ghép cẩn thận để tránh muỗi bay vào màn không?	Có	Không		
		1	0		
23	Nếu có, màn có được tẩm hóa chất diệt muỗi không?	Có	Không	Không biết	
		1	0	9	
24	Nếu có, màn có được tẩm hóa chất vào thời gian nào? Trong vòng 6 tháng gần đây Ngoài 6 tháng	Có	Không		
		1	0		
		1	0		
25	Trong vòng 2 tuần trước khi bị bệnh, gia đình có sử dụng hương muỗi không?	Có	Không	Không biết	
		1	0	9	

26	Nếu có đốt hương muỗi vào lúc nào? Ban ngày Buổi tối Cả ban ngày và buổi tối	Có	Không	
		1	0	
		1	0	
		1	0	
27	Trong vòng hai tuần trước khi bị bệnh, gia đình có sử dụng bình xịt hóa chất để diệt muỗi không?	Có	Không	Không biết
		1	0	9
28	Nếu có, loại hóa chất gì?		
29	Trong vòng 2 tuần trước khi bị bệnh, khu vực gia đình đang sinh sống có sử dụng máy phun hóa chất để diệt muỗi không?	Có	Không	Không biết
		1	0	9
30	Nếu có, hóa chất gì?		
31	Trong vòng 1 tháng trước khi bị bệnh, gia đình có sử dụng các biện pháp diệt bọ gậy không như phá hủy nơi muỗi đẻ trứng, thả cá diệt bọ gậy,...	Không	1	
		Tuần 1 lần	2	
		Hàng ngày	3	
32	Trong vòng 2 tuần trước khi bị bệnh, gia đình có sử dụng các biện pháp cổ truyền để diệt muỗi không ví dụ như đốt các loại lá, hun khói...	Có	Không	Không biết
		1	0	9

CẢM ƠN, KẾT THÚC CUỘC ĐIỀU TRA

PHỤ LỤC 2

PHIẾU ĐIỀU TRA HỒI CỨU CA BỆNH SỐT XUẤT HUYẾT DENGUE

I. Mã số bệnh án:

II. Kết quả định type VR Dengue (*khoanh tròn vào số thích hợp*):

Mắc Dengue: type 1 type 2 type 3 type 4

Kỹ thuật xác định: 1. Multiplex RT-PCR 2. Sequencing

III. Thông tin của bệnh nhân

Họ và tên bệnh nhân:

Giới: 1. Nam 2. Nữ

Ngày/tháng/năm sinh: [_____/_____/_____]

Nghề nghiệp:

Nơi ở (Số nhà, phố, thôn, quận/huyện):

Nhập viện tại bệnh viện:

Ngày nhập viện: [_____/_____/_____]

IV. Triệu chứng lâm sàng ngày nhập viện (*khoanh tròn vào số thích hợp*):

Ngày bắt đầu sốt: [_____/_____/_____]

Nhiệt độ cao nhất: °C

Số ngày sốt (tính đến ngày điều tra): ngày

- | | |
|-------------------|----------------------|
| 1. Đau đầu | 2. Đau bắp thịt |
| 3. Đau xương khớp | 4. Dấu hiệu dây thắt |

Nhịp mạch (lần/ phút)

Huyết áp tối đa/tối thiểu:/.....

Các triệu chứng của hội chứng sốt xuất huyết (khoanh tròn vào số thích hợp):

- | | | |
|-----------------------|-----------------------|--------------------------|
| 1. Nổi ban | 2. Xuất huyết dưới da | 3. Chấm xuất huyết |
| 4. Xuất huyết nổi cục | 5. Mảng xuất huyết | 6. Xuất huyết lợi/răng |
| 7. Xuất huyết kết mạc | 8. Nôn ra máu | 9. Đi ngoài ra máu |
| 10. Đi tiểu ra máu | 11. Hành kinh kéo dài | 12. Xuất huyết nơi khác |
| 13. Đau vùng gan | 14. Gan dưới bờ sườn | 15. Sưng hạch bạch huyết |

V. Xét nghiệm:

Xét nghiệm huyết học: Hematocrit:

Tiểu cầu:

Hồng cầu:

Bạch cầu:

VI. Triệu chứng lâm sàng sau 3 ngày nhập viện (khoanh tròn vào số thích hợp):

Nhiệt độ cơ thể: °C

Các triệu chứng lâm sàng còn tồn tại

- | | |
|-------------------|----------------------|
| 1. Đau đầu | 2. Đau bắp thịt |
| 3. Đau xương khớp | 4. Dấu hiệu dây thắt |

Nhịp mạch (lần/ phút)

Huyết áp tối đa/tối thiểu:/

Các triệu chứng của hội chứng sốt xuất huyết còn tồn tại (khoanh tròn vào số thích hợp):

- | | | |
|-----------------------|--------------------------|------------------------|
| 1. Nổi ban | 2. Xuất huyết dưới da | 3. Chấm xuất huyết |
| 4. Xuất huyết nổi cục | 5. Mảng xuất huyết | 6. Xuất huyết lợi/răng |
| 7. Nôn ra máu | 8. Đi ngoài ra máu | 9. Đi tiểu ra máu |
| 10. Hành kinh kéo dài | 11. Xuất huyết nơi khác | 12. Đau vùng gan |
| 13. Gan dưới bờ sườn | 14. Sưng hạch bạch huyết | |

VII. Triệu chứng lâm sàng sau ngày 7 ngày nhập viện (khoanh tròn vào số thích hợp):

Nhiệt độ cơ thể: °C

Các triệu chứng lâm sàng còn tồn tại

- | | |
|-------------------|----------------------|
| 1. Đau đầu | 2. Đau bắp thịt |
| 3. Đau xương khớp | 4. Dấu hiệu dây thắt |

Nhịp mạch (lần/ phút)

Huyết áp tối đa/tối thiểu:/

Các triệu chứng của hội chứng sốt xuất huyết còn tồn tại(khoanh tròn vào số thích hợp):

- | | | |
|------------------------|-----------------------------|--------------------|
| 1. Nổi ban | 2. Xuất huyết dưới da | 3. Chấm xuất huyết |
| 4. Xuất huyết nội tạng | 5. Mảng xuất huyết lợi/răng | 6. Xuất huyết |
| 7. Nôn ra máu | 8. Đi ngoài ra máu | 9. Đi tiểu ra máu |
| 10. Hành kinh kéo dài | 11. Xuất huyết nơi khác | 12. Đau vùng gan |
| 13. Gan dưới bờ sườn | 14. Sưng hạch bạch huyết | |

VIII. Kết quả xét nghiệm khi bệnh nhân hồi phục, ra viện:

Xét nghiệm huyết học: Hematocrit:

Tiểu cầu:

Hồng cầu:

Bạch cầu:

IX. Phân độ lâm sàng của SD/SXHD theo độ (SXHD, SXHD có dấu hiệu cảnh báo, SXHD nặng):

Số ngày điều trị:

Kết quả điều trị: 1. Khỏi 2. Tử vong 3. Chuyển Viện 4. Không theo dõi được.

Ngày tháng năm

Người điều tra

Phụ trách đơn vị

PHỤ LỤC 3

***Danh sách các chủng VR dengue phân lập từ bệnh nhân
ở bệnh viện Đa khoa tỉnh Đắk Lắk, 2010-2016***

STT	Ký hiệu chủng	Năm phân lập	Týp VR	Định týp VR Multiplex RT-PCR
1	D87DL/10	2010	1	Dương tính
2	D7DL/11	2011	1	Dương tính
3	D229DL/13	2013	1	Dương tính
4	D283N/15	2015	1	Dương tính
5	D163N/15	2015	1	Dương tính
6	D346N/15	2015	1	Dương tính
7	D347N/15	2015	1	Dương tính
8	D177N/15	2015	1	Dương tính
9	D279N/15	2015	1	Dương tính
10	D031N/16	2016	1	Dương tính
11	D017N/16	2016	1	Dương tính
12	D797N/16	2016	1	Dương tính
13	D72DL/10	2010	2	Dương tính
14	D22DL/14	2014	2	Dương tính
15	D686N/16	2016	2	Dương tính
16	D678N/16	2016	2	Dương tính
17	D677N/16	2016	2	Dương tính
18	D168DL/13	2013	3	Dương tính
19	D11DL/14	2014	3	Dương tính
20	D15DL/14	2014	3	Dương tính
21	D16DL/14	2014	3	Dương tính

STT	Ký hiệu chủng	Năm phân lập	Týp VR	Định týp VR Multiplex RT-PCR
22	D23DL/14	2014	3	Dương tính
23	D25DL/14	2014	3	Dương tính
24	D26DL/14	2014	3	Dương tính
25	D178P/15	2015	4	Dương tính
26	D425N/15	2015	4	Dương tính
27	D676N/16	2016	4	Dương tính
28	D140N/15	2015	4	Dương tính
29	D419N/15	2015	4	Dương tính
30	D005N/16	2016	4	Dương tính
31	D026N/16	2016	4	Dương tính
32	D027N/16	2016	4	Dương tính
33	D015N/16	2016	4	Dương tính
34	D022N/16	2016	4	Dương tính
35	D158N/16	2016	4	Dương tính
36	D674N/16	2016	4	Dương tính
37	D028N/16	2016	4	Dương tính

PHỤ LỤC 4

Mã số trong Genbank một phần vùng gen C-PrM của các chủng VR dengue phân lập từ bệnh nhân tại Đắk Lắk, Tây Nguyên, 2010-2016

STT	Ký hiệu chủng	Năm phân lập	Tỉnh	Type	Số đăng ký trên ngân hàng gen
1	D3KT/10	2010	Kon Tum	1	LC311794
2	D87DL/10	2010	Đắk Lắk	1	LC311795
3	D7DL/11	2011	Đắk Lắk	1	LC311796
4	D72GL/12	2012	Gia Lai	1	LC311797
5	D229DL/13	2013	Đắk Lắk	1	LC311798
6	D99DN/13	2013	Đắk Nông	1	LC311799
7	D283N/15	2015	Đắk Lắk	1	LC311800
8	D163N/15	2015	Đắk Lắk	1	LC311801
9	D346N/15	2015	Đắk Lắk	1	LC311802
10	D347N/15	2015	Đắk Lắk	1	LC311803
11	D177N/15	2015	Đắk Lắk	1	LC311804
12	D279N/15	2015	Đắk Lắk	1	LC311805
13	D031N/16	2016	Đắk Lắk	1	LC311806
14	D017N/16	2016	Đắk Lắk	1	LC311807
15	D797N/16	2016	Đắk Lắk	1	LC311808
16	D72DL/10	2010	Đắk Lắk	2	LC311809
17	D69GL/10	2010	Gia Lai	2	LC311810
18	D30DN/11	2011	Đắk Nông	2	LC311811
19	D28GL/12	2012	Gia Lai	2	LC311812
20	D9GL/12	2012	Gia Lai	2	LC311813

STT	Ký hiệu chủng	Năm phân lập	Tỉnh	Type	Số đăng ký trên ngân hàng gen
21	D73GL/13	2013	Gia Lai	2	LC311814
22	D07KT/14	2014	Kon Tum	2	LC311815
23	D22DL/14	2014	Đắk Lắk	2	LC311816
24	D686N/16	2016	Đắk Lắk	2	LC311817
25	D678N/16	2016	Đắk Lắk	2	LC311818
26	D677N/16	2016	Đắk Lắk	2	LC311819
27	D26GL/10	2010	Gia Lai	3	LC311820
28	D168DL/13	2013	Đắk Lắk	3	LC311821
29	D1DN/13	2013	Đắk Nông	3	LC311822
30	D03KT/14	2014	Kon Tum	3	LC311823
31	D07DN/14	2014	Đắk Nông	3	LC311824
32	D08KT/14	2014	Kon Tum	3	LC311825
33	D09KT/14	2014	Kon Tum	3	LC311826
34	D11DL/14	2014	Đắk Lắk	3	LC311827
35	D15DL/14	2014	Đắk Lắk	3	LC311828
36	D16DL/14	2014	Đắk Lắk	3	LC311829
37	D23DL/14	2014	Đắk Lắk	3	LC311830
38	D25DL/14	2014	Đắk Lắk	3	LC311831
39	D26DL/14	2014	Đắk Lắk	3	LC311832
40	D65DN/14	2014	Đắk Nông	3	LC311833
41	D67DN/14	2014	Đắk Nông	3	LC311834
42	D178P/15	2015	Đắk Lắk	4	LC311835
43	DL16GL/10	2010	Gia Lai	4	LC311836
44	D425N/15	2015	Đắk Lắk	4	LC311837

STT	Ký hiệu chủng	Năm phân lập	Tỉnh	Type	Số đăng ký trên ngân hàng gen
45	D676N/16	2016	Đắk Lắk	4	LC311838
46	D140N/15	2015	Đắk Lắk	4	LC311839
47	D419N/15	2015	Đắk Lắk	4	LC311840
48	D005N/16	2016	Đắk Lắk	4	LC311841
49	D026N/16	2016	Đắk Lắk	4	LC311842
50	D027N/16	2016	Đắk Lắk	4	LC311843
51	D16GL/13	2013	Gia Lai	4	LC311844
52	D015N/16	2016	Đắk Lắk	4	LC311845
53	D022N/16	2016	Đắk Lắk	4	LC311846
54	D158N/16	2016	Đắk Lắk	4	LC311847
55	D674N/16	2016	Đắk Lắk	4	LC311848
56	D028N/16	2016	Đắk Lắk	4	LC311849

PHỤ LỤC 5

Danh sách các chủng VR dengue tham khảo sử dụng để xây dựng cây phát sinh loài

VR dengue týp 1

STT	Ký hiệu chủng	Mã số Genbank	Năm	Địa điểm	Vật chủ
1	DENV-1/VN/BID-V1689/2007	FJ024459	2007	Miền Nam-VN	Người
2	DENV-1/VN/BID-V1553/2007	EU677175	2007	Miền Nam-VN	Người
3	DENV-1/VN/BID-V1664/2007	FJ182032	2007	Miền Nam-VN	Người
4	DENV-1/VN/BID-V1664/2007	FJ410207	2007	Miền Nam-VN	Người
5	DENV-1/VN/BID-V1904/2008	FJ410240	2008	Miền Nam-VN	Người
6	DENV-1/VN/BID-V1785/2007	FJ432730	2007	Miền Nam-VN	Người
7	DENV-1/VN/BID-V2686/2006	FJ882517	2006	Miền Nam-VN	Người
8	DENV-1/VN/BID-V2814/2007	FJ882558	2007	Miền Nam-VN	Người
9	DENV-1/VN/BID-V2903/2006	FJ898418	2006	Miền Nam-VN	Người
10	DENV-1/VN/BID-V2907/2006	FJ898422	2006	Miền Nam-VN	Người
11	DENV-1/VN/BID-V2736/2007	FJ906964	2007	Miền Nam-VN	Người
12	DENV-1/VN/BID-V2737/2007	FJ906965	2007	Miền Nam-VN	Người

13	DENV-1/VN/BID-V2875/2006	GQ199842	2006	Miền Nam-VN	Người
14	DENV-1/VN/BID-V2713/2006	GQ868606	2006	Miền Nam-VN	Người
15	DENV-1/VN/BID-V2909/2006	GQ868613	2006	Miền Nam-VN	Người
16	DENV-1/VN/BID-V3851/2008	GU131687	2008	Miền Nam-VN	Người
17	DENV-1/VN/BID-V1535/2007	EU677162	2007	Miền Nam-VN	Người
18	DENV-1/KHM/2001 L1108177	AF538031	2001	Campuchia	Người
19	DENV-1/KHM/2001 L1117016	AF538026	2001	Campuchia	Người
20	DENV-1/Laos/SV2951/2007	HM469968	2007	Thái Lan	Người
21	DENV-1/Laos/SV36/2008	KC172833	2008	Lào	Người
22	D1/SG/05K4820DK1/2005	EU081279	2005	Singapore	/
22	D1/SG/05K4632DK1/2005	EU081278	2005	Singapore	/
23	D1/SG/06K2236DK1/2006	EU081280	2006	Singapore	/
24	D1/SG/06K2290DK1/2006	EU081281	2006	Singapore	/
25	DENV-1/AUS/TSV08/2008	KR919821	2008	Australia	Người
26	DENV-1/IDN/MKS-2094/2008	KC762644	2008	Indonesia	Người
27	DENV-1/IDN/MKS-0398/2008	KC762643	2008	Indonesia	Người
28	DENV-1/IDN/MKS-0352/2007	KC762637	2007	Indonesia	Người
29	D1/SG/05K4621DK1/2005	EU081276	2005	Singapore	/

30	DENV- 1/Laos/UI13412/2008	KC172835	2008	Lào	Người
31	D1/CHN/GD66/03/2003	FJ196842	2003	Trung Quốc	Muối
32	D1/IND/98901530-DF/	AB189121	1998	Indonesia	Người
33	D1/MAL/P72-1244/1972/	EF457905	1972	Malaysia	/
34	D1.Myanmar.40553/71	AY713473	1971	Myanmar	/
35	D1.Myanmar.40568/76	AY722801	1976	Myanmar	/
36	D1/VG/BID-V2937/1985	GQ868601	1985	Tortola	Người
37	D1/BR/BID-V2389/2004	FJ850081	2004	Brazil	Người
38	D1/Reunion/191/04/2004	DQ285559	2004	Reunion	Người
39	D1/Venezela/BID- V2169/1998	FJ639741	1998	Venezuela	Người
40	D1/US/BID-V2096/1993	FJ562105	1993	Puerto Rico	Người
41	D1/BR/97-111 /1997	AF311956	/	Brazil	Người

VR dengue týp 2

STT	Ký hiệu chủng	Mã số Genbank	Năm	Địa điểm	Vật chủ
1	DENV-2/KH/BID-V2042/2005	FJ639708	2005	Campuchia	Người
2	DENV-2/KH/BID-V2041/2004	FJ639707	2004	Campuchia	Người
3	DENV-2/TH/BID-V2957/2003	FJ898452	2003	Thái Lan	Người
4	DENV-2/TH/BID-V4325/2001	GU131886	2001	Thái Lan	Người
5	DENV-2/TH/Seq35	KY586625	2010	Thái Lan	Người
6	DENV-2/TH/Seq49	KY586690	1999	Thái Lan	Người
7	DENV-2/VN/CSF63/2004	FM210214	2004	Miền Nam-VN	/
8	DENV-2/VN/DF907/2003	FM210211	2003	Miền Nam-VN	/
9	DENV-2/VN/BID-V753/2004	EU482775	2004	Miền Nam-VN	Người
10	DENV-2/VN/BID-V1844/2008	FJ410215	2008	Miền Nam-VN	Người
11	DENV-2/TH/Seq30	KY586597	2009	Thái Lan	Người
12	DENV-2/KH/BID-V2068/2008	FJ639718	2008	Campuchia	Người
13	DENV-2/VN/BID-V1818/2007	FJ410208	2007	Miền Nam-VN	Người
14	DENV-2/VN/MD1618/2005	FM210246	2005	Miền Nam-VN	Người
15	DENV-2/VN/MD1619/2005	FM210207	2005	Miền Nam-VN	Người
16	DENV-2/VN/BID-V1905/2008	FJ410241	2008	Miền Nam-VN	Người
17	DENV-2/VN/MD1520/2005	FM210245	2005	Miền Nam-VN	Người

18	DENV-2/VN/MD1533/2005	FM210205	2005	Miền Nam-VN	Người
19	DENV-2/VN/BID- V1858/2007	FJ461314	2007	Miền Nam-VN	Người
20	DENV-2/VN/BID- V921/2006	EU482467	2006	Miền Nam-VN	Người
21	DENV-2/IPC/BID- V3796/2008	GU131899	2008	Campuchia	Người
22	DENV-2/VN/BID- V922/2006	FJ873811	2006	Miền Nam-VN	Người
23	DENV-2/TH/BID- V3357/1964	GQ868591	1964	Thái Lan	Người
24	DENV-2/PE/IQA 2080/2010	KC294221	2010	Peru	Người
25	DENV-2/PE/NFI1159/2010	KC294223	2010	Peru	Người
26	DENV-2/GU/FDA- GUA09/2009	HQ999999	2009	Guatemala	Người
27	DENV-2/CHN/04/1985	AF11966	1985	Trung Quốc	Người
28	DENV-2/ID/1022DN/1975	GQ398268	1975	Indonesia	Người
29	DENV-2/NewGuineaC/1944	KM204118	1944	New Guinea	Người
30	DENV-2/CHN/43	AF204178	1987	Trung Quốc	Người
31	DENV-2/US/BID- V5412/2007	JF730050	2007	Mỹ	Người
32	DENV-2/US/BID- V5055/2008	JN796245	2008	Mỹ	Chuột Mus musculus
33	DENV-2/TW/BID- V5056/2008	HQ891024	2008	Đài Loan	Chuột Mus musculus
34	D2/Pakistan/2011-23/2011	KF041232	2011	Pakistan	Người
35	D2/Pakistan/2011-4/2011	KF041234	2011	Pakistan	Người
36	D2/Pakistan/2011-3/2011	KF041233	2011	Pakistan	Người
37	DENV-2/IND/Od2112/2009	JQ955624	2011	Ấn Độ	Người

38	DENV-2/IN/BID-V2961/2006	FJ898454	2006	Ấn Độ	Người
39	DENV-2/ID/1016DN/1975	GQ398258	1975	Indonesia	Người
40	DENV-2/ID/1017DN/1976	GQ398259	1976	Indonesia	Người
41	DEV-2/Taiwan/1222-DF-06/24/2002	DQ645546	2002	Đài Loan	Người
42	DEV-2/Brunei/DS31/291005/2005	EU031572	2005	Brunei	/
43	DENV-2/GU/BID-V2950/2001	HM488257	2001	Guam	Người
44	DENV-2/SG/D2Y98P-PP1/2009	JF327392	2009	Singapore	Người
45	DENV-2/VN/BID-V735/2006	EU482672	2006	Miền Nam-Vn	Người
46	DENV-2/Brunei/DS09-280106/2006	EU179859	2006	Brunei	/
47	DENV-2/IDN/98900663/1998	AB189122	1998	Indonesia	Người
48	D2/SG/05K3295DK1/2005	EU081177	2005	Singapore	/
49	DENV-2/CHN/GD01/03/2003	FJ196853	2003	Trung Quốc	Muỗi
50	DENV-2/AUS/TSV01/1993	AY037116	1993	Australia	Người
51	DENV-2/IDN/BA05i/2004	AY858035	2004	Indonesia	Người

VR dengue týp 3

STT	Ký hiệu chủng	Mã số Genbank	Năm	Địa điểm	Vật chủ
1	DENV-3/VN/BID-V1783/2007	FJ432728	2007	Miền Nam-VN	Người
2	DENV-3/VN/BID-V1327/2006	EU660408	2006	Miền Nam-VN	Người
3	DENV-3/VN/BID-V1786/2007	FJ432731	2007	Miền Nam-VN	Người
4	DENV-3/VN/BID-V1933/2008	KF955460	2008	Miền Nam-VN	Người
5	DENV-3/VN/BID-V1957/2008	FJ562103	2008	Miền Nam-VN	Người
6	DENV-3/VN/BID-V1330/2006	EU660410	2006	Miền Nam-VN	Người
7	DENV-3/VN/BID-V1018/2007	EU482462	2007	Miền Nam-VN	Người
8	DENV-3/VN/BID-V1009/2006	EU482453	2006	Miền Nam-VN	Người
9	DENV-3/KH/BID-V2084/2005	KF955333	2005	Campuchia	Người
10	DENV-3/KH/BID-V2092/2007	FJ639731	2007	Campuchia	Người
11	DENV-3/KH/BID-V3823/2006	HM181934	2006	Campuchia	Người
12	DENV-3/IPC/BID-V4306/2007	GU131944	2007	Campuchia	Người
13	DENV-3/IPC/BID-V3825/2006	GU131911	2006	Campuchia	Người
14	DENV-3/IPC/BID-V3809/2003	GU131906	2003	Campuchia	Người
15	DENV-3/IPC/BID-V3819/2006	GQ868634	2006	Campuchia	Người
16	DENV-3/KH/BID-V2082/2003	FJ639725	2003	Campuchia	Người
17	DENV-3/KH/BID-V4315/2008	HM631854	2008	Campuchia	Người
18	DENV-3/IPC/BID-V3808/2008	GU131905	2008	Campuchia	Người
19	DENV-3/KH/BID-V2089/2006	FJ639729	2006	Campuchia	Người
20	DENV-3/IPC/BID-V4294/2007	GU131939	2007	Campuchia	Người
21	DENV-3/IPC/BID-V3807/2003	GU131904	2005	Campuchia	Người
22	DENV-3/KH/BID-V20070/1999	KF955461	1999	Campuchia	Người
23	DENV-3/TH/Seq54	KY586772	1998	Thái Lan	Người
24	DENV-3/BLD/BDH02-03/2002	DQ401691	2002	Bangladesh	/
25	DENV-3/BLD/BDH02-04/2002	DQ401692	2002	Bangladesh	/
26	DENV-3/BD/BDH02-07/2002	DQ401693	2002	Bangladesh	/
27	DENV-3/BLD/BDH02-01/xxx	DQ401689	/	Bangladesh	/

28	DENV-3/TW/98TW503/1998	DQ675531	1998	Đài Loan	Người
29	DENV-3/TW/98TW388/1999	DQ675526	1998	Đài Loan	Người
30	DENV-3/TH/Seq40	KY586822	2009	Thái Lan	Người
31	DENV-3/TH/Seq38	KY586820	2008	Thái Lan	Người
32	DENV-3/TH/Seq14	KY586749	2003	Thái Lan	Người
33	DENV-3/TH/Seq33	KY586811	2009	Thái Lan	Người
34	DENV-3/TH/Seq9	KY586734	2001	Thái Lan	Người
35	DENV-3/AUS/C0360/1994	KJ737429	1994	Thái Lan	Người
36	DENV-3/TH/ThD3 1283/1998	AY676349	1998	Thái Lan	/
37	DENV-3/TH/Seq8	KY586733	2000	Thái Lan	Người
38	DENV-3/TH/Seq6	KY586716	2002	Thái Lan	Người
39	DENV-3/TWN/Taiwan- 739079A	AY776329	/	Đài Loan	/
40	DENV-3/IDN/98902890 DF DV-3/1998	AB189128	1998	Indonesia	Người
41	DENV-3/IDN/PI64/2004	AY858046	2004	Indonesia	Người
42	D3/SG/05K4477DK1/2005	EU081223	2005	Singapore	/
43	DENV-3/IDN/TB16/2004	AY858047	2004	Indonesia	Người
44	DENV-3/IDN/KJ46/2004	AY858043	2004	Indonesia	Người
45	DENV-3/IDN/FW06/2004	AY858041	2004	Indonesia	Người
46	DENV-3/THA/Hu/TL 129NIID/2005	AB214882	2005	Timor Leste	Người
47	DENV-3/THA/Hu/TL 029NIID/2006	AB214880	2005	Timor Leste	Người
48	D3/Hu/TL129NIID/2005	AB214882	2005	Timor Leste	Người
49	DENV-3/TWN/99TW628/1999	DQ675533	1999	Đài Loan	Người
50	D3/H/IMTSSA-SRI/2000/1266	AY099336	/	Sri Lanka	/
51	D3/SG/05K3928DK1/2005	EU081213	2005	Singapore	/
52	DENV- 3/BRZ/BR74886/02/2002	AY679147	/	Brazil	/
53	DENV-3/CO/BID-V3405/2007	GQ868578	2007	Colombia	Người

54	DENV-3/US/BID-V2118/2001	FJ547082	2001	Puerto Rico	Người
55	DENV-3/PE/BID-V7088/2005	KJ189299	2005	Peru	Người
56	DENV-3/PE/BID-V7087/2008	KJ189298	2008	Peru	Người
57	DENV-3/PE/BID-V7086/2006	KJ189297	2006	Peru	Người
58	DENV-3/US/BID-V2111/2000	FJ547076	2000	Puerto Rico	Người
59	D3/H/IMTSSA-SRI/1999/1243	NC_001475	/	Sri Lanka	/
60	DENV-3/VE/BID-V2969/2003	FJ898472	2003	Venezuela	Người
61	DENV-3/US/BID-V2099/1998	FJ547070	1998	Puerto Rico	Người
62	DENV-3/US/BID-V1737/1999	FJ390377	1999	Puerto Rico	Người

VR dengue týp 4

STT	Ký hiệu chủng	Mã số Genbank	Năm	Địa điểm	Vật chủ
1	DENV-4/TH/Seq23	KY586880	2005	Thái Lan	Người
2	DENV-4/TH/BID-V4331/2006	KF955522	2006	Thái Lan	Người
3	DENV-4/TH/Seq24	KY586881	2004	Thái Lan	/
4	DENV-4/TH/Seq41	KY586926	2002	Thái Lan	Người
5	DENV-4/TH/Seq15	KY586865	2005	Thái Lan	Người
6	DENV-4/TH/Seq16	KY586866	2004	Thái Lan	Người
7	DENV-4/TH/Seq21	KY586877	2003	Thái Lan	Người
8	DENV-4/TH/Seq22	KY586879	2004	Thái Lan	Người
9	DENV-4/TH/Seq14	KY586862	2004	Thái Lan	Người
10	DENV-4/TH/Seq29	KY586891	2005	Thái Lan	Người
11	DENV-4/TH/Seq40	KY586924	2003	Thái Lan	Người
12	DENV-4/TH/Seq27	KY586889	2003	Thái Lan	Người
13	DENV-4/TH/Seq42	KY586893	2002	Thái Lan	Người
14	DENV-4/TH/Seq30	KY586895	2002	Thái Lan	Người
15	DENV-4/TH/Seq31	KY586896	2002	Thái Lan	Người
16	DENV-4/TH/Seq32	KY586897	2002	Thái Lan	Người
17	DENV-4/TH/Seq20	KY586874	2007	Thái Lan	Người
18	DENV-4/TH/Seq13	KY586858	2007	Thái Lan	Người

19	DENV-4/TH/Seq43	KY586894	2002	Thái Lan	Người
20	DENV-4/TH/Seq26	KY586888	2004	Thái Lan	Người
21	DENV-4/TH11/1404	KT026310	2011	Thái Lan	Người
22	DENV-4/TH11/1666	/	/	Thái Lan	Người
23	DENV-4/TH11/1373	KT026309	2011	Thái Lan	Người
24	DENV-4/TH11/1194	KT026308	2011	Thái Lan	Người
25	DENV-4/TH/BID-V4332/2006	KF955531	2006	Thái Lan	Người
26	DENV-4/CAM/V0624301/2011	KF543273	2011	Campuchia	Người
27	DENV-4/TH/Seq25	KY586887	2002	Thái Lan	Người
28	DENV-4/TH/BID-V4334/2006	KF955533	2006	Thái Lan	Người
29	DENV-4/CAM/U0811386/2010	KF543272	2010	Campuchia	Người
30	DENV-4/KH/BID-V3836/2007	KF955528	2007	Campuchia	Người
31	DENV-4/TH/BID-V4329/2005	KF955520	2005	Thái Lan	Người
32	DENV-4/KH/BID-V3814/2001	KF955514	2001	Campuchia	Người
33	DENV-4/KH/BID-V2058/2008	KF955513	2008	Campuchia	Người
34	DENV-4/IPC/DSS patient/2008	JN638572	2008	Campuchia	Người
35	DENV-4/IPC/DHF patient/2008	JN638571	2007	Campuchia	Người
36	DENV-4/IPC/DF patient/2008	JN638570	2008	Campuchia	Người
37	DENV-4/TH/Seq67	KY586930	2002	Thái Lan	Người
38	DENV-4/TH/Seq65	KY586928	2001	Thái Lan	Người
39	DENV-4/TH/Seq64	KY586927	2001	Thái Lan	Người
40	DENV-4/TH/Seq63	KY586925	2002	Thái Lan	Người
41	DENV-4/TH/Seq62	KY586922	1998	Thái Lan	Người
42	DENV-4/TH/Seq52	KY586912	2000	Thái Lan	Người
43	DENV-4/THA/ThD4 0348 91/1991	AY618990	1991	Thái Lan	/
44	DEV-4/SG(EHI)D4/25178Y11/2011	KP792537	2011	Singapore	Người
45	DENV-4/IND/0952326/2009	JQ922560	2009	Ấn Độ	Người
46	DENV-4/IND/793679/1979	JQ922559	1979	Ấn Độ	Người
47	DENV-4/IND/G11337/1961	JF262783	1961	Ấn Độ	Người
48	DENV-4/THA/ThD4 0017 97/1997	AY618989	1997	Thái Lan	/
49	DENV-4/THA/ThD4 0476 97/1997	AY618988	1997	Thái Lan	/

50	DENV-4/VEN/INH6412/1995	JF262781	1995	Venezuela	Người
51	DENV-4/BRA/H780571/2011	JQ513344	2011	Brazil	Người
52	DENV-4/BRZ/H778887/2011	JQ513337	2011	Brazil	Người
53	DENV-4/CO/BID-V3410/2004	GQ868583	2004	Colombia	Người
54	DENV-4/VE/BID-V2607/2006	JN819406	2006	Venezuela	Người
55	DENV-4/US/BID-V2448/1999	FJ882601	1999	Puerto Rico	Người
56	DENV-4/CHN/GD07/78/1978	FJ196849	1978	Trung Quốc	Chuột
57	DENV-4/FP/PF09/290109-69/2009	JQ915081	2009	Polynesia	Người
58	DENV-4/CHN/GZ/9809/2012	KC333651	2012	Trung Quốc	Người
59	DENV-4/SIN/EHI310A129SY10/2010	JX024758	2010	Singapore	Người
60	DENV-4/NC/NC08/200208-409/2008	JQ915085	2008	New Caledonia	Người
61	DENV-4/MAL/P73-1120/1973	JF262780	1973	Malaysia	Khỉ
62	DENV-4/MAL/P75-514/1975	AF231723	/	Malaysia	/
63	DENV-4/MAL/P75-215/1975	EF457906	1975	Malaysia	/