

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

VIỆN VỆ SINH DỊCH TỄ TRUNG ƯƠNG

-----*

NGUYỄN THỊ THU

**ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ HỌC VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ NGUY CƠ
BỆNH XOẮN KHUẨN VÀNG DA TRÊN NGƯỜI TẠI 3 TỈNH
CỦA VIỆT NAM, 2018-2019**

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y TẾ CÔNG CỘNG

HÀ NỘI - 2023

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

VIỆN VỆ SINH DỊCH TỄ TRUNG ƯƠNG

-----*-----

NGUYỄN THỊ THU

**ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ HỌC VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ NGUY CƠ
BỆNH XOẮN KHUẨN VÀNG DA TRÊN NGƯỜI TẠI 3 TỈNH
CỦA VIỆT NAM, 2018-2019**

Chuyên ngành: Y tế công cộng

Mã số: 9 72 07 01

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y TẾ CÔNG CỘNG

Người hướng dẫn khoa học:

- 1. PGS.Ts. Lê Thị Phương Mai**
- 2. PGS.Ts. Hoàng Đức Hạnh**

HÀ NỘI - 2023

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan luận án này là công trình nghiên cứu của tôi và nhóm nghiên cứu thực hiện. Các số liệu được thu thập nghiêm túc và trung thực. Kết quả trong luận án chưa từng được ai công bố trong bất kỳ công trình nào khác.

Nghiên cứu sinh

Nguyễn Thị Thu

LỜI CẢM ƠN

Em xin gửi lời cảm ơn chân thành tới các thầy hướng dẫn khoa học là PGS. Ts. Lê Thị Phương Mai và PGS. Ts. Hoàng Đức Hạnh, những người đã tận tình hướng dẫn, chỉ bảo và tạo mọi điều kiện cho em hoàn thành luận án này.

Em xin gửi lời cảm ơn tới Cấp ủy, Lãnh đạo Chi cục Dân số - Kế hoạch hóa gia đình, thành phố Hà Nội đã giúp đỡ em trong suốt thời gian nghiên cứu luận án.

Em xin được bày tỏ lòng biết ơn đến các cán bộ ở Khoa Y tế công cộng, Khoa Vi khuẩn - Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương đã hỗ trợ em trong quá trình triển khai nghiên cứu tại cộng đồng, thu thập, quản lý số liệu và tiến hành các xét nghiệm. Em gửi lời xin cảm ơn tới các Trung tâm Kiểm soát bệnh tật tỉnh Thái Bình, Hà Tĩnh và Cần Thơ cùng các Bệnh viện đã phối hợp trong quá trình tuyển chọn bệnh nhân, lấy mẫu và thu thập số liệu tại các bệnh viện.

Em xin chân thành gửi lời cảm ơn Gs. Vũ Sinh Nam, PGS. Ts. Nguyễn Thị Thùy Dương, PGS. Ts. Phạm Ngọc Hùng, PGS. Ts. Lê Thị Thanh Xuân, PGS. Ts. Nguyễn Thị Kiều Anh, PGS. Ts. Phạm Quang Thái, Ts. Nguyễn Thị Kim Phương đã có những nhận xét, góp ý quý báu trong Hội đồng cơ sở. Em xin gửi lời cảm ơn Cơ sở đào tạo sau đại học – Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương đã nhiệt tình giúp đỡ em trong suốt thời gian học tập và nghiên cứu tại đây.

Cuối cùng con xin gửi lời cảm ơn tới bố mẹ, chồng và các con, bạn bè, đồng nghiệp, những người luôn động viên, chia sẻ về mọi mặt, giúp tôi vượt qua những khó khăn để hoàn thành luận án này.

Nghiên cứu sinh

Nguyễn Thị Thu

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN.....	3
1.1. Khái quát chung về bệnh xoắn khuẩn vàng da	3
1.2. Dịch tễ học bệnh xoắn khuẩn vàng da	9
1.3. Các phương pháp xét nghiệm xoắn khuẩn.....	21
1.4. Các yếu tố nguy cơ của bệnh xoắn khuẩn vàng da	26
1.5. Khung lý thuyết nghiên cứu.....	30
CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	31
2.1 Mục tiêu 1: Mô tả một số đặc điểm dịch tễ bệnh xoắn khuẩn vàng da, ở người đến khám, điều trị tại một số bệnh viện tỉnh Thái Bình, Hà Tĩnh Cần Thơ, 2018-2019.	31
2.1.1 Thiết kế nghiên cứu.....	31
Nghiên cứu mô tả cắt ngang.....	31
2.1.2 Thời gian và địa điểm nghiên cứu.....	31
2.1.3 Đối tượng nghiên cứu.....	33
2.1.4 Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu.....	35
2.1.5 Phương pháp và công cụ thu thập thông tin.....	35
2.1.6. Xét nghiệm chẩn đoán tình trạng hiện nhiễm xoắn khuẩn vàng da... 36	
2.2 Mục tiêu 2: Xác định một số yếu tố nguy cơ đến bệnh xoắn khuẩn vàng da tỉnh Thái Bình, Hà Tĩnh, Cần Thơ.....	38
2.2.1 Thiết kế nghiên cứu.....	38
2.2.2 Thời gian và địa điểm nghiên cứu.....	38
2.2.3 Đối tượng nghiên cứu.....	38
2.2.4 Cỡ mẫu và cách chọn mẫu	39
2.2.5 Phương pháp và công cụ thu thập thông tin.....	40
2.3 Các biến số, chỉ số nghiên cứu	41
2.3.1 Các biến số nghiên cứu	41
2.3.2 Các chỉ số nghiên cứu	46
2.4 Sai số và các biện pháp hạn chế sai số.....	47
2.4.1 Tập huấn thu thập thông tin.....	47
2.4.2 Giám sát thu thập số liệu	47
2.5 Quản lý và phân tích số liệu	47
2.5.1 Quản lý số liệu.....	47

2.5.2 Phân tích số liệu	48
2.6. Đạo đức trong nghiên cứu	48
CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ	50
3.1 Một số đặc điểm dịch tễ bệnh xoắn khuẩn vàng da ở người đến khám, điều trị tại một số bệnh viện tỉnh Thái Bình, Hà Tĩnh, Cần Thơ, 2018-2019.	50
3.1.1 Thông tin của đối tượng nghiên cứu	50
3.1.2 Đặc điểm dịch tễ học bệnh xoắn khuẩn vàng da ở người tại tỉnh Thái Bình, Hà Tĩnh, Cần Thơ, 2018-2019.	53
3.3 Một số yếu tố nguy cơ mắc bệnh xoắn khuẩn vàng da trên người tại tỉnh Thái Bình, Hà Tĩnh, Cần Thơ.....	65
3.3.1 Các yếu tố liên quan tới nghề nghiệp, hành vi cá nhân của đối tượng nghiên cứu	65
3.3.3 Các yếu tố liên quan tới nguồn nước, cống rãnh và môi trường sống	71
3.3.4 Các yếu tố liên quan tới động vật.....	75
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN	78
4.1 Một số đặc điểm dịch tễ bệnh xoắn khuẩn vàng da ở người đến khám, điều trị tại một số bệnh viện tỉnh Thái Bình, Hà Tĩnh, Cần Thơ, 2018-2019.	78
4.2 Một số yếu tố nguy cơ mắc bệnh xoắn khuẩn vàng da trên người tại tỉnh Thái Bình, Hà Tĩnh, Cần Thơ.....	88
KẾT LUẬN	103
5.1. Một số đặc điểm dịch tễ bệnh xoắn khuẩn vàng da ở người đến khám, điều trị tại một số bệnh viện tỉnh Thái Bình, Hà Tĩnh, Cần Thơ, 2018-2019.	103
5.2. Một số yếu tố nguy cơ mắc bệnh xoắn khuẩn vàng da trên người tại tỉnh Thái Bình, Hà Tĩnh, Cần Thơ.....	104
KHUYẾN NGHỊ.....	106
TÀI LIỆU THAM KHẢO

CÁC CHỮ VIẾT TẮT

Chữ viết tắt	Tiếng Việt	Tiếng Anh
ELISA	Phương pháp miễn dịch hấp phụ gắn men	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
Leptospirosis	Bệnh xoắn khuẩn vàng da	
<i>Leptospira</i>	Xoắn khuẩn vàng da	
MAT	Phản ứng vi ngưng kết	Microscopic Agglutination Test
PCR	Phản ứng tổng hợp chuỗi polymerase	Polymerase Chain Reaction
OR	Tỷ suất chênh	Odds Ratio
WHO	Tổ chức Y tế thế giới	World Health Organization

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1.1: Ước tính số mắc và số tử vong hàng năm do bệnh xoắn khuẩn vàng da trên toàn thế giới.....	10
Bảng 1.2: Ước tính tỷ lệ mắc bệnh xoắn khuẩn vàng da theo nhóm tuổi và giới (/100.000 dân)	11
Bảng 1.3: Tình hình mắc xoắn khuẩn vàng da tại Châu Á Thái Bình Dương năm 2009	15
Bảng 1.4: Các nghiên cứu về xoắn khuẩn vàng da tại cộng đồng ở Việt Nam ..	19
Bảng 2.1. Địa điểm nghiên cứu.....	33
Bảng 2.2: Biến số nghiên cứu	41
Bảng 3. 1: Số ca bệnh được tuyển chọn tại các bệnh viện.....	51
Bảng 3. 2: Đặc điểm nhân khẩu học của đối tượng nghiên cứu được tuyển chọn theo tỉnh (n=3815).....	52
Bảng 3. 3 Tỷ lệ và các biến thể huyết thanh xoắn khuẩn vàng da lưu hành ở người tại 3 tỉnh (n = 222)	61
Bảng 3. 4: Tỷ lệ các biến thể huyết thanh theo hiệu giá kháng thể (n=222)	63
Bảng 3. 5: Đặc điểm chung của đối tượng trong nghiên cứu Bệnh – Chứng.....	65
Bảng 3. 6: Mối liên quan giữa yếu tố nghề nghiệp và mắc bệnh xoắn khuẩn vàng da ở người (n=504).....	66
Bảng 3. 7: Mối liên quan giữa một số yếu tố hành vi vệ sinh tới bệnh xoắn khuẩn vàng da.....	67
Bảng 3. 8: Mối liên quan giữa một số yếu tố hoạt động thể lực và ăn uống tới bệnh xoắn khuẩn vàng da.....	67
Bảng 3. 9: Mô hình hồi quy logistic có điều kiện đa biến các yếu tố liên quan tới nghề nghiệp, hành vi cá nhân với bệnh xoắn khuẩn vàng da.....	70
Bảng 3. 10: Mối liên quan giữa nguồn nước tới bệnh xoắn khuẩn vàng da.....	71
Bảng 3. 11: Mối liên quan giữa loại nhà vệ sinh đang sử dụng tới bệnh xoắn khuẩn vàng da.....	72

Bảng 3. 12: Mối liên quan giữa tình trạng hệ thống cống rãnh và hành vi xử lý rác thải của gia đình tới bệnh xoắn khuẩn vàng da	73
Bảng 3. 13: Mô hình hồi quy logistic có điều kiện đa biến các yếu tố liên quan tới nguồn nước, cống rãnh và môi trường sống với tình bệnh xoắn khuẩn vàng da	73
Bảng 3. 14: Mối liên quan giữa tình trạng chăn nuôi của gia đình tới	75
Bảng 3. 15: Mối liên quan giữa các tình trạng xuất hiện chuột tại nhà hoặc gần khu vực sinh sống tới bệnh xoắn khuẩn vàng da	76
Bảng 3. 16: Mô hình phân tích hồi quy logistic có điều kiện đa biến các yếu tố liên quan tới động vật và tình bệnh xoắn khuẩn vàng da.....	77

DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 1.1: Các nguồn lây của bệnh xoắn khuẩn vàng da.....	6
Sơ đồ 1. 2. Đặc điểm hai pha của nhiễm Leptospira và các xét nghiệm liên quan theo từng giai đoạn bệnh [49]	8
Sơ đồ 1. 3: Khung lý thuyết nghiên cứu	30
Sơ đồ 2. 1: Địa điểm nghiên cứu.....	32
Sơ đồ 2.2: Sơ đồ các xét nghiệm chẩn đoán xác định tình trạng nhiễm.....	34
Sơ đồ 2.3: Quy trình xác định ca bệnh và ca chứng	41
Sơ đồ 3. 1: Kết quả xét nghiệm xác định nhiễm xoắn khuẩn vàng da tại 3 tỉnh	50
Sơ đồ 3. 2: Kết quả các xét nghiệm xoắn khuẩn vàng da trong nghiên cứu (n=3815).....	59

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3. 1: Tỷ lệ nhiễm xoắn khuẩn vàng da ở các ca bệnh nghi ngờ tại 3 tỉnh (n=3815).....	53
Biểu đồ 3. 2: Tỷ lệ nhiễm xoắn khuẩn vàng da ở bệnh nhân nghi nhiễm theo giới tính (n=3815).....	54
Biểu đồ 3. 3: Phân bố triệu chứng lâm sàng ở ca bệnh xoắn khuẩn vàng da tại 3 tỉnh (n=316).....	55
Biểu đồ 3. 4: Phân bố ca bệnh nhiễm xoắn khuẩn vàng da theo nhóm tuổi (n=316).....	56
Biểu đồ 3. 5: Phân bố ca bệnh hiện nhiễm xoắn khuẩn vàng da theo trình độ học vấn (n=316).....	56
Biểu đồ 3. 6: Phân bố ca bệnh hiện nhiễm xoắn khuẩn vàng da theo nghề nghiệp (n=316).....	57
Biểu đồ 3. 7: Phân bố người bệnh xoắn khuẩn vàng da theo tháng (n=316).....	58

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh xoắn khuẩn vàng da là bệnh của động vật truyền sang người với các thể lâm sàng đa dạng từ nhiễm khuẩn thể ẩn, thể nhẹ không có vàng da hoặc không có biểu hiện viêm màng não đến thể lâm sàng cấp tính điển hình, vàng da nặng gọi là hội chứng Weil có thể tử vong [5]. Tác nhân gây bệnh là *Leptospira* thuộc bộ Spirochaetales và họ Leptospiraceae [5]

Bệnh xoắn khuẩn vàng da là một vấn đề y tế công cộng toàn cầu với tỷ lệ mắc bệnh ngày càng tăng ở cả các nước phát triển và đang phát triển. Tỷ lệ mắc bệnh xoắn khuẩn vàng da trên toàn thế giới hàng năm là 14,77 trên 100.000 dân và tỷ lệ tử vong là 0,84 trên 100.000 dân, tương đương với 1,03 triệu người bệnh (95%CI: 434.000 – 1.750.000) và 58.900 ca tử vong (95%CI: 23.800 – 95.900) do bệnh xoắn khuẩn vàng da trên toàn thế giới hàng năm [36]. Tại Việt Nam, các nghiên cứu huyết thanh học tại cộng đồng cho thấy từ 7,8% đến 82,3% đối tượng nghiên cứu có kháng thể kháng xoắn khuẩn vàng da [113]. Nghiên cứu ở bệnh nhân sốt không rõ nguyên nhân cho thấy tỷ lệ nhiễm xoắn khuẩn vàng da lên tới hơn 20% [7].

Theo quy định của Bộ Y tế tại Thông tư số 15/2016/TT-BYT, bệnh xoắn khuẩn vàng da là bệnh trong danh mục 34 bệnh nghề nghiệp được hưởng bảo hiểm xã hội [3]. Luật Phòng, chống bệnh truyền nhiễm được Quốc hội thông qua năm 2007 quy định bệnh xoắn khuẩn vàng da là bệnh thuộc nhóm B (ICD-10 A27 - Leptospirosis). Đây là bệnh truyền nhiễm nguy hiểm có khả năng lây truyền nhanh và có thể gây tử vong [5]. Mặc dù là bệnh nằm trong hệ thống báo cáo bệnh truyền nhiễm quốc gia, tuy nhiên số liệu của bệnh xoắn khuẩn vàng da trong các báo cáo còn rất hạn chế. Số liệu từ niên giám thống kê bệnh truyền nhiễm cho thấy, trong giai đoạn 2002-2011, nước ta ghi nhận có 369 người

bệnh và không có trường hợp nào tử vong do xoắn khuẩn vàng da. Niên giám thống kê bệnh truyền nhiễm trong những năm gần đây cũng cho thấy hàng năm có rất ít ca nhiễm xoắn khuẩn vàng da được báo cáo [4].

Một số nghiên cứu [12, 114] ở nước ta đã được tiến hành trong những năm gần đây với nhằm đánh giá tỷ lệ lưu hành huyết thanh hoặc tỷ lệ kháng thể xoắn khuẩn vàng da. Các nghiên cứu này chỉ được tiến hành với cỡ mẫu nhỏ trên một địa bàn cụ thể. Bên cạnh đó các nghiên cứu thường tập trung khảo sát huyết thanh học, phát hiện kháng thể kháng xoắn khuẩn vàng da trong cộng đồng mà ít đề cập đến xác định tỷ lệ nhiễm xoắn khuẩn vàng da, các biến thể xoắn khuẩn vàng da lưu hành và các yếu tố nguy cơ tới bệnh này trên người bệnh, đặc biệt ở bệnh nhân có triệu chứng nghi ngờ theo khuyến cáo của Tổ chức Y tế thế giới [46].

Câu hỏi đặt ra là tỷ lệ hiện nhiễm, các biến thể xoắn khuẩn lưu hành và các yếu tố nguy cơ của bệnh xoắn khuẩn vàng da ở một số khu vực khác nhau ở nước ta như thế nào. Để trả lời câu hỏi này, chúng tôi tiến hành nghiên cứu ***“Đặc điểm dịch tễ học và một số yếu tố nguy cơ bệnh xoắn khuẩn vàng da trên người tại 3 tỉnh của Việt Nam, 2018-2019”*** với các mục tiêu sau:

- 1. Mô tả một số đặc điểm dịch tễ bệnh xoắn khuẩn vàng da, ở người đến khám, điều trị tại một số bệnh viện tỉnh Thái Bình, Hà Tĩnh, Cần Thơ, 2018-2019.*
- 2. Xác định một số yếu tố nguy cơ mắc bệnh xoắn khuẩn vàng da trên người tại tỉnh Thái Bình, Hà Tĩnh, Cần Thơ.*

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN

1.1. Khái quát chung về bệnh xoắn khuẩn vàng da

Bệnh xoắn khuẩn vàng da là bệnh truyền từ động vật sang người do xoắn khuẩn vàng da (*leptospira*) gây nên [5] với các thể lâm sàng đa dạng từ nhiễm khuẩn thể ẩn, thể nhẹ không có vàng da hoặc không có biểu hiện viêm màng não đến thể lâm sàng cấp tính điển hình, vàng da nặng gọi là hội chứng Weil có thể gây tử vong [5]. Xoắn khuẩn vàng da là bệnh phổ biến trên thế giới, tác động đến hàng chục triệu người mỗi năm, đặc biệt ở các vùng nhiệt đới và cận nhiệt đới. Với những triệu chứng lâm sàng đa dạng, bệnh nhiễm xoắn khuẩn vàng da đôi khi khó chẩn đoán, nên tỷ lệ tử vong ở một số vùng còn cao.

1.1.1 Tác nhân gây bệnh

Tên tác nhân là xoắn khuẩn vàng da thuộc bộ *Spirochaetales* và họ *leptospira daceae*. Xoắn khuẩn vàng da gây bệnh thuộc loài *leptosira interrogans*, còn loài *leptospira biflexa* sống tự do không gây bệnh. Trong thực tế lâm sàng và dịch tễ học, người ta dùng các loài này để phân loại dựa trên sự khác biệt về huyết thanh học. Xoắn khuẩn vàng da gây bệnh được phân chia thành những biến thể huyết thanh (serovars) tùy theo cấu trúc kháng nguyên của chúng. Có hơn 200 biến thể huyết thanh để hình thành 25 nhóm huyết thanh. Những nhóm huyết thanh thường gặp ở nhiều nước trên thế giới cũng như ở Việt Nam là *L. australis*, *L. autumnalis*, *L. bataviae*, *L. canicola*, *L. gripohosa*, *L.hebdomidis*, *L. icterohaemorrhagiae*, *L. mitis*, *L. poi*, *L. pomona*, *L. saxkoebing* và *L.sejroe* [5].

Hình thái: Xoắn khuẩn vàng da soi tươi dưới kính hiển vi nền đen có hình sợi dài, mảnh có 15-30 vòng xoắn nhỏ rất sát nhau, có móc ở 2 đầu nên còn gọi là xoắn khuẩn móc và 2 tiêm mao quanh bào chất để xoắn khuẩn vàng da có thể chui sâu vào mô vật chủ. Xoắn khuẩn có chiều dài từ 4-30 μ m, rộng 0,1-0,2 μ m di động mạnh theo kiểu xoáy và bật thẳng như lò xo [1]. Xoắn khuẩn vàng da có khả năng xuyên qua da và niêm mạc, nhất là da bị xây xước. Xoắn

khuẩn vàng da bắt màu Gram âm, ưa khí, mọc chậm ở các môi trường nuôi cấy, pH thích hợp 7,2-7,5, nhiệt độ 28-30⁰C [1].

Xoắn khuẩn vàng da là loại vi khuẩn hiếu khí nhưng chúng chịu đựng được ở môi trường ít oxy, thích nghi nhiệt độ thấp tốt, tồn tại được 5 tháng ở nước sông, 2 tháng ở nước giếng [15]. Xoắn khuẩn vàng da có thể sống lâu trong nước nhưng ở môi trường có pH toan thì không phát triển được. Xoắn khuẩn vàng da chịu được lạnh và sống được 1 tuần ở nhiệt độ thường trong môi trường máu đã loại tơ huyết. Chất mật trong gan sẽ làm cho xoắn khuẩn vàng da ngừng hoạt động và tan ra từ 10 – 15 phút. Xoắn khuẩn vàng da bị chết ở 50⁰C trong 10 phút, ở dịch dạ dày trong 30 phút và bị diệt nhanh chóng bởi nước Javel nồng độ clo hoạt tính 3-5% và phenol 1-2% [5].

1.1.2 Đáp ứng miễn dịch

Mọi lứa tuổi, mọi giới đều có thể mắc bệnh. Tuy nhiên, bệnh mang tính chất nghề nghiệp hay gặp ở công nhân địa chất, lâm nghiệp, nông dân lội ruộng, người chăn nuôi súc vật, bộ đội luyện tập nơi bùn lầy nước đọng v.v... Hiện nay, Bộ Y tế quy định bệnh xoắn khuẩn vàng da được xếp vào nhóm bệnh nghề nghiệp được bảo hiểm [3].

Khi xoắn khuẩn vàng da xâm nhập, các yếu tố động lực bám dính vào biểu mô của tế bào (ống thận, tế bào thần kinh), sự bám dính càng tăng bởi sự kết hợp của các kháng thể đồng nhất. Xoắn khuẩn vàng da bị các đại thực bào tiêu huỷ đồng thời sản sinh ra các kháng thể đặc hiệu. Sự ức chế hoạt động do các đại thực bào làm tăng sự nhạy cảm với nhiễm trùng. Mức độ hoạt động của hệ thống miễn dịch tương quan với tính ác liệt của triệu chứng. Xoắn khuẩn sản sinh ra nội độc tố, các yếu tố độc lực như hemolysin, sphingomyelinase và phosphatlipase gây phân huỷ máu và làm tăng gia quá trình tổn thương tế bào [1].

Về đáp ứng kháng thể dịch thể, trong máu bệnh nhân nhiễm xoắn khuẩn vàng da có sự gia tăng cả IgG, IgA và IgM. Vấn đề này được ứng dụng trong

chẩn đoán huyết thanh học và điều trị. IgG có vai trò trong phản ứng opsonin hoá làm tăng cường khả năng thực bào của các bạch cầu đối với xoắn khuẩn vàng da ở *in vitro*, vì thực chất xoắn khuẩn vàng da thường xâm nhập lớp màng nhầy trên bề mặt niêm mạc nên chúng tránh được hệ miễn dịch của cơ thể. IgG ít xác định được vào giai đoạn sớm của bệnh (9,1%) nhưng sau 2-3 tháng tỷ lệ phát hiện là 87,5%. IgA có thể xác định vào ngày thứ 5 của bệnh (7,7%) và tồn tại sau 9 tháng (98%). Đáp ứng IgM thường gặp ở giai đoạn nhiễm trùng cấp tính ban đầu, tuy nhiên sự tồn lưu kháng thể có thể sau 12 tháng (66,7%).

Mọi người đều cảm nhiễm với bệnh xoắn khuẩn vàng da nhưng sự biểu hiện lâm sàng của bệnh không giống nhau, chủ yếu là tùy thuộc vào tít huyết thanh gây bệnh. Miễn dịch đặc hiệu tít được tạo thành sau khi mắc bệnh hoặc dùng vắc xin dự phòng nhưng không có miễn dịch chéo giữa các tít gây bệnh khác nhau. Do vậy, người bệnh vẫn có thể bị lại với tít khác [1].

1.1.3 Phương thức lây truyền

- Ổ chứa:

Ổ chứa của xoắn khuẩn vàng da gây bệnh là ở trong ống thận của động vật hoang dã và súc vật nuôi gần người. Sự thay đổi của các nhóm huyết thanh xoắn khuẩn vàng da tùy thuộc vào ổ chứa của loài súc vật như: *L. icterohaemorrhagiae* ở chuột, ở chuột đồng nhỏ, *L.pomona* ở lợn, *L.hardjo* ở trâu bò, *L.canicola* ở chó, *L. autumnali* ở gấu trúc. Các vật chủ như các loài gặm nhấm hoang dã, hươu, sóc, cáo, chồn hôi, gấu trúc v.v... là động vật lành mang xoắn khuẩn vàng da [5, 120].

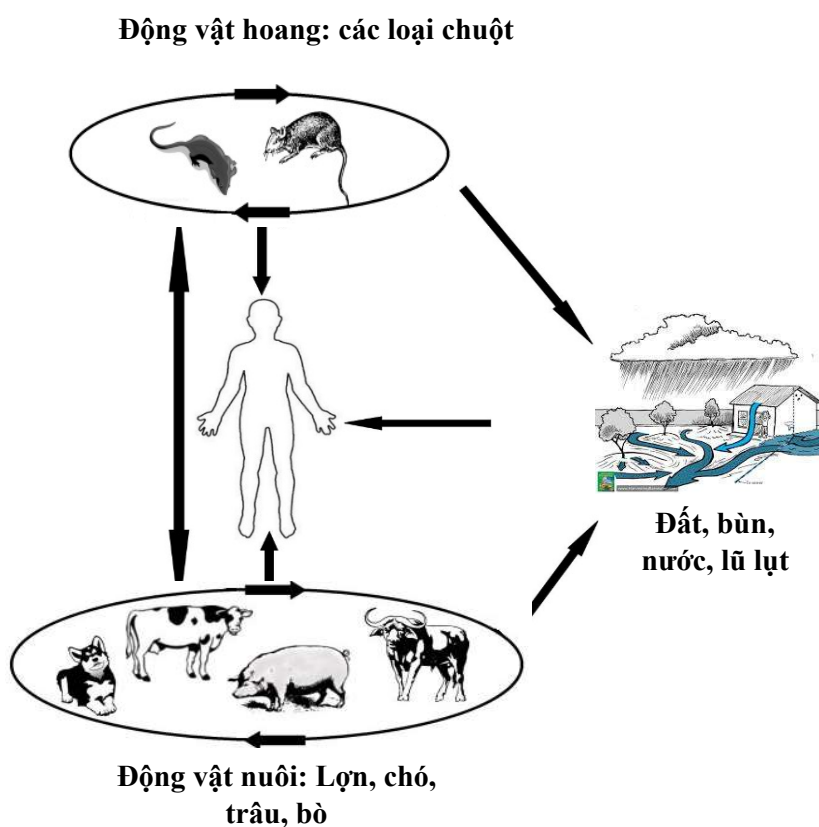
Nước tiểu của súc vật hoang dã, chủ yếu là loài gặm nhấm có xoắn khuẩn vàng da được thải ra môi trường, đặc biệt là ở các đầm lầy, ao hồ, đồng ruộng để từ đó xoắn khuẩn vàng da lại xâm nhập qua da, niêm mạc vào các súc vật hoang dã khác hình thành một chu trình khép kín của ổ dịch thiên nhiên, duy trì lâu dài nguồn truyền bệnh xoắn khuẩn vàng da. Trường hợp loài gặm nhấm gần người, quan trọng là quần thể chuột và các động vật nuôi bị nhiễm xoắn khuẩn

vàng da sẽ hình thành một chu trình khép kín của ổ dịch gần người. Con người có thể bị lây bệnh xoắn khuẩn vàng da từ 2 ổ dịch trên.

- Thời gian ủ bệnh: thông thường từ 2 - 20 ngày [50].

Thời kỳ lây truyền: thông thường xoắn khuẩn được thải ra theo nước tiểu khoảng 1 tháng. Tuy nhiên, người ta đã theo dõi ở người và ở súc vật thì sau khi mắc bệnh cấp tính, xoắn khuẩn được đào thải trong nước tiểu nhiều tháng, thậm chí có thể nhiều năm. Các súc vật là ổ chứa xoắn khuẩn, nhất là ổ chứa thiên nhiên, có thể lây truyền bệnh suốt đời.

Người mắc bệnh do động vật truyền sang hoặc tiếp xúc với môi trường bị ô nhiễm chứ không phải là nguồn bệnh. Tuy nhiên, một số tác giả cho rằng, có sự lây truyền từ người sang người do thải xoắn khuẩn qua đường nước tiểu của người bệnh [5].



Sơ đồ 1.1: Các nguồn lây của bệnh xoắn khuẩn vàng da

Phương thức lây truyền

- Đường da, niêm mạc: do tiếp xúc với nước, bùn, đất có ô nhiễm xoắn khuẩn.

Đây là đường lây chủ yếu. Xoắn khuẩn vàng da có trong nước hoặc đất ẩm ướt đã bị ô nhiễm nước tiểu súc vật sẽ xâm nhập vào cơ thể qua da, đặc biệt là chỗ da bị xước và có thể chui qua lỗ chân lông của da bị ngâm sũng nước hoặc qua niêm mạc ở các hồ bơi bị nhiễm xoắn khuẩn. Con người cũng có thể bị nhiễm xoắn khuẩn vàng da do tiếp xúc trực tiếp với nước tiểu hoặc mô súc vật bị nhiễm xoắn khuẩn [5, 45].

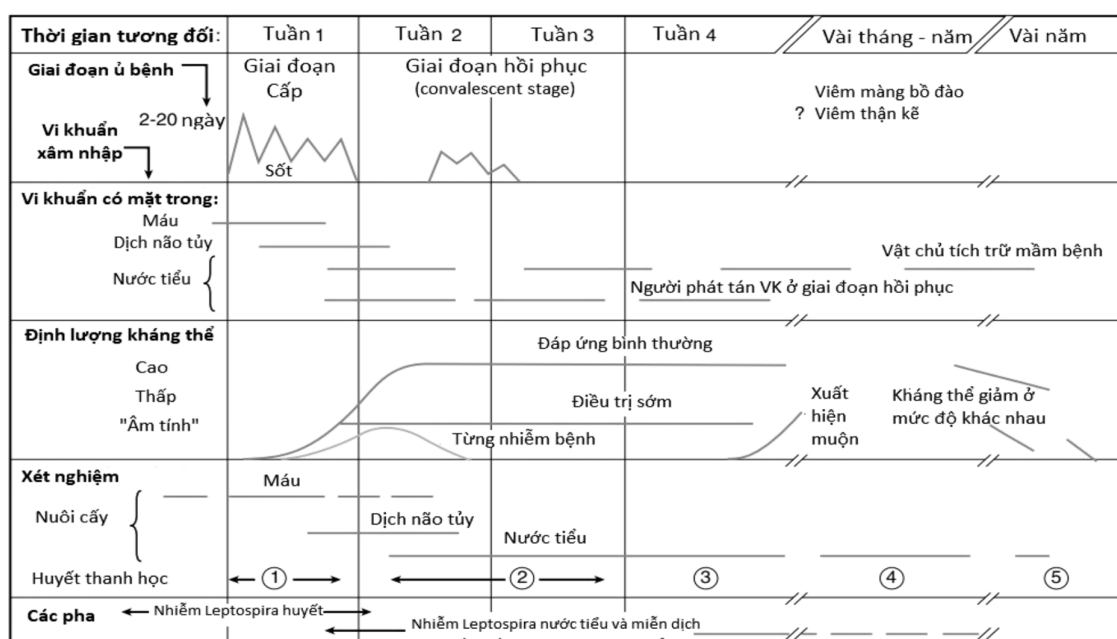
- Đường tiêu hoá: Qua thức ăn, nước uống (không đun sôi, nấu chín) bị ô nhiễm nước tiểu của chuột hoặc gia súc. Dạng cá biệt là nhiễm bệnh qua đường hô hấp do hít phải các giọt nước nhiễm khuẩn ở dạng khí dung [5, 119].

1.1.4 Diễn biến lâm sàng

Diễn biến lâm sàng của nhiễm xoắn khuẩn vàng da rất đa dạng. Hầu hết các ca bệnh diễn biến nhẹ và tự khỏi hoặc không có biểu hiện lâm sàng. Trong khi đó nhiều trường hợp diễn biến nặng có nguy cơ tử vong khi xuất hiện suy thận, suy gan và viêm phổi có chảy máu phổi. Bệnh có biểu hiện lâm sàng hai pha, với khởi đầu là giai đoạn nhiễm khuẩn huyết kéo dài khoảng một tuần, sau đó bệnh nhân giảm sốt tạm thời khoảng 3 - 4 ngày trước khi bước vào pha miễn dịch với các triệu chứng nặng và được đặc trưng bởi sự sản xuất kháng thể và bài tiết xoắn khuẩn vào nước tiểu. Tuy nhiên, trong nhiều trường hợp nặng, việc phân biệt hai pha không dễ dàng. Thêm vào đó, nhiều bệnh nhân chỉ biểu hiện khởi phát triệu chứng của pha hai [72].

Thời gian ủ bệnh trung bình từ 2 - 20 ngày [50]. Giai đoạn nhiễm khuẩn huyết cấp tính khởi phát đột ngột với triệu chứng sốt cao từng cơn (38°C - 40°C), kèm theo đau đầu, ớn lạnh, rét run, đau cơ, sung huyết kết mạc (kết mạc

mắt đỏ nhưng không xuất tiết); đau bụng; chán ăn, buồn nôn và nôn; tiêu chảy; ho khan và viêm thanh quản [51]. Trong một số trường hợp có ban đỏ dát sẩn trên da vùng trước xương chày hai chân, xuất hiện khoảng ngày thứ 4 của bệnh và thường tồn tại không quá 24 giờ [51]. Ban trên da có thể gặp ở 58,8% bệnh nhân nhiễm xoắn khuẩn vàng da. Các triệu chứng lâm sàng đặc trưng nhất bao gồm sung huyết kết mạc và đau cơ, bệnh nhân thường cảm nhận rõ nhất ở bắp chân và thắt lưng [13].



① ② Hai mẫu bệnh phẩm dùng để xét nghiệm huyết thanh được lấy trong pha cấp

③ Bệnh phẩm được lấy trong pha hồi phục có thể giúp phát hiện trường hợp đáp ứng miễn dịch muộn

④ ⑤ Các bệnh phẩm theo dõi, có thể cung cấp các thông tin dịch tễ

Sơ đồ 1. 2. Đặc điểm hai pha của nhiễm Leptospira và các xét nghiệm liên quan theo từng giai đoạn bệnh [50]

Pha miễn dịch thường kéo dài từ 4 đến 30 ngày. Xoắn khuẩn biến mất khỏi máu và dịch não tủy cùng thời điểm xuất hiện kháng thể IgM (1). Vi khuẩn có thể được tìm thấy ở hầu hết các mô và cơ quan, cũng như trong nước tiểu trong vài tuần, tùy thuộc vào mức độ nặng của bệnh. Ngoài các triệu chứng của pha cấp như mô tả, pha miễn dịch có thể được đặc trưng bởi bất kỳ hoặc tất

cả các dấu hiệu và triệu chứng sau: vàng da, suy thận, rối loạn nhịp tim, triệu chứng của phổi, viêm màng não vô trùng, sung huyết kết mạc có thể kèm theo xuất huyết, sợ ánh sáng, đau mắt, đau cơ, hạch to, và gan lách to. Đau bụng thường ít gặp và có thể là chỉ điểm của viêm tụy (1, 2, 3).

Dạng đặc biệt nhất của tình trạng bệnh nặng có thể tiến triển sau pha cấp là Hội chứng Weil, đặc trưng bởi tình trạng hết sốt đột ngột và xuất hiện các tổn thương gan, thận, phổi do viêm mao mạch (1, 3). Đặc điểm này được Weil mô tả lần đầu năm 1886. Những trường hợp nặng hơn có thể tiến triển trực tiếp từ pha cấp thành bệnh lý tối cấp mà không có giai đoạn ngắn thuyên giảm triệu chứng đặc trưng. Bệnh nhân sốt hơn 40°C và nhanh chóng xuất hiện suy gan, suy thận cấp, viêm phổi xuất huyết, rối loạn nhịp tim và suy tuần hoàn (2).

1.2. Dịch tễ học bệnh xoắn khuẩn vàng da

1.2.1. Trên thế giới

Số liệu về tỷ lệ mắc xoắn khuẩn vàng da trên người trên thế giới hiện nay chưa được thống kê đầy đủ do hạn chế về hệ thống giám sát bệnh này ở các quốc gia trên toàn thế giới [36]. Một trong những khó khăn để xác định tỷ lệ nhiễm đó là việc phân biệt dấu hiệu lâm sàng bệnh nhân nhiễm xoắn khuẩn vàng da với những bệnh khác như sốt vàng, sốt xuất huyết Dengue, viêm gan, đồng thời thiếu các kỹ thuật chẩn đoán đặc hiệu trong phòng thí nghiệm ở các nước đang phát triển [124]. Số liệu về tỷ lệ mắc xoắn khuẩn vàng da thường được tổng hợp dựa trên các nghiên cứu đơn lẻ và sử dụng các mô hình toán học để ước tính tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong [36].

Nghiên cứu phân tích gộp gần đây kết quả của 80 nghiên cứu từ 34 quốc gia trên thế giới ước tính hàng năm có 1,03 triệu người bệnh (95%CI: 434.000 – 1.750.000) và 58.900 ca tử vong (95%CI: 23.800 – 95.900) do bệnh xoắn khuẩn vàng da trên toàn thế giới [36]. Tỷ lệ mắc bệnh xoắn khuẩn vàng da trên

toàn thế giới là 14,77 (95%CI: 4,38 – 25,03) trên 100.000 dân và tỷ lệ tử vong là 0,84 (95%CI: 0,34 1,37) trên 100.000 dân [36].

Bảng 1.1: Ước tính số mắc và số tử vong hàng năm do bệnh xoắn khuẩn vàng da trên toàn thế giới

Khu vực	Số mắc (95%CI)	Số tử vong (95%CI)
Toàn thế giới	1.030.000 (434.000–1.750.000)	58.900 (23.800–95.900)
Châu Á Thái Bình Dương	14.800 (5.300–25.100)	700 (300–1.100)
Trung Á	4.400 (1.600–7.300)	200 (100–400)
Đông Á	142.000 (49.400–252.000)	6.900 (2.600–12.200)
Nam Á	289.000 (99.800–519.000)	16.500 (6.500–27.600)
Đông Nam Á	266.000 (97.500–477.000)	14.200 (5.600–24.000)
Úc	2.400 (700–4.200)	100 (0–200)
Caribbean	22.300 (6.700–34.700)	1.300 (500–1.900)
Trung Âu	4.800 (1.500–8.200)	200 (100–400)
Đông Âu	2.900 (1.100–5.500)	200 (100–300)
Tây Âu	16.300 (6.100–27.100)	800 (300–1.200)
Andean (Mỹ Latinh)	11.700 (4.200–21.200)	500 (200–900)
Trung Mỹ Latinh	36.000 (12.300–62.400)	1.600 (600–2.600)
Nam Mỹ Latinh	2.400 (900–4.100)	100 (0–200)
Khu vực nhiệt đới Mỹ Latinh	27.300 (9.000–53.200)	1.300 (500–2.600)
Bắc Phi	33.300 (11.800–53.800)	1.600 (600–2.500)
Các nước thu nhập cao Bắc Mỹ	12.800 (3.600–22.900)	600 (200–1.100)
Châu Đại dương	16.700 (4.500–30.200)	1.100 (400–1.900)
Trung tiểu Sahara châu Phi	13.100 (4.400–22.900)	1.300 (500–2.200)
Đông tiểu Sahara châu Phi	91.100 (33.000–154.000)	6.700 (2.800–11.100)
Nam tiểu Sahara châu Phi	2.400 (900–4.100)	200 (100–400)
Tây tiểu Sahara châu Phi	32.000 (12.000–53.500)	2.800 (1.200–4.500)

Nguồn: Global Morbidity and Mortality of Leptospirosis: A Systematic Review [36]

Tổ chức Y tế thế giới ước tính tỷ lệ hiện nhiễm bệnh xoắn khuẩn vàng da có xu hướng mắc cao hơn ở người trưởng thành, nam giới có tỷ lệ mắc cao hơn nữ giới [123]. Nghiên cứu ước tính gánh nặng toàn cầu của bệnh xoắn khuẩn vàng da cũng cho thấy tỷ lệ nhiễm xoắn khuẩn vàng da ở nam giới cao hơn ở nữ giới ở tất cả các nhóm tuổi. Ở nam giới, nhóm tuổi có tỷ lệ mắc bệnh xoắn khuẩn cao nhất là 20-29 tuổi (35,27/100.000 dân) và 30-39 tuổi (31,65/100.000 dân), nhóm tuổi có tỷ lệ mắc thấp nhất là nhóm trẻ em từ 0-9 tuổi (6,76/100.000 dân) và nhóm người cao tuổi (≥ 70 tuổi) là 9,97/100.000 dân. Trong khi đó không có nhiều khác biệt về tỷ lệ mắc bệnh xoắn khuẩn vàng da ở nữ giới. Tỷ lệ mắc bệnh ở các nhóm tuổi ở nữ giới từ 20-69 tuổi dao động từ 7,89-9,56/100.000 dân. Tương tự như ở nam giới, nhóm trẻ em 0-9 tuổi và người cao tuổi (≥ 70 tuổi) có tỷ lệ mắc thấp nhất, dưới 5/100.000 dân (Bảng 1.2).

Bảng 1.2: Ước tính tỷ lệ mắc bệnh xoắn khuẩn vàng da theo nhóm tuổi và giới (/100.000 dân)

Nhóm tuổi	Nam		Nữ	
	Tỷ lệ (95%CI)	Số người bệnh (95%CI)	Tỷ lệ mắc (95%CI)	Số người bệnh (95%CI)
0 – 9	6,76 (2,68 – 13,03)	44.100 (17 500 – 85 000)	1,06 (0,41 – 1,97)	6.400 (2.500 – 12.000)
10 – 19	24,73 (9,62 – 44,90)	155.000 (60.500 – 282.000)	5,05 (1,82 – 8,95)	29.700 (10.700 – 52.700)
20 – 29	35,27	211.000	8,52	48.700

Nhóm tuổi	Nam		Nữ	
	Tỷ lệ (95%CI)	Số người bệnh (95%CI)	Tỷ lệ mắc (95%CI)	Số người bệnh (95%CI)
	(13,79 – 63,89)	(82.400 – 382.000)	(3,36 – 15,41)	(19.200 – 88.000)
30 – 39	31,65 (11,93 – 59,71)	160.000 (60.300 – 302.000)	9,56 (3,72 – 17,36)	46.900 (18.200 – 85.200)
40 – 49	25,93 (10,13 – 47,41)	114.000 (44.300 – 208.000)	7,89 (3,06 – 14,67)	34.100 (13.200 – 63.400)
50 – 59	23,56 (8,69 – 43,96)	77.300 (28.500 – 144.000)	8,13 (3,15 – 14,58)	27.100 (10.500 – 48.700)
60 – 69	18,19 (6,59 – 32,43)	36.200 (13.100 – 64.500)	8,08 (3,02 – 14,72)	17.300 (6460 – 31 500)
≥ 70	9,97 (3,88 – 18,68)	14.800 (5.800 – 27.800)	4,49 (1,67 – 8,29)	9.000 (3.400 – 16.700)

Nguồn: Global Morbidity and Mortality of Leptospirosis: A Systematic Review [36]

Khu vực Châu Á – Thái Bình Dương

Xoắn khuẩn vàng da là bệnh lưu hành ở hầu hết các quốc gia trong khu vực Châu Á – Thái Bình Dương, tuy nhiên tỷ lệ mắc xoắn khuẩn vàng da ở khu vực này chưa được thống kê đầy đủ [115]. Các nghiên cứu cho thấy, trong khu

vực Châu Á – Thái Bình Dương, khu vực Đông Nam Á và Châu Đại Dương có tỷ lệ mắc xoắn khuẩn vàng da là cao nhất [71].

Khu vực Đông Nam Á có dân số trên 1,7 tỉ và lực lượng lao động khoảng 774 triệu người với hơn 447 triệu người làm nông nghiệp. Các đợt bùng phát theo mùa vụ đã được ghi nhận ở miền bắc Thái Lan và bang Gujurat của Ấn Độ do mưa lớn. Sự bùng phát bệnh xoắn khuẩn vàng da nghiêm trọng ở Đông Nam Á được báo cáo do các cơn lũ ở Orrisa (1999), ở Jakarta (2002), Mumbai (2005) và Sri Lanka (2008). Xoắn khuẩn vàng da được biết đến là một nguyên nhân hàng đầu gây ra sốt cao không rõ nguyên nhân sau khi mùa mưa lũ và hầu hết các trường hợp này không được điều tra thêm [124].

Tại Indonesia, xoắn khuẩn vàng da có thể coi là một vấn đề sức khỏe nghiêm trọng nhưng lại bị đánh giá thấp. Sau cơn lũ ở Indonesia vào tháng 1 năm 2002, một vụ dịch xoắn khuẩn vàng da đã xảy ra, đặc biệt ở Jakarta. Giám sát huyết thanh học được thực hiện trên động vật như mèo, chó và gia súc sống trong khu vực hồ chứa nước bị nhiễm xoắn khuẩn vàng da trong suốt năm 2002 cho thấy tỷ lệ huyết thanh dương tính cao trên các động vật này. Số trường hợp mắc bệnh ở người được báo cáo tăng lên từ năm 2006. Trong năm 2007, đã có 667 trường hợp mắc bệnh ở người, trong đó có 93,0% đã được xét nghiệm khẳng định và tỷ lệ tử vong là 8,0% [53]. Nghiên cứu gần đây cho thấy trong số 1464 mẫu bệnh phẩm thu thập trong giai đoạn năm 2013 đến năm 2016, 45 trường hợp được khẳng định nhiễm xoắn khuẩn vàng da (3,1%), và 6 trường hợp (0,4%) nghi ngờ [48].

Xoắn khuẩn vàng da cũng là một vấn đề sức khỏe tại Thái Lan, với sự gia tăng đáng kể tỷ lệ mắc xoắn khuẩn vàng da được báo cáo kể từ năm 1996. Số liệu từ các báo cáo ca bệnh đã cho thấy sự gia tăng đáng kể các trường hợp bệnh xoắn khuẩn vàng da trong giai đoạn 1995 và 2003, với mức đỉnh điểm

vào năm 2000. [112]. Báo cáo cho thấy trong giai đoạn 2021-2018 có 20.459 ca mắc xoắn khuẩn vàng da ở quốc gia này. Tỷ lệ mắc mới dao động từ 6,43/100.000 năm 2012 tới 3,1/100.000 người. Các nghiên cứu cũng cho thấy so với các tháng trong năm, tỷ lệ mắc mới cao hơn ở các 6 và tháng 11 và cao nhất ở tháng 10 hàng năm [126].

Xoắn khuẩn vàng da là một trong những bệnh nằm trong hệ thống giám sát bệnh của Sri Lanka. Đây là loại bệnh lưu hành ở nhiều nơi của Sri Lanka xảy ra trong suốt cả năm và đặc biệt phổ biến ở các vùng nông thôn. Tại các vùng lưu hành dịch, chủ yếu người dân sống bằng nghề trồng lúa và tỷ lệ bệnh cao nhất có liên quan đến vụ mùa thu hoạch lúa. Phần lớn bệnh nhân (59,0%) bị phơi nhiễm khi làm việc trên cánh đồng lúa, cho thấy bệnh có liên quan đến yếu tố nghề nghiệp. Hầu hết các trường hợp đều thuộc nhóm tuổi 20-44 (60,8%) thuộc nhóm tuổi lao động. Tỷ lệ nam và nữ là 9:1 cho thấy khả năng nguy cơ mắc bệnh ở nam giới cao hơn do nam giới tham gia canh tác ngoài trời nhiều hơn nữ giới. Tỷ lệ tử vong của bệnh dưới 4,0%. Giám sát trọng điểm xoắn khuẩn vàng da được thực hiện bắt đầu vào năm 2004 nhằm tăng cường các chiến lược phòng ngừa và kiểm soát ở các khu vực bị ảnh hưởng. Số trường hợp mắc bệnh tăng lên dần dần với 167 trường hợp trong năm 1991 đến khoảng 2.198 trường hợp trong năm 2007, tiếp theo là tăng 7.000 trường hợp trong năm 2008. Dựa trên báo cáo các trường hợp nghi ngờ, tỷ lệ mắc bệnh xoắn khuẩn vàng da ở Sri Lanka 2008 là 35,7 trên 100.000 dân. Một vụ dịch lớn được báo cáo trong năm 2007-2008. Mưa lớn đã tạo nên trận lũ với diện tích ảnh hưởng lớn. Ngoài ra, cuộc điều tra dịch đã chỉ ra một yếu tố nguy cơ là việc tái sử dụng đất bị bỏ hoang để trồng lúa và khuyến nghị mới của Bộ Nông nghiệp về việc sử dụng rơm rạ làm phân bón. Điều đáng lưu ý là rơm rạ được cho là nơi sinh sống, làm tổ của loài gặm nhấm như chuột. Khi rải rác rơm rạ vào ruộng lúa, cũng có thể làm lây lan xoắn khuẩn vàng da [124].

Tại Philippin, bệnh xoắn khuẩn vàng da là vấn đề y tế công cộng lớn ở quốc gia này. Hệ thống vệ sinh kém cùng với sự gia tăng các khu ổ chuột kèm theo mưa bão thường xuyên và ngập lụt đã làm gia tăng nguy cơ nhiễm xoắn khuẩn vàng da [115]. Điều tra huyết thanh từ năm 1998 đến năm 2001 cho thấy, 70% số ca nghi ngờ nhiễm (1200 bệnh nhân), có kháng thể xoắn khuẩn vàng da. Báo cáo của Bộ Y tế Philippin cho biết trong 7 tháng đầu năm 2018 có 1.030 ca bệnh và 93 ca tử vong do xoắn khuẩn vàng da tại thành phố Manila [91]. Báo cáo cũng cho thấy, chỉ trong vòng 4 tháng đầu năm 2019, Philippin đã ghi nhận 406 người bệnh và 47 trường hợp tử vong do xoắn khuẩn vàng da [42].

Tuy nhiên, số liệu chính thức theo hệ thống giám sát ở từng quốc gia về tỷ lệ mắc xoắn khuẩn vàng da trên người vẫn còn rất hạn chế vì nhiều lý do, trong đó có khó khăn trong việc phân biệt dấu hiệu lâm sàng với những bệnh khác như sốt vàng, sốt xuất huyết Dengue, viêm gan và việc thiếu các kỹ thuật chẩn đoán đặc hiệu trong phòng thí nghiệm ở các nước đang phát triển [124].

Tỷ lệ mắc xoắn khuẩn vàng da ở khu vực Châu Á – Thái Bình Dương đã được tổng hợp trong bảng dưới đây.

Bảng 1.3: Tình hình mắc xoắn khuẩn vàng da tại Châu Á Thái Bình Dương năm 2009

Tỷ lệ mắc hàng năm trên 100.000 dân	Quốc gia/khu vực
Cao (>10)	Bangladesh
	Campuchia
	Fijia
	French Polynesia
	Lào
	Nepal

Tỷ lệ mắc hàng năm trên 100.000 dân	Quốc gia/khu vực
	New Caledonia
	Sri Lanka
	Thái Lan
	Việt Nam
	Wallis and Futuna
Trung bình (1 - 10)	American Samoa
	Trung Quốc
	Ấn Độ
	Indonesia
	Malaysia
	New Zealand
	Palau
	Philippin
	Mông Cổ

Nguồn: Leptospirosis in the Asia Pacific region [115]

1.2.2. Tại Việt Nam

Theo Luật phòng, chống bệnh truyền nhiễm năm 2007, bệnh xoắn khuẩn vàng da là bệnh truyền nhiễm nhóm B (ICD-10 A27). Đây là bệnh truyền nhiễm nguy hiểm có khả năng lây truyền nhanh và có thể gây tử vong, nằm trong số các bệnh thuộc hệ thống giám sát bệnh truyền nhiễm. Theo quy định của Bộ Y tế tại Thông tư số 15/2016/TT-BYT, bệnh xoắn khuẩn vàng da là bệnh trong danh mục 34 bệnh nghề nghiệp được hưởng bảo hiểm xã hội [3].

Hiện nay, Việt Nam nằm trong vùng dịch tễ học lưu hành của bệnh xoắn khuẩn vàng da. Năm 2009, Victoriano và cộng sự đã tổng hợp số liệu về tỷ lệ mắc xoắn khuẩn vàng da của các quốc gia trong khu vực Châu Á Thái Bình

Dương và phân chia làm 3 nhóm có tỷ lệ mắc cao, trung bình và thấp. Việt Nam được đánh giá là một trong những nước có tỷ lệ mắc xoắn khuẩn vàng da cao hàng năm tính trên 100.000 dân [115].

Số liệu về tình hình nhiễm xoắn khuẩn vàng da ở Việt Nam có thể được tìm thấy trong các niên giám thống kê bệnh truyền nhiễm hàng năm và ở một số nghiên cứu tại cộng đồng hoặc tại các bệnh viện. Tuy nhiên cho tới nay số liệu về tình hình nhiễm xoắn khuẩn vàng da tại Việt Nam vẫn còn hạn chế [113].

Nghiên cứu số liệu bệnh truyền nhiễm xoắn khuẩn vàng da ở người cho thấy, giai đoạn 2002-2011 ghi nhận tổng số 369 ca và không có trường hợp tử vong [22]. Tỷ suất mắc xoắn khuẩn vàng da trung bình trong 10 năm nghiên cứu là 0,05 ca/100.000 dân. Số người bệnh xoắn khuẩn vàng da tập trung nhiều nhất tại khu vực Bắc Trung Bộ (216 ca), tiếp theo là vùng Tây Bắc (80 ca) và Tây Nguyên (29 ca). Khu vực có số mắc thấp là Nam Trung Bộ (2 ca) và Đông Nam Bộ (5 ca). Vùng Tây Nam Bộ không ghi nhận người bệnh xoắn khuẩn vàng da. Cả hai vùng Tây Bắc Bộ (Hòa Bình, Sơn La, Điện Biên, Lai Châu, Lào Cai và Yên Bái) và Bắc Trung Bộ (Thanh Hóa, Nghệ An, Hà Tĩnh, Quảng Nam, Quảng Trị và Huế) là những khu vực thường xảy ra mưa bão, lũ lụt [22].

Phân bố số người bệnh xoắn khuẩn vàng da theo tháng trong 10 năm (2002-2011) tại Việt Nam cho thấy, các trường hợp mắc xoắn khuẩn vàng da đạt mức cao vào các tháng mùa hè (tháng 5 với 55 ca, tháng 7 với 79 ca và tháng 8 với 123 ca) trong khi đó số mắc ở mức thấp vào các tháng mùa đông và mùa xuân (dao động 5-20 ca) [22]. Xu hướng này là phù hợp với đặc điểm dịch tễ học bệnh xoắn khuẩn vàng da và điều kiện khí hậu nhiệt đới ẩm ở Việt Nam. Các tháng mùa hè là thời điểm thuận lợi về nhiệt độ và độ ẩm cho sự sinh sôi và phát triển của các trung gian mang xoắn khuẩn vàng da. Bên cạnh đó,

mùa hè cũng là thời điểm mà ở hầu hết các khu vực/vùng miền sinh thái của Việt Nam thường xảy ra mưa úng và lũ lụt (đặc biệt miền Tây Bắc Bộ và Bắc Trung Bộ). Đây là môi trường thuận lợi cho xoắn khuẩn vàng da có thể sống lâu trong nước và lây truyền nhanh chóng tạo thành dịch bệnh trong cộng đồng.

Trong những năm gần đây, số liệu thống kê bệnh xoắn khuẩn có xu hướng ít thay đổi, hàng năm có rất ít ca bệnh xoắn khuẩn vàng da được ghi nhận ở nước ta. Thống kê cho thấy năm 2014 cả nước chỉ có 26 ca [2], năm 2017 chỉ có 17 ca nhiễm xoắn khuẩn vàng da được báo cáo [4].

Các nghiên cứu xoắn khuẩn vàng da trên người ở cộng đồng

Ở nước ta, đã có một số nghiên cứu về xoắn khuẩn vàng da đã được triển khai ở một số tỉnh trong cả nước [6, 7, 9, 12, 18]. Tuy nhiên, đây là các nghiên cứu với cỡ mẫu nhỏ tại một huyện, xã. Các nghiên cứu đa phần tập trung vào nghiên cứu phát hiện kháng thể xoắn khuẩn vàng da trong cộng đồng [6, 18, 111], còn ít nghiên cứu xác định tỷ lệ nhiễm xoắn khuẩn vàng da ở cộng đồng [9, 21]. Các nghiên cứu ở cộng đồng cho thấy tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có kháng thể xoắn khuẩn vàng da là rất khác nhau ở từng nghiên cứu, dao động từ trên 80% [6] ở Thanh Hóa đến 12,8% ở học sinh Bình Thuận [110]. Nghiên cứu ở của tác giả Công Ngọc Long (2013) [12] và Hoàng Thị Thu Hà (2004) [6] với cùng địa điểm tại Thanh Hóa cho thấy sau 10 năm tỷ lệ người trưởng thành khỏe mạnh có kháng thể xoắn khuẩn vàng da đã giảm đáng kể, từ 74,4% năm 2003 xuống 42,9% năm 2013 (huyện Yên Định) và từ 82,3% năm 2003 xuống 57,1% năm 2013 (huyện Như Thanh). Cho tới nay đây là nghiên cứu duy nhất xác định tỷ lệ kháng thể xoắn khuẩn vàng da ở nước ta tại các thời điểm khác nhau trên cùng một địa điểm nghiên cứu. Kết quả cho thấy tỷ lệ kháng thể xoắn khuẩn vàng da ở cộng đồng đã có xu hướng giảm trong những năm gần đây.

Nghiên cứu tỷ lệ hiện nhiễm xoắn khuẩn vàng da tại cộng đồng sử dụng phương pháp xét nghiệm MAT được tìm thấy ở 3 nghiên cứu. Kết quả cho thấy tỷ lệ hiện nhiễm xoắn khuẩn vàng da khá phổ biến ở người khỏe mạnh và những đối tượng có nguy cơ như chăn nuôi, giết mổ hoặc chăn nuôi lợn, dao động từ 7,8% [21] đến 18,% [114]. Cao Thị Bảo Vân và cs tiến hành xét nghiệm MAT 1400 mẫu huyết thanh ở người khỏe mạnh tại Tiền Giang năm 1995 cho thấy có tới 18,8% đối tượng nghiên cứu hiện nhiễm xoắn khuẩn này [114] (Bảng 1.4).

Bảng 1.4: Các nghiên cứu về xoắn khuẩn vàng da tại cộng đồng ở Việt Nam

Nghiên cứu	Năm	Địa điểm	Cỡ mẫu	Xét nghiệm	Đối tượng	Tỷ lệ (%) kháng thể
Ngũ Duy Nghĩa. (2017) [18]	2015	Hà Nội	200	ELISA (IgG)	Người khỏe mạnh 15-60 tuổi	24,0
Công Ngọc Long (2013) [12]	2013	Yên Định – Thanh Hóa	300	ELISA (IgG)	Người trưởng thành 18-60 tuổi	42,9
		Như Thanh – Thanh Hóa				57,1
Khoa T. D. Thái (2008) [111]	2005	Bình Thuận	211	ELISA (IgG)	Học sinh lớp 7 đến lớp 12 có kết quả xét nghiệm không có kháng thể Xoắn khuẩn vàng da (IgG-) 2 năm trước	10,4
Hoàng Thị Thu Hà (2004) [6]	2003-2004	Yên Định – Thanh Hóa	300	ELISA (IgG)	Người trưởng thành 18-61 tuổi	74,4
		Như Thanh – Thanh Hóa				82,3

Nghiên cứu	Năm	Địa điểm	Cỡ mẫu	Xét nghiệm	Đối tượng	Tỷ lệ (%) kháng thể
Khoa T. D. Thái (2006) [110]	2003	Bình Thuận	961	ELISA (IgG)	Học sinh 7 đến 14 tuổi	12,8
Cao Thị Bảo Vân. (2017) [21]	2013	Tiền Giang	206	MAT	Hộ chăn nuôi lợn	7,8
		Bình Phước	214			19,6
Cao Thị Bảo Vân (1998) [114]	1995	Tiền Giang	1400	MAT	Người khỏe mạnh 15-60 tuổi	18,8

Các nghiên cứu tình hình nhiễm xoắn khuẩn vàng da tại bệnh viện

Tại Việt Nam còn ít nghiên cứu ghi nhận tình hình nhiễm xoắn khuẩn vàng da trên bệnh nhân tại các bệnh viện. Năm 2014, Hoàng Thị Thu Hà và cộng sự tiến hành nghiên cứu trên 285 bệnh nhân sốt không rõ nguyên nhân từ 18-70 tuổi tại bệnh viện Quân đội 103 cho thấy có đến 21,1% bệnh nhân có kháng thể IgM xoắn khuẩn vàng da [7]. Một nghiên cứu khác tiến hành ở Bình Thuận năm 2001 ở bệnh nhân sốt không rõ nguyên nhân cũng cho thấy có tới 40% bệnh nhân có kết quả IgM(+) [117].

Một số nghiên cứu khác sử dụng phương pháp xét nghiệm MAT để xác định tình trạng hiện nhiễm xoắn khuẩn vàng da và sự lưu hành các chủng xoắn khuẩn vàng da trên bệnh nhân nghi ngờ nhiễm hoặc sốt không rõ nguyên nhân tại một số bệnh viện cho thấy tỷ lệ hiện nhiễm xoắn khuẩn vàng da được xác định ở 2,0% đến 8,0% đối tượng nghiên cứu [65].

So sánh kết quả giữa các nghiên cứu tại cộng đồng/bệnh viện với thống kê bệnh truyền nhiễm hàng năm, có thể thấy số liệu ca bệnh xoắn khuẩn vàng da từ các niên giám thống kê hàng năm là chưa đầy đủ, thấp hơn nhiều con số

thực nhiễm. Có thể do tính chất phức tạp và các triệu chứng tương đồng với một số bệnh khác, do đó việc định hướng chẩn đoán bệnh nhân nhiễm xoắn khuẩn vàng da tại các cơ sở y tế bị sao nhãng. Bên cạnh đó kỹ thuật xét nghiệm phức tạp, thiếu hóa chất, sinh phẩm và năng lực thực hiện xét nghiệm chẩn đoán xoắn khuẩn đã ảnh hưởng đến việc xét nghiệm chẩn đoán bệnh xoắn khuẩn vàng da tại các cơ sở y tế.

1.3. Các phương pháp xét nghiệm xoắn khuẩn

Các kỹ thuật xét nghiệm chẩn đoán xoắn khuẩn vàng da theo hướng dẫn của Bộ Y tế hiện nay bao gồm [13]:

1.3.1 Soi trực tiếp

Lấy máu làm phiến đồ soi tươi trên kính hiển vi nền đen [13].

Ưu điểm:

- Kính hiển vi trường tối đặc biệt hữu ích để quan sát các xoắn khuẩn vàng da trong nuôi cấy, đặc biệt khi chúng có mặt với số lượng lớn và để quan sát sự ngưng kết trong MAT.

Nhược điểm:

- Kính hiển vi trường tối đòi hỏi kỹ thuật. Nhận biết xoắn khuẩn vàng da là khó khăn, đặc biệt khi chỉ có số lượng nhỏ. Các vật phẩm, như sợi fibrin trong máu, dễ bị nhầm với xoắn khuẩn vàng da.

- Chẩn đoán dương tính sai thường xảy ra. Do đó, kính hiển vi trường tối chỉ hữu ích với những người có kinh nghiệm quan trọng trong việc quan sát các xoắn khuẩn vàng da. Cả chẩn đoán dương tính giả và âm tính giả đều quá dễ dàng. Các kết quả của kính hiển vi trường tối của vật liệu lâm sàng phải luôn được xác nhận bằng các xét nghiệm khác.

1.3.2 Nuôi cấy

Xoắn khuẩn vàng da có trong máu những ngày đầu của bệnh. Sau 5 – 6 ngày thì ít hơn, sau 7 – 8 ngày rất hiếm thấy. Ở dịch não tủy và nước tiểu thường thấy xoắn khuẩn vàng da ở đầu tuần lễ thứ hai [13].

- Phân lập từ máu (những ngày đầu của bệnh)
- Phân lập từ nước tiểu (sau 10 ngày sau khởi bệnh)
- Phân lập từ dịch não tủy (5-10 ngày sau khởi bệnh)

Ưu điểm:

- Xác định chính xác sự nhiễm trùng
- Là phương pháp hữu hiệu cho việc chẩn đoán hồi cứu khi bệnh nhân tử vong ngay sau khi xuất hiện triệu chứng và trước khi có thể phát hiện ra kháng thể.
- Phân lập được chủng vi khuẩn, sử dụng cho mục đích nghiên cứu dịch tễ học phân tử góp phần giám sát bệnh tại địa phương, xác định các mô hình mới của bệnh trình bày, đánh giá hiệu quả của các biện pháp can thiệp... hoặc nghiên cứu sản xuất sinh phẩm chẩn đoán.

Nhược điểm

- Không thể chẩn đoán nhanh và sớm
- Độ nhạy thấp, khả năng nuôi cấy thành công không cao.
- Có thể gây nhiễm cho người làm thí nghiệm
- Bị ảnh hưởng bởi chất lượng mẫu: bệnh nhân đã điều trị kháng sinh hoặc mẫu bị nhiễm.

1.3.3. Phương pháp xét nghiệm bằng phản ứng vi ngưng kết (MAT)

+ Phản ứng ngưng kết tan (Martin Petit), xét nghiệm ngưng kết vi lượng trên kính hiển vi (MAT). Để xác định được tỷ lệ nhiễm Xoắn khuẩn vàng da và các tít huyết thanh lưu hành ở người và động vật, MAT được xem là “chuẩn vàng”

trong chẩn đoán huyết thanh học. Một cách tóm tắt, MAT thực hiện theo nguyên lý: Kháng thể ngưng kết trong mẫu huyết thanh được xác định bởi sự pha trộn mẫu huyết thanh với vi khuẩn xoắn khuẩn vàng da sống hoặc chết (do formalin hay nhiệt). Đám ngưng kết được quan sát dưới kính hiển vi nền đen. Kết quả dương tính nếu tỷ lệ ngưng kết $\geq 50\%$. Tuy nhiên, MAT chỉ có thể thực hiện tại các phòng thí nghiệm tuyến trung ương hoặc phụ thuộc vào mục đích nghiên cứu do luôn phải lưu trữ bộ chủng giống gồm 25 chủng khác nhau [13].

Ưu điểm:

- Tính đặc hiệu cao, được coi là phương pháp chuẩn vàng.

Nhược điểm:

- Phòng thí nghiệm phải đủ điều kiện nuôi cấy các chủng vi khuẩn chuẩn để thực hiện phản ứng ngưng kết.
- MAT không phát hiện được các kháng thể khi chúng gây bệnh không nằm trong nhóm chủng được dùng cho MAT hoặc chỉ phát hiện một hiệu giá thấp. Việc phát hiện không có hiệu giá hoặc hiệu giá thấp trong MAT không loại trừ mắc bệnh xoắn khuẩn vàng da trong những trường hợp này.
- MAT có thể gây ra các phản ứng chéo giữa các nhóm huyết thanh giống nhau ví dụ: sự nhiễm trùng bởi *L. balcanica* và *L. medanensis* có thể tạo ra những phản ứng *L. hardjo* dương tính giả.
- Không bao giờ có thể chắc chắn rằng các chủng xoắn khuẩn vàng da chuẩn là đầy đủ vì có các chủng xoắn khuẩn vàng da mới, chưa xác định có thể gây bệnh. Vì lý do này, nên thực hiện xét nghiệm ELISA để sàng lọc trước.
- MAT không thể được chuẩn hóa bởi vì các chủng xoắn khuẩn vàng da sống được sử dụng làm kháng nguyên. Vì kết quả xét nghiệm có thể thay đổi do nồng độ vi khuẩn trong môi trường nuôi cấy khác nhau từ ngày này sang ngày khác. Mức độ tiêu chuẩn hóa có thể đạt được bằng cách sử dụng các xoắn khuẩn vàng

da cùng một đợt làm kháng nguyên. Tuy nhiên việc nuôi chủng, bảo tồn kháng nguyên chỉ sau một vài tuần.

- Cần lượng mẫu huyết thanh nhiều hơn ELISA và lấy mẫu 2 lần trên một bệnh nhân.
- Mất nhiều thời gian, phụ thuộc vào kinh nghiệm của cán bộ xét nghiệm và khả năng lây nhiễm cho cán bộ y tế cao.

1.3.4. Phương pháp miễn dịch hấp phụ gắn men (ELISA)

Để phát hiện kháng thể kháng xoắn khuẩn vàng da, ELISA là phương pháp được sử dụng phổ biến nhất do đơn giản, rẻ tiền, thích hợp cho một nghiên cứu dịch tễ học trong một quần thể rộng lớn. Kỹ thuật này có độ nhạy và đặc hiệu cao. Mặt khác, ELISA còn được coi như công cụ cơ bản cho việc đánh giá dịch tễ học của nhiễm trùng do xoắn khuẩn vàng da trong cộng đồng [13].

Các phản ứng kháng nguyên và kháng thể có thể được đánh giá bằng các phương pháp miễn dịch học để phát hiện kháng nguyên hoặc kháng thể và đo mức độ của chúng. Kỹ thuật ELISA giúp xác định kháng thể kháng xoắn khuẩn vàng da, là xét nghiệm đơn giản nhất cho biết đối tượng đã bị nhiễm xoắn khuẩn vàng da chưa. ELISA dựa trên cơ sở liên kết đồng hoá trị của phức hợp enzyme và kháng thể mà trong mỗi liên kết này là sự xúc tác và các hoạt tính miễn dịch luôn được duy trì. Kháng thể gắn với kháng nguyên được trình diện và phức hợp này được đo bởi sự chuyển màu của cơ chất.

Ưu điểm:

- ELISA có thể phát hiện kháng thể IgM trong giai đoạn đầu của bệnh để xác định sự nhiễm trùng hiện tại hoặc gần đây. Trong trường hợp không phát hiện được kháng thể hoặc có hiệu giá kháng thể thấp, mẫu huyết thanh thứ hai cần được lấy để kiểm tra sự tăng hiệu giá kháng thể.

- Chỉ sử dụng một kháng nguyên duy nhất, cụ thể là kháng nguyên đặc hiệu có mặt ở cả các xoắn khuẩn vàng da gây bệnh và không gây bệnh.
- Không cần phải nuôi cấy vi khuẩn xoắn khuẩn vàng da trong phòng thí nghiệm để cung cấp kháng nguyên nếu sử dụng các bộ sinh phẩm thương mại.

Nhược điểm:

- ELISA có độ đặc hiệu thấp hơn MAT và phản ứng chéo khi bệnh nhân có các bệnh khác. Do đó, kết quả ELISA thường phải được khẳng định lại bằng MAT.
- ELISA sử dụng một kháng nguyên đặc hiệu nên kết quả xét nghiệm ELISA không xác định được các serovar gây bệnh. Do vậy ELISA chỉ có thể dùng cho mục đích chẩn đoán sàng lọc, cho dù dương tính hay âm tính, cần được xác nhận bằng các xét nghiệm khác và tốt nhất là bằng MAT.

1.3.5. Phương pháp phản ứng chuỗi Polymerase (PCR)

Phương pháp PCR là công cụ góp phần hữu hiệu trong việc chẩn đoán xác định xoắn khuẩn vàng da và mối liên quan về bệnh giữa động vật – người – môi trường. Nói một cách khác, hiện nay, các phương pháp sinh học phân tử ngày càng được sử dụng rộng rãi trong các phòng thí nghiệm cho mục đích chẩn đoán, nghiên cứu ở mức độ dịch tễ học phân tử [13].

Ưu điểm:

- PCR có thể nhanh chóng xác nhận chẩn đoán trong giai đoạn đầu của bệnh, khi vi khuẩn có thể có mặt và trước khi hiệu giá kháng thể ở mức phát hiện được.

Nhược điểm:

- PCR đòi hỏi thiết bị đặc biệt và không gian phòng thí nghiệm chuyên dụng, và nhân viên có tay nghề cao.

– Nó có thể cho kết quả dương tính giả khi có lượng DNA ngoại lai nhỏ làm nhiễm bản khu vực làm việc. Nó cũng có thể cho kết quả âm tính giả vì các chất ức chế. Tính hợp lệ của dữ liệu PCR phụ thuộc chủ yếu vào các kiểm soát chất lượng có trong xét nghiệm.

1.4. Các yếu tố nguy cơ của bệnh xoắn khuẩn vàng da

Sự xuất hiện của bệnh xoắn khuẩn vàng da có liên quan mật thiết đến chuỗi nhiễm trùng và liên kết trong chuỗi nhiễm trùng xoắn khuẩn vàng da có liên quan đến nhiều yếu tố. Đây là bệnh lây truyền từ động vật sang người do xoắn khuẩn, bệnh có tính chất nghề nghiệp và bị ảnh hưởng bởi điều kiện sống, môi trường làm việc cũng như một số hành vi cá nhân trong đời sống hàng ngày [5]. Các yếu tố nguy cơ của bệnh xoắn khuẩn vàng da có thể được chia thành 3 nhóm chính bao gồm: các yếu tố môi trường; các yếu tố liên quan tới động vật; và các yếu tố liên quan đến nghề nghiệp, hành vi cá nhân [47, 106].

1.4.1. Các yếu tố liên quan đến môi trường

Các nghiên cứu cho thấy nước tù đọng, lũ lụt, điều kiện thoát nước kém và điều kiện vệ sinh kém là các yếu tố môi trường có liên quan đáng kể với bệnh xoắn khuẩn vàng da [81, 97]. Một nghiên cứu bệnh – chứng tại Ấn Độ công bố năm 2008 ở thành phố Surat sau khi bị lũ lụt, ca bệnh và ca chứng được ghép cặp theo tuổi và giới [26]. Kết quả mô hình hồi quy logistic đa biến cho thấy có 4 yếu tố nguy cơ lây nhiễm xoắn khuẩn vàng da, bao gồm tiếp xúc vết thương với nước lũ (OR=6,69, 95%CI: 3,05 – 14,64), đi chân đất (OR=4,95, 95%CI: 2.22-11.06), thấy chuột trong nhà (OR = 4.95, 95%CI: 1,53-16,05) và dọn vệ sinh sau lũ trên 4 ngày (OR = 2,64, 95%CI: 1,18-5,89).

Mối liên quan giữa tình trạng lũ lụt và tình trạng nhiễm xoắn khuẩn vàng da đã được phân tích trong nhiều nghiên cứu. Nghiên cứu phân tích gộp 18

nghiên cứu cho thấy sự tiếp xúc với lũ lụt là một yếu tố quan trọng cho sự xuất hiện của bệnh xoắn khuẩn vàng da (OR: 2,19, 95%CI: 1,48-3,24). Phân tích sâu hơn cho thấy mối liên quan trong các nghiên cứu bệnh chứng (OR: 4,01, 95%CI: 1,26-12,72) là cao hơn so với các thiết kế nghiên cứu khác (OR: 1,77, 95%CI: 1,18-2,56). Bên cạnh đó các yếu tố bao gồm là nam giới, tiếp xúc với vật nuôi và có vết thương hở đều là các yếu tố nguy cơ quan trọng của tình trạng nhiễm Xoắn khuẩn vàng da sau lũ lụt [83].

Như vậy có nhiều yếu tố môi trường là yếu tố nguy cơ của lây nhiễm xoắn khuẩn vàng da, tuy nhiên những yếu tố quan trọng bao gồm lũ lụt trong khoảng 14 ngày trước, nước tù đọng quanh nhà, hệ thống vệ sinh kém, tình trạng vệ sinh gia đình kém [97].

1.4.2. Các yếu tố liên quan đến động vật

Nhiều loài động vật là nguồn truyền nhiễm của xoắn khuẩn vàng da. Xoắn khuẩn tồn tại và phát triển tại ống thận của các loài vật này và đào thải ra ngoài môi trường thông qua nước tiểu. Động vật gặm nhấm và động vật nuôi là những nguồn truyền nhiễm chủ yếu của bệnh xoắn khuẩn vàng da.

1.4.2.1. Động vật gặm nhấm

Các loài gặm nhấm được phát hiện đầu tiên là vật mang các chủng xoắn khuẩn vàng da và là nguồn truyền nhiễm chính cho người. Những người làm công nhân diệt động vật gặm nhấm có nguy cơ mắc bệnh cao hơn những nhóm đối tượng khác. Nghiên cứu của John Keenan và cộng sự ở phía Tây Jamaica cho thấy, tiếp xúc với loài gặm nhấm làm tăng nguy cơ mắc bệnh xoắn khuẩn vàng da (OR = 3,52; 95%CI: 1,33 – 9,36). Chuột là loài đóng vai trò chủ yếu gây nhiễm cho người trong các loài gặm nhấm [27, 71]. Nghiên cứu tại đảo Terceira cho thấy tỷ lệ chuột nhà có kháng thể lưu hành trong máu và mang xoắn khuẩn rất cao (lần lượt là 90,9% và 82,9%) [34]. Nghiên cứu thu thập dữ

liệu trong 11 năm tại Polynesia – Pháp cho thấy bệnh nhân mắc xoắn khuẩn vàng da có tiếp xúc với chuột chiếm tỷ lệ cao nhất 65,3% [30]. Nghiên cứu của Ramachandra Kamath và cộng sự báo cáo rằng việc dùng các thực phẩm bị chuột ăn cũng làm tăng nguy cơ mắc bệnh (OR = 4,29; 95%CI: 1,45 – 12,73) [58]. Quan sát thấy chuột xuất hiện trong nơi ở đã được xem là yếu tố liên quan đến bệnh xoắn khuẩn vàng da ở nhiều nghiên cứu [90]. Nghiên cứu của Sethi và cộng sự ở vùng Bắc Ấn Độ cho thấy, có 53,7% bệnh nhân mắc xoắn khuẩn vàng da đã thấy sống trong nhà có chuột [101]. Số lượng chuột trong nhà >5 được coi là yếu tố nguy cơ tiềm tàng với OR = 1,727 và 95%CI: 0,833 - 3,582 [107]. Kết quả tương tự cũng đã được ghi nhận trong nghiên cứu của Reis và cộng sự khi thấy rằng có >2 con chuột trong nhà là yếu tố liên quan (OR = 1,32; 95%CI: 1,10 – 1,58) tới mắc bệnh này [94]. Mwachui và cộng sự thực hiện một nghiên cứu phân tích tổng hợp nhằm đánh giá các yếu tố môi trường và hành vi trong việc lây truyền bệnh xoắn khuẩn vàng da [81]. Có 25 nghiên cứu đánh giá về sự phơi nhiễm với động vật gặm nhấm, hầu hết là chuột, kết quả cho thấy, động vật gặm nhấm đóng vai trò chủ yếu trong việc lây truyền bệnh (OR = 2,6). Một nghiên cứu tổng quan gần đây gồm các nghiên cứu ở Indonesia và các nước Châu Á – Thái Bình Dương đã cho thấy mối liên quan đáng kể giữa việc xuất hiện chuột trong khoảng cách gần với nơi ở của người và tình trạng mắc bệnh xoắn khuẩn vàng da ở các quốc gia này [97].

1.4.2.2. Gia súc và một số loài động vật khác

Ngoài động vật gặm nhấm, một số loài động vật khác cũng đóng vai trò quan trọng trong việc lây truyền bệnh xoắn khuẩn vàng da. Ở những vùng nông thôn, sản xuất nông nghiệp đóng vai trò chủ đạo và một số loài động vật như gia súc, lợn, chó và dê là những véc tơ truyền bệnh tiềm tàng. Chó có thể bị nhiễm trùng khi tiếp xúc với nước bị ô nhiễm hoặc nước tiểu của động vật bị nhiễm trùng và từ đó thải mầm bệnh qua nước tiểu làm tăng khả năng mắc bệnh

của người chủ [49]. Ở Yucatan các loài động vật như chó, gia súc và lợn được ghi nhận là những vật chủ chính [33]. Lau và cộng sự nghiên cứu nhằm xác định các yếu tố liên quan đến nhiễm xoắn khuẩn vàng da ở Fiji thấy mật độ gia súc và lợn ở trong cộng đồng cao (tính cho 1 gia súc/km²) là các yếu tố nguy cơ của nhiễm bệnh xoắn khuẩn vàng da ở quốc gia này, lần lượt là 1,04 lần và 1,54 lần so với các khu vực có mật độ thấp hơn [66].

1.4.3. Các yếu tố nghề nghiệp, hành vi cá nhân

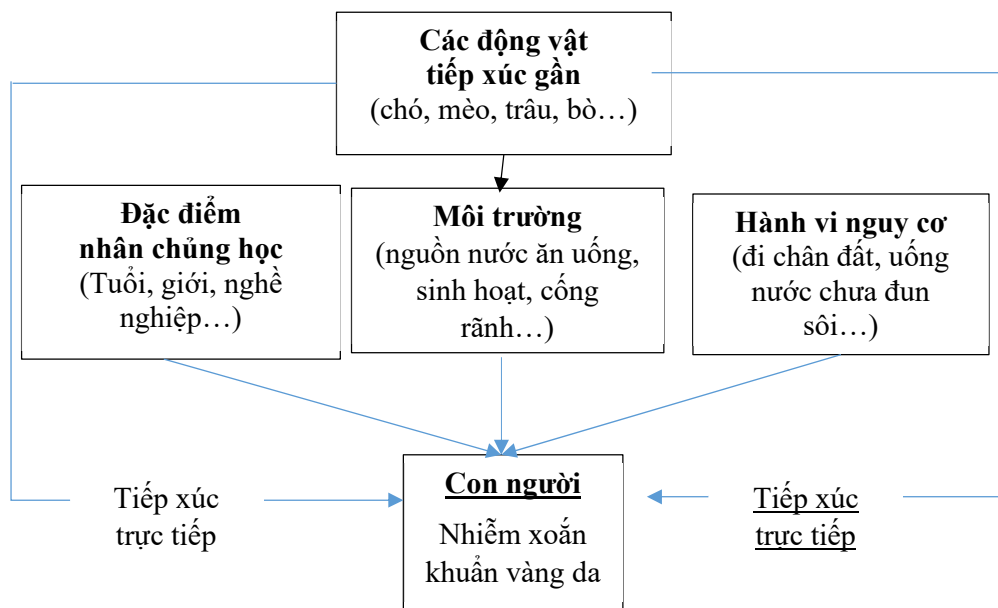
Các yếu tố hành vi, tính chất nghề nghiệp của con người có liên quan mật thiết tới khả năng nhiễm Xoắn khuẩn vàng da ở người [122]. Sakundarnor và cs (2014) [97] đã tổng quan các yếu tố hành vi và các yếu tố nghề nghiệp liên quan tới nhiễm trùng xoắn khuẩn vàng da đã được chỉ ra ở một số nghiên cứu trước đây, như sau:

Bảng 1.5: Các yếu tố nghề nghiệp, hành vi cá nhân liên quan tới bệnh xoắn khuẩn vàng da

Yếu tố hành vi	Yếu tố nghề nghiệp
Tiếp xúc với nước tù đọng, nước lũ/sông/khu vực bùn đất	Công việc liên quan tới nguồn nước bị ô nhiễm
Bơi ở suối/sông/nước lũ Tắm ở ao/hồ/nước lũ	Hoạt động liên quan tới trồng lúa
Tắm giặt sử dụng nước ao/hồ/nước lũ	Hoạt động liên quan tới nông nghiệp khác
Không sử dụng bảo hộ lao động	Đánh bắt cá ở sông/ao hồ/kênh rạch
Đi chân đất/ Mặc quần áo ngắn ở dưới nước/ Uống nước suối	Làm lâm nghiệp/hoạt động trong rừng

Nghiên cứu bệnh-chứng gần đây tại Tanzania cho thấy các yếu tố làm ruộng (OR=14,6), vệ sinh chất thải gia súc (OR=4,3), chăm sóc gia súc (OR=3,9), và làm công việc ở các trang trại (OR=3,3) là các yếu tố liên quan tới tình trạng hiện nhiễm xoắn khuẩn vàng da ở quốc gia này [74]. Ngũ Duy Nghĩa và cs (2017) [18] tiến hành xét nghiệm 200 mẫu huyết thanh người dân tại huyện Thanh Trì, thành phố Hà Nội bằng phương pháp ELISA tìm kháng thể IgG kháng xoắn khuẩn vàng da. Kết quả cho thấy không sử dụng thiết bị bảo hộ khi làm ruộng, đồng áng là yếu tố nguy cơ nhiễm bệnh xoắn khuẩn vàng da. Nghiên cứu tại Thanh Hóa cho thấy tỷ lệ nhiễm bệnh trong nhóm đối tượng làm nghề giết mổ cao gấp 7,9 lần so với nhóm làm nghề ít nguy cơ hơn (đi chợ, bán tạp hóa, bán hàng ăn) với mức ý nghĩa thống kê $p < 0,001$; người làm nghề chăn nuôi có tỷ lệ nhiễm bệnh cao gấp 4,4 lần so với nhóm nghề ít nguy cơ ($p = 0,001$); người làm ruộng có tỷ lệ nhiễm bệnh cao gấp 2,7 lần so với nhóm nghề ít nguy cơ ($p = 0,04$) [12]. Hai nghiên cứu cắt ngang khác cho thấy tắm ở sông, lội sông và tiếp xúc với đất là các yếu tố nguy cơ của nhiễm xoắn khuẩn [110, 114].

1.5. Khung lý thuyết nghiên cứu



Sơ đồ 1. 3: Khung lý thuyết nghiên cứu

CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Mục tiêu 1: Mô tả một số đặc điểm dịch tễ bệnh xoắn khuẩn vàng da, ở người đến khám, điều trị tại một số bệnh viện tỉnh Thái Bình, Hà Tĩnh, Cần Thơ, 2018-2019.

2.1.1 Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang

2.1.2 Thời gian và địa điểm nghiên cứu

* *Thời gian nghiên cứu:*

Nghiên cứu được tiến hành tại 6 huyện thuộc 3 tỉnh Thái Bình, Hà Tĩnh, Cần Thơ từ tháng 1/10/2018 đến 31/10/2019.

* *Địa điểm nghiên cứu:*

Tiêu chí lựa chọn tỉnh: (i) nơi thường xảy ra lũ lụt, (ii) mật độ dân số cao (iii) nông nghiệp theo hướng thâm canh (iv) có các đặc điểm khí hậu môi trường khác nhau, và (v) có sự hợp tác của địa phương tham gia.

Với những tiêu chí trên, 3 tỉnh Thái Bình, Hà Tĩnh và Cần Thơ đại diện cho 3 vùng địa lý của Việt Nam được chọn vào nghiên cứu. Ba tỉnh thuộc các vùng có khí hậu - thời tiết mang những đặc trưng riêng của ba khu vực địa lý Bắc - Trung - Nam của Việt Nam, cùng với đó là sự khác biệt về điều kiện kinh tế - xã hội, tập quán chăn nuôi - canh tác.

Tại mỗi tỉnh chọn 2 huyện, như sau:

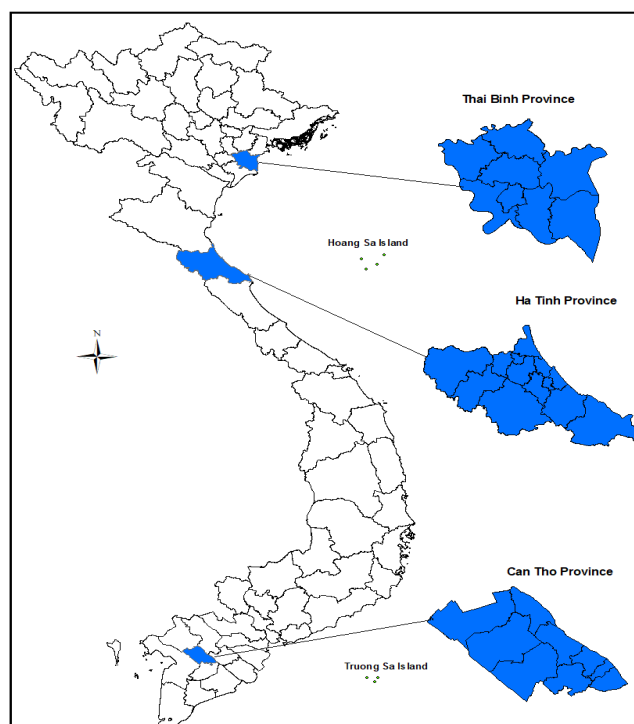
- Thái Bình: huyện Kiến Xương và Tiền Hải
- Hà Tĩnh: huyện Đức Thọ và Can Lộc
- Cần Thơ: huyện Phong Điền và Thốt Nốt

Thái Bình là một tỉnh ven biển ở đồng bằng sông Hồng, thuộc miền Bắc Việt Nam. Địa hình khá bằng phẳng. Nằm trong vùng khí hậu cận nhiệt đới ẩm:

mùa hè nóng ẩm, mưa nhiều; mùa đông khô lạnh; tháng mười và tháng tư là mùa thu và mùa xuân. Lượng mưa trung bình hàng năm từ 1700 - 2200mm.

Hà Tĩnh là một tỉnh thuộc miền Trung với địa hình đa dạng có đủ các vùng đồi núi, trung du, đồng bằng và biển. Khí hậu ở Hà Tĩnh chịu ảnh hưởng của khí hậu chuyển tiếp giữa miền Bắc và miền Nam, với đặc trưng khí hậu nhiệt đới điển hình của miền Nam và có một mùa đông giá lạnh của miền Bắc. Khoảng thời gian từ cuối tháng 7 đến tháng 10 thường có nhiều đợt bão kèm theo mưa lớn gây ngập úng nhiều nơi, lượng mưa trung bình năm từ 2500 đến 2650mm.

Cần Thơ nằm ở vùng hạ lưu của sông Mê Kông và ở vị trí trung tâm đồng bằng sông Cửu Long. Khí hậu quanh năm nóng ẩm, không có mùa lạnh và chia thành hai mùa rõ rệt: mùa mưa và mùa khô. Mùa mưa thường đi kèm với ngập lũ ảnh hưởng đến khoảng 50% diện tích thành phố, lượng mưa trung bình năm là 2000mm.



Sơ đồ 2. 1: Địa điểm nghiên cứu

Tại mỗi tỉnh lựa chọn 01 bệnh viện Đa khoa tỉnh và/hoặc bệnh viện Nhi và các bệnh viện đa khoa hoặc Trung tâm Y tế của các huyện được chọn vào nghiên cứu. Tổng số 11 bệnh viện của 3 tỉnh Thái Bình, Hà Tĩnh và thành phố Cần Thơ được lựa chọn vào nghiên cứu, cụ thể như sau:

Bảng 2.1. Địa điểm nghiên cứu

Tỉnh Thái Bình	Tỉnh Hà Tĩnh	Thành phố Cần Thơ
1. Bệnh viện đa khoa tỉnh Thái Bình	1. Bệnh viện đa khoa tỉnh Hà Tĩnh	1. Bệnh viện đa khoa thành phố Cần Thơ
2. Bệnh viện Nhi Thái Bình	2. Bệnh viện đa khoa huyện Cẩm Xuyên	2. Bệnh viện đa khoa quận Thốt Nốt
3. Bệnh viện đa khoa huyện Kiến Xương	3. Bệnh viện đa khoa huyện Can Lộc	3. Trung tâm Y tế huyện Phong Điền
4. Bệnh viện đa khoa huyện Tiền Hải		
5. Bệnh viện đa khoa Nam Tiền Hải		

2.1.3 Đối tượng nghiên cứu

- *Ca bệnh nghi ngờ:*

Đối tượng của nghiên cứu này là những ca bệnh đến khám hoặc nhập viện tại các bệnh viện nghiên cứu đáp ứng tiêu chuẩn ca bệnh nghi ngờ nhiễm xoắn khuẩn như sau:

- Sống trong tỉnh nghiên cứu
- Hiện tại đang sốt ($\geq 38,5^{\circ}\text{C}$) hoặc có tiền sử sốt 5 ngày trước đó và có ít nhất 2 trong 4 triệu chứng sau [46]:
 - Đau đầu
 - Đau cơ bắp chân
 - Vàng da
 - Mắt đỏ hai bên

➤ Đồng ý tham gia vào nghiên cứu

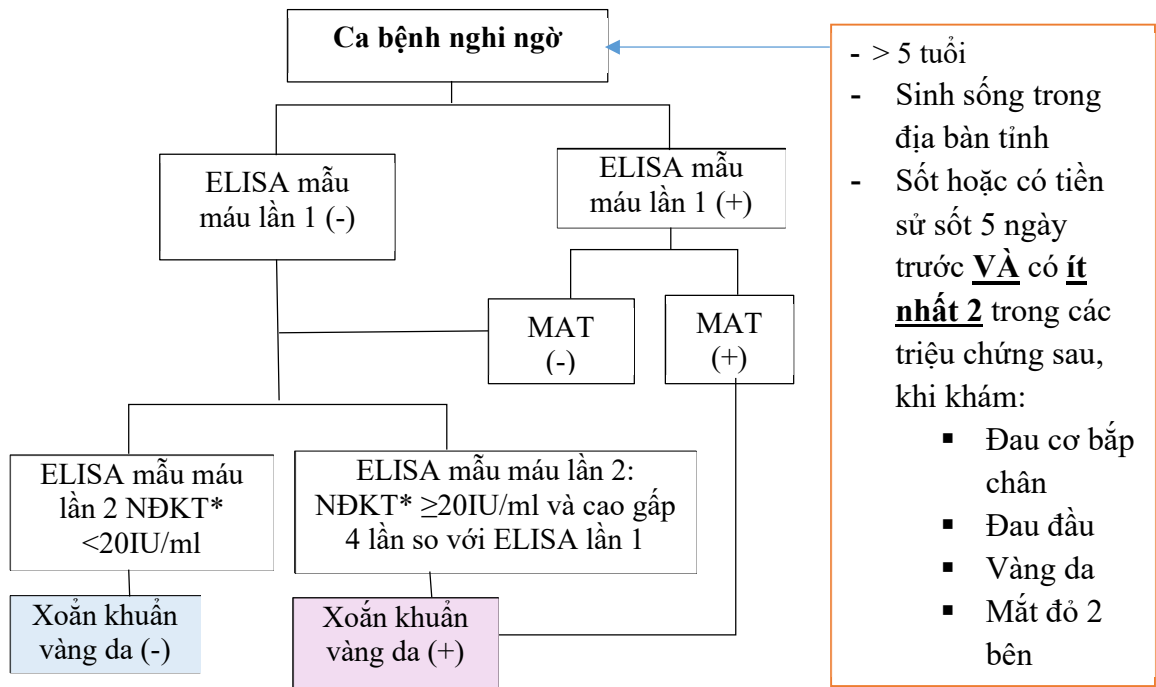
- *Ca bệnh xác định:*

Ca bệnh được xác định nhiễm xoắn khuẩn vàng da khi đáp ứng một trong các tiêu chuẩn sau:

+ Kết quả xét nghiệm MAT mẫu máu lần 1 hoặc lần 2 dương tính. Sử dụng bộ chuẩn của Viện Pasteur ở New Caledonia cung cấp. Xác định kết quả dương tính khi ngưng kết $\geq 50\%$ ở mỗi độ pha loãng (từ 1:100 đến 1:800), HOẶC

+ Kết quả xét nghiệm ELISA lần 2 có hiệu giá kháng thể $\geq 20\text{IU/ml}$ và cao gấp 4 lần so với kết quả ELISA lần 1.

Quy trình xét nghiệm và khẳng định kết quả được thể hiện ở Sơ đồ 2.1.



*NDKT: Nồng độ kháng thể

Sơ đồ 2.2: Sơ đồ các xét nghiệm chẩn đoán xác định tình trạng nhiễm

xoắn khuẩn vàng da

2.1.4 Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu

Cỡ mẫu: Chọn toàn bộ có chủ đích tất cả các đối tượng đến khám hoặc nhập viện trong thời gian nghiên cứu phù hợp với tiêu chuẩn lựa chọn ca bệnh nghi ngờ.

Phương pháp chọn mẫu: Những bệnh nhân đáp ứng đủ tiêu chuẩn ca bệnh nghi ngờ được tuyển chọn vào nghiên cứu.

2.1.5 Phương pháp và công cụ thu thập thông tin

a. Tuyển chọn ca bệnh nghi ngờ

Những bệnh nhân có triệu chứng sốt hoặc tiền sử sốt trong 5 ngày trước được điều dưỡng, cán bộ y tế đón tiếp tại khoa Khám bệnh hướng dẫn đến một số phòng khám cố định để bác sỹ đánh giá các dấu hiệu lâm sàng so với các tiêu chuẩn lựa chọn. Những bệnh nhân đáp ứng các tiêu chuẩn lựa chọn được mời tham gia nghiên cứu.

b. Điều tra ca bệnh và các yếu tố liên quan

Những bệnh nhân đáp ứng được các tiêu chí lựa chọn ca bệnh nghi ngờ và đồng ý tham gia nghiên cứu được đưa vào danh sách thu thập thông tin. Đối tượng nghiên cứu được phỏng vấn sử dụng Phiếu điều tra ca bệnh Xoắn khuẩn vàng da để thu thập thông tin về tiền sử bệnh (Phụ lục 3) và điều tra các yếu tố liên quan, sử dụng Phiếu điều tra các yếu tố liên quan (Phụ lục 4). Đối với những trẻ nhỏ, điều tra viên sẽ phỏng vấn trực tiếp bố/mẹ hoặc người nuôi dưỡng chính của trẻ (ông/bà).

Điều dưỡng của Khoa Khám bệnh đã được tập huấn tiến hành phỏng vấn ca bệnh nghi ngờ.

c. Thu thập mẫu máu

Sau khi thu thập các thông tin chung, thông tin về tiền sử, bệnh sử và yếu tố nguy cơ của đối tượng nghiên cứu, các đối tượng nghiên cứu được lấy 3ml máu tĩnh mạch để xét nghiệm để chẩn đoán xác định nhiễm xoắn khuẩn vàng da (mẫu máu 1). Phiếu xét nghiệm bệnh phẩm (Phụ lục 5) được sử dụng để ghi lại thông tin về đối tượng đã lấy máu. Bệnh nhân được các bác sỹ hẹn quay lại bệnh viện để tiếp tục lấy mẫu máu lần 2 (mẫu máu 2) sau lần 1 từ 7-21 ngày. Cán bộ xét nghiệm của Khoa xét nghiệm của bệnh viện nghiên cứu tiến hành lấy mẫu theo quy trình đã được tập huấn. Cán bộ Khoa xét nghiệm của Trung tâm Kiểm soát bệnh tật tỉnh Thái Bình, Hà Tĩnh và thành phố Cần Thơ phụ trách lấy mẫu, bảo quản và vận chuyển các mẫu máu theo quy trình đã được tập huấn.

2.1.6. Xét nghiệm chẩn đoán tình trạng hiện nhiễm xoắn khuẩn vàng da

Trong nghiên cứu này, các phương pháp sau đây được sử dụng để xét nghiệm tình trạng nhiễm xoắn khuẩn vàng da ở đối tượng nghiên cứu:

2.1.6.1 Phương pháp miễn dịch hấp phụ gắn men (ELISA)

Bộ sinh phẩm ELISA classic *Leptospira* IgM (Serion – Đức): thực hiện theo thường qui của hãng sản xuất và được tóm tắt như sau: huyết thanh được pha loãng 1:50 trong dung dịch pha loãng (DB), ủ ở nhiệt độ phòng 15 phút. Sau đó, nhỏ 100 µl mẫu huyết thanh đã pha loãng và mẫu chứng âm/dương vào các giếng của bản ELISA (đã phủ kháng nguyên của chủng *L. biflexa* Patoc 1), ủ trong 60 phút ở 37°C. Các thành phần không đặc hiệu của huyết thanh/mẫu chứng được loại bỏ bằng dung dịch rửa (4 lần) và bổ sung dung dịch cộng hợp (anti-human conjugate), ủ trong 30 phút ở 37°C. Tiến hành rửa bản (4 lần) và nhỏ dung dịch cơ chất, ủ 30 phút ở 37°C. Sau cùng, dung dịch dừng phản ứng được bổ sung trước khi tiến hành đọc kết quả bằng máy đọc ELISA, sử dụng

bước sóng 405/650nm. Kết quả dương tính được xác định bằng phần mềm SERION (do hãng sản xuất cung cấp). (Phụ lục 6).

2.1.6.2 Phương pháp xét nghiệm bằng phản ứng vi ngưng kết (MAT)

Bộ kháng nguyên chuẩn gồm 25 serovars được sử dụng cho phương pháp MAT (Bảng 2.2). Các chủng vi khuẩn được cung cấp bởi Viện Pasteur New Caledonia (Bảng 1). Các chủng vi khuẩn xoắn khuẩn vàng da được nuôi cấy trong môi trường EMJH (Ellinghausen – McCullough – Jonson – Harris) giữ ở 28°C/5-7 ngày cho đến khi nồng độ vi khuẩn đạt $1-2 \times 10^8$ vk/ml. Các mẫu huyết thanh được pha loãng ở nồng độ 1:25; mẫu huyết thanh được nhỏ vào bản 96 giếng (Nunc – Đức) có chủng vi khuẩn sống xoắn khuẩn vàng da, ủ ở 37°C trong 2 giờ. Phản ứng ngưng kết được kiểm tra dưới kính hiển vi nền đen với độ phóng đại 40X. Kết quả được đánh giá bằng việc quan sát thấy vi khuẩn xoắn khuẩn vàng da tự do di động trên vi trường. Nếu không thấy có vi khuẩn xoắn khuẩn vàng da tự do di động trên vi trường, như vậy có nghĩa là đã có sự ngưng kết hoàn toàn. Tuy nhiên để dễ đánh giá, ta so sánh với chứng âm như sau: tỷ lệ vi khuẩn xoắn khuẩn vàng da tự do di động giữa 50-100% thì kết quả là âm tính; tỷ lệ vi khuẩn xoắn khuẩn vàng da tự do di động ít hơn 50% thì kết quả là dương tính. (Phụ lục 6).

Mẫu máu có kết quả MAT dương tính với từ 02 biến thể huyết thanh trở lên ở cùng một hiệu giá sẽ được coi là đồng nhiễm (không xác định biến thể huyết thanh).

Khoa Vi khuẩn của Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương tiến hành các xét nghiệm này.

2.2 Mục tiêu 2: Xác định một số yếu tố nguy cơ đến bệnh xoắn khuẩn vàng da tỉnh Thái Bình, Hà Tĩnh, Cần Thơ.

2.2.1 Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu bệnh – chứng

2.2.2 Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu bệnh – chứng này được tiến hành song song với nghiên cứu 1: Điều tra ca bệnh tại bệnh viện như đã mô tả ở mục tiêu 1 với thời gian được tiến hành từ tháng 1/10/2018- 31/10/2019.

Ca bệnh thu thập tại các bệnh viện nghiên cứu tại các địa điểm như đã mô tả ở mục tiêu 1.

Ca chứng được lấy tại cộng đồng, cùng khu vực ca bệnh sinh sống của các tỉnh Thái Bình, Hà Tĩnh và thành phố Cần Thơ.

2.2.3 Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn lựa chọn ca bệnh:

Những bệnh nhân đã được chẩn đoán xác định nhiễm xoắn khuẩn vàng da như đã trình bày ở mục tiêu 1 vào nghiên cứu bệnh - chứng.

Tiêu chuẩn lựa chọn ca chứng:

Ca chứng là những đối tượng được xác định ở cộng đồng theo các tiêu chuẩn sau:

- Cùng giới tính với ca bệnh
- Tuổi: ± 2 tuổi so với ca bệnh
- Sống cùng khu vực (thôn, xóm) với ca bệnh

- Xác định âm tính với xoắn khuẩn vàng da bằng phương pháp xét nghiệm MAT.

Ca bệnh và ca chứng được ghép cặp theo tỷ lệ 1 bệnh : 1 chứng.

2.2.4 Cỡ mẫu và cách chọn mẫu

Cỡ mẫu:

Sử dụng công thức tính cỡ mẫu để kiểm định tỷ suất chênh trong nghiên cứu bệnh – chứng [14] như sau:

$$n = \frac{\left\{ Z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{2P_2(1-P_2)} + Z_{1-\beta} \sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)} \right\}^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

Trong đó:

n: Cỡ mẫu tối thiểu

β : Lực mẫu, lấy 80,0%, do đó $Z_{1-\beta}=0,842$

$\alpha = 0,05$, do đó $Z_{\left(1-\frac{\alpha}{2}\right)} = 1,96$

P_1 : Tỷ lệ phơi nhiễm với yếu tố nguy cơ trong nhóm bệnh = 0,3006

P_2 : Tỷ lệ phơi nhiễm với yếu tố nguy cơ trong nhóm chứng = 0,1904 [21].

Thay số vào công thức ta tính được $n = 210$. Như vậy ta có cỡ mẫu tối thiểu cho nghiên cứu này là 210 đối tượng thuộc nhóm bệnh và tương ứng ghép cặp có 210 đối tượng thuộc nhóm chứng. Thực tế chúng tôi đã phỏng vấn mỗi nhóm là 252 đối tượng.

Cách chọn mẫu:

Khi có thông tin ca bệnh xác định, điều tra viên liên hệ với cán bộ Trạm Y tế theo địa chỉ ca bệnh sinh sống xác minh thông tin ca bệnh, đồng thời lập danh sách 5 ca chứng tiềm năng theo tiêu chí lựa chọn ca chứng (đã trình bày ở trên). Trong ngày điều tra, nhóm nghiên cứu đến địa bàn lấy ca chứng, chọn ngẫu nhiên

nhiên 1 trong 5 đối tượng mời tham gia nghiên cứu. Trong trường hợp đối tượng đó từ chối tham gia nghiên cứu, nhóm nghiên cứu tiếp tục lựa chọn ngẫu nhiên đối tượng tiếp theo trong danh sách đã lập cho đến khi có được ca chứng.

2.2.5 Phương pháp và công cụ thu thập thông tin

a. Phỏng vấn đối tượng

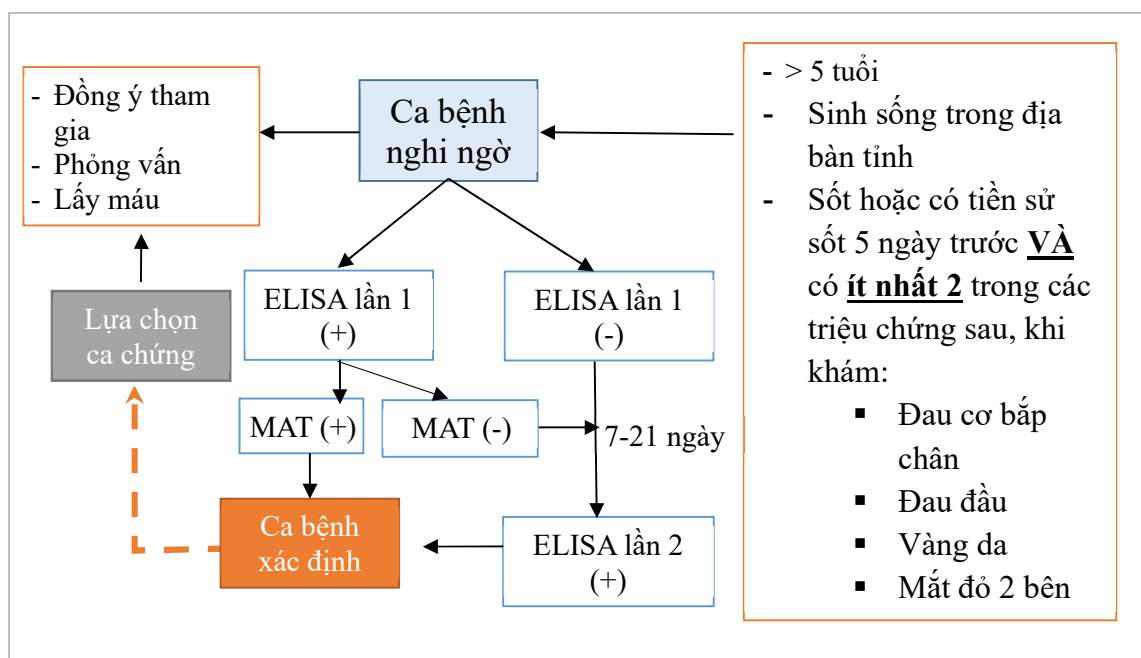
Sau khi đồng ý tham gia nghiên cứu, ca chứng được phỏng vấn các thông tin chung và các yếu tố liên quan, sử dụng Phiếu điều tra các yếu tố có liên quan tương tự như đã sử dụng để điều tra ca bệnh (Phụ lục 4). Đối với những trẻ nhỏ, điều tra viên sẽ phỏng vấn trực tiếp bố/mẹ hoặc người nuôi dưỡng chính của trẻ (ông/bà).

b. Lấy mẫu xác định tình trạng nhiễm xoắn khuẩn vàng da

Đối tượng nghiên cứu được lấy 3-5ml máu tĩnh mạch để xét nghiệm tình trạng hiện nhiễm xoắn khuẩn vàng da.

Các mẫu huyết thanh của đối tượng này được làm xét nghiệm MAT sử dụng bộ sinh phẩm và kỹ thuật xét nghiệm tương tự với xét nghiệm các ca bệnh. Những trường hợp có kết quả âm tính với xét nghiệm MAT được xác định là ca chứng.

Trong trường hợp đối tượng có kết quả dương tính với xét nghiệm MAT, điều tra viên tiếp tục tiến hành xác định đối tượng khác theo đúng tiêu chuẩn lựa chọn ca chứng. Quy trình được lặp lại cho đến khi xác định được ca chứng. Quy trình xác định ca bệnh và ca chứng được tóm tắt theo sơ đồ dưới đây:



Sơ đồ 2.3: Quy trình xác định ca bệnh và ca chứng

2.3 Các biến số, chỉ số nghiên cứu

2.3.1 Các biến số nghiên cứu

Bảng 2 2: Biến số nghiên cứu

STT	Biến số	Định nghĩa	Phân loại	Công cụ thu thập
I.	Thông tin cá nhân			
1.	Tuổi	Thời điểm thu thập số liệu (năm 2018 hoặc 2019) trừ đi năm sinh	Biến liên tục	Bộ câu hỏi
2.	Giới tính	Nam hay nữ	Nhị phân	Bộ câu hỏi
3.	Dân tộc	Loại dân tộc của đối tượng nghiên cứu	Danh mục	Bộ câu hỏi
4.	Trình độ học vấn	Cấp học cao nhất mà đối tượng nghiên cứu đạt được	Thứ bậc	Bộ câu hỏi
5.	Nghề nghiệp	Nghề nghiệp mang lại thu nhập chính cho đối tượng nghiên cứu	Danh mục	Bộ câu hỏi
II	Các triệu chứng lâm sàng			

STT	Biến số	Định nghĩa	Phân loại	Công cụ thu thập
6.	Có sốt	Có triệu chứng sốt (thấy sốt hoặc cặp nhiệt độ >38,5 ⁰ C) trong vòng 14 ngày qua	Nhị phân	Khám
7.	Mất đồ xung huyết 2 bên	Khi khám thấy có mất đồ xung huyết 2 bên	Nhị phân	Khám
8.	Vàng da	Có vàng da khi khám	Nhị phân	Khám
9.	Đau đầu	Có đau đầu khi khám	Nhị phân	Khám
10.	Đau cơ bắp chân 2 bên	Có đau cơ bắp chân khi khám	Nhị phân	Khám
11.	Đau khớp	Có đau khớp khi khám	Nhị phân	Khám
12.	Gan to	Có dấu hiệu gan to khi khám	Nhị phân	Khám
13.	Lách to	Có lách to khi khám	Nhị phân	Khám
14.	Ban đỏ toàn thân	Có ban đỏ toàn khi khám	Nhị phân	Khám
15.	Xuất huyết da	Có xuất huyết dưới da khi khám	Nhị phân	Khám
16.	Xuất huyết tiêu hóa/phủ tạng khác	Có xuất huyết tiêu hóa/phủ tạng khác khi khám	Nhị phân	Khám
17.	Ho	Có ho khi khám	Nhị phân	Khám
18.	Thở nhanh/thở hỗn hển	Có thở nhanh/thở hỗn hển khi khám	Nhị phân	Khám
19.	Khó thở	Có khó thở khi khám	Nhị phân	Khám
20.	Đau ngực	Có đau ngực khi khám	Nhị phân	Khám
21.	Buồn nôn/Nôn	Có nôn/buồn nôn chân khi khám	Nhị phân	Khám
22.	Đau bụng	Có đau bụng khi khám	Nhị phân	Khám
23.	Tiêu chảy	Có bị tiêu chảy khi khám	Nhị phân	Khám
24.	Bí tiểu hoặc vô niệu	Có bí tiểu hoặc vô niệu khi khám	Nhị phân	Khám
25.	Rét run	Có bị rét run khi khám	Nhị phân	Khám
26.	Vật vã/kích thích	Có dấu hiệu vật vã/kích thích khi khám	Nhị phân	Khám

STT	Biến số	Định nghĩa	Phân loại	Công cụ thu thập
27.	Rối loạn ý thức/ Lú lẫn	Có dấu hiệu rối loạn ý thức, lú lẫn khi khám	Nhị phân	Khám
28.	Cứng gáy	Có triệu chứng cứng gáy khi khám	Nhị phân	Khám
29.	Kernig	Có dấu hiệu Kernig khi khám	Nhị phân	Khám
30.	Brudzinsky	Có dấu hiệu Brudzinsky khi khám	Nhị phân	Khám
III.	Các yếu tố nguy cơ			
III.1	<i>Yếu tố liên quan đến môi trường, điều kiện nhà ở và kinh tế</i>			
31.	Nguồn thu nhập	Loại hình công việc mang lại thu nhập chính cho cả gia đình	Danh mục	Bộ câu hỏi
32.	Kinh tế hộ gia đình	Xếp loại kinh tế của hộ gia đình	Thứ bậc	Bộ câu hỏi
33.	Khoảng cách từ nhà đến ao, hồ, kênh rạch	Khoảng cách từ nhà đối tượng đang ở tới ao, hồ, kênh, rạch gần nhất (mét)	Liên tục	Bộ câu hỏi
34.	Nguồn nước ăn uống chính	Loại nước gia đình đối tượng đang sử dụng nhiều nhất để ăn, uống	Danh mục	Bộ câu hỏi
35.	Nguồn nước sinh hoạt	Loại nước gia đình đối tượng đang sử dụng nhiều nhất để sinh hoạt	Danh mục	Bộ câu hỏi
36.	Hệ thống cống rãnh	Có nắp che hay không nắp che	Nhị phân	Bộ câu hỏi
37.	Khoảng cách từ cống rãnh đến nhà	Khoảng cách từ cống rãnh không có nắp che đến nhà	Liên tục	Bộ câu hỏi
38.	Loại nhà vệ sinh	Loại nhà vệ sinh gia đình đang sử dụng	Danh mục	Bộ câu hỏi
39.	Nơi chứa rác thải	Nơi chứa rác thải gia đình	Danh mục	Bộ câu hỏi
40.	Dọn rác thải hàng ngày	Có hoặc không dọn rác thải của gia đình hàng ngày	Nhị phân	Bộ câu hỏi
41.	Ngập lụt	Khu vực đối tượng sinh sống thường xuyên bị ngập lụt	Nhị phân	Bộ câu hỏi

STT	Biến số	Định nghĩa	Phân loại	Công cụ thu thập
42.	Số tháng ngập lụt	Số tháng trong một năm khu vực đối tượng sinh sống bị ngập lụt	Liên tục	Bộ câu hỏi
43.	Mưa nhiều	Khu vực đối tượng sinh sống thường xuyên mưa nhiều	Nhị phân	Bộ câu hỏi
44.	Số tháng mưa nhiều	Số tháng trong một năm khu vực đối tượng sinh sống có mưa nhiều	Liên tục	Bộ câu hỏi
45.	Cảnh quan môi trường	Mức độ sạch sẽ về cảnh quan, môi trường khu vực đối tượng đang sinh sống	Danh mục	Bộ câu hỏi
III.2	<i>Yếu tố liên quan đến vật nuôi/động vật</i>			
46.	Hành vi chăn nuôi	Có hoặc không chăn nuôi loại vật nuôi	Nhị phân	Bộ câu hỏi
47.	Loại vật nuôi	Các loại vật nuôi hiện có trong gia đình	Danh mục	Bộ câu hỏi
48.	Thời gian tiếp xúc với vật nuôi	Số giờ/ngày đối tượng tiếp xúc với từng loại vật nuôi hàng ngày	Rời rạc	Bộ câu hỏi
49.	Sự xuất hiện của chuột/chất thải chuột	Có hoặc không thấy sự xuất hiện của chuột/chất thải chuột trong khu vực gia đình	Nhị phân	Bộ câu hỏi
50.	Số lượng chuột nhìn thấy	Số lượng con chuột tối đa đối tượng đã từng nhìn thấy một lần trong khu vực gia đình sinh sống	Liên tục	Bộ câu hỏi
III.3	<i>Các yếu tố liên quan đến hành vi cá nhân</i>			
51.	Hoạt động thể lực	Có tham gia các hoạt động thể lực	Nhị phân	Bộ câu hỏi
52.	Tham gia các môn thể thao dưới nước	Có tham gia các môn thể thao dưới nước	Nhị phân	Bộ câu hỏi
53.	Tham gia các môn thể thao hoặc hoạt động ngoài trời	Có tham gia các môn thể thao hoặc hoạt động ngoài trời	Nhị phân	Bộ câu hỏi
54.	Lợi ao, hồ, sông lợi bún	Có lợi ao, hồ, sông hoặc lợi bún	Nhị phân	Bộ câu hỏi

STT	Biến số	Định nghĩa	Phân loại	Công cụ thu thập
55.	Tiếp xúc với chất thải vật nuôi	Có tiếp xúc với chất thải vật nuôi	Nhị phân	Bộ câu hỏi
56.	Tiếp xúc với cống, rãnh, rác thải	Có tiếp xúc với cống rãnh, rác thải	Nhị phân	Bộ câu hỏi
57.	Sử dụng găng tay/ủng	Khi làm ruộng, làm vườn, tiếp xúc gia súc hoặc gia cầm, đối tượng có đeo găng tay và/hoặc ủng	Nhị phân	Bộ câu hỏi
58.	Tắm, rửa	Sau khi làm ruộng, làm vườn, tiếp xúc với gia súc/gia cầm, đối tượng có tắm rửa	Nhị phân	Bộ câu hỏi
59.	Bị gia súc hoặc vật nuôi cắn/cào	Đối tượng đã từng bị vật nuôi cắn hoặc cào vào cơ thể	Nhị phân	Bộ câu hỏi
60.	Vết thương	Có vết thương hở, chỗ rách da ở tay/chân	Nhị phân	Bộ câu hỏi
61.	Đi chân đất	Không sử dụng giày, dép, ủng khi đi lại	Nhị phân	Bộ câu hỏi
62.	Uống nước chưa sôi	Đối tượng có uống nước chưa sôi	Nhị phân	Bộ câu hỏi
63.	Ăn thức ăn chưa chín	Đối tượng có ăn thức ăn chưa chín	Nhị phân	Bộ câu hỏi
IV	Kết quả xét nghiệm			
64.	Xét nghiệm MAT	Kết quả xét nghiệm mẫu máu bằng phương pháp MAT	Dương tính Âm tính	Xét nghiệm MAT
65.	Xét nghiệm ELISA lần 1	Kết quả xét nghiệm mẫu máu bằng phương pháp ELISA lần 1	Dương tính Âm tính	Xét nghiệm ELISA
66.	Xét nghiệm ELISA lần 2	Kết quả xét nghiệm mẫu máu bằng phương pháp ELISA lần 2	Dương tính Âm tính	Xét nghiệm ELISA

2.3.2 Các chỉ số nghiên cứu

- Tỷ lệ (%) mắc bệnh xoắn khuẩn vàng da
- Tỷ lệ (%) mắc bệnh xoắn khuẩn vàng da theo từng tỉnh
- Tỷ lệ (%) mắc bệnh xoắn khuẩn vàng da theo giới tính
- Tỷ lệ (%) mắc bệnh xoắn khuẩn vàng da theo tuổi/nhóm tuổi
- Tỷ lệ (%) mắc bệnh xoắn khuẩn vàng da theo nghề nghiệp
- Tỷ lệ (%) các biến thể huyết thanh bệnh xoắn khuẩn vàng da lưu hành phổ biến theo tỉnh
- Tỷ lệ (%) các biến thể huyết thanh bệnh xoắn khuẩn vàng da lưu hành theo hiệu giá kháng thể
- Tỷ lệ (%) nghề nghiệp ở nhóm bệnh, nhóm chứng
- Tỷ lệ (%) các yếu tố hành vi (hoạt động thể lực, hoạt động thể thao dưới nước, sử dụng găng tay, ủng khi làm ruộng, vườn, tiếp xúc động vật, tắm rửa sau làm ruộng, vườn, tiếp xúc vật nuôi, đi chân đất, uống nước chưa đun sôi, ăn thức ăn chưa chín) ở nhóm bệnh, nhóm chứng.
- Tỷ lệ (%) nguồn nước ăn uống chính (nước máy, nước mưa, nước giếng khoan, đào) ở nhóm bệnh và nhóm chứng.
- Tỷ lệ (%) loại nhà vệ sinh (tự hoại, thấm dội nước, hai ngăn, một ngăn/cầu tiêu ao cá) ở nhóm bệnh và nhóm chứng.
- Tỷ lệ (%) hệ thống cống rãnh (có nắp che, không nắp che) ở nhóm bệnh và nhóm chứng.
- Tỷ lệ (%) dụng cụ chứa rác (có nắp che, không có nắp che, không có dụng cụ chứa rác) ở nhóm bệnh và nhóm chứng.
- Tỷ lệ (%) có hoặc không nuôi động vật ở hộ gia đình ở nhóm bệnh và nhóm chứng.
- Tỷ lệ (%) có hoặc không nuôi (trâu/bò, dê/cừu, lợn, chó, mèo) ở nhóm bệnh và nhóm chứng.

- Tỷ lệ (%) nhóm bệnh và nhóm chứng nhìn thấy chuột trong nhà, ngoài ngõ.

2.4 Sai số và các biện pháp hạn chế sai số

2.4.1 Tập huấn thu thập thông tin

Tất cả những cán bộ bao gồm bác sỹ và điều dưỡng ở những khoa tham gia sàng lọc ca bệnh, ca chứng đều được tập huấn cách thức điều tra ca bệnh, điều tra các yếu tố có liên quan.

2.4.2 Giám sát thu thập số liệu

Thiết lập hệ thống giám sát thu thập số liệu tại các bệnh viện.

Hàng tuần giám sát viên của Trung tâm Kiểm soát bệnh tật tỉnh Thái Bình, Hà Tĩnh và thành phố Cần Thơ tiến hành giám sát chất lượng số liệu, kiểm tra ngẫu nhiên 20% số phiếu điều tra đối chiếu với bệnh án của bệnh nhân và trong hồ sơ lưu trữ trên máy tính. Đảm bảo các thông tin thu thập được là chính xác.

Hàng tháng, giám sát viên của Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương phối hợp với giám sát viên của Trung tâm Kiểm soát bệnh tật tỉnh/thành phố tiếp tục giám sát chất lượng số liệu đã thu thập tại các bệnh viện bao gồm kiểm tra ngẫu nhiên hồ sơ.

2.5 Quản lý và phân tích số liệu

2.5.1 Quản lý số liệu

Mỗi bệnh viện được quy định 1 mã số duy nhất. Nghiên cứu viên chuẩn bị sẵn một bộ mã số cho một đối tượng nghiên cứu, bao gồm mã số cho bộ câu hỏi điều tra và mã số cho các lần lấy máu 1 và 2. Bộ mã số này được ghim trực tiếp vào bộ câu hỏi và chỉ dùng cho 1 bệnh nhân duy nhất.

Số liệu được kiểm tra, làm sạch và chuyển về Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương nhập hàng tuần. Kết quả xét nghiệm ELISA, MAT được quản lý bằng phần mềm Excel. Số liệu được nhập và quản lý bằng phần mềm Epidata.

2.5.2 Phân tích số liệu

Số liệu được phân tích bằng phần mềm phân tích số liệu SPSS 22.0. Các thống kê mô tả được sử dụng để phân tích đặc điểm của đối tượng nghiên cứu, đặc điểm dịch tễ học của bệnh xoắn khuẩn vàng da, các biến thể huyết thanh xoắn khuẩn vàng da lưu hành trên đối tượng nghiên cứu theo tuổi, giới và địa điểm nghiên cứu.

Kết quả nghiên cứu được trình bày dưới dạng tần số (n) tỷ lệ (%). Kiểm định Mc Nemar's được sử dụng để xem xét sự khác biệt trong nhóm ghép cặp.

Đối với phân tích trong nghiên cứu bệnh – chứng ghép cặp, kiểm định McNemar được sử dụng để phân tích sự khác biệt giữa 2 nhóm bệnh và nhóm chứng ghép cặp. Phân tích hồi quy logistic có điều kiện (conditional logistic regression) đơn biến và đa biến được tiến hành nhằm tìm ra mô hình các yếu tố nguy cơ tới bệnh xoắn khuẩn vàng da ở Việt Nam.

Các kiểm định được thực hiện ở mức ý nghĩa 5% ($p < 0,05$).

2.6. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu được Hội đồng đạo đức nghiên cứu trong Y sinh, Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương thông qua theo văn bản số: IRB-VN1057-5/2018 của Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương ngày 02/4/2018 về việc Chấp thuận đạo đức nghiên cứu y sinh học đề cương nghiên cứu. Nghiên cứu được sự đồng ý của Sở Y tế và các bệnh viện tham gia nghiên cứu của các tỉnh Thái Bình, Hà Tĩnh và thành phố Cần Thơ.

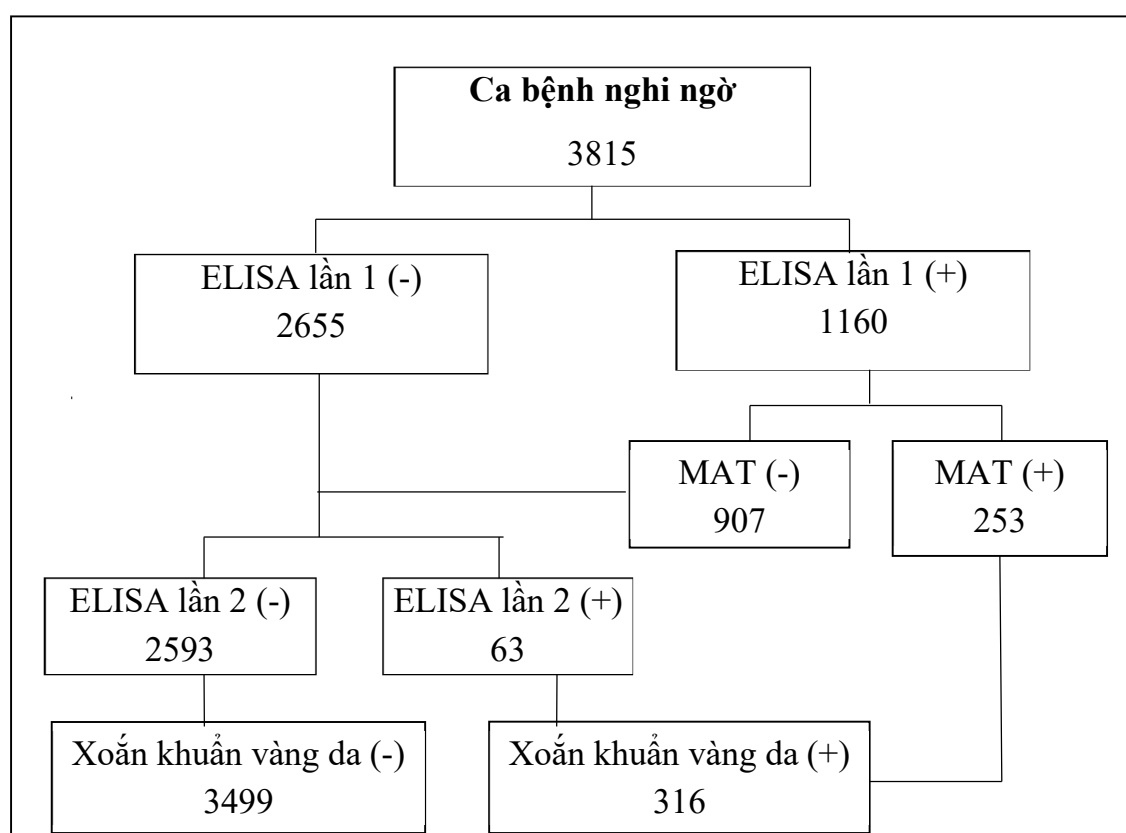
Bệnh nhân được cung cấp thông tin đầy đủ về nghiên cứu trước khi quyết định tham gia nghiên cứu (Phụ lục 1 và Phụ lục 2). Mỗi bệnh nhân tham gia nghiên cứu được cấp một mã số duy nhất phục vụ cho việc tra cứu và quản lý thông tin. Thông tin của đối tượng nghiên cứu được bảo mật và chỉ phục vụ cho mục tiêu nghiên cứu.

Nghiên cứu là một phần của Dự án “Thực trạng nhiễm Leptospirosis tại Việt Nam, vai trò của thực hành nông nghiệp và một số yếu tố khí hậu đến tỷ lệ nhiễm (ECOMORE II). Nhóm nghiên cứu đã được chủ nhiệm Dự án đồng ý cho phép sử dụng số liệu này.

CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ

3.1 Một số đặc điểm dịch tễ bệnh xoắn khuẩn vàng da ở người đến khám, điều trị tại một số bệnh viện tỉnh Thái Bình, Hà Tĩnh, Cần Thơ, 2018-2019.

3.1.1 Thông tin của đối tượng nghiên cứu



Sơ đồ 3. 1: Kết quả xét nghiệm xác định nhiễm xoắn khuẩn vàng da tại 3 tỉnh

Tổng số 3815 ca bệnh nghi ngờ đã được lựa chọn vào nghiên cứu. Kết quả xét nghiệm cho thấy có 316 ca được chẩn đoán dương tính và 3499 ca được chẩn đoán âm tính với xoắn khuẩn vàng da (Sơ đồ 3.1).

Bảng 3. 1: Số ca bệnh được tuyển chọn tại các bệnh viện

Bệnh viện	Số ca nghi nhiễm	Tỷ lệ (%)
Tỉnh Thái Bình	1129	29,6
Bệnh viện đa khoa tỉnh Thái Bình	279	7,3
Bệnh viện Nhi Thái Bình	88	2,3
Bệnh viện đa khoa huyện Kiến Xương	239	6,3
Bệnh viện đa khoa huyện Tiền Hải	146	3,8
Bệnh viện đa khoa Nam Tiền Hải	377	9,9
Tỉnh Hà Tĩnh	1473	38,6
Bệnh viện đa khoa tỉnh Hà Tĩnh	140	3,7
Bệnh viện đa khoa huyện Cẩm Xuyên	557	14,6
Bệnh viện đa khoa huyện Can Lộc	776	20,3
Thành phố Cần Thơ	1213	31,8
Bệnh viện đa khoa thành phố Cần Thơ	367	9,6
Bệnh viện đa khoa quận Thốt Nốt	280	7,3
Trung tâm Y tế huyện Phong Điền	567	14,9
Tổng	3815	100

Bảng 3.1 trình bày số ca bệnh nghi ngờ nhiễm xoắn khuẩn vàng da tại các bệnh viện nghiên cứu. Tại các bệnh viện có 3815 ca bệnh phù hợp với tiêu chuẩn lựa chọn ca bệnh nghi ngờ trong thời gian nghiên cứu, trong đó số ca bệnh nghi ngờ tại tỉnh Hà Tĩnh chiếm tỷ lệ cao nhất (38,6%), 02 tỉnh Cần Thơ và Thái Bình có tỷ lệ tương đương nhau lần lượt là 31,8% và 29,6%. Số ca bệnh nghi ngờ chiếm tỷ lệ cao nhất tại bệnh viện đa khoa huyện Can Lộc (20,3%), tiếp đến là Trung tâm Y tế huyện Phong Điền (14,9%) và bệnh viện đa khoa huyện Cẩm Xuyên (14,6%).

Bảng 3. 2: Đặc điểm nhân khẩu học của đối tượng nghiên cứu được tuyển chọn theo tỉnh (n=3815)

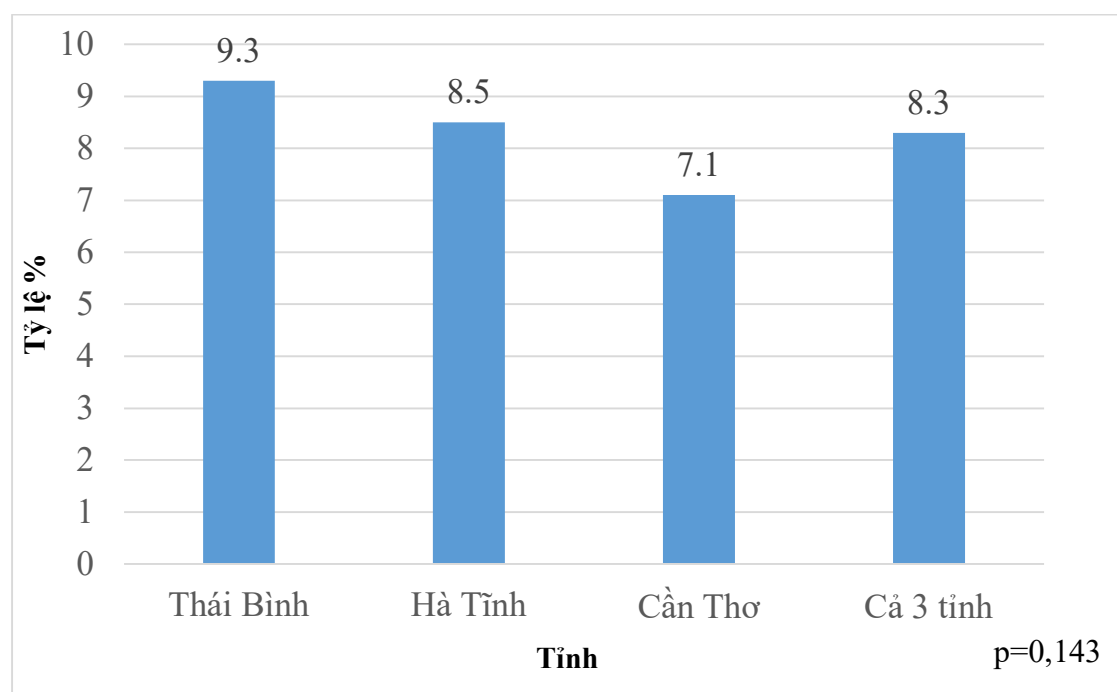
Đặc điểm	Cả 3 tỉnh	Thái Bình	Hà Tĩnh	Cần Thơ
	SL (%)	SL (%)	SL (%)	SL (%)
Giới tính				
Nam	1761 (46,2)	565 (50,0)	660 (44,8)	536 (44,2)
Nữ	2054 (53,8)	564 (50,0)	813 (55,2)	677 (55,8)
Nhóm tuổi				
<20	546 (14,3)	285 (25,2)	123 (8,4)	138 (11,4)
20 - <40	1145 (30,0)	334 (29,6)	404 (27,4)	407 (33,6)
40 - <60	1150 (30,1)	316 (28,0)	450 (30,5)	384 (31,7)
≥60	974 (25,5)	194 (17,2)	496 (33,7)	284 (23,4)
Dân tộc				
Kinh	3807 (99,8)	1129 (100)	1470 (99,8)	1208 (99,6)
Khác (Khơ me, Hoa)	8 (0,2)	0	3 (0,2)	5 (0,4)
Trình độ học vấn cao nhất				
Mù chữ/Dưới tiểu học/Tiểu học	1043 (27,3)	359 (31,8)	203 (13,8)	481 (39,7)
Trung học cơ sở	1091 (28,6)	296 (26,2)	485 (32,9)	310 (25,6)
Trung học phổ thông	1100 (28,8)	267 (23,6)	599 (40,7)	234 (19,3)
Trung cấp/Cao đẳng	383 (10,0)	146 (12,9)	131 (8,9)	106 (8,7)
Đại học/Sau đại học	198 (5,2)	61 (5,4)	55 (3,7)	82 (6,8)
Nghề nghiệp				
Nông dân	1912 (50,1)	455 (40,3)	1090 (74,0)	367 (30,3)
Công nhân	428 (11,2)	187 (16,6)	54 (3,7)	187 (15,4)
Buôn bán	179 (4,7)	16 (1,4)	26 (1,8)	137 (11,3)
Nhân viên thú y	4 (0,1)	0	3 (0,2)	1 (0,1)
Nhân viên y tế	84 (2,2)	27 (2,4)	21 (1,4)	36 (3,0)
Quân đội	19 (0,5)	5 (0,4)	10 (0,7)	4 (0,3)
Cán bộ lâm nghiệp	4 (0,1)	0	4 (0,3)	0
Nhân viên văn phòng	212 (5,6)	83 (7,4)	41 (2,8)	88 (7,3)
Học sinh/sinh viên	475 (12,5)	254 (22,5)	108 (7,3)	113 (9,3)
Còn nhỏ	46 (1,2)	33 (2,9)	11 (0,7)	2 (0,2)
Khác (người già, hưu trí, lao động tự do...)	452 (11,8)	69 (6,1)	105 (7,1)	278 (22,9)

Bảng 3.2 mô tả đặc điểm của ca bệnh nghi ngờ nhiễm xoắn khuẩn vàng da theo tỉnh. Số ca bệnh nghi ngờ là nữ giới cao hơn nam giới (53,8% và 46,2%). Tại Thái Bình, tỷ lệ giữa nam và nữ là tương đương; tại hai tỉnh còn lại, nữ giới chiếm tỷ lệ cao hơn.

Tuổi trung bình của các ca bệnh nghi ngờ ở Hà Tĩnh cao hơn ở Thái Bình và Cần Thơ. Hầu hết các ca bệnh nghi ngờ đều thuộc dân tộc Kinh (99,8%). Phân bố các ca bệnh nghi ngờ theo dân tộc ở 3 tỉnh là tương đương nhau.

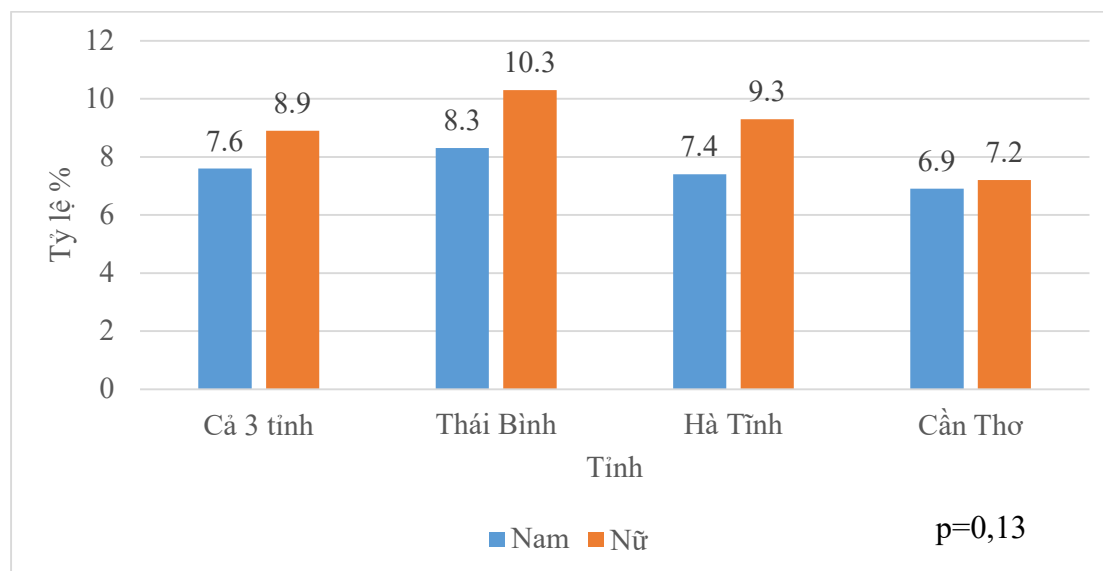
Trình độ học vấn của các ca bệnh nghi ngờ chủ yếu ở mức Trung học phổ thông trở xuống. Nông dân là nghề nghiệp chiếm tỷ lệ cao nhất (50,1%) ở các ca bệnh nghi ngờ, tiếp theo là học sinh/ sinh viên (12,5%) và công nhân (11,2%). Tỷ lệ các nghề nghiệp ở ca bệnh nghi ngờ giữa 3 tỉnh là khác nhau.

3.1.2 Đặc điểm dịch tễ học bệnh xoắn khuẩn vàng da ở người tại tỉnh Thái Bình, Hà Tĩnh, Cần Thơ, 2018-2019.



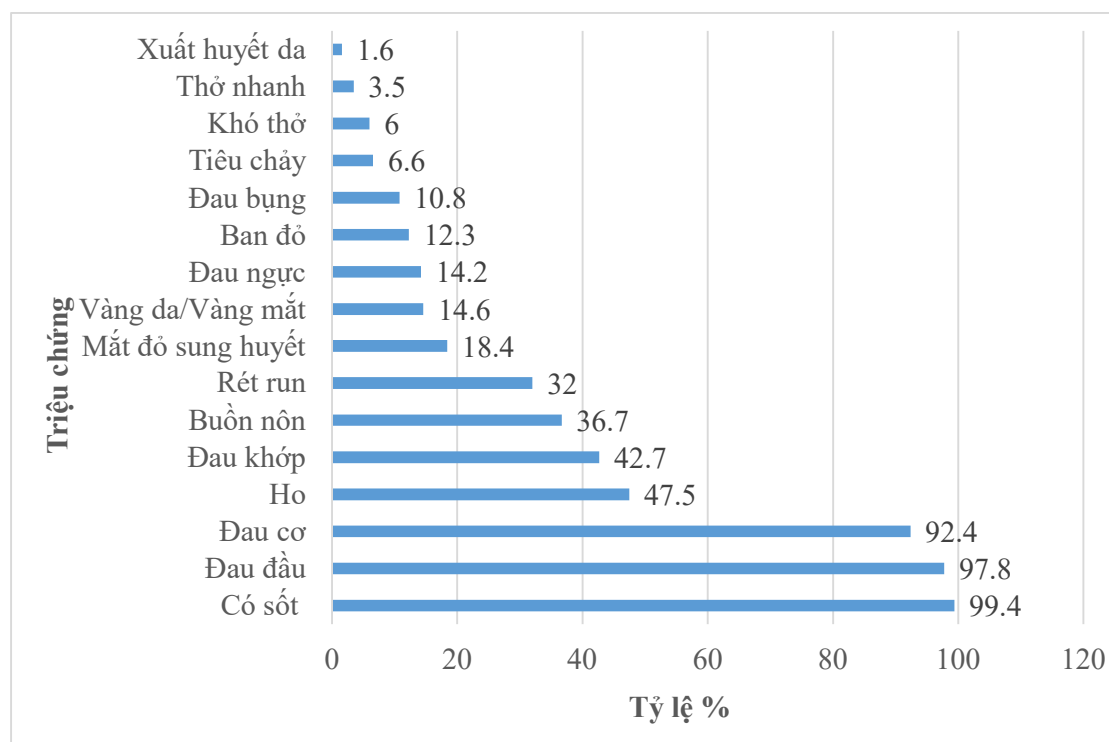
Biểu đồ 3. 1: Tỷ lệ nhiễm xoắn khuẩn vàng da ở các ca bệnh nghi ngờ tại 3 tỉnh (n=3815)

Biểu đồ 3.1 cho thấy tỷ lệ nhiễm xoắn khuẩn vàng da ở các ca bệnh nghi ngờ tại các bệnh viện tại 3 tỉnh là 8,3%. Trong đó, cao nhất tại tỉnh Thái Bình (9,3%), Hà Tĩnh (8,5%) và thấp nhất ở Cần Thơ (7,1%). Sự khác biệt về tỷ lệ hiện nhiễm giữa 3 tỉnh không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.



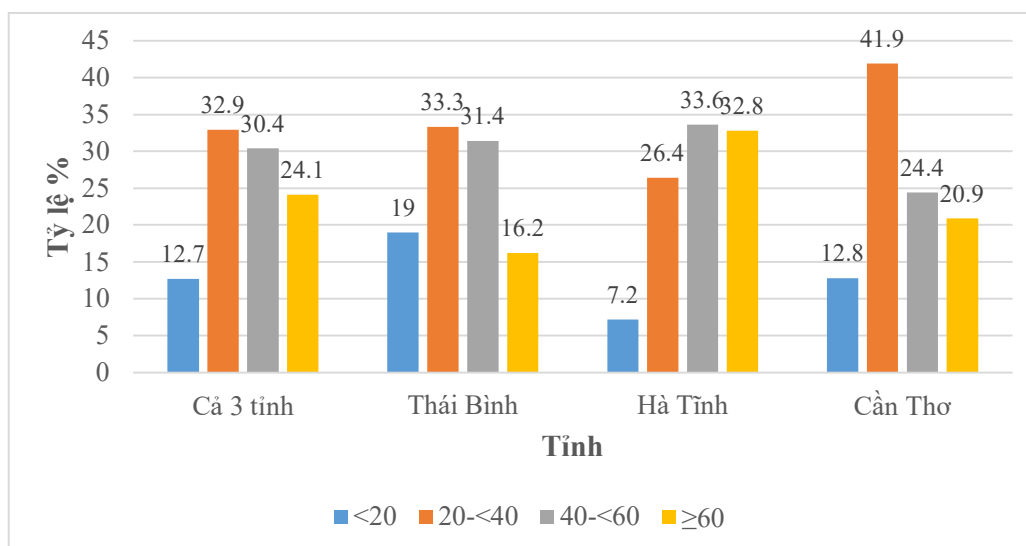
Biểu đồ 3. 2: Tỷ lệ nhiễm xoắn khuẩn vàng da ở bệnh nhân nghi nhiễm theo giới tính (n=3815)

Biểu đồ 3.2 cho thấy tỷ lệ hiện nhiễm xoắn khuẩn vàng da ở bệnh nhân nghi nhiễm là nữ giới cao hơn ở nam giới ở cả 3 tỉnh, lần lượt là 8,9% và 7,6%. Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,13$.



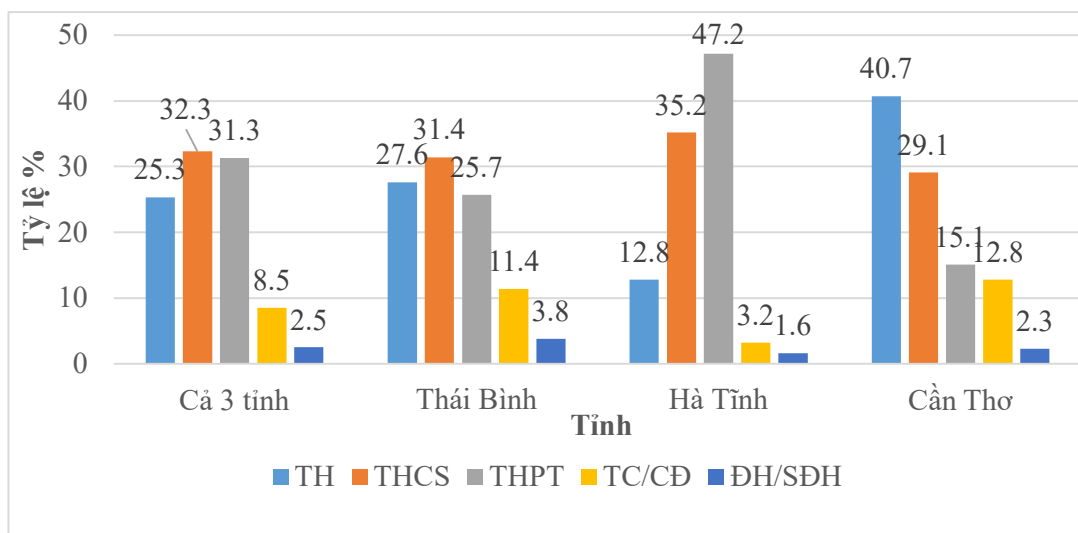
Biểu đồ 3.3: Phân bố triệu chứng lâm sàng ở ca bệnh xoăn khuẩn vàng da tại 3 tỉnh (n=316)

Hơn 90% ca bệnh xoăn khuẩn vàng da đều có các triệu chứng sốt, đau đầu hoặc đau cơ. Ho, đau khớp, buồn nôn và rét run là các triệu chứng khá phổ biến ở những bệnh nhân này, xuất hiện ở từ 32% đến gần 50% bệnh nhân. Dưới 20% bệnh nhân có các triệu chứng mắt đỏ/sung huyết 2 bên, vàng da/vàng mắt, ban đỏ hoặc đau ngực.



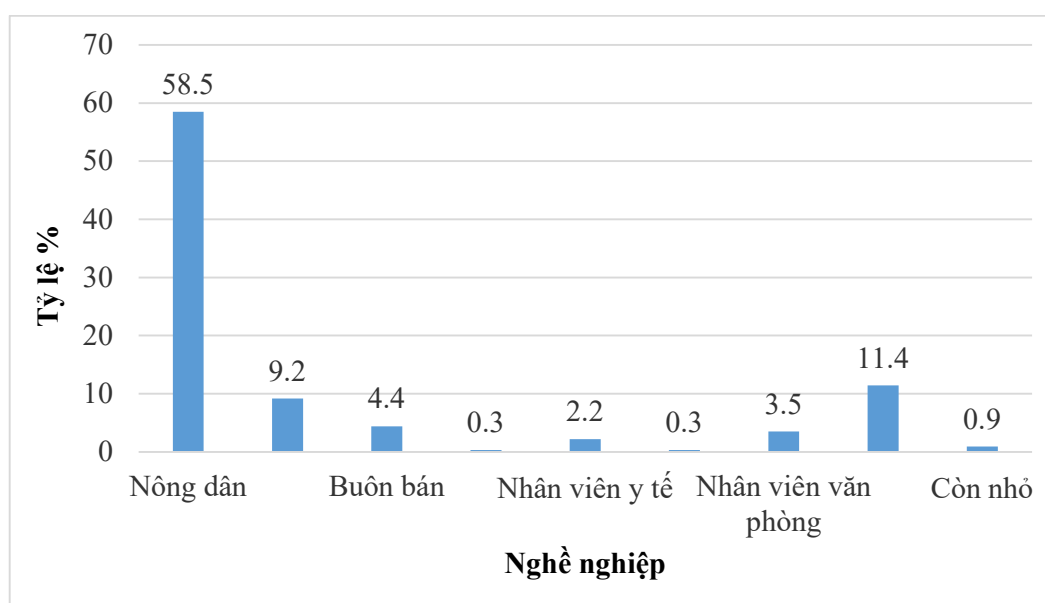
Biểu đồ 3. 4: Phân bố ca bệnh nhiễm xoắn khuẩn vàng da theo nhóm tuổi (n=316)

Biểu đồ 3.4 thể hiện sự phân bố ca bệnh hiện nhiễm xoắn khuẩn vàng da theo nhóm tuổi ở các tỉnh nghiên cứu. Nhìn chung, ở các tỉnh nhóm các ca bệnh chủ yếu thuộc nhóm tuổi từ 20 đến dưới 40 và từ 40 đến dưới 60 tuổi.



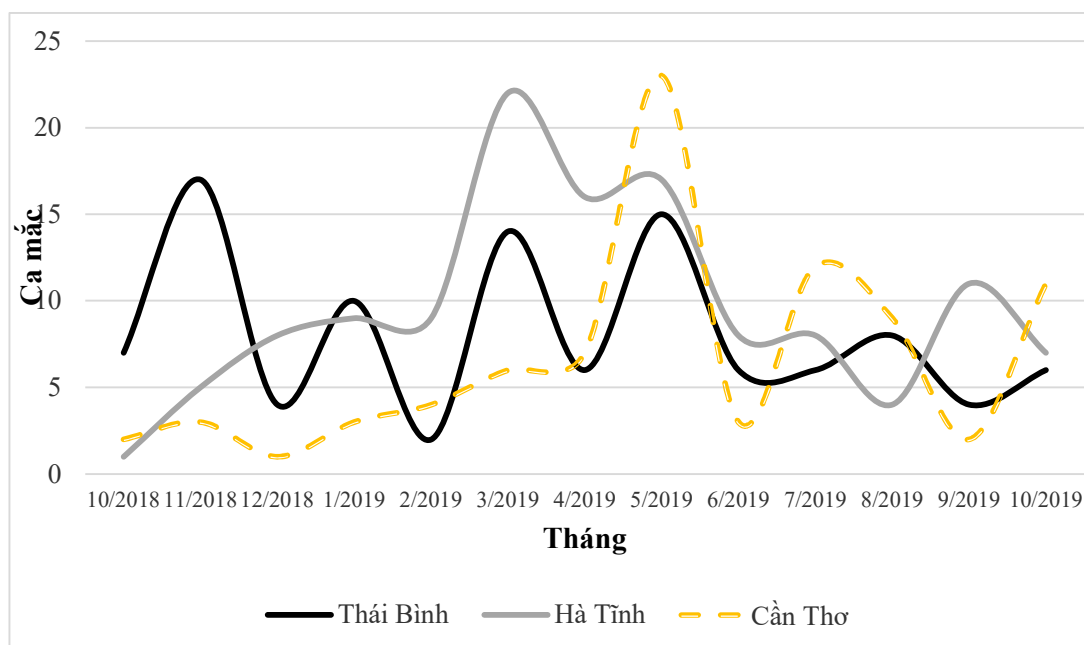
Biểu đồ 3. 5: Phân bố ca bệnh hiện nhiễm xoắn khuẩn vàng da theo trình độ học vấn (n=316)

Đa số những trường hợp nhiễm xoắn khuẩn vàng da phần lớn có học vấn ở mức trung học phổ thông trở xuống, chiếm 88,9%, trong đó cao nhất là tốt nghiệp trung học cơ sở (32,3%) và trung học phổ thông (31,3%), có rất ít người mắc bệnh có trình độ đại học, sau đại học. Phân bố ca bệnh theo trình độ học vấn có sự khác biệt giữa các tỉnh. Nhóm học vấn có tỷ lệ cao nhất ở tỉnh Thái Bình là Trung học cơ sở (31,4%), ở tỉnh Hà Tĩnh là Trung học phổ thông (47,2%) và ở thành phố Cần Thơ là Tiểu học (40,7%) (Biểu đồ 3.5).



Biểu đồ 3. 6: Phân bố ca bệnh hiện nhiễm xoắn khuẩn vàng da theo nghề nghiệp (n=316)

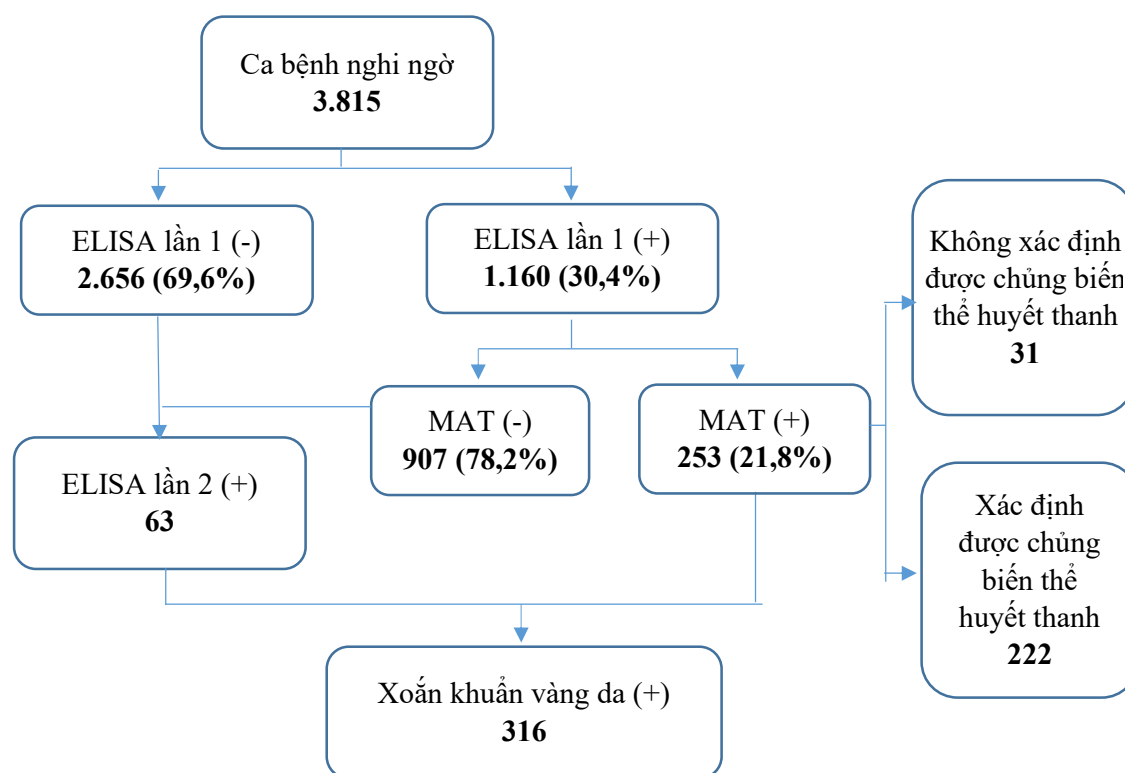
Chủ yếu ca bệnh xoắn khuẩn vàng da là nông dân (58,5%), tiếp theo là học sinh/sinh viên (11,4%) và công nhân (9,2%). Các nghề nghiệp còn lại chiếm tỷ lệ rất thấp (dưới 5%) (Biểu đồ 3.6).



Biểu đồ 3. 7: Phân bố người bệnh xoắn khuẩn vàng da theo tháng (n=316)

Có thể thấy số người bệnh xoắn khuẩn vàng da cao thường gặp vào các tháng 3 đến tháng 5 và tháng 10 - 11. Số người bệnh cao tại tỉnh Thái Bình vào các tháng 1, tháng 3, tháng 5, tháng 7 và tháng 11. Tương tự như tỉnh Thái Bình, tại tỉnh Hà Tĩnh số mắc có xu hướng tăng trong giai đoạn từ tháng 3 đến tháng 5 và giảm dần trong các tháng cuối năm (từ tháng 6 tới tháng 9). Tại thành phố Cần Thơ số người bệnh có xu hướng tăng dần vào các tháng 2, 3, 4, đạt đỉnh vào tháng 5, sau đó giảm dần (Biểu đồ 3.7).

3.1.3 Đặc điểm biến thể huyết thanh xoắn khuẩn vàng da ở người đến khám, điều trị tại một số bệnh viện tỉnh Thái Bình, Hà Tĩnh, Cần Thơ, 2018-2019.



Sơ đồ 3. 2: Kết quả các xét nghiệm xoắn khuẩn vàng da trong nghiên cứu (n=3815)

Nghiên cứu này đã tuyển chọn 3815 đối tượng có triệu chứng nghi ngờ nhiễm xoắn khuẩn vàng da ở 3 tỉnh Hà Tĩnh, Thái Bình và Cần Thơ vào nghiên cứu. Kết quả xét nghiệm ELISA lần 1 cho thấy, trong tổng số 3.815 mẫu máu của đối tượng, 1.160 (30,4%) dương tính với xét nghiệm này. Toàn bộ 1.160 mẫu máu có kết quả ELISA lần 1 (+) đã được tiến hành xét nghiệm MAT, kết quả cho thấy, có 253 (21,8%) mẫu có kết quả MAT (+) với hiệu giá $\geq 1:100$.

Phân bố số mẫu theo tỉnh cho thấy Hà Tĩnh là tỉnh có số lượng mẫu thu thập nhiều nhất, đây cũng là tỉnh có số mẫu có kết quả dương tính với xét nghiệm MAT cao nhất (100 mẫu).

Kết quả xét MAT cho thấy, trong tổng số 253 mẫu dương tính với xét nghiệm MAT, có 222 mẫu đã xác định được biến thể huyết thanh (87,7%), 31 mẫu (12,3%) là đồng nhiễm với từ 2 biến thể huyết thanh trở lên ở cùng 1 hiệu giá, do đó không xác định được biến thể huyết thanh ở những mẫu máu đó.

Bảng 3. 3 Tỷ lệ và các biến thể huyết thanh xoắn khuẩn vàng da lưu hành ở người tại 3 tỉnh (n = 222)

STT	Thái Bình (n = 75)		Hà Tĩnh (n = 81)		Cần Thơ (n = 66)		3 tỉnh (n = 222)	
	Biến thể huyết thanh	Số lượng (%)	Biến thể huyết thanh	Số lượng (%)	Biến thể huyết thanh	Số lượng (%)	Biến thể huyết thanh	Số lượng (%)
1.	<i>Vughia</i>	11 (14,7)	<i>Louisiana</i>	15 (18,5)	<i>Javanica</i>	17 (25,8)	<i>Louisiana</i>	36 (16,2)
2.	<i>Louisiana</i>	10 (13,3)	<i>Javanica</i>	14 (17,3)	<i>Louisiana</i>	11 (16,7)	<i>Javanica</i>	35 (15,8)
3.	<i>Panama</i>	10 (13,3)	<i>Patoc</i>	11 (13,6)	<i>Panama</i>	9 (13,6)	<i>Panama</i>	25 (11,3)
4.	<i>Bataviae</i>	9 (12,0)	<i>Panama</i>	6 (7,4)	<i>Patoc</i>	8 (12,1)	<i>Patoc</i>	23 (10,4)
5.	<i>Canicola</i>	5 (6,7)	<i>Bataviae</i>	5 (6,2)	<i>Bataviae</i>	7 (10,6)	<i>Bataviae</i>	21 (9,5)
6.	<i>Hebdomadis</i>	5 (6,7)	<i>Canicola</i>	5 (6,2)	<i>Pyrogenes</i>	5 (7,6)	<i>Vughia</i>	18 (8,1)
7.	<i>Castellonis</i>	4 (5,3)	<i>Tarassovi</i>	4 (4,9)	<i>Vughia</i>	3 (4,5)	<i>Pyrogenes</i>	12 (5,4)
8.	<i>Javanica</i>	4 (5,3)	<i>Vughia</i>	4 (4,9)	<i>Shermani</i>	2 (3,0)	<i>Canicola</i>	11 (5,0)
9.	<i>Patoc</i>	4 (5,3)	<i>Celledoni</i>	3 (3,7)	<i>Canicola</i>	1 (1,5)	<i>Castellonis</i>	7 (3,2)
10.	<i>Pyrogenes</i>	4 (5,3)	<i>Pyrogenes</i>	3 (3,7)	<i>Tarassovi</i>	1 (1,5)	<i>Shermani</i>	7 (3,2)
11.	<i>Shermani</i>	3 (4,0)	<i>Castellonis</i>	2 (2,5)	<i>Castellonis</i>	1 (1,5)	<i>Hebdomadis</i>	6 (2,7)

STT	Thái Bình (n = 75)		Hà Tĩnh (n = 81)		Cần Thơ (n = 66)		3 tỉnh (n = 222)	
	Biến thể huyết thanh	Số lượng (%)	Biến thể huyết thanh	Số lượng (%)	Biến thể huyết thanh	Số lượng (%)	Biến thể huyết thanh	Số lượng (%)
12.	<i>Mini</i>	2 (2,7)	<i>Icterohaemorrhagiae</i>	2 (2,5)	<i>Copenhageni</i>	1 (1,5)	<i>Tarassovi</i>	6 (2,7)
13.	<i>Autumnalis</i>	1 (1,3)	<i>Shermani</i>	2 (2,5)			<i>Celledoni</i>	3 (1,4)
14.	<i>Copenhageni</i>	1 (1,3)	<i>Wolffi</i>	2 (2,5)			<i>Wolffi</i>	3 (1,4)
15.	<i>Tarassovi</i>	1 (1,3)	<i>Bratislava</i>	1 (1,2)			<i>Copenhageni</i>	2 (0,9)
16.	<i>Wolffi</i>	1 (1,3)	<i>Hebdomadis</i>	1 (1,2)			<i>Icterohaemorrhagiae</i>	2 (0,9)
17.			<i>Pomona</i>	1 (1,2)			<i>Mini</i>	2 (0,9)
18.							<i>Bratislava</i>	1 (0,5)
19.							<i>Pomona</i>	1 (0,5)
20.							<i>Autumnalis</i>	1 (0,5)

Tỷ lệ và chủng loại biến thể huyết thanh xoắn khuẩn vàng da lưu hành tại 3 tỉnh Thái Bình, Hà Tĩnh và Cần Thơ được trình bày ở Bảng 3.3 Ở cả 3 tỉnh, 5 biến thể lưu hành phổ biến nhất là Louisiana, Panama, Javanica, Patoc và Bataviae chiếm hơn 80% trong tổng số các chủng loại biến thể huyết thanh xoắn khuẩn vàng da được tìm thấy.

Tại Thái Bình, tổng số 16 chủng loại biến thể huyết thanh được phát hiện, trong đó 4 biến thể lưu hành phổ biến nhất, chiếm trên 50% là Vughia (14,7%), Louisiana (13,3%), Panama (13,0%), và Bataviae (12,0%). Ở Hà Tĩnh, có 18 chủng loại biến thể huyết thanh được tìm thấy, trong đó 3 biến thể phổ biến nhất là Louisiana (18,5%), Javanica (17,3%) và Patoc (13,6%). Cần Thơ là địa phương có ít chủng loại biến thể huyết thanh xoắn khuẩn vàng da được ghi nhận nhất, chỉ 12 biến thể, trong đó Javanica chiếm hơn ¼ tổng số các biến thể lưu hành, tiếp theo là Louisiana (16,7%), Panama (13,6%), Patoc (12,1%).

Bảng 3. 4: Tỷ lệ các biến thể huyết thanh theo hiệu giá kháng thể (n=222)

Biến thể huyết thanh	Hiệu giá		
	1/100	1/200	1/400
	Số lượng (Tỷ lệ %)	Số lượng (Tỷ lệ %)	Số lượng (Tỷ lệ %)
Bratislava	0	1 (2,4)	0
Canicola	7 (4,0)	4 (9,8)	0
Hebdomadis	4 (2,3)	2 (4,9)	0
Autumnalis	1 (0,6)	0	0
Bataviae	15 (8,5)	6 (14,6)	0

Biến thể huyết thanh	Hiệu giá		
	1/100	1/200	1/400
	Số lượng (Tỷ lệ %)	Số lượng (Tỷ lệ %)	Số lượng (Tỷ lệ %)
Copenhageni	2 (1,1)	0	0
Castellonis	4 (2,3)	3 (7,3)	0
Pyrogenes	12 (6,8)	0	0
Vughia	14 (7,9)	3 (7,3)	1 (25,0)
Patoc	20 (11,3)	3 (7,3)	0
Tarassovi	5 (2,8)	1 (2,4)	0
Panama	19 (10,7)	5 (12,2)	1 (25,0)
Louisiana	28 (15,8)	7 (17,1)	1 (25,0)
Javanica	30 (16,9)	4 (9,8)	1 (25,0)
Pomona	1 (0,6)	0	0
Icterohaemorrhagiae	2 (1,1)	0	0
Wolffi	3 (1,7)	0	0
Celledoni	3 (1,7)	0	0
Mini	2 (1,1)	0	0
Shermani	5 (2,8)	2 (4,9)	0
Tổng	177 (100)	41 (100)	4 (100)

Bảng 3.4 trình bày tỷ lệ các biến thể huyết thanh theo hiệu giá kháng thể 1/100, 1/200 và 1/400. Ở hiệu giá kháng thể 1/100, Louisiana và Javanica là 2

biến thể chiếm tỷ lệ cao nhất, lần lượt là 16,9% và 15,8%. Các biến thể Pomona, Icterohaemorrhagiae, Mini, Wolffi chỉ chiếm dưới 2% trong tổng số các biến thể.

Ở hiệu giá kháng thể 1/200, Louisiana, Bataviae và Panama là 3 biến thể chiếm tỷ lệ cao nhất, lần lượt là 17,1%, 14,6% và 12,1%. Các biến thể khác chiếm tỷ lệ thấp hoặc không có.

3.3 Một số yếu tố nguy cơ mắc bệnh xoắn khuẩn vàng da trên người tại tỉnh Thái Bình, Hà Tĩnh, Cần Thơ

3.3.1 Các yếu tố liên quan tới nghề nghiệp, hành vi cá nhân của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3. 5: Đặc điểm chung của đối tượng trong nghiên cứu bệnh – chứng

Đặc điểm		Nhóm bệnh (N=252)		Nhóm chứng (N=252)		P
		Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)	
Nhóm tuổi	<20	29	54,7	24	45,3	0,133 ^a
	20 - <40	83	48,5	88	51,5	
	40 - <60	80	49,1	83	50,9	
	≥60	60	51,3	57	48,7	
Dân tộc	Kinh	250	50,1	249	49,9	0,999 ^a
	Khác	2	40,0	3	60,0	
	Mù chữ/Dưới tiểu học/Tiểu học	62	62,6	37	37,4	0,011 ^a

Đặc điểm	Nhóm bệnh (N=252)		Nhóm chứng (N=252)		p
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)	
Trình độ học vấn					
Trung học cơ sở	79	51,0	76	49,0	
Trung học phổ thông	86	45,0	105	55,0	
Trung cấp/Cao đẳng	18	36,7	31	63,3	
Đại học/Sau đại học	7	70,0	3	30,0	

^a: McNemar's test

Đặc điểm về tuổi trung bình, phân bố nhóm tuổi, giới tính và dân tộc là tương đồng giữa nhóm bệnh và nhóm chứng. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3. 6: Mối liên quan giữa yếu tố nghề nghiệp và mắc bệnh xoắn khuẩn vàng da ở người (n=504)

Nhóm	Nhóm chứng									OR (95%CI)
	Nghề nghiệp									
Nhóm bệnh		Nông dân ¹	Công nhân ²	Buôn bán ³	Thú y, quân đội, kiểm lâm ⁴	Học sinh, sinh viên ⁵	Còn nhỏ ⁶	Khác (già yếu, làm thuê, nội trợ...) ⁷	Nhân viên văn phòng ⁸	
	Nông dân ¹	96	32	3	6	3	0	7	6	OR_{1,8} = 5,83* (2,05 – 16,58) OR _{2,8} =1,01 (0,35 – 2,91) OR _{3,8} = 2,96 (0,80 – 10,98) OR _{4,8} =0,84
	Công nhân ²	4	7	1	2	1	0	2	3	
	Buôn bán ³	0	1	0	3	0	0	3	3	
	Thú y, quân đội, kiểm lâm ⁴	0	3	1	1	0	0	1	0	

Học sinh, sinh viên ⁵	3	5	1	0	15	2	0	0	(0,22 – 3,26) OR _{5,8} = 4,23
Còn nhỏ ⁶	0	0	0	0	1	2	0	0	(0,98 – 18,17) OR _{6,8} = 2,12
Khác (già yếu, làm thuê, nội trợ...) ⁷	9	2	1	0	2	0	7	6	(0,13 – 35,07) OR_{7,8}= 3,89** (1,32 – 11,46)
Nhân viên văn phòng ⁸	1	2	0	2	0	0	2	0	

*: p<0,01, **: p<0,05

Bảng 3.6 trình bày kết quả mối liên quan giữa yếu tố nghề nghiệp và mắc bệnh xoắn khuẩn vàng da ở người. Kết quả cho thấy so với nhóm nhân viên văn phòng, nguy cơ mắc bệnh ở nông dân cao hơn gấp 5,83 lần (95%CI: 2,05 – 16,58).

Bảng 3. 7: Mối liên quan giữa một số yếu tố hành vi vệ sinh tới bệnh xoắn khuẩn vàng da

Nhóm	Nhóm chứng		OR	p
Nhóm bệnh	Thường xuyên rửa tay sau khi đi vệ sinh			
		Có	Không	
	Có	179	19	0,38 (0,22 – 0,64)
	Không	50	4	
				<0,001
	Thường xuyên rửa tay sau khi làm ruộng, làm vườn			
		Có	Không	
	Có	59	26	0,31 (0,20 – 0,48)
	Không	85	82	
				<0,001
	Thường xuyên rửa tay trước khi ăn			
		Có	Không	
Có	107	58	1,14 (0,78 – 1,66)	
Không	51	36		
			0,503	
Thường xuyên rửa tay sau khi tiếp xúc vật nuôi				
	Có	Không		
Có	74	28	0,023	

Nhóm	Nhóm chứng		OR	p	
	Không	48	102	0,58 (0,37 – 0,93)	
Thường xuyên rửa tay sau khi tắm rửa vật nuôi					
	Có		Không		
Có	65		28	0,56	0,014
Không	50		109	(0,35 – 0,89)	
Thường xuyên tắm rửa sau làm ruộng, vườn, tiếp xúc vật nuôi					
	Có		Không		
Có	172		13	0,22	<0,001
Không	58		9	(0,12 – 0,41)	
Sử dụng găng tay/ủng khi làm ruộng, làm vườn, tiếp xúc gia súc/gia cầm					
	Có		Không		
Có	123		35	0,52	0,002
Không	67		27	(0,35 – 0,79)	
Đi chân đất					
	Có		Không		
Có	126		45	1	>0,999
Không	45		36	(0,66 – 1,51)	

Mối liên quan giữa các yếu tố hành vi tới bệnh xoắn khuẩn vàng da được trình bày ở Bảng 3.7. Các yếu tố bảo vệ bao gồm thường xuyên rửa tay sau khi đi vệ sinh, rửa tay sau khi làm ruộng, làm vườn, rửa tay sau khi tiếp xúc vật nuôi, rửa tay sau khi tắm rửa cho vật nuôi, và thường xuyên tắm rửa sau làm ruộng, vườn, tiếp xúc vật nuôi. Thường xuyên sử dụng găng tay/ủng khi làm ruộng, làm vườn, tiếp xúc gia súc/gia cầm là yếu tố bảo vệ của bệnh xoắn khuẩn vàng da, OR: 0,52 95%CI: (0,35 – 0,79). Các yếu tố thường xuyên rửa tay trước khi ăn, đi chân đất không có mối liên quan tới bệnh xoắn khuẩn vàng da.

Bảng 3. 8: Mối liên quan giữa một số yếu tố hoạt động thể lực và ăn uống tới bệnh xoắn khuẩn vàng da

Nhóm	Nhóm chứng		OR	p
Nhóm bệnh	Hoạt động thể lực			
		Có	Không	
	Có	143	55	1,38
	Không	40	14	(0,92 – 2,07)
	Hoạt động thể thao dưới nước			
		Có	Không	
	Có	5	16	0,64
	Không	25	206	(0,34 – 1,20)
	Uống nước chưa đun sôi			
		Có	Không	
	Có	36	66	2,54
	Không	26	124	(1,61 – 4,0)
	Ăn thức ăn chưa chín			
		Có	Không	
	Có	25	32	1,10
	Không	29	166	(0,67 – 1,82)

Mối liên quan giữa một số yếu tố hoạt động thể lực và ăn uống tới bệnh xoắn khuẩn vàng da được trình bày ở Bảng 3.8. Uống nước chưa đun sôi là yếu tố nguy cơ của bệnh xoắn khuẩn vàng da. Đối tượng thường xuyên uống nước chưa đun sôi làm tăng nguy cơ mắc bệnh 2,54 lần (95%CI: 1,61 – 4,0) so với nhóm không uống nước chưa đun sôi.

Các yếu tố hoạt động thể lực, thể thao dưới nước, ăn thức ăn chưa chín không có mối liên quan đến bệnh xoắn khuẩn vàng da.

Bảng 3. 9: Mô hình hồi quy logistic có điều kiện đa biến các yếu tố liên quan tới nghề nghiệp, hành vi cá nhân với bệnh xoắn khuẩn vàng da

Chọn các yếu tố có ý nghĩa từ mô hình đơn biến vào mô hình đa biến, ta có mô hình đa biến như sau:

Yếu tố	OR hiệu chỉnh	95%CI	p
Nghề nghiệp: Nông dân	14,5	3,73 – 56,35	<0,001
Nghề nghiệp: Học sinh, sinh viên	8,76	1,28 – 60,2	0,027
Thường xuyên uống nước chưa đun sôi	2,96	1,64 – 5,35	< 0,001
Thường xuyên tắm rửa sau làm ruộng, vườn hoặc tiếp xúc với động vật	0,25	0,11 – 0,55	0,001
Thường xuyên rửa tay sau khi đi vệ sinh	0,47	0,24 – 0,95	0,034
Thường xuyên rửa tay sau khi làm ruộng, làm vườn	0,26	0,14 -0,49	<0,001
Thường xuyên sử dụng găng tay/ ủng khi làm ruộng, vườn, tiếp xúc vật nuôi	0,53	0,28 – 0,99	0,047

Phân tích hồi quy logistic có điều kiện đa biến cho thấy nghề nghiệp là nông dân; nghề nghiệp là học sinh, sinh viên; thường xuyên uống nước chưa đun sôi là yếu tố nguy cơ của bệnh xoắn khuẩn vàng da với chỉ số nguy cơ OR hiệu chỉnh lần lượt là 14,5 (95%CI: 3,73 – 56,35), 8,76 (95%CI: 1,28 – 60,2)

và 2,96 (95%CI: 1,64 – 5,35). Các yếu tố bảo vệ bao gồm: thường xuyên tắm rửa sau khi làm ruộng, làm vườn hoặc tiếp xúc động vật, thường xuyên rửa tay sau khi đi vệ sinh, thường xuyên rửa tay sau khi làm ruộng, làm vườn và thường xuyên sử dụng găng tay/ủng khi làm ruộng, vườn, tiếp xúc vật nuôi với chỉ số OR hiệu chỉnh lần lượt là: 0,25 (95%CI: 0,11 – 0,55), 0,47 (95%CI: 0,24 – 0,95), 0,26 (95%CI: 0,14 – 0,49) và 0,53 (95%CI: 0,28 – 0,99).

3.3.3 Các yếu tố liên quan tới nguồn nước, cống rãnh và môi trường sống

Bảng 3. 10: Mối liên quan giữa nguồn nước tới bệnh xoắn khuẩn vàng da

Nhóm	Nhóm chứng				OR	p
Nhóm bệnh	Nguồn nước ăn uống chính					
		Nước mưa ¹	Nước giếng khoan, đào ²	Nước máy ³		
	Nước mưa ¹	26	2	37	OR_{1,3} = 2,91 (1,55 – 5,46) OR_{2,3} = 44,15 (12,29 – 158,55)	p_{1,3} = 0,001 p_{2,3} < 0,001
	Nước giếng khoan, đào ²	39	2	20		
Nước máy ³	12	1	113			

Đối tượng sử dụng nước mưa; nước giếng khoan, giếng đào có nguy cơ mắc bệnh cao hơn lần lượt 2,91 lần (95%CI: 1,55 – 5,46) và 44,15 lần (95%CI:

12,29 – 158,55) so với đối tượng sử dụng nước máy làm nguồn nước ăn, uống chính (Bảng 3.10).

Bảng 3. 11: Môi liên quan giữa loại nhà vệ sinh đang sử dụng tới bệnh xoắn khuẩn vàng da

Nhóm	Nhóm chứng					OR (95%CI)	p
Nhóm bệnh	Loại nhà vệ sinh						
		Thẩm dội nước ¹	Hai ngăn ²	Một ngăn/ Cầu tiêu ao cá ³	Tự hoại ⁴		
	Thẩm dội nước ¹	0	0	0	18	OR_{1,4}= 7,81 (2,06 – 29,55)	p_{1,4}=0,002 p_{2,4}=0,027 p_{3,4}=0,004
	Hai ngăn ²	0	0	0	11		
	Một ngăn/ Cầu tiêu ao cá ³	1	0	0	15		
Tự hoại ⁴	2	2	1	202			
					OR_{2,4}= 5,5 (1,22 – 24,81)		
					OR_{3,4}= 20,96 (2,58 – 170,25)		

Bảng 3.11 cho thấy đối tượng sử dụng nhà vệ sinh một ngăn/ cầu tiêu ao cá, nhà vệ sinh thẩm dội nước, nhà vệ sinh hai ngăn có nguy cơ mắc bệnh xoắn khuẩn vàng da cao hơn đối tượng sử dụng nhà vệ sinh tự hoại với OR lần lượt

là 20,96 (95%CI: 2,58 – 170,25), 7,81 (95%CI: 2,06 – 29,55) và 5,5 (95%CI: 1,22 – 24,81).

Bảng 3. 12: Mối liên quan giữa tình trạng hệ thống cống rãnh và hành vi xử lý rác thải của gia đình tới bệnh xoắn khuẩn vàng da

Nhóm	Nhóm chứng			OR	p
Nhóm bệnh	Nắp che ở hệ thống cống rãnh				
		Có	Không		
	Có	103	28		0,28 (0,18 – 0,43)
	Không	100	21		
	Dụng cụ chứa rác thải				
		Không có ¹	Có nhưng không có nắp che ²	Có dụng cụ và có nắp che ³	
	Không có ¹	33	43	5	OR_{1,3} = 4,86 (2,22 – 10,68)
	Có nhưng không có nắp che ²	94	44	4	
	Có dụng cụ và có nắp che ³	13	16	0	
					OR_{2,3} = 2,05 (1,45 – 2,9)

Mối liên quan giữa tình trạng hệ thống cống rãnh và hành vi xử lý rác thải của gia đình tới bệnh xoắn khuẩn vàng da được trình bày ở Bảng 3.12. So với nhóm sống ở gia đình hệ thống cống rãnh không có nắp che, nhóm gia đình

hệ thống cống rãnh có nắp che có nguy cơ mắc bệnh xoắn khuẩn vàng da thấp hơn 0,28 lần (95%: 0,18 - 0,43). Về dụng cụ chứa rác thải: so với nhóm đối tượng sống trong gia đình có dụng cụ chứa rác thải có nắp che, nhóm đối tượng sống trong gia đình không có dụng cụ chứa rác thải hoặc có dụng cụ nhưng không có nắp che nguy cơ mắc bệnh cao hơn lần lượt là 4,86 lần (95%CI: 2,22 – 10,68) và 2,05 lần (95%CI: 1,45 – 2,9) so với những đối tượng sống ở gia đình có dụng cụ chứa rác thải và có nắp che.

Bảng 3. 13: Mô hình hồi quy logistic có điều kiện đa biến các yếu tố liên quan tới nguồn nước, cống rãnh và môi trường sống với tình bệnh xoắn khuẩn vàng da

Yếu tố	OR hiệu chỉnh	95%CI	p
Nước mưa là nguồn nước ăn, uống chính	3,01	1,51-6,01	0,002
Nước giếng khoan, giếng đào là nguồn nước ăn, uống chính	33,76	7,99 – 142,56	<0,001
Nhà vệ sinh một ngăn/ cầu tiêu ao cá	16,85	2,08 – 136,81	0,008
Cống rãnh có nắp che	0,42	0,25 – 0,71	0,001
Không có dụng cụ chứa rác	3,15	1,18 – 8,42	0,022

Phân tích hồi quy logistic có điều kiện đa biến cho thấy: nguồn nước ăn uống chính từ nước mưa; nguồn nước ăn uống từ giếng khoan, giếng đào; sử

dụng nhà vệ sinh một ngăn/cầu tiêu ao cá; không có dụng cụ chứa rác là các yếu tố nguy cơ của bệnh xoắn khuẩn vàng da, trong đó yếu tố nguồn nước ăn, uống chính sử dụng nước giếng khoan, giếng đào có tỷ suất chênh (OR) hiệu chỉnh cao nhất 33,76 (95%CI: 7,99 – 142,56). Hệ thống cống rãnh có nắp che là yếu tố bảo vệ làm giảm nguy cơ mắc bệnh 0,42 lần (95%CI: 0,25 – 0,71).

Trong mô hình này do tỷ lệ hộ gia đình sử dụng nhà vệ sinh thấm dội nước, hai ngăn và một ngăn ở nhóm chứng là rất thấp, lần lượt có tần số quan sát là 3, 2, 1, do đó mặc dù mô hình hồi quy logistic đa biến cho thấy có mối liên quan tới tình trạng nhiễm xoắn khuẩn vàng da nhưng 95% khoảng tin cậy là rất lớn, khoảng dao động 2,08 - 136,81.

3.3.4 Các yếu tố liên quan tới động vật

Bảng 3. 14: Mối liên quan giữa tình trạng chăn nuôi của gia đình tới bệnh xoắn khuẩn vàng da

Nhóm	Nhóm chứng		OR	P
Nhóm bệnh	Nuôi động vật trong gia đình			
		Có	Không	
	Có	119	70	1,94 (1,3 – 2,91)
	Không	36	27	
	Nuôi trâu/ bò			
		Có	Không	
	Có	19	47	3,62 (1,96 – 6,68)
	Không	13	173	
	Nuôi lợn			
		Có	Không	

Nhóm	Nhóm chứng			OR	P
	Có	6	89	12,71 (5,89 – 27,44)	<0,001
	Không	7	150		
	Nuôi chó				
		Có	Không		
	Có	88	69	1,35 (0,94 – 1,94)	0,102
	Không	51	44		
	Nuôi mèo				
		Có	Không		
	Có	9	85	4,25 (2,61 – 6,92)	<0,001
	Không	20	137		

Bảng 3.14 trình bày mối liên quan giữa tình trạng chăn nuôi của gia đình tới nguy cơ nhiễm xoắn khuẩn vàng da. Đối tượng sống trong gia đình có nuôi động vật có nguy cơ mắc bệnh xoắn khuẩn vàng da cao gấp 1,94 lần (95%CI: 1,3 – 2,91) so với nhóm không nuôi. Chăn nuôi trâu/bò, lợn, mèo là yếu tố nguy cơ của bệnh xoắn khuẩn vàng da với chỉ số nguy cơ OR cao nhất ở nhóm chăn nuôi lợn 12,71 (95%CI: 5,89 – 27,44), nuôi mèo 4,25 (95%CI: 2,61 – 6,92) và thấp nhất ở nhóm chăn nuôi trâu/ bò 3,62 (95%CI: 1,96 – 6,68).

Bảng 3. 15: Mối liên quan giữa các tình trạng xuất hiện chuột tại nhà hoặc gần khu vực sinh sống tới bệnh xoắn khuẩn vàng da

Nhóm	Nhóm chứng			OR	P
Nhóm bệnh	Nhìn thấy chuột trong nhà				
		Có	Không		
	Có	30	41	1,46 (0,91 – 2,37)	0,12
	Không	28	153		

	Nhìn thấy chuột ngoài ngõ			
		Có	Không	
Có	9	23	1,77	0,1
Không	13	206	(0,9 – 3,49)	

Không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tình trạng xuất hiện chuột tại nhà hoặc gần khu vực sinh sống với bệnh xoắn khuẩn vàng da. Tỷ lệ nhìn thấy chuột ở trong nhà, ngoài ngõ ở nhóm bệnh và nhóm chứng là tương đương nhau.

Bảng 3. 16: Mô hình phân tích hồi quy logistic có điều kiện đa biến các yếu tố liên quan tới động vật và tình bệnh xoắn khuẩn vàng da

Yếu tố động vật	OR hiệu chỉnh	95%CI	P
Chăn nuôi lợn	9,11	4,11 – 20,20	<0,001
Nuôi mèo	2,14	1,21 – 3,78	0,009

Bảng 3.16 là kết quả phân tích hồi quy logistic có điều kiện đa biến các yếu tố liên quan tới chăn nuôi động vật và tình trạng nhiễm xoắn khuẩn vàng da. Kết quả cho thấy chăn nuôi lợn và nuôi mèo là 2 yếu tố làm tăng nguy cơ mắc bệnh ở người với chỉ số nguy cơ hiệu chỉnh lần lượt là 9,11 (95%CI: 4,11 – 20,2) và 2,14 (95%CI: 1,21 – 3,78).

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

Nghiên cứu được thực hiện tại 3 tỉnh/thành phố thuộc miền Bắc - Trung - Nam ở Việt Nam nhằm khảo sát một số đặc điểm dịch tễ bệnh xoắn khuẩn vàng da ở người và xác định một số yếu tố nguy cơ mắc bệnh xoắn khuẩn vàng da trên người. Đây là nghiên cứu đầu tiên ở nước ta được thực hiện trên quy mô giám sát ca bệnh dựa vào bệnh viện ở cả 3 khu vực trên cả nước.

4.1 Một số đặc điểm dịch tễ bệnh xoắn khuẩn vàng da ở người đến khám, điều trị tại một số bệnh viện tỉnh Thái Bình, Hà Tĩnh, Cần Thơ, 2018-2019.

Tỷ lệ mắc bệnh xoắn khuẩn vàng da ở người

Trong thời gian từ tháng 10/2018 đến hết tháng 10/2019, chúng tôi đã tuyển chọn được 3815 ca bệnh nghi ngờ vào nghiên cứu. Đây là những trường hợp người bệnh đến khám hoặc nhập viện tại các bệnh viện nghiên cứu và đáp ứng đầy đủ các tiêu chuẩn lựa chọn ca bệnh. Hà Tĩnh là tỉnh có số ca bệnh nghi ngờ chiếm tỷ lệ cao nhất (38,6%), tiếp đến là thành phố Cần Thơ (31,8%) và Thái Bình (29,6%). Tình trạng nhiễm xoắn khuẩn vàng da ở những ca bệnh nghi ngờ được xác định thông qua kỹ thuật ELISA và phản ứng vi ngưng kết MAT. Trong số 3815 ca bệnh nghi ngờ, có 316 trường hợp được chẩn đoán xác định nhiễm xoắn khuẩn vàng da, chiếm tỷ lệ 8,3%, trong đó Thái Bình có tỷ lệ cao nhất (9,3%) và thấp nhất ở Cần Thơ (7,11%). Nghiên cứu của chúng tôi đã góp phần bổ sung cho kết quả của những nghiên cứu trước đây rằng Việt Nam thuộc vùng lưu hành của bệnh xoắn khuẩn vàng da.

Kết quả nghiên cứu này cho thấy tỷ lệ nhiễm xoắn khuẩn vàng da cao hơn so với kết quả một số nghiên cứu trước đây ở nước ta. Kanti Laras và cộng sự nghiên cứu trên những bệnh nhân vàng da nhập viện tại các bệnh viện ở Hà

Nội, thành phố Hồ Chí Minh và An Giang báo cáo tỷ lệ nhiễm xoắn khuẩn vàng da lần lượt là 8,0%, 2,0% và 2,0% [65]. Nghiên cứu của Kanti Laras và cộng sự chỉ chọn những bệnh nhân vàng da, trong khi đó tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là những ca nghi ngờ, có ít nhất 3/5 triệu chứng của bệnh xoắn khuẩn vàng da. Việc lựa chọn ca bệnh có nhiều triệu chứng nghi ngờ nhiễm xoắn khuẩn vàng da có thể đã làm tăng tỷ lệ nhiễm xoắn khuẩn vàng da. So sánh với nghiên cứu của Hoàng Kim Loan và cộng sự, tỷ lệ nhiễm xoắn khuẩn vàng da ở nghiên cứu của chúng tôi cũng cao hơn. Các tác giả này tiến hành khảo sát trong 10 năm ở miền Nam Việt Nam trên 1089 bệnh nhân nghi ngờ và ghi nhận có 48 trường hợp dương tính, chiếm tỷ lệ 4,4%. Tỷ lệ này cũng thấp hơn tỷ lệ ca bệnh xác định tại Cần Thơ (7,1%) trong nghiên cứu của chúng tôi. Nghiên cứu của chúng tôi sử dụng kết hợp các kỹ thuật xét nghiệm ELISA, MAT. Trong khi đó, Hoàng Kim Loan và cộng sự sử dụng kỹ thuật MAT với ngưỡng hiệu giá kháng thể 1/400 để xác định những trường hợp dương tính [11]. Tương tự, Cao Thị Bảo Vân và cộng sự (1998) tiến hành nghiên cứu trên cộng đồng người dân ở tỉnh Tiền Giang có tuổi từ 15 - 60 tuổi, sử dụng phương pháp xét nghiệm MAT cho tỷ lệ người dân có kháng thể kháng xoắn khuẩn vàng da trong huyết thanh là 18,8% [114]. Mặc dù đã có một số nghiên cứu ở các khu vực khác nhau ở nước ta, sử dụng phương pháp MAT để khẳng định tình trạng nhiễm xoắn khuẩn vàng da, việc lựa chọn đối tượng nghiên cứu căn cứ vào các tiêu chuẩn khác nhau dẫn đến khó khăn trong so sánh kết quả của nghiên cứu này với những nghiên cứu trước đây.

Kết quả của nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng so với một số nghiên cứu trước đây trên thế giới. Nghiên cứu của Noor Rafizah và cộng sự tại Malaysia công bố năm 2013 thực hiện trên 999 bệnh nhân tuổi từ 18 trở lên có triệu chứng sốt vào nhập viện, sử dụng phương pháp ELISA để sàng lọc và MAT để khẳng định các ca bệnh xoắn khuẩn vàng da [92]. Kết quả cho thấy 84

trường hợp trong tổng số 999 bệnh nhân sốt nhập viện nhiễm xoắn khuẩn vàng da, chiếm 8,4%. Nghiên cứu cũng gợi ý rằng việc điều tra ca bệnh xoắn khuẩn vàng da nên được thực hiện ở những bệnh nhân sốt, đặc biệt ở những khu vực bệnh lưu hành hoặc những nhóm người có nguy cơ cao. Malaysia là quốc gia thuộc khu vực Đông Nam Á có khí hậu nhiệt đới và cũng là vùng lưu hành bệnh xoắn khuẩn vàng da tương tự như Việt Nam. Nghiên cứu tại khu vực thành thị có thu nhập thấp tại Bangladesh trên 584 bệnh nhân bị sốt cho thấy 8,4% bệnh nhân bị nhiễm xoắn khuẩn vàng da [62]. Tương tự như nghiên cứu của chúng tôi, nghiên cứu tại Bangladesh sử dụng xét nghiệm ELISA để sàng lọc bước 1, sau đó những mẫu bệnh phẩm dương tính sẽ tiếp tục làm MAT với hiệu giá $\geq 1:100$ được coi là nhiễm xoắn khuẩn vàng da.

Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ nhiễm xoắn khuẩn vàng da cao hơn một số nghiên cứu trên thế giới. Nghiên cứu tại Uganda trên 254 bệnh nhân đến khám tại phòng khám ngoại trú và khoa thận của bệnh viện quốc gia Mulago tại quốc gia này sử dụng phương pháp MAT với hiệu giá $\geq 1:100$ để khẳng định ca bệnh xoắn khuẩn vàng da [118]. Kết quả đã ghi nhận tỷ lệ nhiễm xoắn khuẩn vàng da là 4,7%, nhóm tuổi 37-87 tuổi có tỷ lệ mắc cao hơn (5,6%) [118]. Kết quả này mặc dù thấp hơn tỷ lệ mắc ở nghiên cứu của chúng tôi, tuy nhiên sự khác biệt có thể do tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng nghiên cứu. Nghiên cứu của chúng tôi đã lựa chọn ca bệnh nghi ngờ dựa vào nhiều tiêu chuẩn nghi ngờ ca bệnh xoắn khuẩn vàng da hơn trong khi đó nghiên cứu tại Uganda chỉ lựa chọn những bệnh nhân đến khám. Việc chỉ xét nghiệm những đối tượng có các triệu chứng nghi ngờ nhiễm xoắn khuẩn vàng da ở nghiên cứu của chúng tôi có thể ghi nhận tỷ lệ nhiễm cao hơn so với quần thể bệnh nhân thông thường đến khám tại bệnh viện. Tương tự, nghiên cứu dựa vào bệnh viện Kasturba ở quận Wardha của Ấn Độ từ năm 2015 đến năm 2016 trên tổng số 1680 bệnh nhân nhập viện bị sốt hoặc có tiền sử bị sốt (38°C) trước 5 ngày [43].

Kết quả cho thấy 213 trong tổng số bệnh nhân có IgM (+) bằng xét nghiệm ELISA, trong đó 196 bệnh nhân chiếm 7,2% được xác định dương tính với xoắn khuẩn vàng da, sử dụng phương pháp phương pháp MAT ở hiệu giá $\geq 1:80$. Tỷ lệ mắc xoắn khuẩn vàng da này thấp hơn kết quả nghiên cứu của chúng tôi, bên cạnh đó hiệu giá của phương pháp MAT sử dụng để khẳng định ca nhiễm xoắn khuẩn vàng da cũng thấp hơn.

Tỷ lệ nhiễm xoắn khuẩn vàng da tại bệnh viện trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn khoảng 4 lần so với nghiên cứu tại vùng nông thôn Thái Lan. C. Suttinont và cộng sự nghiên cứu ở những bệnh nhân sốt cấp tính ghi nhận 36,9% nhiễm xoắn khuẩn vàng da [108].

Phân bố ca bệnh xoắn khuẩn vàng da

Nghiên cứu cho thấy tỷ lệ nhiễm xoắn khuẩn vàng da ở nữ giới cao hơn ở nam giới, với tỷ lệ lần lượt là 8,9% và 7,6%, mặc dù sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Trong số ca bệnh nhiễm xoắn khuẩn vàng da, nữ giới chiếm tỷ lệ cao hơn nam giới (57,9% so với 42,1%). Ở nghiên cứu này nữ giới tham gia nghiên cứu chiếm tỷ lệ cao hơn ở nam giới (55,8% so với 44,2%) và khoảng 1/3 đối tượng có nghề nghiệp là làm nông nghiệp như làm ruộng, làm vườn. Nữ giới có tỷ lệ mắc cao hơn ở nam giới có thể được giải thích do tỷ lệ lao động nữ trong lực lượng lao động ở Việt Nam cao hơn số trung bình toàn cầu và trong khu vực. Số liệu của Tổ chức Lao động quốc tế năm 2019 cho thấy 70,9% phụ nữ Việt Nam trong độ tuổi lao động tham gia lực lượng lao động, trong số đó 85,9% làm việc trong các ngành nghề nông nghiệp [57]. Tại các vùng nông thôn Việt Nam, nữ giới cũng là lực lượng chính trong các hoạt động nông nghiệp - chăn nuôi [10], do đó có thể có nhiều nguy cơ tiếp xúc với các nguồn nhiễm xoắn khuẩn vàng da, từ đó có nguy cơ bị nhiễm xoắn khuẩn [80].

Kết quả này tương tự với các nghiên cứu trên thế giới và tại Việt Nam. Ngũ Duy Nghĩa và cộng sự (2017) tại Việt Nam khi ghi nhận tỷ lệ nữ giới và nam giới ở người dân có kháng thể kháng xoắn khuẩn vàng da lần lượt là 70,8% và 29,2% [18]. Nghiên cứu tại Nepla do Lalmani Regmi và cộng sự thực hiện cũng báo cáo kết quả tương tự với tỷ lệ nhiễm xoắn khuẩn vàng da ở nữ giới và nam giới là 25,0% và 17,1% ($p > 0,05$) [93]. Trong một nghiên cứu tại Mexico, Cosme Alvarado-Esquivel và cộng sự (2015) cũng chỉ ra tỷ lệ nữ giới cao hơn nam giới trong số những người nhiễm xoắn khuẩn vàng da.

Tuy nhiên, một số nghiên cứu tại Pakistan, Fiji, Lào ghi nhận tỷ lệ nam giới cao hơn nữ giới trong số ca nhiễm xoắn khuẩn vàng da [60, 104]. Ngoài ra, một số nghiên cứu tại Ấn Độ và Puerto Rico báo cáo tỷ lệ nam giới và nữ giới tương đương nhau [31, 116]. Leon Biscornet và cộng sự ghi nhận hầu hết các ca bệnh đều là nam giới (94,1%), khác biệt so với nghiên cứu của chúng tôi [29]. Một nghiên cứu khác tại Nepal cũng ghi nhận tỷ lệ nam giới cao hơn nữ giới trong số các ca bệnh nhiễm xoắn khuẩn vàng da (lần lượt là 57,4% và 42,6%) [84].

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy các ca bệnh chủ yếu thuộc nhóm tuổi từ 20 đến dưới 40 tuổi (32,9%) và từ 40 đến dưới 60 tuổi (30,4%). Nhìn chung, đây là nhóm trong độ tuổi lao động. Kết quả này cũng tương tự nghiên cứu của Hoàng Thị Thu Hà và cộng sự (2016) khi ghi nhận 30% trường hợp nhiễm xoắn khuẩn vàng da ở độ tuổi từ 30 đến 39 [7]. Đây là nhóm tuổi lao động chính và có nhiều hoạt động (sản xuất, lao động, làm việc...) có thể là các yếu tố nguy cơ nhiễm xoắn khuẩn vàng da. Leon Biscornet và cộng sự cũng ghi nhận phần lớn các ca bệnh trong nhóm tuổi từ 20 đến dưới 40 (58,8%) và từ 40 đến dưới 60 (25,5%), cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi [29]. Tương tự, một nghiên cứu của Sunil Sethi và cộng sự (2010) tại Ấn Độ cũng ghi nhận 50% số bệnh nhân nhiễm xoắn khuẩn vàng da thuộc nhóm tuổi từ 21 - 40 tuổi.

Bệnh xoắn khuẩn vàng da được xếp loại là bệnh nghề nghiệp [3], trong đó một số nghề có nguy cơ mắc bệnh cao như nông dân, thợ mỏ, công nhân lò mổ, bác sĩ thú y, công nhân vệ sinh cống rãnh, bộ đội... Trong nghiên cứu này chúng tôi nhận thấy phần lớn những trường hợp nhiễm xoắn khuẩn vàng da là nông dân (58,5%), tiếp theo là học sinh/ sinh viên (11,4%) và công nhân (9,2%). Kết quả này tương đồng với một số nghiên cứu trước đây tại Malaysia (2013) với 41% số người bệnh xoắn khuẩn vàng da là nông dân [92]. Nghiên cứu tại Kathmandu cũng ghi nhận 45,1% ca bệnh là nông dân và 29,4% là học sinh/ sinh viên [40]. Nghiên cứu của Leon Biscornet và cộng sự tại Seychelles cũng chỉ ra khoảng 30% ca bệnh xoắn khuẩn vàng da là nông dân, thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi [29]. Tương tự, nghiên cứu của Hari P. Nepal và cộng sự ghi nhận 39,3% người nhiễm xoắn khuẩn vàng da là nông dân, tiếp đến là những người làm nội trợ (19,7%) [84].

Như trên đã đề cập, nông dân là đối tượng tham gia nhiều hoạt động trồng trọt, chăn nuôi, họ có nhiều hoạt động tiếp xúc với môi trường có nguy cơ tiềm tàng nhiễm xoắn khuẩn vàng da như tiếp xúc nước, đất, phân, nước tiểu động vật.... [41]. Các nghiên cứu đã cho thấy xoắn khuẩn vàng da có thể tồn tại lâu dài trong môi trường bùn, đất, nước, đặc biệt là nước tù đọng [71]. Trong đất ẩm sau mưa xoắn khuẩn vàng da có thể sống tới 43 ngày [71].

Phân bố ca bệnh theo các tháng trong năm

Kết quả nghiên cứu cho thấy ca bệnh xoắn khuẩn vàng da được xác định trong tất cả các tháng trong năm ở cả 3 tỉnh. Kết quả này phù hợp với báo cáo thống kê các bệnh truyền nhiễm tại Việt Nam và một số nghiên cứu gần đây trên thế giới [22, 52]. Nghiên cứu cũng ghi nhận ca bệnh có xu hướng tăng ở tháng 3 và tháng 5 ở tất cả các tỉnh, sau đó giảm dần vào các tháng cuối năm. Kết quả này khá tương đồng với nghiên cứu đặc điểm dịch tễ học bệnh xoắn

khuẩn vàng da tại Việt Nam giai đoạn 2002-2011, kết quả cũng cho thấy tháng 3-5 và tháng 7-8 trong năm ghi nhận số ca mắc cao tại các tỉnh trong cả nước [22]. Việc ghi nhận ca mắc cao ở các tỉnh có thể liên quan đến mùa mưa tại các tỉnh này, tháng 3-5 là những tháng có mưa nhiều. Mùa mưa tạo điều kiện cho việc lan truyền xoắn khuẩn vàng da trong môi trường [19], nếu không sử dụng các dụng cụ bảo hộ có thể là điều kiện tốt để xoắn khuẩn xâm nhập vào cơ thể, gây bệnh xoắn khuẩn vàng da ở người.

Nghiên cứu đặc điểm một số yếu tố khí hậu tại Việt Nam giai đoạn 2002-2011 và mối liên quan với bệnh xoắn khuẩn vàng da tại nước ta cho thấy, lượng mưa là yếu tố duy nhất có tương quan thuận có ý nghĩa thống kê với sự gia tăng ca bệnh xoắn khuẩn vàng da được ghi nhận trong niên giám thống kê bệnh truyền nhiễm [19]. Nền khí hậu nhiệt đới ẩm, điều kiện vệ sinh môi trường kém và mưa lũ diễn ra nhiều trong mùa mưa là điều kiện thuận lợi cho sự sinh sôi và phát triển của các động vật mang xoắn khuẩn (chuột bọ hoặc gia súc, đặc biệt một số khu vực miền núi có thói quen chăn thả rộng gia súc). Đồng thời môi trường nước làm cho xoắn khuẩn vàng da có khả năng lây truyền nhanh chóng tạo thành dịch bệnh trong cộng đồng [37]. Nghiên cứu thuần tập tại Brazil giai đoạn 2013-2015 cho thấy mặc dù xoắn khuẩn vàng da được ghi nhận quanh năm, phân tích vẫn cho thấy có mối tương quan có ý nghĩa thống kê giữa lượng mưa và số ca nhập viện do xoắn khuẩn vàng da ở bệnh nhân > 5 tuổi [52].

Các biến thể huyết thanh xoắn khuẩn vàng da lưu hành

Bên cạnh việc chẩn đoán các ca bệnh nhiễm xoắn khuẩn vàng da, chúng tôi đã tiến hành xác định các biến thể huyết thanh ở những trường hợp có kết quả MAT dương tính. Trong kỹ thuật này, chúng tôi sử dụng bộ kháng nguyên chuẩn gồm 25 serovars – cung cấp bởi Viện Pasteur New Caledonia. Kết quả

cho thấy một số biến thể huyết thanh được xác định ở bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi khác biệt so với những biến thể đã được báo cáo ở các nghiên cứu trước đây. Trong số 253 trường hợp có kết quả MAT dương tính, chúng tôi ghi nhận có 222 trường hợp xác định được các biến thể huyết thanh lưu hành với 20 biến thể được xác định trong tổng số 25 biến thể sử dụng. Các biến thể huyết thanh được phát hiện nhiều nhất là Louisiana (16,2%), Javanica (15,8%), Panama (11,3%) và Patoc (10,4%). Các biến thể còn lại đều chiếm tỷ lệ dưới 10%. Các biến thể ít được phát hiện nhất ở các ca bệnh là Autumnalis, Bratislava, Pomona (cùng chiếm 0,5%). Hai biến thể lưu hành phổ biến nhất tại Hà Tĩnh là Louisiana (18,5%), Javanica (17,3%), tại Thái Bình là Vunghia (14,7%), Louisiana (13,3%), tại Cần Thơ là Javanica (25,8%) và Louisiana (16,7%). Ngoài ra, chúng tôi phát hiện thêm được 3 biến thể huyết thanh là Bratislava, Hebdomadis và Saxkoebing. Đây là những biến thể huyết thanh chưa được báo cáo trong các nghiên cứu về xoắn khuẩn vàng da trước đây ở nước ta. Sự khác nhau về điều kiện thời tiết – khí hậu, tập quán trồng trọt – chăn nuôi và quần thể động vật giữa các địa phương có thể dẫn đến sự khác nhau về các chủng xoắn khuẩn vàng da lưu hành [11, 54]. Việc xác định các biến thể huyết thanh lưu hành ở bệnh nhân tại các vùng địa lý khác nhau là cơ sở đề xuất trong việc nghiên cứu, sản xuất vắc xin nhằm nâng cao hiệu quả phòng bệnh.

Kết quả của chúng tôi gợi ý rằng có thể đã có sự thay đổi về các biến thể lưu hành ở các ca bệnh nhập viện so với các nghiên cứu trước đây. Một số bệnh nhân có kết quả MAT dương tính với những biến thể huyết thanh được xác định là phổ biến trước đây như *Bataviae* và *Icterohaemorrhagiae*. Kanti Laras và cộng sự (2002) nghiên cứu trên những bệnh nhân vàng da cấp tính tại các bệnh viện ở Hà Nội, Hồ Chí Minh và An Giang từ năm 1993 - 1997, cho thấy ở Việt Nam những nhóm huyết thanh lưu hành chính là *Bataviae* và

Icterohaemorrhagiae [65]. Hoàng Kim Loan và cộng sự trong một nghiên cứu khảo sát 10 năm tại miền Nam Việt Nam chỉ ra các biến thể huyết thanh phổ biến là Bataviae và Hurstbridge, trong khi đó Louisiana và Javanica đều chiếm tỷ lệ rất thấp [11]. Những kết quả này đã cho thấy sự phân bố đa dạng các biến thể huyết thanh của xoắn khuẩn vàng da theo vùng địa lý và theo thời gian, cũng như dưới tác động của biến đổi khí hậu và sự thay đổi sự lưu hành của biến thể huyết thanh theo thời gian. Nghiên cứu của chúng tôi tại tỉnh Cần Thơ, Bataviae chỉ chiếm tỷ lệ 9,6%, thấp hơn nhiều so với các nghiên cứu trước đây tại khu vực này.

Trên thế giới, các biến thể huyết thanh lưu hành chủ yếu ở các bệnh nhân cũng có sự khác nhau giữa các quốc gia. Nghiên cứu của Holly MB. và cộng sự tại Tanzania ghi nhận những biến thể huyết thanh phổ biến là Mini, Autumnalis và Australis [28]. Một nghiên cứu tại các bệnh viện địa phương ở vùng nông thôn tại Ấn Độ chỉ ra những biến thể huyết thanh lưu hành chính ở các bệnh nhân là Australis và Pyrogenes. Các tác giả cũng ghi nhận những biến thể huyết thanh lưu hành khác nhau tại các điểm nghiên cứu [39]. Nghiên cứu tại Malaysia cũng ghi nhận sự đa dạng về các nhóm huyết thanh lưu hành, trong đó phổ biến nhất là Sejroe (chiếm 82,1% số trường hợp bệnh nhân xoắn khuẩn vàng da) [92].

Một số nghiên cứu cũng được tiến hành nhằm tìm hiểu mối tương quan giữa biến thể huyết thanh đang nhiễm và triệu chứng lâm sàng ở bệnh nhân. Pyrogenes và Hurstbridge là những biến thể huyết thanh chủ yếu được tìm thấy ở những bệnh nhân bị xuất huyết, Bataviae thường được phân lập ở bệnh nhân sốt không rõ nguyên nhân [65]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi chưa tiến hành đánh giá mối liên quan giữa biến thể huyết thanh và các triệu chứng lâm sàng cũng như tiên lượng của bệnh nhân.

Trong nghiên cứu, chúng tôi đã sử dụng các chủng xoắn khuẩn vàng da với 25 biến thể huyết thanh cho phản ứng MAT. Tuy nhiên, chúng tôi vẫn ghi nhận 31 (chiếm 12,3%) trong tổng số 253 trường hợp có kết quả MAT dương tính không xác định được biến thể huyết thanh. Kết quả này cho thấy có sự đồng nhiễm nhiều biến thể huyết thanh trên cùng một đối tượng ở cùng một hiệu giá kháng thể.

Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra những biến thể huyết thanh lưu hành ở quần thể động vật có liên quan đến những biến thể lưu hành ở người [38, 76]. Những nghiên cứu sâu hơn cần tiến hành ở các vùng miền của Việt Nam để xác định những động vật đóng vai trò là ổ chứa của xoắn khuẩn và những yếu tố nguy cơ cho con người. Nghiên cứu trước đó của Cao Thị Bảo Vân và cộng sự (1998) báo cáo 15 biến thể huyết thanh lưu hành ở người khỏe mạnh tại tỉnh Tiền Giang, trong đó *Bataviae*, *Panama*, *Icterohaemorrhagiae* và *Australis* là 4 nhóm huyết thanh lưu hành chính, chiếm tới 70% số ca dương tính [114]. Một nghiên cứu khác của Cao Thị Bảo Vân và cộng sự (2017) tiến hành trên những người chăn nuôi lợn thuộc tỉnh Bình Phước và Tiền Giang (2012 – 2013) cũng báo cáo những nhóm huyết thanh lưu hành khác với kết quả của chúng tôi. Tại Tiền Giang, các nhóm huyết thanh phổ biến trên người là *Bataviae* (35,0%); *Icterohaemorrhagiae* (20,0%) và *Panama* (20,0%). Trong khi đó tại Bình Phước, *Pyrogenes* (34,6%), *Bataviae* (21,2%) và *Icterohaemorrhagiae* (15,4%) là những nhóm huyết thanh lưu hành chính [21].

Một số biến thể huyết thanh lưu hành cũng có sự tương đồng nhất định ở các địa phương trong nghiên cứu của chúng tôi. Những biến thể lưu hành chính ở cả ba tỉnh bao gồm *Louisiana*, *Panama*, trong khi đó *Vughia* và *Javanica* là biến thể chỉ lưu hành phổ biến ở Hà Tĩnh và thành phố Cần Thơ. Sự phân bố khác nhau này có thể liên quan đến điều kiện khí hậu - thời tiết của từng khu vực và các biến thể lưu hành ở các loài động vật là nguồn truyền nhiễm chính

[54]. Nhiều nghiên cứu về bệnh xoắn khuẩn vàng da bao gồm cả việc khảo sát trên các loài động vật được coi là nguồn truyền nhiễm của bệnh. Điều này cho phép so sánh các biến thể huyết thanh lưu hành trên người và động vật, từ đó có thể chỉ ra được mối liên quan và sự hình thành con đường lây truyền bệnh.

Nghiên cứu công bố gần đây (2021) của tác giả Lê Thị Phương Mai và cộng sự tại 3 tỉnh Thái Bình, Hà Tĩnh và Cần Thơ cho thấy sự lưu hành đa dạng các biến thể xoắn khuẩn vàng da ở động vật tiếp xúc gần với con người như gia súc, chó, mèo, chuột, lợn, chuột [67]. Kết quả cho thấy gần 20% trong tổng số 1.205 mẫu máu thu thập từ gia súc, chuột, chó, mèo, trâu/bò tại 3 tỉnh Thái Bình, Hà Tĩnh và Cần Thơ dương tính với ít nhất 1 biến thể huyết thanh xoắn khuẩn vàng da. Tổng số 17 biến thể huyết thanh xoắn khuẩn vàng da đã được phân lập từ các mẫu dương tính. Trong số đó các biến thể Patoc, Javanica, Castellonis và Hebdomadis xuất hiện phổ biến nhất. Kết quả này cho thấy có sự lưu hành đa dạng các biến thể xoắn khuẩn vàng da ở động vật (17 biến thể) và ở người (20 biến thể) tại các địa điểm nghiên cứu. Các biến thể xuất hiện phổ biến ở động vật cũng là những biến thể xuất hiện phổ biến ở người (Patoc, Javanica) tại những khu vực nghiên cứu này. Nghiên cứu này cũng cho thấy có tới 15 biến thể huyết thanh lưu hành ở gia súc (lợn) đang được chăn nuôi tại các hộ gia đình [67]. Điều đó cho thấy nguy cơ tiềm tàng khả năng lây nhiễm các biến thể xoắn khuẩn vàng da giữa người và động vật là rất cao.

4.2 Một số yếu tố nguy cơ mắc bệnh xoắn khuẩn vàng da trên người tại tỉnh Thái Bình, Hà Tĩnh, Cần Thơ.

Để xác định các yếu tố nguy cơ của bệnh xoắn khuẩn vàng da, chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu bệnh chứng với sự tham gia của 504 đối tượng (252 trường hợp bệnh và 252 trường hợp chứng theo thiết kế ghép cặp). Đây cũng là nghiên cứu bệnh chứng đầu tiên tại Việt Nam được thực hiện để xác định các

yếu tố nguy cơ của bệnh. Hầu hết các nghiên cứu trước đây đều được thiết kế theo phương pháp mô tả có phân tích nên chỉ xác định được các yếu tố liên quan đến bệnh [6, 12, 18]. Phân bố giới tính, tuổi trung bình và phân bố dân tộc ở nhóm bệnh và nhóm chứng là tương đương nhau. Tuy nhiên, có sự khác nhau về trình độ học vấn ở đối tượng nghiên cứu giữa hai nhóm.

Các yếu tố liên quan đến nghề nghiệp, hành vi cá nhân

Bệnh xoắn khuẩn vàng da được phân loại thuộc nhóm bệnh nghề nghiệp với một số nghề có nguy cơ cao mắc bệnh. Nguy cơ này xuất phát từ khả năng và mức độ thường xuyên phải tiếp xúc trực tiếp hoặc gián tiếp với mầm bệnh. Xoắn khuẩn vàng da sau khi được thải ra từ vật chủ qua nước tiểu tồn tại lâu dài trong môi trường đất, nước, bùn, phân... từ đó xâm nhập qua da, niêm mạc gây bệnh cho con người [13]. Kết quả của chúng tôi phù hợp với y văn và các nghiên cứu trước khi ghi nhận nghề nghiệp là yếu tố nguy cơ của bệnh xoắn khuẩn vàng da. Trong phân tích hồi quy đa biến có điều kiện, nông dân có nguy cơ mắc bệnh cao gấp 14,5 lần (95%CI: 3,73 – 56,35) và nhóm học sinh, sinh viên có nguy cơ cao hơn 8,76 lần (95%CI: 1,28 – 60,2). Nông dân cũng được ghi nhận là nghề nghiệp có nguy cơ cao mắc bệnh xoắn khuẩn vàng da trong các nghiên cứu trước ở cả trong và ngoài nước. Ebrahim S. và cộng sự (2019) khảo sát về các yếu tố liên quan đến bệnh xoắn khuẩn vàng da tại tỉnh Golestan - Bắc Iran, trong giai đoạn 2011 - 2017, cho thấy những người làm nông dân có nguy cơ mắc bệnh tăng 12,89 lần (95%CI: 5,46 - 30,44) [96].

Năm 2018, một nghiên cứu trên 360 người dân tại ba vùng khí hậu của Pakistan ghi nhận nông dân có nguy cơ mắc bệnh cao gấp 7,08 lần (95%CI: 4,06 – 12,34) so với nhóm nhân viên văn phòng [104]. Nông dân tham gia nhiều hoạt động trong quá trình trồng trọt, chăn nuôi trong đó hầu hết các hành vi đều có khả năng tiếp xúc với mầm bệnh tồn tại trong chất thải của động vật, môi

trường đất, nước. Tại Việt Nam, hầu hết các hoạt động nông nghiệp vẫn do con người thực hiện và chưa được cơ giới hóa, có sự hỗ trợ của các loài gia súc như trâu, bò. Một nghiên cứu bệnh chứng tại Thái Lan chỉ ra 4 nhóm hoạt động làm tăng nguy cơ nhiễm xoắn khuẩn vàng da bao gồm lội nước, bón phân trên đồng ruộng ngập nước, cày bừa trên đồng ruộng ngập nước và gieo hạt/ cấy lúa trên đồng ruộng ngập nước [109]. Nhiều nghiên cứu cũng chỉ ra yếu tố làm việc trên cánh đồng làm tăng nguy cơ mắc bệnh [61, 102]. Đây cũng đều là những hoạt động mà người nông dân ở nước ta thường thực hiện.

Kết quả của chúng tôi cũng chỉ ra nhóm học sinh, sinh viên có nguy cơ mắc bệnh xoắn khuẩn vàng da cao hơn nhóm nhân viên văn phòng 8,76 lần, mặc dù khoảng dao động của khoảng tin cậy 95% khá lớn (từ 1,28 đến 60,2). Học sinh, sinh viên có thể tiếp xúc với mầm bệnh khi tắm, bơi ở sông, ao và tham gia vào các hoạt động nông nghiệp trên đồng ruộng. Ngoài ra, học sinh, sinh viên với tâm lý chủ quan và ý thức thực hành giữ gìn vệ sinh chưa tốt nên nguy cơ bị nhiễm bệnh càng cao hơn. Trần Khoa Thái và cộng sự nghiên cứu trên các đối tượng là học sinh tiểu học tại tỉnh Bình Thuận đã báo cáo việc bơi ở sông, lội nước có liên quan với tình trạng có kháng thể kháng xoắn khuẩn vàng da trong huyết thanh (OR = 1,75; 95%CI: 1,12 - 2,72 và OR = 1,79; 95%CI: 1,18 - 2,72)) [110].

Về các yếu tố hành vi, Tổ chức Y tế thế giới ghi nhận một số hành vi có thể giúp ngăn ngừa phơi nhiễm với xoắn khuẩn trong khi một số có thể làm tăng nguy cơ mắc bệnh ở người. Tiếp xúc với môi trường bị ô nhiễm xoắn khuẩn vàng da là một yếu tố trong quá trình lây truyền bệnh, vì vậy Tổ chức Y tế thế giới khuyến cáo một số hành vi đóng vai trò là các biện pháp phòng ngừa như rửa tay, tắm trước khi ăn/sau khi tiếp xúc với nguồn truyền nhiễm, ăn thức ăn nấu chín và uống nước đun sôi [121]. Những kết quả tương tự cũng được tìm thấy trong nghiên cứu của chúng tôi.

Trong nghiên cứu này, kết quả phân tích đa biến cho thấy việc thường xuyên sử dụng găng tay, ủng khi làm ruộng, làm vườn và chăm sóc vật nuôi là yếu tố bảo vệ của bệnh xoắn khuẩn vàng da. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu do nhóm nghiên cứu của Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương thực hiện trên người dân tại huyện Thanh Trì – Hà Nội [18]. Nghiên cứu thực hiện tại huyện Thanh Trì là nghiên cứu mô tả cắt ngang và chỉ phân tích mối liên quan giữa một số yếu tố với tình trạng kháng thể xoắn khuẩn vàng da. Phương tiện bảo hộ lao động làm giảm khả năng tiếp xúc giữa mầm bệnh và con người. Việc không sử dụng phương tiện bảo hộ, đặc biệt là trong các hoạt động nông nghiệp, người dân có thể tiếp xúc trực tiếp với phân, nước tiểu, môi trường đất, nước ô nhiễm, do đó làm tăng nguy cơ mắc bệnh. Kết quả nghiên cứu tại Iran cho thấy đi ủng là yếu tố bảo vệ (OR: 0,07; 95%CI: 0,02 – 0,2), tuy nhiên đi giày, đi dép và đeo găng tay lại không có mối liên quan đến bệnh. Tại Úc, Katelaris AL. và cộng sự cũng chỉ ra những người đeo găng tay có nguy cơ mắc bệnh thấp hơn 0,3 lần (95%CI: 0,12 – 0,75) so với những người không sử dụng bao giờ [59, 96]. Trường hợp có các vết xước hoặc tổn thương ở da sẽ thể hiện rõ vai trò bảo vệ của các phương tiện bảo hộ khi cắt đứt con đường xâm nhập của xoắn khuẩn vào cơ thể người. Một số nghiên cứu cũng đã chỉ ra tình trạng có vết đứt, vết thương ở da làm tăng nguy cơ mắc bệnh [58, 68, 96].

Kết quả của chúng tôi cũng có sự khác biệt so với một số nghiên cứu khác Briskin E. và cộng sự chỉ ra rằng việc đi ủng trong nước lũ không phải là yếu tố bảo vệ của bệnh [31]. Kết quả tương tự cũng được Dreyfus A. và cộng sự báo cáo trong nghiên cứu tại các lò mổ ở New Zealand [44]. Việc mặc đầy đủ các phương tiện bảo hộ ở những người làm kiểm lâm cũng không có tác dụng bảo vệ [82]. Những phát hiện trái ngược gợi ý cần có các nghiên cứu sâu thêm nhằm đánh giá mối liên quan giữa tình trạng sử dụng găng tay, ủng, quần áo bảo hộ với tình trạng nhiễm xoắn khuẩn vàng da ở nước ta trong thời gian tới.

Tuy nhiên, dựa trên góc độ quá trình lây nhiễm, chúng tôi thấy rằng việc sử dụng các phương tiện bảo hộ cá nhân là cần thiết để phòng ngừa bệnh xoắn khuẩn vàng da.

Thường xuyên uống nước chưa đun sôi được ghi nhận là yếu tố nguy cơ của bệnh trong cả mô hình hồi quy logistic đơn biến và đa biến. So với nhóm không bao giờ uống nước chưa đun sôi, nhóm thường xuyên có hành vi này có nguy cơ mắc bệnh cao gấp 2,96 lần (95%CI: 1,64 – 5,35). Kết quả của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Obaidat MM. và cộng sự tại Jordan. Các tác giả chỉ ra những đối tượng uống nước suối/ nước mưa có nguy cơ mắc bệnh cao gấp 5,69 lần (95%CI: 2,57 – 12,6) so với những người uống nước sạch hoặc nước lọc [88]. Bệnh xoắn khuẩn vàng da lây truyền chủ yếu thông qua da và niêm mạc. Tuy nhiên, trong một số trường hợp bệnh có thể lây qua đường tiêu hóa. Nguồn nước ăn uống có thể chứa xoắn khuẩn vàng da do bị ô nhiễm từ nước tiểu của chuột hoặc gia súc. Trong trường hợp nước uống không được đun sôi, mầm bệnh tồn tại sẽ qua đường tiêu hóa và gây bệnh cho con người [121]. Ngoài ra, yếu tố này cũng có thể phản ánh gián tiếp về điều kiện vệ sinh nguồn nước và ý thức trong phòng bệnh của đối tượng nghiên cứu.

Theo y văn và kết quả công bố của nhiều tác giả, việc tiếp xúc với động vật nuôi, làm ruộng, làm vườn là yếu tố làm tăng nguy cơ mắc bệnh xoắn khuẩn vàng da ở người [75, 77]. Maze MJ và cộng sự nghiên cứu tại Tanzania cho thấy các yếu tố dọn dẹp chất thải gia súc, cho gia súc ăn và tiếp xúc với nước tiểu của gia súc càng nhiều thì càng làm tăng nguy cơ mắc bệnh xoắn khuẩn vàng da cấp tính [74]. Do đó, việc vệ sinh sạch sẽ sau khi thực hiện các hoạt động này đóng vai trò quan trọng trong phòng bệnh. Trong nghiên cứu này, chúng tôi thấy rằng các yếu tố thường xuyên tắm rửa sau làm ruộng, vườn, tiếp xúc vật nuôi, thường xuyên rửa tay bằng xà phòng sau khi đi vệ sinh và sau khi làm ruộng, làm vườn đóng vai trò là yếu tố bảo vệ trong bệnh xoắn khuẩn vàng

da, có ý nghĩa thống kê trong cả mô hình đơn biến và đa biến. Đây là nhóm yếu tố liên quan đến thực hành vệ sinh cá nhân. Việc tắm, rửa tay bằng xà phòng sau khi tiếp xúc với môi trường đất, nước, các loài động vật và các nguồn truyền nhiễm tiềm ẩn khác sẽ giúp loại bỏ xoắn khuẩn tồn tại trên da do đó giúp làm giảm nguy cơ mắc bệnh. Kết quả nghiên cứu cho thấy tầm quan trọng của các thực hành vệ sinh cá nhân liên quan đến các bệnh truyền nhiễm nói chung và bệnh xoắn khuẩn vàng da nói riêng.

Các yếu tố liên quan tới nguồn nước, cống rãnh và môi trường sống

Các yếu tố liên quan tới cá nhân, kinh tế-xã hội và môi trường có liên quan trực tiếp hoặc gián tiếp tới sự lây truyền xoắn khuẩn vàng da [64]. Nghiên cứu tại Brazil mới công bố năm 2021 cho thấy những người sống ở các khu ổ chuột, nơi có điều kiện vệ sinh kém có thể phơi nhiễm với các nguồn ô nhiễm, chất thải động vật, rác, qua đó có tỷ lệ kháng thể xoắn khuẩn vàng da cao hơn có ý nghĩa thống kê so với các khu vực khác [64]. Vệ sinh môi trường kết hợp với việc kiểm soát nguồn lây từ các loài động vật là yếu tố tiên quyết nhằm kiểm soát, hạn chế bệnh xoắn khuẩn vàng da, đặc biệt ở những khu vực sống có điều kiện kinh tế, xã hội kém phát triển [78]. Trong nghiên cứu bệnh – chứng của chúng tôi, hơn 60% ca bệnh và 45% ca chứng là nông dân, phần lớn họ sinh sống tại các thôn, làng, ấp ở vùng quê. Do đó các điều kiện về vệ sinh chung của gia đình, vệ sinh cá nhân. Điều kiện sống kém cùng với số người sống đông đúc trong một gia đình có thể là các yếu tố thuận lợi cho sự lây truyền những bệnh truyền nhiễm nói chung và xoắn khuẩn vàng da nói riêng [78, 86].

Nguồn nước ăn uống cũng là yếu tố ảnh hưởng đến khả năng mắc bệnh của con người. Những nguồn nước dễ bị ô nhiễm sẽ là môi trường cho sự tồn tại và phát triển của xoắn khuẩn vàng da và từ đó xâm nhập vào cơ thể người. Chúng tôi thấy rằng những đối tượng sử dụng nước giếng khoan, giếng đào và

nước mưa để ăn, uống có nguy cơ mắc bệnh cao gấp lần lượt là 33,76 lần (95%CI: 7,99 – 142,56) và 3,01 lần (95%CI: 1,51 – 6,01) so với đối tượng sử dụng nước máy. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu ở những công nhân lò mổ tại Kenya khi báo cáo việc sử dụng nguồn nước giếng khoan, giếng đào làm tăng nguy cơ mắc bệnh hơn 2 lần [35]. Nghiên cứu khác tại Ấn Độ cũng chỉ ra rằng việc sử dụng nguồn nước uống từ vòi riêng làm giảm nguy cơ mắc bệnh gần 60% trong khi đó đối tượng sử dụng nước giếng làm nguồn nước uống có nguy cơ mắc bệnh cao hơn 3 lần. Ngoài ra, đối tượng sử dụng nước ao, nước suối làm nguồn nước sinh hoạt thì nguy cơ mắc bệnh đều cao hơn 10 lần [116]. Một nghiên cứu tại vùng nông thôn ở Argentina cũng cho thấy việc không có hệ thống cung cấp nước cũng làm tăng nguy cơ mắc bệnh 2,95 lần. Người dân khi đó phải sử dụng nước giếng làm nguồn nước ăn uống và sinh hoạt [103]. Các hoạt động phơi nhiễm với nguồn nước trong tự nhiên cũng đã được ghi nhận là yếu tố nguy cơ của bệnh xoắn khuẩn vàng da [55, 56, 77].

Nước giếng khoan, giếng đào dễ bị ô nhiễm trực tiếp từ các chất thải hoặc xác chết của động vật gặm nhấm, gia súc. Mưa cũng có thể rửa trôi đất, chất thải trên bề mặt, nước thải trong cống rãnh mang theo mầm bệnh xuống các nguồn nước này. Nguồn nước mưa sử dụng cũng có thể bị nhiễm mầm bệnh từ quá trình thu và các dụng cụ trữ nước nếu không được vệ sinh sạch sẽ. Một nghiên cứu tại Nicaragua cũng cho thấy việc sử dụng nguồn nước ở trong nhà là yếu tố bảo vệ, làm giảm nguy cơ mắc bệnh gần 60% [24]. Nhiều nghiên cứu trên thế giới cũng đã phân lập được các chủng gây bệnh xoắn khuẩn vàng da từ các nguồn nước trên [103]. Zala và cộng sự báo cáo tỷ lệ phân lập được xoắn khuẩn gây bệnh xoắn khuẩn vàng da cao nhất trong các mẫu nước từ nguồn nước thải hộ gia đình ở khu vực đô thị và các mẫu nước trên đồng ruộng ở vùng nông thôn [125]. Theo như tìm hiểu của chúng tôi, mặc dù chưa có các nghiên cứu nhằm xác định sự có mặt của xoắn khuẩn trong các mẫu nước tại Việt Nam,

nhưng kết quả của chúng tôi một lần nữa đã nhấn mạnh tầm quan trọng của tình trạng vệ sinh và xử lý nước trong việc phòng ngừa bệnh xoắn khuẩn vàng da ở người.

Kết quả của chúng tôi cho thấy loại hình nhà vệ sinh cũng là yếu tố nguy cơ của bệnh xoắn khuẩn vàng da. So với đối tượng sử dụng nhà vệ sinh tự hoại, đối tượng sử dụng nhà vệ sinh một ngăn/ cầu tiêu ao cá có nguy cơ mắc bệnh cao hơn với chỉ số nguy cơ là 16,85 (95%OR: 2,08 – 136,81). Do tần số quan sát các loại nhà vệ sinh là quá nhỏ nên khoảng tin cậy của các chỉ số nguy cơ còn dao động lớn và do đó khả năng khái quát của kết quả nghiên cứu còn hạn chế. Kết quả của chúng tôi cũng khác biệt so với nghiên cứu của Azman Atil và cộng sự khi báo cáo không có mối liên quan giữa loại hình nhà vệ sinh và bệnh xoắn khuẩn vàng da [25]. Nhà vệ sinh tự hoại giúp quá trình xử lý chất thải tốt hơn, hạn chế gây ô nhiễm môi trường nước. Do đó có thể là yếu tố làm giảm nguy cơ mắc bệnh. Mặc dù vậy, con người là nguồn truyền nhiễm phụ trong bệnh này nên mối liên quan giữa loại hình nhà vệ sinh và bệnh có thể chưa rõ ràng. Ngoài ra, đây cũng có thể là yếu tố phản ánh một phần điều kiện vệ sinh của hộ gia đình mà đối tượng sinh sống.

Hệ thống cống rãnh cũng là một yếu tố nguy cơ của bệnh. Đối tượng sống ở các gia đình mà hệ thống cống rãnh không có nắp che hoặc che hở có nguy cơ mắc bệnh cao hơn gấp 2,39 lần (95%CI: 1,4 – 4,05) so với đối tượng sống trong gia đình mà hệ thống cống rãnh có nắp che. Một nghiên cứu tại Brazil cho thấy đối tượng sống ở nhà có hệ thống cống rãnh không có nắp che trong phạm vi 5 mét làm tăng nguy cơ mắc bệnh gấp hơn 5 lần [98]. Hệ thống cống rãnh trong phạm vi 15 mét xung quanh nhà cũng được báo cáo là yếu tố nguy cơ của bệnh trong nghiên cứu tại Ấn Độ [58]. Cống rãnh là nơi hoạt động chủ yếu và chứa nhiều chất thải của các loài động vật gặm nhấm. Sau những trận mưa, nước mưa theo các hệ thống cống rãnh không có nắp che hoặc che hở dễ

dàng khuếch tán mầm bệnh ra khu vực xung quanh. Do đó làm tăng nguy cơ con người tiếp xúc với mầm bệnh.

Đối tượng sống trong gia đình không có dụng cụ chứa rác có nguy cơ mắc bệnh cao hơn so với đối tượng sống trong gia đình mà dụng cụ chứa rác có nắp che với chỉ số nguy cơ lần lượt là 3,15 (95%CI: 1,18 – 8,42). Nghiên cứu tại Malaysia cũng chỉ ra việc có bãi rác ở trong khu vực trang trại làm tăng nguy cơ mắc bệnh của người nông dân lên 2,4 lần [41]. Kết quả tương đồng cũng được báo cáo trong nghiên cứu tại Indonesia [100]. Tương tự như cống rãnh, vị trí để rác thải cũng sẽ thu hút và là nơi hoạt động chủ yếu và chứa nhiều chất thải của các loài động vật gặm nhấm, đặc biệt là chuột. Do đó, việc không có dụng cụ chứa rác sẽ khiến cho rác thải cùng với chất thải của động vật gặm nhấm dễ phát tán ra môi trường xung quanh. Việc có nhiều chuột hoạt động tại các nơi chứa rác thải cũng là điều kiện thuận lợi cho việc lây truyền và duy trì lâu dài xoắn khuẩn ở loài vật chủ này.

Các yếu tố liên quan đến động vật

Các loài động vật có vú nhỏ như các loài gặm nhấm và động vật nuôi như trâu, bò, lợn, chó, dê... là một mắt xích quan trọng trong chu trình lây truyền bệnh xoắn khuẩn vàng da cho con người. Những động vật này đóng vai trò là ổ chứa và duy trì lâu dài xoắn khuẩn vàng da [121]. Việc hiểu biết về các loài động vật gây nhiễm trùng xoắn khuẩn ở người có thể cung cấp thông điệp về sức khỏe cộng đồng và là cơ sở cho các phương pháp phòng ngừa bệnh xoắn khuẩn vàng da.

Tại Việt Nam, chuột được coi là vật chủ chứa quan trọng của bệnh xoắn khuẩn vàng da [63, 73]. Tuy nhiên, chúng tôi không ghi nhận mối liên quan giữa tình trạng xuất hiện chuột tại nhà hoặc gần khu vực sinh sống với bệnh xoắn khuẩn vàng da. Kết quả này của chúng tôi khác biệt so với nghiên cứu tại

Ấn Độ, Brazil, Úc, Uruguay khi báo cáo việc thường xuyên quan sát thấy chuột trong gia đình là yếu tố nguy cơ của bệnh [26, 59, 75, 98]. Việc quan sát thấy hoặc tiếp xúc với các loài động vật gặm nhấm cũng được ghi nhận là yếu tố liên quan làm tăng khả năng mắc bệnh trong nghiên cứu của Artus và cộng sự trên quần đảo Virgin – Hoa Kỳ [23]. Tuy nhiên, một số nghiên cứu tại Lào, Seychelles và Sri Lanka cũng ghi nhận kết quả tương tự với chúng tôi [29, 60, 99] khi không tìm thấy mối liên quan giữa chuột và bệnh xoắn khuẩn vàng da. Trong khi đó, nghiên cứu công bố gần đây tại Việt Nam cho thấy tỷ lệ khá cao (16,0%) chuột có nhiễm xoắn khuẩn vàng da [67]. Nghiên cứu tại Kiên Giang cũng cho thấy 6/15 mẫu máu của chuột nhà nhiễm xoắn khuẩn vàng da [17]. Động vật gặm nhấm được ghi nhận là một trong những ổ chứa chính của xoắn khuẩn vàng da, có thể là nguồn phơi nhiễm trực tiếp hoặc gián tiếp trong nhiều môi trường, thường đóng vai trò đặc biệt quan trọng trong việc lây nhiễm cho người ở cả khu vực thành thị và nông thôn.

Việc không tìm thấy mối liên quan giữa quan sát thấy chuột ở môi trường sống xung quanh với tình trạng nhiễm xoắn khuẩn vàng da ở người có thể được giải thích bởi tiêu chuẩn lựa chọn ca chứng phải cùng sống trong khu vực và đang sinh sống thường xuyên gần với các ca bệnh. Do đó các đối tượng nghiên cứu (ca bệnh, ca chứng) đều có thể quan sát thấy chuột sinh sống, di chuyển tại khu vực sinh sống (ngoài sân, ngoài ngõ). Mặc dù việc quan sát thấy chuột ở trong nhà và xung quanh nhà trong nghiên cứu này không có ý nghĩa trong việc gây bệnh ở người, loài động vật này vẫn có thể đóng một vai trò quan trọng trong việc duy trì mầm bệnh xoắn khuẩn vàng da trong tự nhiên thông qua môi trường bị ô nhiễm. Kết quả này gợi ý cần phải tiến hành những nghiên cứu sâu hơn để đánh giá vai trò của chuột trong chuỗi lây truyền bệnh xoắn khuẩn vàng da ở nước ta.

Trái ngược với chuột, hoạt động chăn nuôi, cụ thể là chăn nuôi lợn và nuôi mèo lại đóng vai trò quan trọng trong quá trình lây truyền bệnh xoắn khuẩn vàng da cho người theo nghiên cứu của chúng tôi. Các hoạt động này làm tăng nguy cơ mắc bệnh xoắn khuẩn vàng da ở người. Chăn nuôi lợn làm tăng nguy cơ mắc bệnh xoắn khuẩn vàng da 9,11 lần (95%CI: 4,11 – 20,2). Một nghiên cứu tại Đức cũng cho thấy việc tiếp xúc với gia súc làm tăng nguy cơ mắc bệnh 3,7 lần (95%CI: 1,3 – 9,6) [32]. Tương tự, nghiên cứu tại Mexico cũng ghi nhận việc chăn nuôi gia súc hoặc lợn làm tăng nguy cơ mắc bệnh 1,9 lần (95%CI: 1,3 – 2,7) [68]. Kết quả nghiên cứu phân tích tổng hợp cho thấy phần lớn các nghiên cứu đều chỉ ra việc chăn nuôi gia súc, chăn nuôi lợn làm tăng nguy cơ mắc bệnh [81].

Tại Việt Nam, một số biến thể huyết thanh cũng được phát hiện ở lợn như *Tarassovi Mitis*, *Australis*, *Javanica*, *Autumnalis* [69]. Đây cũng là những biến thể huyết thanh được xác định ở những ca bệnh trong bệnh viện và người dân trong cộng đồng. Con người có thể bị nhiễm xoắn khuẩn thông qua việc tiếp xúc với nước tiểu của gia súc. Chúng có thể thải mầm bệnh trong giai đoạn nhiễm trùng cấp tính và thậm chí đóng vai trò như nguồn mang mầm bệnh không triệu chứng mạn tính. Do đó, việc giám sát cũng như tiêm vắc xin cho động vật nuôi đóng vai trò quan trọng trong phòng ngừa bệnh.

Nghiên cứu tại tỉnh Khánh Hòa cho thấy lợn được nuôi nhỏ lẻ ở các hộ gia đình có tỷ lệ nhiễm xoắn khuẩn vàng da cao hơn so với lợn được nuôi ở các trại chăn nuôi theo hướng công nghiệp, lần lượt là 25% so với 15,6% [20, 67]. Kembhavi RS. và cộng sự trong một nghiên cứu tại Ấn Độ cũng chỉ ra những người sống trong nhà có chuồng gia súc có nguy cơ mắc bệnh xoắn khuẩn vàng da cao gấp 1,53 lần [61]. Ở các hộ chăn nuôi gia đình, việc kiểm soát mầm bệnh lây truyền từ bên ngoài thường gặp khó khăn do lợn được nuôi trong không gian mở, thiếu sự đầu tư kiểm soát dịch bệnh, đặc biệt là vật chủ trung gian

truyền bệnh. Bên cạnh đó, phần lớn các hộ chăn nuôi gia đình thường sử dụng nguồn thức ăn tái chế, có sẵn tại gia đình nên rất khó kiểm soát lây lan dịch bệnh từ bên ngoài. Thực trạng lợn nuôi nhỏ lẻ tại các hộ gia đình có tỷ lệ cao nhiễm xoắn khuẩn vàng da có thể là nguồn lây nhiễm xoắn khuẩn vàng da trong gia đình và cộng đồng, đặc biệt ở những người tiếp xúc, chăm sóc loại động vật này [20]. Do tính chất chăn nuôi lợn tại hộ gia đình, người chăn nuôi hàng ngày phải tiếp xúc nhiều với chuồng lợn, lợn và các chất thải (nước tiểu, phân) của lợn qua các hoạt động như cho lợn ăn, tắm rửa cho lợn, vệ sinh chuồng trại, qua đó làm tăng nguy cơ nhiễm xoắn khuẩn vàng da từ lợn [85].

Kết quả của chúng tôi cũng cho thấy, nuôi mèo là yếu tố làm tăng nguy cơ mắc bệnh xoắn khuẩn vàng da lên 2,14 lần (95%CI: 1,21 – 3,78). Điều này cũng tương đồng với kết quả của Leon Biscornet và cộng sự khi chỉ ra việc có mèo ở xung quanh nơi ở làm tăng nguy cơ mắc bệnh 4,1 lần (95%CI: 1,5 – 10,6) [29]. Tiếp xúc với mèo cũng làm tăng nguy cơ mắc bệnh lên gần 5 lần theo báo cáo của Rivero MA. và cộng sự tại Argentina [95]. Nghiên cứu tại Malaysia và Ấn Độ cũng cho thấy những người nuôi thú cưng có nguy cơ mắc bệnh cao hơn [61, 79]. Bên cạnh đó, vai trò của mèo trong chu trình lây truyền bệnh giữa các loài vật nuôi cũng đã được ghi nhận [89]. Kết quả của chúng tôi đã củng cố cho các bằng chứng trước đây rằng lợn, mèo có thể là vật chủ chứa của xoắn khuẩn vàng da [70]. Thực tế mèo là động vật có tiếp xúc rất gần gũi hàng ngày với con người, sống cùng nhà với con người. Nhiều gia đình ở nước ta nuôi mèo như thú cưng trong gia đình, được cho ăn, đôi khi là bế ẵm, tắm và chăm sóc thường xuyên. Mèo thuần tính, tuy nhiên đôi khi cũng hay cào cán gây ra vết xước trên da cho người, là nơi xâm nhập của các tác nhân truyền nhiễm. Việc thường xuyên tiếp xúc gần với mèo và vô tình với chất thải (nước tiểu, phân) của mèo có thể là nguồn lây nhiễm xoắn khuẩn vàng da ở người. Ngoài ra, mèo có khả năng tương tác thường xuyên với các loài gặm nhấm

hoang dã, tạo ra một mắt xích quan trọng trong chuỗi lây truyền bệnh. Nghiên cứu của Lê Thị Phương Mai và cs (2021) tại cùng địa điểm nghiên cứu này cho thấy 12,2% mèo ở các hộ gia đình có nhiễm xoắn khuẩn vàng da [67]. Đây chính là những nguồn lây tiềm tàng cho người tại chính các hộ gia đình của họ.

Đối tượng sống trong gia đình có nuôi động vật, nuôi trâu/bò có khả năng mắc bệnh xoắn khuẩn vàng da cao hơn gấp 1,94 lần (95%CI:1,3 – 2,91) và 3,62 lần (1,96 – 6,68) theo kết quả phân tích đơn biến. Tuy nhiên, trong phân tích hồi quy đa biến, chúng tôi lại không tìm thấy mối liên quan giữa những yếu tố này với bệnh xoắn khuẩn vàng da. Kết quả của chúng tôi có sự khác biệt so với các nghiên cứu tại Rwanda, New Zealand và quần đảo Virgin – Hoa Kỳ [23, 87, 105]. Những nghiên cứu này đều chỉ ra những người chăn nuôi gia súc đều có nguy cơ mắc bệnh xoắn khuẩn vàng da cao hơn. Sự khác biệt này có thể là do trâu/bò không đóng vai trò chính trong việc lây truyền bệnh xoắn khuẩn vàng da tại Việt Nam. Kết quả phân tích trong nghiên cứu này cho thấy tỷ lệ các hộ gia đình của ca bệnh và ca chứng nuôi trâu/bò là khá thấp, chỉ 26,6% và 12,7%. Điều này cũng có thể ảnh hưởng đến kết quả đưa ra trong việc phân tích nguy cơ. Trong thực hành chăn nuôi tại các hộ gia đình cũng cho thấy trâu/bò thường được nhốt xa với nhà người dân để tránh mùi hôi thối, ruồi nhặng. Đây cũng là loài động vật ít được con người chăm sóc thường xuyên (tắm rửa, kỳ cọ), ít tiếp xúc trực tiếp, qua đó hạn chế nguy cơ nhiễm xoắn khuẩn vàng da từ loài động vật này. Chúng tôi cũng thấy rằng, tại Việt Nam, việc nuôi trâu bò ở các hộ gia đình thường nhỏ lẻ và số lượng ít, không theo quy mô trang trại. Do vậy, nguy cơ mắc bệnh từ các loài động vật này sẽ thấp hơn. Mặc dù trong nghiên cứu này, việc nuôi động vật, trâu/bò dường như không là yếu tố nguy cơ quan trọng với đối tượng nghiên cứu, con đường lây truyền bệnh xoắn khuẩn vàng da từ các loài động vật này vẫn cần được xem xét.

Tương tự như nuôi trâu/bò, việc nuôi chó cũng không làm tăng nguy cơ mắc bệnh xoắn khuẩn vàng da theo nghiên cứu của chúng tôi. Kết quả không có ý nghĩa thống kê ngay cả trong phân tích đơn biến. Kết quả này cũng tương tự trong nghiên cứu tại Tanzania, Jordan và quần đảo Virgin – Hoa Kỳ [23, 88]. Trong khi đó, một số nghiên cứu tại Việt Nam cho thấy, tỷ lệ chó nhiễm xoắn khuẩn vàng da cũng khá cao, dao động từ 20 – 40% [8, 15, 16]. Chúng tôi cũng quan sát thấy tỷ lệ cao có nuôi chó tại hộ gia đình của các đối tượng ở cả nhóm bệnh và nhóm chứng (lần lượt là 62,3% và 55,2%). Ở các vùng nông thôn, tỷ lệ hộ gia đình có nuôi chó khá cao và chủ yếu theo phương thức thả rông. Do đó, nguồn ổ chứa và phát tán mầm bệnh xoắn khuẩn ra môi trường và từ đó lây sang người có thể là những con chó ở khu vực xung quanh nơi sinh sống của đối tượng.

Việc nghiên cứu phân tích biến thể huyết thanh xoắn khuẩn vàng da ở người và động vật tiếp xúc gần hoặc chăn nuôi trong hộ gia đình sẽ cung cấp cái nhìn toàn diện về mối liên hệ giữa động vật và người trong quá trình lây truyền bệnh và mầm bệnh. Các nghiên cứu trong tương lai nên phân tích mẫu bệnh phẩm ở cả người và động vật chăn nuôi, tiếp xúc gần nhằm xác định sự lưu hành của các biến thể huyết thanh xoắn khuẩn vàng da.

Hạn chế của nghiên cứu

Nghiên cứu có một số hạn chế. Thứ nhất, các câu hỏi liên quan về các yếu tố nguy cơ như hành vi, môi trường, sinh hoạt của đối tượng nghiên cứu không có bảng kiểm mà chỉ dựa vào câu trả lời của đối tượng nghiên cứu do đó có thể gặp sai số nhớ lại. Thứ hai, nghiên cứu có xác định yếu tố liên quan giữa vật nuôi (như nuôi lợn, nuôi mèo) và tình trạng nhiễm xoắn khuẩn vàng da, tuy nhiên chưa có bằng chứng xác thực về việc lây nhiễm trực tiếp xoắn khuẩn

vàng da từ vật nuôi sang người. Trong tương lai, cần tiếp tục tiến hành các nghiên cứu sâu hơn về sự lây nhiễm xoắn khuẩn vàng da từ vật nuôi sang người.

KẾT LUẬN

5.1. Một số đặc điểm dịch tễ bệnh xoắn khuẩn vàng da ở người đến khám, điều trị tại một số bệnh viện tỉnh Thái Bình, Hà Tĩnh, Cần Thơ, 2018-2019.

- Tỷ lệ nhiễm xoắn khuẩn vàng da ở các ca bệnh nghi ngờ tại các bệnh viện tại 3 tỉnh là 8,3%. Trong đó, cao nhất tại tỉnh Thái Bình (9,3%), Hà Tĩnh (8,5%) và thấp nhất ở Cần Thơ (7,1%).
- Tỷ lệ nhiễm xoắn khuẩn vàng da ở nữ cao hơn nam giới, lần lượt là 8,9% và 7,6%. Nữ giới chiếm gần 60% trong tổng số ca bệnh.
- Bệnh nhân nhiễm xoắn khuẩn vàng da chủ yếu là nông dân, chiếm gần 60% trong tổng số ca bệnh.
- Các biến thể huyết thanh được phát hiện nhiều nhất là Louisiana (16,2%), Javanica (15,8%), Panama (11,3%), và Patoc (10,4%). Các biến thể còn lại đều chiếm tỷ lệ dưới 10%.
- Các biến thể huyết thanh lưu hành xác định được ở các ca bệnh có sự khác nhau giữa các tỉnh. Các biến thể thường gặp tại Thái Bình là Vughia, Panama, Louisiana, Bataviae; tại Hà Tĩnh là Louisiana, Javanica, Patoc và tại Cần Thơ là Javanica, Louisiana, Panama, Patoc.
- 3 biến thể huyết thanh là Bratislava, Hebdomadis và Saxkoebing lần đầu tiên được phát hiện ở nước ta.

5.2. Một số yếu tố nguy cơ mắc bệnh xoắn khuẩn vàng da trên người tại tỉnh Thái Bình, Hà Tĩnh, Cần Thơ.

Yếu tố hành vi, nghề nghiệp tăng nguy cơ mắc:

- Yếu tố nghề nghiệp: nông dân có nguy cơ mắc bệnh cao gấp 14,5 lần (95%CI: 3,73 – 56,35) và học sinh, sinh viên có nguy cơ mắc bệnh cao gấp 8,76 lần (95%CI: 1,28 – 60,2) so với nhân viên văn phòng.
- Các yếu tố hành vi: Thường xuyên uống nước chưa đun sôi có nguy cơ mắc bệnh cao gấp 2,96 lần (95%CI: 1,64 – 5,35).

Yếu tố liên quan tới môi trường tăng nguy cơ mắc:

- Sử dụng nước mưa là nguồn nước ăn, uống chính tăng nguy cơ mắc bệnh gấp 3,01 lần (95%CI: 1,51 – 6,01) và sử dụng nước giếng khoan, giếng đào là nguồn nước ăn, uống chính tăng nguy cơ mắc bệnh gấp 33,76 lần (95%CI: 7,99-142,56).
- Nhà vệ sinh một ngăn/ cầu tiêu ao cá tăng nguy cơ mắc bệnh gấp 16,85 lần (95%CI: 2,08-136,81)
- Không có dụng cụ chứa rác tại gia đình tăng nguy cơ mắc bệnh gấp 3,15 lần (95%CI: 1,18-8,42)

Yếu tố liên quan vật nuôi tăng nguy cơ mắc:

- Chăn nuôi lợn tăng nguy cơ mắc bệnh gấp 9,11 lần (95%CI: 4,11-20,20)
- Nuôi mèo tăng nguy cơ mắc bệnh gấp 2,14 lần (95%CI: 1,21 -3,78)

Một số hành vi có khả năng làm giảm nguy cơ mắc:

- Nhóm sống ở gia đình hệ thống cống rãnh có nắp che giúp ngăn ngừa nguy cơ mắc bệnh xoắn khuẩn vàng da với OR= 0,28 (95%CI: 0,18 - 0,43) so với nhóm sống ở gia đình hệ thống cống rãnh không có nắp che.

- Thường xuyên tắm rửa sau khi làm ruộng, vườn hoặc tiếp xúc động vật giúp ngăn ngừa được nguy cơ mắc bệnh với OR = 0,25 (95%CI: 0,11 – 0,55).
- Thường xuyên rửa tay sau khi đi vệ sinh giúp ngăn ngừa nguy cơ mắc bệnh với OR=0,47 (95%CI: 0,24-0,95).
- Thường xuyên rửa tay sau khi làm ruộng, làm vườn giúp ngăn ngừa nguy cơ mắc bệnh với OR=0,26 (95%CI: 0,14-0,49).
- Thường xuyên sử dụng găng tay/ ủng khi làm ruộng, vườn, tiếp xúc vật nuôi giúp ngăn ngừa nguy cơ mắc bệnh với OR=0,53 (95%CI: 0,28-0,99).

KHUYẾN NGHỊ

- Đối với việc giám sát và thống kê các ca bệnh nhiễm xoắn khuẩn vàng da dựa vào bệnh viện và cộng đồng cần sử dụng các xét nghiệm làm cơ sở cho chẩn đoán xác định ca bệnh.
- Tăng cường tập huấn cho cán bộ y tế cập nhật các kiến thức về việc chẩn đoán xác định bệnh xoắn khuẩn vàng da.
- Các nhà nghiên cứu cần tiếp tục tiến hành các nghiên cứu về tiếp theo tỷ lệ nhiễm xoắn khuẩn vàng da liên quan đến các yếu tố động vật.
- Trong công tác quản lý phòng chống dịch bệnh cần xây dựng và triển khai các can thiệp truyền thông, vệ sinh môi trường sống nhằm dự phòng bệnh xoắn khuẩn vàng da, đặc biệt các can thiệp dự phòng nhiễm xoắn khuẩn vàng da trong thực hành nông nghiệp, thực hành chăn nuôi.
- Đối với người dân cần tăng cường thực hành vệ sinh môi trường, vệ sinh cá nhân và ăn chín, uống sôi nhằm giúp phòng ngừa mắc bệnh xoắn khuẩn vàng da.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH LIÊN QUAN TỚI LUẬN ÁN ĐÃ CÔNG BỐ

1. **Nguyễn Thị Thu**, Lê Thị Phương Mai, Phạm Thanh Hải, Lương Minh Hòa, Đỗ Bích Ngọc, Phan Đăng Thân, Nguyễn Tụ Quyết, Trần Văn Đình, Hoàng Đức Hạnh. *Đặc điểm lâm sàng ca bệnh xoắn khuẩn vàng da tại một số tỉnh của Việt Nam năm 2018 – 2019. Tạp chí Y học dự phòng. 2022 32 (3) phụ bản. 55-62*
2. **Nguyễn Thị Thu**, Phạm Thanh Hải, Lương Minh Hòa, Đỗ Bích Ngọc, Phan Đăng Thân, Nguyễn Tụ Quyết, Hoàng Đức Hạnh, Trần Văn Đình, Lê Thị Phương Mai. *Tỷ lệ và chủng loại biến thể huyết thanh xoắn khuẩn vàng da lưu hành ở bệnh nhân tại một số bệnh viện thuộc 3 tỉnh tại Việt Nam năm 2018 – 2019. Tạp chí Y học dự phòng. 2022. 32 (7). 40-49*

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tài liệu tiếng Việt

1. Đỗ Tuấn Anh, (2008), *Bệnh học truyền nhiễm*, Nhà xuất bản Y học, Học viện quân Y.
2. Bộ Y tế (2015), *Niên giám thống kê bệnh truyền nhiễm năm 2014*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
3. Bộ Y tế (2016), "Thông tư số 15/2016/TT-BYT Quy định về bệnh nghề nghiệp được hưởng bảo hiểm xã hội".
4. Bộ Y tế (2018), *Niên giám thống kê bệnh truyền nhiễm năm 2017*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
5. Cục Y tế dự phòng (2016), *Bệnh xoắn khuẩn vàng da (Leptospirosis)*, Hà Nội, truy cập 15 tháng 5-2019, <https://vncdc.gov.vn/benh-xoan-khuan-vang-da-nd14522.html>.
6. Hoàng Thị Thu Hà và Đặng Đức Anh (2004), "Tình hình nhiễm Leptospira tại Thanh Hóa và một số yếu tố nguy cơ", *Tạp chí Y học dự phòng*, 2+3(66), tr. 32-36.
7. Hoàng Thị Thu Hà và Nguyễn Thái Sơn (2016), "Tỷ lệ Leptospira trên bệnh nhân sốt chưa rõ nguyên nhân tại bệnh viện quân đội 103, Hà Nội, Việt Nam", *Tạp chí Y học dự phòng*, 5(178), tr. 51-57.
8. Lý Thị Liên Khai, (2012), "Điều tra tình hình nhiễm vi khuẩn Leptospira trên đàn bò sữa, chó và chuột tại Công ty cổ phần Thủy sản sông Hậu", *Tạp chí Khoa học - Đại học Cần Thơ*, 2012(21b), tr. 87 - 96.
9. Hoàng Mạnh Lâm, Đậu Ngọc Hảo và Đào Xuân Vinh (2001), "Tình hình nhiễm Leptospira nghề nghiệp của người ở Đắc Lắc", *Tạp chí Y học thực hành*, 12, tr. 19-21.
10. Nguyễn Hồng Linh, (2017), "Về vai trò của phụ nữ trong kinh tế hộ gia đình", *Thông tin khoa học xã hội*, 4, tr. 31-38.
11. Hoàng Kim Loan, Đậu Thị Việt Liên, Vũ Thị Quê Hương và cs. (2013), "Leptospira: 10 năm (2004 – 2013) khảo sát tình hình nhiễm trên người và động vật gặm nhấm ở miền nam Việt Nam", *Tạp chí Y học dự phòng*, 10(146), tr. 41-46.

12. Công Ngọc Long, (2014), *Tỷ lệ lưu hành leptospira ở người và các yếu tố liên quan trên địa bàn hai huyện Yên Định và Như Thanh, Thanh Hóa năm 2013*, Đại học Y tế công cộng, Hà Nội.
13. Lê Thị Phương Mai, (2021), *Xoắn khuẩn vàng da: Dịch tễ, Lâm sàng và Chẩn đoán*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
14. Hoàng Văn Minh và Lưu Ngọc Hoạt (2020), *Phương pháp chọn mẫu và tính toán cỡ mẫu trong nghiên cứu sức khỏe*, Trường Đại học Y tế công cộng, Hà Nội.
15. Nguyễn Thị Bé Mười, (2011), "Tình hình nhiễm Leptospira trên chó tại thành phố Cần Thơ", *Tạp chí Khoa học - Đại học Cần Thơ*, 2011(17a), tr. 141 - 145.
16. Nguyễn Thị Bé Mười, Hồ Thị Việt Thu và Nguyễn Châu Nguyệt Anh, (2016), "Sự lưu hành của Leptospira trên chó tại tỉnh An Giang", *Tạp chí Khoa học - Đại học Cần Thơ*, 2016(2), tr. 91 - 94.
17. Nguyễn Thị Bé Mười và Hồ Thị Việt Thu, (2016), "Khảo sát tỷ lệ nhiễm Leptospira trên chuột (*Rattus norvegicus* và *Rattus rattus*) tại tỉnh Kiên Giang", *Tạp chí Khoa học Trường Đại học Cần Thơ*, 2016(2), tr. 95-98.
18. Ngô Duy Nghĩa, Ngô Huy Tú, Phạm Thị Cẩm Hà và cs. (2017), "Tỷ lệ lưu hành bệnh Leptospira và một số yếu tố liên quan tại huyện Thanh Trì thành phố Hà Nội năm 2015", *Tạp chí Y học dự phòng*, 27(8), tr. 565-571.
19. Nguyễn Thị Bích Ngọc,, Hoàng Thị Thu Hà, Lê Thị Tài và cs. (2015), "Đặc điểm một số yếu tố khí hậu tại Việt Nam giai đoạn 2002-2011 và mối liên quan với bệnh xoắn khuẩn Leptospira", *Tạp chí Y học dự phòng*, 6(166), tr. 387-394.
20. Võ Thành Thìn, Đào Duy Hưng, Đặng Văn Tuấn và cs. (2012), "Tình hình nhiễm Leptospira trên lợn nái tại Khánh Hòa", *Tạp chí Khoa học kỹ thuật Thú y*, 19(5), tr. 55-59.
21. Cao Thị Bảo Vân, Đặng Trịnh Minh Anh, Nguyễn Thị Hạnh Lan và cs. (2017), "Xác định tỉ lệ nhiễm Leptospira và các nhóm huyết thanh lưu hành trên người và heo tại khu vực phía nam", *Tạp chí Y học dự phòng*, 27(1), tr. 167-173.
22. Lê Thị Thanh Xuân, Nguyễn Thị Bích Ngọc, Hoàng Thị Thu Hà và cs. (2015), "Một số đặc điểm dịch tễ học bệnh xoắn trùng Leptospira tại

Việt Nam giai đoạn 2002-2011", *Tạp chí Y học dự phòng*, 6(166), tr. 358-365.

Tài liệu tiếng Anh

23. Artus, A., Schafer, I. J., Cossaboom, C. M., et al. (2022), "Seroprevalence, distribution, and risk factors for human leptospirosis in the United States Virgin Islands", *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 16(11), p. e0010880.
24. Ashford, D. A., Kaiser, R. M., Spiegel, R. A., et al. (2000), "Asymptomatic infection and risk factors for leptospirosis in Nicaragua", *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 63(5-6), pp. 249-254.
25. Atil, A., Jeffree, M. S., Syed Abdul Rahim, S. S., et al. (2020), "Occupational Determinants of Leptospirosis among Urban Service Workers", *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(2), pp. 1-8.
26. Bhardwaj, P., Kosambiya, J. K., and Desai, V. K. (2008), "A case control study to explore the risk factors for acquisition of leptospirosis in Surat city, after flood", *Indian Journal of Medical Sciences*, 62(11), pp. 431-438.
27. Bharti, A. R., Nally, J. E., Ricaldi, J. N., et al. (2003), "Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance", *The Lancet Infectious Diseases*, 3(12), pp. 757-771.
28. Biggs, H. M., Bui, D. M., Galloway, R. L., et al. (2011), "Leptospirosis among hospitalized febrile patients in northern Tanzania", *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 85(2), pp. 275-281.
29. Biscornet, L., de Comarmond, J., Bibi, J., et al. (2020), "An Observational Study of Human Leptospirosis in Seychelles", *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 103(3), pp. 999-1008.
30. Bouscaren, N., Benoit de Coignac, C., Lastère, S., et al. (2019), "Leptospirosis in French Polynesia: 11 years of surveillance data, 2007–2017", *New Microbes and New Infections*, 29, p. 100518.

31. Briskin, E. A., Casanovas-Massana, A., Ryff, K. R., et al. (2019), "Seroprevalence, Risk Factors, and Rodent Reservoirs of Leptospirosis in an Urban Community of Puerto Rico, 2015", *The Journal of Infectious Diseases*, 220(9), pp. 1489-1497.
32. Brockmann, S. O., Ulrich, L., Piechotowski, I., et al. (2016), "Risk factors for human *Leptospira* seropositivity in South Germany", *Springerplus*, 5(1), p. 1796.
33. Cardenas-Marrufo, Maria Fidelia, Vado-Solis, Ignacio, Perez-Osorio, Carlos Enrique, et al. (2011), "Seropositivity to leptospirosis in domestic reservoirs and detection of *Leptospira* spp. from water sources, in farms of Yucatan, Mexico", *Tropical and Subtropical Agroecosystems*, 14(1), pp. 185-189.
34. Collares-Pereira, M, Mathias, ML, Santos-Reis, M, et al. (2000), "Rodents and *Leptospira* transmission risk in Terceira island (Azores)", *European Journal of Epidemiology*, 16(12), pp. 1151-1157.
35. Cook, E. A., de Glanville, W. A., Thomas, L. F., et al. (2017), "Risk factors for leptospirosis seropositivity in slaughterhouse workers in western Kenya", *Occupational and Environmental Medicine*, 74(5), pp. 357-365.
36. Costa, Federico, Hagan, José E., Calcagno, Juan, et al. (2015), "Global Morbidity and Mortality of Leptospirosis: A Systematic Review", *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 9(9), p. e0003898.
37. Cunha, Marcelo, Costa, Federico, Ribeiro, Guilherme S., et al. (2022), "Rainfall and other meteorological factors as drivers of urban transmission of leptospirosis", *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 16(4), p. e0007507.
38. Chadsuthi, S., Bicout, D. J., Wiratsudakul, A., et al. (2017), "Investigation on predominant *Leptospira* serovars and its distribution in humans and livestock in Thailand, 2010-2015", *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 11(2), p. e0005228.
39. Chandy, S., Kirubanandhan, L., Hemavathy, P., et al. (2017), "Serovar prevalence of *Leptospira* in semirural India and the development of an IgM-based indirect ELISA", *Journal of Infection in Developing Countries*, 11(3), pp. 234-241.

40. Dahal, K. P., Sharma, S., Sherchand, J. B., et al. (2016), "Detection of anti-*Leptospira* IgM antibody in serum samples of suspected patients visiting national public health laboratory, Teku, Kathmandu", *International Journal of Microbiology*, 2016, p. 7286918.
41. Daud, A. B., Mohd Fuzi, N. M. H., Wan Mohammad, W. M. Z., et al. (2018), "Leptospirosis and Workplace Environmental Risk Factors among Cattle Farmers in Northeastern Malaysia", *The International Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 9(2), pp. 88-96.
42. Department of Health of Philippines (2019), *Leptospirosis*, Monthly Surveillance Report No. 4, Epidemiology Bureau, Department of Health, Manila.
43. Deshmukh, Pradeep, Narang, Rahul, Jain, Jyoti, et al. (2019), "Leptospirosis in Wardha District, Central India—Analysis of hospital based surveillance data", *Clinical Epidemiology and Global Health*, 7(1), pp. 102-106.
44. Dreyfus, A., Benschop, J., Collins-Emerson, J., et al. (2014), "Sero-prevalence and risk factors for leptospirosis in abattoir workers in New Zealand", *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 11(2), pp. 1756-1775.
45. Evangelista, Karen V. and Coburn, Jenifer (2010), "Leptospira as an emerging pathogen: a review of its biology, pathogenesis and host immune responses", *Future Microbiology*, 5(9), pp. 1413-1425.
46. Faine, S (1982), "Guidelines for the control of leptospirosis", *WHO Offset Publ*(67), pp. 1-171.
47. Faine S, Adler B, Bolin C, et al. (2000), *Leptospira and Leptospirosis*, 2nd ed, Medici, Melbourne, Australia.
48. Gasem, M. H., Hadi, U., Alisjahbana, B., et al. (2020), "Leptospirosis in Indonesia: diagnostic challenges associated with atypical clinical manifestations and limited laboratory capacity", *BMC Infect Dis*, 20(1), p. 179.
49. Gay, Noellie, Soupé-Gilbert, Marie-Estelle, and Goarant, Cyrille (2014), "Though not Reservoirs, Dogs might Transmit *Leptospira* in New Caledonia", *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 11(4), pp. 4316-4325.

50. Haake, D. A. and Levett, P. N. (2015), "Leptospira Species (Leptospirosis)", in Bennett, J, Dolin, R, and Blaser, M, J, Editors, *Principles and Practice of Infectious Diseases*, Elsevier.
51. Haake, D. A. and Levett, P. N. (2015), "Leptospirosis in humans", *Curr Top Microbiology Immunology*, 387, pp. 65-97.
52. Hacker, K. P., Sacramento, G. A., Cruz, J. S., et al. (2020), "Influence of Rainfall on Leptospira Infection and Disease in a Tropical Urban Setting, Brazil", *Emerging Infectious Diseases*, 26(2), pp. 311-314.
53. Hartskeel, R A (2002), *Report of the leptospirosis outbreak in Indonesia, 2002*, WHO/FAO/OIE/RIVM Leptospirosis Reference Centre, KIT Biomedical Research, Amsterdam.
54. Hernández-Rodríguez, Patricia, Gómez, Arlen, and Villamil Jiménez, Luis (2017), "Implications of urban and rural agricultural practices on the transmission of leptospirosis", *Agrociencia*, 51(7), pp. 725-741.
55. Hii, K. C., Robie, E. R., Saihidi, I., et al. (2021), "Leptospirosis infections among hospital patients, Sarawak, Malaysia", *Tropical Diseases, Travel Medicine and Vaccines*, 7(1), p. 32.
56. Hinjoy, S., Kongyu, S., Doung-Ngern, P., et al. (2019), "Environmental and behavioral risk factors for severe Leptospirosis in Thailand", *Tropical Medicine and Infectious Disease*, 4(2).
57. International Labour Organization for Vietnam (2021), *Gender and the labour market in Viet Nam: an analysis based on the Labour Force Survey*.
58. Kamath, R., Swain, S., Pattanshetty, S., et al. (2014), "Studying risk factors associated with human leptospirosis", *Journal of Global Infectious Diseases*, 6(1), pp. 3-9.
59. Katelaris, A. L., Glasgow, K., Lawrence, K., et al. (2020), "Investigation and response to an outbreak of leptospirosis among raspberry workers in Australia, 2018", *Zoonoses Public Health*, 67(1), pp. 35-43.
60. Kawaguchi, L., Sengkeopraseuth, B., Tsuyuoka, R., et al. (2008), "Seroprevalence of leptospirosis and risk factor analysis in flood-prone rural areas in Lao PDR", *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 78(6), pp. 957-961.

61. Kembhavi, R. S., Velhal, G. D., and Shah, A. K. (2021), "Epidemiological determinants of leptospirosis in rural and urban districts of Maharashtra, India", *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 10(9), pp. 3361-3367.
62. Kendall, Emily, LaRocque, Regina, Bui, Duy, et al. (2010), "Short Report: Leptospirosis as a Cause of Fever in Urban Bangladesh", *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 82(6), pp. 1127-1130.
63. Koma, T., Yoshimatsu, K., Yasuda, S. P., et al. (2013), "A survey of rodent-borne pathogens carried by wild Rattus spp. in Northern Vietnam", *Epidemiol and Infection*, 141(9), pp. 1876-1884.
64. Khalil, H., Santana, R., de Oliveira, D., et al. (2021), "Poverty, sanitation, and Leptospira transmission pathways in residents from four Brazilian slums", *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 15(3), p. e0009256.
65. Laras, K., Cao, B. V., Bounlu, K., et al. (2002), "The importance of leptospirosis in Southeast Asia", *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 67(3), pp. 278-286.
66. Lau, C. L, Watson, C. H, Lowry, J. H, et al. (2016), "Human leptospirosis infection in Fiji: an eco-epidemiological approach to identifying risk factors and environmental drivers for transmission", *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 10(1), p. e0004405.
67. Le Thi Phuong Mai, Luu Phuong, Than, Phan Dang, et al. (2021), "Leptospira infection among human-close-contact animals in different geographical areas in Vietnam", *Science Progress*, 104(3), p. 00368504211031747.
68. Leal-Castellanos, C. B., García-Suárez, R., González-Figueroa, E., et al. (2003), "Risk factors and the prevalence of leptospirosis infection in a rural community of Chiapas, Mexico", *Epidemiol and Infection*, 131(3), pp. 1149-1156.
69. Lee, H. S., Khong, N. V., Xuan, H. N., et al. (2017), "Sero-prevalence of specific Leptospira serovars in fattening pigs from 5 provinces in Vietnam", *BMC Veterinary Research*, 13(125), pp. 1-7.

70. Lee, H. S., Thanh, T. L., Ly, N. K., et al. (2019), "Seroprevalence of leptospirosis and Japanese encephalitis in swine in ten provinces of Vietnam", *PLoS One*, 14(8), p. e0214701.
71. Levett, P. N. (2001), "Leptospirosis", *Clinical Microbiology Reviews*, 14(2), pp. 296-326.
72. Levett, Paul and Haake, David (2010), "Leptospira Species (Leptospirosis)", pp. 3059-3065.
73. Loan, H. K., Van Cuong, N., Takhampunya, R., et al. (2015), "How important are rats as vectors of leptospirosis in the Mekong Delta of Vietnam?", *Vector Borne and Zoonotic Diseases*, 15(1), pp. 56-64.
74. Maze, Michael J., Cash-Goldwasser, Shama, Rubach, Matthew P., et al. (2018), "Risk factors for human acute leptospirosis in northern Tanzania", *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 12(6), p. e0006372.
75. Meny, P., Menéndez, C., Ashfield, N., et al. (2019), "Seroprevalence of leptospirosis in human groups at risk due to environmental, labor or social conditions", *Revista Argentina de Microbiologia*, 51(4), pp. 324-333.
76. Mgode, Georgies F., Machang'u, Robert S., Mhamphi, Ginethon G., et al. (2015), "Leptospira serovars for diagnosis of Leptospirosis in humans and animals in Africa: Common Leptospira isolates and reservoir hosts", *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 9(12), p. e0004251.
77. Mialhe, A. F., Mercier, E., Maamar, A., et al. (2019), "Severe leptospirosis in non-tropical areas: a nationwide, multicentre, retrospective study in French ICUs", *Intensive Care Medicine*, 45(12), pp. 1763-1773.
78. Minter, Amanda, Diggle, Peter J., Costa, Federico, et al. (2018), "A model for leptospire dynamics and control in the Norway rat (*Rattus norvegicus*) the reservoir host in urban slum environments", *Epidemics*, 25, pp. 26-34.
79. Mohd Hanapi, I. R., Sahimin, N., Maackara, M. J. B., et al. (2021), "Prevalence of anti-Leptospira antibodies and associated risk factors in the Malaysian refugee communities", *BMC Infectious Diseases*, 21(1), p. 1128.

80. Mohd Ridzuan, J, Aziah, BB, and Zahiruddin, WM (2016), "The Occupational Hazard Study for Leptospirosis among Agriculture Workers", *International Journal of Collaborative Research on Internal Medicine & Public Health*, 8(3), pp. 284-293.
81. Mwachui, Mwanajaa Abdalla, Crump, Lisa, Hartskeerl, Rudy, et al. (2015), "Environmental and Behavioural Determinants of Leptospirosis Transmission: A Systematic Review", *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 9(9), p. e0003843.
82. Nadia, A. S., Md-Zain, B. M., Dharmalingam, S., et al. (2019), "Serological survey of Leptospirosis in high-risk rangers and wild animals from ex-situ captive centers", *Tropical Biomedicine*, 36(2), pp. 443-452.
83. Naing, Cho, Reid, Simon A., Aye, Saint Nway, et al. (2019), "Risk factors for human leptospirosis following flooding: A meta-analysis of observational studies", *PloS One*, 14(5), p. e0217643.
84. Nepal, Hari (2013), "Serological study of Leptospirosis in central Nepal", *International Journal of Biomedical and Advance Research*, 4(7), pp. 455-459.
85. Noach, Steffanie Merlin Clyricia and Noach, Yakob Robert (2020), "Prevalence rate and causes of leptospirosis serovar on cattle at giwangan's abattoir of Yogyakarta", *Journal of Tropical Animal Science and Technology*, 2(1), pp. 37-42.
86. Notobroto, Hari Basuki, Mirasa, Yudied Agung, and Rahman, Firman Suryadi (2021), "Sociodemographic, behavioral, and environmental factors associated with the incidence of leptospirosis in highlands of Ponorogo Regency, Province of East Java, Indonesia", *Clinical Epidemiology and Global Health*, 12, p. 100911.
87. Ntabanganyimana, E., Giraneza, R., Dusabejambo, V., et al. (2021), "Sero-prevalence of anti-Leptospira antibodies and associated risk factors in rural Rwanda: A cross-sectional study", *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 15(12), p. e0009708.
88. Obaidat, M. M., Malaria, L., Bani Salman, A. E., et al. (2021), "Seroprevalence and risk factors of Leptospira sp. among different groups in the Jordanian population: first study", *Transactions of the*

Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 115(11), pp. 1260-1264.

89. Ojeda, J., Salgado, M., Encina, C., et al. (2018), "Evidence of interspecies transmission of pathogenic *Leptospira* between livestock and a domestic cat dwelling in a dairy cattle farm", *Journal of Veterinary Medical Science*, 80(8), pp. 1305-1308.
90. Parveen, S. M., Suganyaa, B., Sathya, M. S., et al. (2016), "Leptospirosis Seroprevalence Among Blue Metal Mine Workers of Tamil Nadu, India", *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 95(1), pp. 38-42.
91. Philippines, Department of Health of (2018), *The series of downpours may bring leptospirosis*, Department of Health, Manila, accessed 20 February-2020, from <https://www.doh.gov.ph/node/14641>.
92. Rafizah, A. A. Noor, Aziah, B. D., Azwany, Y. N., et al. (2013), "A hospital-based study on seroprevalence of leptospirosis among febrile cases in northeastern Malaysia", *International Journal of Infectious Diseases*, 17(6), pp. e394-e397.
93. Regmi, Lalmani, Pandey, Kishor, Malla, Meena, et al. (2017), "Sero-epidemiology study of leptospirosis in febrile patients from Terai region of Nepal", *BMC Infectious Diseases*, 17(1), p. 628.
94. Reis, Renato B, Ribeiro, Guilherme S, Felzemburgh, Ridalva DM, et al. (2008), "Impact of environment and social gradient on *Leptospira* infection in urban slums", *PLoS Neglected Tropical Diseases* 2(4), p. e228.
95. Rivero, M. A., Scialfa, E. A., Appendino, H. M., et al. (2022), "Leptospiral infection: a serosurvey in urban and rural communities in Olavarría county, Argentina", *Journal of Infection in Developing Countries*, 16(4), pp. 608-615.
96. Sahneh, E., Delpisheh, A., Sayehmiri, K., et al. (2019), "Investigation of Risk Factors Associated with Leptospirosis in the North of Iran (2011-2017)", *Journal of Research in Health Sciences*, 19(2), p. e00449.
97. Sakundarno, M., Bertolatti, D., Maycock, B., et al. (2014), "Risk factors for leptospirosis infection in humans and implications for public

- health intervention in Indonesia and the Asia-Pacific region", *Asia-Pacific Journal of Public Health*, 26(1), pp. 15-32.
98. Sarkar, U., Nascimento, S. F., Barbosa, R., et al. (2002), "Population-based case-control investigation of risk factors for leptospirosis during an urban epidemic", *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 66(5), pp. 605-10.
 99. Schønning, M. H., Phelps, M. D., Warnasekara, J., et al. (2019), "A Case-Control Study of Environmental and Occupational Risks of Leptospirosis in Sri Lanka", *Ecohealth*, 16(3), pp. 534-543.
 100. Setyaningsih, Y., Kartini, A., Bahtiar, N., et al. (2022), "Presence of *Leptospira* sp. and leptospirosis risk factor analysis in Boyolali district, Indonesia", *Journal of Public Health Research*, 11(1).
 101. Sethi, Sunil, Sharma, Navneet, Kakkar, Nandita, et al. (2010), "Increasing trends of leptospirosis in northern India: a clinico-epidemiological study", *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 4(1).
 102. Shrestha, R., McKenzie, J. S., Gautam, M., et al. (2018), "Determinants of clinical leptospirosis in Nepal", *Zoonoses Public Health*, 65(8), pp. 972-983.
 103. Silva, J. A., Scialfa, E. A., Tringler, M., et al. (2022), "Seroprevalence of human leptospirosis in a rural community from Tandil, Argentina. Assessment of risk factors and spatial analysis", *Revista Argentina de Microbiologia*, 55(1), pp. 49-59.
 104. Sohail, M. L., Khan, M. S., Ijaz, M., et al. (2018), "Seroprevalence and risk factor analysis of human leptospirosis in distinct climatic regions of Pakistan", *Acta Tropica*, 181, pp. 79-83.
 105. Sokolova, M., Marshall, J. C., and Benschop, J. (2021), "Risk Factors for Hospitalisation amongst Leptospirosis Patients in New Zealand", *Tropical Medicine and Infectious Disease*, 6(4).
 106. Sugunan, AP (2007), *Leptospirosis: Laboratory Manual*, World Health Organization, New Delhi, India.
 107. Suryani, Lilis, Pramoedyo, Henny, Andarini, Sri, et al. (2016), "The biotic environmental as risk factors human leptospirosis in Yogyakarta, Indonesia", *AIP Conference Proceedings*, 1744(1), p. 020035.
 108. Suttinont, C., Losuwanaluk, K., Niwatayakul, K., et al. (2006), "Causes of acute, undifferentiated, febrile illness in rural Thailand: results of a

- prospective observational study", *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 100(4), pp. 363-670.
109. Tangkanakul, W., Tharmaphornpil, P., Plikaytis, B. D., et al. (2000), "Risk factors associated with leptospirosis in northeastern Thailand, 1998", *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 63(3-4), pp. 204-208.
 110. Thai, K. T., Binh, T. Q., Giao, P. T., et al. (2006), "Seroepidemiology of leptospirosis in southern Vietnamese children", *Tropical Medicine and International Health*, 11(5), pp. 738-745.
 111. Thai, Khoa T. D., Nga, Tran Thi Thanh, Phuong, Hoang Lan, et al. (2008), "Seroepidemiology and serological follow-up of anti-leptospiral IgG in children in Southern Vietnam", *Acta Tropica*, 106(2), pp. 128-131.
 112. Thaipadungpanit, J., Wuthiekanun, V., Chierakul, W., et al. (2007), "A dominant clone of *Leptospira interrogans* associated with an outbreak of human leptospirosis in Thailand", *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 1(1), p. e56.
 113. Tran Van Dinh, Le Thi Phuong Mai, Nguyen Thi Thu, et al. (2018), "A review of seroprevalence and associated risk factors of human leptospirosis in Vietnam: Implications for public health research and interventions", *Vietnam J Pre Med*, 28(3), pp. 28-36.
 114. Van, C. T., Thuy, N. T., San, N. H., et al. (1998), "Human leptospirosis in the Mekong delta, Viet Nam", *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 92(6), pp. 625-628.
 115. Victoriano, A. F., Smythe, L. D., Gloriani-Barzaga, N., et al. (2009), "Leptospirosis in the Asia Pacific region", *BMC Infectious Diseases*, 9(147).
 116. Vimal Raj, R., Vinod Kumar, K., Lall, C., et al. (2018), "Changing trend in the seroprevalence and risk factors of human leptospirosis in the South Andaman Island, India", *Zoonoses Public Health*, 65(6), pp. 683-689.
 117. Wagenaar, J. F., Falke, T. H., Nam, N. V., et al. (2004), "Rapid serological assays for leptospirosis are of limited value in southern Vietnam", *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 98(8), pp. 843-850.

118. Wambi, Rogers, Worodria, William, Muleme, James, et al. (2022), "Prevalence of leptospirosis among patients attending renal and general outpatient clinics in Mulago Hospital, Kampala, Uganda", *Scientific Reports*, 12(1), p. 8391.
119. WHO (2003), *Guidance for diagnosis, surveillance and control*, WHO, Geneva.
120. WHO (2003), *Human Leptospirosis: Guidance for diagnosis, surveillance and control*, WHO, Geneva.
121. WHO (2003), *Human leptospirosis: guidance for diagnosis, surveillance and control*, WHO, Geneva.
122. WHO (2010), *Report of the First Meeting of the Leptospirosis Burden Epidemiology Reference Group*, WHO, Geneva.
123. WHO (2011), *Report of the Second Meeting of the Leptospirosis Burden Epidemiology Reference Group*, WHO, Geneva.
124. WHO (2013), *Leptospirosis situation in the WHO South-East Asia Region*, Geneva.
125. Zala, Dolatsinh, Khan, Vikram, Sanghai, Ankush A., et al. (2018), "Leptospira in the different ecological niches of the tribal union territory of India", *The Journal of Infection in Developing Countries*, 12(10), pp. 849-854.
126. Chadsuthi, Sudarat, Chalvet-Monfray, Karine, Geawduanglek, Suchada, et al. (2022), "Spatial-temporal patterns and risk factors for human leptospirosis in Thailand, 2012–2018", *Scientific Reports*, 12(1), p. 5066.

PHỤ LỤC 1

BẢN THÔNG TIN VÀ CHẤP THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU (dành cho ca bệnh nghi ngờ)

I. THÔNG TIN VỀ NGHIÊN CỨU

1. Mục đích và quá trình thực hiện:

Bệnh xoắn khuẩn vàng da là bệnh của động vật truyền sang người với các thể lâm sàng đa dạng từ nhiễm khuẩn thể ẩn, thể nhẹ không có vàng da hoặc không có biểu hiện viêm màng não đến thể lâm sàng cấp tính điển hình, vàng da nặng gọi là hội chứng Weil có thể tử vong.

Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương tiến hành nghiên cứu “*Đặc điểm dịch tễ học bệnh Leptospirosis (bệnh xoắn khuẩn vàng da) trên người tại một số tỉnh của Việt Nam năm 2018-2019 và một số yếu tố liên quan*” với mục đích ước tính tỷ lệ hiện mắc Xoắn khuẩn vàng da ở người, cũng như xác định các nhóm huyết thanh chính lưu hành ở người và động vật. Nghiên cứu đồng thời xác định các yếu tố nguy cơ liên quan đến bệnh xoắn khuẩn vàng da.

Lý do anh/chị/trẻ mà anh chị đang giám hộ được lựa chọn tham gia nghiên cứu:

Anh/chị/trẻ mà anh chị đang giám hộ được mời tham gia nghiên cứu vì anh/chị/trẻ mà anh chị đang giám hộ phù hợp với tiêu chuẩn lựa chọn của nghiên cứu, anh/chị/trẻ mà anh chị đang giám hộ được chẩn đoán sốt nghi ngờ nhiễm xoắn khuẩn vàng da/sốt chưa rõ nguyên nhân khi anh/chị/trẻ mà anh chị đang giám hộ được chỉ định điều trị nội trú tại cơ sở y tế được lựa chọn tham gia nghiên cứu.

Quy trình thực hiện:

Anh/chị/trẻ mà anh chị đang giám hộ sẽ tham gia vào các nội dung sau:

Quy trình 1: Nếu anh/chị/trẻ mà anh chị đang giám hộ nhập viện tại thời điểm đang bị sốt hoặc sốt trong 5 ngày gần đây, anh/chị/trẻ mà anh chị đang giám hộ sẽ được lấy 3ml mẫu máu để thực hiện xét nghiệm chẩn đoán nhiễm *xoắn khuẩn vàng da*. Anh/chị sẽ được lấy mẫu máu lần hai từ 7-21 ngày kể từ khi lấy mẫu máu lần 1.

Phần phỏng vấn: Sau khi lấy mẫu xét nghiệm, anh/chị sẽ tham gia một cuộc

phỏng vấn thực hiện tại bệnh viện theo bộ câu hỏi được chuẩn bị sẵn. Trong cuộc phỏng vấn, chúng tôi muốn anh/chị trả lời các câu hỏi dựa trên thực tế và kinh nghiệm của bản thân anh/chị hoặc trả lời thay cho trẻ mà anh/chị đang giám hộ trong trường hợp trẻ không thể tự trả lời.

Vấn đề an toàn:

Việc lấy mẫu xét nghiệm được thực hiện bởi cán bộ xét nghiệm có chuyên môn cao của Trung tâm Y tế Dự phòng tỉnh và tuân thủ chặt chẽ theo quy trình chuẩn của Bộ Y tế. Xét nghiệm chẩn đoán nhiễm xoắn khuẩn vàng da sẽ được thực hiện tại Trung tâm Y tế Dự phòng tỉnh và Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương.

Thời gian:

Việc lấy mẫu sẽ được thực hiện trong vòng 15 phút và cuộc phỏng vấn sẽ không kéo dài quá 30 phút.

2. Các nguy cơ và lợi ích

Rủi ro và bất tiện có thể gặp phải:

Hầu như không có bất kỳ rủi ro nào có thể xảy ra. Anh/chị/trẻ mà anh chị đang giám hộ có thể gặp phải cảm giác đau, khó chịu trong quá trình lấy mẫu, tuy nhiên, cảm giác này sẽ nhanh chóng biến mất khi kết thúc việc lấy mẫu.

Nếu anh/chị/trẻ mà anh chị đang giám hộ cảm thấy khó chịu với một số câu hỏi đưa ra, anh/chị có thể từ chối trả lời. Trước khi anh/chị quyết định, anh/chị/trẻ mà anh chị đang giám hộ có thể trao đổi với bất cứ ai mà anh/chị/trẻ mà anh chị đang giám hộ cảm thấy thoải mái.

Lợi ích:

Không có lợi ích trực tiếp nào dành cho anh/chị/trẻ mà anh chị đang giám hộ khi tham gia nghiên cứu. Tuy nhiên, anh/chị/trẻ mà anh chị đang giám hộ có cơ hội đóng góp vào việc cung cấp những thông tin quan trọng giúp ước tính tỷ lệ hiện mắc xoắn khuẩn vàng da cũng như xác định chủng huyết thanh lưu hành và các yếu tố nguy cơ liên quan giúp các nhà hoạch định chính sách có thể thiết kế một chiến lược thích hợp đối với công tác phòng chống bệnh xoắn khuẩn vàng da tại Việt Nam. Ngoài ra, anh/chị/trẻ mà anh chị đang giám hộ sẽ được làm xét nghiệm chẩn đoán nhiễm xoắn khuẩn vàng da miễn phí. Các kết quả xét nghiệm *Xoắn khuẩn vàng da* sẽ được hoàn trả lại anh/chị trong vòng 1 tuần.

Anh/chị cũng được trả 100.000 đồng cho thời gian đã bỏ ra để tham gia nghiên cứu này.

3. Người liên hệ:

Nếu anh/chị/trẻ mà anh chị đang giám hộ gặp phải bất kỳ vấn đề nào sau khi lấy mẫu và tham gia phỏng vấn, xin vui lòng thông báo cho người chịu trách nhiệm tại cơ sở y tế này theo thông tin sau:

Bệnh viện:.....

BS. – Giám đốc

ĐT:

Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương:

Khoa Y tế công cộng

ĐT: 02439710791

4. Sự tự nguyện tham gia:

Sự tham gia của anh/chị/trẻ mà anh chị đang giám hộ trong nghiên cứu là hoàn toàn tự nguyện. Anh/chị/trẻ mà anh chị đang giám hộ có quyền không đồng ý tham gia vào nghiên cứu và các dịch vụ y tế mà anh/chị/trẻ mà anh chị đang giám hộ đang nhận được từ cơ sở y tế này không thay đổi. Anh/chị/trẻ mà anh chị đang giám hộ vẫn được đảm bảo tất cả các quyền lợi tại cơ sở y tế này hiện tại và trong tương lai. Anh/chị có thể hỏi bất kỳ câu hỏi nào liên quan đến nghiên cứu nếu điều đó giúp anh/chị đưa ra được quyết định. Chúng tôi sẽ dành thời gian để trả lời cho anh/chị.

Trong quá trình phỏng vấn có thể một số từ ngữ khiến anh/chị cảm thấy khó hiểu, anh/chị có thể yêu cầu chúng tôi dừng lại để giải thích rõ hơn. Nếu anh/chị có bất kỳ thắc mắc gì sau cuộc phỏng vấn, anh/chị liên hệ theo thông tin đã nêu ở trên.

5. Tính bảo mật:

Xin lưu ý rằng không có bất kỳ danh tính nào được sử dụng trong báo cáo hoặc công bố công khai vì bất kỳ lý do nào. Nếu thông tin từ cuộc phỏng vấn của anh/chị được sử dụng trong ấn phẩm, báo cáo, chúng tôi sẽ không đề cập đến

danh tính của anh/chị hoặc danh tính của bất cứ ai anh/chị đề cập trong buổi phỏng vấn. Tất cả dữ liệu đều được bảo mật.

Ngoài ra, các thông tin mà anh/chị cung cấp được bảo mật hoàn toàn, không ai khác ngoài nhóm nghiên cứu được quyền truy cập thông tin.

II. CHẤP THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Với người tham gia >18 tuổi

Tôi đã đọc và hiểu thông tin trên đây, đã có cơ hội xem xét và đặt câu hỏi về thông tin liên quan đến nội dung trong nghiên cứu này và đã được giải đáp thỏa đáng. Tôi đã được hỏi về việc đồng ý tham gia vào nghiên cứu này để cung cấp mẫu máu cũng như việc đồng ý tham gia một cuộc phỏng vấn tại bệnh viện. Tôi tự nguyện tham gia vào nghiên cứu này và có quyền rút khỏi nghiên cứu tại bất kỳ thời điểm nào mà không để lại bất kỳ hậu quả nào.

Họ và tên người tham gia nghiên cứu (được viết bởi người cung cấp thông tin): Ngày tháng: ____/____/____ Chữ ký:.....	Họ và tên nghiên cứu viên: Ngày tháng: ____/____/____ Chữ ký:.....
--	---

Với người tham gia < 18 tuổi

Tôi đã đọc và hiểu thông tin trên đây và đã có cơ hội xem xét và đặt câu hỏi về thông tin liên quan đến nội dung trong nghiên cứu này và đã được giải đáp thỏa đáng. Tôi đã được hỏi về việc đồng ý cho trẻ mà tôi đang giám hộ tham gia vào nghiên cứu này để cung cấp mẫu máu cũng như việc đồng ý tham gia một cuộc phỏng vấn tại bệnh viện. Tôi và trẻ mà tôi đang giám hộ tự nguyện tham gia vào nghiên cứu này và có quyền rút khỏi nghiên cứu tại bất kỳ thời điểm nào mà không để lại bất kỳ hậu quả nào.

Họ và tên người giám hộ trẻ:	Họ và tên nghiên cứu viên:
Mối quan hệ với trẻ:	
Ngày tháng: ____ / ____ / ____	Ngày tháng: ____ / ____ / ____
Chữ ký	Chữ ký:.....

PHỤ LỤC 2
BẢN THÔNG TIN VÀ CHẤP THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU
(dành cho nhóm chứng)

I. THÔNG TIN VỀ NGHIÊN CỨU

1. Mục đích và tiến hành nghiên cứu:

Bệnh xoắn khuẩn vàng da là bệnh của động vật truyền sang người với các thể lâm sàng đa dạng từ nhiễm khuẩn thể ẩn, thể nhẹ không có vàng da hoặc không có biểu hiện viêm màng não đến thể lâm sàng cấp tính điển hình, vàng da nặng gọi là hội chứng Weil có thể tử vong.

Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương tiến hành nghiên cứu “*Đặc điểm dịch tễ học bệnh Leptospirosis (bệnh xoắn khuẩn vàng da) trên người tại một số tỉnh của Việt Nam năm 2018-2019 và một số yếu tố liên quan*” với mục đích ước tính tỷ lệ hiện mắc xoắn khuẩn vàng da ở người, cũng như xác định các nhóm huyết thanh chính lưu hành ở người. Nghiên cứu đồng thời xác định các yếu tố nguy cơ liên quan đến bệnh xoắn khuẩn vàng da.

Lý do anh/chị/trẻ mà anh chị đang giám hộ được lựa chọn tham gia nghiên cứu:

Anh/chị/trẻ mà anh chị đang giám hộ được mời tham gia nghiên cứu vì anh/chị/trẻ mà anh chị đang giám hộ phù hợp với tiêu chuẩn lựa chọn của nghiên cứu

Quy trình thực hiện:

Anh/chị/trẻ mà anh chị đang giám hộ sẽ tham gia vào 2 phần:

- (1) Phần lấy mẫu: anh/chị/trẻ mà anh chị đang giám hộ sẽ được lấy 3ml mẫu máu để thực hiện xét nghiệm chẩn đoán nhiễm xoắn khuẩn vàng da.
- (2) Phần phỏng vấn: Anh/chị sẽ tham gia một cuộc phỏng vấn thực hiện tại nhà theo bộ câu hỏi được chuẩn bị sẵn. Trong cuộc phỏng vấn, chúng tôi muốn anh/chị trả lời các câu hỏi dựa trên thực tế và kinh nghiệm của bản thân anh/chị hoặc trả lời thay cho trẻ mà anh/chị đang giám hộ trong trường hợp trẻ không thể tự trả lời.

Vấn đề an toàn:

Việc lấy mẫu xét nghiệm được thực hiện bởi cán bộ xét nghiệm có chuyên môn cao của Trung tâm Y tế Dự phòng tỉnh và tuân thủ chặt chẽ theo quy trình chuẩn của Bộ Y tế. Xét nghiệm chẩn đoán nhiễm xoắn khuẩn vàng da sẽ được thực hiện tại Trung tâm Y tế Dự phòng tỉnh.

Thời gian:

Việc lấy mẫu sẽ được thực hiện trong vòng 15 phút và cuộc phỏng vấn sẽ không kéo dài quá 30 phút.

2. Các nguy cơ và lợi ích

Rủi ro và bất tiện có thể gặp phải:

Hầu như không có bất kỳ rủi ro nào có thể xảy ra. Anh/chị/trẻ mà anh chị đang giám hộ có thể gặp phải cảm giác đau, khó chịu trong quá trình lấy mẫu, tuy nhiên, cảm giác này sẽ nhanh chóng kết thúc khi lấy xong mẫu. Nếu anh/chị/trẻ mà anh chị đang giám hộ cảm thấy khó chịu với một số câu hỏi đưa ra, anh/chị/trẻ mà anh chị đang giám hộ có thể từ chối trả lời. Trước khi anh/chị quyết định, anh/chị/trẻ mà anh chị đang giám hộ có thể trao đổi với bất cứ ai anh/chị/trẻ mà anh chị đang giám hộ cảm thấy thoải mái.

Lợi ích:

Không có lợi ích trực tiếp nào dành cho anh/chị/trẻ mà anh chị đang giám hộ khi tham gia nghiên cứu. Tuy nhiên, anh/chị/trẻ mà anh chị đang giám hộ có cơ hội đóng góp vào việc cung cấp những thông tin quan trọng giúp ước tính tỷ lệ hiện mắc xoắn khuẩn vàng da cũng như xác định chủng huyết thanh lưu hành và các yếu tố nguy cơ liên quan giúp các nhà hoạch định chính sách có thể thiết kế một chiến lược thích hợp đối với công tác phòng chống bệnh xoắn khuẩn vàng da tại Việt Nam. Ngoài ra, anh/chị/trẻ mà anh chị đang giám hộ sẽ được làm xét nghiệm chẩn đoán nhiễm *xoắn khuẩn vàng da* miễn phí. Các kết quả xét nghiệm *Xoắn khuẩn vàng da* sẽ được hoàn trả lại anh/chị trong vòng 1 tuần.

Anh/chị cũng được trả 100.000 đồng cho thời gian đã bỏ ra để tham gia nghiên cứu này.

3. Người liên hệ:

Nếu anh/chị/trẻ mà anh chị đang giám hộ gặp phải bất kỳ vấn đề nào sau khi lấy mẫu và tham gia phỏng vấn, xin vui lòng thông báo cho người chịu trách nhiệm tại cơ sở y tế này theo thông tin sau:

Bệnh viện:.....

BS. – Giám đốc

ĐT:

Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương:

Khoa Y tế công cộng

ĐT: 0439710791

4. Sự tự nguyện tham gia:

Anh/chị/trẻ mà anh chị đang giám hộ có quyền không đồng ý tham gia vào nghiên cứu và các dịch vụ y tế mà anh/chị/trẻ mà anh chị đang giám hộ đang nhận được từ cơ sở y tế này không thay đổi. Việc không tham gia nghiên cứu cũng sẽ không ảnh hưởng đến việc anh/chị/trẻ mà anh chị đang giám hộ sử dụng các dịch vụ y tế tại cơ sở này trong tương lai. Anh/chị/trẻ mà anh chị đang giám hộ vẫn được đảm bảo tất cả các quyền lợi tại cơ sở y tế này. Anh/chị có thể hỏi bất kỳ câu hỏi nào liên quan đến nghiên cứu nếu điều đó giúp anh/chị đưa ra được quyết định. Chúng tôi sẽ dành thời gian để trả lời cho anh/chị.

Trong quá trình phỏng vấn có thể một số từ ngữ khiến anh/chị cảm thấy khó hiểu, anh/chị có thể yêu cầu chúng tôi dừng lại để giải thích rõ hơn. Nếu anh/chị có bất kỳ thắc mắc gì sau cuộc phỏng vấn, anh/chị liên hệ theo thông tin đã nêu ở trên.

5. Tính bảo mật:

Xin lưu ý rằng không có bất kỳ danh tính nào được sử dụng trong báo cáo hoặc công bố công khai vì bất kỳ lý do nào. Nếu thông tin từ cuộc phỏng vấn của anh/chị được sử dụng trong ấn phẩm, báo cáo, chúng tôi sẽ không đề cập đến danh tính của anh/chị hoặc danh tính của bất cứ ai anh/chị đề cập trong buổi phỏng vấn. Tất cả dữ liệu đều được bảo mật.

Ngoài ra, các thông tin mà anh/chị cung cấp được bảo mật hoàn toàn, không ai khác ngoài nhóm nghiên cứu được quyền truy cập thông tin.

II. CHẤP THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Với người tham gia >18 tuổi

Tôi đã đọc và hiểu thông tin trên đây, đã có cơ hội xem xét và đặt câu hỏi về thông tin liên quan đến nội dung trong nghiên cứu này và đã được giải đáp thỏa

đáng. Tôi đã được hỏi về việc đồng ý tham gia vào nghiên cứu này để cung cấp mẫu máu cũng như việc đồng ý tham gia một cuộc phỏng vấn tại bệnh viện. Tôi tự nguyện tham gia vào nghiên cứu này và có quyền rút khỏi nghiên cứu tại bất kỳ thời điểm nào mà không để lại bất kỳ hậu quả nào.

Họ và tên người cung cấp thông tin <i>(được viết bởi người cung cấp thông tin):</i>	Họ và tên nghiên cứu viên:
Ngày tháng: ____ / ____ / ____	Ngày tháng: ____ / ____ / ____
Chữ ký:.....	Chữ ký:.....

Với người tham gia < 18 tuổi

Tôi đã đọc và hiểu thông tin trên đây và đã có cơ hội xem xét và đặt câu hỏi về thông tin liên quan đến nội dung trong nghiên cứu này và đã được giải đáp thỏa đáng. Tôi đã được hỏi về việc đồng ý cho trẻ mà tôi đang giám hộ tham gia vào nghiên cứu này để cung cấp mẫu máu cũng như việc đồng ý tham gia một cuộc phỏng vấn tại bệnh viện. Tôi và trẻ mà tôi đang giám hộ tự nguyện tham gia vào nghiên cứu này và có quyền rút khỏi nghiên cứu tại bất kỳ thời điểm nào mà không để lại bất kỳ hậu quả nào.

Họ và tên người giám hộ cho trẻ:	Họ và tên nghiên cứu viên:
Mối quan hệ với trẻ:	
Ngày tháng: ____ / ____ / ____	Ngày tháng: ____ / ____ / ____
Chữ ký:.....	Chữ ký:.....

PHỤ LỤC 3

PHIẾU ĐIỀU TRA CA BỆNH XOẮN KHUẨN VÀNG DA

(Tại cơ sở y tế: _____)

TIÊU CHUẨN CHỌN VÀO		Đánh dấu vào dấu hiệu BN có
1. Bệnh nhân trên 5 tuổi		<input type="checkbox"/>
2. Sốt và/hoặc có tiền sử sốt trong vòng 5 ngày qua		<input type="checkbox"/>
3. Sống trong địa bàn tình nghi cứu		<input type="checkbox"/>
<u>VÀ</u> có ít nhất 2 trong các triệu chứng sau <u>KHI KHÁM</u>:		
4. Mất đo xung huyết 2 bên		<input type="checkbox"/>
5. Vàng da		<input type="checkbox"/>
6. Đau đầu		<input type="checkbox"/>
7. Đau cơ bắp chân 2 bên		<input type="checkbox"/>
Câu hỏi	Trả lời	Mã
A. THÔNG TIN BỆNH NHÂN		
1. Họ và tên	/
2. Địa chỉ	Thôn/ấp	/
	Xã/phường	/
	Quận/Huyện	/
	Tỉnh	/
	Điện thoại.....	
3. Ngày tháng năm sinh	___ / ___ / ___ (Ngày/ tháng/ năm)	/
4. Giới tính	Nam	1
	Nữ	2

B. THÔNG TIN VỀ TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG						
5. Triệu chứng khởi phát (xuất hiện đầu tiên)					
6. Ngày khởi phát	___ / ___ / _____ (Ngày/ tháng/ năm)					
7. Ngày khám hoặc ngày nhập viện	___ / ___ / _____ (Ngày/ tháng/ năm)					
8. Các triệu chứng lâm sàng kèm theo (<i>Đọc đáp án và khoanh tròn, điền thông tin vào ô trống</i>)						
Stt	Triệu chứng	Xuất hiện		Ngày xuất hiện	Triệu chứng này có phải là nguyên nhân đi khám không?	
		Có	Không		Có	Không
10.1.	a. Sốt	1	0	___ / ___ / _____ Ngày tháng năm	1	0
	b. Nhiệt độ hiện tại: ___ °C					
10.2.	Mắt đỏ xung huyết 2 bên	1	0	___ / ___ / _____ Ngày tháng năm	1	0
10.3.	Vàng da hoặc/và vàng mắt	1	0	___ / ___ / _____ Ngày tháng năm	1	0
10.4.	Đau đầu	1	0	___ / ___ / _____ Ngày tháng năm	1	0
10.5.	Đau cơ (lưng và bắp chân)	1	0	___ / ___ / _____ Ngày tháng năm	1	0
10.6.	Đau khớp	1	0	___ / ___ / _____ Ngày tháng năm	1	0

10.7.	<i>Gan to</i>	1	0	___/___/___ Ngày tháng năm	1	0
10.8.	<i>Lách to</i>	1	0	___/___/___ Ngày tháng năm	1	0
10.9.	<i>Ban đỏ toàn thân</i>	1	0	___/___/___ Ngày tháng năm	1	0
10.10	<i>Xuất huyết da</i>	1	0	___/___/___ Ngày tháng năm	1	0
10.11	<i>Xuất huyết tiêu hóa/phủ tạng khác</i>	1	0	___/___/___ Ngày tháng năm	1	0
10.12	<i>Ho</i>	1	0	___/___/___ Ngày tháng năm	1	0
10.13	<i>Thở nhanh/thở hỗn hển</i>	1	0	___/___/___ Ngày tháng năm	1	0
10.14	<i>Khó thở</i>	1	0	___/___/___ Ngày tháng năm	1	0
10.15	<i>Đau ngực</i>	1	0	___/___/___ Ngày tháng năm	1	0
10.16	<i>Buồn nôn/Nôn</i>	1	0	___/___/___ Ngày tháng năm	1	0
10.17	<i>Đau bụng</i>	1	0	___/___/___ Ngày tháng năm	1	0
10.18	<i>Tiêu chảy</i>	1	0	___/___/___ Ngày tháng năm	1	0
10.19	<i>Bí tiểu hoặc vô niệu</i>	1	0	___/___/___ Ngày tháng năm	1	0
10.20	<i>Rét run</i>	1	0	___/___/___ Ngày tháng năm	1	0
10.21	<i>Vật vã/kích thích</i>	1	0	___/___/___ Ngày tháng năm	1	0
10.22	<i>Rối loạn ý thức/</i>	1	0	___/___/___	1	0

	<i>Lú lãn</i>			Ngày tháng năm		
10.23	<i>Cứng gáy</i>	1	0	____/____/____ Ngày tháng năm	1	0
10.24	<i>Kernig</i>	1	0	____/____/____ Ngày tháng năm	1	0
10.25	<i>Brudzinsky</i>	1	0	____/____/____ Ngày tháng năm	1	0
10.26	<i>Khác.....</i>	1	0	____/____/____ Ngày tháng năm	1	0
10.27	<i>Khác.....</i>	1	0	____/____/____ Ngày tháng năm	1	0

PHỤ LỤC 4

PHIẾU ĐIỀU TRA CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ

Câu hỏi	Trả lời	Mã
A. THÔNG TIN CHUNG		
1. Họ và tên	
2. Địa chỉ	Thôn/ấp	
	Xã/phường	
	Quận/Huyện	
	Tỉnh	
	Điện thoại.....	
3. Ngày tháng năm sinh	____/____/____ Ngày tháng năm	
4. Giới tính?	Nam	1
	Nữ	2
5. Dân tộc	Kinh	1
	Khơ Me	2

	Mường	3
	Thái	4
	Người Hoa	5
	Khác (ghi rõ).....	96
6. Trình độ văn hóa?	Mù chữ	1
	Còn nhỏ	2
	Tiểu học	3
	Trung học cơ sở	4
	Trung học phổ thông	5
	Trung cấp/Cao đẳng	6
	Đại học	7
	Trên đại học	8
7. Nghề nghiệp	Nông dân	1
	Công nhân	2
	Buôn bán	3
	Nhân viên thú y	4
	Nhân viên y tế	5
	Quân đội	6
	Cán bộ lâm nghiệp	7
	Nhân viên văn phòng	8
	Học sinh/Sinh viên	9
	Còn nhỏ	10
	Khác (ghi rõ).....	96

Câu hỏi	Trả lời	Mã
B. ĐIỀU KIỆN NHÀ Ở VÀ KINH TẾ HỘ GIA ĐÌNH		
8. Anh/chị cho biết nguồn thu nhập chính của gia đình	Làm ruộng	1
	Chăn nuôi	2
	Buôn bán	3
	Làm công ăn lương	4
	Khác (ghi rõ).....	96

Câu hỏi	Trả lời	Mã
9. Khoảng cách từ nhà anh/ chị tới ao, hồ, kênh, rạch GẦN NHẤT? (m)	
10. Nguồn nước ăn, uống chính của gia đình đang sử dụng?	Nước máy	1
	Nước mưa	2
	Giếng đào	3
	Giếng khoan	4
	Ao hồ, sông suối, kênh rạch	5
	Khác (ghi rõ).....	96
11. Nguồn nước sinh hoạt (tắm, giặt) chính của gia đình đang sử dụng?	Nước máy	1
	Nước mưa	2
	Giếng đào	3
	Giếng khoan	4
	Ao hồ, sông suối, kênh rạch	5
	Khác (ghi rõ).....	96
12. Vật liệu chính làm mái nhà của gia đình anh/ chị là gì?	Bê tông cốt thép	1
	Ngói (xi măng, đất nung)	2
	Tấm lợp (xi măng, kim loại)	3
	Lá/ rơm rạ/ giấy dầu	4
	Khác (ghi rõ).....	96
13. Vật liệu chính xây tường nhà của gia đình anh/ chị là gì?	Bê tông cốt thép	1
	Xây gạch/đá	2
	Gỗ/kim loại	3
	Đất/vôi/rơm	4
	Phiên/liếp/ván ép	5
	Khác (ghi rõ).....	96
14. Vật liệu chính xây cột nhà của gia đình anh/ chị là gì?	Bê tông cốt thép	1
	Xây gạch/đá	2
	Sắt/thép/gỗ bèn chắc	3
	Gỗ tạp/ tre	4
	Khác (ghi rõ).....	96

Câu hỏi	Trả lời	Mã
15. Hệ thống cống rãnh thoát nước của gia đình có nắp che hoặc ống kín không?	Không	0
	Có	1
17.1. Nếu KHÔNG, khoảng cách từ cống rãnh đến nhà? (m)	
16. Gia đình anh/ chị đang sử dụng loại nhà vệ sinh (nhà tiêu) nào?	Không có	0
	Nhà tiêu tự hoại	1
	Nhà tiêu thấm dột nước	2
	Nhà tiêu 2 ngăn	3
	Nhà tiêu 1 ngăn	4
	Cầu tiêu ao cá	5
	Khác (ghi rõ).....	96
17. Gia đình anh/ chị có nơi chứa rác thải không?	Không có	0
	Có dụng cụ chứa và không có nắp đậy	1
	Có dụng cụ chứa và có nắp đậy	2
18. Gia đình anh/ chị có dọn và đổ rác hàng ngày không?	Không	0
	Có	1
19. Anh/chị cho biết hình thức xử lý rác thải của gia đình anh/chị?	Đổ theo xe gom rác hàng ngày	1
	Vứt rác ra kênh, rạch, ao, hồ hoặc bất cứ đâu	2
	Tập trung vào các điểm tập kết rác Khoảng cách từ nhà đến điểm tập kết gần nhất (m)	3
C. HÀNH VI		
20. Anh/ chị cho biết loại vật nuôi hiện có trong gia đình? (Nhiều lựa chọn)	Chuyển câu 22 ← Không nuôi	0
	Trâu, bò	1
	Dê, cừu	2
	Lợn	3
	Chó	4
	Mèo	5
	Khác (ghi rõ).....	96
21. Anh/ chị cho biết số lượng mỗi loại vật nuôi trong gia đình và thời gian tiếp xúc?	Trâu, bò:(con) giờ/ ngày	/
	Dê, cừu:(con) giờ/ ngày	
	Lợn:(con) giờ/ngày	

Câu hỏi	Trả lời	Mã
	Chó:(con) giờ/ngày	/
	Mèo:(con) giờ/ ngày	
	Con khác(con) giờ/ ngày	
	Con khác(con) giờ/ ngày	
22. Anh/chị có thường xuyên quan sát thấy chuột hoặc chất thải của chuột trong khu vực gia đình ở không?	Chuyển câu 25 ← Không	0
	Có	1
24.1. Nếu CÓ, anh/ chị quan sát thấy ở đâu?	Trong nhà	1
	Ngoài sân	2
	Ngoài ngõ/ ngoài phố	3
24.2. Số lượng chuột tối đa anh/ chị quan sát thấy trong 1 lần? (con)	

Câu hỏi	Trả lời	Mã
23. Anh/chị thường rửa tay bằng xà phòng khi nào?	Không rửa	0
	Trước khi ăn	1
	Sau khi đi vệ sinh	2
	Sau khi làm ruộng/ vườn	3
	Sau khi tiếp xúc vật nuôi	4
	Sau khi tắm rửa/ cho vật nuôi ăn	5

24. Anh/chị hãy mô tả mức độ tham gia các hoạt động và hành vi sau:

	HOẠT ĐỘNG	THƯỜNG XUYÊN	
		Có	Không
28.1.	Hoạt động thể lực (Hoạt động thể lực bao gồm: Lao động, làm ruộng, làm vườn đi bộ, đạp xe, leo núi, và các hoạt động thể thao khác)	1	2
28.2.	Các môn thể thao dưới nước (bơi, đua thuyền, kayak, lướt ván...)	1	2

28.3.	Các môn thể thao hoặc hoạt động ngoài trời (chạy đua, cắm trại, du lịch/phượt)	1	2
28.4.	Lội nước biển, sông, ao, hồ/ lội bùn,	1	2
28.5.	Làm việc tiếp xúc với chất thải vật nuôi	1	2
28.6.	Làm việc tiếp xúc với cống, rãnh, rác thải	1	2
28.7.	Sử dụng găng tay/ ủng khi làm ruộng, làm vườn, tiếp xúc gia súc/gia cầm	1	2
28.8.	Tắm, rửa sau khi làm ruộng, làm vườn, tiếp xúc gia súc/gia cầm	1	2
28.9.	Gia súc hoặc vật nuôi cắn/cào	1	2
28.10.	Các vết thương chân/tay	1	2
28.11.	Đi chân đất	1	2
28.12.	Uống nước chưa đun sôi	1	2
28.13.	Ăn thức ăn chưa nấu chín	1	2

Câu hỏi	Trả lời	Mã
D. MÔI TRƯỜNG, THỜI TIẾT		
25. Khu vực anh/chị sinh sống hoặc làm việc có thường xuyên ngập lụt?	Chuyển câu 31 ← Không	0
	Có	1
26. Trung bình 1 năm có bao nhiêu tháng ngập lụt? (tháng/ năm)	
27. Khu vực anh/chị sinh sống hoặc làm việc có thường xuyên mưa nhiều?	Chuyển câu 31 ← Không	0
	Có	1

28. Trung bình 1 năm có bao nhiêu tháng mưa nhiều? (tháng/ năm)	
29. Anh/chị đánh giá thế nào về cảnh quan môi trường xung quanh nơi anh/chị sinh sống?	Sạch sẽ	1
	Bình thường	2
	Ô nhiễm	3
	Không biết/không có ý kiến	98

Ngày điền phiếu: __ __ / __ __ / __ __ __ __ Cán bộ điền phiếu

PHỤ LỤC 5
PHIẾU M1. LẤY MẪU BỆNH PHẨM

A. THÔNG TIN ĐỐI TƯỢNG		
1. Họ và tên _____	<input type="checkbox"/> Ca bệnh	
	<input type="checkbox"/> Ca chứng	
2. Địa chỉ	Thôn/ấp Xã/phường Quận/Huyện Tỉnh Điện thoại.....	
3. Ngày sinh	___ / ___ / ___ (Ngày/ tháng/ năm)	
4. Giới tính	1. <input type="checkbox"/> Nam 2. <input type="checkbox"/> Nữ	
5. Nơi thu thập bệnh phẩm	1. <input type="checkbox"/> Cơ sở y tế 2. <input type="checkbox"/> Hộ gia đình	
B. THÔNG TIN BỆNH PHẨM		
6. Lần lấy bệnh phẩm	<input type="checkbox"/> Lần 1 <input type="checkbox"/> Lần 2	
7. Khối lượng	Trẻ em	Người lớn
	<input type="checkbox"/> ≥3ml <input type="checkbox"/> <3ml	<input type="checkbox"/> ≥5ml <input type="checkbox"/> <5ml

Ngày lấy mẫu: ___ / ___ / ___ Cán bộ lấy mẫu _____

PHỤ LỤC 6
CÁC QUY TRÌNH LIÊN QUAN ĐẾN XÉT NGHIỆM

QUY TRÌNH LẤY MẪU, BẢO QUẢN, VẬN CHUYỂN

A. QUY TRÌNH LẤY MẪU MÁU, BẢO QUẢN, VẬN CHUYỂN (Theo SOP mã số SOP.QTXN-VKĐB của Viện VSDTTU ban hành năm 2015)

1. **Mục tiêu:** Lấy máu, bảo quản và vận chuyển đúng kỹ thuật, để thực hiện xét nghiệm vi khuẩn gây bệnh

2. **Các chữ viết tắt**

PXN: Phòng xét nghiệm

3. **Vật liệu và thiết bị cần thiết**

Các trang thiết bị cần thiết

- Tube lấy máu
- Bơm kim tiêm lấy máu vô trùng loại 5 ml
- Băng, băng urgo, cồn 70 độ, dây garo
- Pank, kéo, khay inox, găng tay, khẩu trang, bút dạ không xóa được
- Hộp vận chuyển mẫu
- Túi đựng rác thải y tế, có nhãn hiệu an toàn sinh học
- Găng tay

4. **Loại bệnh phẩm /điều kiện bảo quản**

4.1. Lấy mẫu

4.1.1. Thu thập thông tin bệnh nhân

- Điền đầy đủ các thông tin về bệnh nhân và ngày lấy mẫu trên phiếu xét nghiệm.
- Trên ống đựng mẫu cần ghi đầy đủ thông tin về họ tên hoặc mã số, năm sinh hoặc tuổi và ngày lấy mẫu.

4.1.2. Lấy máu

- Chuẩn bị dụng cụ lấy máu: Bơm kim tiêm vô trùng, ống nghiệm nhựa có nắp đậy; găng tay, khẩu trang, dây ga rô, bông, cồn 70°, bút dạ (loại mực chịu nước).
- Lấy máu:
 - + Lấy máu tĩnh mạch 3 – 4 ml máu.
 - + Máu lấy xong, bơm nhẹ nhàng máu vào thành ống nghiệm, sau đó đậy nắp ống nghiệm.
- Tách huyết thanh
 - + Sau khi lấy máu phải để ổn định 30 phút và không quá 2 giờ ở nhiệt độ phòng, tiến hành tách huyết thanh/huyết tương. Trường hợp không tách được huyết thanh trong vòng 2 giờ, để mẫu ổn định ở nhiệt độ phòng 30 phút, sau đó bảo quản ở nhiệt độ 4 – 8°C và cần phải tách huyết thanh trong vòng 24 giờ.
 - + Sử dụng máy ly tâm phải thăng bằng các ống nghiệm trước khi ly tâm. Tiến hành ly tâm tốc độ 2.000 – 2.500 vòng/ phút trong vòng 10 phút. Tách phần huyết thanh vào 02 ống nghiệm nhựa (cùng mã số) rồi đóng chặt nắp.
 - + Không có máy ly tâm: Để ống nghiệm trên giá trong vòng 30 phút sau đó để vào tủ lạnh ở nhiệt độ 4 – 8°C, tối thiểu 2 giờ nhưng không quá 24 giờ sau đó tách huyết thanh cho vào 02 ống nghiệm nhựa rồi đóng chặt nắp.
- Thể tích huyết thanh tương tối thiểu thu thập được là 0,5 ml.

5. Vận chuyển mẫu

5.1. Đóng gói mẫu

- Tất cả các mẫu bệnh phẩm phải được đóng chặt nắp và xếp thẳng đứng trong giá đựng mẫu.
- Khi vận chuyển giá đựng bệnh phẩm phải được để trong túi nilon dán kín, bên dưới có lót bông thấm nước, sau đó đặt vào hộp vận chuyển mẫu có khóa an toàn, nếu không có khóa an toàn cần dùng băng dính dán

xung quanh, cố định giá vào hộp vận chuyển mẫu, chèn túi lạnh xung quanh đảm bảo nhiệt độ vận chuyển 2 – 10°C.

- Dán hoặc in ký hiệu nguy hiểm sinh học bên ngoài hộp vận chuyển bệnh phẩm. Trường hợp không có nhãn nguy hiểm sinh học thì phải có ghi rõ mọi thông tin và số điện thoại liên hệ bên ngoài của hộp vận chuyển mẫu bệnh phẩm.
- Không để danh sách mẫu vào trong hộp vận chuyển mẫu.

5.2. Vận chuyển mẫu

- Vận chuyển mẫu bệnh phẩm phải tuân thủ các quy định của quốc gia và chính quyền địa phương về vận chuyển mẫu các tác nhân có khả năng gây bệnh.
- Nơi gửi mẫu nên gọi điện báo trước cho phòng xét nghiệm biết thời gian bệnh phẩm sẽ tới để phòng xét nghiệm bố trí cán bộ tiếp nhận.
- Bệnh phẩm gửi đi phải kèm theo phiếu xét nghiệm điền đầy đủ các thông tin.
- Mẫu bệnh phẩm phải được bảo quản lạnh trong suốt quá trình vận chuyển.
- Trong quá trình vận chuyển mẫu phải buộc chặt hộp chứa mẫu bệnh phẩm vào giá đỡ hàng, đảm bảo gọn gàng, tránh đổ, vỡ.

5.3. Tiếp nhận mẫu

- Kiểm tra nhiệt độ trong hộp vận chuyển, kiểm tra tình trạng mẫu, đối chiếu thông tin trên ống đựng máu, phiếu xét nghiệm và sổ vận chuyển mẫu.
- Thông báo cho nơi gửi xét nghiệm lấy lại mẫu trong trường hợp: máu bị đông, huyết thanh đã bị tán huyết, mẫu không được vận chuyển đúng nhiệt độ, mẫu không đủ thể tích yêu cầu, mẫu được vận chuyển đến quá thời gian qui định.
- Thông báo cho nơi gửi mẫu xét nghiệm bổ sung thông tin trong trường hợp: thiếu thông tin về địa chỉ, ngày, thu thập mẫu trên phiếu xét nghiệm.
- Ký nhận vào phiếu gửi mẫu và ghi chép thông tin vào sổ nhận mẫu.

5.4. Bảo quản mẫu xét nghiệm

- Mẫu huyết thanh nếu xét nghiệm trong vòng 7 ngày phải bảo quản ở nhiệt độ 4 – 8°C. Nếu tiến hành xét nghiệm sau 7 ngày cần bảo quản ở nhiệt độ -20° C hoặc lạnh hơn. Tuy nhiên mẫu không được tan đông quá 3 lần.
- Các ống nghiệm lưu mẫu ở nhiệt độ âm sâu phải là các ống nghiệm chuyên dụng. Phải ghi rõ thông tin về mẫu trên ống nghiệm bằng loại mực không xóa được.
- Các mẫu khi lưu phải có mã số và ghi chép trong sổ lưu mẫu theo qui định.

QUY TRÌNH XÉT NGHIỆM

QUY TRÌNH XÉT NGHIỆM XÁC ĐỊNH KHÁNG THỂ IgM VÀ IgG KHÁNG XOẮN KHUẨN VÀNG DA TRONG HUYẾT THANH (Theo SOP mã số SOP.QTXN-VKĐB-03.3 của Viện VSDTTU)

1. **Mục tiêu:** Xác định kháng thể IgM và kháng *Xoắn khuẩn vàng da* trong huyết thanh

2. **Các chữ viết tắt:**

ELISA: Kỹ thuật miễn dịch hấp phụ men

BSC II: Tủ an toàn sinh học nhóm 2

3. **Vật liệu và thiết bị cần thiết**

3.1. Các trang thiết bị cần thiết

- BSC II hoặc tương đương
- Giàn máy ELISA Elisa Elx800: máy rửa, máy ủ, máy đọc
- Giá để tuýp
- Bộ pipet bán tự động loại 10 µl, 200 µl, 1000 µl, 5000 µl (một kênh hoặc nhiều kênh)
- Giấy thấm, găng tay
- Túi đựng rác thải y tế, có nhãn hiệu an toàn sinh học

3.2. Hóa chất, thuốc thử

- Bộ sinh phẩm Serion ELISA classic *Xoắn khuẩn vàng da* IgG (IgM) (Virion/Serion, Đức): phiên nhựa 96 giếng (8 x 12 thanh) đáy bằng, dung dịch pha loãng huyết thanh 1 và 2; cơ chất, cộng hợp men kháng IgM (IgG) người, cộng hợp kháng thể dê kháng IgG người, cơ chất tương ứng với enzyme, dung dịch dừng phản ứng, dung dịch rửa bản.
- Nước cất 2 lần.
- Dung dịch sát khuẩn

4. **Loại bệnh phẩm/điều kiện bảo quản**

4.1.1. *Lấy mẫu*

4.1.1.1. Thu thập thông tin bệnh nhân

- Điền đầy đủ các thông tin về bệnh nhân và ngày lấy mẫu trên phiếu xét nghiệm.
- Trên ống đựng mẫu cần ghi đầy đủ thông tin về họ tên hoặc mã số, năm sinh hoặc tuổi và ngày lấy mẫu.

4.1.1.2. Lấy máu

- Chuẩn bị dụng cụ lấy máu: Bơm kim tiêm vô trùng, ống nghiệm nhựa có nắp đậy; găng tay, khẩu trang, dây ga rô, bông, cồn 70°, bút dạ (loại mực chịu nước).
- Lấy máu:
 - + Lấy máu tĩnh mạch 3 – 4 ml máu.
 - + Máu lấy xong, bơm nhẹ nhàng máu vào thành ống nghiệm, sau đó đậy nắp ống nghiệm.
- Tách huyết thanh
 - + Sau khi lấy máu phải để ổn định 30 phút và không quá 2 giờ ở nhiệt độ phòng, tiến hành tách huyết thanh/huyết tương. Trường hợp không tách được huyết thanh trong vòng 2 giờ, để mẫu ổn định ở nhiệt độ phòng 30 phút, sau đó bảo quản ở nhiệt độ 4 – 8°C và cần phải tách huyết thanh trong vòng 24 giờ.
 - + Sử dụng máy ly tâm phải thăng bằng các ống nghiệm trước khi ly tâm. Tiến hành ly tâm tốc độ 2.000 – 2.500 vòng/ phút trong vòng 10 phút. Tách phần huyết thanh vào 02 ống nghiệm nhựa (cùng mã số) rồi đóng chặt nắp.
 - + Không có máy ly tâm: Để ống nghiệm trên giá trong vòng 30 phút sau đó để vào tủ lạnh ở nhiệt độ 4 – 8°C, tối thiểu 2 giờ nhưng không quá 24 giờ sau đó tách huyết thanh cho vào một ống nghiệm nhựa rồi đóng chặt nắp.
- Thể tích huyết thanh tương tối thiểu thu thập được là 0,5 ml.

4.1.2. *Vận chuyển mẫu*

4.1.2.1. Đóng gói mẫu

- Tất cả các mẫu bệnh phẩm phải được đóng chặt nắp và xếp thẳng đứng trong giá đựng mẫu.

- Khi vận chuyển giá đựng bệnh phẩm phải được để trong túi nilon dán kín, bên dưới có lót bông thấm nước, sau đó đặt vào hộp vận chuyển mẫu có khóa an toàn, nếu không có khóa an toàn cần dùng băng dính dán xung quanh, cố định giá vào hộp vận chuyển mẫu, chèn túi lạnh xung quanh đảm bảo nhiệt độ vận chuyển 2 – 10°C.
- Dán hoặc in ký hiệu nguy hiểm sinh học bên ngoài hộp vận chuyển bệnh phẩm. Trường hợp không có nhãn nguy hiểm sinh học thì phải có ghi rõ mọi thông tin và số điện thoại liên hệ bên ngoài của hộp vận chuyển mẫu bệnh phẩm.
- Không để danh sách mẫu vào trong hộp vận chuyển mẫu.

4.1.2.2. Vận chuyển mẫu

- Vận chuyển mẫu bệnh phẩm phải tuân thủ các quy định của quốc gia và chính quyền địa phương về vận chuyển mẫu các tác nhân có khả năng gây bệnh.
- Nơi gửi mẫu nên gọi điện báo trước cho phòng xét nghiệm biết thời gian bệnh phẩm sẽ tới để phòng xét nghiệm bố trí cán bộ tiếp nhận.
- Bệnh phẩm gửi đi phải kèm theo phiếu xét nghiệm điền đầy đủ các thông tin.
- Mẫu bệnh phẩm phải được bảo quản lạnh trong suốt quá trình vận chuyển.
- Trong quá trình vận chuyển mẫu phải buộc chặt hộp chứa mẫu bệnh phẩm vào giá chở hàng, đảm bảo gọn gàng, tránh đổ, vỡ.

4.1.2.3. Tiếp nhận mẫu

- Kiểm tra nhiệt độ trong hộp vận chuyển, kiểm tra tình trạng mẫu, đối chiếu thông tin trên ống đựng máu, phiếu xét nghiệm và sổ vận chuyển mẫu.
- Thông báo cho nơi gửi xét nghiệm lấy lại mẫu trong trường hợp: máu bị đông, huyết thanh đã bị tán huyết, mẫu không được vận chuyển đúng nhiệt độ, mẫu không đủ thể tích yêu cầu, mẫu được vận chuyển đến quá thời gian qui định.

- Thông báo cho nơi gửi mẫu xét nghiệm bổ sung thông tin trong trường hợp: thiếu thông tin về địa chỉ, ngày, thu thập mẫu trên phiếu xét nghiệm.
- Ký nhận vào phiếu gửi mẫu và ghi chép thông tin vào sổ nhận mẫu.

4.1.2.4. Bảo quản mẫu xét nghiệm

- Mẫu huyết thanh nếu xét nghiệm trong vòng 7 ngày phải bảo quản ở nhiệt độ 4 – 8°C. Nếu tiến hành xét nghiệm sau 7 ngày cần bảo quản ở nhiệt độ -20° C hoặc lạnh hơn. Tuy nhiên mẫu không được tan đông quá 3 lần.
- Các ống nghiệm lưu mẫu ở nhiệt độ âm sâu phải là các ống nghiệm chuyên dụng. Phải ghi rõ thông tin về mẫu trên ống nghiệm bằng loại mực không xóa được.
- Các mẫu khi lưu phải có mã số và ghi chép trong sổ lưu mẫu theo qui định.

5. Nội dung quy trình

5.1. *Chuẩn bị hóa chất sinh phẩm xét nghiệm*

- Thanh giếng xét nghiệm
- Dung dịch pha loãng (dilution buffer): 02 lọ chứa 50 ml.
- Dung dịch hấp phụ RF (RF absorbent): 1 lọ chứa 5 ml.
- Dung dịch chất cộng hợp men (Enzyme conjugate) có 1 lọ chứa 13 ml
- Dung dịch cơ chất (Para-nitrophenylphosphate): 01 lọ chứa 13 ml.
- Dung dịch rửa (Wash concentrate): 1 lọ chứa 33,3 ml (pha loãng đến 1000ml).
- Chứng dương *Xoắn khuẩn vàng da* (huyết thanh dương tính IgM/IgG – Positive Control): 02 lọ x 2ml.
- Chứng âm (Negative Control – huyết thanh âm tính): 01 lọ chứa 2 ml.
- Dung dịch dừng phản ứng (Stop Solution): 01 lọ chứa 15 ml.

5.2. *Tiến hành xét nghiệm*

(1) Tuân thủ thường qui ra, vào phòng BSL2

(2) Tuân thủ thường qui chuẩn bị khu vực làm thí nghiệm

(3) Chuẩn bị bộ sinh phẩm Serion classic *Xoắn khuẩn vàng da* IgM (IgG): ghi ngày sản xuất, ngày sử dụng, ngày hết hạn dùng, lô hàng. Chuẩn bị sinh phẩm cần cho số mẫu cần phân tích.

(4) Chuẩn bị mẫu bệnh phẩm trong BSC 2

- Pha loãng huyết thanh bước 1 theo công thức $V_1+V_2 = 1+100$ ($V_1 =$ mẫu huyết thanh, $V_2 =$ dung dịch pha loãng huyết thanh).

Lưu ý: Đối với ELISA phát hiện IgM, pha loãng theo công thức:

$$V_1 + V_2 = V_3 (1+4) \text{ và } V_4 + V_3 = 1 + 100$$

$$V_1 = \text{dung dịch RF}$$

$$V_2 = \text{dung dịch pha loãng}$$

$$V_4 = \text{mẫu huyết thanh}$$

- Mẫu chứng nội kiểm (do Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương cung cấp – Lepto QC1) pha loãng như các mẫu khác.

(5) Ghi mã số bệnh phẩm lên các giếng của phiên nhựa ELISA (ghi đồng thời vào sổ tay ghi chép các mã số này)

(6) Chuyển 100 μ l huyết thanh đã pha loãng bước 4 vào từng giếng của bản đã phủ kháng nguyên (**mỗi mẫu huyết thanh nhỏ vào 2 giếng**). Ủ ở 37°C/60 phút.

Lưu ý: tránh tạo bọt khi nhỏ dung dịch vào giếng

(7) Rửa 3 lần bằng dung dịch rửa bản. Để khô, tránh có bọt ở đáy giếng.

(8) Nhỏ 100 μ l dung dịch cộng hợp (APC) vào từng giếng. Ủ ở 37°C/30 phút.

(9) Rửa 3 lần bằng dung dịch rửa bản. Để khô, tránh có bọt ở đáy giếng.

(10) Nhỏ 100 μ l dung dịch cơ chất vào từng giếng. Ủ ở 37°C/30 phút.

(11) Nhỏ 100 μ l dung dịch dừng phản ứng và lắc nhẹ bằng tay, để ở nhiệt độ phòng/10 phút.

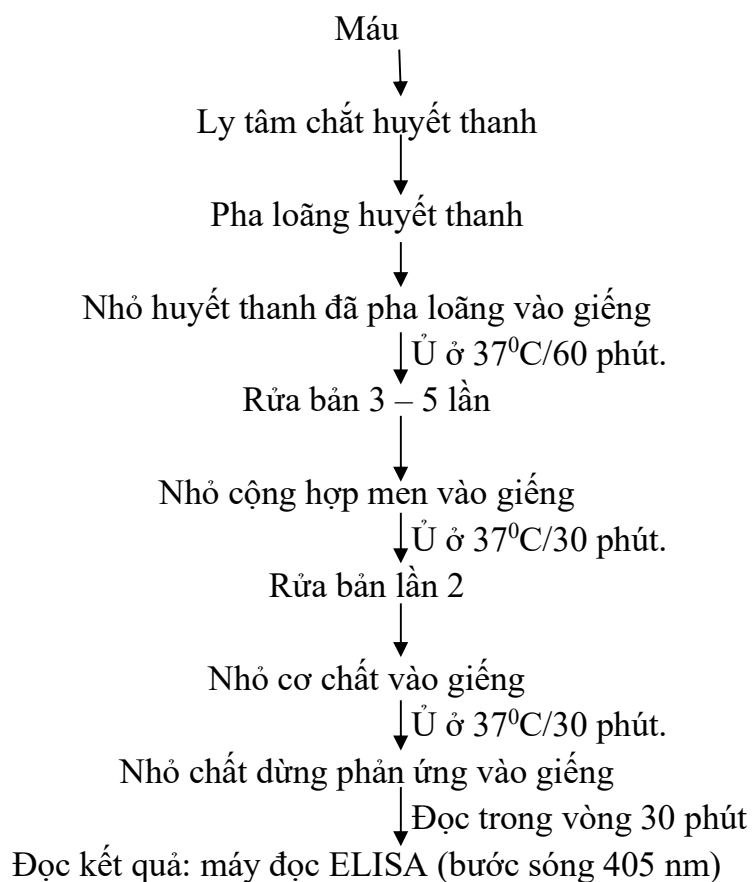
(12) Đọc kết quả bằng máy ELISA tại bước sóng 405 nm, trong vòng 30 phút đến 1 giờ. Ghi chép vào mẫu báo cáo kết quả vi sinh: kết quả

của mẫu sẽ được tính toán theo hướng dẫn của nhà sản xuất và theo chỉ số được cung cấp của từng bộ sinh phẩm.

(13) Tuân thủ thường qui khử nhiễm sau khi làm việc.

(14) Điền mẫu ghi chép công việc, lưu tại khu vực được qui định trong BSL2.

5.3. Sơ đồ tóm tắt quy trình xét nghiệm



6. Đọc kết quả và báo cáo kết quả

- Giá trị mẫu Blank phải <0.25 OD.
- Giá trị mẫu chứng âm/dương phải phù hợp với giá trị được cung cấp của từng bộ sinh phẩm.
- Giá trị của mẫu phân tích sẽ được tính toán theo giá trị chứng dương sau tính toán bằng công thức của bộ sinh phẩm cung cấp.

Nếu kết quả phản ứng không đáp ứng được tiêu chuẩn trên thì phải làm lại.

7. Ghi chú:

- Không được sử dụng các loại hóa chất đã hết hạn sử dụng.
- Các hóa chất phải cùng trong một kit hoặc lô, không trộn lẫn hóa chất ở các lô khác với nhau.
- Các hóa chất trước khi xét nghiệm phải để ở nhiệt độ phòng (18 – 28°C) trước khi sử dụng 30 ±5 phút.
- Tránh để các giếng xét nghiệm tiếp xúc với hơi cồn hoặc các chất bản.
- khác sẽ làm ảnh hưởng đến hoạt động của enzyme trong cơ chất.
- Tránh tiếp xúc giữa các nguyên tố kim loại với dung dịch cộng hợp và cơ chất.
- Phải tuân thủ đúng qui trình xét nghiệm, không được thay đổi qui trình.
- Cần tránh tạo khí dung khi sử dụng pipet, mở nắp ống nghiệm đựng mẫu xét nghiệm và khi sử dụng máy ly tâm mẫu bệnh phẩm.
- Lưu ý dung dịch cơ chất gây ung thư tiềm tàng hoặc dung dịch dùng phản ứng là acid có thể gây bỏng da, mắt. Cần có các phương tiện phòng và xử trí kịp thời.

8. Tài liệu tham khảo:

- Kỹ thuật vi sinh y học – Hoàng Thủy Long – Nhà xuất bản Hà Nội. 1991.
- Tài liệu chẩn đoán *Xoắn khuẩn vàng da* – WHO, 2005.
- ELISA Theory and Practice. John R. Crowther. ISBN 0-89603-279-5. 1995.
- Cẩm nang an toàn sinh học của WHO, 2004.
- Qui định ATSH của NIHE, 2007
- Serion ELISA classic *Xoắn khuẩn vàng da* IgG/IgM

**A. QUY TRÌNH XÉT NGHIỆM MAT (*Microscopic Agglutination Test*)
TÌM VI KHUẨN XOẮN KHUẨN VÀNG DA TRONG HUYẾT
THANH (*Theo SOP mã số SOP.QTXN-VKĐB-03.4 của Viện
VSDTTU*)**

- I. Mục tiêu:** Xác định chủng vi khuẩn *Xoắn khuẩn vàng da* ở các nồng độ pha loãng trong huyết thanh của người và động vật
- II. Nguyên lý:** Kháng thể ngưng kết trong huyết thanh của người và động vật được xác định bởi sự pha trộn huyết thanh với vi khuẩn *Xoắn khuẩn vàng da* sống hoặc bị chết (do formalin hay nhiệt). Đám ngưng kết được quan sát dưới kính hiển vi nền đen
- III. Mẫu bệnh phẩm:** Ít nhất 2 ml huyết. Huyết thanh có thể giữ ở trong ngăn đá hoặc gửi ngay đến phòng thí nghiệm
- IV. Nguyên vật liệu và thiết bị**
1. PBS để pha loãng huyết thanh và kháng nguyên
 2. Các chủng vi khuẩn *Xoắn khuẩn vàng da*
 3. Kính hiển vi nền đen
 4. Máy votex
 5. Phiến nhựa 96 giếng
 6. Pipet 200 μ l, 1000 μ l
 7. Đầu côn 200 μ l, 1000 μ l
 8. Lam kính và la men
 9. Giá để tube
 10. Giấy thấm, găng tay
 11. Túi đựng rác thải y tế, có nhãn hiệu an toàn sinh học
- V. Qui trình xét nghiệm**
- a. Các chủng vi khuẩn sống, chứa 2- 4 x10⁸ vi khuẩn/ml được nuôi cấy từ 4 đến 8 ngày trong môi trường thích hợp ở nhiệt độ 30°C.

Để tiến hành xét nghiệm, nên đánh giá số lượng vi khuẩn bằng quan sát dưới kính hiển vi nền đen

- b. - Phía bên trái của tấm phiên từ A-H: được đánh dấu tên của các chủng vi khuẩn
 - Cột đầu tiên là chứng âm (chỉ có PBS và kháng nguyên), được đánh viết là “C”. Các cột tiếp theo, từ cột thứ 2 đến cột thứ 12 là huyết thanh pha loãng
- c. Huyết thanh và pha loãng kháng nguyên
 1. Huyết thanh nên được bất hoạt ở 56°C trong 30 phút trước khi tiến hành xét nghiệm
 2. Huyết thanh của người được pha loãng 1/25, của động vật là 1/10 trong PBS (phụ thuộc vào số lượng chủng vi khuẩn hiện có, để tính lượng huyết thanh cần pha loãng)
 3. Nhỏ 50µl PBS vào các giếng của hàng đầu tiên của phiên, số giếng bằng số lượng kháng nguyên. Hàng này là chứng âm.
Nhỏ 50µl PBS vào các giếng từ cột thứ 3 đến cột thứ 12
 4. Nhỏ 100µl huyết thanh đã pha loãng vào cột thứ 2
 5. Dùng pipet chuyên 50µl đã pha loãng ở cột thứ 2 lần lượt pha loãng đến cột thứ 12, bỏ 50µl ở cột thứ 12 đi
 6. Mỗi 1 hàng tương ứng với 1 loại kháng nguyên. Mỗi 1 giếng cần có 50µl kháng nguyên đã pha loãng. Kháng nguyên được pha loãng với tỷ lệ 1:2 với PBS. Mỗi hàng có 12 giếng, như vậy ta cần có 600µl kháng nguyên được pha loãng.
 7. Phủ tấm nhựa lên phiên kính, ủ trong vòng 2-4 h ở nhiệt độ phòng có lắc nhẹ (Nếu không đọc kết quả trong ngày thì có thể ủ phiên nhựa ở nhiệt độ 4°C qua đêm)

8. Nhỏ 1 giọt hỗn hợp kháng nguyên và huyết thanh đã ủ lên lam kính và đặt la men lên, đồng thời cũng nhỏ giọt kháng nguyên (chứng âm) để so sánh, quan sát dưới kính hiển vi nền đen để đọc kết quả

VI. Đọc kết quả dương tính: Ngưng kết $\geq 50\%$ là dương tính

Có thể đọc kết quả bằng quan sát vi khuẩn *Xoắn khuẩn vàng da* tự do di động trên vi trường. Nếu không thấy có vi khuẩn *Xoắn khuẩn vàng da* tự do di động trên vi trường, như vậy có nghĩa là đã có sự ngưng kết hoàn toàn.

Tuy nhiên để đánh giá cho dễ ta so sánh với chứng âm như sau:

- Tỷ lệ vi khuẩn *Xoắn khuẩn vàng da* tự do di động giữa 50-100% thì kết quả là âm tính.
- Tỷ lệ vi khuẩn *Xoắn khuẩn vàng da* tự do di động ít hơn 50% thì kết quả là dương tính.

Một số lưu ý:

1. Thu thập mẫu theo đúng tiêu chuẩn
2. Để sau 30 phút khi máu được lấy (để đứng), sau đó mới ly tâm (5000 vòng trong 10 phút) để tách huyết thanh.
3. Huyết thanh khi đã bất hoạt ở 56°C trong 30 phút, nếu không làm xét nghiệm ngay thì để huyết thanh đã bất hoạt xuống bằng nhiệt độ phòng, sau đó mới cất ở tủ - 20°C.
4. Khi chuẩn bị kháng nguyên, nếu số lượng vi khuẩn $<10^8$ vi khuẩn/ml thì không cần pha loãng.
5. Các vật liệu dùng cho xét nghiệm cần phải được vô trùng.
6. PBS nên bảo quản trong ngăn mát tủ lạnh (2-8°C).

**DANH SÁCH CÁC KHÁNG NGUYÊN ĐƯỢC SỬ DỤNG
TRONG THỬ NGHIỆM MAT**

STT.	Loài	Nhóm huyết thanh	Serovar	Biến thể
1.	<i>L. interrogans</i>	Australis	<i>Australis</i>	Ballico
2.	<i>L. interrogans</i>	Australis	<i>Bratislava</i>	Bratislava
3.	<i>L. interrogans</i>	Autumnalis	<i>Autumnalis</i>	Akiyami A
4.	<i>L. interrogans</i>	Bataviae	<i>Bataviae</i>	Van Tienen
5.	<i>L. interrogans</i>	Canicola	<i>Canicola</i>	Hond Utrecht IV
6.	<i>L. interrogans</i>	Djasiman	<i>Djasiman</i>	Djasiman
7.	<i>L. interrogans</i>	Icterohaemorrhagiae	<i>Copenhageni</i>	Wijnberg
8.	<i>L. interrogans</i>	Icterohaemorrhagiae	<i>Icterohaemorrhagiae</i>	Verdun
9.	<i>L. interrogans</i>	Hebdomadis	<i>Hebdomadis</i>	Hebdomadis
10.	<i>L. interrogans</i>	Pyrogenes	<i>Pyrogenes</i>	Salinem
11.	<i>L. interrogans</i>	Pomona	<i>Pomona</i>	Pomona
12.	<i>L. interrogans</i>	Sejroë	<i>Wolffi</i>	3705
13.	<i>L.borgpetersenii</i>	Ballum	<i>Castellonis</i>	Castellon 3
14.	<i>L.borgpetersenii</i>	Mini	<i>Mini</i>	Sari
15.	<i>L.borgpetersenii</i>	Javanica	<i>Javanica</i>	Veldrat Bataviae 46
16.	<i>L.borgpetersenii</i>	Tarassovi	<i>Tarassovi</i>	Mitis Johnson
17.	<i>L.borgpetersenii</i>	Sejroë	<i>Hardjobovis</i>	Sponselee
18.	<i>L.noguchii</i>	Panama	<i>Panama</i>	CZ 214K
19.	<i>L.noguchii</i>	Louisiana	<i>Louisiana</i>	LSU 1945
20.	<i>L.kirschneri</i>	Gryppotyphosa	<i>Gryppotyphosa</i>	Moskva V
21.	<i>L.kirschneri</i>	Cynopteri	<i>Cynopteri</i>	3522 C
22.	<i>L.weilii</i>	Tarassovi	<i>Vughia</i>	LT 89-68

23.	<i>L.weilii</i>	Celledoni	<i>Celledoni</i>	Celledoni
24.	<i>L.biflexa</i>	Semaranga	<i>Patoc</i>	Patoc I
25.	<i>L.Santarosai</i>	Shermani	<i>Shermani</i>	1342K