

**ĐẠI HỌC HUẾ  
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC**

**THÁI QUANG HÙNG**

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ HỌC  
BỆNH TAY CHÂN MIỆNG TẠI TỈNH ĐẮK LẮK  
VÀ CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN  
TÌNH TRẠNG NẶNG CỦA BỆNH**

**Chuyên ngành: Y TẾ CÔNG CỘNG  
Mã số: 62 72 76 01**

**TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**HUẾ - 2017**

Công trình được hoàn thành tại:

**ĐẠI HỌC HUẾ - TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC**

Người hướng dẫn khoa học

**1. PGS.TS. ĐINH THANH HUỆ**

**2. PGS.TS. TRẦN ĐÌNH BÌNH**

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp Đại học Huế

Vào lúc:      ngày      tháng      năm 20

Có thể tìm hiểu Luận án tại: - Thư viện Quốc gia

- Thư viện Trường Đại học Y Dược Huế

## MỞ ĐẦU

Bệnh tay chân miệng là bệnh thường gặp ở trẻ em với đặc trưng là sốt nhẹ kèm phát ban điển hình dạng sẩn mụn nước ở lòng bàn tay hoặc lòng bàn chân, có hoặc không có loét miệng. Hầu hết các trường hợp bệnh đều diễn biến nhẹ. Tuy nhiên, trong một số trường hợp, bệnh có thể diễn biến nặng và gây ra những biến chứng nguy hiểm như viêm não-màng não, viêm cơ tim, phù phổi cấp dẫn đến tử vong nếu không được phát hiện sớm và điều trị kịp thời.

Ở Việt Nam, bệnh tay chân miệng là một trong những bệnh truyền nhiễm cấp tính mới nổi trong hơn một thập niên trở lại đây. Theo Cục Y tế dự phòng, năm 2011, cả nước có 110.890 ca mắc tay chân miệng ở 63 tỉnh thành và có 169 trường hợp tử vong. Năm 2012, bệnh tay chân miệng có số mắc đứng thứ hai và số chết đứng thứ ba trong số 10 bệnh truyền nhiễm có số mắc và chết cao ở Việt Nam.

Đắk Lắk là một trong số những tỉnh thành có số mắc tay chân miệng cao ở Việt Nam và có số mắc cao nhất trong các tỉnh ở Tây Nguyên. Riêng tại bệnh viện đa khoa tỉnh Đắk Lắk, số mắc trong năm 2011 là 745 trong đó có 2 trường hợp tử vong.

Bệnh tay chân miệng hiện đang là vấn đề sức khỏe công cộng ở Việt Nam cũng như ở tỉnh Đắk Lắk. Thứ nhất, đây là bệnh truyền nhiễm mới nổi trong một khoảng thời gian gần đây với số mắc cao, trong đó có một số trường hợp xuất hiện biến chứng và một số ít trường hợp gây tử vong, gây lo lắng cho người dân và gây quá tải cho các bệnh viện vốn đã quá đông. Thứ hai là các thông tin về bệnh tay chân miệng ở Việt Nam cũng như ở Đắk Lắk còn ít, đặc biệt là những yếu tố ảnh hưởng đến mức độ nặng nhẹ của bệnh tay chân miệng. Trong bối cảnh như vậy, chúng tôi thực hiện đề tài ***“Đặc điểm dịch tễ học bệnh tay chân miệng tỉnh Đắk Lắk và các yếu tố liên quan đến tình trạng nặng của bệnh tay chân miệng”*** với hai mục tiêu nghiên cứu sau:

1. Mô tả một số đặc điểm dịch tễ học bệnh tay chân miệng tại tỉnh Đắk Lắk giai đoạn 2012-2015.

2. Xác định những yếu tố liên quan đến tình trạng nặng của bệnh tay chân miệng ở bệnh viện đa khoa tỉnh Đắk Lắk và bệnh viện Nhi Đồng Nai.

### **- Ý nghĩa khoa học và thực tiễn của luận án**

#### **+ Ý nghĩa khoa học**

Bổ sung những yếu tố liên quan đến tình trạng nặng của bệnh tay chân miệng thông qua nghiên cứu bệnh chứng.

#### **+ Ý nghĩa thực tiễn**

Nhận ra một số yếu tố liên quan đến bệnh tay chân miệng nặng là rất quan trọng. Dựa vào các yếu tố liên quan này, các nhân viên y tế ở tuyến y tế cơ sở có thể nhanh chóng phân loại bệnh nhân tay chân miệng và có thái độ xử lý thích hợp: chuyển bệnh nhân tay chân miệng có nguy cơ cao xuất hiện biến chứng vào bệnh viện sớm để theo dõi chặt chẽ và xử lý tiếp theo, trong khi những người có nguy cơ thấp có thể được chăm sóc ngoại trú sau khi được tư vấn về cách chăm sóc và theo dõi tại nhà.

**Cấu trúc luận án:** gồm 114 trang (không kể tài liệu tham khảo và phụ lục với 4 chương: 43 bảng, 1 hình, 3 sơ đồ, 6 biểu đồ và 122 tài liệu tham khảo. Đặt vấn đề: 3 trang, tổng quan tài liệu: 34 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 20 trang, kết quả nghiên cứu 28 trang, bàn luận: 26 trang, kết luận: 2 trang và kiến nghị: 1 trang.

## **Chương 1**

### **TỔNG QUAN TÀI LIỆU**

#### **1.1. Giới thiệu bệnh tay chân miệng**

Theo định nghĩa của Tổ chức y tế thế giới: bệnh tay chân miệng (TCM) là bệnh thường gặp ở trẻ em với đặc trưng là sốt nhẹ kèm phát ban điển hình ở da, có hoặc không có loét miệng. Thông thường, phát ban điển hình dạng sẩn mụn nước ở lòng bàn tay hoặc lòng bàn chân, hoặc cả lòng bàn tay, bàn chân.

### **1.1.1. Tác nhân gây bệnh**

Những virus gây ra bệnh TCM thuộc nhóm *Enterovirus*, họ *Picornaviridae*. Họ này gồm 2 giống: *Enterovirus* và *Rhinovirus*. Đặc điểm chung của các virus trong họ *Picornaviridae* là nhỏ, chứa RNA một sợi dương, capsid đối xứng hình khối, không có bao ngoài. Dựa theo giải trình tự gen, enterovirus được chia thành bốn loài: A, B, C và D. Enterovirus 71 (EV71) và Coxsackie A16 được xếp vào loài A.

### **1.1.2. Chuỗi lan truyền bệnh**

#### **1.1.2.1. Nguồn truyền nhiễm**

Người là vật chủ tự nhiên và duy nhất trong bệnh TCM.

- Người bệnh và người vừa khỏi bệnh: thời kỳ lây truyền bệnh TCM mạnh nhất trong tuần đầu của bệnh. Virus có thể tiếp tục được bài tiết từ dịch hầu họng hoặc phân đến sau 2 tuần, cá biệt có thể tới 11 tuần kể từ khi khỏi bệnh.

- Người lành mang trùng: tỷ lệ người lành mang trùng có thể khác nhau tùy nghiên cứu, tỷ lệ này dao động trong khoảng từ 50% đến 71%.

#### **1.1.2.2. Đường bài xuất**

Mầm bệnh thoát ra khỏi cơ thể người nhiễm bằng 3 đường: chất tiết hầu họng, dịch mụn nước sang thương ở da niêm, phân và thời gian bài xuất kéo dài đến 11 tuần kể từ ngày khởi phát.

#### **1.1.2.3. Phương thức lây nhiễm**

Kiểu lây truyền bệnh TCM là qua cả đường trực tiếp (tiếp xúc gần) và lẫn đường gián tiếp (qua vật dụng, đồ chơi nhiễm bẩn). Biện pháp kiểm soát bệnh TCM do đó cũng đa dạng và khó khăn hơn so với bệnh truyền nhiễm chỉ có một kiểu lây truyền duy nhất.

#### **1.1.2.4. Đường xâm nhập**

Sự xâm nhập của virus vào tế bào vật chủ phụ thuộc vào các thụ thể đặc hiệu như: thụ thể poliovirus (CD155), 3 integrins ( $\alpha 2\beta 1$ ,  $\alpha v\beta 3$ , và  $\alpha v\beta 6$ ), yếu tố gây tăng phân rã (decay accelerating factor - CD55), thụ

thể coxsackievirus-adenovirus, và phân tử kết dính gian bào. Các thụ thể này có nhiều ở đường tiêu hóa, đường hô hấp ở người.

#### ***1.1.2.5. Khỏi cảm nhiễm***

Tính cảm thụ của vật chủ tùy thuộc vào yếu tố di truyền (tỷ lệ nhiễm EV71 cao tương ứng với tỷ lệ HLA-A33 cao ở người châu Á), tính miễn dịch mắc phải đặc hiệu (tỷ lệ huyết thanh kháng CV A16 và EV71 thấp ở trẻ dưới 1 tuổi, tỷ lệ này tăng dần theo từng năm và đạt ngưỡng 50% ở tuổi trên 5 tuổi) và những yếu tố chung khác.

#### **1.1.3. Triệu chứng lâm sàng**

##### ***Triệu chứng ở da niêm.***

Dấu hiệu điển hình của bệnh tay chân miệng là sốt nhẹ và phát ban dạng sẩn-mụn nước trên lòng bàn tay, bàn chân và nhiều sang thương loét ở miệng. Trong vụ dịch một số trẻ có thể chỉ có viêm họng mụn nước (VHMN) với sốt và vết loét chủ yếu ảnh ở thành sau khoang miệng, lưỡi gà, amidan, và vòm miệng.

Trong hầu hết các trường hợp, nhiễm enterovirus cấp tính là lành tính, tự giới hạn. Các tổn thương ở da khỏi một cách tự nhiên, không để lại sẹo. Tuy nhiên, những năm gần đây các vụ dịch TCM do EV71 tại Châu Á đã ghi nhận những trường hợp bệnh nghiêm trọng kèm theo triệu chứng thần kinh trung ương, suy tuần hoàn hô hấp và đôi khi gây tử vong.

##### ***Triệu chứng ở thần kinh trung ương và toàn thân***

Các biến chứng hay gặp trong bệnh TCM là viêm thân não, viêm màng não vô khuẩn, viêm thân não kèm rối loạn chức năng tim mạch. Tỷ lệ xuất hiện biến chứng thần kinh trung ương (có ít nhất một triệu chứng do tổn thương thần kinh) ở những bệnh nhân TCM nhập viện điều trị dao động khá lớn, từ 10% đến 48%, tùy theo báo cáo của các bệnh viện nhưng tỷ lệ xuất hiện biến chứng là không đáng kể (dưới 1%), nếu số liệu được thu thập từ hệ thống giám sát quốc gia.

Triệu chứng toàn thân: trẻ có thể có các dấu hiệu rối loạn thần kinh thực vật như vã mồ hôi lạnh, đốm da, nhịp tim nhanh, thờ

nhanh, tăng huyết áp và tăng đường huyết, có nguy cơ tiến triển nhanh chóng đến suy tim.

#### **1.1.4. Chẩn đoán và phân độ lâm sàng**

Theo hướng dẫn của Bộ Y tế:

**Chẩn đoán bệnh TCM** dựa vào triệu chứng lâm sàng, xét nghiệm tác nhân (nếu có điều kiện) và các yếu tố dịch tễ.

##### ***Phân độ lâm sàng***

Độ 1: chỉ có loét miệng hoặc tổn thương da

Độ 2: chia thành 2a và 2b. Độ 2b Có thêm các biểu hiện thần kinh trung ương

Độ 3: xuất hiện các triệu chứng tim mạch, hô hấp

Độ 4: shock / phù phổi cấp

Kể từ độ 2b trở lên, bệnh TCM được xếp vào nhóm có biến chứng và cần được chăm sóc và điều trị tại bệnh viện tuyến tỉnh.

#### **1.2. Phân bố bệnh TCM**

Bệnh TCM do enterovirus gây ra phân bố khắp toàn cầu, nhưng khu vực bị ảnh hưởng nhiều nhất là khu vực vực Đông Á (Nhật Bản, Hàn Quốc, Trung Quốc...) và Đông Nam Á (Việt Nam, Malayxia, Singapore...)

Bệnh có xu hướng gia tăng và duy trì ở mức cao trong những năm gần đây.

Bệnh TCM xảy ra chủ yếu ở trẻ em < 5 tuổi, chiếm tỷ lệ từ 85% đến 96% trong các vụ dịch. Trong số những trẻ mắc bệnh TCM, trẻ trai thường chiếm ưu thế. Theo kết quả của một số nghiên cứu, tỉ số mắc bệnh giữa nam và nữ từ 1,4 đến 1,9.

Giống như các enterovirus khác, mô hình gây bệnh của EV71 theo mùa rõ rệt và thay đổi theo khu vực địa lý.

##### **Việt Nam**

Ở miền Nam Việt Nam, dịch viêm não cấp liên quan đến bệnh TCM đã được báo cáo lần đầu tiên tại thành phố Hồ Chí Minh vào năm 2003. Đến năm 2005, hệ thống giám sát trọng điểm tại bệnh

viện nhi thành phố Hồ Chí Minh ghi nhận được 764 trẻ em mắc bệnh TCM, với hầu hết các trường hợp (96,2%) là trẻ dưới năm tuổi. Tất cả các bệnh nhân đều được lấy mẫu bệnh phẩm và HEV được phân lập từ 411 bệnh nhân. Trong số đó, 173 (42,1%) là EV71, và 214 (52,1%) là CA16. Trong số những bệnh nhân nhiễm EV71, 51 (29,3%) có biến chứng thần kinh cấp và 3 (chiếm 1,7%) trường hợp tử vong.

Ở miền Bắc Việt Nam, EV71/C4 đã được xác định ở một bệnh nhân viêm não cấp vào năm 2003. Từ năm 2005 đến năm 2007, EV71/C5 được xác định ở 7 bệnh nhân liệt mềm cấp tính. Tất cả các trường hợp mắc đều dưới 5 tuổi. Trong năm 2008, 88 trường hợp bệnh TCM được báo cáo từ 13 tỉnh. Kết quả phân lập virus từ 88 trường hợp này xác nhận rằng 33 trường hợp (37,5%) có enterovirus dương tính, trong đó có 9 (27,3%) là EV71, 23 (69,7%) là CV A16, và 1 là CVA10. Không xảy ra trường hợp nghiêm trọng hoặc tử vong nào. Phần lớn các trường hợp bệnh dưới 5 tuổi.

Trong giai đoạn từ 2008 đến 2010-giai đoạn giám sát trọng điểm-số ca mắc bệnh TCM trung bình tại khu vực phía Nam là 10.000 ca/năm với tỉ suất chết/mắc là 0,2%. Bệnh tăng cao vào các tháng cuối năm (từ tháng 9 đến tháng 11) và lưu hành phổ biến tại các tỉnh miền Đông Nam Bộ. Bệnh xuất hiện nhiều ở trẻ dưới 2 tuổi (78,29%) và nam có tỉ lệ mắc bệnh nhiều hơn nữ (61,43%). Trong số 350 bệnh nhân được lấy mẫu xét nghiệm, 216 (61,71%) trường hợp xác định dương tính với các tác nhân virus đường ruột bao gồm EV71 (22%, 77/216) và các EV khác như Coxackie A16, Echo... (chiếm 39,71%, 139/216).

Từ năm 2011, bệnh TCM chính thức được đưa vào hệ thống báo cáo thường quy theo quy định tại Thông tư số 48/2010/TT-BYT, ngày 31/12/2010 của Bộ trưởng Bộ Y tế. Ngay trong năm này, hệ thống giám sát bệnh TCM ở khu vực phía Nam ghi nhận có sự gia tăng đột biến về ca mắc và tử vong, với số ca mắc gấp 6 lần, số ca tử vong gấp 6 - 24 lần so với giai đoạn 2008 - 2010. Tỉ lệ chết/mắc là



0,2%. Tỷ lệ mắc bệnh cao nhất ở nhóm trẻ dưới 3 tuổi (chiếm 80%). Trước đây bệnh TCM có hai đỉnh dịch trong năm. Năm 2011 dịch chỉ có 1 đỉnh vào tháng 9-10.

Năm 2012, theo Cục Y tế dự phòng bệnh TCM có số mắc đứng thứ 2 và số chết đứng thứ 3 trong 10 bệnh truyền nhiễm có số mắc và chết cao nhất ở Việt Nam. Tỷ lệ dương tính với Enterovirus chiếm từ 42,7% đến 83,1%, và trong số đó tỷ lệ dương tính với EV71 chiếm từ 40,2% đến 79,4% tùy theo vùng miền.

### **1.3. Các yếu tố nguy cơ của bệnh tay chân miệng nặng**

#### ***Tác nhân gây bệnh***

EV71 thường là tác nhân gây ra các vụ dịch TCM nặng. Tuy nhiên, EV71 có nhiều phân nhóm gen và phân nhóm nào quyết định mức độ trầm trọng của bệnh TCM vẫn chưa được biết.

#### ***Các yếu tố khác***

HLA-A33 được cho là có liên quan đến tính cảm nhiễm EV71.

Tính miễn dịch: trẻ có độ tuổi từ 1-5 thì mắc bệnh TCM nặng, có nhiều biến chứng thần kinh hơn so với trẻ trên 5 tuổi. Có lẽ vì khả năng miễn dịch ở trẻ em dưới 5 là thấp so với trẻ trên 5 tuổi.

Các dấu hiệu lâm sàng và cận lâm sàng: sốt, thời gian kéo dài của sốt, không loét miệng, giật mình, ngủ gà, mạch nhanh, thở nhanh, tăng bạch cầu, tăng đường huyết là những dấu hiệu của bệnh TCM nặng.

## **Chương 2**

### **ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

Nhằm trả lời hai mục tiêu nghiên cứu, chúng tôi sử dụng hai thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu cắt ngang và nghiên cứu bệnh chứng bắt cặp.

#### **2.1. Nghiên cứu cắt ngang**

Toàn bộ ca bệnh TCM từ hệ thống giám sát trong giai đoạn 2012-2015 được thu thập để mô tả các đặc điểm về con người, thời gian,

không gian. Đồng thời sử dụng dân số của tỉnh Đắk Lắk tương ứng theo từng năm để ước tính tỷ lệ mắc bệnh TCM.

Ca bệnh được xác định dựa theo hướng dẫn của Bộ Y Tế.

Tính tỷ lệ mắc bệnh TCM (trên 100.000) theo nhóm tuổi, theo giới, theo dân tộc, theo địa bàn cư trú.

Tỷ lệ mắc TCM theo các tháng trong giai đoạn 2012-2015. Ngưỡng cảnh báo dịch:  $\bar{x} + 1.96 \times SE$ . Trong đó,  $\bar{x}$  là số mắc trung bình trong năm; SE là sai số chuẩn.

## **2.2. Nghiên cứu bệnh chứng bất cập**

Ca bệnh và ca chứng đều là những trường hợp mắc TCM nhập viện điều trị tại bệnh viện đa khoa tỉnh Đắk Lắk và bệnh viện Nhi Đồng Nai. Mỗi ca chứng được bắt cặp với ca bệnh về tuổi, giới, dân tộc và địa bàn cư trú. Nhóm bệnh và nhóm chứng được so sánh với nhau về các yếu tố có thể ảnh hưởng đến mức độ nặng của bệnh. Các yếu tố ảnh hưởng đến mức độ nặng bệnh có thể chia thành bốn nhóm: (i) nhóm các yếu tố thuộc về gia đình, môi trường; (ii) nhóm các yếu tố thuộc bản thân trẻ mắc bệnh; (iii) nhóm các yếu tố thuộc về người mẹ; (iii) nhóm các yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng.

### **2.2.1. Định nghĩa ca bệnh và ca chứng**

**Định nghĩa ca bệnh TCM:** (i) có san thương điển hình ở da, niêm mạc; (ii) hoặc có bóng nước hoặc vết loét ở vòm khẩu cái, niêm mạc má, lưỡi, (iii) và xét nghiệm PCR dương tính với EV hoặc EV71.

**Định nghĩa ca bệnh trong nghiên cứu:** bao gồm tiêu chí định nghĩa ca bệnh TCM và phân độ lâm sàng từ độ 2b trở lên (Bộ Y Tế).

**Định nghĩa ca chứng trong nghiên cứu:** bao gồm tiêu chí định nghĩa ca bệnh TCM và phân độ lâm sàng từ độ 1 đến 2a (Bộ Y Tế)

### **2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu**

Số cặp các đối tượng cần thiết cho nghiên cứu được tính dựa theo công thức:

$$n = \frac{\left( Z_{1-\alpha/2}(OR+1) + Z_{1-\beta} \sqrt{[(OR+1)^2 - (OR-1)^2 \pi]} \right)^2}{(OR-1)^2 \pi}$$

Với các giả định sau:

OR ≥ 2, giả định sự khác biệt về phơi nhiễm giữa ca bệnh và ca chứng là π=0,3 và sai lầm α=0,05, β=0,20, tỷ số bệnh chứng là 1:1.

Cỡ mẫu n = 137. Thêm 10% số mẫu đề phòng mất thông tin, cỡ mẫu cần thiết cho nghiên cứu là 150 cặp (150 bệnh và 150 chứng).

### 2.2.3. Chọn mẫu nghiên cứu

*Chọn nhóm bệnh:*

(i) Tất cả các ca được bệnh viện đa khoa tỉnh Đắk Lắk chẩn đoán mắc TCM nặng (độ 2b trở lên), nhập viện từ 2012 đến 2014 (gồm 120 trẻ);

(ii) Tất cả các ca được bệnh viện Nhi Đồng Nai chẩn đoán mắc TCM nặng (độ 2b trở lên), nhập viện trong năm 2015 (gồm 30 trẻ);

Toàn bộ 150 ca nêu trên đều được xác định là nhiễm EV

Tiêu chí chọn: trẻ dưới 5 tuổi, cư trú tại Đắk Lắk/ Đồng Nai.

Tiêu chí loại trừ: gia đình từ chối tham gia nghiên cứu; trẻ không có bố/mẹ hoặc người chăm sóc trong gia đình; trẻ có bệnh kèm theo: dị tật bẩm sinh (tim bẩm sinh, hở hàm ếch ...)

*Chọn nhóm chứng:*

Khi xuất hiện 1 ca mắc TCM nặng tại bệnh viện, nghiên cứu viên lập danh sách tất cả các ca mắc TCM nhẹ đang có tại bệnh viện - là khung mẫu để chọn 1 đối tượng vào nhóm chứng.

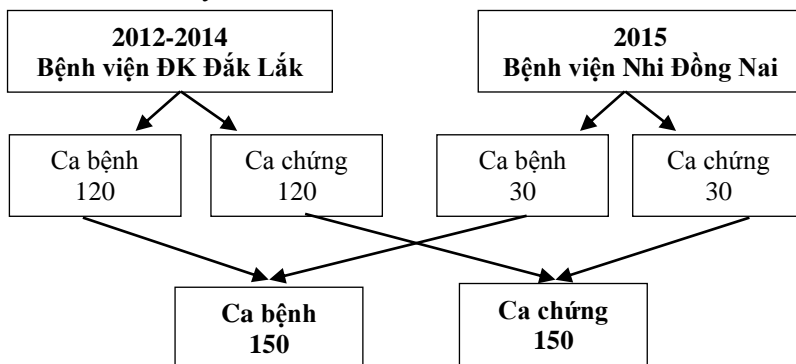
Tiêu chí chọn:

- Nhập viện điều trị tại cùng bệnh viện với ca TCM nặng.
- Có cùng nhóm tuổi của ca bệnh TCM nặng:
- Có cùng giới tính với trẻ bệnh TCM nặng.
- Có cùng dân tộc với trẻ bệnh TCM nặng
- Sống tại địa phương nơi xuất hiện trẻ mắc bệnh TCM nặng.

Tiêu chí loại trừ: gia đình từ chối tham gia nghiên cứu; trẻ không

có bố/mẹ hoặc người chăm sóc trong gia đình; trẻ có bệnh kèm theo: dị tật bẩm sinh (tim bẩm sinh, hở hàm ếch ...)

Thời gian, địa điểm và số đối tượng nghiên cứu đã được chọn như sơ đồ dưới đây:



*Sơ đồ 2.2. Thời gian, địa điểm và quy trình lấy mẫu*

#### **2.2.4. Thu thập thông tin và phân loại đối tượng nghiên cứu**

Phân loại và đánh giá bệnh TCM: phát hiện các triệu chứng lâm sàng, chẩn đoán và phân độ lâm sàng bệnh TCM: các bác sỹ chuyên khoa Nhi tại bệnh viện dựa theo hướng dẫn của Bộ Y tế.

Phân loại và đánh giá các phơi nhiễm: điều dưỡng Nhi và nghiên cứu viên phụ trách phòng vấn mẹ bệnh nhân, đo lường các chỉ số nhân trắc và ghi nhận các triệu chứng từ bệnh án.

Lấy mẫu bệnh phẩm (phân, dịch ngoáy họng): do điều dưỡng bệnh viện thực hiện và chuyển đến Viện Vệ sinh Dịch tễ Tây Nguyên hoặc Trung tâm Y tế dự phòng Đồng Nai để xác định tác nhân gây bệnh là EV hoặc EV71 bằng kỹ thuật xét nghiệm PCR.

#### **2.2.5. Các biến số chính trong nghiên cứu**

*Biến phụ thuộc:* độ nặng bệnh TCM gồm 2 giá trị là ca TCM nặng (từ 2b trở lên) và ca TCM nhẹ (độ 1, 2a)

*Biến độc lập:* được chia thành 4 nhóm:

(i) Các yếu tố thuộc gia đình, môi trường: diện tích nhà ở bình quân, loại sàn/nền nhà, loại nước sử dụng cho sinh hoạt, loại hố xí sử dụng.

(ii) Các yếu tố thuộc bản thân trẻ: sinh non, trọng lượng sơ sinh thấp, thứ tự sinh của trẻ, số con trong gia đình, bú sữa mẹ hoàn toàn trong 6 tháng đầu, suy dinh dưỡng thể nhẹ cân, suy sinh dưỡng thể thấp còi, suy dinh dưỡng thể gầy còm, tình trạng tiêm chủng của trẻ, tình trạng đi nhà trẻ hoặc mẫu giáo.

(iii) Các yếu tố thuộc bà mẹ: học vấn, nghề nghiệp, hiểu biết của người mẹ về bệnh TCM, thực hành chăm sóc trẻ ốm, nơi khám và điều trị ban đầu cho trẻ.

(iv) Các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng: sốt trên  $39^{\circ}\text{C}$ , sốt trên  $38,5^{\circ}\text{C}$  và kéo dài trên 3 ngày, loét miệng, bệnh sử giật mình, nôn ói, tiêu chảy, run chi, li bì, liệt thần kinh sọ não, hội chứng màng não, mạch nhanh, thở nhanh. Các xét nghiệm máu: hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu và kết quả PCR dương tính với Enterovirus.

#### **2.2.6. Phân tích số liệu:** sử dụng phần mềm STATA 10.0

**Thống kê mô tả:** tính tỷ lệ %, KTC 95% với biến số định tính; số trung bình, độ lệch chuẩn với các biến số định lượng

##### **Thống kê phân tích:**

Phân tích đơn biến: tính OR, KTC 95%, giá trị p (của Mc Nemar)

Phân tích đa biến: hồi quy logistic có điều kiện. Nguyên tắc để xây dựng mô hình hồi quy đa biến là: (i) trong phân tích đơn biến, những mối liên quan giữa các biến số nghiên cứu với TCM có giá trị  $p < 0,2$  hoặc/và những biến số đã được chứng minh là có liên quan có ý nghĩa lâm sàng với TCM sẽ được đưa vào mô hình đa biến, (ii) sau khi tất cả những biến số được đưa vào mô hình đa biến đầu tiên, chúng tôi sẽ loại dần những biến số có giá trị p lớn hơn 0,05 theo thứ tự giá trị p lớn nhất sẽ được loại ra đầu tiên cho đến khi mô hình chỉ còn những biến số có liên quan với TCM. Tuy nhiên, nếu khi loại 1 biến số ra khỏi mô hình mà độ lớn mức độ kết hợp OR của các biến số còn lại trong mô hình thay đổi quá 10% thì biến số đó cần phải được giữ lại trong mô hình đa biến.

### **2.2.7. Sai số và cách kiểm soát sai số**

Sai số ngẫu nhiên: sử dụng các test kiểm định phù hợp với ngưỡng bác bỏ  $p < 0,05$ .

Yếu tố nhiễu: sử dụng các phương pháp: hạn chế (chỉ chọn những đối tượng  $< 5$  tuổi); bắt cặp (nhóm tuổi, giới tính, dân tộc, cùng địa bàn cư trú); phân tích hồi quy logistic (đa biến).

Sai lệch: giảm thiểu sai lệch do lựa chọn (ca bệnh và ca chứng được chọn từ cùng một bệnh viện); giảm thiểu sai lệch do quan sát và đánh giá phơi nhiễm (điều dưỡng không được biết giả thuyết nghiên cứu và nhiều thông tin được thu thập một cách khách quan từ bệnh án); giảm thiểu sai lệch do nhớ lại (ca bệnh và ca chứng đều là bệnh nhân nhập viện điều trị)

### **2.2.8. Đạo đức trong nghiên cứu**

Thông tin thu thập từ cá nhân các bệnh nhân đều được mã hóa để đảm bảo bí mật. Quá trình nghiên cứu không tác động đến quá trình chăm sóc và điều trị bệnh nhân của cơ sở y tế sở tại. Kinh phí cho xét nghiệm RT-PCR của bệnh nhân được nghiên cứu chi trả. Nghiên cứu được sự chấp thuận của trường Đại học Y Dược Huế.

### **2.3. Hạn chế của nghiên cứu**

- Ở thiết kế nghiên cứu mô tả: (i) có thể ước lượng non số ca bệnh TCM; (ii) vì lý do kinh phí cho xét nghiệm xác định tác nhân gây bệnh, các ca bệnh TCM được xác định chủ yếu dựa vào triệu chứng lâm sàng và dịch tễ.

- Ở thiết kế nghiên cứu bệnh chứng: (i) nghiên cứu chấm dứt khi bệnh nhân xuất viện nên chúng tôi không tiếp tục theo dõi tình trạng bệnh nhân sau khi xuất viện; (ii) Tuổi được ghép đôi theo nhóm: dưới 12 tháng, từ 12 đến 35 tháng, từ 36 đến 59 tháng có thể chưa được chặt chẽ; (iii) do bắt cặp các yếu tố tuổi, giới, dân tộc, nơi cư trú nên không thể xem xét các yếu tố này như là một yếu tố nguy cơ; (iv) chỉ những ca bệnh có PCR (+) với enterovirus mới được đưa vào nghiên cứu nên ảnh hưởng đến tính khái quát hóa của nghiên cứu.

### Chương 3 KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3. 1. Đặc điểm dịch tễ bệnh tay chân miệng tại tỉnh Đắk Lắk giai đoạn 2012-2015

Hệ thống giám sát bệnh tay chân miệng tỉnh Đắk Lắk giai đoạn 2012-2015 đã ghi nhận 9.010 trường hợp mắc bệnh TCM. Dưới đây là phân bố tần số và tỷ lệ mới mắc theo một số đặc trưng về con người, thời gian và không gian.

*Bảng 3.1. Phân bố bệnh TCM theo nhóm tuổi giai đoạn 2012- 2015*

Tuổi (năm)	Số mắc	Tỷ lệ%
0-4	8.710	96,67
5-9	272	3,02
10-14	26	0,29
15-19	2	0,02
20	-	-
Tổng	9.010	100,00
Tuổi nhỏ nhất: 1 tháng, tuổi lớn nhất 17 tuổi		

Bệnh TCM xảy ra ở độ tuổi từ 1 tháng đến 17 tuổi nhưng chủ yếu ở trẻ dưới 5 tuổi (chiếm 96,67%).

*Bảng 3.3. Tỷ lệ mắc TCM (/100.000) theo tháng tuổi của trẻ dưới 5 tuổi giai đoạn 2012- 2015*

Tuổi (tháng)	Năm 2012	Năm 2013	Năm 2014	Năm 2015
< 12	2.124,6	887,5	700,8	197,8
12-23	5.254,0	2.275,4	1959,4	668,5
24-35	3.055,8	1.180,3	957,7	347,6
36-47	1.704,2	539,0	316,8	134,1
48-59	1.084,1	321,9	171,0	65,7

Tỷ lệ mắc bệnh TCM cao nhất ở nhóm tuổi 12 đến 23 tháng, sau đó giảm dần cho đến 48 đến 59 tháng.

*Bảng 3.4. Tỷ lệ mắc TCM (/100.000) theo giới giai đoạn 2012- 2015*

Giới	2012	2013	2014	2015
Nam	312,0	127,3	104,2	34,2
Nữ	241,6	83,4	66,4	23,0
Tỷ số nam/nữ	1,29	1,53	1,57	1,49

Tỷ số mắc bệnh giữa nam và nữ đều lớn hơn 1 ở tất cả các năm.

Bảng 3.5. Tỷ lệ mắc TCM (/100.000) theo dân tộc giai đoạn 2012- 2015

Dân tộc	2012	2013	2014	2015
Kinh	318,4	115,4	88,6	31,7
Thiểu số	171,0	81,1	77,1	21,0
Tỷ số kinh/thiểu số	1,86	1,42	1,15	1,51

Tỷ số mắc bệnh giữa người Kinh và người dân tộc thiểu số lớn hơn 1.

Bảng 3.6. Số mắc TCM theo tháng giai đoạn 2012-2015

Tháng	2012	2013	2014	2015
1	212	79	44	45
2	229	29	64	10
...	...	...	...	...
11	638	119	132	47
12	106	101	88	17
<b>Tổng</b>	<b>4.979</b>	<b>1.934</b>	<b>1.566</b>	<b>531</b>
$\bar{x}$	<b>415</b>	<b>161</b>	<b>131</b>	<b>44</b>
$\bar{x} + 1,96 \times SE$	<b>558</b>	<b>204</b>	<b>159</b>	<b>56</b>

Giai đoạn 2012-2015, bệnh TCM xuất hiện tất cả các tháng trong năm. Dựa theo ngưỡng dự báo dịch, các tháng cuối năm (9, 10, 11) thường có số mắc tăng cao.

Trong 4 năm từ 2012 đến 2015, tất cả các huyện, thị và thành phố của tỉnh Đắk Lắk đều có ca mắc TCM. Tỷ lệ mắc TCM (trên 100.000 dân) dao động từ 1,1 đến 609,4.

### 3. 2. Các yếu tố liên quan đến tình trạng nặng của bệnh tay chân miệng

Bảng 3.8. Đặc điểm kết đôi giữa nhóm bệnh và nhóm chứng

Đặc điểm		Nhóm bệnh		Nhóm chứng	
		Tần số	%	Tần số	%
Tuổi (tháng)	<12	22	14,7	22	14,7
	12-35	110	73,3	110	73,3
	36-59	18	12,0	18	12,0
Giới tính	Nam	101	67,3	101	67,3
	Nữ	49	32,7	49	33,7
Dân tộc	Kinh	136	90,7	136	90,7
	Dân tộc	14	9,3	14	9,3
Nơi cư trú	Thành phố	58	38,7	58	38,7
	Nông thôn	92	61,3	92	61,3

Nhóm tuổi, giới, dân tộc và nơi cư trú của nhóm bệnh và nhóm chứng tương đồng nhau.



## PHÂN TÍCH ĐƠN BIẾN

### 3.2.1. Một số yếu tố thuộc về môi trường, gia đình

Không có mối liên quan giữa bệnh TCM nặng và một số yếu tố thuộc về môi trường, gia đình như: diện tích nhà ở bình quân thấp, loại nền/sàn nhà là xi măng hoặc đất, loại nước sinh hoạt là nước giếng hoặc ao hồ, loại hố xí sử dụng không hợp vệ sinh.

### 3.2.2. Một số yếu tố thuộc bản thân trẻ-quá trình nuôi dưỡng trẻ

Không có mối liên quan giữa bệnh TCM nặng và một số yếu tố thuộc về bản thân trẻ-quá trình nuôi dưỡng như: sinh non (< 37 tuần), thiếu cân sơ sinh (< 2500gr), thứ tự sinh của trẻ (con thứ), số con trong gia đình ( $\geq 3$ ), suy dinh dưỡng thể gầy còm, tình trạng tiêm chủng (không đầy đủ), tiếp xúc nhóm (nhà trẻ)

*Bảng 3.17. Liên quan giữa không bú mẹ hoàn toàn và mắc TCM nặng*

Không được bú mẹ hoàn toàn		Nhóm chứng		Tổng	OR KTC 95%
		Có	Không		
Nhóm bệnh	Có	93	33	126	1,83 (1,01-3,46)
	Không	18	6	24	
Tổng		111	39	150	

Trẻ không được bú mẹ hoàn toàn trong 6 tháng đầu làm tăng nguy cơ mắc TCM nặng.

*Bảng 3.18. Liên quan giữa suy dinh dưỡng thể nhẹ cân và bệnh TCM nặng*

Suy dinh dưỡng thể nhẹ cân		Nhóm chứng		Tổng	OR KTC 95%
		Nhẹ cân	Không NC		
Nhóm bệnh	Nhẹ cân	6	33	39	2,06 (1,10-4,01)
	Không NC	16	95	111	
Tổng		22	128	150	

Trẻ suy dinh dưỡng thể nhẹ cân làm tăng nguy cơ mắc TCM nặng.

*Bảng 3.19. Liên quan giữa suy dinh dưỡng thể thấp còi và bệnh TCM nặng*

Suy dinh dưỡng thể thấp còi		Nhóm chứng		Tổng	OR KTC 95%
		Thấp còi	Không TC		
Nhóm bệnh	Thấp còi	12	43	55	2,26 (1,29-4,11)
	Không TC	19	76	95	
Tổng		31	119	150	

Trẻ suy dinh dưỡng thể thấp còi làm tăng nguy cơ mắc TCM nặng.

### **3.2.3. Các yếu tố thuộc về người mẹ**

Các yếu tố không liên quan đến mắc TCM nặng của con: nghề nghiệp của mẹ (nông dân), hiểu biết của mẹ về bệnh TCM, đưa con đến khám ngay khi trẻ ốm.

*Bảng 3.23. Liên quan giữa học vấn của mẹ và mắc TCM nặng*

Học vấn của mẹ thấp		Nhóm chứng		Tổng	OR KTC 95%
		Có	Không		
Nhóm bệnh	Tiểu học trở xuống	2	17	19	3,40 (1,20 - 11,79)
	Có	5	126	31	
Tổng		7	143	150	

Trẻ có mẹ học vấn thấp làm tăng nguy cơ mắc bệnh TCM nặng

*Bảng 3.28. Liên quan giữa mức thực hành chăm sóc trẻ ốm của mẹ và mắc TCM nặng của con*

Số thực hành đúng	Tần số	Tỷ lệ %
1	3	1.00
2	23	7.67
3	71	23.67
4	52	17.33
5	55	18.33
6	49	16.33
7	32	10.67
8	15	5.00
Tổng	300	100,00
Trung bình: 4,61; độ lệch chuẩn: 1,69		
OR = 0,60 (KTC 95%: 0,50 - 0,73); p < 0,001		

Mẹ có điểm thực hành chăm sóc trẻ ốm đúng càng cao thì nguy cơ mắc TCM nặng của con càng thấp.

### 3.2.4. Một số yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng

#### 3.2.4.1. Các dấu hiệu lâm sàng

Bảng 3.31. Liên quan giữa sốt cao trên 39°C và mắc TCM nặng

Sốt cao trên 39°C		Nhóm chứng		Tổng	OR KTC 95%
		Có	Không		
Nhóm	Có	52	71	123	7,10
bệnh	Không	10	17	27	(3,64-15,44)
Tổng		62	88	150	

Sốt cao trên 39°C làm tăng nguy cơ mắc bệnh TCM nặng.

Bảng 3.32. Liên quan giữa sốt trên 38,5°C và kéo dài và mắc TCM nặng

Sốt cao trên 38,5°C kéo dài trên 3 ngày		Nhóm chứng		Tổng	OR KTC 95%
		Có	Không		
Nhóm	Có	18	87	105	8,70
bệnh	Không	10	35	45	(4,51-18,78)
Tổng		28	122	150	

Sốt kéo dài (SKD) trên 38,5°C trên 3 ngày làm tăng nguy cơ mắc TCM nặng.

Bảng 3.33. Liên quan giữa bệnh sử giật mình và mắc TCM nặng

Bệnh sử giật mình		Nhóm chứng		Tổng	OR KTC 95%
		Có	Không		
Nhóm	Có	58	77	135	25,67
bệnh	Không	3	12	15	(8,46-127,19)
Tổng		61	89	150	

Bệnh nhân có bệnh sử giật mình làm tăng nguy cơ mắc bệnh TCM nặng.

Bảng 3.34. Liên quan giữa không loét miệng và mắc TCM nặng

Không loét miệng		Nhóm chứng		Tổng	OR KTC 95%
		Có	Không		
Nhóm	Có	19	57	76	4,75
bệnh	Không	12	62	74	(2,52-9,73)
Tổng		31	119	150	

Bệnh nhân không có dấu hiệu loét miệng (LM) làm tăng nguy cơ mắc bệnh TCM nặng.

### 3.2.4.2. Các dấu hiệu cận lâm sàng

*Bảng 3.38. Liên quan giữa số lượng bạch cầu và mắc TCM nặng*

Tăng số lượng bạch cầu		Nhóm chứng		Tổng	OR KTC 95%
		Có	Không		
Nhóm bệnh	Có	3	29	32	4,83
	Không	6	112	118	(1,97-14,24)
Tổng		9	141	150	

Bệnh nhân có số lượng bạch cầu  $\geq 15,0$  (K/ $\mu$ l) làm tăng nguy cơ mắc bệnh TCM nặng.

*Bảng 3.39. Liên quan giữa số lượng tiểu cầu và mắc TCM nặng*

Tăng số lượng tiểu cầu		Nhóm chứng		Tổng	OR KTC 95%
		Có	Không		
Nhóm bệnh	Có	44	59	103	2,81
	Không	21	26	47	(1,62-4,87)
Tổng		65	85	150	

Bệnh nhân có số lượng tiểu cầu  $\geq 300$  (K/ $\mu$ l) làm tăng nguy cơ mắc bệnh TCM nặng

*Bảng 3.41. Liên quan giữa nhiễm EV71 và mắc TCM nặng*

Nhiễm Enterovirus		Nhóm chứng		Tổng	OR KTC 95%
		EV71	EV khác		
Nhóm bệnh	EV71	58	57	115	3,80
	EV khác	15	20	35	(2,12-7,23)
Tổng		73	77	150	

Bệnh nhân nhiễm EV71 làm gia tăng nguy cơ mắc bệnh TCM nặng

## PHÂN TÍCH ĐA BIẾN

Trong phân tích đơn biến, các yếu tố trước khi nhập viện và yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng có liên quan đến nguy cơ mắc TCM nặng với giá trị  $p < 0,20$  là:

Các yếu tố trước khi nhập viện và các dấu hiệu lâm sàng: (1) diện tích nhà ở bình quân, (2) không được bú mẹ hoàn toàn trong 6 tháng đầu; (3) suy dinh dưỡng thể nhẹ cân; (4) suy dinh dưỡng thể thấp còi; (5) suy dinh dưỡng thể gầy còm; (6) học vấn của mẹ thấp; (7) chăm sóc trẻ ốm; (8) không đến khám ban đầu tại cơ sở y tế; (9) sốt cao  $> 39^{\circ}\text{C}$ ; (10) sốt kéo dài (sốt trên  $38,5^{\circ}\text{C}$  và kéo dài trên 3 ngày); (11) bệnh sử giật mình; (12) nôn ói.

Các yếu tố cận lâm sàng: (1) tăng bạch cầu; (2) tăng tiểu cầu.

Sau khi phân tích đa biến (hồi quy logistic có điều kiện) các yếu tố này, lựa chọn mô hình tối ưu chúng tôi được mô hình dưới đây.

*Bảng 3.42. Phân tích đa biến các yếu tố lâm sàng và bệnh TCM nặng*

Yếu tố	OR	KTC 95%	p
Mức chăm sóc trẻ ốm	0,63	0,44 - 0,91	0,013
Gầy còm	6,71	1,01 - 44,58	0,049
Sốt trên $38,5^{\circ}\text{C}$ và trên 3 ngày	14,16	4,23 - 47,39	$< 0,001$
Không loét miệng	13,78	3,50 - 54,32	$< 0,001$
Bệnh sử giật mình	33,68	6,82 - 166,37	$< 0,001$

Các yếu tố: chăm sóc trẻ ốm đúng, suy dinh dưỡng thể gầy còm, sốt kéo dài, không loét miệng và bệnh sử giật mình là những yếu tố nguy cơ độc lập đối với tình trạng nặng của bệnh TCM.

*Bảng 3.43. Phân tích đa biến các yếu tố cận lâm sàng và bệnh TCM nặng*

Yếu tố	OR	KTC 95%	p
Tăng bạch cầu	4,15	1,67 - 10,33	0,002
Tăng tiểu cầu	2,57	1,53 - 4,31	$< 0,001$

Các yếu tố: tăng bạch cầu và tăng tiểu cầu là những yếu tố nguy cơ độc lập đối với tình trạng nặng của bệnh TCM.

## **Chương 4**

### **BÀN LUẬN**

#### **4.1. Một số đặc điểm dịch tễ học bệnh tay chân miệng**

Tuổi mắc bệnh: nhóm dưới 5 tuổi chiếm tỷ lệ 96,67% trong số 9.010 ca TCM. Ở trẻ dưới 5 tuổi, tỷ lệ mắc/100.000 xuất hiện ở nhóm tuổi dưới 12 (tháng), sau đó tăng lên nhanh chóng ở nhóm tuổi 12-23 (tháng) rồi bắt đầu giảm dần cho đến nhóm tuổi 48-59 (tháng). Kết quả này tương tự với kết quả nghiên cứu ở các vùng miền khác ở Việt Nam cũng như các nước trong khu vực. Tỷ lệ mắc bệnh TCM ở những nhóm tuổi khác nhau được cho liên quan đến kháng thể kháng enterovirus trong những năm đầu của cuộc sống. Nhóm tuổi mắc bệnh TCM cao nhất là từ 1-3 tuổi (chiếm 61,1%). lứa tuổi này chưa có khả năng tự vệ sinh cá nhân, trong khi đó tỷ lệ người lành mang trùng trong cộng đồng cao (từ 50%-70%) làm khả năng kiểm soát bệnh TCM trong cộng đồng gặp nhiều khó khăn.

Giới mắc bệnh: trong 4 năm từ 2012-2015, tỷ suất mắc bệnh ở Nam luôn cao hơn Nữ. Kết quả này cũng phù hợp với các kết quả khác ở Việt Nam và khu vực. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu kháng thể kháng enterovirus ở Nam và Nữ lại cho thấy kháng thể ở 2 giới là tương tự nhau. Do kết quả của chúng tôi ghi nhận các ca TCM tại hệ thống giám từ các cơ sở y tế nên có lẽ kết quả tỷ số mắc nam/nữ lớn hơn 1 được giải thích là (i) nam có đặc tính hiếu động, dễ tiếp xúc với nhiều nguồn lây hơn, do đó dễ mắc bệnh TCM hơn; (ii) ở những nước châu Á, nam được coi trọng hơn nữ cho nên nam mắc bệnh TCM thường được gia đình đưa đến cơ sở y tế khám và điều trị nhiều hơn.

Dân tộc mắc bệnh: tỷ lệ mắc TCM (trên 100.000) ở người Kinh cao hơn so với người dân tộc thiểu số trong giai đoạn 4 năm nghiên cứu. Từ kết quả nghiên cứu này, chúng tôi cũng không chắc rằng khả năng mắc bệnh TCM của người Kinh là cao hơn người dân tộc thiểu số, bởi vì còn nhiều lý do khác nhau liên quan đến việc ghi nhận các ca bệnh như: quyết định của bệnh nhân đến khám tại các cơ sở y tế,

bệnh nhẹ triệu chứng không rõ ràng cũng như những hạn chế của hệ thống giám sát ca bệnh TCM. Hiện vẫn chưa có nghiên cứu nào báo cáo khả năng mắc bệnh ở người Kinh và ở người dân tộc thiểu số, vì vậy cần có thêm những nghiên cứu để làm sáng tỏ vấn đề này.

Thời gian mắc bệnh: cũng như các vùng khác ở Việt Nam, bệnh TCM ở Đắk Lắk xuất hiện rải rác quanh năm, tăng cao vào những tháng cuối năm (tháng 9, 10, 11) nên các biện pháp phòng, chống dịch phải được triển khai một cách thường xuyên và cần chú trọng hơn vào những tháng cuối năm. Do thời gian giới hạn (bốn năm), nên chúng tôi không xác định chu kỳ dịch. Một số nghiên cứu khác trong khu vực có thời gian giám sát bệnh dài đã cho thấy dịch TCM cũng có chu kỳ từ 2-4 năm.

Khu vực mắc bệnh: trong thời gian 4 năm, tất cả các huyện, thị ở Đắk Lắk đều xuất hiện bệnh TCM với tỷ lệ mắc/100.000 khác nhau. Chúng tôi chưa đủ thông tin để xác định yếu tố nào là quyết định cho sự xuất hiện và lan truyền của bệnh TCM theo các địa phương. Giả thuyết được đưa ra là điều kiện vệ sinh và ý thức vệ sinh cá nhân có thể là yếu tố quan trọng cho việc xuất hiện và lan truyền dịch bệnh này.

#### **4.2. Một số yếu tố liên quan đến tình trạng nặng của bệnh tay chân miệng**

Để tìm hiểu các yếu tố liên quan đến tình trạng nặng của bệnh TCM, chúng tôi sử dụng thiết kế nghiên cứu bệnh chứng. Do không đủ ca bệnh TCM nặng ở Đắk Lắk (cũng như những tỉnh ở khu vực Tây Nguyên), chúng tôi phải lấy thêm số liệu tại Đồng Nai (nơi xuất hiện vụ dịch TCM vào năm 2014-2015). Kết quả là số ca bệnh TCM nặng thu thập được là 150 (120 ở Đắk Lắk và 30 ở Đồng Nai), số ca bệnh TCM nhẹ là 150 (120 ở Đắk Lắk và 30 ở Đồng Nai). Cứ mỗi ca bệnh TCM nặng, chúng tôi chọn một ca bệnh TCM nhẹ tại cùng một bệnh viện, có cùng nhóm tuổi, giới tính, dân tộc và địa bàn cư trú với ca bệnh TCM nặng. Vì vậy, dù các đối tượng nghiên cứu được chọn tại hai tỉnh khác nhau, thiết kế nghiên cứu này đảm bảo tính giá trị

khi khảo sát mối liên quan giữa các yếu tố nguy cơ và tình trạng nặng của bệnh TCM.

Kết quả từ phân tích đa biến cho thấy có 5 yếu tố liên quan một cách độc lập đến bệnh TCM nặng là: mức điểm thực hành chăm sóc trẻ ốm của mẹ, suy dinh dưỡng thể gầy còm, sốt kéo dài (trên 38,5°C và trên 3 ngày), không có dấu hiệu loét miệng và bệnh sử giật mình. Trong một số nghiên cứu khác, các yếu tố liên quan đến TCM nặng có thể thay đổi tùy theo từng nghiên cứu. Các yếu tố này bao gồm: phát ban dạng sẩn, loét miệng, sốt cao và kéo dài trên 3 ngày, nôn ói nhiều, run chi, giật mình, ngủ gà, huyết áp bất thường, thở nhanh, mạch nhanh trên 150 lần /phút, phù phổi, xuất huyết phổi, tăng bạch cầu, tăng lactate huyết thanh, tăng đường huyết, nhiễm EV71. Năm yếu tố từ nghiên cứu của chúng tôi có thể không trùng khớp với kết quả của một số nghiên cứu khác. Điều này có thể được giải thích là do ở các nghiên cứu khác, nhóm bệnh TCM nặng bao gồm nhiều mức độ nặng khác nhau (có cả những trường hợp viêm não, hôn mê, tử vong) làm cho việc xem xét các yếu tố nguy cơ có thể khác nhau ở các nghiên cứu.

Với các yếu tố cận lâm sàng: chúng tôi chỉ khảo sát các chỉ số huyết học bao gồm số lượng hồng cầu, bạch cầu và tiểu cầu. Dựa vào chỉ số hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu theo từng lứa tuổi, chúng tôi nhận thấy số lượng hồng cầu không liên quan đến tình trạng nặng của bệnh TCM, nhưng số lượng bạch cầu và tiểu cầu thì có liên quan với OR tương ứng là 4,83 và 2,81. Nhiều nghiên cứu cũng cho rằng bạch cầu tăng là một yếu tố liên quan đến TCM nặng do tăng kích thích thần kinh giao cảm. Riêng đối với tiểu cầu, có rất ít nghiên cứu đề cập đến số lượng tiểu cầu và bệnh TCM nặng.

Như vậy, ngoài tác nhân gây bệnh là EV71 (ít khi được xác định tại tuyến y tế cơ sở), các yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng này là những chỉ dấu giúp cán bộ y tế nhanh chóng tiên lượng khả năng nặng của bệnh TCM. Khi có kết hợp đồng thời các yếu tố này, khả năng bệnh TCM nặng càng cao.



## KẾT LUẬN

### **1. Một số đặc điểm dịch tễ học bệnh tay chân miệng tại tỉnh Đắk Lắk**

Tỷ lệ mắc bệnh TCM trên 100.000 dân/năm trong thời gian từ 2012 đến 2015 tương ứng là 277,1; 105,8; 85,4; 28,7

Tuổi mắc bệnh: bệnh xảy ra chủ yếu trẻ em, dưới 5 tuổi chiếm 96,7%, dưới 3 tuổi chiếm 79,6% trong tổng số mắc. Tỷ lệ mắc TCM cao nhất ở nhóm 1 tuổi (12-23 tháng), sau đó tỷ lệ mắc giảm dần cho đến 5 tuổi.

Nam mắc nhiều hơn nữ: tỷ suất mắc nam/nữ từ 1,29 đến 1,53

Thời gian mắc: bệnh xuất hiện rải rác vào các tháng quanh năm, có 2 đỉnh dịch vào tháng 3 đến 5 và tháng 9 đến 11. Năm 2012 được xem là năm dịch trong giai đoạn này

Địa bàn xuất hiện bệnh: bệnh xuất hiện ở tất cả các địa bàn trong toàn tỉnh Đắk Lắk

### **2. Những yếu tố liên quan đến tình trạng nặng của bệnh tay chân miệng**

Ở cùng độ tuổi, cùng giới tính, cùng dân tộc và cùng nơi cư trú, trẻ mắc bệnh tay chân miệng có những yếu tố nguy cơ của bệnh tay chân miệng nặng là:

- Trẻ suy dinh dưỡng thể gầy còm có khả năng mắc bệnh tay chân miệng nặng cao hơn 6,71 lần (KTC 95%: 1,01-44,58) so với trẻ không bị suy dinh dưỡng thể thấp còi.

- Trẻ thuộc bà mẹ có mức điểm chăm sóc trẻ ốm càng tốt thì khả năng mắc bệnh tay chân miệng của trẻ càng thấp với OR = 0,63 lần (KTC 95%: 0,44-0,91).

- Trẻ sốt cao trên 38,5°C và kéo dài trên 3 ngày có khả năng mắc bệnh tay chân miệng nặng gấp 14,16 lần (KTC 95%: 4,23-47,39)

- Trẻ không có dấu hiệu loét ở miệng làm tăng nguy cơ mắc tay chân miệng nặng gấp 13,78 lần (KTC 95%: 3,50-54,32).

- Bệnh sử có giật mình làm gia tăng khả năng mắc tay chân miệng nặng gấp 33,68 lần (KTC 95%: 6,82-166,37)

Ngoài ra, có hai xét nghiệm huyết học liên quan đến tình trạng nặng của bệnh tay chân miệng là tăng bạch cầu (OR=4,15; KTC95% 1,67-10,33) và tăng tiểu cầu (OR=2,57; KTC95% 1,53-4,31)

Cuối cùng tác nhân gây bệnh là EV71 cũng tăng khả năng mắc tay chân miệng nặng với OR=3,80; KTC 95% 2,12-7,23

## **KIẾN NGHỊ**

- Giáo dục cho các bà mẹ về lợi ích của bú sữa mẹ trong 6 tháng đầu của trẻ.

- Hướng dẫn các bà mẹ về lợi ích của việc chăm sóc nuôi dưỡng khi trẻ ốm và không nên tự ý mua thuốc điều trị khi trẻ ốm. Các bác sĩ tuyến cơ sở - nơi không đủ điều kiện để xác định tác nhân gây bệnh, cũng như thiếu các trang thiết bị điều trị hỗ trợ - lưu ý đến những yếu tố, dấu hiệu liên quan đến khả năng mắc TCM nặng như: suy dinh dưỡng, sốt cao, không có dấu hiệu loét miệng, bệnh sử giật mình nhằm có hướng xử trí thích hợp: giữ lại hoặc chuyển tuyến kịp thời.

## **CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. Thái Quang Hùng, Trần Đình Bình & Đinh Thanh Huệ (2013), "Nhiễm enterovirus 71 (EV71): Virus học, dịch tễ học, biểu hiện lâm sàng và biện pháp phòng chống", *Tạp chí Y Dược học-Trường Đại học Y Dược Huế*, 18, tr. 5-12.
2. Thái Quang Hùng, Đinh Thanh Huệ & Trần Đình Bình (2014), "Phân bố bệnh tay chân miệng và mối liên quan đến một số yếu tố khí hậu ở tỉnh Đắk Lắk năm 2012-2013", *Tạp chí Y Dược học-Trường Đại học Y Dược Huế*, 22+23, tr. 192-198.
3. Thái Quang Hùng, Đinh Thanh Huệ & Trần Đình Bình (2017), "Một số yếu tố nguy cơ của bệnh tay chân miệng nặng", *Tạp chí Y học cộng đồng*, 36, tr. 6-11.

**HUE UNIVERSITY  
UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY**

**THAI QUANG HUNG**

**EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS  
OF HAND FOOT MOUTH DISEASE IN DAKLAK  
PROVINCE AND RELATED FACTORS TO HAND  
FOOT MOUTH DISEASE SEVERITY**

**Speciality: Public Health**

**Code: 62 72 76 01**

**SUMMARY OF MEDICAL DOCTORAL THESIS**

**HUE - 2017**

The work was completed at:

**HUE UNIVERSITY**  
**UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY**

Scientific supervisors

- 1. Assoc. Prof. Dinh Thanh Hue, MD, PhD**
- 2. Assoc. Prof. Tran Dinh Binh, MD, PhD**

Reviewer 1:

Reviewer 2:

The thesis will be presented before jury board

At hour: ... / ... / ...

Can be found the thesis in:

- National Library
- Library of Hue University of Medicine and Pharmacy

## BACKGROUND

Hand, Foot, and Mouth Disease (HFMD) is a common illness in children, which is characterized by a mild fever and a rash with blisters on palms or soles, with or without mouth ulcers. Most of cases are mild. However, in certain cases, HFMD may occur with severe complications, which can lead to such fatal health conditions as meningitis – encephalitis, myocarditis, or acute pulmonary edema if there is not timely diagnosis and early intervention.

In Vietnam, HFMD has been one of the emerging acute infectious diseases since the last decade. According to the General Department of Preventive Medicine, a total number of 110,890 cases were diagnosed across 63 cities and provinces in 2011, including 169 fatalities in the whole country. In 2012, among the 10 leading contagious diseases causing death in Vietnam, HFMD ranked number two in terms of incidence, and number three in terms of death rates.

In regard to the incidence, Daklak was one of the cities and provinces in Vietnam with a large number of patients susceptible to HFMD, and the province with the highest figure in Central Highlands particularly. In 2011, there were 745 cases, including 2 fatal ones reported at Daklak General Hospital

HFMD is currently becoming the national and provincial (Daklak's) community health problem. Firstly, it has been the emerging infectious disease recently with a high number of cases, some of which occurred with complications, causing a few deaths. This raised many concerns among people and put more pressure on hospital overcrowding. Secondly, little is known about HFMD in Vietnam and Daklak province in particular, especially risk factors involved in severer disease. Therefore, we conducted this study, ***'Epidemiological characteristics of HFMD in Daklak province, and related factors to HFMD severity'*** with the two following objectives:

1. To describe some epidemiological characteristics of HFMD in Daklak province during the period from 2012 to 2015

2. To determine related factors to HFMD severity at the two hospitals - Daklak General Hospital and Dong Nai Children's Hospital

### **- Scientific and practical significance of the thesis**

#### **+ *Scientific significance***

To supplement related factors to HFMD severity through case-control study

#### **+ *Practical significance***

It is crucially important to learn about related factors to HFMD. Based on those factors, the HFMD sufferers at the grassroots level can be quickly classified by the health staff, receiving the proper treatment. Accordingly, those who are highly susceptible to severe complications should be admitted to the hospital as soon as possible for closely monitoring and timely intervention, while others can be taken care of as outpatients after medical consultations of treatment and observation at home.

**The thesis structure:** 114 pages (not including references and appendixes which consist of 4 chapters with 43 tables, 1 figure, 3 diagrams, 6 charts and 122 references), including the hypothesis (3 pages), thesis overview (34 pages), subject and methodology (20 pages), results (28 pages), discussion (26 pages), conclusion (2 pages) and recommendation (1 page).

## **Chapter 1 OVERVIEW**

### **1.1. Introduction of HFMD**

According to WHO's definition, HFMD is a common illness in children, which is characterized by a mild fever and a rash with blisters on skin, with or without mouth sores. Those blisters prominently occur on either palms or soles, or both.

### **1.1.1. Pathogens**

Viruses from the group called *Enterovirus*, of the family *Picornaviridae* cause HFMD. This family is comprised of two groups *Enterovirus* and *Rhinovirus*, which is commonly characterized by their small size, with a single positive-strand genomic RNA, an icosahedral capsid and no envelope. According to its genome sequence, *Enterovirus* is classified into 4 species: A, B, C, and D. Enterovirus 71 (EV71) and Coxsackie A16 both belong to the category A.

### **1.1.2. Chain of infection**

#### ***1.1.2.1. Reservoir***

Humans are the only known natural hosts in HFMD cases.

- Patients and those who have just recovered: the incubation period with the highest risk of infection within the first week of HFMD. Viruses can be released with oropharyngeal excretion or feces for over 2 weeks, or even 11 weeks since the latent period.

- Asymptomatic carriers: the percentage of human viral carriers can vary depending on research, ranging from 50% to 71%.

#### ***1.1.2.2. Portal of exit***

Germs can be excreted from the carriers through 3 ways: oropharyngeal fluid, blisters on mucus membrane or feces and this period can last up to 11 weeks since the latent period.

#### ***1.1.2.3. Modes of transmission***

HFMD can be transmitted through both direct (by contacting) and indirect (by infectious objects or toys) exposure. As a result, HFMD control methods are more various and difficult than those for diseases which have only one type of transmission.

#### ***1.1.2.4. Portal of entry***

Viruses' portal of entry into the host cells is dependent on such specific receptors as poliovirus receptor (CD155), 3 integrins ( $\alpha 2\beta 1$ ,  $\alpha \nu \beta 3$ , và  $\alpha \nu \beta 6$ ), decay accelerating factor CD55, coxsackievirus-adenovirus receptor, and intercellular molecules. There are many receptors of these kinds in human's digestive and respiratory tracts.



### ***1.1.2.5. Host***

Susceptibility of a host depends on genetic factors (a high rate of EV71 infection corresponds to the equivalent figure for HLA-A33 among Asians), specific immune properties (the low rate between serum resistance CV A16 and EV71 in babies under 1 year old, this rate increases steadily each year and reaches the 50% threshold with children above 5 years old), and other general factors.

### **1.1.3. Clinical Features**

#### ***Mucous membrane signs***

The typical signs of HFMD is mild fever and a rash in form of blisters on the palms, soles and mouth ulcers. During the outbreaks, some children may only suffer from sore throat (Herpangina) with blisters as well as fever and sores primarily present in the oral cavity, tongue, tonsils, and palate.

In most cases, acute enterovirus infection is benign, and self-limiting. Skin lesions can be naturally healed, leaving no scars. However, in the recent years, in the HFMD outbreaks caused by EV71 in Asia, many severe cases have been recorded, accompanied by signs occurring in central nervous system, or leading to respiratory and circulatory failure, sometimes causing deaths.

#### ***Central nervous system signs***

The common complications of the disease are inflammatory brainstem, noninfectious meningitis, inflammatory brainstem accompanied by cardiac dysfunction. The occurrence rate of central neurological complications (at least one symptom due to nerve damage) in HFMD patients receiving treatment at the hospitals ranged from 10% to 48%, according to each hospital's report. However, the occurrence rate of complications was negligible (below 1%), if the data was collected from the national surveillance system.

Children can have signs of autonomic nervous system disorders such as cold sweats, leucoderma, accelerating heart rate or breathing,

high blood pressure and hyperglycemia; and have some risk of rapid progress to heart failure.

#### **1.1.4. Diagnosis and clinical categories**

According to the MOH's guidelines:

*HFMD diagnosis* is conducted based on clinical symptoms and examination of the agent (if any) and epidemiological factors.

##### ***Clinical categories***

Stage 1: mouth sores or skin lesions only

Stage 2: divided into two sub-stages, 2a and 2b with central nervous system symptoms

Stage 3: respiratory and circulatory symptoms

Stage 4: shock or acute pulmonary edema

From the stage 2b, HFMD is considered as the disease with serious complications and patients need to receive treatment and care at the provincial hospitals

#### **1.2. Distribution of HFMD**

HFMD by enterovirus is distributed all over the world, but the most affected regions are Eastern Asia (Japan, Korea, China,...) and Southeast Asia (Vietnam, Malaysia, Singapore,...).

The disease has seen an increase and maintained at a high level in the recent years.

HFMD occurs primarily in children below 5 years old, accounting for 85% to 96% in healthcare services. Among the affected children, the rate of boys suffering from HFMD was more prevalent. According to the results of some studies, the ratio between male and female patients was from 1.4 to 1.9.

Like the other diseases caused by enterovirus, the disease model of EV71 is changing corresponding to each distinct season and geographical area.

##### **Vietnam**

In the South of Vietnam, acute meningitis was first reported in Ho Chi Minh City in 2003. In 2005, the key surveillance system at Ho

Chi Minh City Children's Hospital recorded 764 children infected with HFMD, with the majority of children below five years old (96.2%). Specimen samples were collected from all the patients and HEV was taken from 411 patients. Among them, 173 samples (42.1%) were EV71, and 214 CA16 (52.1%). Among patients infected with EV71, 51 patients (29.3%) had neurological complications at level 3 and 3 patients (1.7%) were dead.

In the North of Vietnam, EV71/C4 was found in a patient with acute meningitis in 2003. From 2005 to 2007, EV71/C5 was found in 7 patients with acute flaccid paralysis. All cases occurred in children under 5 years old. In 2008, 88 HFMD cases were reported in 13 provinces. The results of virus separation confirmed that 33 cases (37.5%) were positive for enterovirus, including 9 EV71 (27.3%), 23 CV A16 (69.7%), and 1 CV A10. There were no serious cases or fatalities. The majority of patients were under 5 years old.

In the period from 2008 to 2010 - the key surveillance period, the average number of HFMD cases was 10,000 cases/ year in the South of Vietnam, with the mortality/ incidence rate of 0.2%. The disease increased in the months at the end of a year (from September to November) and popular in the South Eastern region. The disease was prevalent in infants under 2 years (78.29%) and male was more susceptible than female (61.43%). Among 350 patients whose samples had been taken for testing, 216 cases (61.71%) were positive for intestinal viral agents including EV71 (22%, 76/216) and the other EV species such as Coxsackie A16, Echo... (39.71%, 137/216).

Since 2011, HFMD has been officially put into the regular reporting system according to the circular No. 48/2009/TT-BYT, on December 31, 2009 of the Minister of Health. In the same year, the HFMD surveillance system in the South of Vietnam saw a sharp increase in the incidence and mortalities rate, with a sixfold rise in incidence and six to twenty-fourfold in mortalities over the period from 2008 to 2010. The mortality/ incidence rate was 0.2%. The highest incidence rate was

of the group of children below 3 years old (80%). HFMD used to have two peak seasons a year. However, 2011 experienced only one peak season of the disease between September and October.

According to the General Department of Preventive Medicine, among the 10 leading contagious diseases causing death in Vietnam, HFMD ranked number two in terms of incidence, and number three in terms of death rates. The percentage of patients positive for Enterovirus accounted for 42.7% to 83.1%, including 40% to 79.4% of those positive for EV71 depending on each region.

### **1.3. Risk factors of severe HFMD cases**

#### ***Pathogens***

EV71 is known as the agent of serious HFMD outbreaks. However, EV71 has many genetic categories and which one decides HFMD severity level is still unknown.

#### ***Other factors***

HLA-A33 is thought to be related to the EV71 susceptibility.

Immunity: children aged 1-5 with severe HFMD have more neurological complications than those aged above 5. It might be because the immune functions in children under 5 are inadequate compared with children over 5 years old.

The clinical and subclinical signs: fever, persistent fever, no mouth ulcers, startling, somnolence, tachycardia, tachypnea, leukocytosis, hyperglycemia are the signs of severe HFMD.

## **Chapter 2 METHODOLOGY**

To clarify the two research objectives, we used two research designs: cross-sectional study and matched case-control study.

### **2.1. Cross-sectional study**

Data of all HFMD cases recorded by the surveillance system during the period from 2012 to 2015 was collected to describe the

characteristics of people, time and space. At the same time, the figures for Daklak province's population for each year were taken into account respectively to estimate the percentage of HFMD incidence.

Cases were defined according to the MOH's guidelines.

Calculate the incidence of HFMD (per 100,000) by age group, gender, ethnicity, residential area.

The incidence of TCM by months in 2012 to 2015. Alert threshold of the disease outbreak:  $\bar{x} + 1.96 \times SE$  with  $\bar{x}$  as the average number of infected patients and SE as the standard error.

## **2.2. Matched case-control study**

Cases and controls were all HFMD patients admitted to Daklak General Hospital and Dong Nai Pediatric Hospital. Each control was paired with the equivalent case in terms of age, gender, ethnicity and residential area. Cases and controls groups were compared based on factors in the severity levels of the disease. These factors can be categorized into 4 groups: (i) family and environmental factors; (ii) factors related to patients themselves; (iii) factors related to their mothers; and (iv) clinical and pre-clinical factors.

### **2.2.1. Subjects**

**Definition of HFMD cases:** (i) having typical lesions on skin and mucous membranes; (ii) or have sores or ulcers in the oral cavity, buccal mucosa, gums, and tongue, (iii) and PCR positive for EV or EV71.

**Definition of HFMD cases in the research:** including definition criteria of HFMD cases and clinical categories from 2b (the MOH)

**Definition of HFMD controls in the research:** including definition criteria of HFMD cases and clinical categories 1 to 2a (the MOH)

### **2.2.2. Sample size**

The necessary pairs of case-control subjects for the research was calculated as following:

$$n = \frac{\left( Z_{1-\alpha/2}(OR+1) + Z_{1-\beta} \sqrt{[(OR+1)^2 - (OR-1)^2 \pi]} \right)^2}{(OR-1)^2 \pi}$$

With the following suppositions:

$OR \geq 2$ , the percentage of exposure in the case-control group with  $\pi=0.3$  and  $\alpha = 0.05$ ,  $\beta = 0.20$ ; the case-control ratio is 1:1

The sample size  $n = 137$ , with addition of 10 percent of the sample size in case of data loss, then the final sample size necessary for the study was 150 pairs, including 150 cases and 150 controls.

### **2.2.3. Sample selection**

#### ***Selection of cases:***

- (i) Patients diagnosed with the severe HFMD (from level 2b), admitted into Daklak General Hospital from 2012 to 2014 (120 children)
- (ii) Patients diagnosed with the severe HFMD (from level 2b), admitted into Dong Nai Pediatric Hospital in 2015 (30 children)

*Selection criteria:* patients under 5 years old, living in Dak Lak or Dong Nai. *Exclusion criteria:* the family refused to participate in the study; the children had no father/ mother or caregiver in the family; children with other illness such as birth defects (congenital heart disease, cleft palate, etc)

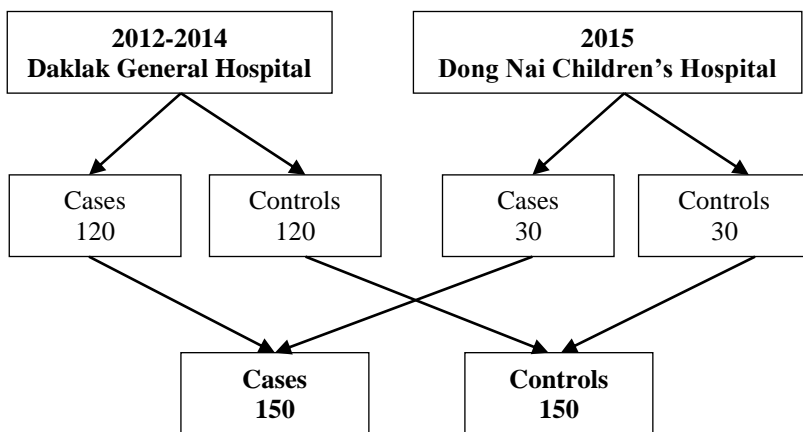
#### ***Selection of controls:***

While identifying severe cases, researchers made a list of all cases with mild HFMD during the same period and selected them according to the criteria.

#### ***Selection criteria:***

- Receiving treatment at the same hospital as severe HFMD cases.
- At the age (months) within the severe HFMD patients' age group.
- Having the same sex as the children with severe HFMD.
- Belonging to the same ethnicity as the children with severe HFMD
- Living in the same area as the children with severe HFMD

*Exclusion criteria:* the family refused to participate in the study; the children had no father / mother or caregiver in the family; children with other illness: birth defects (congenital heart disease, cleft palate...)



**Figure 2.2. Time, place and procedure of sampling**

#### **2.2.4. Data collection and research subject classification**

HFMD classification and evaluation: according to the MOH's guidelines, at the hospitals, pediatric physicians identified clinical symptoms, diagnosed and conducted clinical classification of HFMD

Exposure classification and evaluation: pediatric nurses and researchers interviewed patients' mothers, measured anthropometric indicators and recorded symptoms written in the medical record.

Specimen collection (feces, oropharynx fluid): were carried out by the hospital nurses and then transferred to Tay Nguyen Institute of Hygiene and Epidemiology or Dong Nai Preventive Medicine Center to determine if the agent was EV or EV71 by PCR technique.

#### **2.2.5. Main research variables**

*Dependent variables:* Cases (serious HFMD cases from the stage 2b) and Controls (mild HFMD cases at the stage 1 or 2a)

*Independent variables:* categorized into 4 groups:

(i) Family and environmental factors: average house size, type of base/ floor, household water resources, type of toilets

(ii) Factors related to the children with HFMD themselves: preterm birth, low birth weight, birth order, the number of children in the family, wasting, stunting, marasmus, immunization status, and children's kindergarten attendance.

(iii) Factors in regard to the mothers: education level; occupation; knowledge of HFMD, care of sick children, and places for initial examination and treatment.

(iv) Clinical and preclinical signs: fever above 39<sup>0</sup>C, fever above 38,5<sup>0</sup>C lasting for over 3 days, mouth ulcer, startling, emesis, diarrhea, tremor, persistent fever, cranial nerve paralysis, meningitis syndrome, tachycardia, and tachypnea. The blood testing included RBCs, WBCs, platelets and PCR results were positive for Enterovirus.

**2.2.6. Data analysis:** using the STATA 10.0 software

*Descriptive statistics:* percentage, 95% CI for qualitative variables; average, standard deviation for quantitative variables

*Analysis statistics:*

Univariate analysis: OR, 95% CI, p-value (Mc Nemar)

Multivariate analysis: Conditional logistic regression. Principles to design the multivariable regression model were: (i) in the univariate analysis, the correlations of the variables of HFMD with p value < 0.2 or/ and the variables which had a significant relationship with clinical HFMD would be included in the multivariable model, (ii) after all the variables were included in the first multivariable model, the variables with p value greater than 0.05 would be eliminated beginning with the greatest ones until the model had only variables associated with HFMD. However, after a variable was phased out of the model, if the OR magnitude of the remaining variables in the model experienced a change by more than 10%, then that variable needed to be retained in the multivariate model.



### **2.2.7. Errors and methods to control errors.**

Chance: using the statistical tests appropriate with the rejection threshold  $p < 0.05$ .

Confounding factors: using the methods: restriction (selecting children under 5 years only); matching (age, gender, ethnicity, and residential area); logistic regression analysis (multi-variables).

Bias: to minimize selection bias (cases and controls were selected from the same hospital); to minimize bias caused by observation and exposure assessment (the hypotheses was unknown to nurses and information was gathered objectively from the medical records); to minimize recall bias (cases and controls were patients treated at the hospital)

### **2.2.8. Research ethics**

The information collected from individual patient was encrypted to ensure confidentiality. The research process did not affect the care and treatment process of patients at the local clinics. Funding for RT-PCR testing of patients was granted with the study. Hue University of Medicine and Pharmacy approved the study.

### **2.3. Limitations of the study**

- In the descriptive study design: (i) the number of HFMD cases might be underestimated; (ii) due to lack of expenditure on tests to identify causative agents, the HFMD cases were identified mainly based on clinical and epidemiological symptoms.

- In the case-control study design: (i) due to the termination of the study after patients were discharged from the hospital, we couldn't continue to monitor the patient's condition after their discharge; (ii) matched pairs according to such age groups as under 12 months, from 12 to 35 months, from 36 to 59 months might be not close enough; (iii) factors used to pair case-control such as age, gender, ethnicity and residential area couldn't be considered as risk factors; (iv) only cases with PCR positive with enterovirus were included in the study, which affected the study's generalization.

## Chapter 3 RESEARCH RESULTS

### 3. 1. Epidemiological characteristics of HFMD in Daklak province during the period from 2012 to 2015

The HFMD surveillance system in Daklak province between 2012 and 2015 recorded 9,010 HFMD cases. Here is the frequency distribution and the incidence regarding to people, time and space.

*Table 3.1. Distribution of HFMD by age group from 2012 to 2015*

Age (years)	Frequency	Percentage
0-4	8.710	96,67
5-9	272	3,02
10-14	26	0,29
15-19	2	0,02
20	-	-
Total	9.010	100,00

Youngest: 1 month; Oldest: 17 years

HFMD might occur in children aged 1 month up to 17 years old but mostly in children who were under 5 years old (96,67%).

*Table 3.3. Rate of HFMD (per 100.000) by month group among children under 5 from 2012 to 2015*

Age (month)	2012	2013	2014	2015
< 12	2.124,6	887,5	700,8	197,8
12-23	5.254,0	2.275,4	1959,4	668,5
24-35	3.055,8	1.180,3	957,7	347,6
36-47	1.704,2	539,0	316,8	134,1
48-59	1.084,1	321,9	171,0	65,7

The highest rate of HFMD is from 12 to 23 months old, then a gradual decrease in those belonging to 48-59 months group.

*Table 3.4. Rate of HFMD patients (per 100.000) by gender from 2012 to 2015*

Gender	2012	2013	2014	2015
Male	312,0	127,3	104,2	34,2
Female	241,6	83,4	66,4	23,0
Male/ Female ratio	1,29	1,53	1,57	1,49

The male/ female ratio was always higher than 1 during the period shown

Table 3.5. Rate of HFMD patients (per 100.000) by ethnicity from 2012 to 2015

<b>Ethnicity</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>
Kinh	318,4	115,4	88,6	31,7
Minorities	171,0	81,1	77,1	21,0
Kinh/ minorities ratio	1,86	1,42	1,15	1,51

The Kinh/ minorities ratio was always higher than 1 during the period shown

Table 3.6. Number of HFMD patients by month from 2012 to 2015

<b>Month</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>
1	212	79	44	45
2	229	29	64	10
...	...	...	...	...
11	638	119	132	47
12	106	101	88	17
<b>Total</b>	<b>4.979</b>	<b>1.934</b>	<b>1.566</b>	<b>531</b>
<b><math>\bar{x}</math></b>	<b>415</b>	<b>161</b>	<b>131</b>	<b>44</b>
<b><math>\bar{x} + 1,96 \times SE</math></b>	<b>558</b>	<b>204</b>	<b>159</b>	<b>56</b>

From 2012 to 2015, HFMD was present in all months of the year. According to the alert threshold of the disease outbreak, the three months - September, October and November – witnessed a high number of HFMD patients

Over the period of 4 years from 2012 to 2015, HFMD patients were identified in all districts and city in Daklak province. The percentage of HFMD patients (per 100,000 population) ranged from 1.1 to 609.4

### 3. 2. Related factors to HFMD severity

Table 3.8. Matching characteristics between case and control group

<b>Characteristics</b>		<b>Case group</b>		<b>Control group</b>	
		Frequency	%	Frequency	%
Age (month)	<12	22	14,7	22	14,7
	12-35	110	73,3	110	73,3
	36-59	18	12,0	18	12,0
Gender	Male	101	67,3	101	67,3
	Female	49	32,7	49	33,7
Ethnicity	Kinh	136	90,7	136	90,7
	Minorities	14	9,3	14	9,3
Residential area	Urban	58	38,7	58	38,7
	Rural	92	61,3	92	61,3

There were similarities between case and control group in terms of age group, gender, ethnicity and residential area

## UNIVARIATE ANALYSIS

### 3.2.1. Family and environmental factors

There was no association between severe HFMD and family and environmental factors such as the average house size below, the type of base/ floor - cement or soil, the household water resources – from wells or ponds, the unhygienic toilets.

### 3.2.2. Factors related to the children with HFMD themselves and their upbringing process

There was no association between severe HFMD and other factors related to the children with HFMD themselves and their upbringing process: preterm birth (<37 weeks), low birth weight (<2500gr), birth order (second-born), the number of children in the family ( $\geq 3$ ), wasting (malnutrition), immunization status (inadequate), group contacts (kindergartens)

Table 3.17. The association between non-exclusive breastfeeding and severe HFMD

	Non-exclusive breastfeeding for the first 6 months after birth	Controls		Total	OR 95% CI
		Yes	No		
Cases	Yes	93	33	126	1,83
	No	18	6	24	(1,01-3,46)
	<b>Total</b>	111	39	150	

Non-exclusive breastfeeding for the first 6 months after birth was statistically significantly associated with severe HFMD.

Table 3.18. The association between underweight malnutrition and severe HFMD

	Underweight (malnutrition)	Controls		Total	OR 95% CI
		Yes	No		
Cases	Yes	6	33	39	2,06
	No	16	95	111	(1,10-4,01)
	<b>Total</b>	22	128	150	

Underweight malnutrition was statistically significantly associated with severe HFMD.

Table 3.19. The association between stunting malnutrition and severe HFMD susceptibility

	Stunting (malnutrition)	Controls		Total	OR 95% CI
		Yes	No		
Cases	Yes	12	43	55	2,26
	No	19	76	95	(1,29-4,11)
	<b>Total</b>	31	119	150	

Stunting malnutrition was statistically significantly associated with severe HFMD.

### 3.2.3. Factors in regard to the mothers

There was no correlation between children's severe HFMD and their mothers' occupation (farmers), and knowledge of HFMD, and not taking their children to the hospital as soon as they were sick.

Table 3.23. The association between the mothers' education level and children's severe HFMD susceptibility

	Mothers' low education level	Controls		Total	OR 95% CI
		Yes	No		
Cases	Yes	2	17	19	3,40
	No	5	126	31	(1,20 - 11,79)
	<b>Total</b>	7	143	150	

The mothers's low education level was statistically significantly associated with severe HFMD.

Table 3.28. The association between the mothers' practice on care of sick children and severe HFMD

Mother's practice level	Freq.	Percentage %
1	3	1.00
2	23	7.67
3	71	23.67
4	52	17.33
5	55	18.33
6	49	16.33
7	32	10.67
8	15	5.00
Total	300	100,00
Average: 4,61; Standard deviation: 1,69		
OR = 0,60 (KTC 95%: 0,50 - 0,73); p < 0,001		

The higher the mother's level of care practice for sick children, the lower the children's risk of severe HFMD.

### 3.2.4. Clinical and paraclinical factors

#### 3.2.4.1. Clinical factors

Table 3.31. The association between high fever ( $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ) and severe HFMD

High fever ( $\geq 39^{\circ}\text{C}$ )	Controls		Total	OR 95% CI	
	Yes	No			
Cases	Yes	52	71	123	7,10
	No	10	17	27	(3,64-15,44)
<b>Total</b>		62	88	150	

High fever ( $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ) caused an increase in the possibility of severe HFMD susceptibility.

Table 3.32. The association between continuous fever and severe HFMD

Continuous fever $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ & $> 3$ days	Controls		Total	OR 95% CI	
	Yes	No			
Cases	Yes	18	87	105	8,70
	No	10	35	45	(4,51-18,78)
<b>Total</b>		28	122	150	

Continuous fever ( $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$  for over 3 days) caused an increase in the possibility of severe HFMD susceptibility.

Table 3.33. The association between medical history of startling and severe HFMD susceptibility

History of startling	Controls		Total	OR 95% CI	
	Yes	No			
Cases	Yes	58	77	135	25,67
	No	3	12	15	(8,46-127,19)
<b>Total</b>		61	89	150	

The possibility of severe HFMD susceptibility caused an increase in patients with medical history of startling

Table 3.34. The association between no mouth ulcer and severe HFMD susceptibility

No mouth ulcer		Controls		Total	OR 95% CI
		Yes	No		
Cases	Yes	19	57	76	4,75
	No	12	62	74	(2,52-9,73)
Total		31	119	150	

The possibility of severe HFMD susceptibility increased in patients without mouth ulcer.

#### 3.2.4.2. Paraclinical signs

Table 3.38. The association between a total of WBCs and severe HFMD susceptibility

WBCs (> 15,0 K/ $\mu$ l)		Controls		Total	OR 95% CI
		Yes	No		
Cases	Yes	3	29	32	4,83
	No	6	112	118	(1,97-14,24)
Total		9	141	150	

The possibility of severe HFMD susceptibility increased in patients with the number of WBCs > 15,0 (K/ $\mu$ l).

Table 3.39. The association between a total of platelets and severe HFMD susceptibility

Platelets (> 300 K/ $\mu$ l)		Controls		Total	OR 95% CI
		Yes	No		
Cases	Yes	44	59	103	2,81
	No	21	26	47	(1,62-4,87)
Total		65	85	150	

The possibility of severe HFMD susceptibility increased in patients with the number of platelets > 300 (K/ $\mu$ l).

Table 3.41. The association between EV71 infection and severe HFMD

Agent		Controls		Total	OR 95% CI
		EV71	Other EV		
Cases	EV71	58	57	115	3,80
	Other EV	15	20	35	(2,12-7,23)
Total		73	77	150	

The possibility of severe HFMD susceptibility increased in patients infected with EV71

## MULTIVARIATE ANALYSIS

In univariate analysis, pre-admission factors as well as clinical and subclinical factors were associated with severe HFMD at p value < 0.20:

Pre-admission factors and clinical signs: (1) average housing area, (2) not exclusively breastfed for the first 6 months; (3) underweight malnutrition; (4) stunting malnutrition; (5) wasting malnutrition; (6) poorly educated mothers; (7) caring for sick children; (8) not taking the primary care; (9) high fever over 39°C; (10) persistent fever (over 38.5°C and lasting more than 3 days; (11) history of startling; and (12) nausea.

Subclinical factors: (1) raised WBC; (2) raised platelet.

After multivariate analysis (conditional logistic regression) of these factors, the optimal model selection was proposed as following:

*Table 3.42. Multivariate analysis of clinical and severe HFMD*

<b>Factors</b>	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>	<b>P</b>
Mother's practice	0,63	0,44 - 0,91	0,013
Wasting (malnutrition)	6,71	1,01 - 44,58	0,049
Continuous fever above 3 days	14,16	4,23 - 47,39	< 0,001
No mouth ulcer	13,78	3,50 - 54,32	< 0,001
History of startling	33,68	6,82 - 166,37	< 0,001

Factors including proper care for sick children, wasting malnutrition, no mouth ulcers and history of startling were independent risk factors of the HFMD severity.

*Table 3.43. Multivariate analysis of paraclinical and severe HFMD*

<b>Factors</b>	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>	<b>P</b>
raised WBC count	4,15	1,67 - 10,33	0,002
raised Platelet count	2,57	1,53 - 4,31	< 0,001

Factors including raised WBC count and platelets count were independent risk factors of the HFMD severity.



## **Chapter 4**

### **DISCUSSION**

#### **4.1. Epidemiological characteristics of HFMD**

**Susceptible age group:** The infected children under 5 years of age accounted for 96.67% of 9,010 HFMD cases. The percentage (per 100, 000) of HFMD incidence initiated with the below-12-month age group, then increased significantly in the age groups from 12 to 23 months old, and decreased gradually in those belonging to the 48 to 59 months group. This result was similar to research findings in other regions in Vietnam and other countries in the region. The incidence of HFMD in the different age groups was believed to be associated to Enterovirus antibodies in the early years of life. The 1-3 years age group experienced the highest percentage of HFMD incidence, at 61.1%. The children of this age group were incapable of personal hygiene, while there was a high proportion of asymptomatic carriers in the community, ranging between 50% and 70%). Consequently, the community had difficulties in controlling HFMD.

**Gender:** During the period of 4 years from 2012 to 2015, the male/female ratio of infection was always high. This result was consistent with other research findings in Vietnam and in the region. However, research results of Enterovirus antibodies in men and women showed similar antibodies in both genders. According to the results we received from the HFMD surveillance system at the clinics, the male/ female ratio of infection which was higher than 1 might be interpreted as follows (i) the fact that boys were more active than girls made them exposed to much more infectious sources, thus more susceptible to HFMD; (ii) in the Asian countries, boys were considered more superior to girls, then boys with HFMD were more likely to be taken to clinics for examination and treatment by their families.

**Ethnicity:** The percentage of HFMD incidence (per 100,000) in Kinh population was higher than in the ethnic minorities during the period of 4 years of the study. According to the research results, it was uncertain that the possibility of HFMD susceptibility among Kinh people was higher than ethnic minorities, because there were many other different reasons related to the identification of cases such as patients' decision to take examination at the clinics or mild disease with insignificant symptoms as well as the limitations of the HFMD surveillance system. There are still no studies about the possibility of HFMD susceptibility in Kinh and ethnic minorities population; therefore, there should be more studies to clarify this issue.

**Period:** Like other areas in Vietnam, Dak Lak province also saw HFMD prevalence throughout the year, which increased for the 3 months at the end of a year (September, October, and November). Thus, the prevention measures ought to be implemented regularly and focus more in those months. Due to the limited study period (four years), we did not identify the disease cycle. However, some other studies in the region which had a long period of time for HFMD surveillance showed the disease cycle of 2 to 4 years.

**Area:** During the period of 4 years, all districts and city in Daklak experienced the different proportions of HFMD incidence (per 100,000). We did not have enough information to determine which factor was crucial for HFMD emergence and spread at each local district. The hypothesis was proposed that sanitation and hygiene awareness could be important factors in the HFMD emergence and spread.

#### **4.2. Some related factors to the HFMD severity**

To investigate related factors to the HFMD severity, we employed the case-control study design. For a lack of serious HFMD cases in Daklak province (as well as in other provinces in the Central Highlands of Vietnam), we had to collect more data in Dong Nai province which saw an HFMD outbreak in 2015. As a result, the

number of serious HFMD cases was 150 (120 cases in Daklak province and 30 in Dong Nai province), and the figure for mild HFMD cases was 150 (120 cases in Daklak province and 30 in Dong Nai province). With each serious HFMD case, an equivalent mild one would be selected at the same hospital, based on age group, gender, ethnicity, and residential area. Therefore, though research samples were selected in two different provinces, the study design still ensured the validity between risk factors and the HFMD severity.

Results from the multivariate analysis revealed that five risk factors independently associated with severe HFMD were: mothers' practice of taking care of sick children, wasting malnutrition, prolonged fever (over 38,5°C for over 3 days), no signs of mouth ulcers and history of startling. In other studies, the risk factors associated with severe HFMD may vary from study to study. These factors include: palmar rash, mouth ulcer, high fever and prolonged for more than 3 days, vomiting, leg trembling, lethargy, hyperpnea, tachycardia, blood pressure abnormalities, pulmonary edema, pulmonary hemorrhage, raised WBC count, hyperlactatemia, hyperglycemia, and EV71 infection. These five risk factors may not in agreement with the results of some other studies. This may be explained by the fact that, in other studies, HFMD severity had many levels (including cases of encephalitis, coma, and death); therefore, the risk factors may vary in different studies.

As for the subclinical factors, only hematological indexes were studied including the number of red blood cells, white blood cells and platelets. Based on indexes of red blood cells, white blood cell, and platelet by age, it was shown that the number of red blood cells had no correlation with the severity of HFMD, but the number of white blood cells and platelets were related to OR at 4.83 and 2.81 respectively. Many studies also suggested that an increase in WBCs was associated with severe HFMD due to increased sympathetic nervous system. For platelets in particular, there were a few studies

that mentioned the relationship between the number of platelets and severe HFMD.

Thus, in addition to the pathogen EV71 (rarely identified in primary health centers), these clinical and subclinical factors were the indicators that helped health staff to quickly prognosticate the possibility of severe HFMD. When there was a combination of these factors, the possibility of severe HFMD was higher.

## CONCLUSION

### **1. Epidemiological characteristics of HFMD in Daklak province**

The percentage of HFMD incidence (per 100,000 people/ year) from 2012 to 2015 was 277,1; 105,8; 85,4; 28,7 respectively

Susceptible age group: HFMD occurs prominently in children under 5 years old (96.7%), under 3 years old (79.6%) in the total number of infected cases. HFMD saw the highest susceptibility in 1-year-old group (12 to 23 months), then the figure decreased gradually till the children reached the age of 5

Male was more susceptible to HFMD than female: male/ female ratio was 1,29 to 1,53

Susceptible period: HFMD prevalence was throughout the year, with two peaks in the months of March to May, and September to November. In this period, 2012 was considered as the year of disease outbreak

Residential area: HFMD occurred in all districts and city in Daklak province

### **2. Related factors to HFMD severity**

With the same age group, gender, ethnicity and residential area, there were risk factors of severe HFMD in children as follows:

- Children with wasting malnutrition were 6.71 times more likely to be prone to severe HFMD (95% CI: 1.01-44.58) than children without stunting malnutrition.

- The higher level mothers' practice of taking care of sick children reached, the less susceptible to HFMD the children were, at OR = 0.63 (95% CI: 0.44-0.91)

- Children with a high fever above 38.5°C for over 3 days were 14.16 times more likely to be prone to severe HFMD (95% CI: 4.23-47.39)

- Children with no signs of mouth ulcers were 13.78 times more likely to be prone to severe HFMD (95% CI: 3.50-54.32)

- Children with history of startling were 33.68 times more likely to be prone to severe HFMD (95%: 6.82-166.37)

In addition, two hematologic tests related to the HFMD severity were raised WBC (OR=4.15, 95% CI: 1.67-10.33) and raised platelet (OR = 2.57, 95% CI: 1.53-4.31)

In the end, the presence of pathogen EV71 also increased the risk of severe HFMD with OR = 3.80, 95% CI: 2.12-7.23.

## **RECOMMENDATION**

- Educating mothers about the benefits of breastfeeding their children for the first 6 months

- Giving mothers the instructions on the benefits of care of sick children, without self-medication

- The physicians at the grassroots level with insufficient facilities to identify pathogens, as well as lack of treatment facilities should pay close attention to the factors or signs in regard to chances of severe HFMD such as malnutrition, high fever, no signs of mouth ulcers, startling in order to have proper treatment, either admitting the patients or transferring them to some hospital at a higher level.

## **LIST OF RESEARCH HAS PUBLISHED RELATING TO THE THESIS**

1. Thai Quang Hung, Tran Dinh Binh & Dinh Thanh Hue (2013), "EV71 Infection: Virology, Epidemiology, Clinical Symptoms and Prevention", *Journal of Medicine and Pharmacy - Hue University of Medicine and Pharmacy*, 18, pp. 5-12.
2. Thai Quang Hung, Dinh Thanh Hue & Tran Dinh Binh (2014), "Hand-Foot-Mouth Disease and Climatic Factors in Dak Lak Province from 2012 to 2013", *Journal of Medicine and Pharmacy - Hue University of Medicine and Pharmacy*, 22+23, pp. 192-198.
3. Thai Quang Hung, Dinh Thanh Hue & Tran Dinh Binh (2017), "Some Risk Factors For Severe Hand-Foot-Mouth Disease", *Journal of Community Medicine*, 36, pp. 6-11.