

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

VIỆN VỆ SINH DỊCH TỄ TRUNG ƯƠNG

-----*-----

BÙI HUY PHƯƠNG

**TÌNH TRẠNG KHÁNG THỂ IgG KHÁNG SỞI
Ở TRẺ 2 - 9 THÁNG TUỔI VÀ TÍNH AN TOÀN,
TÍNH SINH MIỄN DỊCH SAU TIÊM VẮC XIN SỞI
MVVAC CHO TRẺ TỪ 6 - 8 THÁNG TUỔI TẠI
HUYỆN TỨ KỲ, TỈNH HẢI DƯƠNG**

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y TẾ CÔNG CỘNG

HÀ NỘI - 2024

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

VIỆN VỆ SINH DỊCH TỄ TRUNG ƯƠNG

-----*-----

BÙI HUY PHƯƠNG

**TÌNH TRẠNG KHÁNG THỂ IgG KHÁNG SỞI
Ở TRẺ 2 - 9 THÁNG TUỔI, TÍNH AN TOÀN,
TÍNH SINH MIỄN DỊCH SAU TIÊM VẮC XIN SỞI
MVVAC CHO TRẺ TỪ 6 - 8 THÁNG TUỔI
TẠI HUYỆN TỨ KỲ, TỈNH HẢI DƯƠNG**

Chuyên ngành : Y tế công cộng

Mã số : 62720301

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y TẾ CÔNG CỘNG

Người hướng dẫn khoa học:

- 1. PGS.TS. Dương Thị Hồng**
- 2. PGS.TS. Nguyễn Thị Hiền Thanh**

HÀ NỘI - 2024

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Bùi Huy Phương, Nghiên cứu sinh chuyên ngành Y tế công cộng, Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương. Tôi xin cam đoan luận án này là công trình nghiên cứu nghiêm túc và trung thực do tôi thực hiện. Số liệu và kết quả luận án chưa đăng tải trên bất kỳ một tạp chí hay một công trình khoa học nào.

Nghiên cứu sinh

Bùi Huy Phương

LỜI CẢM ƠN

Đầu tiên, tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc nhất tới thầy hướng dẫn khoa học là PGS.TS. Dương Thị Hồng và PGS.TS. Nguyễn Thị Hiền Thanh đã tận tình chỉ dẫn, sửa chữa chi tiết và tạo mọi điều kiện tốt nhất để tôi hoàn thành luận án này.

Tôi xin trân trọng cảm ơn Ban lãnh đạo Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương, Trung tâm Đào tạo và Quản lý khoa học, Văn phòng Tiêm chủng mở rộng Quốc gia, Phòng thí nghiệm vi rút hô hấp đã tạo điều kiện và giúp đỡ tôi trong quá trình học tập và nghiên cứu.

Tôi xin chân thành cảm ơn Trung tâm Y tế dự phòng tỉnh Hải Dương (nay là Trung tâm Kiểm soát bệnh dịch tỉnh Hải Dương), Trung tâm Y tế và các Trạm Y tế xã của huyện Tứ Kỳ đã phối hợp chặt chẽ và tạo mọi điều kiện để tôi thực hiện triển khai thực được nghiên cứu này.

Cuối cùng, tôi xin cảm ơn những người thân trong gia đình, bạn bè và đồng nghiệp đã luôn chia sẻ động viên về mọi mặt để tôi vượt qua được những giai đoạn khó khăn trong quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thiện Luận án này.

Nghiên cứu sinh

Bùi Huy Phương

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

- ELISA Enzyme-linked ImmunoSorbent Assay
(Kỹ thuật miễn dịch hấp phụ gắn enzyme)
- GMC Geometric mean concentration (nồng độ kháng thể trung bình nhân)
- HI Hemagglutination inhibition (Kỹ thuật ngăn ngưng kết hồng cầu)
- HT Huyết thanh
- MR Measles Rubella (vắc xin sởi - rubella)
- MMR Measles Mump Rubella (vắc xin sởi - quai bị - rubela)
- MVVAC Vắc xin sởi MVVAC do POLYVAC sản xuất
- OD Mật độ quang học
- PRNT Plaque reduction neutralization test (Kỹ thuật trung hòa giám đấm hoại tử)
- POLYVAC Trung tâm Nghiên cứu sản xuất vắc xin và Sinh phẩm y tế
- TCMR Tiêm chủng mở rộng
- TNLS Thử nghiệm lâm sàng
- TL Tỷ lệ
- TP Thành phố
- VSDTTU Vệ sinh dịch tễ Trung ương
- NCV Nghiên cứu viên
- ICF Phiếu tình nguyện tham gia nghiên cứu
- AE Biến cố bất lợi
- SAE Biến cố bất lợi nghiêm trọng
- DC Sổ theo dõi
- CRF Hồ sơ nghiên cứu
- WHO World Health Organization (Tổ chức y tế thế giới)

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ.....	1
CHƯƠNG I. TỔNG QUAN	4
1.1. Dịch tễ học bệnh sởi.....	4
1.1.1. Vi rút sởi	4
1.1.2. Nguồn lây	7
1.1.3. Phương thức lây truyền.....	7
1.1.4. Tình hình bệnh sởi	8
1.1.5. Dự phòng bệnh sởi	20
1.2. Đáp ứng miễn dịch đối với sởi.....	21
1.2.1. Các loại đáp ứng miễn dịch.....	21
1.2.2. Tình trạng kháng thể sởi và đáp ứng miễn dịch sau tiêm vắc xin sởi	28
1.2.3. Các phương pháp chẩn đoán phòng thí nghiệm vi rút Sởi	33
1.3. Tổng quan các loại vắc xin sởi và lịch tiêm chủng trên thế giới và tại Việt Nam.....	35
1.3.1. Trên thế giới.....	35
1.3.2. Tại Việt Nam.....	39
1.3.3. Tình hình sử dụng vắc xin sởi trên thế giới và tại Việt Nam.....	41
1.4. Tổng quan địa bàn nghiên cứu.....	44
CHƯƠNG II. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	45

2.1. Phương pháp nghiên cứu cho mục tiêu 1: Đánh giá tình trạng kháng thể IgG kháng sởi ở trẻ 2 - 9 tháng tại huyện Tứ Kỳ, tỉnh Hải Dương năm 2016.....	45
2.1.1. Đối tượng nghiên cứu	45
2.1.2. Địa điểm nghiên cứu	45
2.1.3. Thời gian nghiên cứu.....	45
2.1.4. Một số định nghĩa và khái niệm sử dụng.....	46
2.1.5. Thiết kế nghiên cứu.....	46
2.1.6. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu	46
2.1.7. Kỹ thuật thu thập, bảo quản và vận chuyển mẫu	47
2.1.8. Kỹ thuật xét nghiệm kháng thể IgG.....	48
2.1.9. Một số biến số, chỉ số trong nghiên cứu	48
2.2. Phương pháp nghiên cứu cho mục tiêu 2: Đánh giá tính an toàn và tính sinh miễn dịch sau tiêm 01 liều vắc xin sởi MVVAC do Polyvac sản xuất ở trẻ từ 6 - 8 tháng tuổi tại huyện Tứ Kỳ, tỉnh Hải Dương ..	49
2.2.1. Đối tượng nghiên cứu	49
2.2.2. Địa điểm nghiên cứu	50
2.2.3. Thời gian nghiên cứu	50
2.2.4. Một số định nghĩa và khái niệm sử dụng.....	50
2.2.5. Thiết kế nghiên cứu.....	51
2.2.6. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu	51
2.2.7. Phương pháp tiến hành nghiên cứu.....	52
2.2.8. Vắc xin sử dụng trong nghiên cứu	56

2.2.9. Kỹ thuật xét nghiệm phát hiện và định lượng kháng thể IgG.....	59
2.2.10. Các chỉ số đánh giá	60
2.3. Phương pháp phân tích và xử lý số liệu.....	64
2.4. Biện pháp hạn chế sai số.....	64
2.5. Đạo đức trong nghiên cứu.....	65
CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	66
3.1. Tình trạng kháng thể IgG kháng sởi ở trẻ 2 - 9 tháng tại huyện Tứ kỳ tỉnh Hải Dương	66
3.1.1. Đặc điểm chung về nhóm nghiên cứu.....	66
3.1.2. Tình trạng kháng thể IgG kháng sởi ở trẻ 2 - 9 tháng tại huyện Tứ Kỳ, tỉnh Hải Dương.....	67
3.1.3. Nồng độ kháng thể IgG kháng sởi ở trẻ 2 - 9 tháng tuổi	73
3.2. Tính an toàn và tính sinh miễn dịch sau tiêm vắc xin sởi MVVAC cho trẻ 6 - 8 tháng tại huyện Tứ Kỳ tỉnh Hải Dương	76
3.2.1. Đặc điểm chung về nhóm nghiên cứu.....	76
3.2.2. Đánh giá tính an toàn của vắc xin sởi MVVAC cho trẻ từ 06 - 08 tháng tuổi.....	78
3.2.3. Đánh giá tính sinh miễn dịch của vắc xin sởi MVVAC cho trẻ từ 06 -08 tháng tuổi sau tiêm vắc xin sởi MVVAC 01 tháng	84
CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN.....	96
4.1. Tình trạng kháng thể IgG kháng sởi ở trẻ 2 - 9 tháng tại huyện Tứ Kỳ tỉnh Hải Dương.	96

4.2. Tính an toàn của trẻ từ 6 - 8 tháng tuổi sau khi tiêm vắc xin sởi MVVAC tại huyện Tứ Kỳ, tỉnh Hải Dương.....	108
4.2.1. Các biến cố bất lợi trong vòng 30 phút sau tiêm vắc xin.....	109
4.2.2. Các biến cố bất lợi trong vòng 7 ngày sau tiêm vắc xin.....	110
4.2.3. Biến cố bất lợi trong vòng 8 - 30 ngày sau tiêm vắc xin	111
4.2.4. Tổng hợp các biến cố bất lợi trong vòng 30 ngày sau tiêm vắc xin	112
4.2.5. Tổng hợp tình trạng biến cố bất lợi tại chỗ, toàn thân của trẻ trong 30 ngày sau khi tiêm vắc xin sởi MVVAC.....	114
4.3. Đánh giá tính sinh miễn dịch của trẻ sau khi tiêm vắc xin sởi MVVAC	115
4.3.1. Tình trạng miễn dịch với sởi ở trẻ 6 - 8 tháng tuổi trước khi tiêm vắc xin sởi MVVAC (huyết thanh 1).....	115
4.3.2. Đáp ứng miễn dịch với sởi ở trẻ 6 - 8 tháng tuổi sau khi tiêm mũi 0 vắc xin sởi MVVAC (huyết thanh 2).....	116
4.4. Một số hạn chế của nghiên cứu.....	118
KẾT LUẬN	119
1. Tình trạng kháng thể IgG kháng sởi ở trẻ 2 - 9 tháng tại huyện Tứ Kỳ tỉnh Hải Dương.	119
2. Tính an toàn và tính sinh miễn dịch sau tiêm vắc xin sởi MVVAC do POLYVAC sản xuất cho trẻ từ 6 - 8 tháng tuổi tại huyện Tứ Kỳ, tỉnh Hải Dương.....	119
KHUYẾN NGHỊ.....	121
PHỤ LỤC	141

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1.1: Kết quả thử nghiệm lâm sàng do Kitasato tiến hành.....	37
Bảng 1.2: So sánh tính an toàn và đáp ứng miễn dịch của 3 loại vắc xin.....	38
Bảng 3.1. Một số đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu (n=405)	66
Bảng 3.2. Tỷ lệ trẻ có kháng thể IgG kháng sởi theo nhóm tuổi (n=405).....	67
Bảng 3.3. Tỷ lệ trẻ có kháng thể IgG kháng sởi theo giới tính (n=405).....	69
Bảng 3.4. Tỷ lệ trẻ có kháng thể IgG kháng sởi theo tình trạng dinh dưỡng (n=405).....	69
Bảng 3.5. Tỷ lệ trẻ có kháng thể IgG kháng sởi theo tuổi thai khi sinh (n=405)	70
Bảng 3.6. Tỷ lệ trẻ có kháng thể IgG kháng sởi theo nhóm tuổi của mẹ (n=404)	71
Bảng 3.7. Tỷ lệ trẻ có kháng thể IgG kháng sởi theo tiền sử mắc sởi của mẹ (n=405).....	71
Bảng 3.8. Tỷ lệ trẻ có kháng thể IgG kháng sởi	72
theo tiền sử tiêm vắc xin sởi của mẹ (n=326)	72
Bảng 3.9. Trung bình nhân (GMC) nồng độ kháng thể IgG kháng sởi ở trẻ 2-9 tháng tuổi.....	75
Bảng 3.10: Một số đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu	77
Bảng 3.11: Tổng hợp các biến cố bất lợi khác của trẻ phân theo mức độ	82
trong vòng 30 ngày sau tiêm vắc xin sởi MVVAC (n 210).....	82

Bảng 3.12. Tình hình sử dụng thuốc đồng thời trong thời gian theo dõi 30 ngày sau tiêm vắc xin sởi MVVAC.....	83
Bảng 3.13: Tỷ lệ trẻ có kháng thể đủ bảo vệ theo tháng tuổi trước khi tiêm vắc xin (n=210).....	85
Bảng 3.14: Giá trị trung bình nhân nồng độ kháng thể trung hòa (GMC) theo nhóm tuổi trước khi tiêm vắc xin (n=75).....	87
Bảng 3.15. Tình trạng chuyển đổi huyết thanh sau tiêm vắc xin sởi MVVAC mũi 0 (n=196).....	88
Bảng 3.16. Tình trạng chuyển đổi huyết thanh sau tiêm vắc xin sởi MVVAC mũi 0 theo giới và theo tỷ lệ bảo vệ ở huyết thanh 1 (n=196).....	89
Bảng 3.17. Trung bình nhân hiệu giá kháng thể (GMT) trước và sau tiêm vắc xin sởi MVVAC mũi 0 (n=196).....	91
Bảng 3.18. Trung bình nhân hiệu giá kháng thể sau tiêm vắc xin sởi MVVAC mũi 0 giữa 2 nhóm có và không có đủ kháng thể bảo vệ (n=74).....	91
Bảng 3.19. Nồng độ kháng thể trung hòa trước và sau tiêm vắc xin sởi MVVAC mũi 0 ở 196 cặp huyết thanh.....	92
Bảng 4.1. Tình trạng kháng thể ở trẻ dưới 9 tháng tuổi tại một số nước trên Thế giới và Việt Nam.	101

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 1.1. Tỷ lệ mắc sởi tại Việt Nam, giai đoạn 1979 - 1984 [38]	15
Biểu đồ 1.2: Tỷ lệ tiêm chủng vắc xin sởi mũi 1, mũi 2 và tỷ lệ mắc sởi/100.000 dân tại Việt Nam, 1984-2022 [26]	15
Biểu đồ 1.3 Phân bố ca tử vong liên quan đến sởi theo tháng tuổi	18
năm 2014 [6]	18
Biểu đồ 1.4. Đáp ứng miễn dịch sau nhiễm vi rút sởi [60].....	24
Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ trẻ có kháng thể IgG kháng sởi bảo vệ (n=405)	67
Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ trẻ có kháng thể IgG kháng sởi theo tháng tuổi (n=405)	68
Biểu đồ 3.3. Nồng độ kháng thể IgG kháng sởi ở trẻ 2 - 9 tháng tuổi (n=405).....	73
Biểu đồ 3.4. Phân bố khoảng chia nồng độ kháng thể IgG kháng sởi (mIU/ml)	74
Biểu đồ 3.5. Biến cố bất lợi tại chỗ của trẻ trong 30 phút sau tiêm vắc xin sởi MVVAC mũi 0 (n=210).....	78
Biểu đồ 3.6. Các biến cố bất lợi tại chỗ của trẻ phân theo mức độ trong vòng 7 ngày đầu sau tiêm vắc xin sởi MVVAC mũi 0 (n=210).....	79
Biểu đồ 3.7: Dấu hiệu sốt của trẻ trong vòng 7 ngày đầu sau tiêm vắc xin sởi MVVAC mũi 0 (n=210).....	80
Biểu đồ 3.8. Các biến cố bất lợi toàn thân của trẻ phân theo mức độ	81
trong vòng 7 ngày và từ 8-30 ngày sau tiêm vắc xin MVVAC mũi 0 (n=210).....	81

Biểu đồ 3.9: Tỷ lệ trẻ có kháng thể đủ bảo vệ theo giới tính trước khi tiêm vắc xin (n=210)	84
Biểu đồ 3.10: Phân bố nồng độ kháng thể trung hòa trước tiêm vắc xin (n=75).....	86
Biểu đồ 3.11: Tỷ lệ (%) trẻ có kháng thể đủ bảo vệ sau tiêm vắc xin sởi MVVAC mũi 0 (n = 196).....	88
Biểu đồ 3.12. Tỷ lệ trẻ có kháng thể đủ bảo vệ phòng sởi trước và sau khi tiêm vắc xin.....	90
Biểu đồ 3.13. Phân bố nồng độ kháng thể trung hòa trước và sau tiêm vắc xin sởi MVVAC mũi 0 (n=196).....	92
Biểu đồ 3.14: Tương quan giữa nồng độ kháng thể trung hòa (GMC) trước và sau tiêm vắc xin sởi MVVAC mũi 0 (n=196).....	94

DANH MỤC CÁC HÌNH, SƠ ĐỒ, BẢN ĐỒ

Hình 1.1.	Sơ đồ cấu trúc hạt vi rút sợi.....	4
Hình 1.2.	Sơ đồ bộ gen của vi rút sợi.....	5
Hình 1.3.	Các giai đoạn của bệnh sợi.....	8
Sơ đồ 2.1.	Thiết kế nghiên cứu	52

DANH MỤC PHỤ LỤC

- Phụ lục 1. Bản đồ hành chính huyện Tứ Kỳ, tỉnh Hải Dương
- Phụ lục 2. Phiếu cung cấp thông tin cho cha mẹ trẻ tham gia đánh giá tồn lưu miễn dịch ở trẻ 2 - 9 tháng tuổi
- Phụ lục 3. Phiếu đồng ý tham gia đánh giá tồn lưu miễn dịch ở trẻ 2 - 9 tháng tuổi
- Phụ lục 4. Phiếu phỏng vấn cha/mẹ/người giám hộ tham gia đánh giá tồn lưu miễn dịch ở trẻ 2 - 9 tháng tuổi
- Phụ lục 5. Phiếu cân đo tình trạng dinh dưỡng của trẻ
- Phụ lục 6. Phiếu chấp thuận tham gia nghiên cứu (ICF) Đánh giá tính an toàn và tính sinh miễn dịch của vắc xin sởi MVVAC trên trẻ từ 6 - 8 tháng tuổi tại huyện Tứ Kỳ, tỉnh Hải Dương
- Phụ lục 7. Phiếu tiêm vắc xin sởi MVVAC dành cho trẻ từ 6-8 tháng tuổi
- Phụ lục 8. Hồ sơ nghiên cứu
- Phụ lục 9. Sổ theo dõi (DC) đánh giá tính an toàn và tính sinh miễn dịch sau tiêm vắc xin sởi MVVAC do POLYVAC sản xuất cho trẻ từ 6-8 tháng tuổi tại huyện Tứ Kỳ, tỉnh Hải Dương
- Phụ lục 10. Quy trình thực hiện kỹ thuật ELISA gián tiếp phát hiện IgG kháng vi rút sởi tại Phòng thí nghiệm Vi rút hô hấp, Khoa Vi rút, Viện VSDTTU
- Phụ lục 11. Quy trình xét nghiệm trung hòa giảm đám hoại tử phát hiện và định lượng kháng thể IgG kháng sởi

ĐẶT VẤN ĐỀ

Sởi (ICD-10 B05) là bệnh truyền nhiễm cấp tính gây ra bởi vi rút sởi, có khả năng lây nhiễm cao và gây dịch trên quy mô lớn. Bệnh sởi có diễn biến nặng hơn ở trẻ nhỏ và người lớn với các biến chứng viêm phổi, tiêu chảy, suy dinh dưỡng, mù loà, viêm não... Mặc dù trong hơn 50 năm qua, vắc xin sởi đã được triển khai rộng rãi trên thế giới và được chứng minh là an toàn, hiệu quả thì cho đến nay bệnh sởi vẫn là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trong các bệnh phòng được bằng vắc xin ở trẻ nhỏ. Do đó, từ năm 2005 WHO đã đặt ra mục tiêu khống chế và loại trừ bệnh sởi trên toàn cầu. [104, 115, 123, 132, 133].

Theo thông báo của WHO, đến tháng 10/2017 bệnh sởi đã được ghi nhận tại 180 quốc gia, khu vực với 179.784 trường hợp nghi ngờ mắc, trong đó có 99.158 trường hợp được chẩn đoán xác định (55%) [80]. Cùng thời gian này năm 2016 có 184 quốc gia báo cáo 258.978 ca mắc, trong đó 153.075 ca (61%) được chẩn đoán xác định. Số liệu cho thấy năm 2017 số mắc giảm 35% so với cùng kỳ 2016. WHO và UNICEF ước tính rằng 86% trẻ em trên thế giới đã được tiêm chủng liều vắc xin sởi đầu tiên vào năm 2018.

Tại Việt Nam, vắc xin sởi bắt đầu được đưa vào chương trình Tiêm chủng mở rộng từ năm 1984. Trong giai đoạn từ 1985 - 1992, tỉ lệ tiêm chủng vắc xin sởi đạt thấp [22]. Sau năm 1992, tỉ lệ này đã đạt trên 90% tuy nhiên vẫn xảy ra các đợt dịch lớn trên cả nước. Từ năm 2006, mũi thứ hai vắc xin sởi đã được triển khai tiêm cho trẻ 6 tuổi. Trong các năm 2002 - 2003 và 2007 - 2008, các chiến dịch tiêm bổ sung vắc xin sởi quy mô lớn đã được tổ chức. Nhờ đó, tỉ lệ mắc sởi giảm mạnh và đặc điểm dịch tễ của sởi cũng thay đổi qua các năm. Theo kết quả giám sát bệnh sởi của Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương, năm 2013 toàn quốc có 578 trường hợp mắc sởi. Năm 2014, dịch sởi có diễn biến hết sức phức tạp,

bệnh sởi ghi nhận tại tất cả các tỉnh thành trên toàn quốc với tổng số mắc lên đến 37.000 người, trong đó chủ yếu là trẻ dưới 5 tuổi, đặc biệt là trẻ nhỏ dưới 9 tháng tuổi, hơn 100 trẻ tử vong do liên quan đến sởi [20, 23, 24]. Tại Hải Dương, năm 2014 toàn tỉnh đã ghi nhận 434 trường hợp sốt phát ban dạng sởi, trong đó 97/130 mẫu dương tính với sởi, nhiều trường hợp có biến chứng viêm phổi và tiêu chảy. Bệnh sởi xảy ra ở 177/265 xã/phường/thị trấn thuộc 12/12 huyện/TP/TX. Trong số đó có 23,3% trẻ trong độ tuổi tiêm chủng từ 9 đến 24 (9 - 24) tháng vẫn mắc bệnh và 16,7% trẻ em dưới 09 tháng tuổi, là những trẻ chưa đến độ tuổi tiêm chủng mắc sởi [11].

Các nghiên cứu về miễn dịch học bệnh sởi, đáp ứng miễn dịch với vắc xin sởi trên thế giới và Việt Nam đã được tiến hành với nhiều quy mô khác nhau [30, 32, 36, 37]. Tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào về miễn dịch học tại tỉnh Hải Dương, cũng như đánh giá về tính an toàn và tính sinh miễn dịch ở trẻ từ 6-8 tháng tuổi sau tiêm vắc xin sởi. Trước tình hình dịch bùng phát trong năm 2014 tại Việt Nam nói chung và Hải Dương nói riêng, một số câu hỏi được đặt ra như sau: (1) Kháng thể kháng sởi được truyền từ mẹ sang con có đủ miễn dịch bảo vệ trẻ phòng bệnh sởi đến 09 tháng tuổi không? (2) Nếu điều chỉnh lịch tiêm chủng vắc xin sởi sớm hơn cho trẻ thì có đảm bảo tính an toàn và hiệu quả không? Để trả lời các câu hỏi này, chúng tôi tiến hành đề tài: *“Tình trạng kháng thể IgG kháng sởi ở trẻ 2 - 9 tháng tuổi và tính an toàn, tính sinh miễn dịch sau tiêm vắc xin sởi MVVAC cho trẻ 6 - 8 tháng tuổi tại huyện Tứ Kỳ, tỉnh Hải Dương”* với các mục tiêu cụ thể:

1. Đánh giá tình trạng kháng thể IgG kháng sởi ở trẻ 2 - 9 tháng tại huyện Tứ Kỳ tỉnh Hải Dương năm 2016.

2. Đánh giá tính an toàn và tính sinh miễn dịch sau tiêm 01 liều vắc xin sởi MVVAC do POLYVAC sản xuất cho trẻ từ 6 - 8 tháng tuổi tại huyện Tứ Kỳ, tỉnh Hải Dương.

CHƯƠNG I. TỔNG QUAN

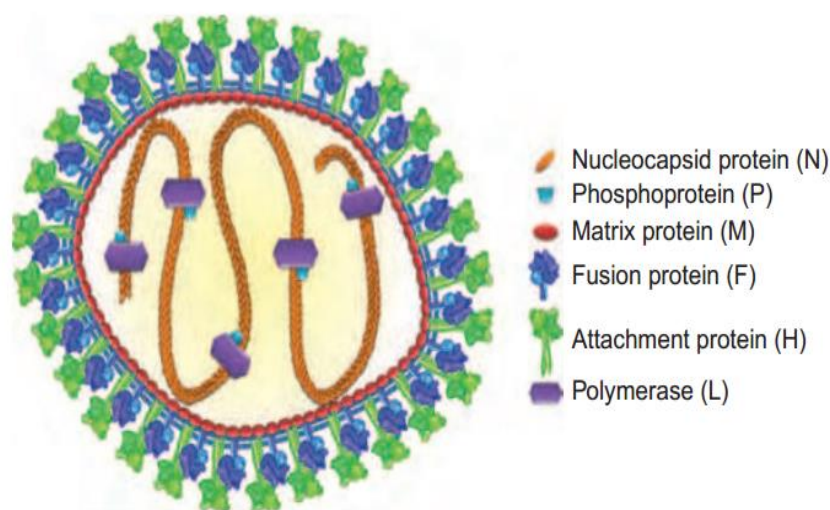
1.1. Dịch tễ học bệnh sởi

1.1.1. Vi rút sởi

Vi rút sởi (Measles virus) thuộc họ Paramyxoviridae, chi Morbillivirus [29].

1.1.1.1. Hình thái vi rút

Vi rút sởi thuộc nhóm V ((-)ssRNA), họ *Paramyxoviridae*, chi *Morbilivirus* [84], [137]. Hạt vi rút sởi hoàn chỉnh có nhiều hình dạng khác nhau nhưng chủ yếu là hình cầu, có kích thước từ 100-300 nm. Vỏ ngoài (Envelope) của hạt vi rút là màng lipid kép có nguồn gốc từ tế bào vật chủ mang các gai nhú có bản chất là các glycoprotein xuyên màng: protein ngưng kết hồng cầu (hemagglutinin (H)) và protein xuyên màng (Fusion (F)). Bên trong của lớp vỏ là protein màng (Matrix). Phức hợp ribonucleocapsid (tổng chiều dài 1,2 mm) có cấu trúc xoắn ốc được tạo thành bởi nucleocapsid (N) bao bọc chuỗi RNA (dài 16kb) cùng với phosphoprotein (P) và large polymearse (L) (Hình 1.1) [56], [84], [137],.

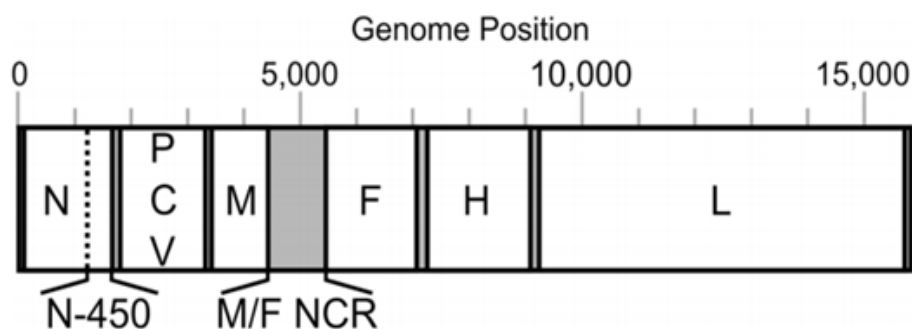


Hình 1.1. Sơ đồ cấu trúc hạt vi rút sởi

1.1.1.2. Cấu trúc bộ gen

Bộ gen của vi rút sợi là một sợi ARN đơn âm, không phân đoạn, dài khoảng 16 kb mã hóa cho 6 protein cấu trúc và 2 protein phi cấu trúc.

Protein cấu trúc bao gồm nucleoprotein (N), phosphoprotein (P), matrix (M), fusion (F) và hemagglutinin (H) và large polymerase (L). Protein phi cấu trúc bao gồm protein C và V (được mã hóa từ gen P). Giữa các vùng gen mã hóa là các vùng gen không mã hóa trong đó đoạn dài nhất (1.012 nucleotide) giữa hai gen mã hóa cho protein M và F (M/F NCR) (Hình 1.3).



Hình 1.2. Sơ đồ bộ gen của vi rút sợi [73]

1.1.1.3. Các kháng nguyên của vi rút sợi

Vi rút sợi có 4 cấu trúc kháng nguyên:

- Kháng nguyên ngưng kết hồng cầu:

Kháng nguyên vi rút sợi có khả năng ngưng kết hồng cầu khỉ nhưng không có khả năng ngưng kết hồng cầu người. Các nghiên cứu cho thấy đây là kháng nguyên quyết định tính sinh miễn dịch.

- Kháng nguyên kết hợp bổ thể:

Đây là thành phần nucleocapsit, còn gọi là kháng nguyên hòa tan. Có thể gặp kháng nguyên này trong bào tương hoặc trong nhân tế bào nhiễm vi rút sợi.

- Kháng nguyên tan huyết:

Cấu trúc của kháng nguyên này tương ứng với protein F1. Hoạt tính tan huyết liên quan chặt chẽ đến khả năng phá hủy màng tế bào giúp cho vi rút dễ dàng xâm nhập vào bên trong tế bào. Kháng nguyên này có thể làm ly giải hồng cầu. Tuy nhiên, khi đã có hoạt tính ngưng kết hồng cầu thì hoạt tính tan huyết không biểu hiện. Hai hoạt tính này là 2 yếu tố quyết định tính lây nhiễm của vi rút.

- Kháng nguyên trung hòa:

Hoạt tính trung hòa cũng nằm ngay trên bề mặt hạt vi rút. Protein H đóng vai trò chính trong sinh miễn dịch của vi rút. Các kháng thể trực tiếp glycoprotein này có 2 hoạt tính ức chế ngưng kết hồng cầu và trung hòa [28].

Mặc dù có nhiều kiểu gen song vi rút sởi chỉ có 1 tuýp kháng nguyên duy nhất trên toàn thế giới. Như vậy, những người tiêm vắc xin từ những thập kỷ trước vẫn được bảo vệ và vắc xin được sản xuất từ các vi rút sởi có kiểu gen khác nhau được tiêm chủng ở các vùng khác nhau trên thế giới đều có hiệu quả bảo vệ cao [134].

1.1.1.4. Các kiểu gen vi rút sởi và sự phân bố trên thế giới

Toàn bộ chiều dài gen của vi rút sởi hoang dại và vi rút vắc xin chủng Edmonston có 15.894 nucleotide. Hiện nay, hệ thống giám sát sởi toàn cầu của WHO ghi nhận 23 kiểu gen: A, B1-3, C1-2, D1-10, E, F, G1-3, H1-2 [74], [90]. Tuy nhiên, vắc xin sởi có hiệu quả với tất cả các vi rút sởi có kiểu gen khác nhau và chưa có bằng chứng về kiểu gen nào ảnh hưởng tới mức độ trầm trọng của bệnh.

Việc nghiên cứu xác định kiểu gen vi rút phục vụ mục đích giám sát sự lưu hành của vi rút sởi, phương thức lây nhiễm, gợi ý nguồn gốc dịch, đánh giá hiệu quả của triển khai vắc xin. Việc giám sát kiểu gen vi rút trong nhiều năm tại một nước hay một khu vực là cơ sở để xem xét nước đó, khu vực đó đã cắt đứt sự lưu hành của vi rút chưa [120].

Tại châu Phi, kiểu gen B3 lưu hành phổ biến nhất.

Tại châu Mỹ, hệ thống giám sát ghi nhận các kiểu gen B3, D4, D5, D8, H1 chiếm phần lớn số chủng.

Khu vực Đông Địa Trung Hải ghi nhận các kiểu gen B3, D4, D5m D8m D9, H1 và kiểu gen phổ biến nhất là D4 hiện đang lưu hành tại khu vực này.

Khu vực châu Âu ghi nhận các kiểu gen D6, D8, D9, H1 và 2 kiểu gen lưu hành là D4, D5. Các kiểu gen C2, D6 đã ngừng lưu hành tại một số vùng.

Khu vực Nam Á phát hiện các kiểu gen lưu hành là D4, D8 và một số mẫu có kiểu gen D7 (Ấn Độ), D2, D5, D9 (Thái Lan, Myanmar), H1 (Triều Tiên), G2, G3 (Indonesia).

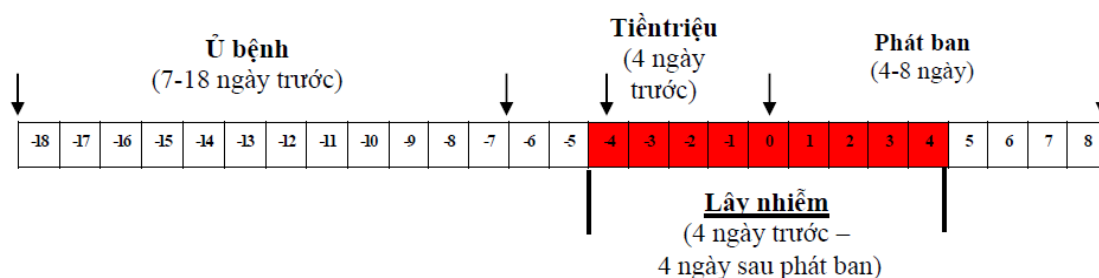
Khu vực Tây Thái Bình Dương ghi nhận kiểu gen H1 lưu hành, tập trung chính tại Trung Quốc, và Việt Nam. Ngoài ra, các kiểu gen lưu hành khác gồm D5, D9, G3. Các kiểu gen xâm nhập gồm D4, D8 và B3. Kiểu gen D3 đã từng lưu hành nhưng không có phát hiện trong những năm gần đây [119].

1.1.2. Nguồn lây

Người là ổ chứa tự nhiên duy nhất của vi rút sởi, trong đó người bệnh là nguồn lây duy nhất.

1.1.3. Phương thức lây truyền

Bệnh sởi lây từ người - người qua đường hô hấp, chủ yếu do tiếp xúc trực tiếp với chất tiết mũi họng của bệnh nhân. Vi rút có thể lây nhiễm ngay từ cuối thời kỳ ủ bệnh và trong giai đoạn phát ban tương ứng với khoảng thời gian một tuần trước và sau khi xuất hiện ban.



Hình 1.3. Các giai đoạn của bệnh sởi [135]

Sởi là bệnh gây dịch có chu kỳ 2 - 3 năm ở giai đoạn trước triển khai vắc xin. Bệnh có tính chất mùa, xuất hiện chủ yếu vào thời điểm đông xuân. Bệnh sởi có chỉ số lây truyền cao (tỉ lệ lây nhiễm trên 90% đối với tiếp xúc trong hộ gia đình). Một ca sởi có nguy cơ lây nhiễm cho 12 - 18 người tiếp xúc. Để cắt đứt được sự lây truyền của bệnh, tỉ lệ miễn dịch bảo vệ đặc hiệu sởi trong quần thể dân cư phải đạt $\geq 90\%$ [125], [126], [131].

1.1.4. Tình hình bệnh sởi

1.1.4.1. Tình hình bệnh sởi trên Thế giới

- **Giai đoạn trước triển khai vắc xin**

Theo tác giả David Heynmann, hàng năm trên thế giới có khoảng 100 triệu người mắc sởi và khoảng 6 triệu người tử vong [104]. Tại những nơi hẻo lánh hoặc tại những khu dân cư biệt lập, sởi thường lây truyền rất nhanh, gây nên những vụ dịch bùng nổ khiến hầu hết dân cư đều mắc bệnh và tỉ lệ tử vong/mắc cao. Báo cáo đầu tiên về dịch tế học bệnh sởi của tác giả Panum cho biết trong vụ dịch sởi xảy ra tại vùng đảo biệt lập Faroe, Đan Mạch năm 1846, tất cả mọi người đều mắc sởi, trừ những người đã từng bị mắc bệnh trong vụ dịch 65 năm trước đó. Dịch diễn biến nhanh chóng, tỉ lệ tử vong/mắc cao 1/31 người, tập trung ở nhóm trên 50 tuổi và trẻ dưới 01 tuổi [118]. Phần lớn số ca sởi giai đoạn này xuất hiện ở trẻ em lứa tuổi đi học nên hầu hết mọi người đã từng mắc sởi trước khi bước vào tuổi 20 [104]. Tác giả Babbott F.L. Jr., Gordon J.E và

Barklin R.M cho biết tại các nước phát triển có tới 95% số ca sởi là trẻ từ 15 tuổi trở xuống, trong đó nhóm trẻ độ tuổi đi học có tỉ lệ mắc cao nhất [97] [98]. Tác giả Peter M.Strebel và một số nhà nghiên cứu khác cho biết tại các vùng thành thị đông dân cư, sởi thường xuyên lưu hành ở nhóm trẻ trước tuổi đi học và đây là nguyên nhân quan trọng để vi rút sởi tiếp tục lây lan ra các nhóm khác. Tại Anh, Mỹ, dịch sởi có chu kỳ 2 - 3 năm, đỉnh dịch xuất hiện vào cuối mùa đông và đầu mùa xuân. 95% số ca sởi là trẻ em. Riêng nhóm 5 - 9 tuổi chiếm trên 50% số ca mắc. Nguy cơ tử vong cao nhất ở nhóm trẻ dưới 1 tuổi và người lớn. Tại các nước đang phát triển, tuổi trung bình mắc sởi thấp hơn các nước phát triển. Tại một số vùng của châu Phi, trên 50% số mắc sởi là trẻ dưới 2 tuổi và gần 100% số trẻ mắc sởi trước 4 tuổi. Tình trạng suy dinh dưỡng, mất nguồn kháng thể từ mẹ từ nhỏ có thể là nguyên nhân của tình trạng trên. Những trẻ này khi mắc sởi sẽ có nguy cơ cao bị biến chứng nghiêm trọng thậm chí tử vong [126].

• ***Giai đoạn sau triển khai vắc xin và tác động của triển khai vắc xin sởi***

Vắc xin sởi được triển khai từ năm 1963 và đưa vào chương trình TCMR tại nhiều nước từ năm 1974. Tỉ lệ tiêm chủng 1 mũi vắc xin sởi ở các nước phát triển tăng từ 42% vào đầu những năm 1980 lên trên 80% vào những năm 1990. Việc triển khai rộng rãi vắc xin sởi đã làm giảm đáng kể số mắc, tử vong do sởi trên thế giới và làm thay đổi đặc điểm dịch tễ của bệnh sởi 50 năm qua. Trên toàn cầu ước tính số mắc, tử vong do sởi giảm từ 100 triệu ca mắc và 5.8 triệu ca tử vong năm 1980 xuống 44 triệu ca mắc và 1,1 triệu ca tử vong vào năm 1995, tương đương giảm 78% tỉ lệ mắc và 88% tỉ lệ tử vong do sởi [100], [101].

Trong giai đoạn 2000–2018, tỉ lệ bao phủ vắc xin sởi mũi 1 ước tính đã tăng trên toàn cầu từ 72% đến 86%, mặc dù mức độ bao phủ vẫn ở mức 84%–86% kể từ năm 2010, với sự khác biệt đáng kể giữa các khu vực. Kể từ năm 2016, phạm vi bao phủ của vắc xin sởi mũi 1 vẫn tương đối ổn định ở Khu vực Châu Phi

(74%–75%), Khu vực Đông Địa Trung Hải (82%–83%) và Khu vực Đông Nam Á (88%–89%); và không đổi kể từ năm 2008 ở Khu vực Châu Âu (93%–95%) và ở Khu vực Tây Thái Bình Dương (95%–97%). Tỷ lệ bao phủ vắc xin sởi mũi 1 ước tính ở Khu vực Châu Mỹ giảm từ 92% năm 2016 xuống 88% năm 2017 và tăng lên 90% vào năm 2018 [86].

- Tại các nước phát triển:

Từ đầu những năm 1980, tỷ lệ tiêm chủng 1 mũi vắc xin sởi cho trẻ em Mỹ đã đạt trên 90%. Tỷ lệ mắc sởi giai đoạn 1980 - 1985 ở mức dưới 5/100.000 dân, giảm 97% so với trước khi triển khai vắc xin (400 - 600/100.000 dân). Tương tự tỷ lệ mắc sởi tại Canada giảm từ 300 - 400/100.000 dân giai đoạn ngay trước triển khai vắc xin xuống 2,4 - 9,4/100.000 dân vào năm 1988 - 1989 khi tỷ lệ tiêm chủng 1 mũi vắc xin sởi đạt 85% [100].

Năm 2000, Mỹ đã đạt được mục tiêu loại trừ bệnh sởi. Tuy nhiên, việc nhập khẩu bệnh sởi vào Mỹ vẫn tiếp tục xảy ra, gây ra rủi ro bùng phát bệnh sởi và lây truyền bệnh sởi kéo dài. Trong năm 2011, 222 trường hợp mắc bệnh sởi (tỷ lệ mắc bệnh: 0,7/1 triệu dân). Trong đó, 112 trường hợp (50%) có liên quan đến 17 đợt bùng phát và 200 trường hợp (90%) có liên quan đến du nhập từ các quốc gia khác, bao gồm 52 (26%) trường hợp ở cư dân Mỹ trở về từ nước ngoài và 20 (10%) trường hợp ở du khách nước ngoài. Hầu hết bệnh nhân (86%) chưa được tiêm chủng hoặc không rõ tình trạng tiêm chủng [84].

Kể từ năm 2018 và hiện tại là năm 2019, Hoa Kỳ và Canada đã trải qua đợt bùng phát vi rút sởi lan rộng nhanh chóng. Sự bùng phát đang phát triển có thể là do thiếu vắc-xin, vắc-xin sởi (MMR) không đủ liều, các nhóm trẻ em có tình trạng tiêm vắc-xin thiếu, bệnh sởi nhập khẩu từ các chuyến du lịch toàn cầu và từ những người bị suy giảm miễn dịch hoặc mắc các bệnh đe dọa đến tính mạng khác. Sự lây nhiễm bắt nguồn chủ yếu từ những du khách mắc bệnh sởi ở nước ngoài và do đó đã dẫn đến một đợt bùng phát lớn và gây lo ngại về sức khỏe không chỉ ở Hoa

Kỳ và Canada mà còn ở các nơi khác trên thế giới. Theo Tổ chức Y tế Thế giới, từ tháng 1 năm 2019 đến tháng 9 năm 2019, 1.234 trường hợp mắc bệnh sởi đã được báo cáo ở Hoa Kỳ và 91 trường hợp được báo cáo ở Canada, trong khi năm 2018, lần lượt có 372 và 28 trường hợp được báo cáo ở Hoa Kỳ và Canada. Một yếu tố thúc đẩy tiềm năng dẫn đến các trường hợp gia tăng có thể là do có ít trẻ em được tiêm phòng hơn trong những năm qua ở cả hai quốc gia [75].

Từ tháng 1 năm 2014 đến đầu tháng 2 năm 2015, Viện Y tế Công cộng Liên bang tại Liên bang Bosnia và Herzegovina đã báo cáo 3.804 trường hợp mắc bệnh sởi, 87% độ tuổi từ 30 trở lên. Sự lan truyền đáng chú ý đã được quan sát thấy ở ba thành phố trực thuộc trung tâm bang Bosnia: Bugojno, Fojnica và Travnik. Hầu hết các trường hợp chưa tiêm chủng 2.680 (70%) hoặc không rõ tình trạng tiêm chủng 755 (20%) [54].

- Tại các nước đang phát triển:

Khu vực châu Phi đã giảm tỉ lệ mắc sởi từ 841/1 triệu dân vào năm 2000 xuống 125/1 triệu dân vào năm 2012 và giảm 88% số tử vong do sởi. Có 40 trong số 46 nước có tỉ lệ mắc sởi < 5/1 triệu dân, trong đó 26 nước có tỉ lệ mắc < 1/1 triệu dân. Tuy nhiên, hiện nay sởi vẫn là bệnh truyền nhiễm lưu hành rộng rãi trong khu vực, gây dịch hàng năm và là một trong những nguyên nhân gây tử vong hàng đầu cho trẻ em ở châu lục này. Châu Phi vẫn chiếm 34% số tử vong toàn cầu [122], [124], [132].

Khu vực Nam Á: Năm 2011, tỉ lệ mắc sởi của khu vực là 3,6/100.000 dân (65.161 ca), giảm 63% so với năm 2000 (7/100.000 dân, 106.419 ca). Năm 2010 tỉ lệ tử vong giảm 78% so với năm 2000, trong đó Ấn Độ chiếm 44%. Tuy vậy, khu vực Nam Á vẫn chiếm 45% số ca tử vong sởi toàn cầu với hơn 70.700 ca .

Khu vực Địa Trung Hải: Trong giai đoạn 2000 - 2012, tỉ lệ mắc sởi giảm 34% từ 90/1 triệu dân năm 2000 xuống 59,5/1 triệu dân năm 2012. Số tử vong

giảm 53% từ 53.900 ca năm 2000 xuống 25.800 ca năm 2012. Tuy nhiên, trong giai đoạn 2008 - 2012 tỉ lệ mắc sởi tăng hơn 2 lần bởi xảy ra nhiều vụ dịch lớn tại một số nước như Iraq (35.822 ca trong các năm 2008 - 2009), Somalia (27.281 ca trong các năm 2011 - 2012), Pakistan (16.753 ca trong các năm 2010 - 2012), Sudan (14.139 ca trong các năm 2011 - 2012) [117] [124].

Với tỉ lệ tiêm chủng đạt thấp, sởi vẫn là một bệnh có tỉ lệ mắc, tử vong cao nhất. Tỉ lệ tử vong ở trẻ em trong vòng 1 tháng sau mắc sởi cao gấp 10 lần so với tỉ lệ tử vong ở nhóm không mắc bệnh. Năm 2006, Trung Quốc cam kết loại bỏ bệnh sởi và thực hiện các chiến lược để ngăn chặn sự lây truyền vi rút sởi trong nước. Phân tích của Chao Ma và cộng sự năm 2014 về dịch tễ học bệnh sởi từ năm 2005 đến 2012 cho thấy tỉ lệ mắc bệnh sởi hàng năm ở Trung Quốc giảm dần. Tuổi trung bình và tuổi trung bình của các trường hợp mắc sởi được báo cáo từ năm 2005 đến 2012 lần lượt là 125 và 52 tháng (khoảng tứ phân vị, IQR: 11 - 227). Độ tuổi trung bình của một trường hợp mắc bệnh đã giảm từ 83 tháng (IQR: 13 - 227) năm 2005 xuống còn 14 tháng (IQR: 8 - 252) vào năm 2012 và chỉ còn 11 tháng từ tháng 1 đến tháng 10 năm 2013. Trong đó, độ tuổi nhóm có tỉ lệ mắc bệnh sởi cao nhất là trẻ em dưới 8 tháng tuổi - là những trẻ còn quá nhỏ để tiêm liều vắc xin chứa vi rút sởi đầu tiên - hoặc trẻ từ 8 đến 23 tháng tuổi - là những trẻ đủ điều kiện tiêm một hoặc cả hai liều vắc xin chứa vi rút sởi theo lịch trình [64].

- Tác động của việc tiêm phòng vắc xin sởi:

Mặc dù vắc xin đã được triển khai rộng rãi trên toàn cầu nhưng đến năm 2000, sởi vẫn là nguyên nhân thứ năm gây tử vong ở trẻ dưới 5 tuổi trong số các bệnh phòng được bằng vắc xin. WHO ước tính có 777.000 ca tử vong do sởi trên toàn cầu, trong đó 452.000 ca (52%) xảy ra tại châu Phi. Tại các khu vực Châu Âu, Trung đông và Châu Á Thái Bình dương tiếp tục ghi nhận các vụ dịch sởi và tỉ lệ mắc sởi cao.

Dịch sởi tại Anh năm 2005 - 2008 là một minh chứng cho thấy giảm tỉ lệ tiêm chủng vắc xin sởi dẫn đến sự quay trở lại của dịch sởi. Từ tháng 1 đến tháng 11 năm 2008, tại nước Anh và xứ Wale đã ghi nhận số mắc cao nhất trong vòng 13 năm. Chiến dịch tiêm chủng cho các nhóm trẻ có tỉ lệ tiêm chủng thấp và nhóm học sinh, sinh viên đã được tổ chức vào năm 2009 [94], [114], [127].

Liên tục từ năm 2006 trở lại đây, nhiều nước châu Âu, châu Á ghi nhận số ca mắc tăng cao và tái xuất hiện các vụ dịch sởi lớn như Đức (năm 2008 với 915 ca), Thụy Sĩ (năm 2008 với 2.062 ca), Italia (năm 2008 với 1.619 ca), Pháp (năm 2009 với 1.544 ca), Bulgari (năm 2009 với 2.249 ca). Khu vực châu Mỹ ghi nhận các vụ dịch nhỏ do vi rút sởi xâm nhập từ các nước khác vào [116].

Bắt đầu từ năm 2016, một trận dịch sởi lớn đã ảnh hưởng đến các quốc gia EU/EEA, sau khi tỉ lệ mắc bệnh sởi giảm dần từ năm 2011 đến 2015. Kết quả nghiên cứu của Marco Montalti và cộng sự cho thấy tỉ lệ bao phủ vắc xin cao hơn ở các quốc gia có lịch sử tiêm chủng bắt buộc. Tuy nhiên, ở những quốc gia này, tỉ lệ bao phủ vắc xin đã giảm từ năm 2010 đến 2018 trong hai trường hợp xuống mức dưới 90% ở liều thứ hai. Thay vào đó, 9 và 12 quốc gia được khuyến nghị tiêm chủng đã tăng tỉ lệ bao phủ vắc xin của họ tương ứng cho liều đầu tiên và liều thứ hai. Nhìn chung, các quốc gia có tỉ lệ bao phủ vắc xin $\geq 95\%$ giảm từ 20 xuống 15 đôi với liều đầu tiên và từ 10 xuống 7 đôi với liều thứ hai. Xu hướng này đã khiến Ý, Pháp và Đức bắt buộc phải tiêm phòng. Ở Ý, quy định này đã được đưa ra vào năm 2017 và cùng với các chiến dịch bắt kịp trẻ em từ 1 đến 15 tuổi khi bắt đầu đi học, đã ngay lập tức tạo ra hiệu ứng mạnh mẽ: tỉ lệ bao phủ vắc xin liều đầu tiên đã tăng từ 87% năm 2016 lên 93% vào năm 2018, và từ 82% đến 89% đối với liều thứ hai [86].

Tại Trung Quốc, sau khi thực hiện Kế hoạch hành động 2006 - 2012 về loại trừ bệnh sởi, từ năm 2008 đến năm 2012, tỷ lệ mắc bệnh sởi ở tất cả các

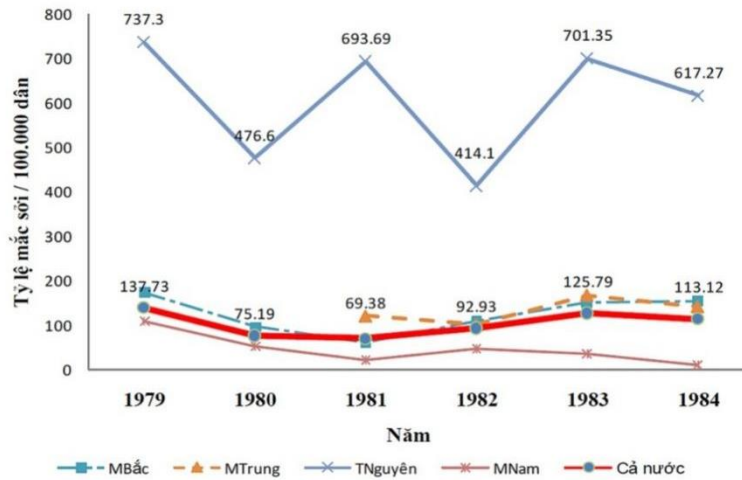
nhóm tuổi, kể cả những đối tượng không được tiêm chủng được ghi nhận đã giảm ít nhất là 93,6%. Tỷ lệ mắc sởi hàng năm ở mỗi nhóm tuổi đã giảm dần kể từ năm 2008. Ví dụ, so với năm 2008, tỷ lệ mắc sởi hàng năm được ghi nhận vào năm 2012 lần lượt là 93,6%, 93,6%, 96,7%, 98,6%, 96,1% và 93,9%. trong số những trẻ dưới 8 tháng, 8 đến 23 tháng, 2 đến 6 tuổi, 7 đến 14 tuổi, 15 đến 34 tuổi và trên 34 tuổi. Từ năm 2005 đến 2012 tỉ lệ mắc sởi trong năm xảy ra ở trẻ dưới 8 tháng tuổi tăng từ 11,3% lên 24,5% và tỉ lệ mắc sởi trong năm xảy ra ở trẻ từ 8 đến 23 tháng tuổi tăng từ 19,4% lên 33,9%. Có sự giảm tương ứng về tỉ lệ mắc sởi trong năm được ghi nhận ở trẻ em từ 2 đến 6 và 7 đến 14 tuổi, tương ứng giảm từ 21,4% xuống 11,9% và từ 17,4% xuống chỉ 2,4%. Tỉ lệ phần trăm các trường hợp được báo cáo trong 10 tháng đầu năm 2013 xảy ra ở trẻ dưới 8 tháng tuổi lớn hơn giá trị tương ứng của cả năm 2012 (31% so với 21%) [64].

1.1.4.2. Tình hình bệnh sởi tại Việt Nam

- ***Giai đoạn trước triển khai vắc xin***

Tại Việt Nam, theo báo cáo hàng năm của Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương giai đoạn từ năm 1979 - 1984, tỉ lệ mắc sởi dao động từ 69,4 - 137,7/100.000 dân, tỉ lệ mắc sởi trung bình hàng năm giai đoạn này là 102,3/100.000 dân. Năm 1979 cả nước ghi nhận 72.338 ca mắc sởi, 325 trường hợp tử vong. Tây Nguyên luôn là khu vực có tỉ lệ mắc cao nhất, gấp từ 4,5 - 10 lần tỉ lệ mắc của cả nước. Khu vực miền Nam có tỉ lệ mắc thấp nhất [22].

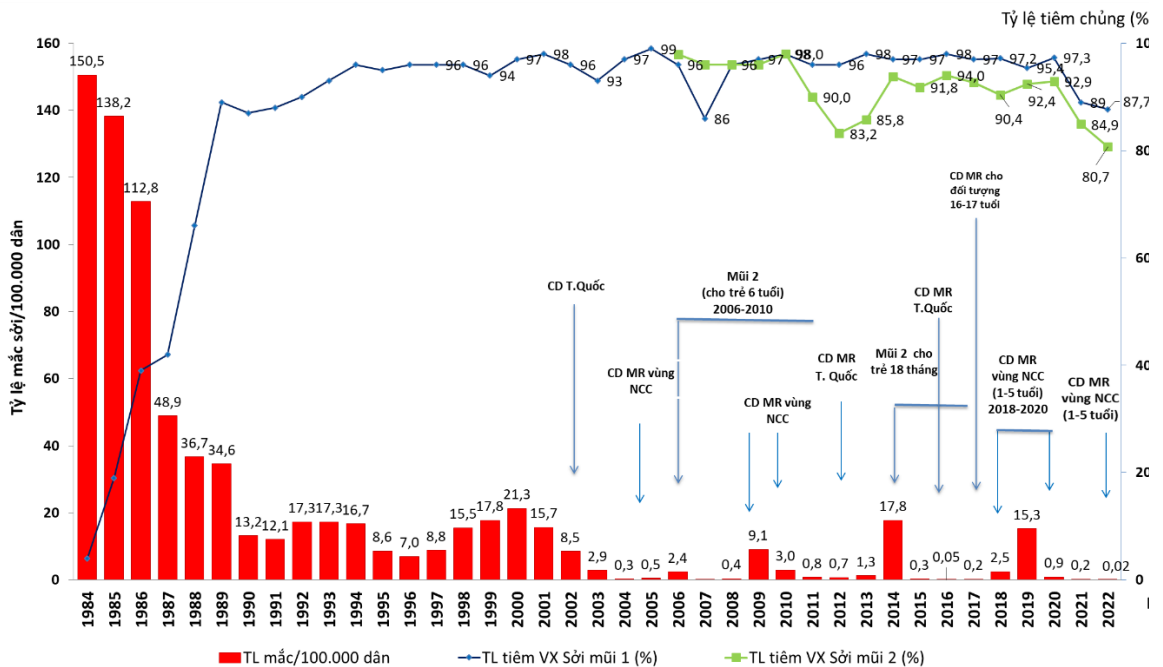
Tỉ lệ tử vong do sởi giai đoạn từ năm 1979 - 1984 là 0,44/100.000 dân, dao động từ 0,23 - 0,6/100.000 dân. Năm 1983, cả nước có 341 ca tử vong do sởi và khu vực Tây Nguyên cũng có tỉ lệ tử vong cao nhất (2,7 - 8,9/100.000 dân), gấp tỉ lệ tử vong trung bình của cả nước từ 2,53 - 4,7 lần.



Biểu đồ 1.1. Tỷ lệ mắc sởi tại Việt Nam, giai đoạn 1979 - 1984 [38]

• **Giai đoạn sau triển khai vắc xin**

Vắc xin sởi được triển khai trong chương trình TCMR cho trẻ em từ 9 -11 tháng tuổi từ năm 1985. Năm 1987, tỉ lệ tiêm vắc xin sởi đạt 42% và tăng dần qua các năm. Từ năm 1993, tỉ lệ này đạt và duy trì trên 90%.



Biểu đồ 1.2: Tỷ lệ tiêm chủng vắc xin sởi mũi 1, mũi 2 và tỷ lệ mắc sởi/100.000 dân tại Việt Nam, 1984-2022 [26]

Tuy nhiên, sởi vẫn là bệnh tử vong hàng thứ chín trong giai đoạn 1996 - 2000, với nhiều vụ dịch sởi xảy ra trong khi tỉ lệ tiêm chủng sởi cho trẻ dưới 1 tuổi vẫn được duy trì trên 90% trong toàn quốc. Năm 2002 - 2003, chiến dịch tiêm vắc xin sởi cho trẻ 9 tháng đến 10 tuổi đã được tổ chức trên phạm vi toàn quốc. Sau chiến dịch, số mắc sởi năm 2004 giảm xuống còn 217 ca so với 6.755 ca trong năm 2002 [22] [36].

Theo tác giả Murakami và cộng sự, tỉ lệ mắc sởi một năm sau khi hoàn tất chiến dịch toàn quốc (0,14/100.000 dân vào năm 2004) đã giảm 39 lần so với năm trước chiến dịch (5,44/100.000 dân vào năm 2001) với $p < 0,001$. Năm 2001, 12 tỉnh có tỉ lệ mắc trên 10/100.000 dân. Sau chiến dịch hầu hết các tỉnh có tỉ lệ mắc dưới 1/100.000 dân cho thấy hiệu quả của chiến dịch ở nhiều địa phương. Mặc dù vậy, các tỉnh vùng Tây Bắc và Tây Nguyên vẫn có tỉ lệ mắc cao hơn các vùng khác. Sau chiến dịch, tuổi trung bình mắc sởi tăng (11 tuổi vào năm 2004) so với trước chiến dịch (8 tuổi vào năm 2001). Ca sởi thuộc nhóm trẻ dưới 1 tuổi trước và sau chiến dịch đều chiếm tỉ lệ cao. Mặc dù chiến dịch sởi đã có những tác động lớn đến đặc điểm dịch tễ bệnh sởi xong năm 2005, tại các tỉnh Lai Châu, Lào Cai bắt đầu ghi nhận một số vụ dịch nhỏ (293 ca) với hầu hết các ca ở nhóm trên 15 tuổi (51%). Năm 2006, ghi nhận vụ dịch lớn ở tỉnh miền núi giáp biên là tỉnh Điện Biên với 1.978 ca mắc, 71% số ca mắc dưới 10 tuổi cho thấy tỉ lệ tiêm chủng thường xuyên và chiến dịch của tỉnh này đạt thấp. Đáp ứng bằng vắc xin được thực hiện ngay sau đó tại hai tỉnh Điện Biên, Lai Châu. Năm 2006, 43/64 tỉnh đã bắt đầu triển khai mũi hai vắc xin sởi trong tiêm chủng thường xuyên cho trẻ 6 tuổi đạt tỉ lệ trên 98%. Từ năm 2006, cả nước triển khai tiêm chủng mũi hai vắc xin sởi. Năm 2007, trên toàn quốc ghi nhận 17 ca sởi, trong đó có 4 ca sởi xác định phòng thí nghiệm. Đây là năm có số mắc sởi thấp nhất kể từ triển khai vắc xin sởi. Không ghi nhận ca tử vong do sởi từ năm 2002 - 2007 [106].

Theo tác giả Đặng Thị Thanh Huyền, Trong giai đoạn 2008 - 2012 tại khu vực miền Bắc ghi nhận 4.851 ca được chẩn đoán dương tính với sởi. Số mắc sởi tăng cao vào năm 2009 (3.601 ca), tiếp theo là năm 2010 (514 ca) và giảm mạnh ở các năm 2011, 2012 (236 và 185 ca). Riêng số mắc sởi trong năm 2009 chiếm tới 74,2% tổng số mắc của cả giai đoạn. Dịch xảy ra tại 28/28 tỉnh/TP miền Bắc, địa phương có tỉ lệ mắc cao nhất là tỉnh Hòa Bình (12,03/100.000 dân), Vĩnh Phúc (11,5/100.000 dân). Dịch xảy ra hầu hết các lứa tuổi, tuy nhiên số mắc tập trung ở nhóm 0 - 6 tuổi và 18 - 26 tuổi. Có 1.735 ca sởi trong độ tuổi 0 - 6 và 1.906 ca sởi trong độ tuổi 18 - 26, chiếm 36,1% và 53,6%. Trong đó, ở lứa tuổi dưới 11 tháng tuổi với 391 ca chiếm 8% số ca mắc của cả khu vực. Trong số 4.358 ca mắc có thông tin về tình trạng tiêm chủng vắc xin sởi, ghi nhận 76% số mắc (3.313 ca) chưa tiêm chủng vắc xin sởi. Chỉ có 24% số mắc (1.045 ca) đã từng tiêm vắc xin sởi trong đó 83,2% số ca tiêm chủng mũi 1 vẫn mắc sởi. Tuy nhiên không ghi nhận trường hợp tử vong nào do sởi trong giai đoạn 2008 - 2012 [19], [20].

Vụ dịch 2013 - 2014:

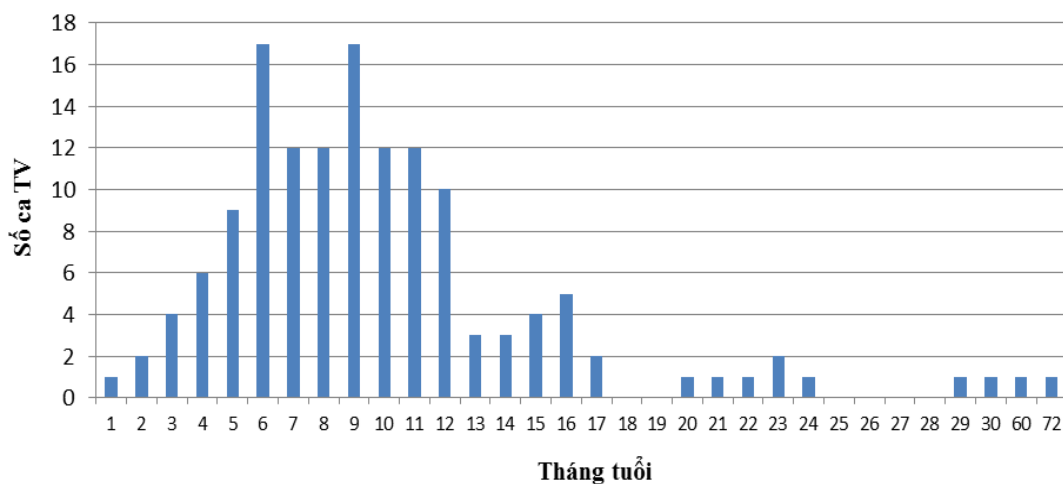
Trong các năm 2013 - 2014 đã ghi nhận được 17.000 ca chẩn đoán xác định sởi, dịch xảy ra tại 63/63 tỉnh/thành phố trên toàn quốc, trong đó số mắc sởi của năm 2013 là 1.123 ca và năm 2014 là 15.877 ca tương ứng với tỉ lệ mắc 1,3 và 17,4/100.000 dân. Tỉ lệ mắc trung bình hàng năm trong các năm 2013 - 2014 là 9,35/100.000 dân [20, 33], [31].

Nửa đầu năm 2014 ghi nhận vụ dịch sởi xảy ra tản phát ở hầu hết các tỉnh/thành phố trên toàn quốc. Các ca sởi tập trung chủ yếu ở nhóm 1- 4 tuổi (32,2%), tiếp theo là trẻ dưới 1 tuổi (22,8%) và trẻ từ 5-9 tuổi (19,1%). Trong số ca sởi ở trẻ dưới 1 tuổi, nhóm dưới 09 tháng tuổi chiếm 9,6% tổng số ca sởi. Đa số ca mắc (88,2%) chưa tiêm chủng hoặc không rõ tiền sử tiêm chủng [5].

Trong năm 2014, hàng loạt các hoạt động tiêm vét, chiến dịch tiêm chủng

bổ sung vắc xin sởi cho hơn 1 triệu trẻ và chiến dịch tiêm vắc xin sởi-rubella quy mô lớn được triển khai cho gần 20 triệu lượt trẻ em, đạt tỉ lệ cao. Công tác tiêm chủng thường xuyên được tăng cường, tỉ lệ tiêm chủng mũi thứ nhất vắc xin sởi đạt > 95% và mũi thứ hai đạt > 90%. Nhờ vậy, từ cuối năm 2014 dịch sởi đã được khống chế [20].

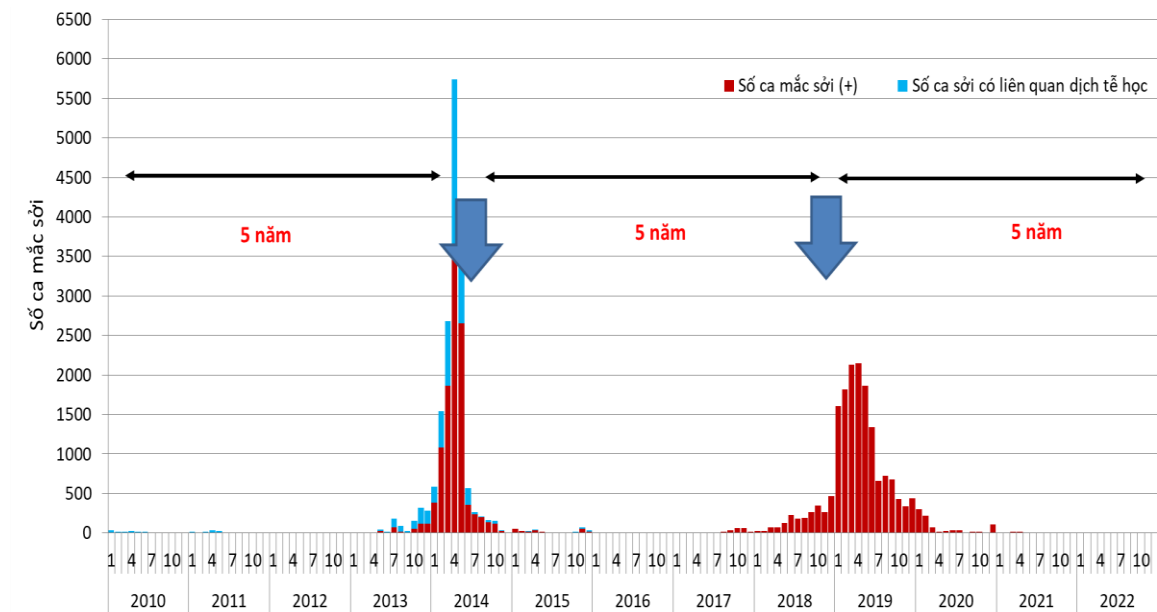
Tuy nhiên, trong năm 2014 cũng ghi nhận 148 ca số ca tử vong sau 12 năm liên tục không có tử vong do sởi. Nhóm từ 10 tháng tuổi trở lên chiếm 43,3% tổng số tử vong. Trong số này 95,1% chưa tiêm chủng vắc xin sởi. Để giảm tỉ lệ tử vong ở nhóm này cần thúc đẩy các hoạt động tiêm chủng thường xuyên, tăng cường vận động tiêm chủng đúng lịch. Nhóm 2 - 8 tháng tuổi chiếm 44,7% số ca tử vong liên quan đến sởi [26]. Lịch tiêm chủng vắc xin sởi trong chương trình TCMR chỉ áp dụng với trẻ từ 9 tháng tuổi trở lên. Như vậy, nhóm 2 - 8 tháng tuổi chưa đến độ tuổi tiêm chủng. Tại nhiều nước trên thế giới, vắc xin sởi được sử dụng cho trẻ từ 6 đến dưới 9 tháng tuổi nhằm chủ động phòng bệnh cho nhóm trẻ này trong một số tình huống đặc biệt như xảy dịch, đi vào vùng dịch... Tuy nhiên, tại Việt Nam hiện chưa có chỉ định tiêm vắc xin sởi cho nhóm trẻ này [21].



Biểu đồ 1.3 Phân bố ca tử vong liên quan đến sởi theo tháng tuổi năm 2014 [6]

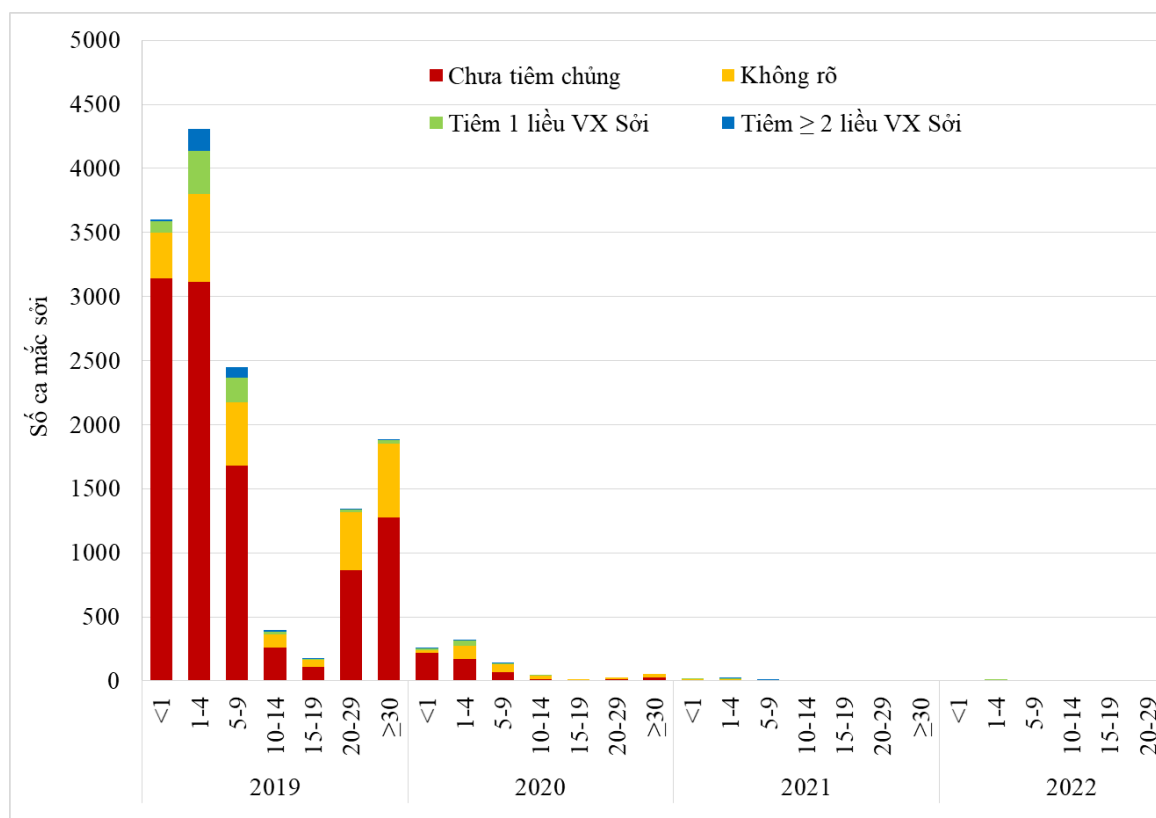
Kết quả giám sát bệnh sởi trên toàn quốc trong các năm từ 2008 đến 2015

cho thấy tỉ lệ (%) ca mắc sởi thuộc nhóm trẻ dưới 9 tháng tuổi có xu hướng tăng liên tục qua các năm. Trong năm 2008 tỉ lệ này là 3,7% và ở mức 15%, 19,2% trong các năm 2014, 2015. Năm 2014, tỉ lệ mắc đặc trưng theo nhóm tuổi cao nhất ở trẻ dưới 1 tuổi (221,5/100.000 trẻ), gấp 12,7 lần so với tỉ lệ mắc trung bình trong cộng đồng (17,5/100.000 dân) và 2,6 lần so với nhóm đứng thứ hai là nhóm 1 - 4 tuổi (84,8/100.000 trẻ). Sau 12 năm liên tục không có tử vong, năm 2014 ghi nhận 146 ca tử vong liên quan đến sởi, trong đó nhóm dưới 9 tháng tuổi chiếm 44,7%. Tình hình diễn biến bệnh sởi nêu trên cho thấy nguy cơ mắc bệnh và tử vong do sởi gia tăng trong nhóm trẻ dưới 9 tháng (là nhóm trước độ tuổi tiêm chủng vắc xin sởi). Do vậy, cần sớm có các biện pháp không chế lây nhiễm bệnh sởi ở nhóm trẻ này [5, 22, 24].



Biểu đồ 1.4. Phân bố ca mắc sởi theo tháng, 2010 – 2022 [26]

Theo dõi tình hình mắc sởi trong giai đoạn từ 2010 – 2022, dịch sởi được ghi nhận có tính chất chu kỳ, bùng phát mạnh tạo các đỉnh dịch sau mỗi 5 năm. Trong đó, hai đỉnh dịch gần nhất được ghi nhận vào giai đoạn năm 2014 và 2019.



Biểu đồ 1.5. Phân bố ca mắc sởi theo nhóm tuổi và tiền sử tiêm chủng vắc xin thành phần sởi, 2019 – 2022 [26]

Xem xét đặc điểm tiền sử tiêm chủng vắc xin thành phần sởi theo nhóm tuổi của các ca mắc sởi trong giai đoạn từ 2019 – 2022 cho thấy, ca sởi mắc tập trung cao nhất ở nhóm trẻ từ 1-4 tuổi. Trong đó, các ca mắc sởi hầu hết chưa tiêm chủng vắc xin có thành phần sởi.

1.1.5. Dự phòng bệnh sởi

- **Trước khi có dịch**

Sử dụng các biện pháp dự phòng không đặc hiệu như đeo khẩu trang, cách ly tránh lây lan cho người xung quanh, tiến hành khử trùng, tăng cường thông khí nơi ở, làm việc, giáo dục cộng đồng về bệnh sởi để người dân chủ động phát hiện bệnh. Đặc biệt tiêm vắc xin sởi là biện pháp phòng bệnh chủ động quan trọng nhất, hiệu quả nhất. Mỗi trẻ em cần được tiêm chủng 2 mũi vắc xin sởi. Tiêm chủng bổ sung cho các nhóm nguy cơ cao, vùng nguy cơ cao, những

người đi vào vùng dịch. Có thể sử dụng vắc xin dạng đơn hay dạng phối hợp (sởi - rubella hoặc sởi - quai bị - rubella) [120].

- ***Khi có dịch xảy ra***

Đối với bệnh nhân cần cách ly trường hợp nghi mắc bệnh trong vòng 07 ngày kể từ khi phát ban. Trường hợp bệnh nặng lên hoặc có dấu hiệu biến chứng phải điều trị cách ly tại các cơ sở y tế. Trong thời gian cách ly bệnh nhân phải đeo khẩu trang y tế. Đối với cộng đồng cần thực hiện truyền thông giáo dục sức khỏe, yêu cầu tăng cường vệ sinh cá nhân, vệ sinh môi trường và hạn chế tiếp xúc với người bệnh, hạn chế tập trung chỗ đông người. Đối với môi trường sống cần thực hiện khử trùng bằng các chất tẩy rửa thông thường và vệ sinh thông khí. Xử lý ổ dịch, tăng cường công tác giám sát phát hiện ca mới, triển khai tiêm vắc xin chống dịch, thực hiện các biện pháp kiểm dịch đối với người đi ra, đi vào vùng dịch [18]. Đối với cộng đồng, người chưa tiếp xúc với người bệnh có thể tiêm 01 liều vắc xin sởi. Tuy nhiên việc triển khai vắc xin chống dịch cần căn cứ vào tình hình dịch tễ vụ dịch.

1.2. Đáp ứng miễn dịch đối với sởi

1.2.1. Các loại đáp ứng miễn dịch

Tất cả những người chưa bị mắc bệnh sởi hoặc chưa được gây miễn dịch đầy đủ bằng vắc xin sởi đều có cảm nhiễm với vi rút sởi. Bệnh sởi nguy hiểm nhất đối với trẻ nhỏ. Bệnh làm suy yếu sức đề kháng của cơ thể nên thường kèm theo các biến chứng như phế quản phế viêm, viêm tai giữa, tiêu chảy gây nên bởi vi khuẩn gây bệnh có điều kiện. Những bệnh này khi mắc cùng bệnh sởi thường có diễn biến rất nặng. Miễn dịch đối với bệnh sởi có thể thu được một cách thụ động (sau khi mắc bệnh tự nhiên) hoặc chủ động (sau khi tiêm chủng).

1.2.1.1. Miễn dịch thụ động

Miễn dịch thụ động là trạng thái miễn dịch không phải do cơ thể tự sản sinh ra. Có 02 loại miễn dịch thụ động.

- ***Miễn dịch thụ động tự nhiên (do mẹ truyền):***

Là miễn dịch được truyền từ cơ thể này sang cơ thể khác, như mẹ truyền kháng thể (IgG) cho con qua nhau thai, qua sữa. Trẻ nhỏ được bảo vệ trong những tháng đầu đời không mắc sởi là nhờ kháng thể IgG do mẹ truyền qua nhau thai. Hiện tượng này xảy ra từ tuần thứ 28 của thai kỳ cho đến khi trẻ ra đời. Thời gian trẻ được bảo vệ nhờ kháng thể mẹ truyền phụ thuộc vào 03 yếu tố: (1) Kháng thể kháng sởi ở mẹ: Trẻ em sinh ra từ những bà mẹ không có miễn dịch phòng sởi thì sẽ không được bảo vệ và có nguy cơ cao mắc bệnh sởi. Bà mẹ đã tiêm vắc xin sởi sẽ có nồng độ kháng thể thấp hơn bà mẹ đã từng bị mắc Sởi tự nhiên nên con sinh ra từ các bà mẹ tiêm vắc xin có thể thời gian còn kháng thể bảo vệ ngắn hơn của các bà mẹ bị mắc bệnh tự nhiên trước đó; (2) (3) Tỷ lệ biến đổi kháng thể ở trẻ em: Kháng thể kháng sởi do mẹ truyền cho con sẽ giảm dần theo thời gian và gần như hết hoàn toàn khi trẻ được 09 tháng tuổi, một số nghiên cứu đã ghi nhận ở một tỷ lệ rất ít trẻ còn kháng thể mẹ tới gần 2 tuổi. Đây là lý do tại sao WHO đưa ra lịch tiêm chủng cho trẻ em từ 09 tháng tuổi [134]. Tuy nhiên, tại sao dịch sởi vẫn xảy ra khi tỷ lệ tiêm vắc xin vẫn đạt tỷ lệ hàng năm? nhiều trẻ trong khoảng 06 tháng tuổi sau sinh đã mắc sởi? phải chăng kháng thể kháng sởi ở trẻ từ 06 tháng tuổi đã bị hết toàn toàn nên trẻ bị mắc sởi. Từ lý do này đã đặt ra câu hỏi về việc có cần thiết phải can thiệp tiêm chủng vắc xin sởi cho trẻ em ở độ tuổi sớm hơn so với lịch tiêm chủng hiện nay.

- ***Miễn dịch thụ động nhân tạo:***

Là khi kháng thể được chủ động truyền vào cơ thể như: tiêm, truyền kháng huyết thanh (antiserum), kháng độc tố (antitoxin). Truyền máu toàn phần, huyết thanh hoặc huyết tương cũng sẽ cung cấp miễn dịch dịch thể thụ động cho người

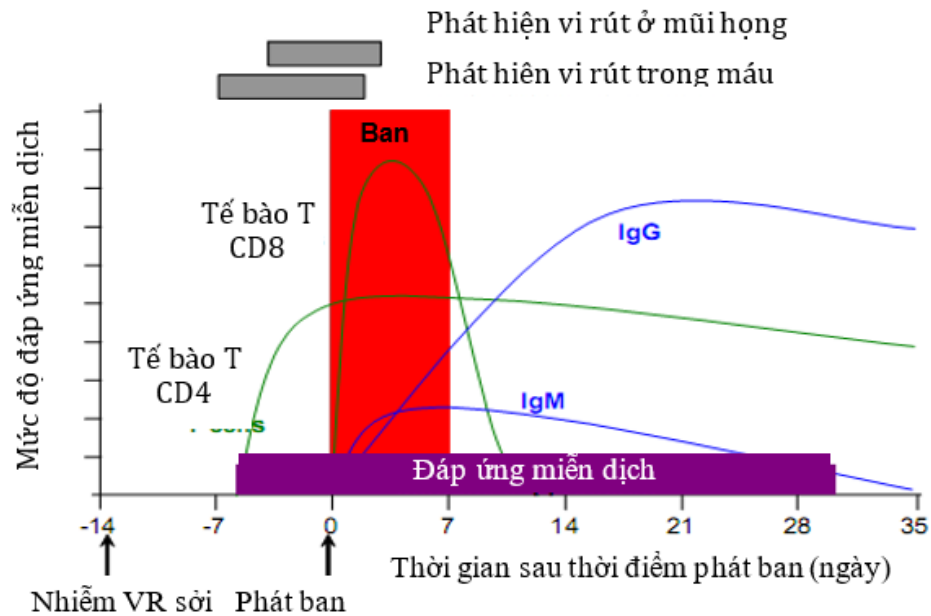
nhận. Sử dụng kháng huyết thanh kháng sợi là biện pháp tạo miễn dịch tạm thời để dự phòng hoặc điều trị bệnh sợi. Kháng huyết thanh được chỉ định cho các trường hợp mới phơi nhiễm với ca bệnh sợi trong vòng 6 ngày. Sử dụng kháng huyết thanh có hiệu quả phòng bệnh cho khoảng 75% số trường hợp tiếp xúc. Sau tiêm nếu vẫn bị mắc sợi thì ở mức độ bệnh nhẹ hơn [96], [120].

1.2.1.2 Miễn dịch chủ động

- **Miễn dịch tự nhiên:**

Là tình trạng cơ thể tiếp xúc với vi rút sợi, bị bệnh và khỏi. Sau khi bị nhiễm vi rút sợi, cơ thể sẽ sản sinh ra các kháng thể chống lại vi rút sợi, giúp cơ thể hồi phục và tạo ra miễn dịch lâu dài. Đáp ứng miễn dịch không đặc hiệu xuất hiện ngay trong giai đoạn tiền triệu với sự kích hoạt tế bào diệt tự nhiên (NK) và tăng cường sản xuất các interferon kháng vi rút (IFN- α và IFN- β) của tế bào nhiễm vi rút. Interferon có vai trò ngăn chặn sự xâm nhập và nhân lên của vi rút; hoạt hóa tế bào thực bào đơn nhân, tế bào NK; tăng biểu lộ kháng nguyên bạch cầu người (HLA). Tuy nhiên, interferon xuất hiện sau nhiễm vi rút sợi ít hiệu quả hơn so với interferon sau tiêm vắc xin. Đáp ứng miễn dịch không đặc hiệu nhằm không chế sự nhân lên của vi rút trước khi có đáp ứng miễn dịch đặc hiệu dịch thể và tế bào [134], [7]. Ngoài ra, còn có đáp ứng miễn dịch dịch thể được thể hiện thông qua sự xuất hiện của các kháng thể dịch thể, đáng chú ý là kháng thể IgM và IgG đặc hiệu kháng sợi. Kháng thể IgM xuất hiện sớm nhất và nhanh chóng đạt cực đại vào khoảng ngày thứ 7 - 10 sau khi phát ban, sau đó giảm nhanh và biến mất sau 6 - 8 tuần. Sự xuất hiện của kháng thể IgM cho thấy người bệnh bị nhiễm vi rút sợi. Kháng thể IgG xuất hiện muộn hơn, đạt mức đỉnh trong vòng 4 tuần sau phát ban sau đó giảm chậm. Sau 6 tháng nồng độ kháng thể kháng thể IgG giảm 2 - 4 lần so với lúc cực đại. Miễn dịch có được sau mắc bệnh tồn tại gần như suốt cuộc đời [79]. Kháng thể IgA

có thể phát hiện ở dịch mũi họng nhưng nói chung ít có tác giả nghiên cứu vai trò của IgA [134].



Biểu đồ 1.4. Đáp ứng miễn dịch sau nhiễm vi rút sởi [60]

Cơ chế duy trì mức độ miễn dịch đủ bảo vệ lâu dài sau mắc sởi chưa được hiểu biết đầy đủ song nguyên tắc chung của quá trình này đã được xác định. Đó là trí nhớ miễn dịch. Cơ thể tiếp tục sản xuất kháng thể đặc hiệu kháng vi rút sởi. Các tế bào lympho T CD4+, CD8+ tiếp tục lưu hành. Khi vi rút sởi tái xâm nhập, cơ thể nhanh chóng khởi động quá trình đáp ứng miễn dịch, tăng nồng độ kháng thể kháng thể dịch thể và tế bào miễn dịch để bảo vệ cơ thể không bị lây nhiễm [134].

- **Miễn dịch chủ động bằng vắc xin**

Là loại miễn dịch cơ thể có được do chủ động đưa vắc xin vào cơ thể để tạo ra miễn dịch phòng bệnh. Quá trình đáp ứng miễn dịch sau tiêm vắc xin diễn biến tương tự như sau lây nhiễm vi rút Sởi tự nhiên [111]. Kháng thể IgM xuất hiện từ tuần thứ 2 sau tiêm, nồng độ đỉnh xuất hiện ở tuần thứ 3 và nhanh chóng mất đi sau 30 ngày. Kháng thể IgA cũng được phát hiện trong nước bọt,

dịch mũi họng. Kháng thể IgG xuất hiện từ ngày thứ 12 - 15 và đạt đỉnh trong khoảng từ 21 - 28 ngày sau tiêm vắc xin. Trong khi kháng thể IgA và IgM xuất hiện thoáng qua thì kháng thể IgG tồn tại nhiều năm nhưng nồng độ kháng thể kháng thể giảm dần theo thời gian tương tự như miễn dịch tự nhiên những vẫn đủ bảo vệ. Tuy vậy, nồng độ kháng thể kháng thể IgG kháng sởi sau tiêm thấp hơn so với sau khi mắc bệnh [113].

- ***Tình trạng tồn lưu kháng thể dịch thể***

Kháng thể dịch thể có thể tồn tại từ 26 đến 33 năm khi nhiễm vi rút sởi tự nhiên và có khả năng bảo vệ lâu dài. Các yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng miễn dịch sau tiêm chủng được kể đến như: đáp ứng miễn dịch sau tiêm mũi thứ nhất, tuổi tiêm vắc xin, tình trạng miễn dịch và mắc các bệnh nhiễm trùng. Trong đó đáp ứng miễn dịch dịch thể sau tiêm mũi thứ nhất phụ thuộc vào tình trạng tồn lưu kháng thể mẹ truyền ở trẻ, đặc điểm miễn dịch của từng cá thể [128]. Tuổi tiêm vắc xin được coi là yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến tình trạng đáp ứng miễn dịch sau tiêm chủng. Trẻ lớn có đáp ứng miễn dịch mạnh hơn trẻ nhỏ. Một số nghiên cứu cho thấy những trẻ không có đáp ứng miễn dịch sau lần tiêm chủng mũi 1 sẽ có (97%) đáp ứng miễn dịch ở lần tiêm chủng thứ 2. Mặc dù lượng kháng thể tạo ra sau khi tiêm chủng giảm dần theo thời gian và có thể tới mức không phát hiện được, nhưng trí nhớ miễn dịch vẫn tồn tại và khi phơi nhiễm với vi rút sởi thì hầu hết những người đã được tiêm vắc xin đều tạo được miễn dịch bảo vệ [39], [68].

Tỉ lệ trẻ có nồng độ kháng thể đủ bảo vệ đạt 85% nếu tiêm mũi 1 vắc xin sởi vào lúc 9 tháng tuổi. Tỉ lệ này đạt từ 90 - 95% nếu tiêm cho trẻ từ 12 tháng tuổi trở lên. Như vậy vẫn còn 5 - 15% số trẻ đã tiêm mũi thứ nhất chưa đủ kháng thể phòng bệnh [103], [134]. Tiêm chủng vắc xin trước 6 tháng tuổi thường không mang lại hiệu quả cao vì kháng thể do mẹ truyền sẽ trung hòa hết kháng nguyên có trong vắc xin. Tỉ lệ trẻ từ 6 - 8 tháng tuổi được bảo vệ sau mũi tiêm

thứ nhất khoảng 65%. Ngoài ra, tình trạng mắc một số bệnh nhiễm trùng có thể tác động tới quá trình sinh kháng thể sợi [131], [134].

1.2.1.3. Những yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng miễn dịch khi tiêm chủng

- ***Lựa tuổi tiêm chủng***

Tuổi của trẻ lúc được tiêm chủng đóng vai trò quan trọng trong việc tạo đáp ứng miễn dịch sau khi tiêm vắc xin sợi, trẻ lớn có đáp ứng miễn dịch tốt hơn trẻ nhỏ. Xác định lựa tuổi tiêm chủng phù hợp nhất cần dựa vào tỉ lệ chuyển đổi huyết thanh theo tuổi sau khi tiêm chủng và tuổi nhiễm sợi trung bình. Ở những vùng có vi rút sợi lan truyền ở mức cao thì lựa tuổi mắc bệnh trung bình thường thấp và chiến lược tiêm chủng tốt nhất là tiêm cho trẻ sớm nhất có thể (thường vào lúc 9 tháng tuổi). Ngược lại, ở những nơi mà sự lưu hành của vi rút sợi ở mức thấp thì có thể tiêm chủng thường xuyên khi trẻ được 12 tháng tuổi hoặc muộn hơn. Đáp ứng kháng thể với vi rút sợi tăng dần theo tuổi tới khi trẻ được khoảng 15 tháng tuổi, liên quan đến sự tồn tại của kháng thể thụ động từ mẹ và chưa hoàn thiện của hệ miễn dịch.

Các vụ dịch sợi xảy ra gần đây gặp nhiều ở trẻ trước 9 tháng tuổi, đây là thời điểm trẻ chưa được tiêm vắc xin. Tuy nhiên lựa tuổi này cần được cân nhắc xem xét trên cơ sở cân nhắc giữa nguy cơ liều vắc xin đầu tiên tạo đáp ứng miễn dịch thấp với nguy cơ trẻ mắc bệnh sợi [134].

- ***Kháng thể thụ động nhận từ mẹ***

Trẻ nhỏ được bảo vệ trong vài tháng đầu đời bằng kháng thể IgG nhận được từ mẹ. Kháng thể này được truyền từ mẹ sang con qua nhau thai từ khi thai nhi được 28 tuần tuổi cho tới khi trẻ ra đời. 3 yếu tố ảnh hưởng tới lượng kháng thể và thời gian bảo vệ cho trẻ là lượng kháng thể của mẹ, khả năng truyền kháng thể qua nhau thai và đáp ứng miễn dịch của cơ thể trẻ [134]. Nói chung, đa số trẻ từ 6 - 9 tháng tuổi không còn kháng thể thụ động nhận được từ

mẹ. Thời gian để lượng kháng thể giảm đi 1 nửa dao động trong khoảng từ 40 - 61 ngày. [134].

- ***Sự trưởng thành của hệ miễn dịch***

Những trẻ nhỏ 6 tháng tuổi hoặc ít hơn, không có đáp ứng kháng thể trung hòa ở mức cao khi được tiêm vắc xin sởi sống giảm độc lực dù không có kháng thể từ mẹ truyền sang. Trẻ sơ sinh có đáp ứng miễn dịch kém với rất nhiều loại kháng nguyên. Đáp ứng kháng thể IgG của trẻ sơ sinh thấp hơn ở người lớn và ái lực kháng thể kém, điều này có thể do tương tác yếu giữa tế bào lympho T và tế bào bộc lộ kháng nguyên [134].

- ***Nhiễm HIV-1 và các tình trạng suy giảm miễn dịch khác***

Đáp ứng kháng thể đối với vắc xin sởi có thể suy giảm ở những trẻ nhiễm HIV-1. Những kết quả tương tự cũng được ghi nhận qua các nghiên cứu được tiến hành tại Cộng hòa Congo, Malawi và Zambia [134].

- ***Nhiễm khuẩn cấp tính đồng thời***

Mặc dù hiếm gặp, nhưng nhiễm khuẩn cấp tính đồng thời cũng có thể ảnh hưởng đến đáp ứng kháng thể khi tiêm chủng, nhưng các trường hợp mắc bệnh nhẹ không phải là chống chỉ định đối với tiêm vắc xin sởi.

- ***Tình trạng dinh dưỡng***

Hầu hết các nghiên cứu đều cho thấy tỉ lệ chuyển đổi huyết thanh sau tiêm chủng vắc xin sởi ở trẻ suy dinh dưỡng ngang bằng với đáp ứng miễn dịch ở trẻ bình thường, trừ 1 nghiên cứu ở Uganda cho rằng tình trạng suy dinh dưỡng tác động tới việc làm giảm lượng kháng thể kháng vi rút sởi. Cũng trên cơ sở các nghiên cứu lâm sàng, WHO đưa ra chính sách cho trẻ uống vitamin A cùng với tiêm vắc xin sởi để làm tăng tỉ lệ chuyển đổi huyết thanh sau khi tiêm vắc xin.

- ***Đặc tính di truyền của cá thể***

Đặc tính di truyền của cá thể cũng tác động đến khả năng chuyển đổi huyết thanh, đáp ứng kháng thể và đáp ứng miễn dịch tế bào sau khi tiêm vắc xin sởi. Tuy nhiên hầu hết mọi người đều có đáp ứng miễn dịch bảo vệ sau khi tiêm 2 liều vắc xin sởi, không kể đến nền tảng di truyền [134].

- ***Giới tính***

Một số nghiên cứu gợi ra vấn đề về sự khác biệt giữa nam và nữ về tính sinh miễn dịch và phản ứng sau tiêm vắc xin sởi, trong đó nêu ra mức kháng thể sau tiêm chủng và phản ứng sốt, phát ban gặp nhiều hơn ở giới nữ. Tuy nhiên hầu hết các nghiên cứu đều không ghi nhận sự khác biệt về tỉ lệ chuyển đổi huyết thanh giữa nam và nữ khi được tiêm vắc xin sởi hàm lượng chuẩn.

1.2.2. Tình trạng kháng thể sởi và đáp ứng miễn dịch sau tiêm vắc xin sởi

1.2.2.1. Tình trạng kháng thể sởi trên thế giới và ở Việt Nam

- ***Kháng thể sởi ở nhóm phụ nữ mang thai và trẻ sơ sinh***

Kết quả các nghiên cứu cho thấy có một tỉ lệ nhất định phụ nữ có thai và trẻ sinh ra không có kháng thể kháng sởi hoặc có nhưng ở mức thấp không đủ bảo vệ trẻ phòng bệnh sởi. Các nghiên cứu cũng chỉ ra một số yếu tố ảnh hưởng đến việc truyền kháng thể IgG sởi từ mẹ sang con như tiền sử mắc sởi hoặc tiêm vắc xin ở mẹ, tuổi thai và cân nặng khi sinh. Nghiên cứu của Shmit'ko A.D. và cộng sự tại Nga về tình trạng kháng thể IgG kháng sởi ở máu cuống rốn của trẻ sơ sinh cho thấy 79,9% trẻ sinh ra ở khu vực Moscow và 81,3% trẻ sinh ra ở Rostov-on-Don kết quả xét nghiệm kháng thể IgG kháng sởi trong huyết thanh dương tính. Nồng độ trung bình kháng thể IgG kháng sởi trong máu cuống rốn của trẻ sơ sinh tại Moscow và Rostov-on-Don lần lượt là $1,74 \pm 0,13$ IU/ml và $1,51 \pm 0,09$ IU/ml. Kết quả nghiên cứu cũng chỉ ra nhóm bà mẹ từ 26 - 35 tuổi có nồng độ kháng thể đủ bảo vệ chiếm thấp nhất (75%), theo sau là nhóm bà mẹ từ 16 - 25 tuổi (83,6%) và nhóm bà mẹ từ 36 - 43 tuổi (88,2%) [110].

Nghiên cứu tại Tây Ban Nha do Plans P. và cộng sự thực hiện về tỉ lệ tồn lưu kháng thể IgG kháng sởi ở trẻ mới sinh và phụ nữ mang thai từ năm 2003 đến 2013 cho thấy 90% trẻ sinh ra có kết quả huyết thanh dương tính trong khi đó tỉ lệ này ở phụ nữ mang thai là 89% [121].

Tác giả Bodilis H. và cộng sự tiến hành nghiên cứu trên 826 phụ nữ mang thai ở TP. Paris năm 2013 để xác định các yếu tố liên quan đến tình trạng tồn lưu kháng thể IgG kháng sởi. Kết quả cho thấy còn 10,41% phụ nữ mang thai có kết quả huyết thanh âm tính, không đủ kháng thể bảo vệ phòng sởi. Nhóm phụ nữ mang thai có điều kiện kinh tế xã hội cao hơn có tỉ lệ bảo vệ thấp hơn [99].

Nghiên cứu của Fitter và cộng sự trên 740 phụ nữ có thai ở Haiti năm 2012 cho kết quả là 96,8% được bảo vệ phòng sởi. Tỉ lệ có kháng thể kháng sởi thay đổi theo nhóm tuổi, tăng từ 88,6% ở nhóm 15 - 19 tuổi lên 98,4% ở nhóm 30 - 39 tuổi. Không có sự khác biệt về tỉ lệ bảo vệ giữa phụ nữ mang thai vùng thành thị và nông thôn [105].

Nghiên cứu của Honarvar B và cộng sự trên 175 phụ nữ có thai ở Iran cho thấy 143 (81,7%) phụ nữ mang thai có kháng thể phòng sởi bảo vệ phòng sởi. Nồng độ trung bình nhân nồng độ kháng thể kháng thể IgG kháng sởi ở phụ nữ mang thai là 13,8 IU/mL (CI 95%, 13-14,5 IU/mL) [107].

- ***Tình trạng kháng thể sởi ở nhóm trẻ dưới 1 tuổi***

Nghiên cứu của tác giả Ke Han và cộng sự về đặc điểm dịch tễ và huyết thanh bệnh Sởi ở tỉnh Quảng Đông, Trung Quốc năm 2005 - 2014 cho thấy trong số 8.224 ca sởi thì số ca mắc ở trẻ dưới 1 tuổi chiếm 33,5%. Phân tích tồn lưu kháng thể IgG kháng sởi ở 315 cặp mẹ - con kết quả cho thấy 86,0% phụ nữ mang thai và 82,5% trẻ sinh ra có kết quả xét nghiệm huyết thanh dương tính [112].

Tác giả Jenks P. J. tiến hành nghiên cứu trên 3 nhóm trẻ dưới 1 tuổi tại Anh gồm 18 trẻ sinh ra từ mẹ đã từng tiêm vắc xin sởi, 34 trẻ sinh ra từ mẹ mắc sởi chưa tiêm vắc xin sởi và 41 trẻ sơ sinh được sinh ra ở các thời điểm khác nhau của thai kỳ. Kết quả nghiên cứu cho thấy: Tỷ lệ trẻ sinh ra từ mẹ đã tiêm vắc xin có nồng độ kháng thể kháng sởi thấp hơn và giảm nhanh hơn nhóm trẻ sinh ra từ mẹ đã từng bị mắc sởi [109].

Nghiên cứu của Hayley A. Gans tại Mỹ cho thấy tỷ lệ trẻ 6, 9, 12 tháng tuổi có tồn lưu kháng thể kháng sởi lần lượt là 52%, 35% và 0% [25].

Nghiên cứu khảo sát tồn lưu kháng thể IgG với sởi của 50 cặp mẹ con đối với trẻ dưới 9 tháng tuổi tại Bangladesh cho kết quả 92% bà mẹ kết quả kháng thể IgG kháng sởi trong huyết thanh dương tính. Trong số đó 31 cặp mẹ - con (62%) có huyết thanh dương tính, 3 cặp mẹ - con (6%) có kết quả huyết thanh âm tính, 15 bà mẹ huyết thanh dương tính nhưng con âm tính (30%) và 1 bà mẹ có huyết thanh âm tính trong khi con có huyết thanh dương tính (2%). Sự phân bố các mức độ truyền kháng thể thụ động từ mẹ sang con liên tục giảm dần theo độ tuổi. Tỷ lệ huyết thanh dương tính ở nhóm trẻ sơ sinh đến 3 tháng tuổi là 94,1%, trong khi tỷ lệ này khi trẻ ở độ tuổi sơ sinh đến 6 tháng là 70,6%, và chỉ đạt 25% ở khi trẻ ở độ tuổi từ sơ sinh đến 9 tháng tuổi. Tỷ lệ huyết thanh dương tính giảm dần từ khi trẻ được 5 tháng tuổi. Nghiên cứu này cũng chỉ ra rằng không có sự khác biệt về nồng độ kháng thể IgG sởi từ mẹ sang con ở trẻ sinh non, trẻ đẻ thấp cân và giới tính của trẻ [102]. Tuy nhiên, nghiên cứu của Okoko và cộng sự tại Gambia lại cho thấy sự khác biệt đáng kể về nồng độ kháng thể IgG sởi giữa trẻ đẻ non với trẻ đẻ bình thường và giữa trẻ đẻ thấp cân với trẻ đẻ đủ cân [108]. Tương tự, một nghiên cứu ở Sri Lanka cũng cho kết quả tương tự với nghiên cứu trên của Okoko. Nghiên cứu này cũng chỉ ra một số yếu tố của mẹ như tuổi, cân nặng, chiều cao và số con không ảnh hưởng tới việc truyền kháng thể IgG sởi từ mẹ sang con [129].

Nghiên cứu của Sultana R. tại Bangladesh cho thấy 50% trẻ từ 1 - 3 tháng tuổi có kháng thể bảo vệ phòng sởi và không có trẻ nào trong nhóm trẻ 4 - 9 tháng tuổi có kháng thể đủ phòng bệnh [91].

Tại Việt Nam: Dự án Tiêm chủng mở rộng quốc gia năm 2016 đã tiến hành nghiên cứu tại huyện Đông Anh, Hà Nội 272 phụ nữ mang thai kết quả xét nghiệm chỉ 71,7% (196 phụ nữ mang thai) có kháng thể đủ bảo vệ phòng bệnh sởi. Tiếp tục tiến hành nghiên cứu 196 cặp mẹ con kết quả cho thấy có 147/196 trẻ sinh ra được bảo vệ khỏi sởi chiếm 75%. Những trẻ sinh ra từ các bà mẹ ≥ 30 tuổi được bảo vệ phòng sởi cao nhất (90,5%) và thấp nhất là nhóm trẻ sinh ra từ các bà mẹ 18 - 19 tuổi (53,8%) [25].

1.2.2.2. Đáp ứng miễn dịch sau tiêm vắc xin sởi ở trẻ em trên thế giới và ở Việt Nam

- ***Đáp ứng miễn dịch sau tiêm vắc xin sởi ở trẻ em trên thế giới***

Nghiên cứu của tác giả Milagritos D. Tapia tại Mali trên 149 trẻ 2 - 10 tháng tuổi cho thấy ở nhóm trẻ 2 tháng tuổi 95% có kháng thể kháng sởi được phát hiện nhưng chỉ 35% có nồng độ kháng thể đủ bảo vệ [92]. Tỷ lệ tương ứng ở nhóm trẻ 4 tháng là 90% và 15%, và ở nhóm trẻ 6 tháng tuổi tỷ lệ trẻ có kháng thể kháng sởi đạt 36,7% và không có trẻ nào có nồng độ kháng thể đủ bảo vệ. Phân tích ở nhóm trẻ 9 - 10 tháng tuổi trước khi tiêm vắc xin sởi, 50% trẻ phát hiện kháng thể và khoảng 16% có đủ kháng thể bảo vệ. Sau tiêm vắc xin ở nhóm trẻ 9 - 10 tháng, 100% số trẻ này được bảo vệ phòng bệnh sởi [92].

Nghiên cứu thực hiện trên 394 trẻ từ 0 đến 10 tuổi tại nước Cộng hòa Trung Phi từ tháng 6 - 12/2008. Trong đó có 133 trẻ từ 0 - 8 tháng tuổi được lấy mẫu huyết thanh xét nghiệm IgG kháng sởi, có 13 trẻ (9,8%) có kháng thể IgG với sởi. Kháng thể IgG với sởi chỉ tìm thấy ở trẻ sơ sinh và trẻ 1 - 2 tháng tuổi. Không tìm thấy IgG với sởi ở trẻ 3 - 8 tháng tuổi. Trong nhóm trẻ này có 3 trẻ có tiền sử tiêm chủng vắc xin sởi, không phát hiện kháng thể IgG với sởi [65].

Nghiên cứu của Babaniyi O. A. tỉ lệ có kháng thể kháng sởi ở trẻ em Nigeria từ 1 - 9 tháng tuổi: 32% trẻ 1 - 9 tháng tuổi có kháng thể kháng sởi. Nhóm có tỉ lệ cao nhất là trẻ 4 - 7 tuần tuổi (91%). Tỉ lệ này giảm nhanh chóng ở nhóm trẻ lớn hơn, 29% ở trẻ 4 tháng tuổi, 7% ở trẻ 7 - 8 tháng tuổi [93].

Nghiên cứu của Candice E. Johnson & cs. cho kết quả tỉ lệ trẻ dưới 6 - 8 tháng tuổi có huyết thanh dương tính sau tiêm vắc xin đạt 74% [61]. Theo nghiên cứu Garly M.L., Bale C. trên 406 trẻ em tại Guinea-Bissau, tỉ lệ này ở nhóm trẻ 5 - 6 tháng tuổi tiêm vắc xin sởi là 78,3% và trẻ 8 - 9 tháng tuổi đạt 97,1% [88].

Hầu hết các nghiên cứu cũng cho thấy tỉ lệ đáp ứng miễn dịch và nồng độ kháng thể kháng thể ở trẻ tiêm sớm vắc xin sởi thường thấp hơn so với trẻ tiêm vắc xin sởi khi 9 - 12 tháng tuổi. Do vậy, lịch tiêm sớm vắc xin sởi cho trẻ thường được áp dụng khi nguy cơ mắc bệnh và tử vong do sởi cao như trong thời gian vụ dịch, đi vào vùng dịch hoặc lưu hành bệnh.

Mặc dù tỉ lệ đáp ứng miễn dịch ở trẻ trước độ tuổi tiêm chủng thấp hơn ở trẻ lớn song lịch tiêm này có hiệu quả giảm tỉ lệ mắc và tử vong do sởi. Nghiên cứu của Peter Aaby và cs. trên trẻ từ 4,5 - 36 tháng cho thấy những trẻ tiêm 2 mũi vắc xin sởi lúc 4,5 và 9 tháng tuổi có tỉ lệ tử vong chỉ bằng 0,74 lần so với nhóm trẻ tiêm 1 mũi vắc xin lúc 9 tháng tuổi [85].

- ***Đáp ứng miễn dịch sau tiêm vắc xin sởi ở trẻ em Việt Nam***

Theo nghiên cứu của tác giả Đặng Thị Thanh Huyền về đáp ứng miễn dịch sau tiêm vắc xin sởi mũi hai ở trẻ 18 tháng tuổi tại huyện Kim Bôi tỉnh Hòa Bình, trong số 160 mẫu huyết thanh nền của trẻ đã tiêm vắc xin chỉ có 120 mẫu có nồng độ kháng thể kháng thể IgG kháng sởi đủ bảo vệ (có kháng thể đủ bảo vệ), chiếm 75%. Số mẫu còn lại có kháng thể IgG kháng sởi nhưng dưới ngưỡng bảo vệ chiếm 25% (40 mẫu). Không ghi nhận trường hợp không có kháng thể

IgG kháng sởi (0 mIU/ml). Tiến hành tiêm vắc xin đối với nhóm trẻ này, sau 01 tháng xét nghiệm cho thấy 100% số trẻ có kháng thể đủ bảo vệ [19].

Nghiên cứu đáp ứng miễn dịch sau tiêm vắc xin sởi ở trẻ 9 - 11 tháng tuổi của tác giả Hoàng Thị Liên ở Hải Phòng năm 2004: 94 trẻ được lấy mẫu máu trước tiêm, sau tiêm 3 tuần, sau tiêm 6 tháng. Kết quả cho thấy có 74,5% trẻ không còn kháng thể mẹ, 25,5% còn kháng thể mẹ nhưng nồng độ kháng thể kháng thể ở mức thấp (1:10) [27].

Nghiên cứu đáp ứng kháng thể sau tiêm mũi thứ nhất vắc xin sởi chủng AIK-C sản xuất tại Việt Nam: 154 trẻ được tiêm vắc xin Polyvac I, 118 trẻ tiêm vắc xin Polyvac II và 128 trẻ tiêm vắc xin đối chứng (Rouvac) lấy mẫu trước và sau tiêm vắc xin, sử dụng kỹ thuật ELISA. Tất cả trẻ có huyết thanh âm tính trước tiêm. Sau tiêm tỉ lệ mẫu chuyển đổi huyết thanh (>4 lần) của các vắc xin Polyvac I, Polyvac II và Rouvac lần lượt là 100%, 100% và 94,7%. Tỉ lệ mẫu huyết thanh dương tính (>8 lần) của các vắc xin Polyvac I, Polyvac II và Rouvac lần lượt là 94%, 98,3% và 94,7%. Tuy nhiên, nồng độ kháng thể kháng thể trung bình của vắc xin Rouvac cao hơn của vắc xin Polyvac I và Polyvac II (lần lượt là 4,7,5,3 và 5,7) [9].

1.2.3. Các phương pháp chẩn đoán phòng thí nghiệm vi rút Sởi

Các kỹ thuật xét nghiệm chẩn đoán mới mắc sởi hiện nay bao gồm kỹ thuật huyết thanh học phát hiện kháng thể đặc hiệu, kỹ thuật sinh học phân tử (RT-PCR, realtime RT-PCR, RT-LAMP) phát hiện vật liệu di truyền và kỹ thuật phân lập vi rút.

* Kỹ thuật phát hiện kháng thể IgM đặc hiệu kháng vi rút sởi: Với mục đích phát hiện kháng thể IgM đặc hiệu kháng sởi để chẩn đoán tình trạng mới nhiễm sởi gần đây, mẫu bệnh phẩm phải lấy trong vòng 28 ngày sau khi khởi phát. Hiện nay, kỹ thuật được sử dụng rộng rãi nhất là kỹ thuật ELISA (kỹ thuật miễn dịch gắn enzyme), ECLIA (kỹ thuật điện hoá phát quang miễn dịch). Hiện

nay các bộ sinh phẩm ELISA phát hiện IgM kháng sởi đều phát triển dựa trên hai nguyên lý là gián tiếp và tóm bắt kháng thể. Với kỹ thuật ECLIA, các bộ sinh phẩm thường được thiết kế đi kèm với máy điện hoá phát quang thành một hệ thống máy đóng.

* Kỹ thuật sinh học phân tử phát hiện vật liệu di truyền của vi rút sởi: Vai trò quan trọng của kỹ thuật RT-PCR/realtime RT-PCR phát hiện vi rút rubella là nhằm xác định đặc điểm dịch tễ sinh học phân tử của vi rút sởi. Nếu sử dụng kỹ thuật RT-PCR/realtime RT-PCR để chẩn đoán xác định ca bệnh, cần lưu ý rằng nếu kết quả xét nghiệm là âm tính, không đủ điều kiện để loại trừ ca bệnh sởi.

* Phân lập vi rút: Kỹ thuật phân lập vi rút sởi trên dòng tế bào ít khi được sử dụng trong chẩn đoán ca bệnh mà đóng vai trò quan trọng hơn trong giám sát dịch tễ sinh học phân tử. Dòng tế bào thường sử dụng để phân lập vi rút là tế bào Vero/SLAM.

Các kỹ thuật xét nghiệm sử dụng trong giám sát huyết thanh học sởi:

Với mục đích phát hiện kháng thể IgG hoặc kháng thể trung hoà để đánh giá tồn lưu kháng thể quần thể, đánh giá kháng thể có bảo vệ từng cá nhân có đủ thì mẫu bệnh phẩm vẫn là mẫu huyết thanh hoặc mẫu máu toàn phần lấy mẫu tại bất kỳ thời điểm nào thực hiện đánh giá. Nếu để đánh giá hiệu quả sau khi tiêm vắc xin thì mỗi đối tượng nghiên cứu thường được lấy hai mẫu máu cách nhau ít nhất 14 ngày để xác định khả năng chuyển đổi kháng thể: từ không có kháng thể sang có kháng thể hoặc hiệu giá kháng thể mẫu sau tăng gấp 4 lần so với mẫu trước.

* Kỹ thuật huyết thanh học phát hiện kháng thể IgG đặc hiệu kháng vi rút sởi cũng bao gồm kỹ thuật ELISA và kỹ thuật ECLIA tương tự như các kỹ thuật phát hiện kháng thể IgM đặc hiệu. Ưu điểm của các kỹ thuật này là có thể định lượng được trực tiếp nồng độ kháng thể IgG có trong mẫu bệnh phẩm [75]. Các

kỹ thuật khác như kỹ thuật HI phát hiện kháng thể ngăn ngưng kết hồng cầu; kỹ thuật kết hợp bổ thể hiện nay rất ít được sử dụng trong các phòng thí nghiệm do sự phức tạp và tốn kém của kỹ thuật [130].

Kỹ thuật trung hòa giảm đám hoại tử: Vi rút sợi gây hiện tượng hủy hoại tế bào (CPE) khi được phân lập trên tế bào Vero/SLAM. Tùy theo hiệu giá kháng thể trung hòa có trong mẫu huyết thanh, khi ủ vi rút với mẫu kiểm tra, kháng thể này sẽ trung hòa vi rút làm giảm hoặc mất khả năng gây hoại tử tế bào khi gây nhiễm trên tế bào Vero/SLAM. Sau khi gây nhiễm, tế bào sẽ được phủ carboxymethyl cellulose để tạo đám hoại tử (plaques), ngăn không cho vi rút nhiễm lan tràn sang các đám tế bào khác. Hiệu giá kháng thể trung hòa PRNT50 là độ pha loãng thấp nhất làm giảm 50% số lượng đám hoại tử so với chủng vi rút thử thách không ủ với kháng thể [77].

1.3. Tổng quan các loại vắc xin sợi và lịch tiêm chủng trên thế giới và tại Việt Nam

1.3.1. Trên thế giới

Vắc xin hiện sử dụng trên thế giới là vắc xin sống giảm độc lực đã được phát triển từ năm 1965. Phần lớn được sản xuất từ chủng Edmonston A hoặc B. Từ chủng gốc, các chủng vắc xin khác đã được tạo thành như Schwartz, Moraten, Edmonston-Zagreb, Connaught. Một số chủng vắc xin cũng được tạo ra từ vi rút hoang dại lưu hành địa phương như Leningrad-16, Shanghai-191, CAM-70, AIK-C. Về cơ bản, các vắc xin sợi sống giảm độc lực đều có khả năng bảo vệ cao tương đương với tỉ lệ sau lây nhiễm vi rút sợi. Vắc xin sợi được bào chế dưới dạng vắc xin đơn hoặc phối hợp với vắc xin rubella (MR), vắc xin quai bị và rubella (MMR), vắc xin quai bị, rubella và thủy đậu (MMRV). Vắc xin dạng phối hợp được chứng minh là an toàn và hiệu quả, không làm giảm hiệu lực sinh miễn dịch của thành phần vắc xin sợi [102],[119]. Đa số các vắc xin sợi đơn hoặc dạng phối hợp hiện nay đều sử dụng liều lượng

0,5 ml, được chỉ định tiêm dưới da. Vắc xin được đóng gói dưới dạng đông khô đi kèm với dung môi. Trước khi sử dụng để tiêm, vắc xin cần được pha hồi chỉnh với dung môi của cùng nhà sản xuất. Vắc xin khá ổn định ở dạng đông khô. Tuy nhiên, vắc xin bị mất hiệu lực nhanh sau 6 giờ pha hồi chỉnh. Do vậy vắc xin sởi cần được bảo quản lạnh và tránh ánh sáng mặt trời. Những lọ vắc xin đã pha hồi chỉnh cần được hủy bỏ cuối buổi tiêm chủng [74], [102], [128].

Các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng vắc xin sởi trên thế giới

Thử nghiệm lâm sàng tại Uzbekistan:

Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng chủng vắc xin sởi chủng AIK-C, Edmonston-Zagreb, Leningrad-16 và Schwartz được thực hiện trên 1.202 trẻ 6 tháng tuổi và 1.250 trẻ 9 tháng tuổi tại Tashkent, Uzbekistan. Kết quả cho thấy: không có phản ứng nặng trong vòng 6 tuần sau khi tiêm vắc xin, tỉ lệ phản ứng sau tiêm như sốt, phát ban, viêm kết mạc, viêm họng thấp (6 - 14%) đối với tất cả các chủng vắc xin và ở mức độ nhẹ. Không có trường hợp tử vong xảy ra trong quần thể nghiên cứu 1 năm sau khi tiêm chủng. Trẻ 9 tháng tuổi, tỉ lệ chuyển đổi huyết thanh cao đối với tất cả chủng vi rút sởi (91 - 98%). Trẻ 6 tháng tuổi, vắc xin sởi chủng vắc xin sởi AIK-C có tỉ lệ chuyển đổi huyết thanh mức độ tiêu chuẩn và trung bình là cao nhất (83% và 84%), chủng Schwartz thấp hơn, tỉ lệ chuyển đổi huyết thanh chỉ đạt 66 - 76%.

Thử nghiệm lâm sàng vắc xin sởi chủng AIK-C do Viện Kitasato tiến hành:

Năm 1974, Hiệp hội nghiên cứu vắc xin sởi Nhật Bản đã thử nghiệm lâm sàng vắc xin này trên người. Kết quả đáp ứng miễn dịch đạt trên 98% và không có phản ứng phụ nghiêm trọng.

Bảng 1.1: Kết quả thử nghiệm lâm sàng do Kitasato tiến hành

Vắc xin thử nghiệm		AIK-C (TV-6) (n=230)	AIK-C (TV-7) (n=349)
Sốt	Tỉ lệ $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$	20,4%	14,3%
	Tỉ lệ $\geq 39^{\circ}\text{C}$	3 %	1,4%
	Trung bình	38.3 $^{\circ}\text{C}$	38,1 $^{\circ}\text{C}$
	Thời gian xuất hiện sốt sau khi tiêm	8,5 ngày	8,9 ngày
	Thời gian sốt kéo dài	1,7 ngày	1,7 ngày
Đáp ứng miễn dịch			
HI	Tỉ lệ %	100%	100%
	Nồng độ kháng thể (2^n)	5,7	5,6
NT	Tỉ lệ %	100%	100%
	Nồng độ kháng thể (2^n)	6,5	Không thực hiện

Nhằm nghiên cứu một loại vắc xin AIK-C có tính ổn định cao với nhiệt độ, Viện Kitasato đã thay đổi thành phần chất bảo quản của vắc xin, và tiến hành thử nghiệm lâm sàng tại Liên Xô năm 1989 và Ghana 1994. Nghiên cứu được tiến hành so sánh với vắc xin sởi chủng Schwartz, chủng Edmonston-Zagreb và chủng Leningrad-16. Kết quả cho thấy vắc xin chủng AIK-C cho kết quả đáp ứng miễn dịch cao hơn các chủng khác, đặc biệt ở trẻ dưới 6 tháng tuổi. Và tỉ lệ phản ứng phụ không có sự khác biệt với các chủng khác và đặc biệt là không có phản ứng nghiêm trọng [1]. Theo số liệu giám sát tính an toàn của vắc xin sởi chủng AIK-C sau tiêm trong 10 năm (1994 - 2004), tỉ lệ đạt kháng thể bảo vệ sau tiêm vắc xin từ 98 - 100% và không có phản ứng phụ nghiêm trọng. Các phản ứng phụ thường nhẹ, không có trường hợp nào xuất hiện giảm tiểu cầu [2].

Bảng 1.2: So sánh tính an toàn và đáp ứng miễn dịch của 3 loại vắc xin

Vắc xin	AIK-C	Schwartz	CAM-70
Phản ứng phụ			
Số trẻ nghiên cứu	3.304	1.666	798
Sốt $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ (%)	17,7	46,6	51,4
Sốt $\geq 39^{\circ}\text{C}$ (%)	3,3	13,6	15,2
Phát ban (%)	18,6	20,9	21,4
Đáp ứng miễn dịch			
Số trẻ nghiên cứu	404	192	112
Dương tính(%)	99,5	96,9	94,6
Nồng độ kháng thể (2^n)	5,8	6	5,4
Tỉ lệ tai biến thần kinh/1 triệu liều tiêm	0*	3,7	2,9

* Số liệu theo dõi với trên 15 triệu liều vắc xin được sử dụng kể từ năm 1978

AIK-C hiện nay được coi là chủng an toàn nhất trong các chủng sản xuất vắc xin sởi. Rất nhiều nghiên cứu cho thấy vắc xin sởi sản xuất từ chủng AIK-C tạo được đáp ứng miễn dịch cao và đáng chú ý hơn, rất an toàn [3], nó đặc biệt hữu hiệu trên trẻ đẻ non để có thể bảo vệ trẻ khỏi mắc sởi khi đang có dịch [4]. Nghiên cứu của V. M. Bolotovski và cộng sự cho thấy vắc xin sởi sản xuất từ chủng AIK-C cho đáp ứng miễn dịch ở trẻ 6 tháng tuổi (trẻ còn đáp ứng miễn dịch từ mẹ) tốt hơn vắc xin sản xuất từ ba chủng Schwarz và Edmonston-Zagreb và Leningrad-16. Kết luận của nghiên cứu này cũng giống như nghiên cứu của Nkrumah khi cho rằng vắc xin sản xuất từ chủng AIK-C thích hợp cho việc tiêm phòng sớm ở trẻ dưới 9 tháng tuổi, do đó có thể áp dụng tiêm phòng rộng rãi cho trẻ ở những vùng đang có dịch sởi xảy ra [5]. Như vậy, vắc xin sởi sản xuất từ chủng AIK-C thích hợp cho Việt Nam để tránh được hiện tượng nhiều

trẻ em mắc sởi thậm chí tử vong do sởi ngay từ lúc chưa đến tuổi tiêm vắc xin giống như dịch sởi đã xảy ra ở Việt Nam trong năm 2014. Các nghiên cứu đặc điểm dịch tễ học bệnh sởi tại Việt Nam năm 2014 đều cho thấy tỉ lệ mắc sởi ở trẻ dưới 9 tháng khá cao: Cả nước 13,2% [6], Hà Nội 24,6% [7], Hà Nam 30% [8].

1.3.2. Tại Việt Nam

1.3.2.1. Thử nghiệm lâm sàng vắc xin Sởi-Rubella của hãng SII

Đánh giá tính an toàn của vắc xin Sởi-Rubella (MR) của hãng Serum Institute of India Ltd năm 2014 trên 316 đối tượng từ 1 - 14 tuổi, kết quả như sau:

- Sau tiêm 30 phút: các phản ứng tại chỗ như sưng, nóng, đỏ, đau tại chỗ tiêm có xuất hiện nhưng với tỉ lệ nhỏ 5% ở nhóm ≤ 5 tuổi, $\leq 3.4\%$ ở nhóm >5 tuổi. Các phản ứng toàn thân như sốt, quấy khóc, phát ban, ngứa cũng xuất hiện dưới 3% trên ở nhóm ≤ 5 tuổi, riêng nhóm 5 - 14 tuổi chỉ xuất hiện phản ứng sốt (5.7%).
- Sau 30 phút đến 7 ngày: Tỉ lệ có phản ứng sau tiêm chủng (PUSTC) từng được mô tả và chưa từng được mô tả là 9,2%. Tỉ lệ PUSTC tại chỗ là 4,8% và tỉ lệ có PUSTC toàn thân là 4,8%.
- Sau 1 - 14 ngày: phản ứng tại chỗ: Chỉ ghi nhận được 01 trường hợp. Phản ứng toàn thân: Tỉ lệ sốt, phát ban, đau họng xuất hiện ở cả 2 nhóm, và cao hơn ở nhóm 5 tuổi. Ở nhóm trẻ ≤ 5 tuổi xuất hiện dấu hiệu bứt rứt, quấy khóc, biếng ăn, buồn ngủ ($<5\%$). Ở nhóm trẻ > 5 tuổi, xuất hiện phản ứng đau đầu, đau cơ khớp, mệt mỏi, khó chịu ($< 1,1\%$). Không có trường hợp nào khó thở.

1.3.2.2. Thử nghiệm lâm sàng vắc xin MVVAC của hãng Polyvac

Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng giai đoạn I năm 2009 cho 30 người lớn, khỏe mạnh, tuổi từ 18 - 43 tuổi: đánh giá về tính an toàn

- Phản ứng tại chỗ: Không có trường hợp nào phát hiện dấu hiệu đỏ, sưng tấy hoặc cục cứng áp xe vô khuẩn, hữu khuẩn; nóng... tại chỗ tiêm. Tác dụng phụ tại chỗ tiêm ở mức độ nhẹ, thoáng qua; chủ yếu là đau nhẹ tại chỗ tiêm và tự hết mà không cần can thiệp gì.
- Phản ứng toàn thân: Không ghi nhận trường hợp sốt hoặc phản ứng toàn thân nghiêm trọng sau tiêm [34].

Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng giai đoạn III năm 2009 tại huyện An Lão, TP Hải Phòng cho 263 trẻ từ 9 - 11 tháng tuổi: Đánh giá tính an toàn và tính sinh miễn dịch

Đánh giá về an toàn cho kết quả vắc xin MVVAC thành phẩm thử nghiệm đạt yêu cầu về độ an toàn trên người lớn và trẻ 9 - 11 tháng tuổi, cụ thể:

- Về phản ứng tại chỗ sau khi tiêm: Ở nhóm tiêm vắc xin thử nghiệm không phát hiện được trường hợp nào có phản ứng bất thường tại chỗ tiêm trong thời gian theo dõi.
- Về phản ứng toàn thân sau khi tiêm: các dấu hiệu như sốt, ho, sổ mũi, tiêu chảy, phát ban đều xuất hiện trên cả 2 nhóm thử nghiệm (tiêm vắc xin MVVAC) và không thử nghiệm. Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Các phản ứng đều nhẹ, thoáng qua và tự khỏi.

Đánh giá tính sinh miễn dịch

- Tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh: Nhóm tiêm vắc xin nghiên cứu, tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh ($\log_2 \geq 2$ EIA unit) sau tiêm vắc xin: 100,0%; - Nhóm tiêm vắc xin đối chứng tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh 95,5% (91,7 - 99,3%). Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết quả chuyển đổi huyết thanh tại nghiên cứu này tương đương với kết quả của nghiên cứu thử

nghiệm vắc xin bán thành phẩm (2008): 100,0% và tương đương với nghiên cứu của Nakayama T. và CS (2007) [65], [123].

- Nồng độ kháng thể kháng thể: Nồng độ kháng thể kháng thể trung bình (của log₂ EIA unit) sau tiêm vắc xin ở nhóm nghiên cứu: 5,31 (5,16 - 5,64) và nhóm đối chứng: 5,89 (5,69 - 6,09) log₂ EIA unit.
- Nồng độ kháng thể kháng thể trung bình sau tiêm vắc xin ở nhóm nghiên cứu có kết quả thấp hơn nồng độ kháng thể kháng thể trung bình sau tiêm vắc xin đối chứng. Sự khác biệt đó có thể giải thích là do đặc thù của vắc xin nghiên cứu MVVAC dùng chủng AIK-C; vắc xin ở nhóm đối chứng sử dụng chủng Schwartz, là 2 chủng khác nhau. [35].

1.3.3. Tình hình sử dụng vắc xin sởi trên thế giới và tại Việt Nam

Khuyến cáo của Tổ chức Y tế thế giới (WHO)¹ và lịch tiêm chủng

Trong khuyến cáo cập nhật của WHO về lịch tiêm chủng thường xuyên cho trẻ em năm 2021, trẻ cần được tiêm chủng ít nhất hai liều vắc xin có thành phần sởi:

- Ở các nước có lan truyền bệnh sởi (nguy cơ tử vong do mắc sởi còn cao), mũi sởi 1 (MCV1) tiêm cho trẻ từ 9 tháng tuổi. MCV2 được chỉ định vào thời điểm trẻ 15 - 18 tháng tuổi. Khoảng thời gian tối thiểu giữa 2 liều vắc xin cùng thành phần sởi là 1 tháng.
- Không nên giới hạn mũi sởi 1 (MCV1) chỉ tiêm trong thời gian từ 9 - 12 tháng tuổi, MCV2 chỉ tiêm trong thời gian từ 15 - 18 tháng tuổi mà cần tận dụng tối đa cơ hội để trẻ có thể tiếp cận tiêm chủng đúng lịch, đủ mũi đảm bảo trẻ được tiêm tối thiểu 2 liều vắc xin thành phần sởi trong 2 năm đầu đời.
- Ở các nước có mức độ lan truyền bệnh sởi thấp (gần loại trừ sởi hoặc đã xác minh là không có vi rút sởi lưu hành), MCV1 có thể tiêm chủng khi trẻ

từ 12 tháng tuổi và MCV2 cho trẻ từ 15 - 18 tháng tuổi để duy trì khả năng miễn dịch cao.

Khuyến cáo của CDC Hoa Kỳ năm 2022²

Khuyến cáo cập nhật của CDC Hoa Kỳ về lịch tiêm chủng vắc xin cho trẻ em năm 2022 cho vắc xin thành phần sởi (MMR – Sởi, quai bị, rubella):

- Trong tiêm chủng thường xuyên:
 - 2 liều vắc xin MMR cho trẻ ở thời điểm 12 - 15 tháng tuổi và 4 - 6 tuổi
 - Tiêm vắc xin MMR hoặc MMRV. Lưu ý: Ở trẻ 12 - 47 tháng tuổi, khuyến cáo trẻ tiêm vắc xin MMR và vắc xin varicella riêng.
- Tiêm chủng bổ sung:
 - Với các trẻ chưa được tiêm chủng, thanh thiếu niên: tiêm chủng 2 mũi vắc xin MMR, cách nhau tối thiểu 4 tuần
 - Độ tuổi lớn nhất tiêm vắc xin MMRV là 12 tuổi
 - Khoảng thời gian tối thiểu giữa 2 liều MMRV là 3 tháng.

Khuyến cáo sử dụng vắc xin sởi cho trẻ dưới 9 tháng tuổi trong TCMR

Khuyến cáo của WHO: Tại cuộc họp lần thứ 24 tại Manila vào tháng 6 năm 2015, WHO khu vực Tây Thái Bình Dương đã đưa ra khuyến cáo về việc tiêm chủng sớm vắc xin sởi-rubella cho trẻ từ 6 tháng tuổi trở lên tại các vùng xảy ra dịch. Với những trẻ tiêm chủng vắc xin sởi-rubella sớm hơn lịch tiêm chủng thì sẽ được tiêm chủng 2 mũi theo đúng lịch tiêm chủng quốc gia, nhưng vẫn đảm bảo khoảng cách giữa các mũi tiêm ít nhất 30 ngày [13]. Để chủ động phòng bệnh sởi cho trẻ nhỏ, một số quốc gia trên thế giới như Malaysia, Trung Quốc, Papua New Guinea, Ecuador đã thực hiện lịch tiêm chủng cho trẻ từ 6 đến 8 tháng tuổi trên phạm vi toàn quốc hoặc tại các khu vực lưu hành bệnh sởi

[14]. Năm 2021, WHO khuyến cáo chỉ định tiêm vắc xin sởi cho trẻ <9 tháng tuổi và được coi như mũi tiêm bổ sung (MCV0) khi đáp ứng một trong các yếu tố dịch tễ sau: tiêm chủng khẩn cấp trong giai đoạn đợt dịch bùng phát, tiêm chủng bổ sung vắc xin sởi tại khu vực nguy cơ cao mắc sởi, trẻ du lịch đến các nước đang có dịch sởi, trẻ phơi nhiễm hoặc chẩn đoán xác định nhiễm HIV [81].

Khuyến cáo của Trung tâm Kiểm soát bệnh tật Hoa Kỳ (CDC) khuyến cáo trẻ từ 6 - 11 tháng (chưa đến độ tuổi tiêm vắc xin sởi) trước khi đi du lịch đến các vùng lưu hành sởi cần tiêm 1 mũi vắc xin phòng bệnh. Sau đó, những trẻ này vẫn cần hoàn thành lịch tiêm chủng cơ bản trong Chương trình Tiêm chủng mở rộng [15], [44].

Vắc xin sởi MVVAC sử dụng trong chương trình tiêm chủng mở rộng tại Việt Nam

Chủng vi rút được sử dụng để sản xuất vắc xin sởi MVVAC là chủng AIK-C được nghiên cứu độc lập từ chủng vi rút Edmonston hoang dại bằng kỹ thuật đơn dòng trên tế bào thận cừu và tế bào phôi gà ở nhiệt độ 33⁰C [4, 5]. Chủng AIK-C là một trong những chủng dự tuyển dùng để sản xuất vắc xin sởi sử dụng trong Chương trình Tiêm chủng mở rộng (TCMR) nhằm tạo ra chuyển đổi huyết thanh kháng sởi cao ở trẻ nhỏ 6 tháng tuổi [7, 8, 9, 10]. Tiêm vắc xin chủng AIK-C tạo miễn dịch qua trung gian tế bào đem lại cho trẻ nhỏ 6 tháng tuổi cũng như trẻ 1 - 5 tuổi. Đã có trên 20 triệu liều vắc xin sởi này được dùng cho trẻ em Nhật Bản. Kết quả giám sát sử dụng trên thị trường trong 10 năm cho thấy vắc xin sởi chủng AIK-C là an toàn.

Trung tâm sản xuất vắc xin và sinh phẩm y tế (POLYVAC) là cơ sở đầu tiên, duy nhất tiến hành nghiên cứu và sản xuất vắc xin sởi ở Việt Nam. Đây là vắc xin được sản xuất từ bán thành phẩm AIK-C do Viện Kitasato - Nhật Bản cung cấp. Năm 2008, vắc xin đã được thử nghiệm lâm sàng và được đánh giá

đạt yêu cầu về tính an toàn và tính sinh miễn dịch trên người tình nguyện. Vắc xin sởi chủng AIK-C do POLYVAC sản xuất từ bán thành phẩm đã được Bộ Y tế cấp phép lưu hành và đưa vào sử dụng trong Chương trình tiêm chủng mở rộng [1]. Trên cơ sở các kết quả đã đạt được, POLYVAC tiếp tục nghiên cứu sản xuất vắc xin sởi MVVAC sống, giảm độc lực từ chủng sản xuất AIK-C do Nhật Bản cung cấp.

1.4. Tổng quan địa bàn nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện tại huyện Tứ Kỳ tỉnh Hải Dương. Huyện có 26 xã và 01 thị trấn. Dân số: 174.198 người với 42.471 hộ gia đình với nghề nghiệp chủ yếu là làm nông nghiệp, hàng năm trung bình có trên 3.000 trẻ em được sinh.

Chương trình tiêm chủng mở rộng được thực hiện tại huyện Tứ Kỳ tỉnh Hải Dương từ năm 2010 đến nay, tỉ lệ tiêm chủng vắc xin trong đó có vắc xin sởi luôn đạt trên 99%. Theo thống kê của Trung tâm y tế dự phòng tỉnh Hải Dương, các trường hợp sốt phát ban nghi sởi trong năm 2014 được ghi nhận ở 177/265 xã phường thuộc 12 huyện/TP/TX. Kết quả xét nghiệm cho thấy cả 12/12 huyện/TP/TX đều có bệnh nhân dương tính với vi rút sởi. Hầu hết những trường hợp mắc sởi (87 trường hợp) trên là không tiêm vắc xin, chỉ có 03 trường hợp đã tiêm vắc xin nhưng chỉ tiêm có 01 mũi vắc xin sởi do vậy chưa đủ để bảo vệ cho trẻ khỏi mắc bệnh sởi. Huyện Tứ Kỳ của tỉnh Hải Dương đáp ứng các tiêu chuẩn của đánh giá: có đủ cỡ mẫu cho nghiên cứu (hàng tháng có trung bình > 50 trẻ tuổi sinh ra), có hệ thống sổ sách ghi chép tiêm chủng tốt, hệ thống nhân lực tốt.

CHƯƠNG II. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Phương pháp nghiên cứu cho mục tiêu 1: Đánh giá tình trạng kháng thể IgG kháng sởi ở trẻ 2 - 9 tháng tại huyện Tứ Kỳ, tỉnh Hải Dương năm 2016.

2.1.1. Đối tượng nghiên cứu

Trẻ từ 2 - 9 tháng tuổi, khoẻ mạnh, đáp ứng được đầy đủ tiêu chuẩn chọn đối tượng nghiên cứu.

• **Tiêu chuẩn chọn vào nghiên cứu:**

- Trẻ từ 2 - 9 tháng tuổi tính tại thời điểm nghiên cứu.
- Sống tại địa bàn huyện Tứ Kỳ, tỉnh Hải Dương trong vòng 06 tháng trước khi đánh giá.
- Trẻ chưa từng bị sốt phát ban và chưa từng tiêm vắc xin sởi.
- Không mắc các bệnh suy giảm miễn dịch mắc phải, mắc bệnh bẩm sinh hoặc sử dụng thuốc ức chế miễn dịch kéo dài trong thời gian 01 tháng trước khi tham gia nghiên cứu.
- Không truyền máu, huyết thanh hoặc các thành phần miễn dịch thể hoặc tế bào trong vòng 03 tháng trước đó.
- Tại thời điểm tham gia nghiên cứu không mắc các bệnh nhiễm trùng cấp tính.
- Có sự tình nguyện tham gia nghiên cứu của cha mẹ hoặc người giám hộ hợp pháp của trẻ.

2.1.2. Địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được triển khai thực hiện tại huyện Tứ Kỳ, tỉnh Hải Dương.

2.1.3. Thời gian nghiên cứu

Thời gian thực hiện nghiên cứu từ tháng 8/2015 đến tháng 4/2016.

2.1.4. Một số định nghĩa và khái niệm sử dụng

- Nồng độ kháng thể IgG kháng sởi: Là giá trị định lượng của kháng thể IgG kháng sởi, được tính theo đơn vị quốc tế IU/ml.
- Giá trị trung bình nhân nồng độ (GMC): Là trung bình nhân các giá trị nồng độ kháng thể của các mẫu huyết thanh được tính theo công thức:

$$GMC = \sqrt[n]{x_1 \cdot x_2 \cdot \dots \cdot x_n}$$

2.1.5. Thiết kế nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu mô tả cắt ngang.

2.1.6. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu

- **Giả thuyết nghiên cứu:**

Kháng thể kháng sởi từ mẹ truyền cho trẻ sẽ giảm dần theo thời gian kể từ lúc sau sinh và trẻ không được bảo vệ trước nguy cơ bị nhiễm sởi.

- **Cỡ mẫu:**

Xác định tỉ lệ trẻ từ 09 tháng tuổi trở xuống có nồng độ kháng thể IgG đủ bảo vệ: Áp dụng công thức tính cỡ mẫu tối thiểu ước tính tỉ lệ trong quần thể [4].

$$n = Z^2_{(1-\alpha/2)} \times \frac{p \times (1-p)}{(\varepsilon \times p)^2}$$

Trong đó:

- n: cỡ mẫu đánh giá
- α : mức ý nghĩa thống kê. Chọn $\alpha=0,05$
- $Z_{(1-\alpha/2)}$: Hệ số tin cậy. Với $\alpha=0,05$, giá trị tương ứng của: $Z_{(1-\alpha/2)} = 1,96$
- p: Tỉ lệ % trẻ dưới 09 tháng tuổi có nồng độ kháng thể đủ bảo vệ, ước tính tỉ lệ này khoảng 16%, giá trị tương ứng của p = 0,16 [92].
- q: Tỉ lệ trẻ có kháng thể không đủ bảo vệ q = 1- p = 1- 0,16 = 0,84
- ε : độ chính xác tương đối, chọn $\varepsilon = 0,23$.

Vậy cỡ mẫu tối thiểu cần nghiên cứu là:

$$n = 1,96^2 \times 0,16 \times 0,84 / (0,23 \times 0,16)^2 \approx 382$$

Phân chia theo tháng tuổi có 08 nhóm tuổi: 2 tháng, 3 tháng ... 9 tháng tuổi. Như vậy mỗi nhóm tuổi sẽ có: $382/8 \approx 48$ trẻ

Ước tính khoảng 5% số cha mẹ trẻ không đồng ý tham gia nghiên cứu. Để tránh sai số do từ chối cần tăng cỡ mẫu trên thêm 5%:

$$n = 48 \times 1,05 \approx 50 \text{ trẻ trong mỗi nhóm}$$

Trên thực tế có 405 trẻ tham gia nghiên cứu. Phân chia theo tháng tuổi từ 2 - 9 tháng có 8 nhóm tuổi. Như vậy mỗi nhóm tuổi sẽ có: $405/8 \approx 51$ trẻ.

- **Phương pháp chọn mẫu:**

Dựa vào sổ quản lý dân số và sổ tiêm chủng trẻ em được quản lý tại Trạm Y tế xã, lập danh sách tất cả các trẻ sinh ra từ ngày 01/12/2014 đến ngày 31/7/2015 theo tháng sinh của toàn bộ huyện Tứ Kỳ tỉnh Hải Dương. Cấp mã số cho từng trẻ và sử dụng phần mềm máy tính để lựa chọn ngẫu nhiên số trẻ cần thiết cho từng nhóm tuổi.

Tiền hành gặp gia đình có trẻ em nằm trong danh sách được chọn, giới thiệu và thông tin nghiên cứu (phụ lục 2), lấy ý kiến đồng thuận tham gia nghiên cứu là cha mẹ hoặc người giám hộ trẻ (phụ lục 3). Truyền thông về mục đích và nội dung nghiên cứu cho cha mẹ hoặc người giám hộ của trẻ. Những trẻ tham gia nghiên cứu và đã có ý kiến đồng thuận của cha mẹ hoặc người giám hộ được mời ra Trạm Y tế xã để cán bộ y tế sàng lọc đối tượng nghiên cứu theo mẫu phiếu (phụ lục 4,5). Danh sách cuối cùng đưa vào nghiên cứu là 405 trẻ.

2.1.7. Kỹ thuật thu thập, bảo quản và vận chuyển mẫu

Theo Quy định về lấy, bảo quản và vận chuyển huyết thanh tại Thông tư số 43/2011/BYT ngày 05/12/2011 của Bộ Y tế [1].

- **Kỹ thuật thu thập mẫu:**

Sau khi lập được danh sách cuối cùng đưa vào nghiên cứu gồm 405 trẻ đủ tiêu chuẩn, tiến hành cấp mã cho đối tượng. Mỗi trẻ tham gia nghiên cứu sẽ được cấp 01 mã. Mã số này là duy nhất trong suốt quá trình và được sử dụng thống nhất để ghi trên nhãn lọ đựng mẫu huyết thanh, phiếu thông tin lấy mẫu.

Chỉ lấy mẫu sau khi có sự đồng ý tham gia của đối tượng/cha mẹ/người giám hộ. Sử dụng bơm kim tiêm vô trùng lấy 01 ml máu tĩnh mạch, tháo kim tiêm, tựa đầu bơm tiêm vào thành ống nghiệm bơm máu vào ống một cách từ từ để tránh tạo bọt khí và tan huyết, chuyển vào tube chứa, đóng nắp, bảo quản ở 4°C trong vòng 24 giờ.

- ***Tách huyết thanh theo các bước sau:***

Đóng chặt nắp tube chứa máu, ly tâm ở tốc độ thấp 2000 vòng/phút trong 8 phút để tránh vỡ hồng cầu. Không làm đông lạnh mẫu máu khi chưa tách huyết thanh. Dùng pipet vô trùng, nhẹ nhàng hút huyết thanh ở phần trên của tube, chia đều vào các tube bảo quản nhỏ (1,8ml).

- ***Bảo quản huyết thanh:***

Ở 4 - 8°C không quá 3 ngày, nếu để lâu hơn phải được bảo quản ở âm 70°C hoặc âm 20°C. Tất cả các mẫu huyết thanh đều được vận chuyển theo quy định về phòng xét nghiệm vi rút hô hấp, Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương.

2.1.8. Kỹ thuật xét nghiệm kháng thể IgG

Kỹ thuật ELISA gián tiếp sử dụng sinh phẩm Enzygnost® Anti-Measles Virus/IgG để xác định kháng thể IgG kháng sỏi của hãng Siemen (Đức) do WHO khuyến cáo sử dụng. Kỹ thuật này được thực hiện tại Phòng thí nghiệm vi rút hô hấp Viện VSDTTƯ theo quy trình kỹ thuật chuẩn (phụ lục 10).

2.1.9. Một số biến số, chỉ số trong nghiên cứu

- Tuổi của đối tượng tham gia nghiên cứu: Tính theo ngày sinh (dương lịch).

- Giới tính đối tượng tham gia nghiên cứu: Nam hoặc nữ

- Tuổi mẹ: tính theo năm sinh
- Tiền sử tiêm chủng và mắc sởi của mẹ: định tính, có hoặc không
- Kết quả xét nghiệm tìm IgG kháng sởi: Định lượng nồng độ kháng thể, đơn vị tính mUI/ml.

2.2. Phương pháp nghiên cứu cho mục tiêu 2: Đánh giá tính an toàn và tính sinh miễn dịch sau tiêm 01 liều vắc xin sởi MVVAC do Polyvac sản xuất ở trẻ từ 6 - 8 tháng tuổi tại huyện Tứ Kỳ, tỉnh Hải Dương

2.2.1. Đối tượng nghiên cứu

Trẻ từ 6 - 8 tháng tuổi, khoẻ mạnh. Đáp ứng được đầy đủ tiêu chuẩn chọn đối tượng nghiên cứu:

- **Tiêu chuẩn lựa chọn vào nghiên cứu:**

- Trẻ từ 6 - 8 tháng tuổi tính đến thời điểm bắt đầu tham gia nghiên cứu, khoẻ mạnh, cả 2 giới.
- Sống tại huyện Tứ Kỳ ở thời điểm tham gia nghiên cứu.
- Tại thời điểm tham gia nghiên cứu không mắc các bệnh nhiễm trùng cấp tính qua thăm khám lâm sàng và hỏi tiền sử sức khỏe trước khi tham gia nghiên cứu.
- Chưa từng bị sốt phát ban và chưa từng tiêm vắc xin sởi.
- Không mắc các bệnh suy giảm miễn dịch mắc phải hoặc bẩm sinh hoặc sử dụng thuốc ức chế miễn dịch kéo dài trong thời gian 01 tháng trước khi tham gia nghiên cứu.
- Không truyền máu, huyết thanh hoặc các thành phần miễn dịch dịch thể hoặc tế bào trong vòng 3 tháng trước khi tham gia nghiên cứu.
- Không có tiền sử dị ứng với bất kỳ thành phần nào của vắc xin bao gồm phản ứng quá mẫn và sốc phản vệ đối với các kháng sinh, các sản phẩm từ trứng và gelatin.

- Cha mẹ/người giám hộ có khả năng hiểu và tuân thủ theo kế hoạch nghiên cứu, không có kế hoạch đi xa khỏi địa điểm nghiên cứu giữa các lần thăm khám và đồng ý tình nguyện cho trẻ tham gia vào nghiên cứu, đã ký phiếu chấp thuận tham gia nghiên cứu.

- **Tiêu chuẩn loại trừ:**

- Tiêm bất kỳ loại vắc xin sống giảm độc lực trong vòng 01 tháng trước khi tham gia vào nghiên cứu.
- Có tiền sử sốt cao, co giật.
- Đang sử dụng thuốc ức chế miễn dịch với liều dùng > 1mg/kg; hoặc điều trị kéo dài > 2 tuần; hoặc xạ trị trong thời gian 01 tháng trước khi tham gia nghiên cứu.

2.2.2. Địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được triển khai thực hiện tại huyện Tứ Kỳ, tỉnh Hải Dương.

2.2.3. Thời gian nghiên cứu

Từ tháng 3/2017 đến tháng 12/2017.

2.2.4. Một số định nghĩa và khái niệm sử dụng

- Tiêm vắc xin sởi mũi 0: Là trẻ được tiêm mũi 0 vắc xin sởi trước 09 tháng tuổi.

- Tiêm vắc xin sởi mũi 1: Là trẻ được tiêm mũi 1 vắc xin sởi khi được 9 tháng tuổi, trong buổi tiêm chủng thường xuyên hàng tháng theo lịch tiêm chủng của Chương trình Tiêm chủng mở rộng đã được Bộ Y tế phê duyệt. [3].

- Nồng độ kháng thể đạt giá trị bảo vệ: Là nồng độ kháng thể > 120 mIU/ml, đảm bảo cơ thể không có bất kỳ triệu chứng nào khi nhiễm vi rút sởi [56], [136].

- Chuyển đổi huyết thanh: Là tình trạng mẫu huyết thanh 2 có hiệu giá kháng thể tăng ít nhất 4 lần so với giá trị ban đầu ở mẫu huyết thanh 1 hoặc

mẫu huyết thanh 1 là âm tính chuyển sang dương tính ở mẫu huyết thanh 2 [79].

2.2.5. Thiết kế nghiên cứu

Vắc xin sởi của POLYVAC sản xuất dựa trên công nghệ và chủng AIK-C do Viện Kitasato, Nhật Bản chuyển giao. Vắc xin đã được thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 1 và 3 và được Bộ Y tế cấp phép lưu hành từ năm 2009, chỉ định cho đối tượng từ 9 tháng tuổi trở lên. Vắc xin được đưa vào sử dụng trong Chương trình Tiêm chủng mở rộng cho trẻ em trên toàn quốc từ năm 2010 đến nay.

Nghiên cứu TNLS này nhằm xem xét tính an toàn và tính sinh miễn dịch làm cơ sở để đề xuất Bộ Y tế mở rộng chỉ định đối với trẻ em từ 6 - 8 tháng tuổi tại các vùng nguy cơ cao hoặc vùng dịch. Vắc xin sởi do Viện Kitasato, Nhật Bản sản xuất trước đó cũng đã được TNLS ở trẻ 6 tháng tuổi tại Tashkent, Uzbekistan cho kết quả vắc xin an toàn và chủng AIK-C trong vắc xin có hiệu quả tạo miễn dịch cao hơn các chủng vi rút sởi khác. Do vậy, nghiên cứu TNLS vắc xin sởi MVVAC trên trẻ 6 - 8 tháng tuổi sử dụng thiết kế bắc cầu, nhãn mở, không đối chứng là phù hợp và đảm bảo tính khoa học.

Ngày 05/6/2017, Bộ Y tế đã có Quyết định số 2292/QĐ-BYT giao cho Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương thực hiện TNLS bắc cầu đối với vắc xin sởi MVVAC trên trẻ 6 - 8 tháng tuổi.

2.2.6. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu

- **Cỡ mẫu:**

Theo Thông tư số 03/2012/TT-BYT ngày 02/02/2012 của Bộ Y tế về việc "Hướng dẫn thử thuốc trên lâm sàng", áp dụng cỡ mẫu khuyến nghị cho nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng bắc cầu, cỡ mẫu sử dụng trong nghiên cứu này là 210 trẻ em chia làm 03 nhóm hoàn thiện nghiên cứu [2].

+ Nhóm 06 tháng tuổi: 70 trẻ

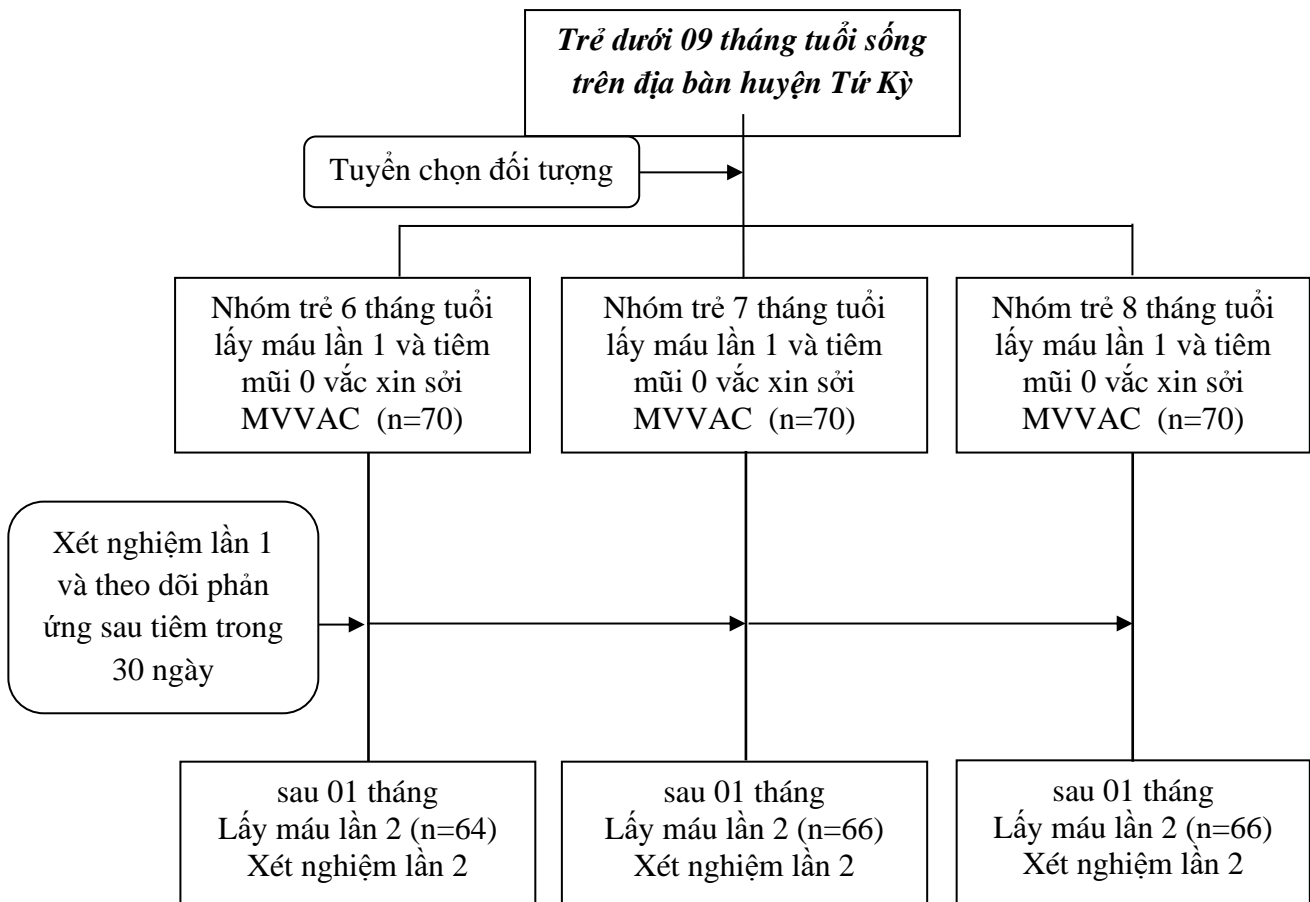
+ Nhóm 07 tháng tuổi: 70 trẻ

+ Nhóm 08 tháng tuổi: 70 trẻ.

• **Phương pháp chọn mẫu:**

Chọn mẫu ngẫu nhiên đơn dựa trên danh sách các đối tượng tiêm nãng từ sổ theo dõi tiêm chủng đưóc các trạm y tế xã thuộc huyện Tứ Kỳ tỉnh Hải Dương cung cấp, cán bộ nghiên cứu lựa chọn ngẫu nhiên các đối tượng 6 tháng, 7 tháng và 8 tháng tuổi theo tỉ lệ tương ứng 1:1:1.

2.2.7. Phương pháp tiến hành nghiên cứu



Sơ đồ 2.1 Thiết kế nghiên cứu

2.2.7.1. Thăm khám tuyển chọn đối tượng nghiên cứu

- ***Thăm khám lần thứ 1: khám sàng lọc, lấy máu 1 và tiêm vắc xin nghiên cứu***

Dựa theo danh sách, đã có 262 cha mẹ/người giám hộ được truyền thông, tư vấn về việc tham gia TNLS. Sau khi được giới thiệu về nghiên cứu, cha mẹ/người giám hộ có mong muốn cho trẻ tham gia vào nghiên cứu được mời đến điểm nghiên cứu để tư vấn thêm, giải đáp thắc mắc, ký phiếu tình nguyện tham gia nghiên cứu (ICF) (phụ lục 6). Khám sàng lọc tuyển chọn đối tượng vào nghiên cứu cho đến khi mỗi nhóm tuổi lấy đủ 70 trẻ cho thì dừng lại. Như vậy số đối tượng tham gia nghiên cứu là 210 trẻ.

Nghiên cứu viên xác định các ứng viên phù hợp để đưa vào nghiên cứu dựa trên cơ sở đánh giá tiền sử sức khỏe của đối tượng, trao đổi với cha mẹ/người giám hộ hợp pháp về sự sẵn sàng tham gia nghiên cứu tại buổi hẹn khám theo lịch. Quy trình thực hiện như sau:

- 1) NCV được phân công thực hiện tư vấn ký ICF, cha mẹ/ người giám hộ hợp pháp của trẻ và NCV ký vào ICF trước khi tiến hành bất kỳ hoạt động nào của nghiên cứu. Cha mẹ/người giám hộ hợp pháp của trẻ có cơ hội được trao đổi và phải được thông báo về bản chất, rủi ro, lợi ích và kỳ vọng khi tham gia vào nghiên cứu TNLS. Giao 01 bản Phiếu tình nguyện tham gia nghiên cứu cho gia đình của đối tượng và lưu 01 bản cùng với các tài liệu nguồn của đối tượng nghiên cứu.
- 2) Khám sức khỏe bao gồm các dấu hiệu sinh tồn (nhịp tim, tần số hô hấp, thân nhiệt, cân nặng, chiều dài) và ghi kết quả vào CRF (phụ lục 8).
- 3) Khám tuyển chọn đối tượng vào nghiên cứu dựa theo các tiêu chuẩn lựa chọn/loại trừ.
- 4) Ghi chép thông tin chung của đối tượng nghiên cứu vào tài liệu nguồn và CRF.

- 5) Ghi nhận những thuốc được sử dụng trước khi tiến hành nghiên cứu, kể cả thuốc theo đơn và thuốc mua tại quầy (không theo đơn) vào CRF.
 - 6) Lấy máu lần thứ 1: mỗi đối tượng sẽ được lấy 01 ml máu từ tĩnh mạch. Quá trình lấy máu do cán bộ khoa Hồi sức cấp cứu Bệnh viện Nhi TP. Hải Dương thực hiện. Bảo quản, vận chuyển mẫu máu theo quy trình. Quá trình tách huyết thanh được thực hiện tại khoa Xét nghiệm, Trung tâm Kiểm soát bệnh tật tỉnh Hải Dương. Mẫu huyết thanh được bảo quản ở nhiệt độ -20°C . Sau đó được vận chuyển về phòng thí nghiệm vi rút hô hấp, Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương (Quy trình thu thập, vận chuyển và bảo quản mẫu thực hiện giống mục tiêu 1).
 - 7) Cho đối tượng nghiên cứu tiêm vắc xin sởi MVVAC.
 - 8) Cán bộ tại bàn tiêm vắc xin ghi mã số lọ vắc xin trẻ tiêm vào CRF và ghi mã của đối tượng nghiên cứu vào vỏ lọ vắc xin.
 - 9) Hướng dẫn cha mẹ/người giám hộ của trẻ sang phòng theo dõi phản ứng sau tiêm. Tất cả đối tượng nghiên cứu được nghiên cứu viên theo dõi trong 30 phút sau khi tiêm vắc xin để đánh giá các AE, SAE.
 - 10) Hướng dẫn cha mẹ/người giám hộ của đối tượng nghiên cứu về cách theo dõi dấu hiệu/triệu chứng của đối tượng nghiên cứu trong 7 ngày tiếp theo, các dấu hiệu bất thường của đối tượng nghiên cứu được báo cho cán bộ y tế. Cán bộ y tế được phân công theo dõi đối tượng là người trực tiếp ghi nhận thông tin về các AE, SAE của đối tượng vào CRF.
- ***Thăm khám lần thứ 2: 30 - 35 ngày sau thăm khám lần 1 - Lấy máu***
 - 2
 - 1) Khám sức khỏe bao gồm các dấu hiệu sinh tồn (nhịp tim, tần số hô hấp, thân nhiệt) và ghi kết quả vào CRF.

- 2) Đánh giá các AE của đối tượng nghiên cứu và ghi nhận vào CRF tất cả các biến cố trong và ngoài dự kiến được cha mẹ/người giám hộ hợp pháp thông báo và ghi chép trong Sổ theo dõi (DC).
- 3) Cập nhật và ghi nhận bệnh sử nghiêm trọng có liên quan (ốm đau, bệnh tật và phẫu thuật kèm thời gian) của đối tượng nghiên cứu vào CRF.
- 4) Cập nhật các thuốc đối tượng nghiên cứu dùng đồng thời, bao gồm cả thuốc kê theo đơn và thuốc mua tại quầy (không theo đơn) vào CRF.
- 5) Kiểm tra và thu DC.
- 6) Lấy mẫu máu lần 2: Quy trình tương tự lấy máu lần 1.

2.2.7.2. Quy trình quản lý đối tượng trong nghiên cứu

- **Các lý do đối tượng nghiên cứu ngừng tham gia nghiên cứu:**

Bất kỳ đối tượng nghiên cứu nào cũng có quyền rút khỏi nghiên cứu ở bất kỳ thời điểm nào. Nghiên cứu viên chính xem xét việc rút khỏi nghiên cứu để đảm bảo lợi ích của đối tượng nghiên cứu hoặc người giám hộ hợp pháp của đối tượng nghiên cứu. Đối tượng nghiên cứu hoàn thành nghiên cứu khi đã thu thập đầy đủ thông tin về tất cả các quan sát cần thiết liên quan đến đối tượng nghiên cứu.

Các lý do rút khỏi nghiên cứu của đối tượng nghiên cứu sẽ được nêu rõ tại phần kết quả nghiên cứu của CRF bao gồm:

- SAE.
- Vi phạm đề cương nghiên cứu.
- Rút khỏi nghiên cứu, không liên quan đến AE.
- Thay đổi nơi ở của đối tượng nghiên cứu.
- Mất dấu đối tượng.
- Lý do khác...

- **Phương pháp xử lý các trường hợp ngừng tham gia nghiên cứu:**

Mặc dù có 14 trường hợp không tiếp tục tham gia lấy máu lần 2 nhưng toàn bộ 210 trẻ được theo dõi, ghi chép đầy đủ thông tin về tình trạng sức khỏe, sử dụng thuốc trong vòng 30 ngày sau tiêm trong DC.

- Thu thập DC của các đối tượng nghiên cứu sau 30 ngày tiêm vắc xin và kiểm tra có bất kỳ AE, SAE nào xảy ra với đối tượng nghiên cứu kể từ lần thăm khám trước hay không.
- Ghi vào CRF lý do đối tượng nghiên cứu rút khỏi nghiên cứu sớm.

- **Các biện pháp duy trì đối tượng nghiên cứu:**

Để duy trì được đối tượng nghiên cứu, đặc biệt đối với nghiên cứu này có 2 lần lấy máu trong thời gian 1 tháng, nhóm nghiên cứu đã chú trọng:

- Truyền thông, tư vấn cho cha, mẹ/người giám hộ hợp pháp của đối tượng về nội dung, mục đích, lợi ích, yêu cầu tuân thủ thời gian tham gia nghiên cứu.
- Nghiên cứu viên thực hiện khám tuyển chọn đối tượng đúng tiêu chuẩn; Nhóm nghiên cứu phải thường xuyên liên lạc với gia đình đối tượng nghiên cứu (trực tiếp hoặc qua điện thoại) để nhắc nhở việc theo dõi sức khỏe đối tượng nghiên cứu, thời gian gia đình đối tượng nghiên cứu thực hiện lịch trình đến lấy máu. Mua bảo hiểm đảm bảo quyền lợi cho đối tượng nghiên cứu khi có biến cố bất lợi xảy ra.

2.2.8. Vắc xin sử dụng trong nghiên cứu

Tên sản phẩm: Vắc xin sởi sồng giảm độc lực đông khô.

Tên thương mại: MVVAC.

Dạng bào chế: Vắc xin đông khô, màu trắng sữa.

Nhà sản xuất: Trung tâm Nghiên cứu, sản xuất vắc xin và sinh phẩm y tế (POLYVAC).

- **Dạng trình bày:**

- Một lọ vắc xin sởi đông khô MVVAC (10 liều) được đóng chặt trong

lọ thủy tinh bằng nút cao su và nút nhôm. Đóng 10 lọ vắc xin đã dán nhãn (kèm một tờ giấy hướng dẫn sử dụng) vào 01 hộp. Đóng 80 hộp vắc xin vào 01 thùng giấy.

- Mỗi lọ nước pha tiêm chứa 6 ml. Đóng 10 lọ nước pha tiêm vào 01 hộp. Đóng 80 hộp nước pha tiêm/thùng.
- Vắc xin dùng trong nghiên cứu bắt buộc phải có dòng chữ dán ở ngoài lọ vắc xin **“Sản phẩm dùng cho thử nghiệm lâm sàng. Cấm dùng cho mục đích khác”**

- **Chỉ định:**

- Vắc xin được chỉ định: để gây miễn dịch chủ động phòng bệnh sởi.
- Đối tượng chỉ định: trẻ em.
- Đường dùng: Tiêm dưới da.
- Liều dùng: 0,5ml/liều, dùng 01 liều ở thời điểm bắt đầu tham gia nghiên cứu.

- **Yêu cầu trong bảo quản vắc xin:**

- Vắc xin sởi MVVAC bảo quản ở nhiệt độ 2 - 8°C. Lọ vắc xin đã pha hồi chính được bảo quản ở nhiệt độ 2 - 8°C và sử dụng trong vòng 6 giờ.
- Trong ngày tiêm chủng, vắc xin MVVAC được bảo quản trong phích vắc xin ở nhiệt độ 2 - 8°C (thực hiện theo SOP vận chuyển, bảo quản, tiêu hủy vắc xin).
- Trường hợp sai lệch nhiệt độ, vắc xin có biểu hiện không bình thường, cán bộ tiêm chủng phải báo cáo NCV chính để xử lý theo SOP.

Bảng 4.2: Thành phần của mỗi liều vắc xin sởi MVVAC 0,5 ml gồm

Thành phần	Hàm lượng mỗi liều (0,5ml)
Vi rút sởi sống, giảm độc lực, chủng AIK-C: ≥ 1000 PFU/liều 0,5 ml	
<i>Chất ổn định</i>	
Lactose	2%
D-Sorbitol	0,72%
L-Sodium glutamate	0,4%
Hydrolized Gelatin	0,36%
<i>Kháng sinh</i>	
Erythromycin	$\leq 10 \mu\text{g}$
Kanamycin	$\leq 10 \mu\text{g}$

- **Số lô, hạn dùng, kết quả kiểm định của lô vắc xin nghiên cứu:**
 - Số lô vắc xin nghiên cứu: M-1116
 - Ngày sản xuất: 27/12/2016
 - Hạn dùng: 27/12/2018
 - Nhà sản xuất: Trung tâm nghiên cứu sản xuất vắc xin và sinh phẩm y tế (POLYVAC)
 - Đã được cấp phép số: QLX-880-15
 - Kết quả kiểm định lô vắc xin nghiên cứu: đạt yêu cầu về các thử nghiệm kiểm định và soát xét hồ sơ theo tiêu chuẩn dược điển Việt Nam IV 2009 và tiêu chuẩn đăng ký của nhà sản xuất.
 - Giấy chứng nhận kết quả kiểm định lô vắc xin nghiên cứu của Viện kiểm định Quốc gia Việt Nam: số 00617/VXVR-XX, ngày 10/2/2017.
- **Các quy trình quản lý, tiêu hủy vắc xin nghiên cứu:**

Vắc xin sởi MVVAC được POLYVAC bảo quản, vận chuyển vắc xin nghiên cứu từ kho lạnh của nhà sản xuất đến Trung tâm Y tế dự phòng tỉnh Hải Dương. Trung tâm Y tế dự phòng tỉnh Hải Dương bảo quản, vận chuyển vắc xin đến điểm nghiên cứu trong suốt thời gian tiêm vắc xin nghiên cứu. Trung tâm Y tế dự phòng tỉnh Hải Dương thực hiện tiêu hủy vắc xin và sản phẩm bơm kim tiêm theo hướng dẫn của Bộ Y tế tại Thông tư số 34/2018/TT-BYT.

2.2.9. Kỹ thuật xét nghiệm phát hiện và định lượng kháng thể IgG

Sử dụng kỹ thuật xét nghiệm trung hòa giảm đám hoại tử phát hiện và định lượng kháng thể IgG kháng sởi trong các mẫu huyết thanh. Đây là phương pháp có độ chính xác cao, chỉ dùng tại các Phòng thí nghiệm chuẩn thức (phụ lục 11)

- Nguyên lý: Vi rút sởi gây hiện tượng hủy hoại tế bào (CPE) khi được phân lập trên tế bào Vero/SLAM. Tùy theo nồng độ kháng thể kháng thể trung hòa có trong mẫu huyết thanh, khi ủ vi rút với mẫu kiểm tra, kháng thể này sẽ trung hòa vi rút làm giảm hoặc mất khả năng gây hoại tử tế bào khi gây nhiễm trên tế bào Vero/SLAM. Sau khi gây nhiễm, tế bào sẽ được phủ carboxymethyl cellulose để tạo đám hoại tử (plaques), ngăn không cho vi rút nhiễm lan tràn sang các đám tế bào khác. Nồng độ kháng thể kháng thể trung hòa PRNT50 là độ pha loãng thấp nhất làm giảm 50% số lượng đám hoại tử so với chủng vi rút thử thách không ủ với kháng thể.

- Tiêu chí kỹ thuật: Độ nhạy: 100%, độ đặc hiệu: 100%.

- Đọc kết quả:

Nồng độ kháng thể kháng thể được theo công thức sau:

$$\log_{10} \text{ND}_{50} = m - \Delta (\sum p - 0.5)$$

Trong đó:

m: là log của độ pha loãng kháng thể cao nhất;

Δ : là log độ pha loãng của huyết thanh;

Σp : là tổng các tỉ lệ giữa số plaques trong từng độ pha loãng/số plaques trung bình trong giếng chứng.

- Quy đổi từ nồng độ kháng thể kháng thể sang nồng độ kháng thể trung hòa: giá trị quy đổi được tính bằng nồng độ kháng thể chuẩn (3.000 mIU/ml)/ND50.

- Chuyển đổi huyết thanh khi nồng độ kháng thể sau tiêm tăng từ 4 lần trở lên so với trước tiêm hoặc khi huyết thanh chuyển từ âm tính sang dương tính

2.2.10. Các chỉ số đánh giá

a) Các chỉ số đánh giá tính an toàn

- **Biến cố bất lợi (AE):** Là những tác dụng không mong muốn xảy ra cho đối tượng trong quá trình tham gia nghiên cứu bao gồm những dấu hiệu bất thường tại chỗ (sưng, nóng, đỏ, đau), thương tổn thực thể (loét, áp xe) hoặc biến cố toàn thân như khó chịu, nhức đầu, sốt, sưng hạch lympho, phát ban, shock phản vệ v.v...gây đe dọa tính mạng hoặc để lại di chứng bất thường.

Tất cả các biến cố bất lợi phải được phân loại theo các mức độ sau đây:

+ Bình thường (0): Là không có dấu hiệu hoặc triệu chứng.

+ Nhẹ (1): Là biến cố bất lợi xảy ra mà đối tượng dễ dàng chịu đựng, gây ra sự khó chịu nhỏ và không ảnh hưởng đến các hoạt động hàng ngày

+ Trung bình (2): Là biến cố bất lợi gây khó chịu làm ảnh hưởng đến các hoạt động hàng ngày.

+ Nặng (3): Là biến cố bất lợi xảy ra làm ngăn cản các hoạt động bình thường hàng ngày (ví dụ: không đi làm/tới trường và cần được điều trị cho những biến cố bất lợi đó).

+ Đe dọa tính mạng (4): Khám tại phòng cấp cứu hoặc nhập viện

Bảng 2.1. Các biến cố bất lợi tại chỗ trong dự kiến và phân độ

AE trong dự kiến	Mức độ nghiêm trọng				
	0	1 (Nhẹ)	2 (Vừa)	3 (Nặng)	4 (Đe dọa tính mạng)
AE tại chỗ (Triệu chứng tại chỗ: Tại vị trí tiêm)					
Đau	Không	Chỉ đau một thời gian ngắn, không ảnh hưởng hoạt động bình thường	Đau tự nhiên, gây ảnh hưởng hoạt động bình thường	Cản trở hoạt động bình thường	Khám tại phòng cấp cứu hoặc nhập viện
Quầng đỏ	Không	< 10 mm	10 - 25 mm	26 - 50 mm	>50 mm
Ngứa	Không	Chỉ ngứa một thời gian ngắn, không ảnh hưởng hoạt động bình thường	Ngứa gây ảnh hưởng hoạt động bình thường	Cản trở hoạt động bình thường	Khám tại phòng cấp cứu hoặc nhập viện
Sung/Chai cứng	Không	< 10 mm	10 - 25 mm	26 - 50 mm	>50 mm

Bảng 2.2. Các biến cố bất lợi toàn thân trong dự kiến và phân độ

AE trong dự kiến	Mức độ nghiêm trọng				
	0	1 (Nhẹ)	2 (Vừa)	3 (Nặng)	4 (Đe dọa tính mạng)
AE toàn thân (Triệu chứng toàn thân: Các bộ phận cơ thể không bao gồm vị trí tiêm)					
Sốt (°C) (đo ở nách)	36,4- < 37,5	37,5 - < 38,0	38,0 ~ 39,0	>39	> 39 kéo dài hơn 5 ngày

Cáu kinh/khó chịu	Không	Không gây trở ngại tới hoạt động bình thường	Trung bình hoặc nghiêm trọng nhưng tạm thời. Gây ảnh hưởng hoạt động bình thường	Cản trở hoạt động bình thường	Khám tại phòng cấp cứu hoặc nhập viện
Buồn ngủ/ngủ lơ mơ	Không	Không gây trở ngại tới hoạt động bình thường	Gây ảnh hưởng hoạt động bình thường	Cản trở hoạt động bình thường	Khám tại phòng cấp cứu hoặc nhập viện
Quấy khóc	Không	Khóc con ngắn	Khóc thành tiếng và/hoặc kéo dài	Không kiểm soát/la hét bất thường, liên tục trên 3 giờ	Khám tại phòng cấp cứu hoặc nhập viện
Chán ăn/bỏ bú	Không	Có thể ăn được lượng thức ăn hợp lý	Lượng thức ăn đưa vào giảm đáng kể nhưng vẫn có ý nghĩa	Lượng thức ăn đưa vào không có ý nghĩa	Khám tại phòng cấp cứu hoặc nhập viện
Nôn	Không	1 lần/ 24 giờ	2-3 lần/ 24 giờ	4-6 lần/ 24 giờ	Nhiều hơn 6 lần/ ngày hoặc nôn liên tục
Ốn lạnh/rét run	Không	Không gây trở ngại tới hoạt động bình thường	Gây ảnh hưởng hoạt động bình thường	Tím tái	Khám tại phòng cấp cứu hoặc nhập viện
Mẩn đỏ	Không	Không gây trở ngại tới hoạt động bình thường	Gây ảnh hưởng hoạt động bình thường	Cản trở hoạt động bình thường	Khám tại phòng cấp cứu hoặc nhập viện
Ngứa	Không	Chỉ ngứa một thời gian ngắn, không ảnh hưởng hoạt động bình thường	Ngứa gây ảnh hưởng hoạt động bình thường	Cản trở hoạt động bình thường	Khám tại phòng cấp cứu hoặc nhập viện

(Hoạt động bình thường của trẻ là các hành vi phù hợp với độ tuổi như ăn uống, chơi, ngủ)

b) Biến cố bất lợi nghiêm trọng (SAE)

Biến cố bất lợi nghiêm trọng (SAE) là bất cứ sự kiện y khoa không mong đợi nào xảy ra ra khi tiêm bất kỳ liều vắc xin nào đã dẫn đến các sự cố sau:

- + Dẫn đến tử vong
- + Đe dọa đến tính mạng
- + Dẫn đến tàn tật/mất khả năng vận động chủ yếu.
- + Kéo dài thời gian điều trị tại bệnh viện
- + Dẫn tới sinh con dị tật/không bình thường bẩm sinh
- + Thêm vào đó, các sự cố y khoa quan trọng gây nguy hiểm cho đối tượng hoặc cần phải can thiệp để bảo vệ đối tượng khỏi một trong số các trường hợp được liệt kê ở trên (ví dụ như ung thư xâm lấn hoặc ung thư ác tính, điều trị tăng cường trong phòng cấp cứu hoặc tại nhà để điều trị viêm phế quản dị ứng; chứng rối loạn máu hoặc co giật mà không cần nằm viện).

Tất cả các biến cố bất lợi nghiêm trọng phải được báo cáo cho Trung tâm Nghiên cứu, sản xuất vắc xin và sinh phẩm y tế và Hội đồng đạo đức Viện VSDT TW trong vòng 24 giờ, cho Ban đánh giá các vấn đề đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học – Bộ Y tế trong vòng 7 hoặc 15 ngày tùy thuộc vào mức độ nghiêm trọng (phụ lục 7).

2.2.10.2. Các chỉ số đánh giá tính sinh miễn dịch

- Kháng thể IgG kháng sợi trước tiêm vắc xin mũi 0: nồng độ kháng thể kháng thể, tỉ lệ mẫu huyết thanh 1 có kháng thể đủ bảo vệ, tỉ lệ mẫu huyết thanh 1 có kháng thể không đủ bảo vệ, trung bình nồng độ kháng thể kháng thể (GMT).

- Đáp ứng kháng thể IgG kháng sợi sau tiêm vắc xin sợi mũi 0 bằng vắc xin sợi MVVAC: Nồng độ kháng thể kháng thể huyết thanh 2 (HT2), Tỉ lệ HT2

có kháng thể bảo vệ, Tỷ lệ HT2 có kháng thể không đủ bảo vệ, trung bình nhân nồng độ kháng thể kháng thể (GMT), tỉ lệ mẫu chuyển đổi huyết thanh (nồng độ kháng thể kháng thể tăng > 4 lần).

2.3. Phương pháp phân tích và xử lý số liệu

- Số liệu được nhập và làm sạch bằng phần mềm Access 2003 do Tổ chức Y tế thế giới xây dựng, được xử lý trên phần mềm Stata phiên bản 10.0, Excel 2007. Bản đồ diễn biến vụ dịch được xử lý bằng phần mềm Map Info phiên bản 9.0.

- Với mục tiêu đánh giá huyết thanh học sau tiêm vắc xin sởi: Sử dụng các test thống kê: χ^2 , Fisher exact để kiểm định sự khác biệt tỉ lệ, test Man-Whitney để kiểm định sự khác biệt GMT giữa các nhóm đặc trưng (tuổi, giới, tình trạng tiêm chủng mũi 0 vắc xin sởi...), test Wilcoxon-ranked sign để so sánh khác biệt GMT trước và sau tiêm vắc xin sởi lúc 06 tháng tuổi. Với một số nội dung so sánh khác tính hệ số tương quan (r), test kiểm định Spearman, tỉ suất chênh OR và khoảng tin cậy 95% CI của OR, phân tích hồi qui tuyến tính.

2.4. Biện pháp hạn chế sai số

Sai lệch kết quả nghiên cứu có thể xảy ra do quá trình tuyển chọn đối tượng, quá trình lấy và bảo quản mẫu và xét nghiệm đánh giá kháng thể không đúng quy trình, do vậy cần thực hiện các biện pháp để hạn chế sai số sau:

- Cán bộ tham gia nghiên cứu được tập huấn về giám sát, lấy mẫu và tiêm vắc xin.
- Sử dụng sinh phẩm chẩn đoán huyết thanh học sởi do Tổ chức Y tế thế giới khuyến cáo.
- Thu thập số liệu đảm bảo khách quan, trung thực.
- Áp dụng thống nhất quy trình đánh giá huyết thanh học.

- Cán bộ TCMR tuyến khu vực, trung ương kiểm tra chéo thông tin giữa phiếu xét nghiệm và phiếu điều tra ca bệnh và cập nhật vào phiếu điều tra ca bệnh để hạn chế mất hoặc sai thông tin.

2.5. Đạo đức trong nghiên cứu

- Nghiên cứu được sự đồng ý của chính quyền địa phương huyện Tứ Kỳ, tỉnh Hải Dương.

- Việc tiến hành lấy máu, tiêm vắc xin, điều tra và phỏng vấn chỉ thực hiện sau khi có sự đồng thuận của cha/mẹ/người giám hộ hợp pháp của trẻ.

- Các đối tượng nghiên cứu có thể rút khỏi nghiên cứu bất kỳ lúc nào mà không chịu sự ràng buộc, phân biệt đối xử nào trong chăm sóc sức khỏe và tiêm chủng theo chương trình TCMR tại địa phương.

- Tất cả thông tin cá nhân và gia đình của đối tượng nghiên cứu được mã hóa và đảm bảo bí mật tuyệt đối. Các số liệu thu thập chỉ phục vụ cho mục đích nghiên cứu.

- Nghiên cứu được tuân thủ theo tiêu chuẩn thực hành lâm sàng tốt (Good Clinical Practice - GCP).

- Gia đình của trẻ là đối tượng nghiên cứu huyết thanh học được hưởng một khoản kinh phí cho việc phí tổn thời gian đi lại tham gia nghiên cứu. Các rủi ro thấp nhất có thể xuất hiện khi lấy máu và sau khi tiêm vắc xin được cán bộ y tế theo dõi và xử lý theo thường quy.

- Nghiên cứu này phải được Hội đồng y đức của Viện vệ sinh dịch tễ Trung ương Ban đánh giá các vấn đề đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học - Bộ Y tế thông qua trước khi triển khai.

- Thông báo kết quả xét nghiệm cho địa phương nơi tiến hành nghiên cứu. Chỉ dùng kết quả nghiên cứu cho mục đích nâng cao sức khỏe cộng đồng. Bên cạnh đó, kết quả này sẽ được sử dụng trong xây dựng kế hoạch triển khai vắc xin sởi nhằm đạt mục tiêu loại trừ bệnh sởi trong những năm tới.

CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Tình trạng kháng thể IgG kháng sởi ở trẻ 2 - 9 tháng tại huyện Tứ Kỳ tỉnh Hải Dương

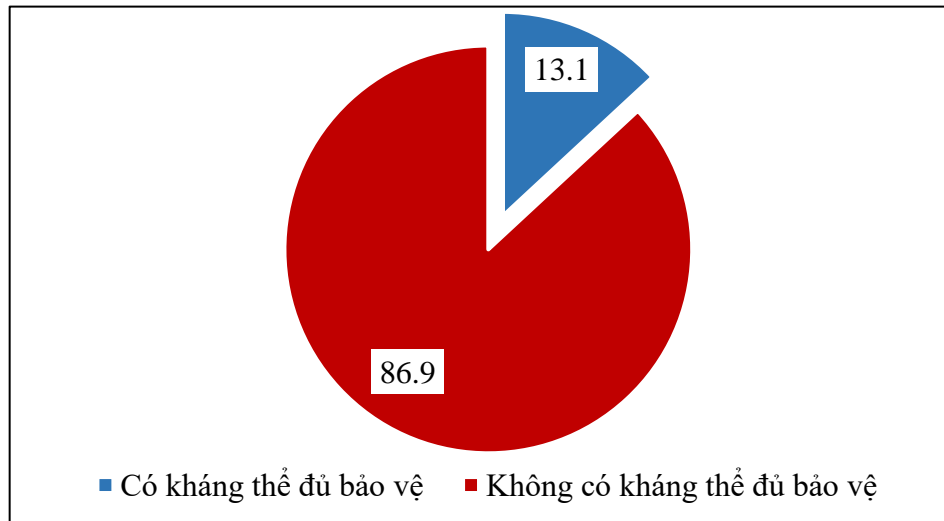
3.1.1. Đặc điểm chung về nhóm nghiên cứu

Bảng 3.1. Một số đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu (n=405)

Đặc điểm	Số trẻ	Tỉ lệ (%)
<i>Giới (n=405)</i>		
Nam	213	52,6
Nữ	192	47,4
<i>Tuổi của trẻ (tháng tuổi) (n=405)</i>		
Trung bình	5,9 (95%CI: 5,7-6,1)	
2 tháng	57	14,1
3 tháng	51	12,6
4 tháng	48	11,9
5 tháng	51	12,6
6 tháng	49	12,1
7 tháng	47	11,6
8 tháng	53	13,1
9 tháng	49	12,1

Bảng 3.1 cho thấy có 405 đối tượng tham gia lấy máu. Số đối tượng là nữ tham gia nghiên cứu chiếm 47,4%, số đối tượng là nam chiếm 52,6%. Trung bình tuổi của các đối tượng nghiên cứu là 5,9 tháng tuổi, trường hợp nhỏ tuổi nhất là 2,1 tháng và lớn tuổi nhất là 9,7 tháng tuổi. Số trẻ trong mỗi nhóm tuổi dao động từ 47 - 57 trẻ, tương ứng tỉ lệ 11,6 - 14,1%.

3.1.2. Tình trạng kháng thể IgG kháng sởi ở trẻ 2 - 9 tháng tại huyện Tứ Kỳ, tỉnh Hải Dương



Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ trẻ có kháng thể IgG kháng sởi bảo vệ (n=405)

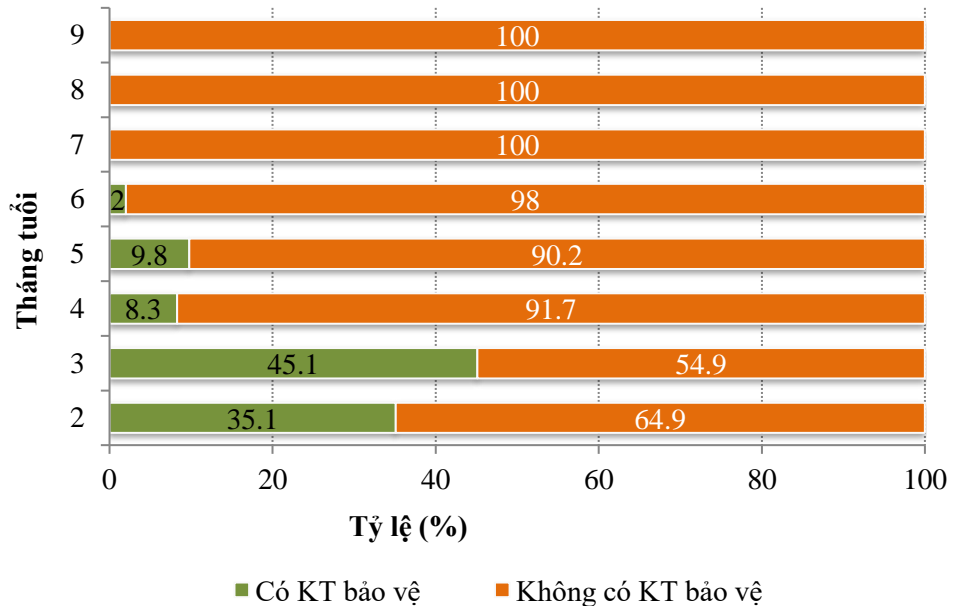
Kết quả xét nghiệm huyết thanh cho thấy chỉ có 13,1% (53 mẫu) có nồng độ kháng thể kháng thể IgG kháng sởi đủ bảo vệ ở ngưỡng >120mIU/ml (được bảo vệ). Số mẫu còn lại không được bảo vệ chiếm 86,9% (352 mẫu).

Bảng 3.2. Tỷ lệ trẻ có kháng thể IgG kháng sởi theo nhóm tuổi (n=405)

Tháng tuổi	Được bảo vệ		Không được bảo vệ		Cộng		OR (95%CI)	p (Fisher)
	Số mẫu	Tỷ lệ (%)	Số mẫu	Tỷ lệ (%)	Số mẫu	Tỷ lệ (%)		
6-9 tháng	1	0,5	197	99,5	198	100	1,0	-
2-3 tháng	20	35,1	37	64,9	57	100	106,5 (9,7 - 150,7)	0,001
4-5 tháng	32	21,3	118	78,7	150	100	53,4 (6,3 - 455,7)	0,001
Cộng	53	13,1	352	86,9	405	100		

Kết quả phân tích tỉ lệ (%) trẻ được bảo vệ theo nhóm tuổi tại bảng 3.2 cho thấy nhóm trẻ 2 - 3 tháng tuổi có tỉ lệ bảo vệ (35,1%) cao hơn nhóm 6 - 9

tháng tuổi (0,5%) với OR=106,5 ($p<0,001$). Nhóm trẻ 4 - 5 tháng tuổi có tỉ lệ được bảo vệ (21,3%) cao hơn nhóm 6 - 9 tháng tuổi (0,5%) với OR=53,4 ($p<0,001$).



Biểu đồ 3.2. Tỉ lệ trẻ có kháng thể IgG kháng sởi theo tháng tuổi (n=405)

Nhóm trẻ 3 tháng tuổi có tỉ lệ được bảo vệ (23/51 trẻ, 45,1%) chiếm tỉ lệ cao nhất, tiếp theo là nhóm trẻ 2 tháng tuổi (20/57 trẻ, 35,1%). Tỉ lệ này ở nhóm trẻ 4 tháng tuổi là 8,3%, 5 tháng tuổi là 9,8% và trẻ 6 tháng là 2%. Toàn bộ trẻ từ 7-9 tháng tuổi không được bảo vệ. So sánh sự khác biệt tỉ lệ bảo vệ giữa nhóm trẻ 2 và 3 tháng tuổi, 4 và 5 tháng tuổi cho kết quả lần lượt là $p=0,15$ (test c2) và $p=0,53$ (Fisher). Trẻ lớn tuổi nhất được bảo vệ là 6,7 tháng.

Bảng 3.3. Tỷ lệ trẻ có kháng thể IgG kháng sởi theo giới tính (n=405)

Giới tính	Được bảo vệ		Không được bảo vệ	
	Số mẫu	Tỷ lệ (%)	Số mẫu	Tỷ lệ (%)
Nam (N=213)	23	10,8	190	89,2
Nữ (N= 192)	30	15,6	162	84,4
Cộng	53	13,1	352	86,9
p = 0,15 (χ^2)				

Kết quả tại bảng 3.3 cho thấy tỷ lệ trẻ nữ có kháng thể IgG kháng sởi đủ bảo vệ lớn hơn trẻ nam trong quần thể nghiên cứu (15,6% trẻ nữ so với 10,8% trẻ nam). Tuy nhiên, sự khác biệt về tỷ lệ được bảo vệ giữa nhóm trẻ nam và trẻ nữ không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$, test χ^2).

Bảng 3.4. Tỷ lệ trẻ có kháng thể IgG kháng sởi theo tình trạng dinh dưỡng (n=405)

Tình trạng dinh dưỡng	Được bảo vệ		Không được bảo vệ	
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ%
Suy dinh dưỡng (N=8)	0	0	8	100
Không SDD (N=397)	53	13,3	344	86,7
Cộng	53	13,1	352	86,9
p=0,66				

Trong số 8 trẻ suy dinh dưỡng, ghi nhận 3 trẻ suy dinh dưỡng thể thấp còi, 3 trẻ suy dinh dưỡng thể nhẹ cân và 2 trẻ thể gầy còm. Tất cả 8 trẻ này đều không được bảo vệ. Tỷ lệ được bảo vệ trong nhóm trẻ không bị suy dinh dưỡng là 13,3%. Tuy nhiên, sự khác biệt tỷ lệ được bảo vệ giữa nhóm suy dinh dưỡng và không suy dinh dưỡng không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$)

Bảng 3.5. Tỷ lệ trẻ có kháng thể IgG kháng sởi theo tuổi thai khi sinh (n=405)

Tuổi thai	Được bảo vệ		Không được bảo vệ	
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Dưới 37 tuần (N=11)	0	0	11	83,3
≥ 37 tuần (N=394)	53	13,5	341	87,3
Cộng	53	13,1	352	86,9
p=0,51				

Có 11 trẻ sinh dưới 37 tuần thai đều không có đủ kháng thể ở mức bảo vệ. Nhóm sinh ra từ 37 tuần thai trở lên có tỷ lệ bảo vệ 13,5%. Tuy nhiên, sự khác biệt tỷ lệ trẻ được bảo vệ giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

**Bảng 3.6. Tỷ lệ trẻ có kháng thể IgG kháng sởi theo nhóm tuổi của mẹ
(n=404)**

Nhóm tuổi của mẹ	Được bảo vệ		Không được bảo vệ		OR (95%CI)
	Số mẫu	Tỷ lệ (%)	Số mẫu	Tỷ lệ (%)	
17 - 19 tuổi (N=12)	0	-	12	100,0	-
20 - 24 tuổi (N=102)	12	11,8	90	88,2	1,0
25 - 29 tuổi (N=168)	25	14,9	143	85,1	0,8 (0,4 - 1,6)
≥30 tuổi (N=122)	16	13,0	107	87,0	0,9 (0,4 - 2,0)
Cộng	53	13,1	352	86,9	

Trong số 404 bà mẹ có thông tin về tuổi, trung bình tuổi mẹ là 27,6 tuổi, trường hợp nhỏ tuổi nhất là 17 tuổi và lớn tuổi nhất là 44 tuổi. Trong số 12 trẻ có mẹ từ 17 - 19 tuổi, tất cả số trẻ này đều không được bảo vệ. Nhóm có mẹ từ 25 - 29 tuổi có tỷ lệ được bảo vệ cao nhất (14,9%), tiếp theo là nhóm có mẹ từ 30 tuổi trở lên (13,0%). Tuy nhiên, sự khác biệt tỷ lệ được bảo vệ giữa các nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

**Bảng 3.7. Tỷ lệ trẻ có kháng thể IgG kháng sởi theo tiền sử mắc sởi của mẹ
(n=405)**

Tiền sử mắc sởi của mẹ	Được bảo vệ		Không được bảo vệ	
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Có (N=79)	18	22,8	61	77,2
Không (N=326)	35	10,7	291	89,3
Cộng	53	13,1	352	86,9
OR=2,5 (95%CI: 1,3-4,6); p=0,004 (χ^2)				

Kết quả phân tích tình trạng có kháng thể bảo vệ ở con theo tiền sử mắc sởi ở mẹ cho thấy tỉ lệ trẻ được bảo vệ ở nhóm mẹ có tiền sử mắc sởi (22,8%) cao hơn 2,5 lần so với nhóm mẹ không có tiền sử mắc sởi (10,7%). Sự khác biệt tỉ lệ giữa hai nhóm là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

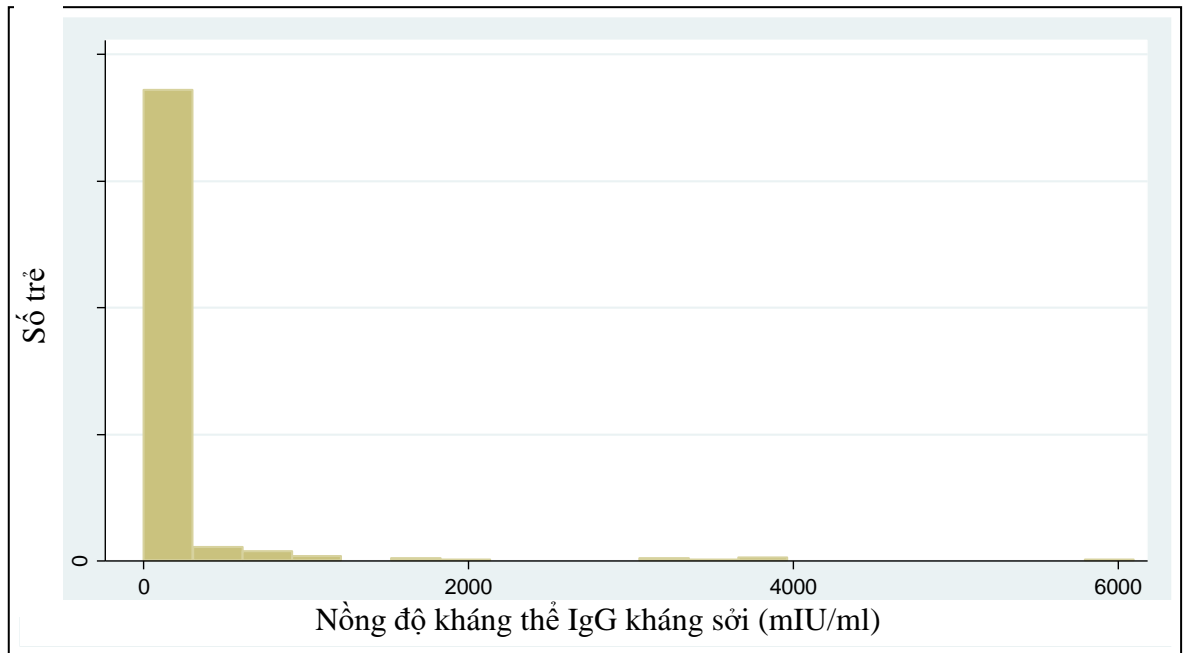
Bảng 3.8. Tỉ lệ trẻ có kháng thể IgG kháng sởi theo tiền sử tiêm vắc xin sởi của mẹ (n=326)

Tiền sử tiêm vắc xin sởi của mẹ	Được bảo vệ		Không được bảo vệ	
	Số lượng	Tỉ lệ (%)	Số lượng	Tỉ lệ (%)
Có (N=61)	7	11,5	54	88,5
Không (N=265)	28	10,6	237	89,4
Cộng	35	10,7	291	89,3

OR=1,1 (95%CI: 0,5-2,6); p=0,8 (χ^2)

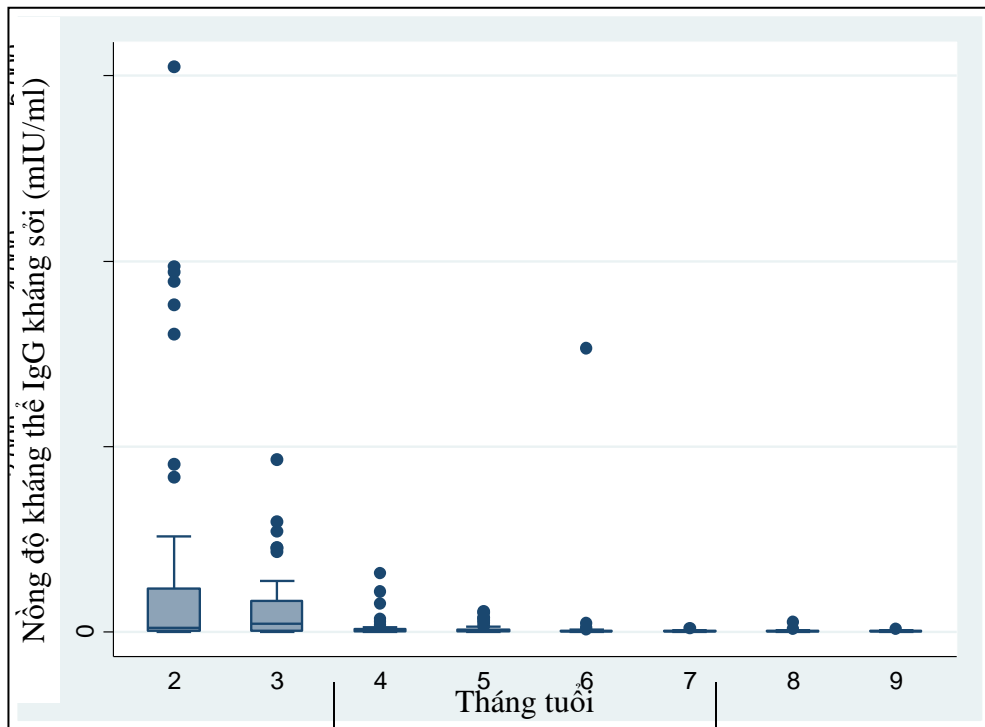
Trong nghiên cứu này, 326 trẻ có mẹ không có tiền sử mắc sởi. Trong số này, tỉ lệ trẻ được bảo vệ ở nhóm có mẹ đã từng tiêm vắc xin sởi là 11,5%, cao hơn so với nhóm có mẹ chưa từng tiêm vắc xin sởi (10,6%). Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.1.3. Nồng độ kháng thể IgG kháng sởi ở trẻ 2 - 9 tháng tuổi



**Biểu đồ 3.3. Nồng độ kháng thể IgG kháng sởi ở trẻ 2 - 9 tháng tuổi
(n=405)**

Biểu đồ 3.3 biểu diễn phân bố nồng độ kháng thể IgG kháng sởi tồn lưu ở trẻ 2 - 9 tháng tuổi. Nhóm có nồng độ kháng thể thấp nhất chiếm số lượng mẫu nhiều nhất. Có 345/405 mẫu (85,2%) nồng độ kháng thể đạt dưới mức 100mIU/ml. Giá trị nồng độ IgG thấp nhất là 1 mIU/ml và giá trị nồng độ IgG cao nhất là 6.096,1 mIU/ml.



Biểu đồ 3.4. Phân bố khoảng chia nồng độ kháng thể IgG kháng sởi (mIU/ml)

Biểu đồ 3.4 trình bày tứ phân vị nồng độ kháng thể IgG kháng sởi tồn lưu ở trẻ 2 - 9 tháng tuổi. Kết quả phân tích cho thấy nồng độ kháng thể của trẻ 2 tháng tuổi có khoảng dao động từ 1 - 6.096,1 mIU/ml, bao trùm khoảng giá trị của toàn bộ mẫu nghiên cứu. Trẻ càng lớn các giá trị nồng độ kháng thể càng phân bố tập trung gần với giá trị 0 và biên độ dao động giảm dần. Giá trị nồng độ kháng thể cao nhất của từng nhóm giảm dần theo tháng tuổi.

Giá trị trung vị nồng độ kháng thể cao nhất ở nhóm trẻ 3 tháng tuổi (90,1 mIU/ml), tiếp theo là nhóm 2 tháng tuổi (45,0 mIU/ml) và thấp nhất ở nhóm 9 tháng tuổi (9,1 mIU/ml). Sự khác biệt giá trị trung vị nồng độ kháng thể IgG kháng sởi là có ý nghĩa thống kê với $p=0,0001$ (Kruskal Wallis).

Trung bình nhân nồng độ kháng thể (GMC) của trẻ 2 - 9 tháng tuổi là 17,5 mIU/ml (95%CI: 14,8 - 20,6). Nhóm trẻ 2 tháng tuổi có GMC cao nhất 83,6

mIU/ml (95%CI: 47,9 - 145,9), tiếp theo là nhóm trẻ 3 tháng tuổi (61,4; 95%CI: 35,2 - 107,1mIU/ml). Các nhóm từ 4 tháng tuổi trở đi có GMC giảm dần và thấp dưới 20mIU/ml. Sự khác biệt giá trị GMC giữa các nhóm tuổi là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3.9. Trung bình nhân (GMC) nồng độ kháng thể IgG kháng sởi ở trẻ 2-9 tháng tuổi

Yếu tố	Số mẫu	GMC (95%CI) (mIU/ml)	p
<i>Mẹ mắc sởi</i>			
- Không	326	15,3 (13,0 - 18,1)	0,11
- Có	79	30,1 (18,7 - 48,6)	
<i>Mẹ có tiêm vắc xin sởi</i>			
- Không	265	17,1 (14,2 - 20,7)	0,50
- Có	61	18,7 (13,3 - 26,4)	
<i>Sinh non</i>			
- Có	11	8,6 (3,8 - 19,2)	0,26
- Không	394	17,8 (15,1 - 21,1)	
<i>Tuổi của trẻ</i>			
- 2-3 tháng	57	17,8 (15,1 - 21,1)	0,0001*
- 4-5 tháng	150	8,6 (3,8 - 19,2)	
- 6-9 tháng	198	8,6 (3,8 - 19,2)	
<i>Giới tính</i>			
- Nam	213	17,6 (14,3 - 21,8)	0,59
- Nữ	192	17,3 (13,4 - 22,3)	
<i>Trẻ còn bú mẹ không</i>			
- Không	3	6,9 (0,1 - 636,6)	0,41

- Có	389	17,5 (14,8 - 20,7)
------	-----	--------------------

Bảng 3.9 cho thấy nhóm có mẹ đã từng mắc sởi có GMC 30,1 (18,7-48,6) mIU/ml cao hơn so với nhóm mẹ chưa từng mắc sởi 15,3 (13,0-18,1) mIU/ml. Nhóm có mẹ đã từng tiêm vắc xin sởi có GMC 18,7 (13,3-26,4) mIU/ml cao hơn so với nhóm mẹ chưa từng tiêm vắc xin sởi 17,1 (14,2-20,7) mIU/ml. Nhóm sinh non có GMC 8,6 (3,8-19,2) mIU/ml thấp hơn nhóm sinh đủ tháng 17,8 (15,1-21,1) mIU/ml. Nhóm bú mẹ, nhóm còn bú mẹ có GMC lần lượt cao hơn nhóm không bú mẹ, nhóm không còn bú mẹ. Tuy nhiên, sự khác biệt giữa các yếu tố trên không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Nhóm 2-3 tháng tuổi có GMC 17,8 (15,1-21,1) mIU/ml cao hơn nhóm 4-5 tháng tuổi (8,6 (3,8-19,2) mIU/ml) và nhóm 6-9 tháng tuổi 8,6 (3,8-19,2) mIU/ml, sự khác biệt tỉ lệ bảo vệ giữa các nhóm tuổi có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.2. Tính an toàn và tính sinh miễn dịch sau tiêm vắc xin sởi MVVAC cho trẻ 6 - 8 tháng tại huyện Tứ Kỳ tỉnh Hải Dương

3.2.1. Đặc điểm chung về nhóm nghiên cứu

Có 210 đối tượng ở thời điểm bắt đầu tham gia nghiên cứu. Sau 1 tháng, có 14 trẻ không tham gia lấy máu lần 2 do gia đình không đồng ý tiếp tục tham gia. Tuy nhiên, tất cả các trẻ này đều được theo dõi tình trạng sức khỏe trong vòng 30 ngày sau tiêm vắc xin sởi MVVAC. Có 196 trẻ đủ tiêu chuẩn và cha mẹ/người chăm sóc đồng ý cho trẻ tham gia lấy mẫu máu 2.

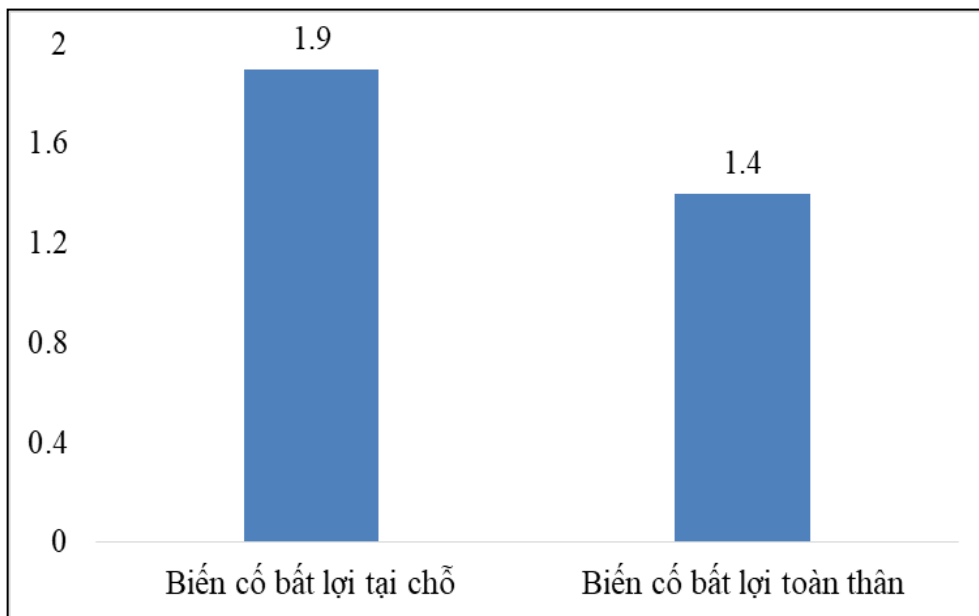
Bảng 3.10: Một số đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Lấy máu lần 1		Lấy máu lần 2	
	(trước tiêm vắc xin)		(sau tiêm vắc xin)	
	(n=210)		(n=196)	
	Số trẻ	%	Số trẻ	%
<i>Giới</i>				
- Nam	103	49,0%	94	48,0%
- Nữ	107	51,0%	102	52,0%
<i>Tuổi khi tiêm vắc xin sởi mũi 0</i>				
- 6 tháng	69	32,9	64	32,6
- 7 tháng	71	33,8	66	33,7
- 8 tháng	70	33,3	66	33,7

Ở thời điểm bắt đầu tham gia nghiên cứu, nhóm 6 tháng tuổi có 69 trẻ (32,9%), nhóm 7 tháng tuổi có 71 trẻ (33,8%) và 70 trẻ (33,3%). Tỷ lệ trẻ thuộc các nhóm 6, 7, 8 tháng tuổi ở thời điểm lấy mẫu máu 2 lần lượt là 32,6%; 33,7% và 33,7%. Đối tượng tham gia nghiên cứu phân bố tương đối đồng đều ở cả 2 giới. Sự khác biệt tỷ lệ trẻ ở 2 giới tại thời điểm bắt đầu tham gia nghiên cứu (nam 49% và nữ 51%) và sau 1 tháng (nam 48% và nữ 52%) là không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.2.2. Đánh giá tính an toàn của vắc xin sởi MVVAC cho trẻ từ 06 - 08 tháng tuổi

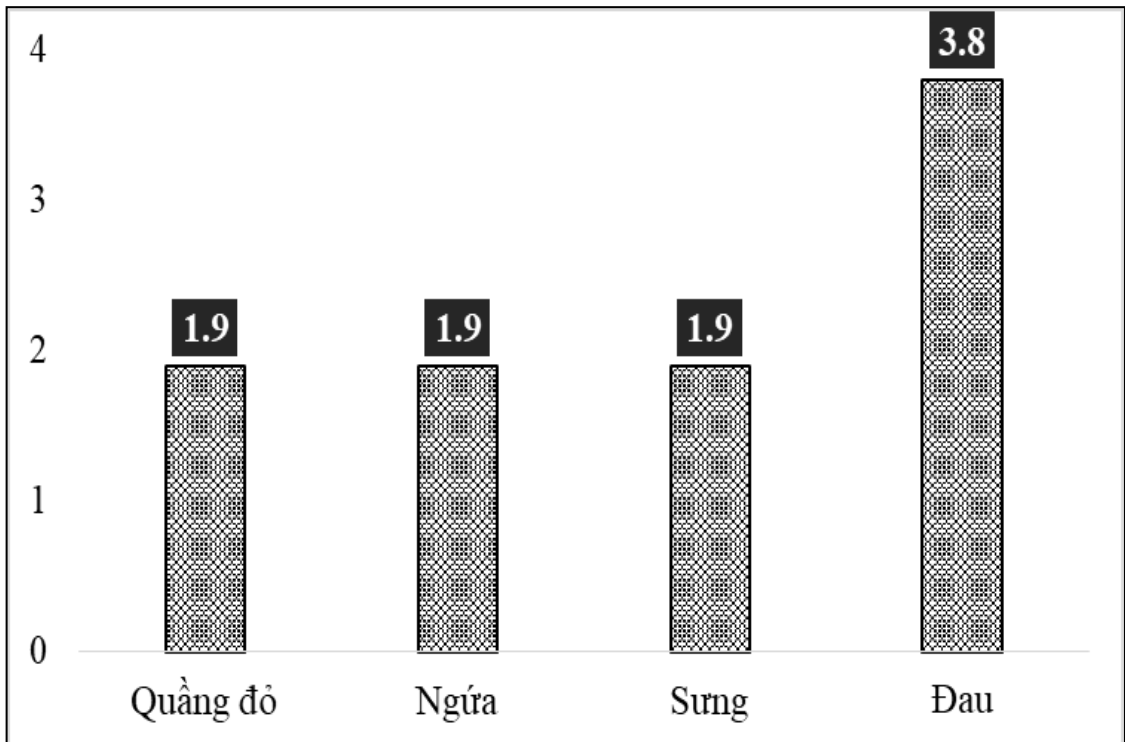
3.2.2.1. Các biến cố bất lợi trong vòng 30 phút sau tiêm vắc xin sởi MVVAC mũi 0



Biểu đồ 3.5. Biến cố bất lợi tại chỗ của trẻ trong 30 phút sau tiêm vắc xin sởi MVVAC mũi 0 (n=210)

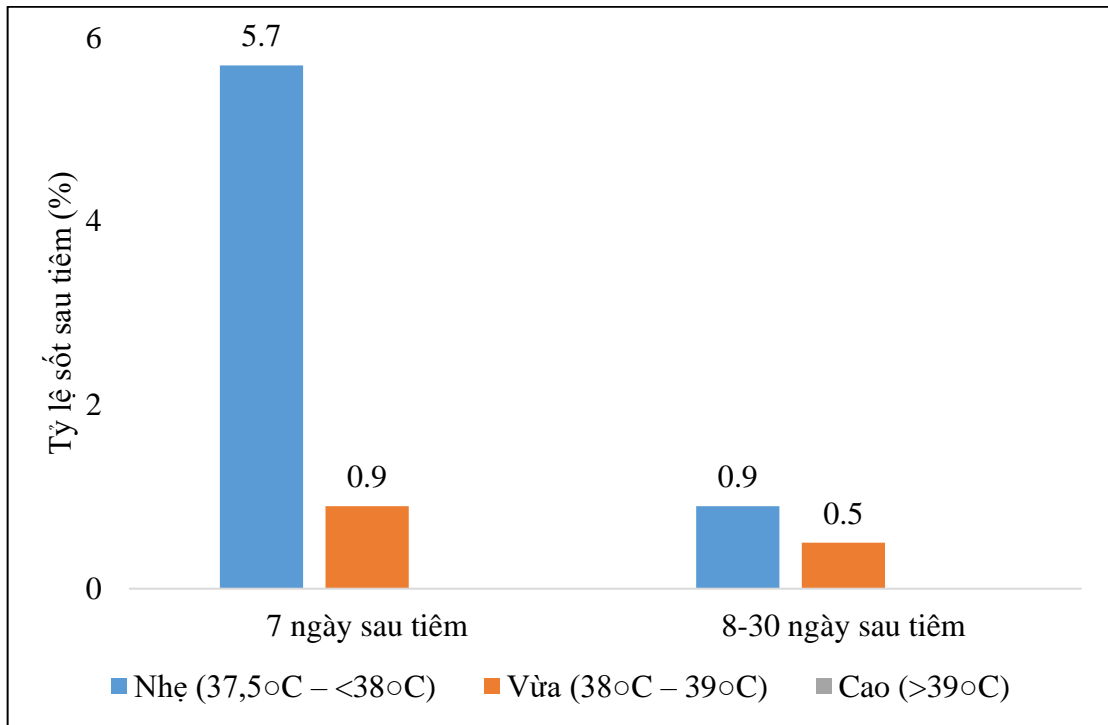
Trẻ được theo dõi sức khỏe trong 30 phút sau tiêm tại điểm nghiên cứu. Ghi nhận 4 trường hợp trẻ (1,9%) có biến cố bất lợi tại chỗ đều là dấu hiệu quầng đỏ tại chỗ tiêm ở mức độ vừa với đường kính từ 5 - 10 mm, các dấu hiệu này chỉ kéo dài dưới 30 phút. Ghi nhận 3 trường hợp (1,4%) có biến cố bất lợi toàn thân, 3 trẻ này có sốt ở mức nhẹ dưới 38⁰C, dao động từ 37,6⁰C đến 37,9⁰C. Trong đó 2/3 trẻ thân nhiệt trở về bình thường, 1 trẻ vẫn tiếp tục bị sốt sau 30 phút đã được nhóm nghiên cứu hướng dẫn xử trí sốt. Không ghi nhận trẻ bị sốt từ 38⁰C trở lên. Không ghi nhận bất kỳ biến cố bất lợi toàn thân nào khác trong vòng 30 phút sau tiêm. Không ghi nhận các trường hợp biến cố bất lợi ngoài dự kiến hoặc biến cố bất lợi nghiêm trọng trong vòng 30 phút sau tiêm vắc xin sởi MVVAC.

3.2.2.2. Các biến cố bất lợi sau tiêm vắc xin sởi MVVAC



Biểu đồ 3.6. Các biến cố bất lợi tại chỗ của trẻ phân theo mức độ trong vòng 7 ngày đầu sau tiêm vắc xin sởi MVVAC mũi 0 (n=210)

Trong thời gian 7 ngày đầu sau tiêm, chỉ ghi nhận 04 trường hợp (1,9%) trẻ có quầng đỏ tại chỗ tiêm vào ngày đầu sau tiêm ở mức độ nhẹ với đường kính 3 - 5mm. Dấu hiệu quầng đỏ xuất hiện cùng với dấu hiệu ngứa ở 4/4 trường hợp. Ghi nhận 04 trường hợp (1,9%) trẻ có sưng xuất hiện đồng thời đau tại vị trí tiêm, các biểu hiện này chỉ xuất hiện trong ngày đầu sau tiêm. Không ghi nhận biến cố toàn thân bất lợi độ 2, 3, 4.

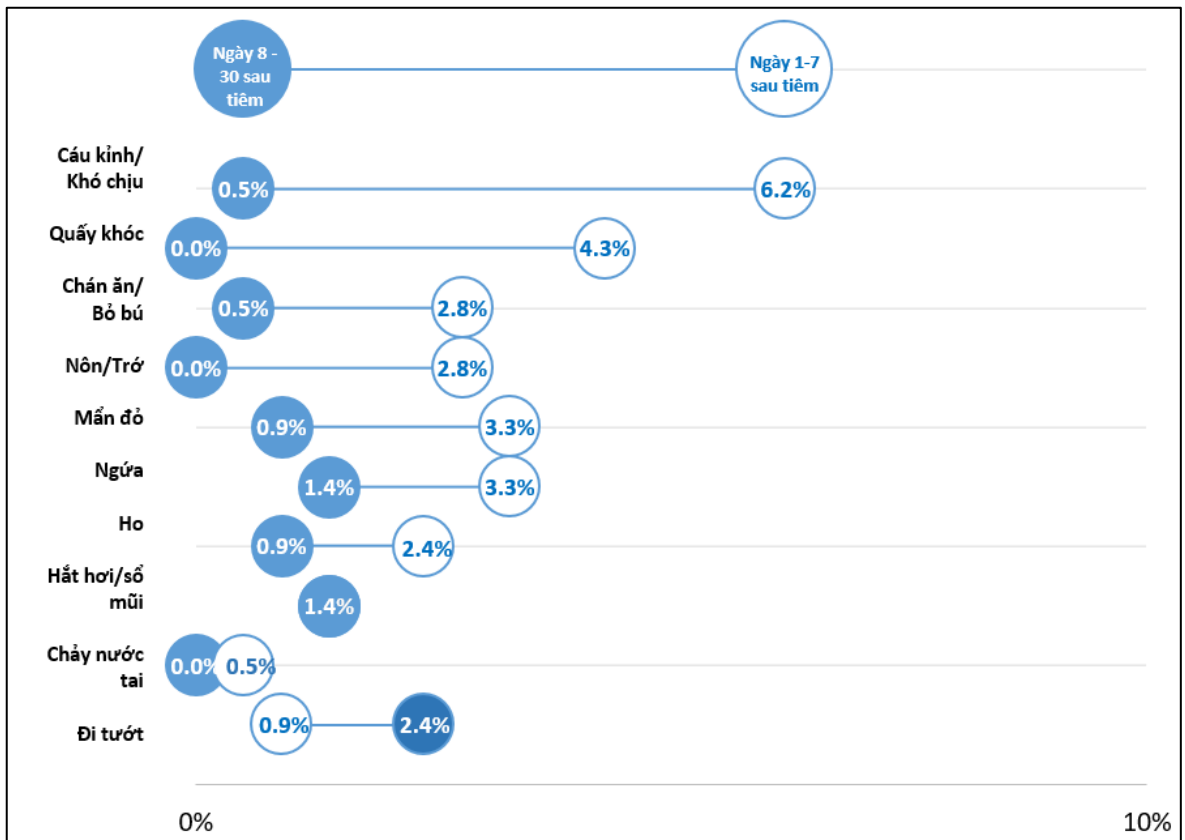


Biểu đồ 3.7: Dấu hiệu sốt của trẻ trong vòng 7 ngày đầu sau tiêm vắc xin sởi MVVAC mũi 0 (n=210)

Trong thời gian 7 ngày đầu sau tiêm, ghi nhận 14 trường hợp (6,6%) trẻ có sốt, trong đó 12 trường hợp (5,7%) ở mức độ nhẹ từ 37,5 - 38⁰C và 2 trường hợp (0,9%) ở mức độ vừa từ 38⁰C - 39⁰C. Thời điểm xuất hiện sốt chủ yếu vào ngày 1 đến ngày 3, sốt kéo dài trong 1 - 2 ngày thì hết. Có 4 trường hợp (1,9%) sốt có kèm ho và 3 trường hợp (1,4%) sốt kèm sổ mũi nhẹ; 1 trường hợp (0,5%) sốt kèm biểu hiện chảy nước ở tai. Ngoài ra, có 4 trường hợp (1,9%) sốt kèm mọc răng.

Trong thời gian từ ngày 7 đến ngày 30, chỉ ghi nhận 03 trường hợp (1,4%) trẻ có sốt, trong đó 02 trường hợp (0,9%) ở mức độ nhẹ dưới 38⁰C và 1 trường hợp ở mức độ vừa (0,5%), sốt kéo dài trong 1 - 2 ngày thì hết. Cả 3 trường hợp (1,4%) sốt có kèm đi tuốt.

Trong cả 2 giai đoạn, không ghi nhận trường hợp sốt cao trên 39⁰C.



Biểu đồ 3.8. Các biến cố bất lợi toàn thân của trẻ phân theo mức độ trong vòng 7 ngày và từ 8-30 ngày sau tiêm vắc xin MVVAC mũi 0 (n=210)

Các biến cố bất lợi xuất hiện sau khi tiêm vắc xin được ghi nhận là: cáu kinh/ khó chịu, quấy khóc, chán ăn/bỏ bú, nôn, trớ, ngứa, mẩn đỏ, ho, hắt hơi, sổ mũi, đi tuốt. Tỷ lệ các biến cố trong vòng 7 ngày sau tiêm vắc xin dao động từ 0.5 - 6.2%, thấp nhất là triệu chứng chảy nước tai (0.5%), cao nhất là các triệu chứng cáu kinh/khó chịu (6.2%). Tỷ lệ các biến cố giai đoạn 8 - 30 ngày sau tiêm vắc xin dao động từ 0.5 - 2.4%, cao nhất là triệu chứng đi tuốt. Các triệu chứng như lơ mơ, quấy khóc, nôn trớ không được ghi nhận tại giai đoạn 8 - 30 ngày sau tiêm. Các nhóm biến cố thường phát hiện đi kèm nhau như: quấy khóc và sốt, nôn trớ kèm ho và tiêu chảy (đi tuốt). Một số biến cố có sử dụng thuốc như ho, hắt hơi hay mẩn ngứa, tuy nhiên tỷ lệ trẻ tự khỏi cao. Tất cả

các biến cố đều được ghi nhận ở mức độ nhẹ, thường kéo dài từ 1 - 3 ngày. Không có các biến cố bất lợi nghiêm trọng.

Bảng 3.11: Tổng hợp các biến cố bất lợi khác của trẻ phân theo mức độ trong vòng 30 ngày sau tiêm vắc xin sởi MVVAC (n 210)

Biến cố bất lợi toàn thân	Độ 1 (Nhẹ)	Độ 2 (Vừa)	Độ 3 (Nặng)	Độ 4 (Nghiêm trọng)
<i>Biến cố bất lợi tại chỗ trong dự kiến</i>				
Quầng đỏ	8 (3,8%)	0	0	0
Đau	8 (3,8%)	0	0	0
Ngứa	4 (1,9%)	0	0	0
Sung	4 (1,9%)	0	0	0
<i>Biến cố bất lợi toàn thân trong dự kiến</i>				
Cáu kỉnh/ khó chịu	14 (6,7%)	0	0	0
Lơ mơ	0	0	0	0
Quấy khóc	9 (4,3%)	0	0	0
Chán ăn/bỏ bú	7 (3,3%)	0	0	0
Trớ/nôn	6 (2,9%)	0	0	0
Mẩn đỏ	9 (4,3%)	0	0	0
Ngứa	9 (4,3%)	0	0	0
<i>Biến cố bất lợi toàn thân ngoài dự kiến</i>				
Ho, đau họng	7 (3,3%)	0	0	0
Hắt hơi, sổ mũi	6 (2,9%)	0	0	0
Chảy nước tai	1 (0,5%)	0	0	0
Đi tuốt	7 (3,3%)	0	0	0

Bảng 3.11 cho thấy mức độ của các phản ứng trong vòng 30 ngày sau tiêm đều ở mức nhẹ. Ghi nhận 04 trường hợp (1,9%) trẻ có sưng và ngứa tại chỗ tiêm vào ngày đầu sau tiêm ở mức độ nhẹ với đường kính 3 - 5mm. Có 08 trường hợp (3,8%) trẻ xuất hiện quầng đỏ và đau tại vị trí tiêm, các biểu hiện này chỉ xuất hiện trong ngày đầu sau tiêm.

Trong vòng 30 ngày sau tiêm vắc xin sởi MVVAC có 14 trường hợp (6,7%) có biểu hiện cáu kỉnh/khó chịu; 9 trường hợp (4,3%) quấy khóc và 7 trường hợp (3,3%) chán ăn/bỏ bú. Tỷ lệ trẻ bị ngứa, mẩn đỏ đều là 4,3%. Ngoài ra, có 3,3% trẻ bị ho; 2,9% trẻ có hắt hơi, sổ mũi, 0,5% chảy nước tai và 3,3% đi tướt.

Bảng 3.12. Tình hình sử dụng thuốc đồng thời trong thời gian theo dõi 30 ngày sau tiêm vắc xin sởi MVVAC

Thuốc	Số trẻ (n = 210) (%)
Sử dụng ít nhất 1 thuốc	17 (8,1%)
Kháng sinh	8 (3,8%)
Hạ sốt	6 (2,8%)
Chống dị ứng	4 (1,9%)
Thuốc đường tiêu hóa	6 (2,8%)
Thuốc khác	5 (2,4%)

Bảng 3.12 cho thấy trong thời gian theo dõi 30 ngày sau khi tiêm vắc xin sởi, có 17 trẻ (8,1%) có sử dụng ít nhất 1 loại thuốc. Số trẻ sử dụng kháng sinh là 8 trẻ (3,8%) trong đó có 7/8 trẻ dùng kháng sinh để điều trị ho, sổ mũi, 1 trẻ dùng kháng sinh điều trị chảy nước tai. Số trẻ có sử dụng thuốc hạ sốt và thuốc đường tiêu hóa là 6 trẻ (2,8%), có 4 trẻ (1,9%) sử dụng thuốc chống dị ứng. Thời gian trung bình trẻ sử dụng thuốc hạ sốt và thuốc đường tiêu hóa đều là 2

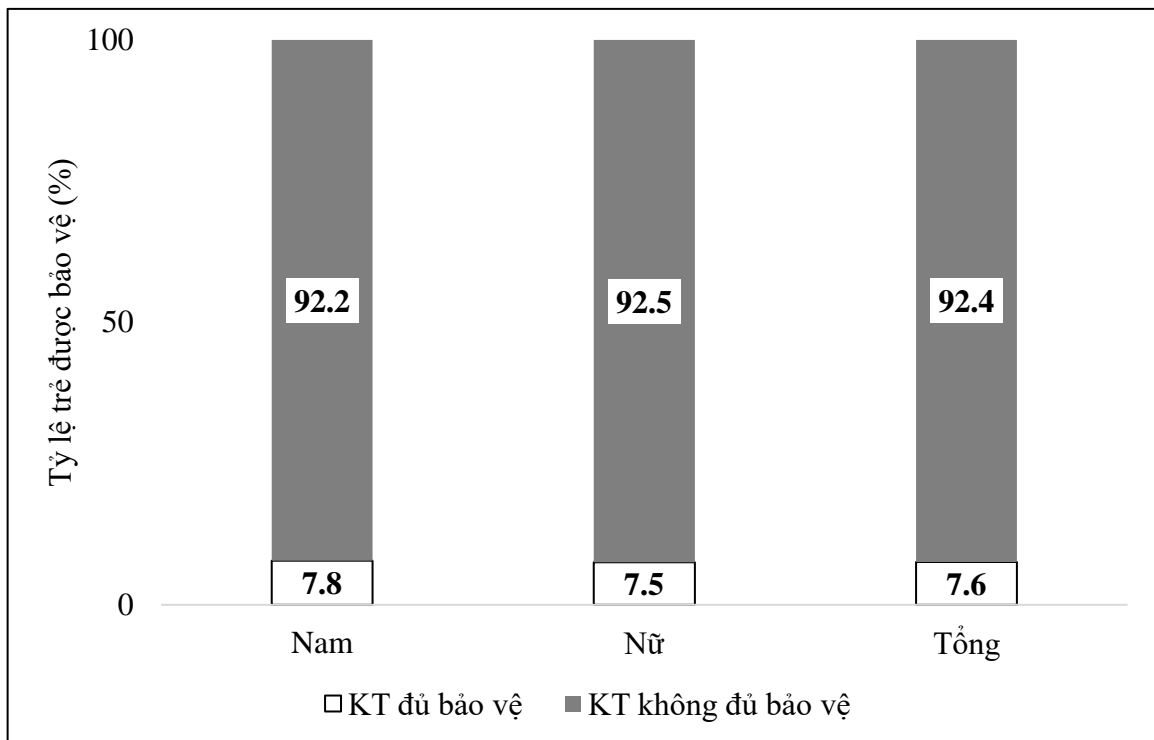
ngày. Nhóm thuốc khác bao gồm các thuốc long đờm, oresol gắp ở 5 trẻ (2,%) để hỗ trợ điều trị triệu chứng viêm đường hô hấp, tiêu hóa.

3.2.2.3. Các biến cố bất lợi nghiêm trọng

Không có biến cố bất lợi nghiêm trọng nào dẫn đến các sự cố như dẫn đến tử vong, đe dọa đến tính mạng, dẫn đến tàn tật/mất khả năng vận động chủ yếu, kéo dài thời gian điều trị tại bệnh viện, dẫn tới sinh con dị tật/không bình thường bẩm sinh.

3.2.3. Đánh giá tính sinh miễn dịch của vắc xin sởi MVVAC cho trẻ từ 06 - 08 tháng tuổi sau tiêm vắc xin sởi MVVAC 01 tháng

3.2.3.1. Đánh giá nồng độ kháng thể IgG kháng sởi trước tiêm vắc xin mũi 0



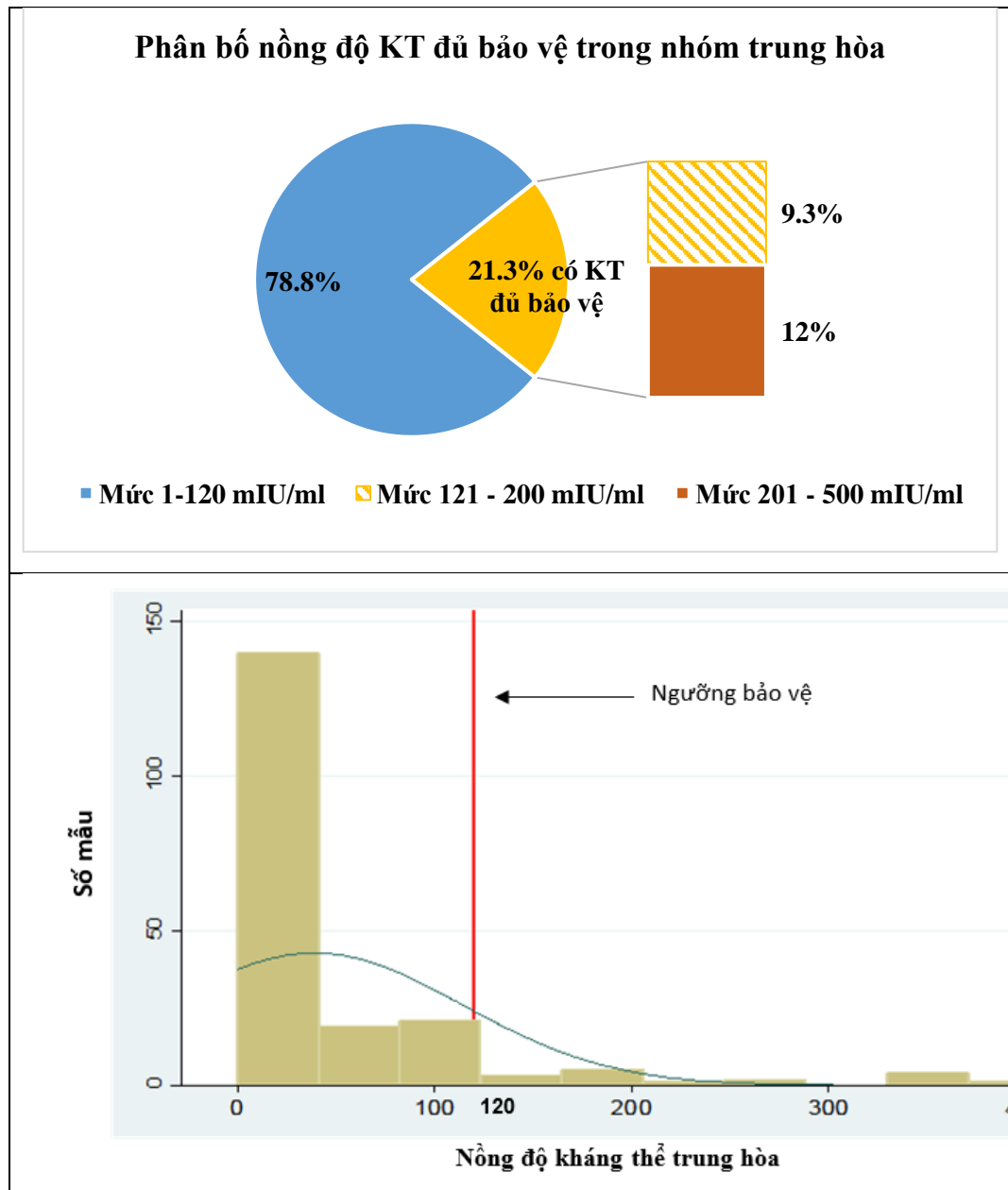
Biểu đồ 3.9: Tỷ lệ trẻ có kháng thể đủ bảo vệ theo giới tính trước khi tiêm vắc xin (n=210)

Biểu đồ 3.9 cho thấy 8/103 trẻ nam được bảo vệ (7,8%) và 8/107 trẻ nữ được bảo vệ (7,5%). Tuy nhiên sự khác biệt tỉ lệ bảo vệ giữa nhóm trẻ nam và trẻ nữ không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$, test χ^2).

Bảng 3.13: Tỉ lệ trẻ có kháng thể đủ bảo vệ theo tháng tuổi trước khi tiêm vắc xin (n=210)

Tháng tuổi tiêm vắc xin sởi mũi 0	Có kháng thể đủ bảo vệ		Không có kháng thể đủ bảo vệ		Cộng	
	Số mẫu	Tỉ lệ (%)	Số mẫu	Tỉ lệ (%)	Số mẫu	Tỉ lệ (%)
6 tháng	7	10,1	62	89,9	69	100
7 tháng	3	4,2	68	95,8	71	100
8 tháng	6	8,6	64	91,4	70	100
Cộng	16	7,6	194	92,4	210	100
$p = 0,39 (\chi^2)$						

Trước tiêm vắc xin sởi mũi 0, đa số trẻ chưa có kháng thể đủ phòng bệnh. Tỉ lệ trẻ có kháng thể đủ bảo vệ cao nhất ở nhóm trẻ 6 và 8 tháng tuổi (10,1% và 8,6%), thấp nhất ở nhóm 7 tháng tuổi (4,2%). Tuy nhiên, sự khác biệt tỉ lệ bảo vệ giữa các nhóm 6 tháng, 7 tháng và 8 tháng tuổi trước tiêm mũi 0 là không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$, χ^2). Tỉ lệ trẻ có kháng thể đủ bảo vệ trước khi tiêm vắc xin sởi mũi 0 ở trẻ 6 - 8 tháng tuổi trong nghiên cứu là 7,6%.



**Biểu đồ 3.10: Phân bố nồng độ kháng thể trung hòa trước tiêm vắc xin
(n=75)**

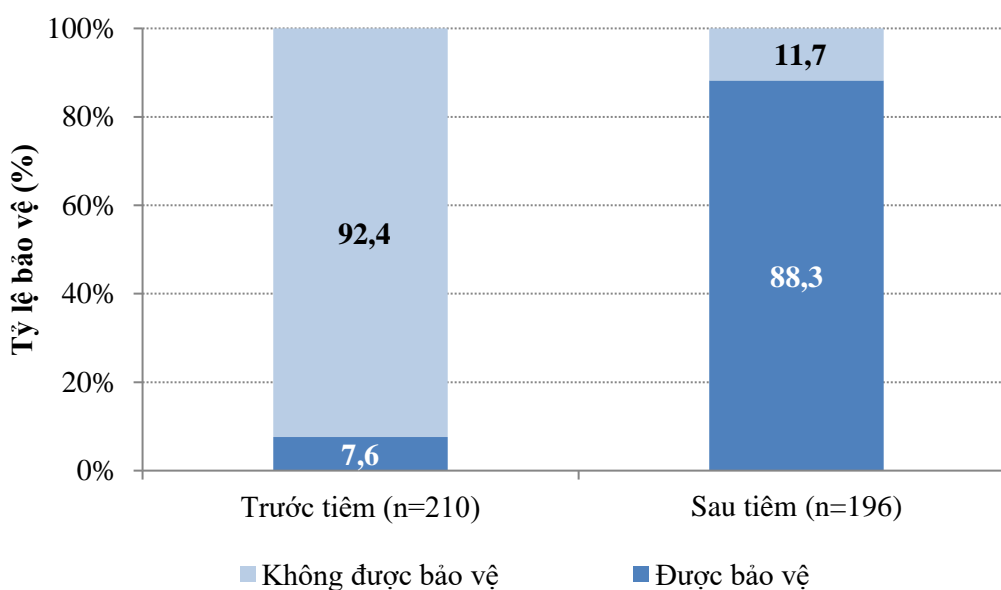
Biểu đồ 3.10 cho thấy trong khoảng chia nồng độ, nồng độ kháng thể từ 0-120 mIU/ml có tỉ lệ 28,1%, (59 trẻ), tương đương tiếp theo là khoảng chia 121 - 200 mIU/ml chiếm 3,3% (7 trẻ). Khoảng chia còn lại từ 201- 500 mIU/ml chiếm tỉ lệ thấp 4,3%. Giá trị nồng độ kháng thể cao nhất là 412,4 mIU/ml.

Bảng 3.14: Giá trị trung bình nhân nồng độ kháng thể trung hòa (GMC) theo nhóm tuổi trước khi tiêm vắc xin (n=75)

Nhóm tuổi tiêm vắc xin sởi mũi 0	Số mẫu	GMC, 95%CI (mIU/ml)	p (Kruskal -wallis)
- 6 tháng	29	66,8 (44,0 - 101,6)	0,084
- 7 tháng	18	55,2 (36,6 - 83,1)	
- 8 tháng	28	90,9 (69,4 - 119,0)	
Chung	75	71,6 (58,1 - 88,3)	

Trong số 210 trẻ tham gia nghiên cứu, chỉ có 75 trẻ có kháng thể kháng sởi đã được trung hòa (dương tính) ở thời điểm trước tiêm vắc xin. Trung bình nhân nồng độ kháng thể trung hòa của huyết thanh 1 của 75 trẻ này là 71,6 mIU/ml. Trung bình nhân nồng độ kháng thể (GMC) ở nhóm trẻ 6 tháng tuổi là 66,8 mIU/ml, cao hơn so với nhóm trẻ 7 tháng tuổi (55,2 mIU/ml) nhưng thấp hơn trẻ tiêm 8 tháng tuổi (90,9 mIU/ml). Tuy nhiên, sự khác biệt giá trị GMC giữa 3 nhóm tuổi là không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.2.3.2. Đánh giá tồn lưu kháng thể IgG kháng sởi sau khi tiêm vắc xin mũi 0 ở trẻ 6 - 8 tháng tuổi



**Biểu đồ 3.11: Tỷ lệ (%) trẻ có kháng thể đủ bảo vệ sau tiêm vắc xin sởi
MVVAC mũi 0 (n = 196)**

Biểu đồ cho thấy tỷ lệ trẻ 6 - 8 tháng tuổi có kháng thể đủ bảo vệ sau tiêm vắc xin sởi MVVAC mũi 0 (88,3%) tăng 11,6 lần so với trước tiêm chủng (7,6%). Ở nhóm trẻ có kháng thể không đủ bảo vệ trước khi tiêm thì sau khi tiêm vắc xin sởi MVVAC đã có 87,2% số này được bảo vệ phòng sởi.

**Bảng 3.15. Tình trạng chuyển đổi huyết thanh sau tiêm vắc xin sởi
MVVAC mũi 0 (n=196)**

Chuyển đổi huyết thanh	Tần số	Tỷ lệ (%)
<i>Có chuyển đổi huyết thanh</i>		
- Từ âm tính sang dương tính	123	62,8
- Nồng độ kháng thể trung hòa (GMC) tăng ≥ 4 lần	50	25,5
<i>Không chuyển đổi huyết thanh</i>		
Cộng	196	100

Ghi nhận 173/196 trẻ (88,3%) có chuyển đổi huyết thanh, trong đó 123/196 trẻ (62,8%) chuyển đổi huyết thanh từ âm tính sang dương tính và 50/196 trẻ có nồng độ kháng thể trung hòa kháng sởi tăng từ 4 lần trở lên (25,5%). Số còn lại 23/196 (11,7%) không có chuyển đổi huyết thanh (11,7%).

Bảng 3.16. Tình trạng chuyển đổi huyết thanh sau tiêm vắc xin sởi MVVAC mũi 0 theo giới và theo tỉ lệ bảo vệ ở huyết thanh 1 (n=196)

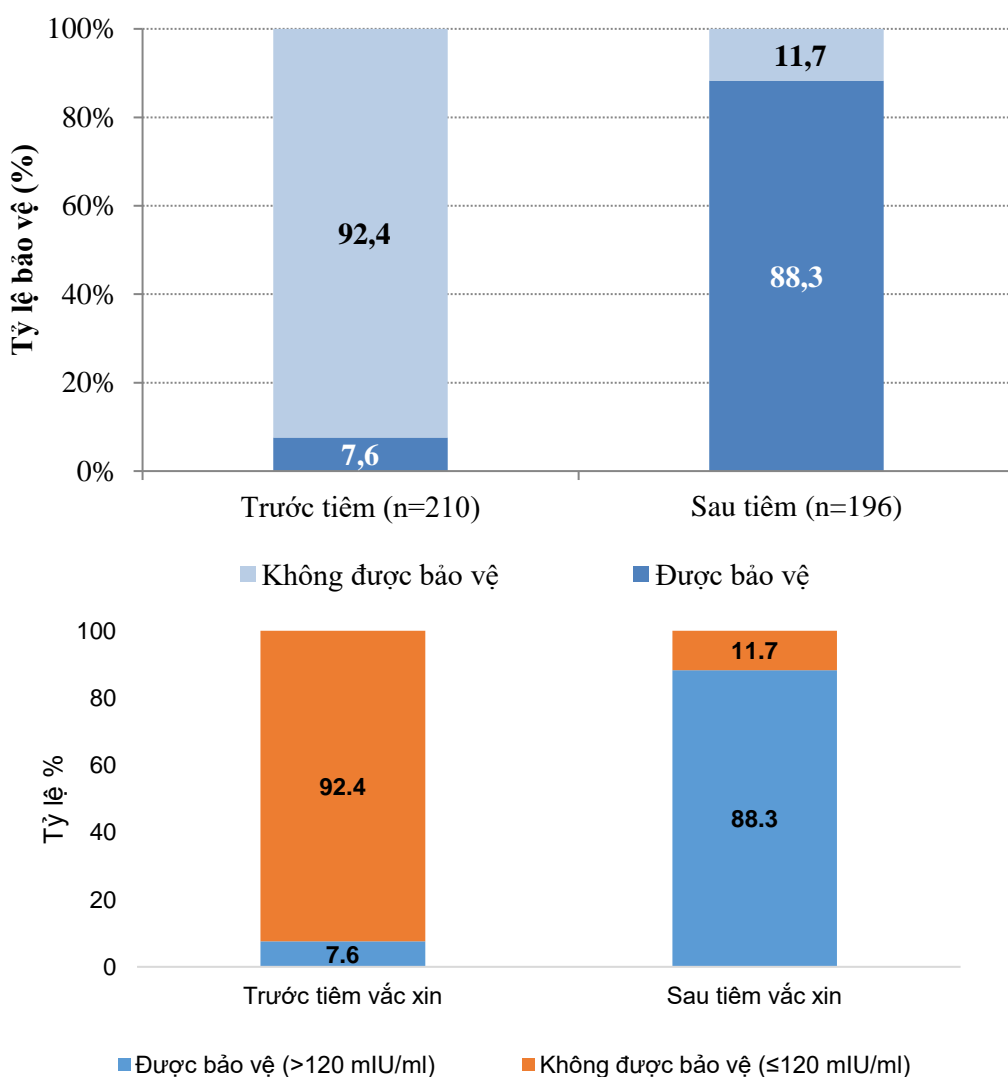
Biến số	Chuyển đổi huyết	Không chuyển đổi	OR (95%CI)
	thanh (n,%)	huyết thanh (n,%)	
<i>Giới</i>			
- Nữ (n=102)	93 (91,2%)	9 (8,8%)	1,0
- Nam (n=94)	80 (85,11%)	14 (14,89%)	0,55 (0,23-1,35)
<i>Tình trạng được bảo vệ ở huyết thanh 1</i>			
- Không (180)	164 (91,1%)	16 (8,9%)	1,0
- Có (n=16)	9 (56,3%)	7** (43,7%)	0,13 (0,04-0,4)*
Cộng	173 (88,3%)	23 (11,7%)	

*: Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Tỉ lệ trẻ gái có chuyển đổi huyết thanh (91,2%) cao hơn tỉ lệ này ở nhóm trẻ trai (85,1%). Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Sau tiêm vắc xin sởi mũi 0, tình trạng chuyển đổi huyết thanh được ghi nhận ở cả 2 nhóm có kháng thể đủ bảo vệ và có kháng thể không đủ bảo vệ trước tiêm. Tuy nhiên, tỉ lệ chuyển đổi huyết thanh ở nhóm trẻ được bảo vệ trước tiêm (56,3%) thấp hơn OR = 0,13 (95%CI: 0,04 - 0,4) lần so với nhóm không được bảo vệ trước tiêm (100%). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,0001$. Ghi nhận 7 trường hợp đã được bảo vệ trước khi tiêm mũi 0 song số lần tăng nồng độ kháng thể trung hòa sau khi tiêm vắc xin sởi MVVAC chỉ tăng từ 1,8 - 3,9 lần.

3.2.3.3. *Đánh giá tồn lưu kháng thể IgG kháng sởi trước và sau khi tiêm vắc xin mũi 0 ở trẻ 6 - 8 tháng tuổi*



Biểu đồ 3.12. Tỷ lệ trẻ có kháng thể đủ bảo vệ phòng sởi trước và sau khi tiêm vắc xin

Biểu đồ 12 cho thấy, giai đoạn trước tiêm vắc xin, chỉ có 7,6% (16 trẻ) có nồng độ kháng thể trung hòa kháng sởi đủ bảo vệ (được bảo vệ). Số trẻ còn lại không có kháng thể trung hòa kháng sởi hoặc có kháng thể trung hòa nồng độ nhưng dưới ngưỡng bảo vệ (không được bảo vệ) chiếm 92,4% (194 trẻ). Giai

đoạn sau tiêm vắc xin 1 tháng tỉ lệ trẻ 6 - 8 tháng tuổi được bảo vệ sau tiêm vắc xin sởi MVVAC mũi 0 (88,3%) tăng 11,6 lần so với trước tiêm chủng (7,6%).

Bảng 3.17. Trung bình nhân hiệu giá kháng thể (GMT) trước và sau tiêm vắc xin sởi MVVAC mũi 0 (n=196)

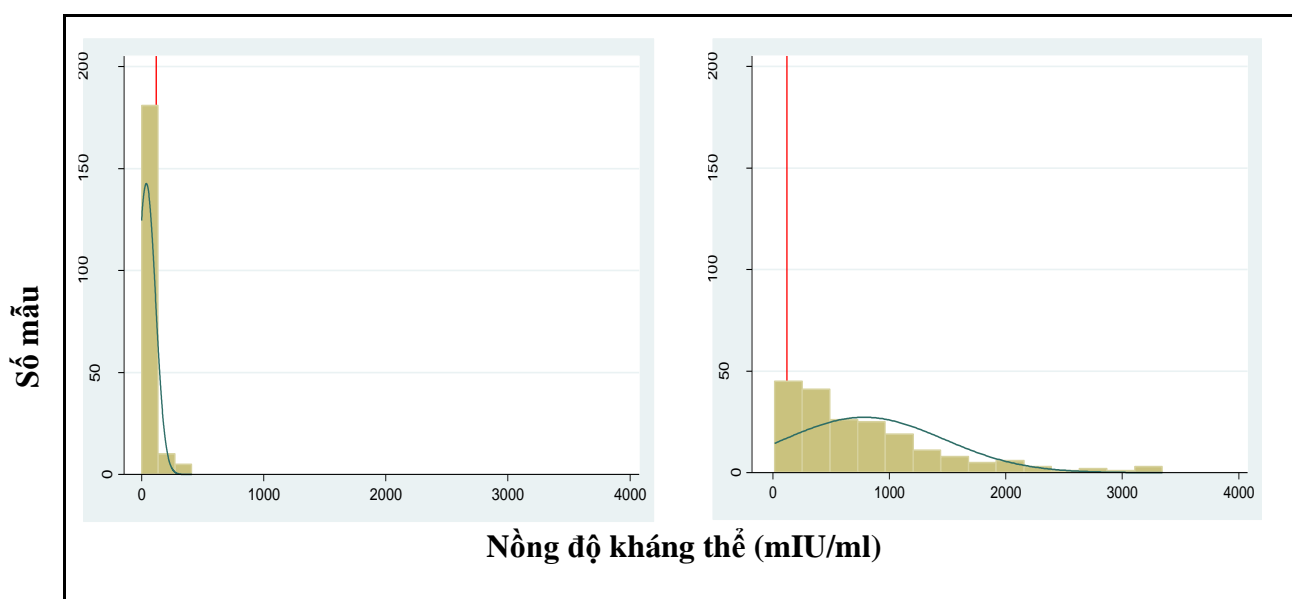
Chỉ số	Trước tiêm	Sau tiêm
Trung bình nhân hiệu giá kháng thể - GMT (mIU/ml)	75,2	511,1
Khoảng tin cậy 95%CI của GMT (mIU/ml)	62,3 - 90,8	441,9 - 591,2
$p = 0,0001$ (Wilcoxon signed-rank test)		

Kết quả so sánh hiệu giá kháng thể trước và sau tiêm của 196 cặp huyết thanh cho thấy trung bình nhân hiệu giá kháng thể sau tiêm vắc xin sởi MVVAC mũi 0 tăng 6,8 lần từ 75,2 (95%CI: 62,3 - 90,76) mIU/ml trước tiêm lên 511,1 (95%CI: 441,91-591,15) mIU/ml sau tiêm. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Bảng 3.18. Trung bình nhân hiệu giá kháng thể sau tiêm vắc xin sởi MVVAC mũi 0 giữa 2 nhóm có và không có đủ kháng thể bảo vệ (n=74)

Chỉ số	Nhóm có KT không đủ bảo vệ ở HT1 (n=58)	Nhóm có KT đủ bảo vệ ở HT1 (n=16)
Trung bình nhân hiệu giá kháng thể - GMT (mIU/ml)	300,0	1.077,5
Khoảng tin cậy 95%CI của GMT	233,6 - 385,4	778,7- 1.491,0
$p = 0,0001$ (Mann-Whitney test)		

So sánh giá trị trung bình hiệu giá kháng thể (GMT) ở nhóm có kháng thể không đủ bảo vệ và có kháng thể đủ bảo vệ sau tiêm vắc xin sởi mũi 0. Kết quả cho thấy GMT ở nhóm được bảo vệ ở huyết thanh 1 (1.077,5 mIU/ml) cao hơn nhóm không được bảo vệ (300,0 mIU/ml). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,0001$. Giá trị trung vị của nhóm được bảo vệ cũng cao hơn nhóm có kháng thể không đủ bảo vệ ở huyết thanh 1.



a) Trước tiêm vắc xin sởi mũi 0 ($n=196$) b) Sau tiêm vắc xin sởi mũi 0 ($n=196$)

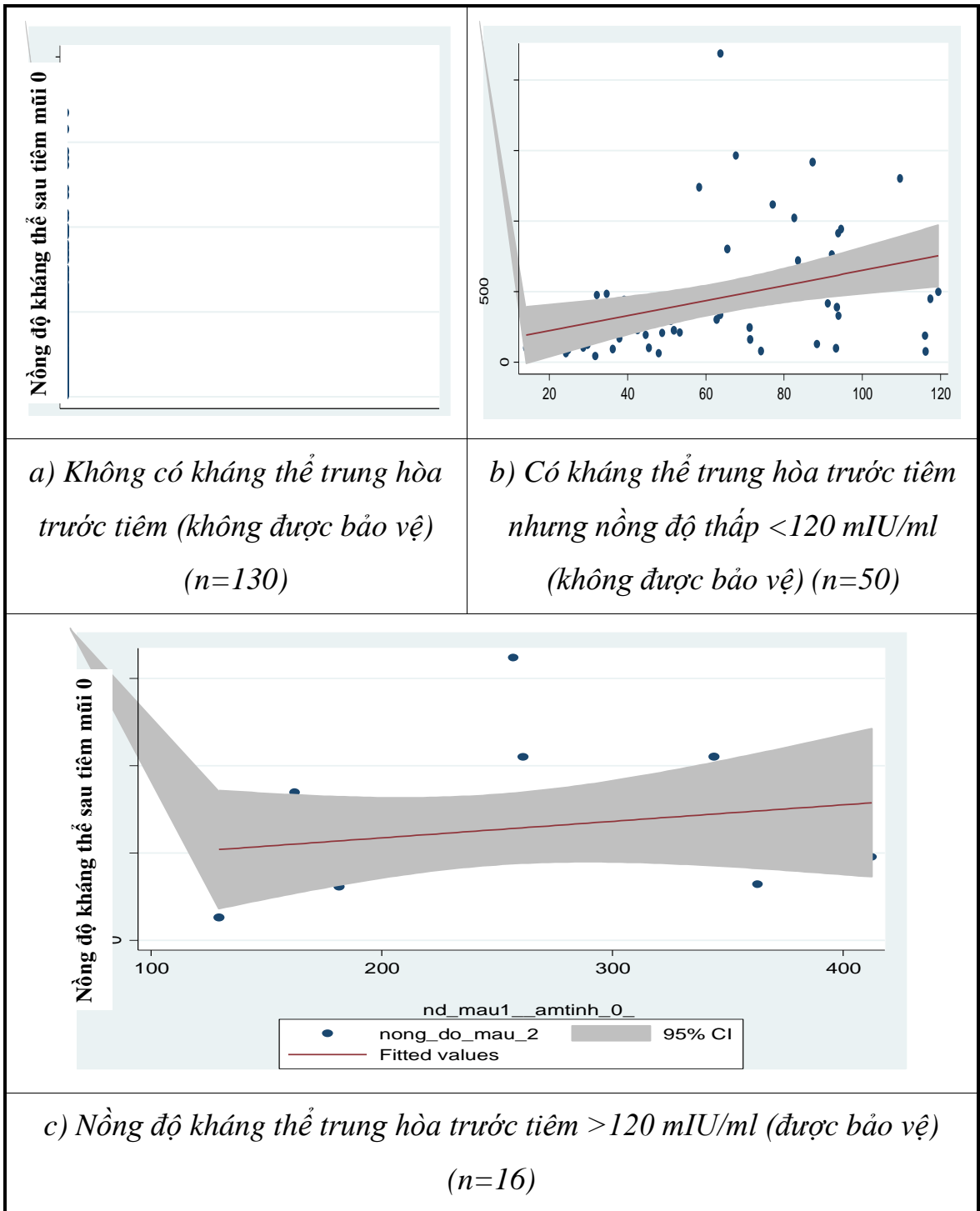
Biểu đồ 3.13. Phân bố nồng độ kháng thể trung hòa trước và sau tiêm vắc xin sởi MVVAC mũi 0 ($n=196$)

Trước tiêm vắc xin sởi mũi 0, biểu đồ phân bố nồng độ trung hòa có xu hướng lệch trái và nhọn. Sau tiêm mũi 0, biểu đồ phân bố nồng độ kháng thể có xu hướng bớt lệch phải và bớt nhọn, tần suất các mẫu có nồng độ kháng thể thấp giảm đi, tần suất các mẫu có nồng độ trung hòa cao tăng lên với ($p < 0,05$, Skewness-Kurtosis test).

Bảng 3.19. Nồng độ kháng thể trung hòa trước và sau tiêm vắc xin sởi MVVAC mũi 0 ở 196 cặp huyết thanh

Nồng độ kháng thể (GMC) (mIU/ml)	Huyết thanh 1		Huyết thanh 2		p (sign test)
	Số mẫu	Tỉ lệ (%)	Số mẫu	Tỉ lệ (%)	
Âm tính	122	62,2	0	0	p < 0,05
1- 120	58	29,6	23	11,7	
121 - 200	7	3,6	11	5,6	
201 - 500	9	4,6	54	27,6	
501 - 1.000	0	0	52	26,5	
1.001 -1.500	0	0	31	15,9	
1501 - 2.000	0	0	12	6,1	
>2000 mIU/ml	0	0	13	6,6	
Cộng	196	100	196	100	
Tối thiểu - tối đa	0 - 412,4		15,0 - 3.345,3		

So sánh phân bố nồng độ kháng thể (GMC) của 196 cặp huyết thanh trước và sau khi tiêm vắc xin sởi MVVAC. 95,41% các mẫu huyết thanh 1 có nồng độ kháng thể tập trung ở khoảng giá trị dưới 200 mIU/ml trở xuống. Chỉ có 17,34% các mẫu huyết thanh 2 có nồng độ kháng thể tập trung ở khoảng giá trị dưới 200 mIU/ml trở xuống. Sự khác biệt về phân bố các khoảng nồng độ kháng thể giữa huyết thanh 1 và huyết thanh 2 là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ (sign test).



Biểu đồ 3.14: Tương quan giữa nồng độ kháng thể trung hòa (GMC) trước và sau tiêm vắc xin sởi MVVAC mũi 0 (n=196)

Biểu đồ biểu diễn mối tương quan giữa nồng độ kháng thể trung hòa (GMC) huyết thanh 1 và nồng độ kháng thể trung hòa huyết thanh 2. Nhóm đã

có kháng thể trung hòa nhưng nồng độ không đủ bảo vệ trước tiêm có tương quan trung bình với hệ số $r = 0,38$ ($p=0,0005$; spearman) trong khi nhóm có kháng thể đủ bảo vệ trước tiêm có tương quan yếu với hệ số $r = -0,23$ ($p=0,0001$; spearman). Phương trình xác định hồi quy tuyến tính giữa số lần tăng hiệu giá kháng thể sau tiêm vắc xin sởi mũi hai (Y) và hiệu giá kháng thể trước tiêm vắc xin sởi mũi hai (x) được xác định như sau:

- Nhóm được bảo vệ trước tiêm: $Y = 1,89x + 796,7$

- Nhóm có kháng thể trung hòa nhưng nồng độ không đủ bảo vệ trước tiêm: $Y = 5,33x + 116,5$

CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN

4.1. Tình trạng kháng thể IgG kháng sởi ở trẻ 2 - 9 tháng tại huyện Tứ Kỳ tỉnh Hải Dương.

Tại quyết định số 845/2010/QĐ-BYT ngày 17/03/2010 của Bộ Y tế về phê duyệt lịch tiêm chủng thường xuyên trong Chương trình Tiêm chủng mở rộng, lịch tiêm chủng vắc xin sởi cho trẻ em mũi thứ nhất là giai đoạn 9 tháng tuổi. Những nước khác có thể có lịch tiêm vắc xin sởi sớm hơn, ví dụ ở Trung Quốc lịch tiêm vắc xin sởi cho trẻ lúc 8 tháng tuổi. Theo khuyến cáo của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) và Trung tâm dự phòng và kiểm soát bệnh tật Hoa Kỳ (CDC), nên tiêm vắc xin sởi cho trẻ em từ 6 tháng tuổi sống trong vùng dịch lưu hành hoặc trước khi đi đến vùng có dịch. Tại Việt Nam, năm 2013-2014 có ghi nhận các đợt bùng phát dịch sởi. Tính đến cuối 2013 đã có trên 3900 trường hợp nghi sởi, trong đó miền Bắc chiếm 2000 trường hợp, rải rác ở tất cả 28 tỉnh. Kết quả phân tích tại phòng xét nghiệm chỉ ra trong số các ca bệnh xác định tỉ lệ trẻ dưới 12 tháng tuổi chiếm khoảng 21%. Trong nhóm trẻ dưới 1 tuổi mắc sởi cũng đã có khoảng 30 trường hợp trẻ dưới 6 tháng tuổi, cho thấy lỗ hổng miễn dịch có ngay ở những nhóm trẻ được coi là “an toàn” với bệnh sởi [10]. Tỉ lệ tiêm chủng vắc xin sởi tại Hải Dương đạt tỉ lệ trên 90% từ năm 1989. Trong năm 2009, tại tỉnh Hải Dương đã xảy ra dịch sởi tại tất cả 12 huyện, thị và là một trong những tỉnh có tỉ lệ mắc cao nhất cả nước 68,1/100.000 dân với 81,5% ca bệnh là người lớn, chủ yếu là thanh niên. Trong vụ dịch 2013, ghi nhận 133 ca sởi trên toàn tỉnh, trong đó tỉ lệ mắc ở nhóm dưới 9 tháng tuổi chiếm 19,5% [15].

Tỉ lệ trẻ 2 - 9 tháng tuổi có kháng thể IgG kháng sởi (IgG >120mIU/ml)

Đối tượng là trẻ từ 2 - 9 tháng tuổi được lựa chọn vào nghiên cứu phân bố tương đối đồng đều ở hai giới và ở các tháng tuổi. Tất cả các trẻ không có tiền sử mắc sởi và chưa tiêm vắc xin sởi. Như vậy, kháng thể trẻ có được là do mẹ truyền cho chủ yếu trong quá trình mang thai [12].

Tuổi trung bình của các bà mẹ của trẻ là 27.6 ± 0.5 tuổi, trong đó độ tuổi từ 20 - 29 tuổi chiếm 66,7%. Vắc xin sởi trong chương trình Tiêm chủng mở rộng (TCMR) tại Việt Nam được triển khai từ năm 1985 và đến những năm 1990 tỉ lệ này đạt trên 90%, nhưng cứ 7 - 8 năm 1 lần dịch lại xảy ra [13].

Kết quả đánh giá tồn lưu kháng thể IgG kháng sởi ở trẻ nhỏ tại huyện Tứ Kỳ, tỉnh Hải Dương cho thấy chỉ có 13,1% số trẻ 2 - 9 tháng tuổi có kháng thể IgG kháng sởi với hiệu giá ở mức đủ bảo vệ. Tỉ lệ này thấp hơn nghiên cứu của nhóm tác giả Nguyễn Thị Minh Hằng giai đoạn 2013 - 2014 khi tiến hành đánh giá nồng độ IgG ở trẻ dưới 1 tuổi - lứa tuổi có nhiều trẻ chưa được tiêm chủng do chưa đến tuổi tiêm chủng - thì tỉ lệ có nồng độ IgG đạt mức độ bảo vệ rất thấp 37% so với 63% có nồng độ IgG chỉ ở mức trung gian hoặc không có hiệu quả bảo vệ [8]. Tuy nhiên, kết quả này tương tự như kết quả của nghiên cứu tiến hành tại Uganda. Nhóm 4 - 6 tháng tuổi có tỉ lệ bảo vệ thấp 16%, số còn lại 84% trẻ có nồng độ huyết thanh thấp dưới ngưỡng bảo vệ. Tỉ lệ này ở nhóm 12 - 75 tháng là 12,3% [138]. Nghiên cứu về tồn lưu kháng thể trước khi tiêm mũi thứ nhất vắc xin, tác giả Ariyasriwantana C. cho biết có 6,5% trẻ 9 tháng tuổi tại Thái Lan phát hiện còn tồn lưu kháng thể mẹ. Nghiên cứu tại Tanzania của tác giả De Haas P.W. và cộng sự ghi nhận tỉ lệ này ở trẻ 7 - 8 tháng tuổi là 12% và trẻ 9 - 10 tháng tuổi là 7%, cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi. Theo tác giả Hayley A.G, tỉ lệ còn kháng thể mẹ ở trẻ 6, 9, 12 tháng tuổi ở Mỹ lần lượt là 52%, 35% và 0% [40], [46], [52].

- *Tồn lưu miễn dịch theo tháng tuổi*

Kết quả nghiên cứu cho thấy tỉ lệ trẻ dưới 1 tuổi có kháng thể bảo vệ giảm dần theo tuổi. Điều này cũng phù hợp với đặc điểm miễn dịch thụ động từ mẹ truyền cho giảm theo thời gian do kháng thể dần bị đào thải. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Ngọc Quỳnh cũng cho kết luận tương tự về nồng độ kháng thể giảm dần theo thời gian. Tuy nhiên điểm đáng lưu ý là ở nhóm trẻ 2 và 3 tháng tuổi mặc dù có tỉ lệ bảo vệ cao nhất nhưng chỉ ở mức 35,1 - 45,1%. Khoảng 2/3 đến gần một nửa số trẻ này không được phòng bệnh. Trong số trẻ 4 - 5 tháng tuổi tham gia nghiên cứu chỉ có dưới 10% được bảo vệ, hơn 90% số còn lại không được bảo vệ. Điểm này khác với một số y văn trước đây về tồn lưu miễn dịch sởi do mẹ truyền có thể đủ bảo vệ cho hầu hết trẻ trước 6 tháng tuổi. Chỉ ghi nhận 1 trường hợp trẻ 6 tháng tuổi còn kháng thể bảo vệ. Kết quả nghiên cứu chỉ ra nguy cơ cao mắc sởi sớm đối với nhóm trẻ nhỏ trước độ tuổi tiêm chủng. Phân tích hồi cứu số liệu của Victor M. Caceres, Peter M. Strebel tại một số nước phát triển và đang phát triển cho thấy kháng thể mẹ truyền cho con có thời gian bán hủy từ 35 - 64 ngày tương ứng với 1 - 2 tháng. Như vậy khi trẻ bước vào 4 tháng tuổi thì tồn lưu kháng thể do mẹ truyền có hiệu giá rất thấp [47]. Nghiên cứu của Alexandre Manirakiza tại Cộng hòa Trung Phi cho thấy 14,8% số trẻ 0 - 3 tháng tuổi có kháng thể, toàn bộ trẻ 4 - 8 tháng tuổi không có kháng thể IgG kháng sởi [65]. Nghiên cứu của Ke Han và cộng sự tại Quảng Đông, Trung Quốc cho thấy tỉ lệ trẻ được bảo vệ giảm mạnh theo tuổi từ 86% lúc mới sinh xuống 9,3% vào lúc 6 tháng tuổi [51]. Các kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho tỉ lệ thấp hơn một số nghiên cứu tại Việt Nam và thế giới. Theo nghiên cứu của nhóm tác giả Nguyễn Ngọc Quỳnh, thời điểm 3 tháng tuổi, tỉ lệ trẻ có kháng thể kháng vi rút sởi giảm còn 78,07%, trong đó nhóm trẻ sinh ra từ bà mẹ dưới 25 tuổi có kháng thể là 67,68% thấp hơn so với trẻ sinh ra từ các bà mẹ trên 30 tuổi (89,55%), hay ở Đắk Lắk trẻ từ 3 - 4 tháng tuổi chỉ còn 15,69% có kháng thể kháng vi rút sởi [14]. Kết quả nghiên cứu này cũng thấp

hơn so với nghiên cứu tại Thổ Nhĩ Kỳ năm 2005, tỉ lệ trẻ từ 2 - 5 tuổi có kháng thể đạt 42,3% [89]. Cũng theo tác giả Nguyễn Ngọc Quỳnh, thời điểm 6 tháng tuổi, tỉ lệ trẻ có kháng thể kháng vi rút sởi tiếp tục giảm còn 62,64%, trong đó nhóm trẻ sinh ra từ bào mẹ dưới 25 tuổi có kháng thể là 50,0% thấp hơn so với trẻ sinh ra từ các bà mẹ trên 30 tuổi (75,62%). Theo nghiên cứu tại Đắk Lắk trẻ từ 5 - 6 tháng tuổi chỉ còn 6,02% có kháng thể kháng vi rút sởi. Kết quả của chúng tôi cũng thấp hơn so với nghiên cứu ở Mỹ năm 1996 [66], tỉ lệ trẻ 6 tháng tuổi có kháng thể đạt 63%, nghiên cứu tại Thổ Nhĩ Kỳ năm 2005 [59], trẻ từ 6 - 10 tháng tuổi có kháng thể đạt có 43,8%, trong khi nghiên cứu tại Bỉ, trẻ 6 tháng có kháng thể chỉ có 11/72 (15%) mẫu dương tính [62].

Thời điểm từ tháng thứ 7 - 9 tháng tuổi, trẻ ở nghiên cứu này hoàn toàn không có kháng thể kháng vi rút sởi. So sánh sự khác biệt tỉ lệ bảo vệ giữa nhóm trẻ 2 và 3 tháng tuổi, 4 và 5 tháng tuổi cho kết quả lần lượt là $p=0,15$ (test c2) và $p=0,53$ (Fisher). Trẻ lớn tuổi nhất được bảo vệ là 6,7 tháng. Kết quả này cũng tương đồng với kết quả của tác giả Trịnh Quang Trí và cộng sự tại Đắk Lắk trẻ từ trên 6 tháng tuổi đã không còn kháng thể kháng vi rút sởi [14], nghiên cứu tại Bỉ năm 2010 cũng theo dõi các trẻ đến 9 tháng tuổi, tuy nhiên không có trường hợp nào có kháng thể đến 9 tháng tuổi [49]. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi cho tỉ lệ thấp so với kết quả của một số nghiên cứu: nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Quỳnh, tỉ lệ trẻ có kháng thể kháng vi rút sởi đạt 23,97%, nghiên cứu của Leuri E. Và cộng sự tại Mỹ năm 1996 tỉ lệ này ở trẻ 9 tháng tuổi đạt 30% [59].

Tuổi tiêm chủng là yếu tố quyết định quan trọng cho phản ứng miễn dịch đối với vắc xin sởi, với trẻ nhỏ tuổi, tình trạng còn tồn lưu kháng thể sẽ làm mất khả năng chuyển đảo huyết thanh sau tiêm chủng. Độ tuổi tối ưu cho tiêm chủng sởi được xác định bằng cách xem xét tăng tỉ lệ chuyển đổi huyết thanh sau khi tiêm vắc xin sởi ở các nhóm tuổi khác nhau. Kết quả nghiên cứu chỉ ra

từ 6 tháng tuổi trở lên, kháng thể kháng vi rút sởi truyền từ mẹ sang con đã giảm đáng kể so với ngay sau khi trẻ sinh ra, điều đó lý giải việc trẻ em dưới 1 tuổi có nguy cơ cao bị mắc sởi, đặc biệt là trẻ từ 6 tháng tuổi trở lên, giống như kết quả của nghiên cứu về dịch sởi ở Trung Quốc cho thấy tỉ lệ huyết thanh dương tính với sởi giảm từ 60% ở nhóm trẻ từ 0 - 1 tháng tuổi tới còn 18,2% ở nhóm trẻ 6 - 7 tháng. Nồng độ kháng thể thụ động mà người mẹ truyền qua nhau thai cho trẻ một phần được xác định theo nồng độ kháng thể của mẹ trong thời gian mang thai, mà nồng độ này thì phụ thuộc vào tình trạng dinh dưỡng và miễn dịch của người mẹ [49]. Tuy nhiên, câu hỏi đặt ra ở đây là nếu tiêm vắc xin sởi cho trẻ từ 3 tháng tuổi liệu có cho thấy phần nào tác dụng của vắc xin như một số nghiên cứu trước đó? [58], [67]. Câu hỏi nghiên cứu này cần được xem xét trong các đánh giá tiếp theo.

Bảng 4.1. Tình trạng kháng thể ở trẻ dưới 9 tháng tuổi tại một số nước trên Thế giới và Việt Nam.

Tác giả	Năm công bố	Địa điểm nghiên cứu	Loại xét nghiệm	Sinh phẩm	Ngưỡng áp dụng	Nhóm tuổi	Tỉ lệ có kháng thể		Nồng độ kháng thể trung bình (mIU/ml)		
							%	95% CI	GMC	95% CI	
Leuridan E [58]	2010	Bi	ELISA	Enzygnost Anti-Measles IgG, Đức	Mẹ được tiêm chủng	1 tháng	67	61	493	364-668	
						3 tháng	73	29	179	132-243	
						6 tháng	31	3	37	27-50	
						9 tháng	44	0	12	8-16	
						Mẹ có kháng thể tự nhiên	1 tháng	93	87	1463	1076-1989
							3 tháng	85	60	477	340-670
							6 tháng	41	24	142	94-215
							9 tháng	45	0	19	14-24
Hye Kyung Cho [45]	2016	Hàn Quốc	ELISA	Enzygnost®; Dade Behring, Schwalbach, Đức	ΔA 0.200	<1 tháng	94,4				
						1 tháng	54,2				
						4 tháng	15,4				
						>5 tháng	0				
Nguyễn Minh Hằng [8]	2018	Bệnh viện Thanh Nhân và Bệnh viện Saint Paul	ELISA	Virion/Serion Measles IgG ELISA Test Kit - Đức	275mIU/ml	< 1 tuổi	37,04		199,3		
Trịnh Quang Trí [14]	2019	Đắk Lắk	ELISA	Sinh phẩm IBL - Đức	300mIU/ml	3-4 tháng	51	15,69			
						5-6 tháng	133	6,02			
						> 6 tháng	174	0,0			
Nguyễn Ngọc Quỳnh [12]	2020	Ba Vì, Hà Nội	ELISA		200mIU/ml	3 tháng	78,7		503,8	441,7-547,5	
						6 tháng	62,84		217,3	187,8-251,4	
						9 tháng	23,97		45,22	38,3-53,5	

- *Tồn lưu miễn dịch theo giới tính*

Phân tích tỉ lệ trẻ 2 - 9 tháng tuổi có kháng thể bảo vệ theo giới tính tại huyện Tứ Kỳ, tỉnh Hải Dương cho kết quả tỉ lệ ở trẻ nữ (15,6%) cao hơn trẻ nam (10,8%). Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Nghiên cứu của chúng tôi có kết quả khác với nghiên cứu của Martins C. trên 812 trẻ ở thời điểm 4,5 tháng và 9 tháng tuổi. Tỉ số tỉ lệ bảo vệ theo giới tính trẻ trai: trẻ gái thời điểm 4,5 tháng tuổi là 1,23 (1,0 - 1,5), ở thời điểm 9 tháng tuổi tỉ suất này là 0,6:1. Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ [50]. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Minh Hằng trên nhóm trẻ dưới 9 tuổi cũng cho kết quả không có sự khác biệt về nồng độ IgG giữa nam và nữ [8].

- *Tồn lưu miễn dịch theo tình trạng dinh dưỡng*

Trong nghiên cứu, các trẻ được cân đo để xác định cân nặng, chiều cao tại thời điểm lấy máu. Quá trình thực hiện do các cán bộ chuyên trách dinh dưỡng tuyến tỉnh, huyện thực hiện. Tất cả 8/8 trẻ suy dinh dưỡng ở thể thấp còi, thể nhẹ cân hoặc thể gầy còm đều không có kháng thể bảo vệ. Tỉ lệ có kháng thể bảo vệ trong nhóm trẻ không bị suy dinh dưỡng là 13,3% (OR=0,8; 95% CI: 0,04-5,2; $p=0,66$). Nghiên cứu của tác giả Jagrati V. Jani và cộng sự tại Mozambique cho kết quả tỉ lệ bảo vệ ở nhóm trẻ không suy dinh dưỡng cao gấp 1,26 (0,46 - 3,46) lần so với nhóm suy dinh dưỡng thấp còi, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê [83]. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Ngọc Quỳnh và cộng sự cho kết quả khá cao 68,73% (OR=0,85; 95% CI: 0,48 - 1,50; $p=0,56$) trẻ không bị suy dinh dưỡng có kháng thể kháng sởi, tuy nhiên nghiên cứu không đưa ra mức kháng thể đủ bảo vệ cho trẻ [12]. Có sự tương đồng giữa nghiên cứu tại Hải Dương và Mozambique, tuy nhiên do số lượng đối tượng bị

suy dinh dưỡng trong nghiên cứu này là thấp nên cần có các nghiên cứu với cỡ mẫu đủ lớn để khẳng định vấn đề này.

- *Tồn lưu miễn dịch theo tuổi thai khi sinh*

Trong số trẻ sinh non tại huyện Tứ Kỳ, tỉnh Hải Dương toàn bộ số này không có kháng thể bảo vệ trong khi tỉ lệ này ở nhóm trẻ đẻ đủ tháng là 13,5%. Tuy vậy sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Kết quả nghiên cứu của Susana Scott và cộng sự khẳng định những trẻ sinh non thì tỉ lệ có nồng độ kháng thể IgG kháng sởi thấp dưới ngưỡng bảo vệ (14,7%) cao gấp 1,96 lần so với nhóm trẻ sinh đủ tháng (7%) [69].

- *Tồn lưu miễn dịch theo tuổi mẹ*

Kháng thể bị động từ mẹ truyền sang con chủ yếu từ tuần thứ 28 của thai kỳ cho tới khi sinh. Do vậy, tồn lưu miễn dịch ở trẻ phụ thuộc vào các yếu tố: nồng độ kháng thể ở mẹ, tuổi thai, khả năng hấp thụ kháng thể của thai nhi, quá trình đào thải kháng thể mẹ khi trẻ lớn lên [41]. Ghi nhận tỉ lệ trẻ sinh ra từ các bà mẹ 25 tuổi trở lên có kháng thể bảo vệ cao hơn nhóm có mẹ từ 20 -24 tuổi. Nghiên cứu đã chỉ ra, hầu hết các bà mẹ từ 25 tuổi trở lên sinh ra trong giai đoạn tỉ lệ tiêm chủng thấp, bệnh sởi lưu hành nên nhiều bà mẹ có thể đã mắc sởi và có kháng thể sởi tự nhiên sau mắc bệnh [12], [14].. Miễn dịch này bền vững suốt đời. Trong khi đó, các bà mẹ dưới 25 tuổi sinh ra trong giai đoạn tỉ lệ tiêm chủng vắc xin sởi đạt cao trên 90%. Trẻ sinh ra từ các bà mẹ này sẽ có tỉ lệ bảo vệ thấp hơn những trẻ sinh ra từ các bà mẹ từ 25 tuổi trở lên.

Nghiên cứu của Susana Scott và cộng sự cho thấy mẹ càng lớn tuổi thì tỉ lệ máu cuống rốn đạt hiệu giá kháng bảo vệ phòng sởi càng cao. Nhóm trẻ có mẹ từ 30 tuổi trở lên thì tỉ lệ bảo vệ là 97,5%, trong khi nhóm có mẹ từ 25 - 29 tuổi, 20 - 24 tuổi và 14 - 19 tuổi thì tỉ lệ lần lượt là 94,6%, 92,8%, 85,5%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ [76].

Theo nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Quỳnh, yếu tố có mối liên quan có ý nghĩa thống kê đến tình trạng kháng thể dương tính của trẻ ngay sau sinh là nhóm tuổi của bà mẹ mang thai trẻ. Cụ thể, trẻ được sinh từ bà mẹ trên 30 tuổi có thể có đủ kháng thể sởi cao gấp 3,36 lần so với nhóm phụ nữ dưới 25 tuổi (95% CI: 1,47 - 7,70; $p < 0,001$) [12]. Trong nghiên cứu của Nguyễn Minh Hằng và cộng sự năm 2013, tỉ lệ phụ nữ từ 16 - 30 tuổi tại một số tỉnh phía Bắc Việt Nam có kháng thể kháng vi rút sởi là 70,1% trong đó nhóm phụ nữ trên 30 tuổi cũng có kháng thể cao hơn đạt 94,2% [8]. Điều này được giải thích là do nhóm tuổi này được sinh ra trước khi có chương trình TCMR và miễn dịch thu được là do nhiễm sởi tự nhiên vì trước khi có vắc xin tỉ lệ nhiễm sởi ở trẻ dưới 15 tuổi là $> 95\%$ [80]. Việc phơi nhiễm với vi rút tại vùng lưu hành sởi có thể là nguyên nhân làm duy trì miễn dịch lâu dài và khiến nồng độ miễn dịch tăng lên ở nhóm người lớn, mặc dù chưa có bằng chứng chứng minh điều này [68]. Nhờ thành công của nhiều năm triển khai chương trình tiêm chủng mở rộng, tỉ lệ mắc sởi đã giảm đáng kể. Tuy nhiên điều này cũng khiến nhiều phụ nữ ở độ tuổi sinh đẻ (có miễn dịch do được tiêm chủng) không truyền được lượng kháng thể đủ để bảo vệ cho con. Vì vậy để tăng nồng độ kháng thể bảo vệ cho trẻ nhỏ chưa đến tuổi tiêm chủng, cần có nghiên cứu đánh giá việc tiêm vắc xin sởi cho phụ nữ tuổi sinh đẻ hoặc trước khi có thai.

- *Tồn lưu miễn dịch theo tiền sử tiêm chủng và mắc sởi của mẹ*

Nghiên cứu cho thấy tại huyện Tứ Kỳ, tỉnh Hải Dương trẻ có mẹ đã từng mắc sởi có tỉ lệ bảo vệ cao gấp 2,5 lần (95% OR: 1,3 - 4,6) nhóm có mẹ chưa từng mắc sởi có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Phân tích tỉ lệ bảo vệ ở nhóm có mẹ chưa mắc sởi và đã từng tiêm vắc xin sởi thì tỉ lệ bảo vệ cao gấp 1,1 lần so với nhóm chưa từng mắc sởi và chưa từng tiêm vắc xin nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Theo tác giả Leuridan E. và cộng sự 99% trẻ sinh ra từ mẹ đã tiêm chủng vắc xin sởi và 95% bà mẹ đã từng mắc sởi không còn

kháng thể mẹ khi 6 tháng tuổi [62]. Tác giả Nguyễn Ngọc Quỳnh khi đánh giá tình trạng tiêm chủng vắc xin sởi của mẹ trẻ cũng ảnh hưởng đến khả năng truyền kháng thể từ mẹ sang con nhưng không kết luận được mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa 2 yếu tố trên. Điều này được giải thích là do việc khai thác tiền sử tiêm chủng vắc xin trên đối tượng người lớn là rất khó khăn do không có đủ thông tin tiêm chủng cá nhân trong phần mềm hay sổ sách, mặt khác khi phỏng vấn đối tượng sai số nhớ lại rất cao, số còn lại trả lời không có độ tin cậy thấp nên chúng tôi không tìm được mối liên quan đến tình trạng tiêm chủng.

Ngoài ra, một số yếu tố khác ở mẹ cũng có thể ảnh hưởng tới tình trạng miễn dịch ở con. Susana Scott và cộng sự tiến hành nghiên cứu tại Kenya so sánh tồn lưu kháng thể IgG kháng sởi ở máu cuống rốn của con giữa hai nhóm có mẹ không nhiễm HIV và mẹ nhiễm HIV nhưng đều bị mắc sởi. Kết quả cho thấy nhóm trẻ có mẹ bị nhiễm HIV có tỉ lệ không có kháng thể bảo vệ (17,6%) cao hơn nhóm có mẹ không bị nhiễm HIV (7%) với OR=4,6 (95%CI: 2,2 - 9,7) [76]. Kết quả nghiên cứu của Lyamuya E.F cũng khẳng định tỉ lệ không có kháng thể bảo vệ ở trẻ nhiễm HIV cao gấp 5,85 (95%CI: 1.37 -24.93) lần so với nhóm trẻ không nhiễm HIV [63].

Nồng độ kháng thể IgG kháng sởi ở trẻ 2 - 9 tháng tuổi

- *Nồng độ kháng thể theo tuổi*

Ở các tháng tuổi khác nhau khoảng dao động nồng độ kháng thể khác nhau. Trẻ càng lớn thì giá trị GMC càng thấp, khoảng dao động càng thu hẹp và có xu hướng tập trung về phía giá trị thấp. Giá trị GMC giảm dần theo tuổi là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Ghi nhận giá trị GMC ở trẻ thôi bú mẹ thấp hơn trẻ còn bú mẹ, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Victor M. Cáceres, Peter M. Strebel và cộng sự đã tiến hành phân tích tổng hợp kết quả các nghiên cứu về tồn lưu kháng thể kháng sởi trên trẻ nhỏ. Kết quả cho

thấy GMC máu cuống rốn ở con cao hơn GMC máu mẹ. Tỷ suất giữa GMC máu mẹ: GMC máu con dao động từ 0,48-0,92 [57, 78].

- *Nồng độ kháng thể theo giới tính*

Nghiên cứu của chúng tôi có kết quả khác với nghiên cứu của Martins C. trên 812 trẻ ở thời điểm 4,5 tháng và 9 tháng tuổi. Trẻ gái 9 tháng tuổi có trung bình nhân nồng độ kháng thể IgG kháng sởi cao hơn nhóm trẻ trai, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,007$ [42]. Kết quả tương tự được ghi nhận trong nghiên cứu của Lyamuya E. F và cộng sự trên nhóm trẻ 18 tháng đến 5 tuổi tại Tanzania. Theo đó, GMC của nhóm trẻ gái (3.452,1 mIU/ml) cao hơn nhóm trẻ trai (2.928,2 mIU/ml) là có ý nghĩa thống kê với $p = 0,02$ [43].

- *Nồng độ kháng thể theo tuổi thai khi sinh*

Kết quả nghiên cứu cho thấy tại huyện Tứ Kỳ, tỉnh Hải Dương, trẻ sinh non có GMC 8,6 (3,8 - 19,2) mIU/ml thấp hơn trẻ sinh đủ tháng 17,8 (15,1 - 21,1) mIU/ml. Kết quả tương tự được ghi nhận trong nghiên cứu của Lyamuya E. F và cộng sự trên nhóm trẻ 18 tháng đến 5 tuổi tại Tanzania. Theo đó, GMC của nhóm trẻ gái (3.452,1 mIU/ml) cao hơn nhóm trẻ trai (2.928,2 mIU/ml) là có ý nghĩa thống kê với $p = 0,02$ [40]. Jolice P. van den Berg tiến hành so sánh kháng thể mẹ trên nhóm trẻ sinh non tháng so sánh ghép cặp với nhóm trẻ sinh đủ tháng. GMC của nhóm sinh non thấp hơn 1,7 - 2,5 lần so với nhóm sinh đủ tháng. Tỷ suất giữa nồng độ kháng thể con: nồng độ kháng thể mẹ là 0,75 - 0,87, thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm sinh đủ tháng (1,39 - 1,65) [44].

- *Nồng độ kháng thể theo tiền sử tiêm chủng và mắc sởi của mẹ*

Kết quả tại bảng 6 so sánh GMC cũng cho thấy nhóm có mẹ đã từng mắc sởi có GMC cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm mẹ chưa từng mắc sởi. Nghiên cứu của Jenks P. J., Caul E.O và cộng sự cũng chỉ ra những trẻ có mẹ mắc sởi thì nồng độ kháng thể cao hơn trẻ có mẹ đã từng tiêm vắc xin [63]. Với

tình hình sởi không còn lưu hành rộng rãi như trước khi triển khai vắc xin đồng thời với tỉ lệ các bà mẹ đã từng tiêm vắc xin sởi ngày càng tăng thì kết quả nêu trên cũng gợi ý về tình trạng tồn lưu miễn dịch ở trẻ sinh ra sẽ giảm cả về tỉ lệ bảo vệ và nồng độ kháng thể.

Theo tác giả Leuridan E. và cộng sự, GMC máu mẹ có tương quan rất chặt ($r=0,93$) với GMC máu cuống rốn ở con. Nhóm trẻ sinh ra từ mẹ đã tiêm chủng vắc xin sởi có GMC 779 (95%CI: 581 - 1045) mIU/ml thấp hơn nhóm trẻ sinh ra từ bà mẹ đã từng mắc sởi 2.687 (2.126 - 3.373) mIU/ml ($p<0,001$). Trung bình thời gian tồn lưu kháng thể ở nhóm trẻ sinh ra từ mẹ đã tiêm chủng vắc xin sởi là 0,97 tháng ngắn hơn so với nhóm trẻ sinh ra từ bà mẹ đã từng mắc sởi 2,6 - 3,78 tháng [87].

Kết quả nghiên cứu đã cho thấy nhóm trẻ nhỏ từ 2 - 9 tháng tuổi có nguy cơ cao mắc sởi. Theo khuyến cáo của WHO, lịch tiêm mũi thứ nhất vắc xin sởi được áp dụng cho trẻ từ 9 tháng tuổi trở lên. Đối với các vùng, quốc gia mà trẻ nhỏ chưa đến độ tuổi tiêm chủng có nguy cơ cao mắc sởi hoặc trong tình huống xảy dịch có thể cân nhắc áp dụng lịch tiêm vắc xin sởi cho trẻ từ 6 tháng tuổi. Tuy nhiên, mũi tiêm trước 9 tháng tuổi không được tính là mũi tiêm hiệu quả. Do vậy trẻ cần tiếp tục tiêm các mũi tiếp theo lịch của chương trình TCMR. Tại Việt Nam, đối với nhóm trẻ từ 6 - 8 tháng tuổi cần xem xét lịch tiêm chủng sớm vắc xin sởi cho nhóm tuổi này tại các vùng nguy cơ. Bên cạnh đó, để chủ động phòng bệnh cho nhóm dưới 6 tháng tuổi cần tăng cường miễn dịch chung trong cộng đồng, cắt đứt sự lưu hành của vi rút sởi thông qua việc triển khai lịch tiêm chủng 2 mũi vắc xin sởi cho trẻ em đạt tỉ lệ cao trên 95% đồng đều tại tất cả các địa phương, thực hiện các chiến dịch tiêm chủng bổ sung định kỳ. Cần tăng cường truyền thông tiêm vắc xin sởi - rubella cho phụ nữ bước vào tuổi sinh đẻ để tạo miễn dịch phòng bệnh chủ động cho trẻ em. Ngoài ra, cần có thêm các nghiên cứu về các yếu tố ảnh hưởng đến miễn dịch của trẻ nhỏ như tồn lưu miễn dịch mẹ, khả năng truyền kháng thể từ mẹ sang con.

4.2. Tính an toàn của trẻ từ 6 - 8 tháng tuổi sau khi tiêm vắc xin sởi MVVAC tại huyện Tứ Kỳ, tỉnh Hải Dương

Đánh giá mức độ an toàn bằng tỉ lệ đối tượng có các triệu chứng/dấu hiệu cụ thể thông qua chỉ tiêu cụ thể sau: (1) Tỉ lệ biến cố bất lợi (AE) sau tiêm (phản ứng tại chỗ, toàn thân) xảy ra trong vòng 30 phút sau tiêm kèm nhận định về phản ứng dị ứng cơ thể. (2) Tỉ lệ biến cố bất lợi, toàn thân (kể cả các phản ứng ngoài dự kiến) xảy ra trong vòng 7 ngày sau tiêm. (3) Tỉ lệ có phản ứng tại chỗ, toàn thân (kể cả các phản ứng ngoài dự kiến) xảy ra từ ngày thứ 8 đến ngày 30 sau tiêm. (4). Tỉ lệ có biến cố bất lợi nghiêm trọng (SAE) diễn ra từ ngày 0 đến ngày thứ 30 sau tiêm.

Biến cố bất lợi (AE) là tình trạng bất thường về sức khỏe xảy ra sau khi tiêm chủng vắc xin được cho là do tiêm chủng gây ra. Các trường hợp này có thể do vắc xin, liên quan tới quá trình tiêm chủng hoặc xảy ra ngẫu nhiên đồng thời. Những tác dụng không mong muốn xảy ra cho đối tượng trong quá trình tham gia nghiên cứu bao gồm: sốt, tiêu chảy, ho, sổ mũi, bỏ bú, cáu kỉnh/quấy khóc, phát ban, sốc phản vệ... Cụm phản ứng sau tiêm chủng: Là khi có ít nhất 02 trường hợp có phản ứng tương tự, có liên quan về thời gian, địa điểm hoặc loại vắc xin đã tiêm chủng. Mức độ nghiêm trọng của các biến cố bất lợi (AE) được phân loại thành 5 mức độ như sau: (0) bình thường, (1) nhẹ, (2) trung bình, (3) nặng, (4) đe dọa tính mạng, (5) tử vong. Chi tiết tại phụ lục....

Các biến cố bất lợi được đánh giá dựa vào triệu chứng/dấu hiệu, thông tin, lý do hợp lý cho thấy AE, SAE này có thể do vắc xin nghiên cứu gây ra hay do nguyên nhân khác. Mức độ liên quan giữa AE/SAE với vắc xin nghiên cứu được trình bày tại phụ lục

4.2.1. Các biến cố bất lợi trong vòng 30 phút sau tiêm vắc xin

Tỉ lệ biến cố bất lợi trong vòng 30 phút ở nghiên cứu này thấp hơn so với kết quả TNLS vắc xin sởi - rubella MR ở trẻ 1 - 14 tuổi tại tỉnh Hà Nam do Viện vắc xin Ấn Độ (SII) sản xuất. Cụ thể, tỉ lệ có đau tại chỗ tiêm 3,2%; đỏ tại chỗ tiêm 4,1%; sưng tại chỗ tiêm 0,3% (chỉ xuất hiện ở nhóm > 5 tuổi với 0,6%). Phản ứng toàn thân: tỉ lệ sốt là 4,4%, bứt rứt quấy khóc 0,7% ở nhóm trẻ ≤ 5 tuổi; phát ban 0,7%; ngứa 0,7%. Kết quả TNLS vắc xin sởi -rubella MRVAC do POLYVAC sản xuất ở trẻ 1 - 2 tuổi có tỉ lệ phản ứng đỏ tại chỗ trong vòng 30 phút là 2,9%, đau tại chỗ tiêm 3,2%, bứt rứt quấy khóc 0,7%, phát ban 0,7%, ngứa 0,7% cao hơn so với vắc xin sởi đơn MVVAC (1,9%, 0%, 0% và 0%). Tỉ lệ trẻ sốt trong TNLS vắc xin sởi MVVAC cao hơn so với TNLS vắc xin sởi - rubella MRVAC nhưng thấp hơn so với TNLS vắc xin sởi - rubella MR do SII sản xuất (4,4%). Đối với 2 dòng vắc xin sởi MVVAC và MRVAC của Polyvac sản xuất, tính chất sốt đều nhẹ (dưới 38⁰C), thoáng qua [13], [17]. Sự sai lệch nhiều trong tỉ lệ sốt và phản ứng dị ứng của các loại vắc xin này được giải thích là do vắc xin sởi chủng AIK-C có tính an toàn cao hơn, tỉ lệ sốt thấp hơn, nồng độ kháng thể thấp hơn so với vắc xin sởi sản xuất từ các chủng khác xuất phát từ quá trình tạo chủng: Các nhà khoa học đã chọn AIKC là những chủng thích nghi ở nhiệt độ thấp, 33⁰C; trong cơ thể người ở nhiệt độ 37⁰C vi rút sởi chủng AIK-C bị ức chế sự phát triển nên ít gây ra các phản ứng phụ.

AIK-C hiện nay được coi là chủng an toàn nhất trong các chủng sản xuất vắc xin sởi. Rất nhiều nghiên cứu cho thấy vắc xin sởi sản xuất từ chủng AIK-C tạo được đáp ứng miễn dịch cao và đáng chú ý hơn, rất an toàn [43], nó đặc biệt hữu hiệu trên trẻ đẻ non để có thể bảo vệ trẻ khỏi mắc sởi khi đang có dịch [55]. Nghiên cứu của V. M. Bolotovski và cộng sự cho thấy vắc xin sởi sản xuất từ chủng AIK-C cho đáp ứng miễn dịch ở trẻ 6 tháng tuổi (trẻ còn đáp ứng

miễn dịch từ mẹ) tốt hơn vắc xin sản xuất từ ba chủng Schwarz và Edmonston-Zagreb và Leningrad-16. Kết luận của nghiên cứu này cũng giống như nghiên cứu của Nkrumah khi cho rằng vắc xin sản xuất từ chủng AIK-C thích hợp cho việc tiêm phòng sớm ở trẻ dưới 9 tháng tuổi, do đó có thể áp dụng tiêm phòng rộng rãi cho trẻ ở những vùng đang có dịch sởi xảy ra [72]. Như vậy, vắc xin sởi sản xuất từ chủng AIK-C thích hợp cho Việt Nam để tránh được hiện tượng nhiều trẻ em mắc sởi thậm chí tử vong do sởi ngay từ lúc chưa đến tuổi tiêm vắc xin giống như dịch sởi đã xảy ra ở Việt Nam.

Không ghi nhận biến cố bất lợi nghiêm trọng (phản ứng phản vệ hay phản ứng nặng phải điều trị tại bệnh viện) trong vòng 30 phút sau tiêm.

4.2.2. Các biến cố bất lợi trong vòng 7 ngày sau tiêm vắc xin

Trong thời gian 7 ngày đầu sau tiêm, ghi nhận 14 trường hợp (6,6%) trẻ có sốt, trong đó 12 trường hợp (5,7%) ở mức độ nhẹ từ 37,5 - 38⁰C và 2 trường hợp (0,9%) ở mức độ vừa từ 38⁰C - 39⁰C. Thời điểm xuất hiện sốt chủ yếu vào ngày 1 đến ngày 3, sốt kéo dài trong 1 - 2 ngày thì hết. Tỷ lệ sốt trong vòng 7 ngày đầu ở nghiên cứu này (6,6%) thấp hơn so với kết quả TNLS vắc xin sởi -rubella MR tại tỉnh Hà Nam cho trẻ 1 - 14 tuổi do Viện Vắc xin Ấn Độ sản xuất. Cụ thể, tỷ lệ sốt sau tiêm ngày 1 - 14 ở nhóm trẻ ≤ 5 tuổi và nhóm trẻ > 5 tuổi lần lượt là 13,6% và 5,7% [13]. Tuy nhiên nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trên trẻ từ 6 - 8 tháng tuổi, đây là thời điểm trẻ mọc răng và dễ có các nhiễm trùng hô hấp, do đó dấu hiệu sốt xuất hiện đồng thời với các giai đoạn phát triển này sẽ làm tăng tỷ lệ sốt lên cao hơn so với kết quả TNLS vắc xin sởi - rubella MR tại tỉnh Hà Nam cho trẻ 1 - 14 tuổi do Viện Vắc xin Ấn Độ sản xuất. Mặt khác, nghiên cứu được thực hiện vào tháng 6 và 7 là khoảng thời gian nắng nóng, thời tiết thay đổi nên dấu hiệu sốt có thể do trùng hợp ngẫu nhiên.

Các biến cố bất lợi xuất hiện sau khi tiêm vắc xin được ghi nhận là: đau kinh/ khó chịu, quấy khóc, chán ăn/bỏ bú, nôn, trớ, ngứa, mẩn đỏ, ho, hắt hơi, sổ mũi, đi tướt. Tỷ lệ các biến cố trong vòng 7 ngày sau tiêm vắc xin dao động từ 0.5 - 6.2%, thấp nhất là triệu chứng chảy nước tai (0.5%), cao nhất là các triệu chứng đau kinh/khó chịu (6.2%). Tỷ lệ biến cố bất lợi trong 7 ngày ở nghiên cứu này cao hơn so với kết quả TNLS vắc xin sởi-rubella ở trẻ 1 - 14 tuổi tại tỉnh Hà Nam do Viện vắc xin Ấn Độ sản xuất. Tỷ lệ có đau, ngứa, mẩn đỏ tại chỗ tiêm ở trẻ 18 tháng là 0,3% [13].

Không ghi nhận biến cố bất lợi nghiêm trọng (phản ứng phản vệ hay phản ứng nặng phải điều trị tại bệnh viện) trong vòng 7 ngày sau tiêm.

4.2.3. Biến cố bất lợi trong vòng 8 - 30 ngày sau tiêm vắc xin

Tỷ lệ các biến cố giai đoạn 8 - 30 ngày sau tiêm thấp, cao nhất là triệu chứng đi tướt. Điều này cũng được lý giải một phần bởi đây là nhóm trẻ đang trong thời kỳ mọc răng và bắt đầu ăn dặm nên sẽ có một tỷ lệ nhất định các trẻ đi tướt do trùng với giai đoạn phát triển này. Các triệu chứng như lơ mơ, quấy khóc, nôn trớ không được ghi nhận tại giai đoạn 8 - 30 ngày sau tiêm. Các nhóm biến cố thường phát hiện đi kèm nhau như: quấy khóc và sốt, nôn trớ kèm ho và tiêu chảy (đi tướt). Một số biến cố có sử dụng thuốc như ho, hắt hơi hay mẩn ngứa, tuy nhiên tỷ lệ trẻ tự khỏi cao. Tất cả các biến cố đều được ghi nhận ở mức độ nhẹ, thường kéo dài từ 1 - 3 ngày. Không có các biến cố bất lợi nghiêm trọng. Kết quả này cũng trùng khớp với kết quả TNLS vắc xin MVVAC của Polyvac cho nhóm trẻ 9 - 11 tháng tuổi. Cụ thể, với trên 9 - 11 tháng tuổi, tỷ lệ đau tại chỗ tiêm là 16,7% (3,4 đến 30,1%) với tính chất đau nhẹ, thoáng qua, không ảnh hưởng đến việc vui chơi, đùa nghịch hay ăn, ngủ của trẻ. Thời kỳ đau kéo dài 1 - 3 ngày, sau đó tự khỏi mà không cần điều trị. Ngoài phản ứng đau, chúng tôi không phát hiện bất kỳ phản ứng có hại nào khác tại chỗ tiêm.

Như vậy có thể bước đầu nhận thấy, tỉ lệ một số biến cố bất lợi nói trên là như nhau khi tiến hành TNLS vắc xin cho MVVAC cho nhóm trẻ 6 - 8 tháng tuổi và 9 - 11 tháng tuổi.

Không ghi nhận biến cố bất lợi nghiêm trọng (phản ứng phản vệ hay phản ứng nặng phải điều trị tại bệnh viện) trong vòng 8 - 30 ngày sau tiêm.

4.2.4. Tổng hợp các biến cố bất lợi trong vòng 30 ngày sau tiêm vắc xin

- *Sốt*

Trong vòng 30 ngày theo dõi trẻ sau tiêm vắc xin, ghi nhận 19 trường hợp (9,0%) trẻ có sốt, trong đó đa số ở mức nhẹ dưới 38⁰C (16 trẻ, tỉ lệ 7,6%), chỉ có 3 trẻ (1,4%) sốt ở mức độ vừa từ 38⁰C - 39⁰C. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khác với Nakayama T và cộng sự năm 2007, theo dõi tác dụng phụ sau tiêm chủng trẻ 12 - 15 tháng tuổi trong 10 tuổi tại Nhật Bản cho kết quả: Tỉ lệ sốt cao 39,4⁰C trở lên: 5 - 15% và thường xảy ra vào ngày thứ 7 - 12 sau khi tiêm vắc xin, kéo dài trong 1 - 3 ngày [71]. Tỉ lệ trẻ 6 - 8 tháng tuổi bị sốt sau khi tiêm vắc xin sởi MVVAC trong nghiên cứu này cao hơn so với kết quả nghiên cứu TNLS vắc xin MVVAC do Học viện Quân Y thực hiện trên trẻ từ 9 - 11 tháng tuổi tại Hải Phòng (3,1%) [16]. Sự khác biệt này có thể do trẻ thuộc nghiên cứu của chúng tôi nằm ở độ tuổi nhỏ hơn, dễ mắc đồng thời các bệnh nhiễm trùng cấp tính hoặc đang trong thời kỳ mọc răng. Tuy nhiên, tỉ lệ sốt trong nghiên cứu này thấp hơn so với số liệu do Viện Kitasato công bố sau khi thực hiện TNLS vắc xin sởi tại Liên Xô và Ghana ở trẻ dưới 6 tháng tuổi: chủng AIK-C (17,7% sốt nhẹ, 3,3% sốt cao), chủng Schwart (46,6% sốt nhẹ, 13,6% sốt cao) [72]. Tỉ lệ phản ứng sốt trong nghiên cứu là 9,5% nằm trong giới hạn tỉ lệ phản ứng sốt sau tiêm vắc xin sởi được khuyến cáo theo tài liệu của WHO là 5 - 10% [82].

- *Phát ban, ngứa*

Năm 2008, Polyvac đã nhận chuyển giao hoàn toàn công nghệ sản xuất vắc xin Sởi của Viện Kitasato và đã sản xuất được 03 lô vắc xin từ nguyên liệu ban đầu. Vắc xin được Bộ Y Tế Việt Nam phê duyệt đồng ý việc miễn giảm thử nghiệm lâm sàng vắc xin MVVAC giai đoạn 2 do MVVAC có công nghệ sản xuất và thành phần tương đồng như vắc xin của Viện Kitasato và vắc xin Sởi có nguồn gốc từ bán thành phẩm nhập khẩu đã được thực hiện đầy đủ các giai đoạn thử nghiệm lâm sàng trước đó. Kết quả nghiên cứu cho thấy chỉ có 0.7% trẻ xuất hiện phát ban trong vòng 30 phút sau tiêm. Không ghi nhận tỉ lệ biến cố này tại những ngày sau đó. Kết quả của chúng tôi khác với kết quả khi tiêm vắc xin Sởi-Rubella (MR) của hãng SII và vắc xin MVVAC của Polyvac cho nhóm 9 - 11 tháng tuổi lần lượt là 2,9% và 2.2%. Theo số liệu theo dõi trên 15 triệu liều vắc xin sởi được sử dụng từ năm 1978 đến nay, tỉ lệ vắc xin chủng AIK-C của Viện Kitasato phát ban luôn thấp hơn so với các vắc xin khác, cụ thể: vắc xin AIK-C là 18,6%; Schwarz là 20,9% và là 21,4% CAM. Do đó, dẫn đến tỉ lệ phát ban của chúng tôi không cao hơn so với kết quả của các tác giả khác.

- *Quầng đỏ, đau tại vị trí tiêm*

Mức độ của các phản ứng như xuất hiện quầng đỏ, đau tại vị trí tiêm trong nghiên cứu của chúng tôi trên nhóm trẻ 6 - 8 tháng tuổi cao hơn kết quả TNLS vắc xin này trên nhóm trẻ 9 - 11 tháng tuổi nhưng thấp hơn kết quả TNLS vắc xin Sởi-Rubella (MR) của hãng SII năm 2014 trên 316 đối tượng từ 1 - 14 tuổi.

- *Khó chịu, bứt rứt, quấy khóc, bỏ bú*

Về biểu hiện khó chịu, bứt rứt trong vòng 30 ngày sau tiêm vắc xin sởi MVVAC (cáu kinh/khó chịu 6,7%; quấy khóc 4,3%; chán ăn/bỏ bú 3,3%) cao hơn kết quả của nghiên cứu trên vắc xin Sởi - Rubella (MR) của hãng SII năm

2014 trên trẻ dưới 5 tuổi (bút rút/khó chịu/quấy khóc 5%; biếng ăn 3,6%). Tuy nhiên, tỉ lệ ho, đau họng, sổ mũi lại thấp hơn nghiên cứu của hãng SII.

- *Ho, sổ mũi, đi tướt*

Tỉ lệ trẻ 6 - 8 tháng tuổi bị ho và sổ mũi sau khi tiêm vắc xin sởi MVVAC trong nghiên cứu này thấp hơn so với kết quả nghiên cứu TNLS vắc xin MVVAC do Học viện Quân Y thực hiện trên trẻ từ 9 - 11 tháng tuổi tại Hải Phòng (6,2% và 9,1%) nhưng tỉ lệ đi tướt lại cao hơn nghiên cứu của Học viện Quân Y (0,8%) [9].

- *Biến cố bất lợi nghiêm trọng*

Không ghi nhận biến cố bất lợi nghiêm trọng (phản ứng phản vệ hay phản ứng nặng phải điều trị tại bệnh viện) trong vòng 30 ngày sau tiêm.

4.2.5. Tổng hợp tình trạng biến cố bất lợi tại chỗ, toàn thân của trẻ trong 30 ngày sau khi tiêm vắc xin sởi MVVAC

Có 3,8% trẻ xuất hiện đồng thời quầng đỏ, đau, ngứa và sưng mức độ nhẹ tại chỗ tiêm, 1,9% trường hợp trẻ xuất hiện đồng thời quầng đỏ và đau. Theo tài liệu của WHO tỉ lệ phản ứng tại chỗ (đau, sưng, nóng đỏ) là 10% đối với vắc xin sởi/MR /MMR và đây là phản ứng thông thường của vắc xin. Có 11,9% trẻ có xuất hiện biến cố bất lợi toàn thân, trong đó có 6 trẻ (2,8%) có đồng thời các biến cố bất lợi ngoài dự kiến (ho, hắt hơi, sổ mũi), và 02 trẻ đi tướt do mọc răng. Nhưng các biểu hiện này có thể trùng hợp với tình trạng nhiễm trùng hô hấp ở lứa tuổi trẻ nhỏ trong thời gian nghiên cứu.

Từ các kết quả thu được, có thể nhận định vắc xin sởi MVVAC đạt yêu cầu an toàn về lâm sàng trên trẻ 6 - 8 tháng tuổi.

4.3. Đánh giá tính sinh miễn dịch của trẻ sau khi tiêm vắc xin sởi MVVAC

4.3.1. Tình trạng miễn dịch với sởi ở trẻ 6 - 8 tháng tuổi trước khi tiêm vắc xin sởi MVVAC (huyết thanh 1)

Trong số 210 mẫu huyết thanh nền của trẻ chỉ có 16 mẫu có nồng độ kháng thể trung hòa kháng sởi đủ bảo vệ (được bảo vệ), chiếm 7,6%. Số trẻ còn lại không có kháng thể trung hòa kháng sởi hoặc có kháng thể trung hòa nồng độ nhưng dưới ngưỡng bảo vệ (không được bảo vệ) chiếm 92,4% (194 mẫu). Tỷ lệ này cao hơn so với nghiên cứu của Học viện Quân Y ở trẻ 9 - 11 tháng tuổi (3,3%) có thể do trẻ 9 - 11 tháng tuổi kháng thể miễn dịch do mẹ truyền bị giảm dần đi so với trẻ 6 - 8 tháng tuổi [51].

Tỷ lệ trẻ được bảo vệ trước khi tiêm vắc xin sởi mũi 0 ở trẻ 6 - 8 tháng tuổi trong nghiên cứu lần này (7,6%) cao hơn nghiên cứu đánh giá tồn lưu miễn dịch thực hiện tại cùng địa phương năm 2015 ở nhóm 6 - 9 tháng tuổi (0,5%) [52]. Sự khác biệt này có thể do nghiên cứu trước đó bao gồm cả trẻ 9 tháng tuổi là nhóm không còn tồn lưu kháng thể mẹ. Ngoài ra, kỹ thuật trung hòa sử dụng trong nghiên cứu này có độ chính xác cao hơn so với kỹ thuật ELISA sử dụng trong nghiên cứu trước đó, đặc biệt kỹ thuật trung hòa có khả năng phát hiện được kháng thể ở nồng độ thấp.

Tỷ lệ trẻ 6 tháng tuổi được bảo vệ trong nghiên cứu này cao hơn kết quả nghiên cứu của tác giả Jagrati V Jani và cs tại Mozambique. Theo Jagrati V Jani, có 26/211 trẻ 6 tháng tuổi có kháng thể IgG kháng sởi, chiếm 12,3%. Tuy nhiên, theo Hayley A. Gans, tỷ lệ này ở trẻ 6 tháng tuổi tại Mỹ là 52%. Nguyên nhân có thể do khác biệt giữa các quần thể về tình hình lưu hành vi rút sởi, tình trạng tồn lưu miễn dịch với sởi ở mẹ [48].

GMC trước khi tiêm vắc xin sởi mũi 0 ở trẻ 6 - 8 tháng tuổi trong nghiên cứu lần này 71,6 (95%CI: 58,1 - 88,3) mIU/ml cao hơn nghiên cứu thử nghiệm

lâm sàng của tác giả Hayley A. Gans tại Mỹ nhưng thấp hơn kết quả nghiên cứu của tác giả Nkrumah F.K tại Ghana. Theo đó GMC ở trẻ 6 tháng tuổi trước khi tiêm vắc xin sởi mũi 0 tại Mỹ là 10 (95%CI: 4 - 26) mIU/ml và tại Ghana là 129,6 mIU/ml [48], [72].

4.3.2. Đáp ứng miễn dịch với sởi ở trẻ 6 - 8 tháng tuổi sau khi tiêm mũi 0 vắc xin sởi MVVAC (huyết thanh 2)

Vắc xin MVVAC sử dụng trong nghiên cứu được sản xuất bởi Trung tâm nghiên cứu, sản xuất vắc xin và sinh phẩm y tế (POLYVAC) sản xuất. Khác các loại vắc xin được thử nghiệm trước, đây là vắc xin được Bộ Y tế cấp phép sản xuất trong nước nhằm chủ động trong công tác phòng, chống và tiến tới loại trừ bệnh sởi ở nước ta.

- *Tỉ lệ được bảo vệ sau tiêm vắc xin*

Kết quả nghiên cứu cho thấy tỉ lệ trẻ 6 - 8 tháng tuổi được bảo vệ sau tiêm vắc xin sởi MVVAC mũi 0 (88,3%) tăng 11,6 lần so với trước tiêm chủng (7,6%). Ở nhóm trẻ không được bảo vệ trước khi tiêm thì sau khi tiêm vắc xin sởi MVVAC đã có 87,2% số này được bảo vệ phòng sởi. Tất cả các trẻ đã được bảo vệ phòng sởi trước khi tiêm mũi 0 vẫn tiếp tục được bảo vệ. Tỉ lệ trẻ được bảo vệ sau khi tiêm vắc xin sởi mũi 0 ở trẻ 6 - 8 tháng tuổi trong nghiên cứu lần này 88,3% (95%CI: 83,2 - 92,4%) cao hơn nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng của tác giả Hayley A. Gans tại Mỹ ở trẻ 6 tháng tuổi (65%) [48].

- *Chuyển đổi huyết thanh sau tiêm vắc xin*

Ghi nhận 173/196 trẻ (88,3%) có chuyển đổi huyết thanh, trong đó 123/210 trẻ (62,8%) chuyển đổi huyết thanh từ âm tính sang dương tính và 50/210 trẻ có nồng độ kháng thể trung hòa kháng sởi tăng từ 4 lần trở lên (25,5%). Số còn lại 23/210 (11,7%) không có chuyển đổi huyết thanh (11,7%).

Tỉ lệ trẻ 6 - 8 tháng tuổi chuyển đổi huyết thanh sau tiêm mũi 0 trong nghiên cứu này cao hơn nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng của tác giả Hayley A. Gans. Theo đó tỉ lệ chuyển đổi huyết thanh ở trẻ 6 tháng tuổi trước khi tiêm vắc xin sởi mũi 0 tại Mĩ là 65%, tuy nhiên tỉ lệ này ở nhóm 9 tháng tuổi là 90% [48]. Kết quả nghiên cứu thấp hơn kết quả TNLS giai đoạn III với chủng AIK-C trên người tình nguyện năm 2009 tại huyện An Lão, TP Hải Phòng cho 263 trẻ từ 9 - 11 tháng tuổi (100%) và nghiên cứu của Nakayama T. và CS (2007), khi theo dõi trong 10 năm tại Nhật Bản (100%) [70], [71].

Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng vắc xin sởi chủng AIK-C, Edmonston-Zagreb, Leningrad-16 và Schwartz được thực hiện trên 1.202 trẻ 6 tháng tuổi và 1.250 trẻ 9 tháng tuổi tại Tashkent, Uzbekistan. Kết quả chủng vắc xin sởi AIK-C có tỉ lệ chuyển đổi huyết thanh mức độ tiêu chuẩn và trung bình là cao nhất (83% và 84%, chủng Schwartz có tỉ lệ chuyển đổi huyết thanh thấp hơn, chỉ đạt 66 - 76%) [42]. Nghiên cứu của Nkrumah F.K. tại Ghana lại cho tỉ lệ chuyển đổi huyết thanh ở trẻ 6 tháng tuổi sau khi dùng vắc xin chủng AIK-C là 93,3% và 98,3% đối với vắc xin chủng Schwarz [72].

Tỉ lệ trẻ gái có chuyển đổi huyết thanh (91,2%) cao hơn tỉ lệ này ở nhóm trẻ trai (85,1%). Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với kết quả TNLS vắc xin MVVAC từ bán thành phẩm năm 2008 và trên chủng AIK-C trên người tình nguyện năm 2009.

Sau tiêm vắc xin sởi mũi 0, tình trạng chuyển đổi huyết thanh được ghi nhận ở cả 2 nhóm có kháng thể đủ bảo vệ và có kháng thể không đủ bảo vệ trước tiêm. Nghiên cứu của Nkrumah F.K. tại Ghana cho tỉ lệ chuyển đổi huyết thanh ở trẻ 6 tháng tuổi đã có huyết thanh âm tính trước khi tiêm vắc xin chủng AIK-C là 96,9%, tương đương với nghiên cứu của chúng tôi (100%). Tỉ lệ chuyển đổi huyết thanh ở nhóm dương tính trước tiêm trong nghiên cứu tương

đương với kết quả TNLS của cùng loại vắc xin MVVAC trên ở trẻ 9 tháng tuổi đã có kháng thể trước tiêm (50%) nhưng thấp hơn nghiên cứu của Nkrumah F.K. (79,4%) [53], [72] .

Để tiếp tục xem xét mối liên quan giữa tình trạng tồn lưu kháng thể trước tiêm vắc xin sởi MVVAC mũi 0 và chuyển đổi huyết thanh sau tiêm cần phân tích mối tương quan giữa 2 yếu tố này. Kết quả của nghiên cứu cho thấy với nhóm đã có kháng thể trung hòa nhưng nồng độ không đủ bảo vệ trước tiêm có tương quan trung bình với hệ số $r = 0,38$ ($p=0,0005$; spearman) trong khi nhóm có kháng thể đủ bảo vệ trước tiêm có tương quan yếu với hệ số $r = -0,23$ ($p=0,0001$; spearman). Phương trình xác định hồi quy tuyến tính được phát biểu như sau: (1) Đối với nhóm đã được bảo vệ trước tiêm, hiệu giá kháng thể sau tiêm vắc xin sởi mũi hai gấp 1.89 lần hiệu giá kháng thể trước tiêm vắc xin sởi mũi hai; (2) Đối với nhóm có kháng thể trung hòa nhưng nồng độ không đủ bảo vệ trước tiêm: hiệu giá kháng thể sau tiêm vắc xin sởi mũi hai gấp 5.33 lần hiệu giá kháng thể trước tiêm vắc xin sởi mũi hai.

4.4. Một số hạn chế của nghiên cứu

Nghiên cứu còn một số hạn chế như sau:

Thứ nhất: Một số biến số trong quá trình thu thập thông tin khảo sát về tiền sử tiêm chủng của mẹ, tiền sử mắc sởi trước đó... không hồi cứu được qua các kênh số liệu đảm bảo như phạm mềm tiêm chủng, sổ tiêm chủng của trạm y tế... Các thông tin này chỉ khai thác được qua bảng hỏi dẫn đến có một tỉ lệ nhất định sai số nhớ lại. Điều này dẫn đến việc khó xác định chính xác mối liên quan giữa nồng độ kháng thể của mẹ và con.

Thứ hai: nghiên cứu chưa so sánh được chính xác kết quả về hiệu quả bảo vệ của vắc xin thông qua chỉ số ngưỡng GMT sau tiêm vắc xin giữa các nghiên cứu tại Việt Nam và trên thế giới do không có sự tương đồng trong việc sử dụng sinh phẩm đánh giá giữa các nghiên cứu.

KẾT LUẬN

1. Tình trạng kháng thể IgG kháng sởi ở trẻ 2 - 9 tháng tại huyện Tứ Kỳ tỉnh Hải Dương.

- Kết quả xét nghiệm huyết thanh cho thấy trong 405, chỉ có 13,1% có hiệu giá kháng thể IgG kháng sởi đủ bảo vệ ở ngưỡng $>120\text{mIU/ml}$ (được bảo vệ).
- Tỷ lệ trẻ được bảo vệ cao nhất ở nhóm trẻ 3 tháng tuổi 35,1%, thấp nhất ở nhóm 6 - 9 tháng tuổi 0,5%, tất cả (100%) trẻ từ 7 - 9 tháng tuổi không được bảo vệ.
- Nhóm trẻ có mẹ đã từng mắc sởi có tỷ lệ bảo vệ 22,8% cao gấp 2,5 lần (95%OR: 1,3 - 4,6) so với nhóm có mẹ chưa từng mắc sởi và chưa từng tiêm vắc xin sởi (10,6%; 15,3mIU/ml; $p<0,05$)
- Trung bình nhân (GMC) nồng độ kháng thể kháng thể IgG kháng sởi ở trẻ 2 - 9 tháng tuổi là 17,5 (95%CI: 14,8 - 20,6)mIU/ml. Nhóm trẻ có mẹ đã từng mắc sởi có GMC 30,1 (95%CI: 18,7 - 48,6) mIU/ml cao hơn so với nhóm có mẹ chưa từng mắc sởi và chưa từng tiêm vắc xin sởi 15,3 (95%CI: 13,0-18,1) mIU/ml; $p<0,05$.

2. Tính an toàn và tính sinh miễn dịch sau tiêm vắc xin sởi MVVAC do POLYVAC sản xuất cho trẻ từ 6 - 8 tháng tuổi tại huyện Tứ Kỳ, tỉnh Hải Dương.

Sau khi tiến hành nghiên cứu có thể nhận định vắc xin sởi MVVAC do Polyvac sản xuất đạt yêu cầu an toàn về lâm sàng và đạt tính sinh miễn dịch trên trẻ 6 - 8 tháng tuổi, cụ thể:

- **Tính an toàn**

- Không ghi nhận bất cứ trường hợp biến cố nghiêm trọng nào về sức khỏe ở nhóm trẻ 6 - 8 tháng tuổi trong thời gian nghiên cứu.
- Biến cố bất lợi tại chỗ trong vòng 7 ngày đầu sau tiêm: 3,8% số trẻ xuất hiện đau tại chỗ tiêm, 1,9% xuất hiện quầng đỏ hoặc ngứa, sưng. Các dấu hiệu này đều ở mức độ nhẹ hoặc vừa.
- Biến cố bất lợi toàn thân:
 - + Tỷ lệ trẻ có sốt trong vòng 30 ngày sau tiêm ở nghiên cứu này là 9,0%, Sốt kéo dài trong không quá 3 ngày, 70% tự khỏi.
 - + Tỷ lệ trẻ có biểu hiện đau khớp/khó chịu là 6,7%; quấy khóc 4,3%; chán ăn/bỏ bú 3,3%. Các biểu hiện này đều ở mức nhẹ.
 - + Tỷ lệ trẻ bị ngứa, mẩn đỏ là 4,3% 3,3% trẻ bị ho và 2,9% trẻ có hắt hơi, sổ mũi và 3,3% đi tướt. Tất cả các biểu hiện đều ở mức nhẹ.
- **Tính sinh miễn dịch**
 - Tỷ lệ trẻ 6 - 8 tháng tuổi được bảo vệ trước khi tiêm vắc xin là 7,6%. Tỷ lệ bảo vệ sau khi tiêm vắc xin sởi MVVAC mũi 0 tăng lên 88,3% (95%CI: 97,2 - 100). Sự khác biệt tỷ lệ trẻ được bảo vệ trước và sau tiêm là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Tỷ lệ được bảo vệ sau tiêm vắc xin sởi mũi 0 ở trẻ gái là 91,2% và trẻ trai là 85,1%.
 - Trung bình nhân nồng độ kháng thể trung hòa sau tiêm vắc xin sởi MVVAC tăng 6,8 lần so với trước tiêm vắc xin mũi 0 từ 75,2 (95%CI: 62,3 - 90,8) mIU/ml trước tiêm lên 511,1 (95%CI: 441,9 - 591,2) mIU/ml sau tiêm vắc xin sởi MVVAC. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.
 - Tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh sau khi tiêm vắc xin sởi MVVAC ở trẻ 6 - 8 tháng tuổi là 88,3%.

KHUYẾN NGHỊ

1. Bộ Y tế xem xét phê duyệt lịch tiêm chủng 01 liều vắc xin sởi cho trẻ từ 6 - 8 tháng tuổi ở vùng nguy cơ cao mắc bệnh sởi
2. Chương trình Tiêm chủng mở rộng quốc gia tiếp tục nghiên cứu lịch tiêm chủng vắc xin sởi cho trẻ em để phòng chống bệnh sởi hiệu quả, tiến tới mục tiêu loại trừ sởi tại Việt Nam.
3. Cần có các nghiên cứu tiếp theo về tồn lưu miễn dịch phòng sởi ở trẻ lớn sau tiêm đủ mũi vắc xin sởi, tiêm chủng vắc xin sởi cho phụ nữ nhóm tuổi sinh đẻ trước mang thai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tiếng Việt

1. Bộ Y tế (2011), Thông tư số 43/2011/BYT ngày 05/12/2011 về "Quy định chế độ quản lý mẫu bệnh phẩm bệnh truyền nhiễm", chủ biên, Bộ Y tế.
2. Bộ Y tế (2012), Thông tư số 03/2012/TT-BYT ngày 02/02/2012 của Bộ Y tế về việc "Hướng dẫn thử thuốc trên lâm sàng", chủ biên, Bộ Y tế.
3. Bộ Y tế (2010), Lịch tiêm các vắc xin phòng Lao, viêm gan B, bạch hầu, ho gà, uốn ván, bại liệt, sởi, Hib trong Dự án Tiêm chủng mở rộng Quốc gia theo Quyết định số 845/QĐ-BYT ngày 17/3/2010, chủ biên, Bộ Y tế, Hà Nội.
4. Bộ môn Dịch tễ (1993), *Xác định cỡ mẫu tối thiểu trong các nghiên cứu dịch tễ học - Dịch tễ học y học*, Trường Đại học Y Hà Nội, 192 - 208.
5. Dự án tiêm chủng mở rộng (2015), *Tổng kết Tiêm chủng mở rộng năm 2014*, Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương.
6. Dự án Tiêm chủng mở rộng (2014), *Tổng kết Tiêm chủng mở rộng năm 2013*, Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương, Hà Nội.
7. Đỗ Đại Hải (2011), *Miễn dịch không đặc hiệu và miễn dịch đặc hiệu, Đại cương về miễn dịch học*, Trường Đại học Y dược TP. Hồ Chí Minh, TP. Hồ Chí Minh.
8. Nguyễn Thị Minh Hằng (2018), *Một số đặc điểm dịch tễ và lâm sàng của bệnh sởi năm 2013 - 2014 ở miền Bắc Việt Nam*, Luận án tiến sĩ Y học, Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương.
9. Đoàn Huy Hậu, Đào Xuân Vinh và Đinh Hồng Dương (2011), "Đánh giá tính an toàn và tính sinh miễn dịch của vắc xin sởi MVVAC do POLYVAC sản xuất từ chủng AIK-C trên người tình nguyện (Giai đoạn 1 và 3)", *Tạp chí Y học dự phòng*. XXI(4(122)), tr. 110 - 117.
10. Vũ Đình Thiêm (2014), Bệnh sởi năm 2013 - 2014 và những vấn đề cần quan tâm, *Tạp chí y học dự phòng*.

11. Dương Thị Hồng (2015), *Đánh giá một số đặc điểm dịch tễ học, lâm sàng bệnh sởi tại tỉnh Hải Dương, năm 2014*, Vol. 5(964), Tạp chí Y học thực hành.
12. Nguyễn Ngọc Quỳnh (2020), *Đặc điểm dịch tễ học bệnh sởi tại Hà Nội giai đoạn 2006 – 2015 và tình trạng kháng thể igg kháng vi rút sởi ở cặp mẹ - con đến 9 tháng tuổi và một số yếu tố liên quan*, Luận án tiến sỹ Y học, Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương, Việt Nam.
13. Hà Thế Tân và Phạm Ngọc Hùng (2014), *Đánh giá tính an toàn của vắc xin phòng Sởi và Rubella do Ấn Độ sản xuất trên người Việt Nam tình nguyện*.
14. Trịnh Quang Trí và các cộng sự. (2019), "Đánh giá tình trạng tồn lưu kháng thể igg kháng sởi ở trẻ từ 3 - 9 tháng tuổi tại Đắk Lắk năm 2018", *Tạp chí Y học dự phòng*. XXVIII(3), tr. 137.
15. Trung tâm y tế dự phòng Hải Dương (2014), *Báo cáo phòng chống dịch năm 2014*, Trung tâm Y tế dự phòng Hải Dương, chủ biên.
16. Trung tâm Nghiên cứu sản xuất vắc xin và sinh phẩm y tế (2009), *Kết quả thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 3 vắc xin sởi MVVAC*.
17. Trung tâm Nghiên cứu sản xuất vắc xin và sinh phẩm y tế (2016), *Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng vắc xin MRVAC do POLYVAC sản xuất từ chuyển giao công nghệ của Nhật Bản (giai đoạn 3)*.
18. Bộ Y tế (2012), *Hướng dẫn giám sát và phòng chống bệnh sởi, rubella*, Cục Y tế dự phòng, Hà Nội.
19. Đặng Thị Thanh Huyền (2015), *Đặc điểm dịch tễ học bệnh sởi tại miền Bắc giai đoạn 2008-2012 và đáp ứng miễn dịch sau tiêm vắc xin sởi mũi 2 ở trẻ 18 tháng tuổi*, Luận án tiến sỹ y học, Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương, Hà Nội.
20. Đặng Thị Thanh Huyền và Dương Thị Hồng (2016), *Một số đặc điểm dịch tễ học và lâm sàng của bệnh sởi tại Việt Nam năm 2013 - 2014*, Vol. XXVI, số 4 (177), Hội Y học dự phòng Việt Nam.
21. Đỗ Đại Hải (2011), *Miễn dịch không đặc hiệu và miễn dịch đặc hiệu, Đại cương về miễn dịch học*, Trường Đại học Y dược TP. Hồ Chí Minh, TP. Hồ Chí Minh.

22. Dự án Tiêm chủng mở rộng (2012), *25 năm Tiêm chủng mở rộng*, Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương.
23. Dự án Tiêm chủng mở rộng (2013), *Tổng kết Tiêm chủng mở rộng năm 2012*, Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương, Hà Nội.
24. Dự án Tiêm chủng mở rộng (2014), *Tổng kết Tiêm chủng mở rộng năm 2013*, Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương, Hà Nội.
25. Dự án Tiêm chủng mở rộng (2016), *Tình trạng kháng thể IgG kháng sởi ở các cặp mẹ con đến khám thai và sinh tại Bệnh viện Đa khoa Đông Anh, TP. Hà Nội năm 2016*, Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương.
26. Dự án Tiêm chủng mở rộng (2022), *Tổng kết Tiêm chủng mở rộng năm 2022*, Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương, Hà Nội.
27. Hoàng Thị Liên (2004), *Nghiên cứu đáp ứng miễn dịch ở trẻ 9-11 tháng tuổi sau tiêm vắc xin sởi tại một số địa điểm thuộc thành phố Hải Phòng.*, Vol. 32, số 6, Tạp chí nghiên cứu Y học.
28. Huỳnh Thị Phương Liên (2001), *"vi rút sởi"*, *Tài liệu tập huấn xét nghiệm*, Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương, Hà Nội.
29. Lê Thị Oanh (2011), *"Vi rút sởi"*, trong Lê Huy Chính, *Vi sinh vật y học*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
30. Lê Thị Tiệp (1989), *Góp phần tìm hiểu đặc điểm dịch tễ bệnh sởi và đánh giá kết quả giảm tỉ lệ bệnh của vắc sin sồng đông khô tại quận Ba Đình, Hà Nội*, Luận án phó tiến sỹ y học, Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
31. Nguyễn Thị Minh Hằng và cs (2016), *Một số đặc điểm và lâm sàng của bệnh năm 2014 - 2014 ở miền bắc Việt Nam*, Vol. XXVI, số 5(188), Tạp chí ý học dự phòng.
32. Phạm Anh Tuấn, Trần Gia Hưng và Trần Văn Tiên (2000), *"Một số nhận xét về tình hình bệnh sởi khu vực miền Bắc 1996-1997"*, trong Tuyển tập "Công trình

- 1997-2000”, chủ biên, *Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương*, Nhà xuất bản y học Hà Nội, Hà Nội, tr. 54 - 58.
33. Phan Trọng Lân và cs (2014), *Đặc điểm dịch tễ vụ dịch sởi tại khu vực phía nam Việt Nam*, Vol. XXIV, số 3 (152), Tạp chí Y học dự phòng.
 34. Trung tâm Nghiên cứu sản xuất vắc xin và sinh phẩm y tế (2009), *Báo cáo Thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 1 vắc xin MVVAC, POLYVAC*.
 35. Trung tâm Nghiên cứu sản xuất vắc xin và sinh phẩm y tế (2009), *Kết quả thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 3 vắc xin sởi MVVAC*.
 36. Viên Quang Mai (2004), *Nghiên cứu đặc điểm dịch tễ học bệnh sởi ở khu vực miền Trung sau 6 năm (1997-2002) đẩy mạnh phòng chống bệnh sởi*, Luận văn tiến sỹ, Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương, Hà Nội.
 37. Viên Quang Mai, Đinh Sỹ Hiền và cs (2001), *Một số đặc điểm dịch tễ học của bệnh sởi khu vực miền Trung sau một thời gian tiến hành tiêm chủng mở rộng 1995-2001*, Viện Paster Nha Trang, ed, Nhà xuất bản Y học,, Khánh Hòa.
 38. Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương (1993), *Thống kê các bệnh truyền nhiễm 1979 – 1990*, Nhà xuất bản y học, Hà Nội.

Tiếng Anh

39. WHO (2017), *Weekly epidemiological record: Measles vaccines: WHO, position paper – April 2017*.
40. Ariyasriwantana (2003), "Antibody response after measles immunization", *J Med Assoc Thailand*, tr. 86(3): p. 701-706.
41. Churdchoo Ariyasriwatana, Siripen Kalayanarooj và Sirima Pattamadilok (2003), "Antibody response after measles immunization", *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet Thangphaet*. 86 Suppl 3, tr. S701-706.

42. V. M. Bolotovskii và các cộng sự. (1994), "Immunization of 6 and 9 month old infants with AIK-C, Edmonston-Zagreb, Leningrad-16 and Schwarz strains of measles vaccine", *International Journal of Epidemiology*. 23(5), tr. 1069-1077.
43. Mary M. Carson và các cộng sự. (2005), "Follow-up of infants given measles vaccine at 6 months of age: antibody and CMI responses to MMR2 at 15 months of age and antibody levels at 27 months of age", *Vaccine*. 23(25), tr. 3247-3255.
44. US CDC (2022), *Recommended Child and Adolescent Immunization Schedule for ages 18 years or younger*, US CDC.
45. Hye-Kyung Cho và các cộng sự. (2016), "Seroprevalences of Specific IgG Antibodies to Measles, Mumps, and Rubella in Korean Infants", *Journal of Korean Medical Science*. 31, tr. 1957.
46. P. W de Haas, N Masurel và W. J. J Anker (1983), "Measles in Tanzania: antibody response in children after vaccination and antibody state of mothers and newborns", *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 77(2), tr. 267-270.
47. "Factors Determining Prevalence of Maternal Antibody to Measles Virus throughout Infancy: A Review | Clinical Infectious Diseases | Oxford Academic", *oxford academic*.
48. Hayley A. Gans và các cộng sự. (1998), "Deficiency of the Humoral Immune Response to Measles Vaccine in Infants Immunized at Age 6 Months", *JAMA*. 280(6), tr. 527-532.
49. Hayley A. Gans và Yvonne A. Maldonado (2013), "Loss of passively acquired maternal antibodies in highly vaccinated populations: an emerging need to define the ontogeny of infant immune responses", *The Journal of Infectious Diseases*. 208(1), tr. 1-3.
50. Walter A. Orenstein và Nigel J. Gay (2004), *The theory of measles elimination: implications for the design of elimination strategies*, Vol. 189, JID.

51. Ke Han, Shaoli Chen và Cuifei Tang (2016), *The epidemiological and serological characteristics of measles in Dongguan, china , 2005–2014*, Human Vaccines & Immunotherapeutics, ed, ISSN, China.
52. A.G. Hayley, et al (1998), "Deficiency of the humoral immune response to measles vaccine in infants immunized at age 6 months", *JAMA*, tr. 280(6).
53. Nguyen Hien và các cộng sự. (2011), "High immunogenicity of measles AIK-C vaccine produced in Vietnam", *Eastern Journal of Medicine*. 16, tr. 199-207.
54. M Hukic và các cộng sự. (2015), "An ongoing measles outbreak in the Federation of Bosnia and Herzegovina, 2014 to 2015". 20(9), tr. 21047.
55. Tomonori Ichikawa và các cộng sự. (2013), "Effect of early measles vaccination (AIK-C strain) for preterm infants", *Pediatrics International: Official Journal of the Japan Pediatric Society*. 55(2), tr. 163-168.
56. Moss W J và Scott S. (2009), "The Immunological Basis for Immunization Series", *WHO Document Production Services: Geneva, Switzerland*.
57. P. J. Jenks, E. O. Caul và A. P. C. H. Roome (1988), "Maternally derived measles immunity in children of naturally infected and vaccinated mothers", *Epidemiology and Infection*. 101(2), tr. 473-476.
58. C. E. Johnson và các cộng sự. (1994), "Measles vaccine immunogenicity in 6-versus 15-month-old infants born to mothers in the measles vaccine era", *Pediatrics*. 93(6 Pt 1), tr. 939-944.
59. Güler Kanra và các cộng sự. (2005), "Hepatitis B and measles seroprevalence among Turkish children", *The Turkish Journal of Pediatrics*. 47(2), tr. 105-110.
60. David M. Knipe (2001), *Measles Virus*, Lippincott Williams & Wilkins Publishers, Philadelphia, USA.
61. M. L. Kumar và các cộng sự. (1998), "Immune response to measles vaccine in 6-month-old infants of measles seronegative mothers", *Vaccine*. 16(20), tr. 2047-2051.

62. E. Leuridan và các cộng sự. (2010), "Early waning of maternal measles antibodies in era of measles elimination: longitudinal study", *BMJ (Clinical research ed.)*. 340, tr. c1626.
63. and et al Lyamuya E. F, "Serum levels of measles IgG antibody activity in children under 5 years in Dar-es-Salaam, Tanzania: *Annals of Tropical Paediatrics: Vol 19, No 2*". 19(2), tr. 175-183.
64. Chao Ma và các cộng sự. (2014), "Monitoring progress towards the elimination of measles in China: an analysis of measles surveillance data", *Bulletin of the World Health Organization*. 92 (5).
65. Alexandre Manirakiza và các cộng sự. (2011), "Seroprevalence of measles and natural rubella antibodies among children in Bangui, Central African Republic", *BMC public health*. 11, tr. 327.
66. L. E. Markowitz và các cộng sự. (1996), "Changing levels of measles antibody titers in women and children in the United States: impact on response to vaccination. Kaiser Permanente Measles Vaccine Trial Team", *Pediatrics*. 97(1), tr. 53-58.
67. L. E. Markowitz và các cộng sự. (1990), "Immunization of six-month-old infants with different doses of Edmonston-Zagreb and Schwarz measles vaccines", *The New England Journal of Medicine*. 322(9), tr. 580-587.
68. William J. Moss và Susana Scott (2009), *The immunological basis for immunization series: module 7- measles*, the immunological basis for immunization series – update 2009, ed, WHO, Geneva.
69. Hitoshi Murakami (2008), *Epidemiological impact of a nationwide measles immunization campaign in Vietnam: a critical review*, Vol. 86 (12), Bulletin of the World Health Organization,.
70. Tetsuo Nakayama (2013), "Vaccine chronicle in Japan", *Journal of Infection and Chemotherapy*. 19(5), tr. 787-798.

71. Tetsuo Nakayama và Kazumasa Onoda (2007), "Vaccine adverse events reported in post-marketing study of the Kitasato Institute from 1994 to 2004", *Vaccine*. 25(3), tr. 570-576.
72. F. K. Nkrumah và các cộng sự. (1998), "Comparison of AIK-C measles vaccine in infants at 6 months with Schwarz vaccine at 9 months: a randomized controlled trial in Ghana", *Bulletin of the World Health Organization*. 76(4), tr. 353-359.
73. Ana Raquel Penedos và các cộng sự. (2015), "Assessment of the Utility of Whole Genome Sequencing of Measles Virus in the Characterisation of Outbreaks", *PLOS ONE*. 10(11), tr. e0143081.
74. Paul A. Rota và các cộng sự. (2011), "Global Distribution of Measles Genotypes and Measles Molecular Epidemiology", *The Journal of Infectious Diseases*. 204(suppl_1), tr. S514-S523.
75. Adekunle Sanyaolu và các cộng sự. (2019), "Measles Outbreak in Unvaccinated and Partially Vaccinated Children and Adults in the United States and Canada (2018-2019): A Narrative Review of Cases", *INQUIRY: The Journal of Health Care Organization, Provision, and Financing*. 56, tr. 0046958019894098.
76. Susana Scott và các cộng sự. (2005), "Neonatal measles immunity in rural Kenya: the influence of HIV and placental malaria infections on placental transfer of antibodies and levels of antibody in maternal and cord serum samples", *The Journal of Infectious Diseases*. 191(11), tr. 1854-1860.
77. Peter M. Strebel và Mark J. Papania (2007), *Measles vaccine*, Stanley A. Plotkin Walter Orenstein, Vaccines, Saunders.
78. WHO (2007), *Laboratory diagnosis of measles and rubella*, editor Vaccines and Biologicals 2nd edition Department of Immunization, ed, WHO, Geneva.
79. WHO (2007), *Manual for the laboratory diagnosis of measles and rubella virus infection*, *Vaccines and Biologicals 2nd edition Department of Immunization*, Geneva, WHO.

80. WHO (2017), *Weekly Epidemiological Record*, 28 April 2017, vol.92, 17.
81. WHO (2021), *WHO recommendations for routine immunization - summary tables*, WHO, WHO.
82. WPRO (2014), *Immunization safety surveillance*.
83. J. V. Jani và các cộng sự. (2008), "Assessment of measles immunity among infants in Maputo City, Mozambique", *BMC Public Health*. 8, tr. 386.
84. W. J. Moss và D. E. Griffin (2012), "Measles", *Lancet*. 379(9811), tr. 153-64.
85. P. Aaby và các cộng sự. (2014), "Measles vaccination in the presence or absence of maternal measles antibody: impact on child survival", *Clin Infect Dis*. 59(4), tr. 484-92.
86. M. K. Patel và các cộng sự. (2019), "Progress Toward Regional Measles Elimination - Worldwide, 2000-2018", *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 68(48), tr. 1105-1111.
87. J. P. van den Berg và các cộng sự. (2014), "Lower transplacental antibody transport for measles, mumps, rubella and varicella zoster in very preterm infants", *PLoS One*. 9(4), tr. e94714.
88. M. L. Garly và các cộng sự. (2001), "Measles antibody responses after early two dose trials in Guinea-Bissau with Edmonston-Zagreb and Schwarz standard-titre measles vaccine: better antibody increase from booster dose of the Edmonston-Zagreb vaccine", *Vaccine*. 19(15-16), tr. 1951-9.
89. D. Güriş và các cộng sự. (2003), "Measles epidemiology and elimination strategies in Turkey", *J Infect Dis*. 187 Suppl 1, tr. S230-4.
90. P. A. Rota, D. A. Featherstone và W. J. Bellini (2009), "Molecular epidemiology of measles virus", *Curr Top Microbiol Immunol*. 330, tr. 129-50.
91. R. Sultana và các cộng sự. (2006), "Prevalence of IgG antibody against measles, mumps and rubella in bangladeshi children: a pilot study to evaluate the need for integrated vaccination strategy", *Scand J Immunol*. 64(6), tr. 684-9.

92. M. D. Tapia và các cộng sự. (2005), "A serosurvey to identify the window of vulnerability to wild-type measles among infants in rural Mali", *Am J Trop Med Hyg.* 73(1), tr. 26-31.
93. Babaniyi O. A., Parakoyi D.B. và et al. (1995), "Loss of maternally-acquired measles antibody during infancy in Ilorin, Nigeria", *Journal of Tropical Pediatrics.* 41(2), tr. 115-117.
94. Health Protection Agency (2013), *Laboratory confirmed cases of measles, mumps and rubella (England and Wales)* Vol. Q4/2012, Health Protection Report Health Protection Agency, London.
95. P. Albrecht, Herrmann K., Burns G.R. (1981), "Role of virus strain in conventional and enhanced measles plaque neutralization test", *J Virol Methods.* 3, tr. pp. 251–260.
96. Audet S và cs (2006), *Measles - virus - neutralizing antibodies in intravenous immunoglobulins*, JID.204(1).
97. Babbott F.L. Jr và Gordon J.E (1954), *Modern measles*, Vol. 228, , Am J Med Sci.
98. Barkin R.M (1975), *Measles mortality: analysis of the primary cause of death*, Vol. 129, JAMA, .
99. Bodilis H và Goffinet F (2014), *Determinants of measles seroprevalence among pregnant women in Paris, France.*, Vol. 20(8):, Clinical Microbiology & Infection.
100. CDC (1998), *Advances in Global Measles Control and Elimination: Summary of the 1997 international Meeting*, MMRW.47, tr. 13-22.
101. CDC (1998), *Progress Toward Global Measles Control and Regional Elimination 1990-1997*, MMWR, tr. 1049-1054.
102. Chowdhury JP và các cộng sự. (2008), *Study on measles antibody status in children below nine months of age and its implication on measles vaccination.*, Vol. 4 (2), JAFMC, Bangladesh.

103. Cutts FT, Grabowsky M và Markowitz LE (1995), *The effect of dose and strain of live attenuated measles vaccine on serological responses in young infants*, Vol. 23(1), Biologicals.
104. David Heynmann (2008), *Measles*, American Public Health Association, Washington.
105. Fitter DL và Anselme R et al (2013), *Seroprevalence of measles and rubella antibodies in pregnant women Haiti, 2012*, Vol. 32(1), Vaccine.
106. Hitoshi Murakami (2008), *Epidemiological impact of a nationwide measles immunization campaign in Vietnam: a critical review* Vol. 86 (12), Bulletin of the World Health Organization,.
107. Honarvar B và Moqhadami M et al (2013), *Seroprevalence of anti-rubella and anti-measles IgG antibodies in pregnant women in Shiraz, Southern Iran: outcomes of a nationwide measles-rubella mass vaccination campaign*, 8(1), PLoS One.
108. J. B. Okoko, H. L. Wesumperuma và C. A. Hart (2001), *The influence of prematurity and low birthweight on transplacental antibody transfer in a rural, West African population*
Vol. 6 (7), Tropical Medicine and International Health.
109. Jenks PJ, Caul EO và Roome APCH *Maternally derived measles immunity in children of natural infected and vaccinated mothers.* , Vol. 101, Epidemiology Infection.
110. K. M. e. a. Shmit'ko AD (2015), *Transplacental IgG against measles virus in umbilical blood of neonates from various regions of Russian Federation*, Vol. 2015 (1), Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.
111. Katz SL và Enders JF (1959), *Immunization of children with a live attenuated measles virus*, Am. J. Dis. Child. 98

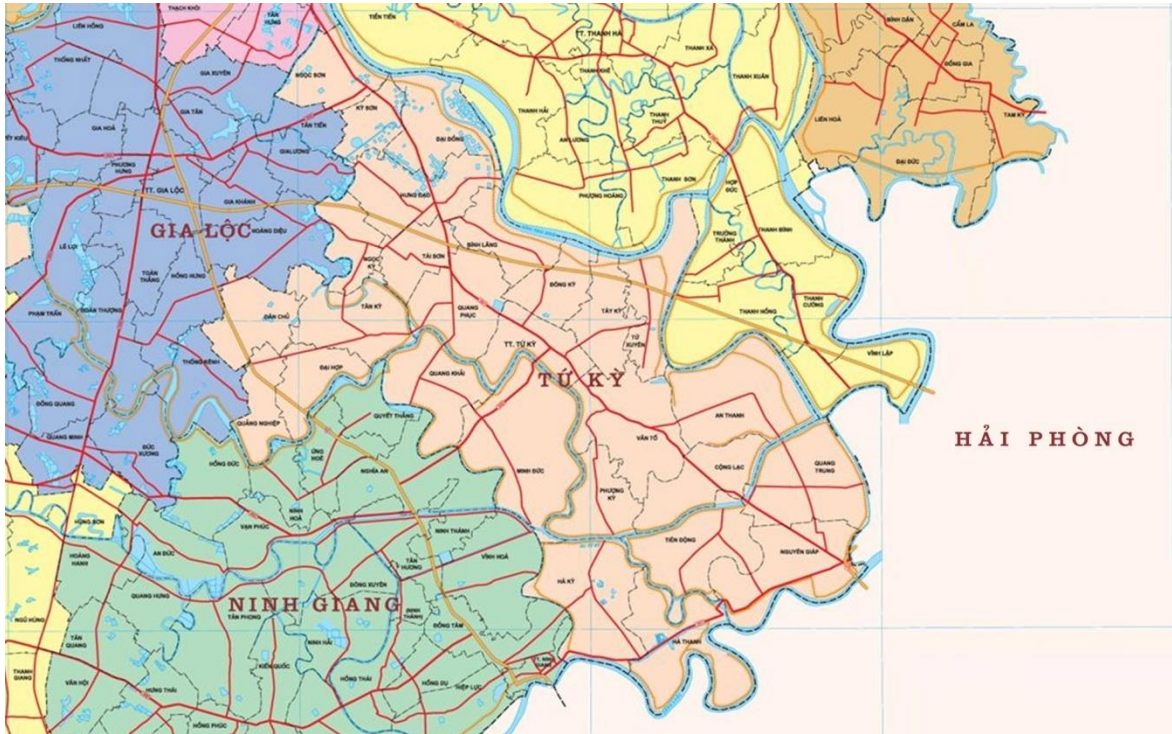
112. Ke Han, Shaoli Chen và Cuifei Tang (2016), *The epidemiological and serological characteristics of measles in Dongguan, china , 2005–2014*, Human Vaccines & Immunotherapeutics, ed, ISSN, China.
113. Krugman S và CS (1965), *Studies on immunity to measles*, J Pediatr. 66.
114. Mathew Smallman-Reynor và Andrew Cliff (2012), *Measles, mump and rubella*, Atlas of Epidemic Britain: A Twentieth Century Picture, Oxford, England.
115. News Medical (2012), *Measles History*, News-Medical.net, truy cập ngày October 10th-2012, tại trang web <http://www.news-medical.net/health/Measles-history.aspx>.
116. Muscat và Henrik Bang Mark (2010), *Measles surveillance annual report 2009*, EUVAC net,, European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC).
117. Nadia Teleb và Emmaculate Leboet al (2014), *Progress Toward Measles Elimination - Eastern Mediterranean Region, 2008–2012*, Vol. 63(23), MMWR,.
118. Panum P.L (1939), "*Observation made during the epidemic of measles on the Faroe Islands in the year 1846*", , Vol. 3, Med Classics.
119. Paul A. Rota và Kevin Brown (2011), *Global distribution of measles genotypes and measles molecular epidemiology*, Vol. 3, JID.204
120. Peter M. Strebel và Mark J. Papania (2007), *Measles vaccine*, Stanley A. Plotkin Walter Orenstein, Vaccines, Saunders.
121. Ory de F et al Plans P (2015), *Prevalence of anti-rubella, anti-measles and anti-mumps IgG antibodies in neonates and pregnant women in Catalonia (Spain) in 2013: susceptibility to measles increased from 2003 to 2013*, Vol. 34, European Journal of Microbiology & Infectious Diseases.

122. Rita F. Helfand và William J. Moss (2005,), *Evaluating the impact of HIV endemic on measles control and elimination*, Vol. 83(5), Bulletin of the World Health Organization.
123. Marta Gacic-Doboet al Robert T. Perry (2014), "*Global control and regional elimination of measles, 2000–2012*", , Vol. 63(5), MMWR.
124. SAGE (2012), *Status report on progress towards measles and rubella elimination: SAGE Working Group on Measles and Rubella (22 October 2012)*, *Status report on progress towards measles and rubella elimination* WHO Headquarter, Geneva.
125. Shneider-SchauliesS và ter Meulen (2014), *Measles*, Wiley Principles and Practice of clinical virology, ed, Chishester.
126. StrebelM.P và Papania J.M (2007), *Measles vaccine*, Licenced vaccine, Plotkin.
127. Patient UK (2010), *Measles*.
128. Ward B và Boulianne N (1995), *Cellular immunity in measles vaccine failure: demonstration of measles antigen - specific lymphoproliferative responses despite limited serum antibody production after revaccination*, Vol. 172, JID.
129. Wesumperuma HL, Perera AJ và Pharoah POD (1999), *The influence of prematurity and low birthweight on transplacental antibody transfer in Sri Lanka*. , Ann Tropical Medicine Parasitol.
130. WHO (2007), "Laboratory diagnosis of measles and rubella", trong Vaccines and Biologicals 2nd edition Department of Immunization, chủ biên, *Manual for the laboratory diagnosis of measles and rubella virus infection*, WHO, Geneva, tr. 41-47.
131. WHO (2009), *An analysis of the feasibility of global measles elimination*, WHO.
132. WHO (2014), *Global control and regional elimination of measles, 2000-2012*, Vol. 89(6), Weekly epidemiological record. .
133. WHO (2014), *Measles factsheet*,, WHO, Geneva, accessed, truy cập ngày 20/9/2014, tại trang web <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs286/en/>.

134. William J. Moss và Susana Scott (2009), *The immunological basis for immunization series: module 7- measles*, the immunological basis for immunization series – update 2009, ed, WHO, Geneva.
135. WPRO (2004), *Field guidelines for measles elimination*, WHO, Manilla.
136. May-Lill Garly và Peter Aaby (2003), "The challenge of improving the efficacy of measles vaccine", *Acta Tropica*. 85(1), tr. 1-17.
137. Diane E. Griffin, Wen-Hsuan Lin và Chien-Hsiung Pan (2012), "Measles virus, immune control, and persistence", *FEMS Microbiology Reviews*. 36(3), tr. 649-662.
138. WHO (2014), Report on the 12th who global measles and rubella Labnet, 2014, chủ biên, tr. 26.

PHỤ LỤC 1

Bản đồ hành chính huyện Tứ Kỳ, tỉnh Hải Dương



PHỤ LỤC 2

Phiếu cung cấp thông tin cho cha mẹ trẻ tham gia đánh giá tồn lưu miễn dịch ở trẻ 2-9 tháng tuổi

I. Mục đích

Trong thời gian vừa qua, vụ dịch sởi quy mô lớn xảy ra tại nhiều tỉnh/thành phố. Ghi nhận số mắc sởi ở nhóm trẻ nhỏ chưa đến độ tuổi tiêm vắc xin sởi (dưới 9 tháng tuổi) gia tăng, nhiều trẻ bị biến chứng nghiêm trọng sau mắc sởi. Đợt đánh giá này nhằm xác định xem trẻ em từ 2 đến 9 tháng tuổi có được phòng bệnh sởi không. Cuộc điều tra này cũng sẽ giúp chúng tôi xem xét tính cấp thiết của triển khai tiêm vắc xin sởi cho trẻ em dưới 9 tháng tuổi trong chương trình tiêm chủng mở rộng để chủ động phòng bệnh và các biến chứng nguy hiểm của bệnh đối với trẻ nhỏ trong thời gian tới, giúp cải thiện tốt hơn hoạt động tiêm chủng phòng bệnh.

II. Giới thiệu

Dự kiến có khoảng 400 trẻ em từ 2-9 tháng tuổi (sinh trong khoảng thời gian trong tháng 12/2014-7/2015) sẽ là đối tượng tham gia đánh giá. Việc con anh/chị tham gia cuộc điều tra là hoàn toàn tự nguyện và tùy chọn.

Chúng tôi sẽ tiến hành điều tra tại trung tâm y tế của xã của anh/chị trong thời gian tháng 9 năm 2015. Chỉ mất 30 phút của con anh/chị. Chúng tôi sẽ phỏng vấn để hỏi anh/chị về các thông tin chung, thông tin về tiền sử sức khỏe và tiêm chủng của cháu và mẹ. Các y bác sỹ của bệnh viện đa khoa tỉnh, bệnh viện Nhi và bệnh viện Phụ sản tỉnh Hải Dương sẽ tiến hành lấy máu 1 lần, 2ml máu tĩnh mạch của cháu được thực hiện tại cơ sở y tế. Chúng tôi sẽ xét nghiệm máu này để xác định cháu có kháng thể để bảo vệ khỏi nhiễm vi rút sởi không. Chúng tôi cũng sẽ yêu cầu anh/chị cho một số thông tin về bất cứ loại vắc xin sởi nào mà con anh/chị đã tiêm, một số thông tin về tình trạng dinh dưỡng, các thuốc điều trị trong thời gian gần đây (nếu có) và cho chúng tôi xem phiếu tiêm chủng của trẻ. Nếu anh/chị không còn giữ hồ sơ tiêm chủng của trẻ, chúng tôi sẽ thu thập thông tin từ trung tâm y tế xã của anh/chị. Kết quả xét nghiệm sẽ

chỉ được cung cấp cho anh/chị và sẽ được gửi bằng thư tới anh/chị theo địa chỉ mà anh/chị đã cung cấp cho chúng tôi trên phiếu dữ liệu mà anh/chị đã điền thông tin.

Chúng tôi sẽ lấy máu bằng phương pháp lấy máu tĩnh mạch. Việc này có thể gây đau nhẹ, chảy máu như tất cả các lần lấy máu xét nghiệm khác. Tuy nhiên, tất cả các cán bộ y tế tham gia nghiên cứu đã được tập huấn về việc cầm máu và vật tư cho cầm máu được cung cấp đầy đủ tại tất cả các trạm y tế xã.

III. LỢI ÍCH

Việc xét nghiệm máu sẽ kiểm tra xem trẻ có kháng thể kháng sỏi đủ bảo vệ hay không. Chúng tôi sẽ gửi kết quả xét nghiệm cùng với chỉ dẫn ý nghĩa của kết quả. Chúng tôi sẽ hướng dẫn anh/chị biết con anh/chị có cần tiêm thêm các liều vắc xin sỏi nữa hay không. Cuộc điều tra này sẽ giúp cho Bộ Y tế kiểm soát tốt hơn tình trạng mắc sỏi ở Việt Nam.

Gia đình mỗi cháu sẽ nhận được quà để động viên gia đình cho cháu tham gia đánh giá. Chúng tôi sẽ không thu bất cứ khoản phí nào đối với anh/chị hoặc con anh/chị cho việc thực hiện điều tra cũng như việc xét nghiệm máu.

IV. TÍNH BẢO MẬT

Thông tin mà chúng tôi thu thập được về con anh/chị sẽ được giữ bí mật ở mức cao nhất và sẽ chỉ được sử dụng cho mục đích điều tra. Sau cuộc điều tra, toàn bộ hồ sơ có ghi tên của con anh/chị sẽ được hủy.

V. CÂU HỎI

Nếu anh/chị có bất cứ câu hỏi nào về cuộc điều tra này, anh/chị có thể liên hệ với Trung tâm Y tế Dự phòng tỉnh, huyện hoặc cán bộ trong đội đánh giá.

Trung tâm Y tế dự phòng huyện Tứ Kỳ:

Địa chỉ: Thị trấn Tứ Kỳ, huyện Tứ Kỳ, tỉnh Hải Dương

Trung tâm Y tế Dự phòng tỉnh Hải Dương:

Địa chỉ: Số 18, đường Thanh Niên, phường Quang Trung, thành phố Hải Dương

Điện thoại: 0320.3846.408

E-mail: gsdhd09@gmail.com

Dự án Tiêm chủng mở rộng Quốc gia

Địa chỉ: Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương

Điện thoại: 043.9721.334

PHỤ LỤC 3

Phiếu đồng ý tham gia đánh giá tồn lưu miễn dịch ở trẻ 2-9 tháng tuổi

(1) Đối tượng tham gia có mặt tại địa điểm điều tra: Có Không

(2) Có được lấy mẫu không: Có Không

Ý KIẾN CỦA CHA /MẸ TRẺ/NGƯỜI GIÁM HỘ

Tôi đã đọc đơn đăng ký này và đã được nghe về mục đích cũng như các lợi ích và rủi ro của đợt đánh giá. Tôi ĐỒNG Ý CHO con tôi được lấy máu để xét nghiệm kháng thể kháng vi rút sởi.

Họ tên cha/mẹ/người giám hộ*:

.....

Chữ ký của cha/mẹ/người giám hộ*:

.....

Ngày/...../2015

Địa chỉ của cha/mẹ/người giám hộ để nhận kết quả xét nghiệm:

Tỉnh: Hải Dương; Huyện: Tứ Kỳ Xã/TT: _____

Thôn/tổ/ấp: _____ Địa chỉ: _____

Số điện thoại của cha/mẹ/người giám hộ: _____

Tên trẻ: _____

Mã số trẻ*: _____

Ngày sinh của trẻ: ____/____/____

PHỤ LỤC 4

Phiếu phỏng vấn cha/mẹ/người giám hộ tham gia đánh giá tồn lưu miễn dịch ở trẻ 2 - 9 tháng tuổi

- (1) Mã số của trẻ:
- (2) Người phỏng vấn: Ngày phỏng vấn:/...../.....
- (3) Xã: huyện Tứ Kỳ, tỉnh Hải Dương
- (4) Địa chỉ của trẻ (thôn/tổ/đội):.....
- (5) Họ và tên trẻ (chữ in hoa): Ngày sinh:/...../.....
- (6) Giới tính: Nam Nữ ; Dân tộc:
- (7) Họ tên mẹ/người nuôi dưỡng:..... Điện thoại:
- (8) Trình độ văn hóa của mẹ/người nuôi dưỡng: Cấp I Cấp II Cấp III
Trung cấp/cao đẳng/đại học Sau đại học Không biết chữ
- (9) Nghề nghiệp của mẹ/người nuôi dưỡng:
- (10) Mẹ đã từng mắc sởi chưa: Có Không
Ở đâu chẩn đoán:
- (11) Mẹ đã tiêm vắc xin sởi: Có Không
Hình thức tiêm: Tiêm chủng Tiêm dịch vụ
- (12) Mẹ có mắc các bệnh suy giảm miễn dịch: Có Không
Nếu có là bệnh gì, nơi chẩn đoán:
- (13) Tuổi thai khi sinh: tuần; Tình trạng: Sinh thường Sinh mổ
- (14) Cân nặng của trẻ khi sinh: (kg)
- (15) Trẻ có bú mẹ không: Có Không ; Nếu có, bú mẹ hoàn toàn trong:tháng
đầu
- (16) Hiện tại còn bú mẹ: Có Không
- (17) Trẻ đã từng mắc sởi chưa: Có Không
- (18) Trẻ có mắc các bệnh suy giảm miễn dịch: Có Không
Nếu có là bệnh gì, nơi chẩn đoán:
- (19) Trẻ có truyền máu/huyết thanh/thành phần miễn dịch trong vòng 3 tháng gần đây:
Có Không

(20) Hiện có mắc các bệnh nhiễm trùng cấp tính: Có Không

(21) Có điều trị thuốc trong vòng 04 tuần vừa qua: Có Không

(22) Nếu có, liệt kê các thuốc đã sử dụng:

– Thuốc 1:, số ngày sử dụng:

– Thuốc 2:, số ngày sử dụng:

– Thuốc 3:, số ngày sử dụng:

(23) Tiêm chủng vắc xin sởi: Có Không

(24) Ngày tiêm chủng các mũi (*Ghi rõ ngày tiêm từng loại vắc xin trong sổ TC cá nhân, nếu không mang sổ TC cá nhân ĐTV kiểm tra trong sổ tiêm chủng lưu tại Trạm y tế. Nếu không tiêm ghi K*):

BCG	DPT-VGB-Hib1	DPT-VGB-Hib2	DPT-VGB-Hib3	OPV1	OPV2	OPV3

(25) Có đủ tiêu chuẩn tham gia đánh giá: Có Không

Người phỏng vấn (ký tên):

PHỤ LỤC 5

Phiếu cân đo tình trạng dinh dưỡng của trẻ

Tình trạng dinh dưỡng tại thời điểm điều tra của trẻ:

(1) Chiều cao: cm;

(2) Cân nặng: kg;

(3) Suy dinh dưỡng: Có Không

Nếu có, suy dinh dưỡng: Độ 1 Độ 2 Độ 3

Người cân đo:

PHỤ LỤC 6

Phiếu chấp thuận tham gia nghiên cứu (ICF)

Đánh giá tính an toàn và tính sinh miễn dịch của vắc xin sởi MVVAC trên trẻ từ 6 – 8 tháng tuổi tại huyện Tứ Kỳ, tỉnh Hải Dương

Tên đầy đủ của trẻ (viết chữ in hoa): [_____]

Mã số nghiên cứu của trẻ: |_|_|_|-|_|_|_|_|_|

Tên cha mẹ/người đại diện hợp pháp: [_____]

Quan hệ với trẻ: [_____]

Bằng cách ký vào phiếu này, tôi xác nhận tất cả các nội dung sau:

- Tôi đã đọc toàn bộ Phiếu thông tin (hoặc được nghe toàn bộ thông tin) và được giải thích về những gì sẽ thực hiện với con tôi cũng như những gì tôi được yêu cầu thực hiện.
- Tôi sẽ được cung cấp một bản có chữ ký của Phiếu đồng ý tham gia nghiên cứu này để giữ lại tham khảo.
- Tôi hiểu rằng tôi có toàn quyền rút con mình khỏi nghiên cứu vào bất kỳ lúc nào mà không phải giải thích về quyết định đó và việc đó không ảnh hưởng đến quyền lợi chăm sóc y tế của con tôi.
- Tôi hiểu rằng tôi sẽ được thông báo về bất kỳ thông tin an toàn mới có liên quan nào có thể ảnh hưởng đến quyết định cho con tôi tiếp tục tham gia vào nghiên cứu này.

Đánh dấu vào ô thích hợp (quyết định này sẽ không ảnh hưởng đến khả năng con anh/chị tham gia vào nghiên cứu):

Có

Không

Tôi tự nguyện đồng ý cho con mình tham gia và nghiên cứu này.

Ký tên của người tham gia	Ngày/tháng/năm
Nếu cần,	
Ký tên của người làm chứng	Ngày/tháng/năm

Viết tên của người làm chứng	
Ký tên của người hướng dẫn	Ngày/tháng/năm
Viết tên của người hướng dẫn	

PHỤ LỤC 7

Phiếu tiêm vắc xin sởi MVVAC dành cho trẻ từ 6 - 8 tháng tuổi

Ngày thăm khám ____/____/____

Giờ thăm khám ____:____

HỌ VÀ TÊN TRẺ (CHỮ IN HOA):.....

Sinh ngày: ____/____/____

Tuổi (tháng tròn) ____ tháng

Giới tính: 1. Nam: 2. Nữ:

Cân nặng khi sinh: _____ gam Thời gian mang thai: _____ tuần

Họ và tên bố/mẹ/người giám hộ trẻ:.....

Địa chỉ: Thôn/khu:..... Xã/phường:.....

Huyện/Thành phố:..... Tỉnh:.....

Số điện thoại của bố/mẹ hoặc người giám hộ trẻ (nếu có): NR:.....

DD:.....

1. Cha/mẹ trẻ đã đồng ý cho trẻ tham gia nghiên cứu vắc xin Sởi MVVAC chưa?: 1.

Đã đồng ý 2. Chưa đồng ý

2. Có kế hoạch đi xa khỏi địa phương trong vòng 01 tháng tới không?

1. Có 2. Không

3. Trẻ đã từng bị sốt phát ban chưa?

1. Đã bị sốt phát ban 2. Chưa bị sốt phát ban

4. Trẻ đã từng tiêm vắc xin Sởi chưa?

1. Đã tiêm rồi 2. Chưa tiêm

5. Tiền sử (đánh dấu vào ô thích hợp):

Bệnh/ triệu chứng	1. Có	2. Không
a. Trẻ có bị sốt trong 3 ngày qua?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nếu có sốt: Ghi nhiệt độ cụ thể	_____, ____°C	
b. Từ khi sinh, trẻ có bị sốt cao co giật lần nào không?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. Đang tiêm các thuốc Corticoid (Liều dùng > 1mg/kg).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

d. Đang sử dụng thuốc giảm miễn dịch (corticoid...) trong 1 tháng trước khi tham gia nghiên cứu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. Tiêm vắc xin sống giảm độc lực trong vòng 01 tháng trước khi tham gia vào nghiên cứu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. Truyền máu hoặc sản phẩm từ máu trong 3 tháng trước khi tham gia nghiên cứu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g. Mắc các bệnh suy giảm miễn dịch mắc phải hoặc bẩm sinh hoặc bệnh tự miễn (Lupus)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h. Mắc bệnh rối loạn đông máu, bạch cầu, ung thư máu hoặc ung thư khác?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i. Có tiền sử dị ứng với bất kỳ thành phần nào của vắc xin bao gồm phản ứng quá mẫn và sốc phản vệ đối với các kháng sinh, các sản phẩm từ trứng và gelatin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j. Các vấn đề sức khỏe khác	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6. Khám sức khỏe trước khi tiêm vắc xin

6.1. Toàn thân

- Thân nhiệt kẹp nách:____, __°C (Một chữ số thập phân)
- Cân nặng hiện tại:_____gam Chiều cao hiện tại:_____, ____cm
- Trình trạng dinh dưỡng của trẻ:
 1. Phát triển bình thường
 2. Suy dinh dưỡng
 3. Béo phì

6.2. Hệ tim mạch (đánh dấu vào ô thích hợp):

Bệnh	1. Có	2. Không
Bệnh tim bẩm sinh	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Loạn nhịp	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bất kỳ tiền sử nào khác	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Phát hiện khác:.....

6.3. Hệ hô hấp (đánh dấu vào ô thích hợp):

	1. Có	2. Không

Nghe thấy tiếng bệnh lý	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bất kỳ tiền sử bệnh hô hấp nào khác	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Phát hiện khác:.....

6.4. Hệ tiêu hóa (đánh dấu vào ô thích hợp):

	1. Có	2. Không
Gan to	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lách to	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Phát hiện khác:.....

6.5. Hệ thần kinh (đánh dấu vào ô thích hợp):

	1. Có	2. Không
Có dấu hiệu/triệu chứng bệnh lý	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tiền sử bệnh hệ thống thần kinh	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Phát hiện khác:.....

6.6. Da, niêm mạc 1. Bình thường 2. Bệnh lý

Nếu có bệnh lý, ghi cụ thể:.....

6.7. Tai mũi họng 1. Bình thường 2. Bệnh lý

Nếu có bệnh lý, ghi cụ thể:.....

6.8. Mắt 1. Bình thường 2. Bệnh lý

Nếu có bệnh lý, ghi cụ thể:.....

6.9. Các dấu hiệu khác:1. Bình thường 2. Bệnh lý

Nếu có bệnh lý, ghi cụ thể:.....

.....

.....

7. Kết luận (đánh dấu vào ô thích hợp):

	1. Có	2. Không
Đủ tiêu chuẩn tiêm vắc xin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Ngày ___ tháng ___ năm 20__

Bác sỹ

(Ký, ghi rõ họ và tên)

**NẾU TRẺ ĐỦ TIÊU CHUẨN TIÊM VẮC XIN,
ĐỀ NGHỊ CHUYỂN TRẺ SANG BÀN LẤY MẪU MÁU XÉT NGHIỆM.**

8. Tiêm vắc xin:

Mã số lọ vắc xin được gắn: |_|_|-|_|_|_|_|

Mã số lọ vắc xin	Liều (ml)	Vị trí tiêm	Giờ, ngày tiêm	Người thực hiện
		<input type="checkbox"/> Đùi trái <input type="checkbox"/> Đùi phải	Giờ:__:__ Ngày: __/__/__	

9. Phản ứng phụ xảy ra trong vòng 30 phút sau khi tiêm vắc xin

Phản ứng phụ xảy ra: Nhẹ = 1; Trung bình = 2; Nặng = 3

Phản ứng phụ		Không	Có	Nếu có, thời gian bắt đầu, mức độ (hoặc đường kính - mm)
<i>Tại chỗ</i>	Đau	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Ngứa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Phù nề	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Quầng đỏ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Sưng tấy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<i>Toàn thân</i>	Sốt $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>Ghi nhiệt độ cụ thể</i> __, __
	Quấy khóc	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Chán ăn	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Buồn nôn	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Nôn	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Tiêu chảy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Khó thở	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Thở nhanh nông	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Phát ban	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Phù nề mặt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Phù toàn thân	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Lơ mơ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Tụt huyết áp	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Mạch nhanh nhỏ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Mất mạch ngoại vi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Lạnh chân tay	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Đỏ mặt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Toát mồ hôi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

Phản ứng phụ	Không	Có	Nếu có, thời gian bắt đầu, mức độ (hoặc đường kính - mm)
<i>Biểu hiện khác</i>	<i>Ghi rõ thời gian bắt đầu, diễn biến, mức độ:</i>		
<i>Xử trí</i>	<i>Ghi rõ thời gian, cách xử trí, kết quả</i>		

Ngày ___ tháng ___ năm 20__

Người theo dõi

(Ký, ghi rõ họ và tên)

PHỤ LỤC 8

Hồ sơ nghiên cứu (CRF) Nghiên cứu bắt đầu đánh giá an toàn và tính sinh miễn dịch sau tiêm vắc xin sởi MVVAC cho trẻ khỏe mạnh từ 6 - 8 tháng tuổi tại huyện Tứ Kỳ, tỉnh Hải Dương

I. HƯỚNG DẪN CHUNG

Các thông tin trong CRF phải được viết rõ ràng bằng mực xanh. Tất cả các thông tin phải được điền đầy đủ, không để trống.

Họ và tên nghiên cứu viên phải viết bằng chữ IN HOA

Nghiên cứu viên điền thông tin phải ghi họ tên, ký tên và ghi ngày vào phần thông tin phụ trách.

CÁC TỪ VIẾT TẮT:

- Không viết tắt đối với các triệu chứng y khoa, các sự kiện lâm sàng hoặc các tên thuốc.
- Có thể viết tắt đường dùng của thuốc.
- NA: không áp dụng.

NGUYÊN TẮC CHỈNH SỬA:

- Gạch giữa các lỗi sai bằng 1 đường kẻ và phần hiệu chỉnh được đề ở phía trên lỗi sai.
- Tất cả các phần hiệu chỉnh phải được ghi họ tên viết tắt, ký tên người hiệu chỉnh và ghi ngày hiệu chỉnh.

CÁCH VIẾT NGÀY/THÁNG/NĂM:

- Thông tin ngày tháng năm được viết theo đúng thứ tự NGÀY THÁNG NĂM
- Ví dụ: |_0_|_1_|_|_0_|_1_|_|_2_|_0_|_1_|_6_| = ngày 01 tháng giêng năm 2016

CÁCH VIẾT THỜI GIAN:

- Thời gian tiến hành nghiên cứu sẽ được ghi ở hệ thời gian 24 tiếng theo thứ tự GIỜ-PHÚT
- Ví dụ: |_0_|_8_| giờ |_3_|_0_| phút = 8 giờ 30 phút sáng
|_16_|_8_| giờ |_1_|_5_| phút = 4 giờ 15 phút chiều

II. BIẾN CỐ BẤT LỢI (AE) VÀ BIẾN CỐ BẤT LỢI NGHIÊM TRỌNG (SAE)

1. Biến cố bất lợi

Là những tác dụng không mong muốn xảy ra cho đối tượng trong quá trình tham gia nghiên cứu bao gồm những dấu hiệu bất thường tại chỗ (sung, nóng, đỏ, đau), thương tổn thực thể (loét, áp xe) hoặc biến cố toàn thân như khó chịu, nhức đầu, sốt, sưng hạch lympho, phát ban, shock phản vệ v.v...gây đe dọa tính mạng hoặc để lại di chứng bất thường.

Tất cả các biến cố bất lợi phải được phân loại theo các mức độ sau đây:

- + Bình thường (0): Là không có dấu hiệu hoặc triệu chứng.
- + Nhẹ (1): Là biến cố bất lợi xảy ra mà đối tượng dễ dàng chịu đựng, gây ra sự khó chịu nhỏ và không ảnh hưởng đến các hoạt động hàng ngày
- + Trung bình (2): Là biến cố bất lợi gây khó chịu làm ảnh hưởng đến các hoạt động hàng ngày.
- + Nặng (3): Là biến cố bất lợi xảy ra làm ngăn cản các hoạt động bình thường hàng ngày (ví dụ: không đi làm/tới trường và cần được điều trị cho những biến cố bất lợi đó).
- + Đe dọa tính mạng (4): Khám tại phòng cấp cứu hoặc nhập viện

Bảng 1: Các biến cố bất lợi tại chỗ trong dự kiến và phân độ

AE trong dự kiến	Mức độ nghiêm trọng				
	0	1 (Nhẹ)	2 (Vừa)	3 (Nặng)	4 (Đe dọa tính mạng)
AE tại chỗ (Triệu chứng tại chỗ: Tại vị trí tiêm)					
Đau	Không	Chỉ đau một thời gian ngắn, không ảnh hưởng hoạt động bình thường	Đau tự nhiên, gây ảnh hưởng hoạt động bình thường	Cản trở hoạt động bình thường	Khám tại phòng cấp cứu hoặc nhập viện
Quầng đỏ	Không	< 10 mm	10 - 25 mm	26 - 50 mm	>50 mm
Ngứa	Không	Chỉ ngứa một thời gian ngắn, không ảnh hưởng hoạt	Ngứa gây ảnh hưởng hoạt động bình thường	Cản trở hoạt động bình thường	Khám tại phòng cấp cứu hoặc nhập viện

		động bình thường			
Sung/ Chai cứng	Không	< 10 mm	10 - 25 mm	26 - 50 mm	>50 mm

Bảng 2: Các biến cố bất lợi toàn thân trong dự kiến và phân độ

AE trong dự kiến	Mức độ nghiêm trọng				
	0	1 (Nhẹ)	2 (Vừa)	3 (Nặng)	4 (Đe dọa tính mạng)
AE toàn thân (Triệu chứng toàn thân: Các bộ phận cơ thể không bao gồm vị trí tiêm)					
Sốt (°C) (đo ở nách)	36,4- < 37,5	37,5 - < 38,0	38,0 ~ 39,0	>39	> 39 kéo dài hơn 5 ngày
Cáu kinh/ khó chịu	Không	Không gây trở ngại tới hoạt động bình thường	Trung bình hoặc nghiêm trọng nhưng tạm thời. Gây ảnh hưởng hoạt động bình thường	Cản trở hoạt động bình thường	Khám tại phòng cấp cứu hoặc nhập viện
Buồn ngủ/ngủ lơ mơ	Không	Không gây trở ngại tới hoạt động bình thường	Gây ảnh hưởng hoạt động bình thường	Cản trở hoạt động bình thường	Khám tại phòng cấp cứu hoặc nhập viện
Quấy khóc	Không	Khóc cơn ngắn	Khóc thành tiếng và/hoặc kéo dài	Không kiểm soát/la hét bất thường, liên tục trên 3 giờ	Khám tại phòng cấp cứu hoặc nhập viện
Chán ăn/bỏ bú	Không	Có thể ăn được lượng thức ăn hợp lý	Lượng thức ăn đưa vào giảm đáng kể nhưng vẫn có ý nghĩa	Lượng thức ăn đưa vào không có ý nghĩa	Khám tại phòng cấp cứu hoặc nhập viện
Nôn	Không	1 lần/ 24 giờ	2 - 3 lần/ 24 giờ	4 - 6 lần/ 24 giờ	Nhiều hơn 6 lần/ ngày hoặc nôn liên tục

Ớn lạnh/rét run	Không	Không gây trở ngại tới hoạt động bình thường	Gây ảnh hưởng hoạt động bình thường	Tím tái	Khám tại phòng cấp cứu hoặc nhập viện
Mẩn đỏ	Không	Không gây trở ngại tới hoạt động bình thường	Gây ảnh hưởng hoạt động bình thường	Cản trở hoạt động bình thường	Khám tại phòng cấp cứu hoặc nhập viện
Ngứa	Không	Chỉ ngứa một thời gian ngắn, không ảnh hưởng hoạt động bình thường	Ngứa gây ảnh hưởng hoạt động bình thường	Cản trở hoạt động bình thường	Khám tại phòng cấp cứu hoặc nhập viện

(Hoạt động bình thường của trẻ là các hành vi phù hợp với độ tuổi như ăn uống, chơi, ngủ)

2. Biến cố bất lợi nghiêm trọng (SAE)

Biến cố bất lợi nghiêm trọng (SAE) là bất cứ sự kiện y khoa không mong đợi nào xảy ra khi tiêm bất kỳ liều vắc xin nào đã dẫn đến các sự cố sau:

- + Dẫn đến tử vong
- + Đe dọa đến tính mạng
- + Dẫn đến tàn tật/ mất khả năng vận động chủ yếu.
- + Kéo dài thời gian điều trị tại bệnh viện
- + Dẫn tới sinh con dị tật/ không bình thường bẩm sinh

+ Thêm vào đó, các sự cố y khoa quan trọng gây nguy hiểm cho đối tượng hoặc cần phải can thiệp để bảo vệ đối tượng khỏi một trong số các trường hợp được liệt kê ở trên (ví dụ như ung thư xâm lấn hoặc ung thư ác tính, điều trị tăng cường trong phòng cấp cứu hoặc tại nhà để điều trị viêm phế quản dị ứng; chứng rối loạn máu hoặc co giật mà không cần nằm viện).

Tất cả các biến cố bất lợi nghiêm trọng phải được báo cáo cho nhà tài trợ Trung tâm Nghiên cứu, sản xuất vắc xin và sinh phẩm y tế và Hội đồng đạo đức Viện VSDT TW trong vòng 24 giờ, cho Ban đánh giá các vấn đề đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học – Bộ Y tế trong vòng 7 hoặc 15 ngày tùy thuộc vào mức độ nghiêm trọng.

3. Đánh giá nguyên nhân và mối liên quan với sản phẩm nghiên cứu

Tất cả các biến cố bất lợi tại chỗ và toàn thân trong dự kiến sẽ được coi như liên quan đến vắc xin hoặc hành động tiêm vắc xin.

Các biến cố bất lợi tại chỗ hoặc toàn thân khác và biến cố bất lợi nghiêm trọng phải được cán bộ nghiên cứu đánh giá dựa vào quan điểm có tồn tại lý do hợp lý nào cho thấy biến cố bất lợi này có thể do vắc xin nghiên cứu gây ra hay không?

Bảng 3: Phân loại mức độ liên quan của AEs/SAEs với sản phẩm nghiên cứu

<i>Không xác định</i>	Trường hợp biến cố bất lợi mà không có đủ thông tin để cho phép đánh giá và xác định nguyên nhân.
<i>Không liên quan</i>	Trường hợp biến cố bất lợi không tương quan khi không tiếp xúc với sản phẩm nghiên cứu, HOẶC biến cố bất lợi xuất hiện không phù hợp về mặt thời điểm HOẶC biến cố bất lợi xem như không thể liên quan đến việc sử dụng sản phẩm nghiên cứu (nghĩa là không có dữ liệu (chứng cứ) hay luận cứ nào đề cập đến mối quan hệ nhân quả).
<i>Ít có khả năng liên quan</i>	Mối liên quan về việc biến cố bất lợi khởi phát và việc sử dụng sản phẩm nghiên cứu là không chắc chắn NHƯNG không thể loại trừ.
<i>Có thể có liên quan</i>	Việc sử dụng sản phẩm nghiên cứu và thời điểm xuất hiện biến cố bất lợi phù hợp về mặt thời gian VÀ biến cố bất lợi có thể được lý giải do những nguyên nhân khác hơn là do tiếp xúc với sản phẩm nghiên cứu.
<i>Rất có khả năng liên quan</i>	Việc sử dụng sản phẩm nghiên cứu và thời điểm xuất hiện biến cố bất lợi phù hợp về mặt thời gian, dường như không thể là kết quả của bệnh đồng thời hoặc các loại thuốc khác hoặc hóa chất khác.
<i>Chắc chắn có liên quan</i>	Việc sử dụng sản phẩm nghiên cứu và thời điểm xuất hiện biến cố bất lợi phù hợp về mặt thời gian VÀ không thể được giải thích bởi bệnh đồng thời hoặc các thuốc, hóa chất khác.

4. Kết quả của biến cố bất lợi/ biến cố bất lợi nghiêm trọng

Tất cả các AE/SAE phải được theo dõi cho đến khi có được 1 trong các kết quả sau đây:

1. Đã hồi phục/ đã giải quyết
2. Đang hồi phục/ đang giải quyết: Đối tượng tham gia nghiên cứu đang hồi phục tại thời điểm kết thúc nghiên cứu hoặc tại thời điểm rút lui khỏi nghiên cứu
3. Không hồi phục/ không giải quyết: biến cố bất lợi đang tiến triển tại thời điểm hoàn tất nghiên cứu hoặc mất liên lạc; trong trường hợp tử vong thì biến cố bất lợi đó không phải là nguyên nhân gây ra tử vong.

4. Đã hồi phục/ được giải quyết nhưng để lại di chứng.
5. Tử vong: biến cố bất lợi là nguyên nhân gây tử vong (chỉ áp dụng cho các báo cáo Biến cố bất lợi nghiêm trọng).

III. BIẾN CỐ BẤT LỢI (AE) VÀ BIẾN CỐ BẤT LỢI NGHIÊM TRỌNG (SAE)

1. Biến cố bất lợi

Là những tác dụng không mong muốn xảy ra cho đối tượng trong quá trình tham gia nghiên cứu bao gồm những dấu hiệu bất thường tại chỗ (sung, nóng, đỏ, đau), thương tổn thực thể (loét, áp xe) hoặc biến cố toàn thân như khó chịu, nhức đầu, sốt, sưng hạch lympho, phát ban, shock phản vệ v.v...gây đe dọa tính mạng hoặc để lại di chứng bất thường. Tất cả các biến cố bất lợi phải được phân loại theo các mức độ sau đây:

- + Bình thường (0): Là không có dấu hiệu hoặc triệu chứng.
- + Nhẹ (1): Là biến cố bất lợi xảy ra mà đối tượng dễ dàng chịu đựng, gây ra sự khó chịu nhỏ và không ảnh hưởng đến các hoạt động hàng ngày
- + Trung bình (2): Là biến cố bất lợi gây khó chịu làm ảnh hưởng đến các hoạt động hàng ngày.
- + Nặng (3): Là biến cố bất lợi xảy ra làm ngăn cản các hoạt động bình thường hàng ngày (ví dụ: không đi làm/tới trường và cần được điều trị cho những biến cố bất lợi đó).
- + Đe dọa tính mạng (4): Khám tại phòng cấp cứu hoặc nhập viện

Bảng 1: Các biến cố bất lợi tại chỗ trong dự kiến và phân độ

AE trong dự kiến	Mức độ nghiêm trọng				
	0	1 (Nhẹ)	2 (Vừa)	3 (Nặng)	4 (Đe dọa tính mạng)
AE tại chỗ (Triệu chứng tại chỗ: Tại vị trí tiêm)					
Đau	Không	Chỉ đau một thời gian ngắn, không ảnh hưởng hoạt động bình thường	Đau tự nhiên, gây ảnh hưởng hoạt động bình thường	Cản trở hoạt động bình thường	Khám tại phòng cấp cứu hoặc nhập viện
Quầng đỏ	Không	< 10 mm	10 - 25 mm	26 - 50 mm	>50 mm

Ngứa	Không	Chỉ ngứa một thời gian ngắn, không ảnh hưởng hoạt động bình thường	Ngứa gây ảnh hưởng hoạt động bình thường	Cản trở hoạt động bình thường	Khám tại phòng cấp cứu hoặc nhập viện
Sưng/ Chai cứng	Không	< 10 mm	10 - 25 mm	26 - 50 mm	>50 mm

Bảng 2: Các biến cố bất lợi toàn thân trong dự kiến và phân độ

AE trong dự kiến	Mức độ nghiêm trọng				
	0	1 (Nhẹ)	2 (Vừa)	3 (Nặng)	4 (Đe dọa tính mạng)
AE toàn thân (Triệu chứng toàn thân: Các bộ phận cơ thể không bao gồm vị trí tiêm)					
Sốt (°C) (đo ở nách)	36,4- < 37,5	37,5 - < 38,0	38,0 ~ 39,0	>39	> 39 kéo dài hơn 5 ngày
Cáu kinh/khó chịu	Không	Không gây trở ngại tới hoạt động bình thường	Trung bình hoặc nghiêm trọng nhưng tạm thời. Gây ảnh hưởng hoạt động bình thường	Cản trở hoạt động bình thường	Khám tại phòng cấp cứu hoặc nhập viện
Buồn ngủ/ngủ lơ mơ	Không	Không gây trở ngại tới hoạt động bình thường	Gây ảnh hưởng hoạt động bình thường	Cản trở hoạt động bình thường	Khám tại phòng cấp cứu hoặc nhập viện
Quấy khóc	Không	Khóc cơn ngắn	Khóc thành tiếng và/hoặc kéo dài	Không kiểm soát/la hét bất thường, liên tục trên 3 giờ	Khám tại phòng cấp cứu hoặc nhập viện
Chán ăn/bỏ bú	Không	Có thể ăn được lượng thức ăn hợp lý	Lượng thức ăn đưa vào giảm đáng kể nhưng vẫn có ý nghĩa	Lượng thức ăn đưa vào không có ý nghĩa	Khám tại phòng cấp cứu hoặc nhập viện
Nôn	Không	1 lần/ 24 giờ	2-3 lần/ 24 giờ	4-6 lần/ 24 giờ	Nhiều hơn 6 lần/ ngày hoặc nôn liên tục

Ốn lạnh/rét run	Không	Không gây trở ngại tới hoạt động bình thường	Gây ảnh hưởng hoạt động bình thường	Tím tái	Khám tại phòng cấp cứu hoặc nhập viện
Mẩn đỏ	Không	Không gây trở ngại tới hoạt động bình thường	Gây ảnh hưởng hoạt động bình thường	Cản trở hoạt động bình thường	Khám tại phòng cấp cứu hoặc nhập viện
Ngứa	Không	Chỉ ngứa một thời gian ngắn, không ảnh hưởng hoạt động bình thường	Ngứa gây ảnh hưởng hoạt động bình thường	Cản trở hoạt động bình thường	Khám tại phòng cấp cứu hoặc nhập viện

(Hoạt động bình thường của trẻ là các hành vi phù hợp với độ tuổi như ăn uống, chơi, ngủ)

2. Biến cố bất lợi nghiêm trọng (SAE)

Biến cố bất lợi nghiêm trọng (SAE) là bất cứ sự kiện y khoa không mong đợi nào xảy ra ra khi tiêm bất kỳ liều vắc xin nào đã dẫn đến các sự cố sau:

- + Dẫn đến tử vong
- + Đe dọa đến tính mạng
- + Dẫn đến tàn tật/mất khả năng vận động chủ yếu.
- + Kéo dài thời gian điều trị tại bệnh viện
- + Dẫn tới sinh con dị tật/không bình thường bẩm sinh
- + Thêm vào đó, các sự cố y khoa quan trọng gây nguy hiểm cho đối tượng hoặc cần

phải can thiệp để bảo vệ đối tượng khỏi một trong số các trường hợp được liệt kê ở trên (ví dụ như ung thư xâm lấn hoặc ung thư ác tính, điều trị tăng cường trong phòng cấp cứu hoặc tại nhà để điều trị viêm phế quản dị ứng; chứng rối loạn máu hoặc co giật mà không cần nằm viện).

Tất cả các biến cố bất lợi nghiêm trọng phải được báo cáo cho nhà tài trợ Trung tâm Nghiên cứu, sản xuất vắc xin và sinh phẩm y tế và Hội đồng đạo đức Viện VSDT TW trong vòng 24 giờ, cho Ban đánh giá các vấn đề đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học – Bộ Y tế trong vòng 7 hoặc 15 ngày tùy thuộc vào mức độ nghiêm trọng.

3. Đánh giá nguyên nhân và mối liên quan với sản phẩm nghiên cứu

Tất cả các biến cố bất lợi tại chỗ và toàn thân trong dự kiến sẽ được coi như liên quan đến vắc xin hoặc hành động tiêm vắc xin.

Các biến cố bất lợi tại chỗ hoặc toàn thân khác và biến cố bất lợi nghiêm trọng phải được cán bộ nghiên cứu đánh giá dựa vào quan điểm có tồn tại lý do hợp lý nào cho thấy biến cố bất lợi này có thể do vắc xin nghiên cứu gây ra hay không?

Bảng 3: Phân loại mức độ liên quan của AEs/SAEs với sản phẩm nghiên cứu

<i>Không xác định</i>	Trường hợp biến cố bất lợi mà không có đủ thông tin để cho phép đánh giá và xác định nguyên nhân.
<i>Không liên quan</i>	Trường hợp biến cố bất lợi không tương quan khi không tiếp xúc với sản phẩm nghiên cứu, HOẶC biến cố bất lợi xuất hiện không phù hợp về mặt thời điểm HOẶC biến cố bất lợi xem như không thể liên quan đến việc sử dụng sản phẩm nghiên cứu (nghĩa là không có dữ liệu (chứng cứ) hay luận cứ nào đề cập đến mối quan hệ nhân quả).
<i>Ít có khả năng liên quan</i>	Mối liên quan về việc biến cố bất lợi khởi phát và việc sử dụng sản phẩm nghiên cứu là không chắc chắn NHƯNG không thể loại trừ.
<i>Có thể có liên quan</i>	Việc sử dụng sản phẩm nghiên cứu và thời điểm xuất hiện biến cố bất lợi phù hợp về mặt thời gian VÀ biến cố bất lợi có thể được lý giải do những nguyên nhân khác hơn là do tiếp xúc với sản phẩm nghiên cứu.
<i>Rất có khả năng liên quan</i>	Việc sử dụng sản phẩm nghiên cứu và thời điểm xuất hiện biến cố bất lợi phù hợp về mặt thời gian, dường như không thể là kết quả của bệnh đồng thời hoặc các loại thuốc khác hoặc hóa chất khác.
<i>Chắc chắn có liên quan</i>	Việc sử dụng sản phẩm nghiên cứu và thời điểm xuất hiện biến cố bất lợi phù hợp về mặt thời gian VÀ không thể được giải thích bởi bệnh đồng thời hoặc các thuốc, hóa chất khác.

4. Kết quả của biến cố bất lợi/biến cố bất lợi nghiêm trọng

Tất cả các AE/SAE phải được theo dõi cho đến khi có được 1 trong các kết quả sau đây:

6. Đã hồi phục/đã giải quyết
7. Đang hồi phục/đang giải quyết: Đối tượng tham gia nghiên cứu đang hồi phục tại thời điểm kết thúc nghiên cứu hoặc tại thời điểm rút lui khỏi nghiên cứu
8. Không hồi phục/không giải quyết: biến cố bất lợi đang tiến triển tại thời điểm hoàn tất nghiên cứu hoặc mất liên lạc; trong trường hợp tử vong thì biến cố bất lợi đó không phải là nguyên nhân gây ra tử vong.
9. Đã hồi phục/được giải quyết nhưng để lại di chứng.

10. Tử vong: biến cố bất lợi là nguyên nhân gây tử vong (chỉ áp dụng cho các báo cáo Biến cố bất lợi nghiêm trọng).

LỊCH THĂM KHÁM VÀ CÁC HOẠT ĐỘNG

Bảng 4: Lịch thăm khám và các hoạt động

Lần thăm khám	Sàng lọc/ TK 1	TK 2	TK 3
Thời điểm thử nghiệm	Từ 6 - 8 tháng (N0)	+ 30 đến +35 ngày sau TK1	+ 60 đến +65 ngày sau TK1
Khoảng dao động (ngày)		(+1)	(+1)
Ký phiếu tình nguyện tham gia nghiên cứu	X		
Đánh mã số sàng lọc	X		
Đánh giá tiêu chuẩn lựa chọn/loại trừ	X		
Đánh mã số đối tượng tham gia	X		
Thông tin cá nhân	X		
Hỏi bệnh sử	X		
Hỏi tiền sử sử dụng thuốc	X		
Bệnh đồng thời	X	X	X
Ghi nhận thuốc dùng đồng thời	X	X	X
Khám lâm sàng	X	X	X
Kiểm tra dấu hiệu sinh tồn	X	X	X
Lấy máu xét nghiệm	X	X	X
Tiêm vắc xin	X		
Theo dõi 30 phút sau tiêm	X		
Đánh giá biến cố bất lợi (AE)	X	X	X
Hướng dẫn/ cung cấp/ rà soát Sổ theo dõi sau tiêm	X		

TK1- NGÀY 0 – TỪ 6 ĐẾN 8 THÁNG TUỔI
KÝ PHIẾU CHẤP THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU,
KHÁM SÀNG LỌC, TIÊM VẮC XIN MVVAC

Phiếu chấp thuận phải được ký trước khi tiến hành bất kỳ hoạt động nghiên cứu nào

Ngày thăm khám: | | | | | | | | | |

THÔNG TIN CÁ NHÂN CỦA ĐỐI TƯỢNG

Mã số sàng lọc: S |_|_|_|_|

Mã số tham gia: R |_|_|_|_|

Ngày tháng năm sinh: |_|_| |_|_| |_|_|_|_|

Tháng tuổi:.....

Giới tính: Nam Nữ

Cân nặng khi sinh:.....gram

Thời gian mang thai:.....tuần

Địa chỉ: Xóm-Thôn:.....

Xã:.....

Huyện: Tứ Kỳ

Tỉnh: Hải Dương

Điện thoại của cha mẹ/người giám hộ hợp pháp:.....

Họ và tên của nghiên cứu viên	Ngày/tháng/năm	Chữ ký của nghiên cứu viên:
	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _	

PHIẾU CHẤP THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU (ICF)

Bác sĩ nghiên cứu xác nhận rằng ICF được ký trước khi thực hiện bất cứ hoạt động nào trong nghiên cứu.

Ngày tháng năm ký ICF : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|

Họ và tên của nghiên cứu viên	Ngày/tháng/năm	Chữ ký của nghiên cứu viên:
	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _	

DẤU HIỆU SINH TỒN

Chiều dài nằm: |_|_|_|_| cm

Cân nặng: |_|_|_| kg

Nhịp thở: |_|_|_|_| lần/phút

Nhịp tim: |_|_|_|_| lần/phút

Nhiệt độ: |_|_|_| , |_|_| °C

Họ và tên của nghiên cứu viên	Ngày/tháng/năm	Chữ ký của nghiên cứu viên:
	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _	

TIỀN SỬ Y KHOA CHUNG/KHÁM THỰC THỂ

Hỏi bệnh sử kết hợp khám thực thể, chẩn đoán và đánh dấu (x) vào ô thích hợp.

STT	Hệ cơ quan	Tình trạng		Ghi chú
		Bình thường	Bất thường	
1	Da và tổ chức dưới da	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2	Cơ xương và mô liên kết	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
3	Tim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
4	Hô hấp, ngực và trung thất	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
5	Tiêu hóa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
6	Gan mật	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
7	Thận và tiết niệu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
8	Hệ thần kinh	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
9	Mắt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
10	Tai	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
11	Nội tiết	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
12	Chuyển hóa và dinh dưỡng	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
13	Hệ máu và bạch huyết	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
14	Hệ miễn dịch (kể cả dị ứng, rối loạn cơ chế tự miễn)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
15	Nhiễm khuẩn và loạn khuẩn	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
16	U lành, ác tính và không đặc hiệu (kể cả u nang, polyps)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
17	Các hoạt động y khoa và phẫu thuật	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
18	Khác:.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

TIÊU CHÍ LỰA CHỌN

Đối tượng được thu tuyển vào nghiên cứu phải đáp ứng "Có" cho **TẤT CẢ** các tiêu chuẩn sau:

Stt	Tiêu chí	Có	Không
1.	Trẻ từ 6 - 8 tháng tuổi tính đến thời điểm bắt đầu tham gia nghiên cứu, khỏe mạnh, cả 2 giới	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	Sống tại huyện Tứ Kỳ ở thời điểm tham gia nghiên cứu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	Cha mẹ hoặc người đại diện theo pháp luật của đối tượng hiểu và tuân thủ kế hoạch nghiên cứu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	Chưa từng bị sốt phát ban và chưa từng tiêm vắc xin sởi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.	Trẻ hoặc mẹ của trẻ không tham gia bất kỳ thử nghiệm lâm sàng khác vào thời gian triển khai nghiên cứu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.	Không mắc các bệnh suy giảm miễn dịch mắc phải hoặc bẩm sinh hoặc sử dụng thuốc ức chế miễn dịch kéo dài trong thời gian 01 tháng trước khi tham gia nghiên cứu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.	Không truyền máu, huyết thanh hoặc các thành phần miễn dịch dịch thể hoặc tế bào trong vòng 3 tháng trước khi tham gia nghiên cứu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.	Cha mẹ/người đại diện theo pháp luật có thể hiểu và đồng ý tuân thủ các yêu cầu của đề cương nghiên cứu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.	Cha mẹ/người đại diện theo pháp luật ký phiếu đồng ý cho đối tượng tham gia nghiên cứu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10.	Cha mẹ/người đại diện theo pháp luật của ĐTNC có khả năng thực hiện đúng quy định của nghiên cứu và sẵn sàng tự nguyện cho ĐT tham gia nghiên cứu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11.	Cha mẹ/người đại diện theo pháp luật của ĐTNC là những người có ý định ở lại địa bàn nghiên cứu trong suốt thời gian nghiên cứu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

TIÊU CHÍ LOẠI TRỪ

Đối tượng có **MỘT** trong các tiêu chuẩn loại trừ dưới đây sẽ không được tham gia nghiên cứu:

STT	Tiêu chí	Có	Không
1.	Đã từng bị sốt phát ban hoặc đã từng tiêm vắc xin sởi.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	Tiêm vắc xin sởi giảm độc lực trong vòng 01 tháng trước khi tham gia vào nghiên cứu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	Đang mắc các bệnh mạn tính hoặc các bệnh nhiễm trùng cấp tính.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	Có tiền sử sốt cao, co giật	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.	Đang sử dụng thuốc ức chế miễn dịch với liều dùng > 1mg/kg; hoặc điều trị kéo dài > 2 tuần; hoặc xạ trị trong thời gian 01 tháng trước khi tham gia nghiên cứu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.	Truyền máu, huyết thanh hoặc các thành phần miễn dịch dịch thể hoặc tế bào trong vòng 3 tháng trước đó	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.	Mắc các bệnh suy giảm miễn dịch mắc phải hoặc bẩm sinh hoặc bệnh tự miễn (Lupus)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

8.	Trẻ có dự định phẫu thuật trong thời gian tham gia nghiên cứu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.	Có rối loạn về máu, bệnh bạch cầu, ung thư máu hoặc khối u ác tính tác động đến tủy xương hoặc hệ bạch huyết	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10.	Trẻ đã được nhận bất kỳ sản phẩm máu, corticosteroid, thuốc gây độc tế bào, xạ trị	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11.	Trẻ và mẹ của trẻ đã tham gia vào một thử nghiệm lâm sàng khác trong vòng 30 ngày trước khi tiêm vắc xin nghiên cứu hoặc có thể tham gia trong quá trình NC.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12.	Không có khả năng hoặc không sẵn sàng tuân theo các yêu cầu của đề cương NC	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13.	Bất kỳ tiêu chí mà theo đánh giá của nghiên cứu viên cho rằng trẻ sẽ không được tuân thủ các yêu cầu của đề cương nghiên cứu.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

KẾT LUẬN XÉT CHỌN ĐỐI TƯỢNG THAM GIA NGHIÊN CỨU

Thu tuyển đối tượng nghiên cứu

Không thu tuyển đối tượng nghiên cứu, lý do:

Họ và tên của nghiên cứu viên	Ngày/tháng/năm	Chữ ký của nghiên cứu viên:
	_ _ _ _ _ _ _ _	

LẤY MÁU XÉT NGHIỆM

Ngày tháng năm lấy máu: |_|_|_|_|_| |_|_|_|_|_| |_|_|_|_|_|

Giờ lấy máu: |_|_|_|_|_| giờ |_|_|_|_|_| phút

Thể tích máu lấy được:.....mL

Có vấn đề xảy ra trong quá trình lấy máu không?

Không

Có, nêu rõ vấn đề và cách xử trí:

.....

.....

Họ và tên của nghiên cứu viên	Ngày/tháng/năm	Chữ ký của nghiên cứu viên:
	_ _ _ _ _ _ _ _	

TIÊM VẮC XIN

Ngày tháng năm tiêm vắc xin: |_|_| | |_|_| | |_|_|_|_|

Giờ tiêm vắc xin: |_|_| giờ |_|_| phút

Nhãn lọ vắc xin tiêm cho đối tượng	Vị trí/đường tiêm/Nơi tiêm
	Tay: <input type="checkbox"/> Phải <input type="checkbox"/> Trái Tiêm: <input type="checkbox"/> Dưới da <input type="checkbox"/> Khác: Nơi tiêm: <input type="checkbox"/> Cánh tay <input type="checkbox"/> Khác:

Có vấn đề xảy ra trong quá trình tiêm vắc xin không?

Không

Có, nêu rõ vấn đề và cách xử trí:

.....

.....

Họ và tên của nghiên cứu viên	Ngày/tháng/năm	Chữ ký của nghiên cứu viên:
	_ _ _ _ _ _ _ _	

THEO DÕI 30 PHÚT SAU TIÊM

Giờ kết thúc theo dõi: |_|_| giờ |_|_| phút

Nhiệt độ nách: |_|_|, |_|°C

Đối tượng có bất kỳ biến cố bất lợi nào trong bảng dưới đây không?

Stt	Biến cố bất lợi tại chỗ	Có	Không	Stt	Biến cố bất lợi toàn thân	Có	Không
1	Đau	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1	Cáu kinh/khó chịu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Quầng đỏ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2	Buồn ngủ/ngủ lơ mơ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Sưng/chai cứng	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3	Quấy khóc	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Ngứa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4	Bỏ bú/chán ăn	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
				5	Nôn	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
				6	Ớn lạnh/rét run	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
				7	Ngứa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
				8	Mẩn đỏ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Tên biến cố bất lợi:

Xử trí (ghi rõ biện pháp can thiệp, tên, hàm lượng, liều lượng, đường dùng và thời gian sử dụng thuốc):

.....
.....

Tình trạng của đối tượng:

- Đã hồi phục/đã giải quyết
- Đang hồi phục/đang giải quyết
- Không hồi phục/không giải quyết
- Đã hồi phục/được giải quyết nhưng để lại di chứng.
- Tử vong

Họ và tên của nghiên cứu viên	Ngày/tháng/năm	Chữ ký của nghiên cứu viên:
	_ _ _ _ _ _ _ _	

THĂM KHÁM LẦN 2
+30 ĐẾN +35 NGÀY SAU TIÊM VẮC XIN

Ngày thăm khám: |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

BIẾN CỐ BẤT LỢI TẠI CHỖ TRONG DỰ KIẾN

Đối tượng nghiên cứu có bất kỳ dấu hiệu/triệu chứng nào trong bảng dưới đây tại vị trí tiêm sau tiêm không?

Không có thông tin, lý do

Không

Có, hãy **hoàn thành** tất cả các mục trong bảng dưới đây. Với mỗi biến cố đánh dấu có, phải điền tất cả các thông tin trong các cột. Nếu đối tượng có dùng thuốc, điền mục **Thuốc/vắc xin dùng đồng thời**.

AEs	Mức độ							Ngày cuối cùng có các triệu chứng	Dùng thuốc
	Ngày 0	Ngày 1	Ngày 2	Ngày 3	Ngày 4	Ngày 5	Ngày 6		
Đau <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/> Có	□	□	□	□	□	□	□	□□□ □□□ □□□□□	<input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/> Có
Quầng đỏ <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/> Có	□	□	□	□	□	□	□	□□□ □□□ □□□□□	<input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/> Có
Sưng/Chai cứng <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/> Có	□	□	□	□	□	□	□	□□□ □□□ □□□□□	<input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/> Có
Ngứa <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/> Có	□	□	□	□	□	□	□	□□□ □□□ □□□□□	<input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/> Có

BIẾN CỐ BẤT LỢI TOÀN THÂN TRONG DỰ KIẾN

Đối tượng có bất kỳ dấu hiệu/triệu chứng nào trong bảng dưới đây sau tiêm lần 1 không?

Không có thông tin, lý do

Không

Có, hãy **hoàn thành** tất cả các mục trong bảng dưới đây. Với mỗi biến cố đánh dấu có, phải điền tất cả các thông tin trong các cột. Nếu đối tượng có dùng thuốc, điền mục **Thuốc/vắc xin dùng đồng thời**.

AEs	Mức độ							Ngày cuối cùng có các triệu chứng	Dùng thuốc
	Ngày 0	Ngày 1	Ngày 2	Ngày 3	Ngày 4	Ngày 5	Ngày 6		
Sốt <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/> Có	—, — °C _	—, — °C _	—, — °C _	—, — °C _	—, — °C _	—, — °C _	—, — °C _	_ _ _ _ _ _ _ _	<input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/> Có
Cáu kỉnh <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/> Có	_	_	_	_	_	_	_	_ _ _ _ _ _ _ _	<input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/> Có
Buồn ngủ/ngủ lơ mơ <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/> Có	_	_	_	_	_	_	_	_ _ _ _ _ _ _ _	<input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/> Có
Quấy khóc <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/> Có	_	_	_	_	_	_	_	_ _ _ _ _ _ _ _	<input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/> Có
Bỏ bú/chán ăn <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/> Có	_	_	_	_	_	_	_	_ _ _ _ _ _ _ _	<input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/> Có

Nôn <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/> Có	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/> Có
Ốn lạnh/rét run <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/> Có	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/> Có
Ngứa <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/> Có	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/> Có
Mẩn đỏ <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/> Có	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/> Có

BIẾN CỐ BẤT LỢI NGOÀI DỰ KIẾN

Đối tượng nghiên cứu có bất kỳ biến cố bất lợi nào khác sau tiêm không?

Không có thông tin, lý do

Không

Có, hãy **hoàn thành** tất cả các mục trong bảng dưới đây. Với mỗi biến cố đánh dấu có, phải điền tất cả các thông tin trong các cột. Nếu đối tượng có dùng thuốc, điền mục **Thuốc/vắc xin dùng đồng thời**.

AEs	Mức độ							Ngày cuối cùng có các triệu chứng	Dùng thuốc
	Ngày 0	Ngày 1	Ngày 2	Ngày 3	Ngày 4	Ngày 5	Ngày 6		
	_	_	_	_	_	_	_	_ _ _ _ _ _ _	<input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/> Có
	_	_	_	_	_	_	_	_ _ _ _ _ _ _	<input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/> Có
	_	_	_	_	_	_	_	_ _ _ _ _ _ _	<input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/> Có
	_	_	_	_	_	_	_	_ _ _ _ _ _ _	<input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/> Có
	_	_	_	_	_	_	_	_ _ _ _ _ _ _	<input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/> Có
	_	_	_	_	_	_	_	_ _ _ _ _ _ _	<input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/> Có

DÙNG THUỐC/VẮC XIN ĐỒNG THỜI

Trong thời gian sau tiêm vắc xin đến lần thăm khám kế tiếp, đối tượng có sử dụng thuốc/vắc xin hay liệu pháp điều trị nào không?

Không có thông tin, lý do:

.....

Không

Có, hãy hoàn tất thông tin trong bảng sau.

Tên thương mại/ Tên thuốc gốc	Lý do dùng thuốc	Đường dùng	Liều dùng hàng ngày	Thời gian sử dụng
				Từ _ _ _ _ _ _ _ _ Đến _ _ _ _ _ _ _ _
				Từ _ _ _ _ _ _ _ _ Đến _ _ _ _ _ _ _ _
				Từ _ _ _ _ _ _ _ _ Đến _ _ _ _ _ _ _ _
				Từ _ _ _ _ _ _ _ _ Đến _ _ _ _ _ _ _ _
				Từ _ _ _ _ _ _ _ _ Đến _ _ _ _ _ _ _ _

THĂM KHÁM SỨC KHỎE

Nhiệt độ nách: |_|_| , |_| °C

Mạch: |_|_|_| lần/phút

Tần số thở: |_|_| lần/phút

STT	Hệ cơ quan	Tình trạng		Ghi chú
		Bình thường	Bất thường	
1	Da và tổ chức dưới da	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2	Cơ xương và mô liên kết	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
3	Tim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
4	Hô hấp, ngực và trung thất	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
5	Tiêu hóa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
6	Gan mật	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
7	Thận và tiết niệu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
8	Hệ thần kinh	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
9	Mắt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
10	Tai	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
11	Nội tiết	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
12	Chuyển hóa và dinh dưỡng	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
13	Hệ máu và bạch huyết	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
14	Hệ miễn dịch (kể cả dị ứng, rối loạn cơ chế tự miễn)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
15	Nhiễm khuẩn và loạn khuẩn	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
16	U lành, ác tính và không đặc hiệu (kể cả u nang, polyps)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
17	Các hoạt động y khoa và phẫu thuật	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
18	Khác:.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

19. Trẻ có sử dụng các thuốc có thành phần corticoid (liều dùng >1mg/kg):

1. Có 2. Không

20. Trẻ có truyền máu và các sản phẩm máu, các chế phẩm từ máu trong vòng 3 tháng trước? 1. Có 2. Không

KẾT LUẬN

Tình trạng sức khỏe của đối tượng tại thời điểm thăm khám:

Sức khỏe bình thường, đủ điều kiện tham gia nghiên cứu

Không tốt hoặc không đủ điều kiện tham gia nghiên cứu, nêu rõ tình trạng và khuyến nghị đến đối tượng:

.....
.....

Họ và tên của nghiên cứu viên	Ngày/tháng/năm	Chữ ký của nghiên cứu viên:				
	<table style="margin-left: auto; margin-right: auto;"><tr><td> _ _ </td><td> _ _ </td></tr><tr><td> _ _ </td><td> _ _ </td></tr></table>	_ _	_ _	_ _	_ _	
_ _	_ _					
_ _	_ _					

LẤY MÁU XÉT NGHIỆM

Ngày tháng năm lấy máu:

_ _	_ _	_ _ _ _
-----	-----	---------

Giờ lấy máu:

_ _	giờ	_ _	phút
-----	-----	-----	------

Thể tích máu lấy được:.....mL

Có vấn đề xảy ra trong quá trình lấy máu không?

Không

Có, nêu rõ vấn đề và cách xử trí:

.....

Họ và tên của nghiên cứu viên	Ngày/tháng/năm	Chữ ký của nghiên cứu viên:				
	<table style="margin-left: auto; margin-right: auto;"><tr><td> _ _ </td><td> _ _ </td></tr><tr><td> _ _ </td><td> _ _ </td></tr></table>	_ _	_ _	_ _	_ _	
_ _	_ _					
_ _	_ _					

THĂM KHÁM LẦN 3

+60 ĐẾN +65 NGÀY SAU TIÊM VẮC XIN (TRẺ 8 THÁNG TUỔI)

**+90 ĐẾN +95 NGÀY SAU TIÊM VẮC XIN (TRẺ 7 THÁNG
TUỔI)**

**+120 ĐẾN +125 NGÀY SAU TIÊM VẮC XIN (TRẺ 6 THÁNG
TUỔI)**

KẾT THÚC NGHIÊN CỨU

Ngày thăm khám:

DÙNG THUỐC/VẮC XIN ĐỒNG THỜI

Trong thời gian sau lần thăm khám 2 đến lần thăm khám kế tiếp, đối tượng có sử dụng thuốc/vắc xin hay liệu pháp điều trị nào không?

Không có thông tin, lý do:

.....

Không

Có, hãy hoàn tất thông tin trong bảng sau.

Tên thương mại/ Tên thuốc gốc	Lý do dùng thuốc	Đường dùng	Liều dùng hàng ngày	Thời gian sử dụng
				Từ _ _ _ _ _ _ _ _ _ Đến _ _ _ _ _ _ _ _
				Từ _ _ _ _ _ _ _ _ _ Đến _ _ _ _ _ _ _ _
				Từ _ _ _ _ _ _ _ _ _ Đến _ _ _ _ _ _ _ _
				Từ _ _ _ _ _ _ _ _ _ Đến _ _ _ _ _ _ _ _
				Từ _ _ _ _ _ _ _ _ _ Đến _ _ _ _ _ _ _ _

THĂM KHÁM SỨC KHỎE

Nhiệt độ nách: |_|_| , |_| °C

Mạch: |_|_|_| lần/phút

Tần số thở: |_|_| lần/phút

STT	Hệ cơ quan	Tình trạng		Ghi chú
		Bình thường	Bất thường	
1	Da và tổ chức dưới da	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2	Cơ xương và mô liên kết	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
3	Tim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
4	Hô hấp, ngực và trung thất	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
5	Tiêu hóa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
6	Gan mật	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
7	Thận và tiết niệu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
8	Hệ thần kinh	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
9	Mắt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
10	Tai	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
11	Nội tiết	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
12	Chuyển hóa và dinh dưỡng	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
13	Hệ máu và bạch huyết	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
14	Hệ miễn dịch (kể cả dị ứng, rối loạn cơ chế tự miễn)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
15	Nhiễm khuẩn và loạn khuẩn	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
16	U lành, ác tính và không đặc hiệu (kể cả u nang, polyps)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
17	Các hoạt động y khoa và phẫu thuật	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

18	Khác:.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
----	------------	--------------------------	--------------------------	--

19. Trẻ có sử dụng các thuốc có thành phần corticoid (liều dùng >1mg/kg):

1. Có 2. Không

20. Trẻ có truyền máu và các sản phẩm máu, các chế phẩm từ máu trong vòng 3 tháng trước? 1. Có 2. Không

KẾT LUẬN

Tình trạng sức khỏe của đối tượng tại thời điểm thăm khám

Sức khỏe bình thường, đủ điều kiện tham gia nghiên cứu

Không tốt hoặc không đủ điều kiện tham gia nghiên cứu, nêu rõ tình trạng và khuyến nghị đến đối tượng:

.....

Họ và tên của nghiên cứu viên	Ngày/tháng/năm	Chữ ký của nghiên cứu viên:
	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _	

LẤY MÁU XÉT NGHIỆM

Ngày tháng năm lấy máu: |_|_|_|_|_|_| |_|_|_|_|_|_| |_|_|_|_|_|_|

Giờ lấy máu: |_|_|_|_|_|_| giờ |_|_|_|_|_|_| phút

Thể tích máu lấy được:.....mL

Có vấn đề xảy ra trong quá trình lấy máu không?

Không

Có, nêu rõ vấn đề và cách xử trí:

.....

Họ và tên của nghiên cứu viên	Ngày/tháng/năm	Chữ ký của nghiên cứu viên:
	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _	

TỔNG KẾT NGHIÊN CỨU

1. *Đối tượng có tiêm vắc xin và thăm khám đầy đủ theo lịch không?*

Có

Không, ghi rõ chưa hoàn tất đợt thăm khám nào:

2. *Đối tượng có Biến cố bất lợi nghiêm trọng nào trong thời gian tham gia nghiên cứu không?*

Không

Có, ghi rõ tên biến cố bất lợi:

3. *Đối tượng có rút khỏi nghiên cứu trước khi nghiên cứu kết thúc không?*

Không

Có → Lý do chính rút khỏi nghiên cứu (Chỉ đánh dấu vào **Một** ô).

Biến cố bất lợi nghiêm trọng:

Biến cố bất lợi:

Vi phạm đề cương, cụ thể:

Sử dụng những vắc xin khác.

Tự nguyện rút lui, không do bất cứ Biến cố bất lợi nào.

Di cư/chuyển đi nơi khác

Mất liên lạc.

Khác, hãy nêu rõ:

Ngày liên lạc lần cuối: |__|__| |__|__| |__|__|__|__|

Họ và tên của nghiên cứu viên	Ngày/tháng/năm	Chữ ký của nghiên cứu viên:
	__ __ __ __ __ __ __ __	

CHỮ KÝ CỦA NGHIÊN CỨU VIÊN CHÍNH

Tôi xác nhận rằng tôi đã xem xét toàn bộ các dữ liệu của đối tượng trong Bệnh án nghiên cứu này. Tất cả các thông tin trong bệnh án nghiên cứu là do chính tôi hoặc các bác sĩ được tôi phân công ghi chép.

Họ và tên của chủ nhiệm đề tài	Ngày/tháng/năm	Chữ ký của chủ nhiệm đề tài
	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _	

CHỮ KÝ CỦA GIÁM SÁT NHÀ TÀI TRỢ

Tôi xác nhận rằng đã xem xét toàn bộ các dữ liệu của đối tượng trong Bệnh án nghiên cứu này. Tất cả những thông tin cần chỉnh sửa trong Bệnh án nghiên cứu đã được thông báo cho các nghiên cứu viên bổ sung hoàn thiện.

Họ và tên của giám sát viên	Ngày/tháng/năm	Chữ ký của giám sát viên
	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _	

PHỤ LỤC 9

Sổ theo dõi (DC) đánh giá tính an toàn và tính sinh miễn dịch sau tiêm vắc xin sởi MVVAC do POLYVAC sản xuất cho trẻ từ 6 - 8 tháng tuổi tại huyện Tứ Kỳ, tỉnh Hải Dương

Họ và tên đối tượng:

Mã số tham gia: □□□□

Ngày tiêm vắc xin: □□||□□||□□□□

Vị trí tiêm: T P

Ngày hẹn khám lần tới: □□||□□||□□□□

Ngày thu Sổ: □□||□□||□□□□

HƯỚNG DẪN:

- Điền đầy đủ thông tin vào sổ này và nhớ mang theo trong lần khám sau
- Nếu con bạn phải nằm viện hoặc nếu con bạn gặp một sự cố y khoa nghiêm trọng hoặc cần thêm bất cứ thông tin gì, xin gọi điện cho bác sĩ.....theo số điện thoại.....
- Nếu con bạn cần sự chăm sóc Y tế, xin mang Sổ này đến khám tại Trung tâm Y tế tỉnh Hải Dương
- Để điền vào các bảng, xin xem hướng dẫn cụ thể tại các trang trước đó.
 - + Ghi "0" vào một ô mỗi ngày nếu không xảy ra phản ứng
 - + Nếu có phản ứng xảy ra, ghi "1", "2", "3", "4" để biểu thị cường độ (theo các định nghĩa của mỗi loại phản ứng)
- Đo nhiệt độ của con bạn vào buổi tối ngày tiêm chủng và vào mỗi buổi tối trong 6 ngày sau khi tiêm chủng. Ngoài ra, cũng cần đo nhiệt độ bất cứ lúc nào con bạn cảm thấy sốt và ghi nhiệt độ đo được vào Sổ theo dõi.

Nếu bị đỏ hoặc sưng hoặc chai cứng tại chỗ tiêm, dùng thước được cấp để đo kích thước vùng phản ứng được nhận thấy. Dùng bút khoanh tròn vùng phản ứng nhận thấy, đặt thước trên da và đo kích thước (đường kính) lớn nhất của vùng bị phản ứng. Ghi giá trị đo được vào Sổ theo dõi. Nếu vùng phản ứng lớn hơn chiều dài cây thước, cố đo cho được bằng cách di chuyển cây thước.

Lưu ý: Cần giữ cẩn thận và KHÔNG ĐƯỢC ĐÁNH MẮT Sổ theo dõi này, xin vui lòng điền vào sổ theo dõi này và mang đến trong lần lấy máu kế tiếp (30 (+7) ngày sau tiêm).

HƯỚNG DẪN ĐIỀN VÀO BẢNG PHẢN ỨNG TẠI CHỖ TIÊM

Phản ứng tại chỗ tiêm có thể bao gồm các triệu chứng sau:

- **Đau tại chỗ tiêm:** đau tại vị trí đâm kim tiêm vắc xin
- **Ngứa tại chỗ tiêm:** ngứa là cảm giác đòi hỏi phải được gãi và xảy ra tại quanh vị trí tiêm vắc xin
- **Mẩn đỏ:** quầng đỏ xuất hiện tại vị trí đâm kim tiêm vắc xin
- **Sưng tấy:** sưng tại hoặc gần chỗ tiêm. Sưng có thể mềm hoặc cứng khi sờ và có thể được mô tả tốt nhất bằng cách nhìn vào kích thước chỗ sưng

Đánh giá mức độ đau và ngứa tại chỗ tiêm của con bạn hàng ngày theo thang điểm thích hợp

Phản ứng	Thang điểm			
	0	1	2	3
Đau	Không có	Cảm giác đau; thấy đau khi chạm	Thấy đau khi cử động	Đau liên tục
Ngứa	Không có	Cảm giác ngứa, thấy ngứa khi chạm.	Ngứa khó chịu và làm ảnh hưởng tới hoạt động bình thường	Rất ngứa làm cản trở hoạt động bình thường

Đo bề ngang rộng nhất của mẩn đỏ, sưng tấy bằng đơn vị mili mét (mm) mỗi ngày và ghi vào bảng. Nếu không có, ghi số 0.

PHẢN ỨNG TẠI CHỖ TIÊM VÀO NGÀY TIÊM CHỦNG VÀ 6 NGÀY SAU ĐÓ

Ghi mức độ đau và ngứa mỗi ngày (xem thang điểm ở trang trên)

Ngày 0 = Ngày tiêm chủng	Ngày 0 _/_/_	Ngày 1 _/_/_	Ngày 2 _/_/_	Ngày 3 _/_/_	Ngày 4 _/_/_	Ngày 5 _/_/_	Ngày 6 _/_/_	Đi khám	Dùng thuốc
Đau	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không
Ngứa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không

Ghi số đo bề ngang lớn nhất của mẩn đỏ, sưng tấy mỗi ngày bằng mili mét (mm)

Ngày 0 = Ngày tiêm chủng	Ngày 0 _/_/_	Ngày 1 _/_/_	Ngày 2 _/_/_	Ngày 3 _/_/_	Ngày 4 _/_/_	Ngày 5 _/_/_	Ngày 6 _/_/_	Đi khám	Dùng thuốc
Mẩn đỏ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không
Sưng tấy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không

Nếu con bạn đã uống bất kỳ thuốc gì trong thời gian từ khi tiêm chủng đến lần khám kế tiếp, hãy điền vào bảng "Dùng thuốc/vắc xin"

"Dùng

HƯỚNG DẪN ĐIỀN VÀO BẢNG NHIỆT ĐỘ

✚ Ghi **nhiệt độ hàng ngày** của con bạn, tính bằng độ Celsius ($^{\circ}\text{C}$) bắt đầu vào **buổi tối ngày tiêm chủng (Ngày 0)** và **mỗi tối trong 6 ngày kế tiếp**.

✚ Nên đo nhiệt độ bằng cùng **một phương pháp (đo tại nách)** và tốt nhất vào **cùng một giờ mỗi buổi tối** và vào **bất cứ khi nào con bạn cảm thấy sốt**.

✚ Nếu đo nhiệt độ nhiều lần trong ngày, **xin ghi nhiệt độ BUỔI TỐI** vào hàng đầu tiên trong bảng. Những lần đo khác có thể ghi vào hàng cuối cùng trong bảng.

NHIỆT ĐỘ NGÀY TIÊM CHỦNG VÀ 6 NGÀY SAU ĐÓ

Ghi nhiệt độ **NÁCH** bằng độ Celsius ($^{\circ}\text{C}$) mỗi buổi tối

Ngày 0 = Ngày tiêm chủng	Nhiệt độ buổi tối $^{\circ}\text{C}$	Nhiệt độ các lần đo khác $^{\circ}\text{C}$ (nếu có)
Ngày 0 ____/____/____	____, ____ $^{\circ}\text{C}$	____, ____ $^{\circ}\text{C}$
Ngày 1 ____/____/____	____, ____ $^{\circ}\text{C}$	____, ____ $^{\circ}\text{C}$
Ngày 2 ____/____/____	____, ____ $^{\circ}\text{C}$	____, ____ $^{\circ}\text{C}$
Ngày 3 ____/____/____	____, ____ $^{\circ}\text{C}$	____, ____ $^{\circ}\text{C}$
Ngày 4 ____/____/____	____, ____ $^{\circ}\text{C}$	____, ____ $^{\circ}\text{C}$
Ngày 5 ____/____/____	____, ____ $^{\circ}\text{C}$	____, ____ $^{\circ}\text{C}$
Ngày 6 ____/____/____	____, ____ $^{\circ}\text{C}$	____, ____ $^{\circ}\text{C}$
Đi khám	<input type="checkbox"/> Có	<input type="checkbox"/> Không
Dùng thuốc	<input type="checkbox"/> Có	<input type="checkbox"/> Không

Nếu con bạn đã uống bất kỳ thuốc gì trong thời gian từ khi tiêm chủng đến lần khám kế tiếp, hãy điền vào bảng "Dùng thuốc/vắc xin"

"Dùng thuốc/vắc xin"

HƯỚNG DẪN CÁCH ĐIỀN VÀO BẢNG "PHẢN ỨNG TOÀN THÂN"

- Cáu kính:** Trẻ cau có, gắt gỏng hơn so với bình thường
- Buồn ngủ/ngủ lơ mơ:** trẻ ngủ không đúng giấc, ngủ không sâu, hay tỉnh dậy
- Quấy khóc:** là tình trạng trẻ khóc, quấy nhiều không rõ nguyên nhân nhiều hơn 3 tiếng/ngày và trên 3 ngày/tuần.
- Chán ăn/Bỏ bú:** Trẻ không đòi ăn, bỏ bú so với thường ngày
- Nôn:** thức ăn trào ngược từ dạ dày lên thực quản hay miệng
- Ớn lạnh/Rét run:** run, rùng mình do lạnh
- Mẩn đỏ (phát ban toàn thân):** nổi các nốt/mảng sẩn đỏ trên da nhưng không phải tại vị trí tiêm vắc xin
- Ngứa:** ngứa tại các vị trí khác nhau trên cơ thể nhưng không phải tại vị trí tiêm vắc xin

Đánh giá mức độ biến cố cấu kính, buồn ngủ/ngủ lơ mơ, quấy khóc, chán ăn/bỏ bú, nôn, ớn lạnh/rét run, mẩn đỏ và ngứa mỗi ngày theo thang điểm trong bảng sau

Phản ứng	Thang điểm				
	0	1	2	3	4
Cấu kính/khó chịu	Không	Không gây trở ngại tới hoạt động bình thường	Trung bình hoặc nghiêm trọng nhưng tạm thời. Gây ảnh hưởng hoạt động bình thường	Cản trở hoạt động bình thường	Khám tại phòng cấp cứu hoặc nhập viện
Buồn ngủ/ngủ lơ mơ	Không	Không gây trở ngại tới hoạt động bình thường	Gây ảnh hưởng hoạt động bình thường	Cản trở hoạt động bình thường	Khám tại phòng cấp cứu hoặc nhập viện
Quấy khóc	Không	Khóc cơn ngắn	Khóc thành tiếng và/hoặc kéo dài	Không kiểm soát/la hét bất thường, liên tục trên 3 giờ	Khám tại phòng cấp cứu hoặc nhập viện
Chán ăn/bỏ bú	Không	Có thể ăn được lượng thức ăn hợp lý	Lượng thức ăn đưa vào giảm đáng kể nhưng vẫn có ý nghĩa	Lượng thức ăn đưa vào không có ý nghĩa	Khám tại phòng cấp cứu hoặc nhập viện
Nôn	Không	1 lần/ 24 giờ	2-3 lần/ 24 giờ	4-6 lần/ 24 giờ	Nhiều hơn 6 lần/ ngày hoặc nôn liên tục
Ớn lạnh/rét run	Không	Không gây trở ngại tới hoạt động bình thường	Gây ảnh hưởng hoạt động bình thường	Tím tái	Khám tại phòng cấp cứu hoặc nhập viện
Mẩn đỏ	Không	Không gây trở ngại tới hoạt động bình thường	Gây ảnh hưởng hoạt động bình thường	Cản trở hoạt động bình thường	Khám tại phòng cấp cứu hoặc nhập viện
Ngứa	Không	Chỉ ngứa một thời gian ngắn, không ảnh hưởng hoạt động bình thường	Ngứa gây ảnh hưởng hoạt động bình thường	Cản trở hoạt động bình thường	Khám tại phòng cấp cứu hoặc nhập viện

CÁC PHẢN ỨNG TOÀN THÂN VÀO NGÀY TIÊM CHỨNG VÀ 6 NGÀY SAU ĐÓ

Ghi mức độ Cáu kỉnh, buồn ngủ/ngủ lơ mơ, vã mồ hôi, quấy khóc, chán ăn/bỏ bú, nôn, ớn lạnh/rét run mỗi ngày

Ngày 0 = Ngày tiêm chủng	Cáu kỉnh/ khó chịu	Buồn ngủ/ Ngủ lơ mơ [▲]	Mẩn đỏ [▲]	Quấy khóc [■]	Chán ăn /bỏ bú [□]	Nôn [•]	Ớn lạnh/rét run [◆]	Ngứa
Ngày 0 ___/___/___	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ngày 1 ___/___/___	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ngày 2 ___/___/___	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ngày 3 ___/___/___	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ngày 4 ___/___/___	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ngày 5 ___/___/___	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ngày 6 ___/___/___	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Con bạn có từng đi khám vì các biến cố bất lợi này hay không?	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không
Con bạn có dùng thuốc để điều trị các biến cố bất lợi này không?	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không

Nếu con bạn đã uống bất kỳ thuốc gì trong thời gian từ khi tiêm chủng đến lần khám kế tiếp, hãy điền vào bảng "Dùng thuốc/vắc xin"

"Dùng

HƯỚNG DẪN ĐIỀN VÀO BẢNG "CÁC PHẢN ỨNG KHÁC"

🚩 Đánh giá các phản ứng khác theo thang đo dưới đây

- 1: Nhẹ - Dễ dàng chịu đựng
- 2: Vừa - Ảnh hưởng đến sinh hoạt hằng ngày.
- 3: Nặng - Nghiêm trọng, cản trở sinh hoạt hàng ngày
- 4: Đe dọa tính mạng - Khám tại phòng cấp cứu hoặc nhập viện

CÁC PHẢN ỨNG KHÁC TỪ NGÀY TIÊM CHỦNG

Tên phản ứng/triệu chứng	Ngày bắt đầu / Ngày kết thúc	Mức độ 1/2/3/4	Đi khám	Dùng thuốc
Các phản ứng nằm ngoài các phản ứng đã nêu trên vào ngày tiêm và 6 ngày sau đó				
	---- / ---- / ---- đến ---- / ---- / ----	□	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không
	---- / ---- / ---- đến ---- / ---- / ----	□	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không
	---- / ---- / ---- đến ---- / ---- / ----	□	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không
	---- / ---- / ---- đến ---- / ---- / ----	□	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không

Tất cả các phản ứng xảy ra (nếu có) từ ngày thứ 7 sau tiêm đến ngày lấy máu lần 2				
	---- / ---- / ---- đến ---- / ---- / ----	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không
	---- / ---- / ---- đến ---- / ---- / ----	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không
	---- / ---- / ---- đến ---- / ---- / ----	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không
	---- / ---- / ---- đến ---- / ---- / ----	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không

Nếu con bạn đã uống bất kỳ thuốc gì trong thời gian từ khi tiêm chủng đến lần khám kế tiếp, hãy điền vào bảng "Dùng thuốc/vắc xin"

DÙNG THUỐC/VẮC XIN

Con bạn có dùng thuốc/vắc xin nào trong thời gian từ khi tiêm chủng đến lần khám kế tiếp không?

Không

Có, nếu có, ghi rõ vào bảng dưới đây:

Tên thuốc	Lý do dùng thuốc <i>Mô tả triệu chứng/bệnh trạng tương ứng với điều trị đã dùng</i>	Liều dùng	Đường dùng thuốc	Ngày bắt đầu	Ngày kết thúc

NĂM VIỆN

Con bạn đã phải nằm viện trong thời gian từ khi tiêm chủng đến lần khám kế tiếp không?

Không

Có, nếu có, ghi rõ vào bảng dưới đây và lập tức liên lạc ngay với bác sĩ (xem số điện thoại ở trang bìa)

Lý do nằm viện	Tên bệnh viện	Ngày vào viện	Ngày ra viện

Họ tên, chữ ký của nghiên cứu viên

Ngày ____/____/____

PHỤ LỤC 10

Quy trình thực hiện kỹ thuật ELISA gián tiếp phát hiện IgG kháng vi rút sởi tại Phòng thí nghiệm Vi rút hô hấp, Khoa Vi rút, Viện VSDTTU

1. Mục đích

Phát hiện và định lượng kháng thể IgG kháng vi rút Sởi và Rubella từ huyết thanh.

2. Phạm vi áp dụng

Áp dụng cho các nhân viên của phòng thí nghiệm.

3. Nguyên lý

Kháng nguyên vi rút Sởi hoặc vi rút Rubella được gắn vào bản nhựa tương ứng. Các kháng thể IgG đặc hiệu kháng vi rút Sởi và Rubella có trong mẫu huyết thanh kết hợp với kháng nguyên vi rút Sởi và Rubella gắn bản tương ứng. Cộng hợp gồm kháng thể kháng IgG của người gắn enzyme peroxidase sẽ kết hợp với kháng thể IgG đặc hiệu. Thành phần enzyme trong cộng hợp làm xúc tác cho dung dịch chuyển sang màu xanh. Phản ứng được dừng lại khi dung dịch dừng phản ứng được thêm vào và dung dịch chuyển sang màu vàng.

4. Trách nhiệm

4.1. Trưởng khoa

Duyệt SOP

Ký xác nhận vào bản trả lời kết quả

4.2. Quản lý chất lượng của Khoa

4.3. Trưởng phòng thí nghiệm

Theo dõi và kiểm tra kết quả

Ký xác nhận vào bản trả lời kết quả

4.4. Quản lý chất lượng của Phòng thí nghiệm

4.5. Nhân viên

Thực hiện xét nghiệm theo đúng quy trình xét nghiệm đã soạn thảo.

Ghi chép nhật ký quá trình thực hiện kỹ thuật.

5. Các từ viết tắt

EIA: enzyme immunoassay: kỹ thuật miễn dịch enzyme.

6. An toàn

Tham khảo mục “An toàn” trong các quy trình HDAT-VRHH-05.02.05, HDAT-VRHH-05.02.08, HDAT-VRHH-05.02.11

7. Tiêu chuẩn kỹ thuật

Độ nhạy: 100%

Độ đặc hiệu: 100%

8. Kiểm soát chất lượng

Đối với mỗi bộ sinh phẩm đều có lọ chứng âm, chứng dương. Các giá trị ngưỡng cho mỗi loại chứng này đều được quy định cụ thể. Chứng âm và chứng dương ngoài việc sử dụng để tính toán kết quả còn nhằm mục đích theo dõi chất lượng của xét nghiệm. Nếu các mẫu chứng không nằm trong giới hạn cho phép, cần hủy bỏ kết quả xét nghiệm lần đó và không được tính toán kết quả xét nghiệm của bệnh nhân.

Mẫu nội kiểm nằm trong khoảng $\pm 2SD$. Nếu mẫu này nằm ngoài khoảng đó thì cần làm lại xét nghiệm. Ghi kết quả OD mẫu nội kiểm vào hồ sơ theo dõi BMKT-VRHH-05.06.01.03.

9. Nguyên vật liệu và trang thiết bị

9.1. Thiết bị, dụng cụ

Pipet 1000 μ l, 200 μ l, 20 μ l

Pipet kênh

Đầu côn các loại

Máy ủ ELISA

Ống đong 1000ml

Máy rửa ELISA

Máy đọc ELISA

Tủ an toàn sinh học cấp II

Giấy thấm

Tuýp pha loãng mẫu và giá đựng tuýp.

9.2. Sinh phẩm

Bộ sinh phẩm phát hiện IgG Sởi hoặc Rubella của hãng Siemens - Đức bao gồm:

Bản nhựa gắn kháng nguyên Enzygnost® Anti-Measles hoặc Rubella Virus/IgG: Tám vi lượng phủ với kháng nguyên vi rút Sởi bất hoạt. Các giếng hàng bên trái của thanh phản ứng được phủ với kháng nguyên có nguồn gốc từ tế bào thận khi được gây nhiễm với vi rút Sởi. Các giếng hàng bên phải của thanh phản ứng được phủ bằng tế bào không bị gây nhiễm (chứng kháng nguyên). Sự khác biệt về mật độ màu trong giếng kháng nguyên và giếng kháng nguyên chứng là thước đo nồng độ và hoạt tính hóa miễn dịch của các kháng thể IgG đặc hiệu trong mẫu bệnh phẩm.

Cộng hợp Anti-Human IgG/POD: Các kháng thể chống IgG người được cộng hợp với peroxidase trong dung dịch đệm TRIS/HCl với polygeline. Cộng hợp có màu xanh lá cây.

Dung dịch cộng hợp Microbiol: Dung dịch đệm phosphate có EDTA, Tetronic® và BSA.

Chứng dương P/P: Huyết thanh người chứa các kháng thể IgG kháng lại các kháng nguyên của vi rút Rubella hoặc sởi gắn với yếu tố dạng thấp (RF) trong dung dịch đệm TRIS/HCl với Humanalbin®.

Chứng âm P/N: Huyết thanh người không chứa kháng thể kháng lại các kháng nguyên của vi rút Rubella hoặc sởi trong dung dịch đệm TRIS/HCl với Humanalbin®.

Dung dịch đệm POD: dung dịch đệm TRIS/HCl có chứa Tween 20, polygeline, và huyết thanh bò.

Dung dịch rửa POD: Dung dịch đệm Phosphate chứa Tween (90 mmol/L), pH 6,5.

Dung dịch tạo màu xanh cho dung dịch pha loãng mẫu: Dung dịch Blue V 80 (0,3g/L) trong đệm Tris 0,3 mol/L, pH 8,1.

Đệm/ Cơ chất TMB: Hydrogen peroxide (~0,1 mg/L) trong dung dịch đệm sodium acetate (25 mmol/L), pH 4,1.

Chromogen TMB: Tetramethylbenzidine dihydrochloride (~5 g/L).

Dung dịch dừng phản ứng: Axit sulfuric 0,5N.

Chú ý: Nếu bóc túi nhôm chứa bản nhựa và các dung dịch đã pha loãng cần tuân thủ theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

10. Các bước tiến hành

10.1. Lấy mẫu

Lấy 3ml máu tĩnh mạch ở người lớn hoặc 1ml tĩnh mạch ở trẻ em, cho máu vào tuýp không có chất chống đông, để máu đông tự nhiên ở nhiệt độ thường khoảng 30 phút.

Ly tâm chất huyết thanh.

10.2. Bảo quản mẫu

Mẫu huyết thanh được giữ tại 4-8°C nếu xét nghiệm ngay hoặc giữ tại -20°C nếu thời gian chờ xét nghiệm trên 1 tuần.

Tránh đông tan băng mẫu nhiều lần.

10.3. Vận chuyển mẫu

Bảo quản mẫu trong thùng vận chuyển mẫu có bình tích lạnh và chuyển mẫu về phòng thí nghiệm càng sớm càng tốt.

10.4. Các bước tiến hành

10.4.1. Chuẩn bị sinh phẩm

Đề sinh phẩm (riêng bản nhựa phải được đề nguyên trong túi) và huyết thanh ở nhiệt độ phòng 18 - 25°C trước khi sử dụng.

Pha loãng dung dịch rửa tấm: Để sử dụng cho 1 tấm cần pha loãng 20ml dung dịch nước rửa Washing solution với 380 ml nước cất hoặc nước trao đổi ion.

Tạo màu dung dịch pha loãng mẫu: Thêm 2,5ml dung dịch tạo màu xanh (Colour solution) vào 1 lọ dung dịch pha loãng mẫu (Diluent) 50ml.

Pha dung dịch cộng hợp kháng thể kháng IgG người/POD: Chuyển 250µl của dung dịch cộng hợp (dung dịch màu xanh lá cây) vào 1 lọ dung dịch pha loãng cộng hợp 12,5ml. Trộn đều.

Pha dung dịch cơ chất (working chromogen solution): Để sử dụng cho 1 tấm pha 1ml Chromogen TMB với 10ml đệm TMB (Buffer TMB) từ bộ sinh phẩm bổ sung. Để dung dịch mới pha tránh ánh sáng. Sau khi sử dụng, rửa cẩn thận lọ pha loãng bằng nước cất hoặc nước trao đổi ion.

10.4.2. Thực hiện xét nghiệm

Bước 1:

Pha loãng chứng (P/N) theo tỉ lệ 1+20:

400µl dung dịch pha loãng + 20µl mẫu chứng

Pha loãng mẫu huyết thanh cũng theo tỉ lệ 1+20:

400µl dung dịch pha loãng + 20µl mẫu huyết thanh

Bước 2: Cho mẫu vào các giếng

Cho 200 µl dung dịch pha loãng không màu vào tất cả các giếng.

Tiến hành cho 20µl/giếng mẫu chứng (P/N) vào 2 giếng A1, A2 và 2 giếng cuối cùng kết thúc phản ứng, mẫu huyết thanh (HT) được cho tiếp vào cặp giếng B1, B2. Điền vào biểu mẫu BMKT-VRHH-05.05.01.01.

Dán băng dính phủ kín tấm và chuyển ngay vào tủ ấm.

Ủ tấm ở $37 \pm 10^\circ\text{C}$ trong 60 ± 2 phút

Bước 4: Rửa tấm 4 lần với dung dịch rửa đã pha loãng. Ngay sau khi hoàn thành rửa tấm lập tức chuyển sang bước tiếp theo nếu không các giếng có thể bị khô.

Bước 5: Cho cộng hợp

Dùng pipet kênh cho 100 μ l/giếng dung dịch cộng.

Dán băng dính phủ kín tấm và chuyển ngay vào tủ ấm.

Ủ tấm ở $37 \pm 10^\circ\text{C}$ trong 60 ± 2 phút

Bước 6: Rửa tấm như bước 4.

Bước 7: Cho cơ chất

Dùng pipet kênh cho 100 μ l/giếng dung dịch tạo màu.

Dán băng dính phủ kín tấm.

Ủ tấm ở nhiệt độ phòng $18-25^\circ\text{C}$ trong 30 ± 2 phút.

(Chú ý: Tránh ánh sáng)

Bước 8: Dùng phản ứng

Thêm 100 μ l/giếng dung dịch dùng phản ứng.

Bước 9: Đọc kết quả bằng máy đọc ELISA ở bước sóng kép 450/650nm (giữa 615 và 690nm) trong vòng 1 giờ.

11. Kết quả và biện luận

11.1. Tiêu chuẩn đọc kết quả

- Mỗi loạt sinh phẩm đều có 1 giá trị ngưỡng trên và ngưỡng dưới của chúng dương và được ghi rõ trong bảng các thông số kèm theo từng bộ sinh phẩm:

Ngưỡng dưới $\leq \Delta\text{OD P/P1}$; $\Delta\text{A}=\text{OD P/P2} \leq$ Ngưỡng trên

(lower margin)

(upper margin)

Trong đó:

$\Delta\text{OD} = \text{OD của giếng có kháng nguyên} - \text{OD của giếng chứng kháng nguyên}$

11.2. Tính toán kết quả

- Yếu tố hiệu chỉnh (correction factor):

Để tối ưu hóa kết quả cần phải xác định yếu tố hiệu chỉnh. Yếu tố hiệu chỉnh được tính theo công thức sau:

Giá trị danh nghĩa (nominal value)

Yếu tố hiệu chỉnh = Giá trị ΔOD P/P trung bình

Trong đó: Giá trị danh nghĩa đã cho sẵn trong bảng thông số đi kèm trong mỗi bộ sinh phẩm

- Tính toán kết quả:

$\Delta A = \Delta OD \times \text{yếu tố hiệu chỉnh}$

+ Các mẫu xét nghiệm âm tính khi $\Delta A < 0,1$

+ Các mẫu xét nghiệm dương tính khi $\Delta A > 0,2$

+ Các mẫu xét nghiệm nghi ngờ khi $0,1 \leq \Delta A \leq 0,2$

- Tính toán kết quả định lượng theo phương pháp α

Phương pháp tính toán định lượng không áp dụng trong trường hợp:

$(\Delta A)_{\text{corrected}} < (\text{cut-off})$

$(\Delta A)_{\text{uncorrected}} \geq 2.5$

Các mẫu cho kết quả (ΔA) lớn hơn 2.5 cần phải thực hiện lại với độ pha loãng lớn hơn (Ví dụ: 1+ 2309). Kết quả sau khi đọc được nhân với độ pha loãng (ví dụ là 10)

Kết quả được tính toán theo đơn vị mIU/ml với công thức sau:

$\log_{10} \text{mIU/mL} = \alpha \times \Delta A \beta$

Giá trị của hằng số phụ thuộc vào từng lô sinh phẩm và được cung cấp bởi nhà sản xuất.

12. Xử lý mẫu, dụng cụ, chất thải

- Xử lý chất thải (mẫu bệnh phẩm, dung dịch sau khi làm xét nghiệm, dung dịch xét nghiệm thừa....) theo quy trình HDAT-VRHH-05.02.12.

13. Biểu mẫu

- BMKT-VRHH-05.05.01.01: Phiếu xét nghiệm huyết thanh học.

- BMXN- VRHH-05.05.01.02: Phiếu trả lời kết quả chẩn đoán huyết thanh học

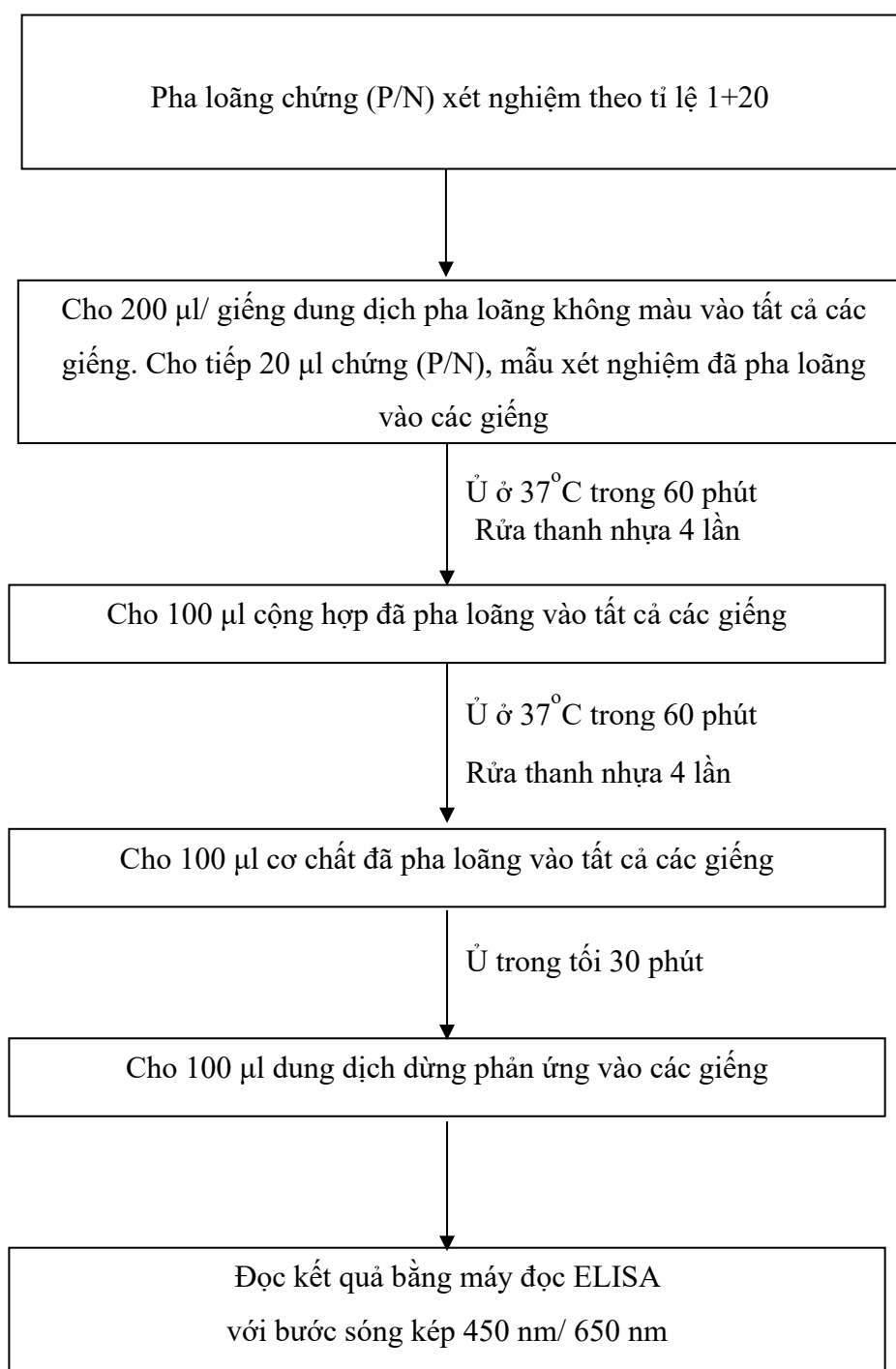
14. Tài liệu tham khảo và quy trình liên quan

- Hướng dẫn sử dụng sinh phẩm của hãng SIEMENS - Đức

- Manual for the Laboratory Diagnosis of Measles and Rubella Virus Infection. World Health Organization, 2007

(http://www.who.int/immunization_monitoring/LabManualFinal.pdf).

Sơ đồ tóm tắt quy trình xét nghiệm



PHỤ LỤC 11

Quy trình xét nghiệm trung hòa giảm đám hoại tử phát hiện và định lượng kháng thể IgG kháng sởi

I. PHẠM VI ÁP DỤNG

Quy trình này áp dụng cho nhân viên phòng thí nghiệm tham gia trong thử nghiệm lâm sàng vắc xin Sởi MVVAC, mã số nghiên cứu **VX.2016.04** do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương chủ trì thực hiện.

II. MỤC TIÊU

Phát hiện và định lượng kháng thể trung hòa kháng vi rút Sởi từ huyết thanh.

III. Nguyên lý

Vi rút sởi gây hiện tượng hủy hoại tế bào (CPE) khi được phân lập trên tế bào Vero/SLAM. Tùy theo hiệu giá kháng thể trung hòa có trong mẫu huyết thanh, khi ủ vi rút với mẫu kiểm tra, kháng thể này sẽ trung hòa vi rút làm giảm hoặc mất khả năng gây hoại tử tế bào khi gây nhiễm trên tế bào Vero/SLAM. Sau khi gây nhiễm, tế bào sẽ được phủ carboxymethyl cellulose để tạo đám hoại tử (plaques), ngăn không cho vi rút nhiễm lan tràn sang các đám tế bào khác. Hiệu giá kháng thể trung hòa PRNT₅₀ là độ pha loãng thấp nhất làm giảm 50% số lượng đám hoại tử so với chủng vi rút thử thách không ủ với kháng thể.

IV. TRÁCH NHIỆM

4.1. Trưởng khoa

- Duyệt SOP
- Ký xác nhận vào bản trả lời kết quả

4.2. Trưởng phòng thí nghiệm

- Theo dõi và kiểm tra kết quả
- Ký xác nhận vào bản trả lời kết quả

4.3. Nhân viên

- Thực hiện xét nghiệm theo đúng quy trình xét nghiệm đã soạn thảo.
- Ghi chép nhật ký quá trình thực hiện kỹ thuật.

V. Các từ viết tắt

PRNT: plaques reduction neutralization test: kỹ thuật trung hòa giảm đám hoại tử.

VI. An toàn

Tham khảo mục “An toàn” trong các quy trình HDAT-VRHH-05.02.05, HDAT-VRHH-05.02.08, HDAT-VRHH-05.02.11

VII. Tiêu chuẩn kỹ thuật

- Độ nhạy: 100%
- Độ đặc hiệu: 100%

VIII. Kiểm soát chất lượng

- Đối với mỗi lần chạy đều phải kiểm tra chứng tế bào, chứng huyết thanh chuẩn và chứng vi rút. Nếu các mẫu chứng không nằm trong giới hạn cho phép, cần hủy bỏ kết quả xét nghiệm lần đó và không được tính toán kết quả xét nghiệm của bệnh nhân Số plaque trung bình của chứng chủng virus thử thách (CV) nằm trong khoảng 25 - 75.

IX. Nguyên vật liệu và trang thiết bị

9.1. Dụng cụ

- Tuýp Falcon 15ml, 50 ml
- Cryotube, tuýp pha loãng huyết thanh
- Pipet và đầu côn các loại
- Trọ pipet và pipet nhựa các loại
- Lọc Millipore 0.45 μm
- Chai nuôi tế bào các loại
- Phiến nhựa 24 giếng nuôi cấy tế bào

- Các dụng cụ khác cho nuôi cấy và phân lập vi rút

9.2. Sinh phẩm:

- Chủng sởi vắc xin AIK-C
- Kháng thể chuẩn
- Tế bào Vero/SLAM
- Môi trường DMEM, MEM
- FBS (Fetal Bovine Serum)
- Dung dịch kháng sinh và chống nấm
- Dung dịch HEPES, NaHCO₃....
- Trypsin-EDTA
- Môi trường thử vô trùng
- Methylcellulose 1% pha loãng MEM 2% FBS
- Crystal violet pha trong PBS (-)
- Formaldehyde 37%
- Và các hóa chất cần thiết cho nuôi cấy tế bào.

9.3. Trang thiết bị

- Máy ly tâm Eppendorf
- Máy lắc
- Tủ an toàn sinh học
- Tủ ấm 37°C có và không có CO₂

X. Các bước tiến hành

10.1. Lấy mẫu

- Lấy 3ml máu tĩnh mạch ở người lớn hoặc 1ml tĩnh mạch ở trẻ em, cho máu vào tuýp không có chất chống đông, để máu đông tự nhiên ở nhiệt độ thường khoảng 30 phút.
- Ly tâm chặt huyết thanh.

10.2. Bảo quản mẫu

- Mẫu máu tĩnh mạch sau khi lấy được ly tâm chất huyết thanh. Huyết thanh sau khi tách được bảo quản ở 4-8°C nếu thời gian chờ vận chuyển đến phòng thí nghiệm dưới 3 ngày, nếu lâu hơn phải bảo quản ở -20°C.
- Tránh đông tan băng mẫu nhiều lần.

10.3. Vận chuyển mẫu

- Vận chuyển mẫu trong thùng vận chuyển mẫu có bình tích lạnh đảm bảo mẫu huyết thanh được giữ trong điều kiện lạnh.

10.4. Các bước tiến hành

10.4.1. Chuẩn độ chủng vi rút:

- Pha loãng chủng vi rút thử thách theo bậc 10 bằng môi trường DMEM + 2% FBS.
- Ủ chủng vi rút trong bể ủ nhiệt tại 32°C/1h
- Cấy 100µl hỗn dịch vi rút đã pha loãng vào các giếng, mỗi độ pha loãng làm lặp lại 3 giếng.
- Ủ phiến nhựa trong tủ ấm 36°C, 5% CO₂ trong 60 phút. Cứ 15 phút lảng tế bào một lần tránh khô bề mặt.
- Cho 1 ml môi trường DMEM 2% FBS; 1% Methylcellulose
- Ủ phiến nhựa trong tủ ấm 36°C, 5% CO₂ trong 5 ngày.
- Sau 5 ngày hút bỏ toàn bộ môi trường và nhuộm các giếng bằng dung dịch nhuộm tím violet trong 35 – 40 phút.
- Rửa phiến nhựa dưới vòi nước chảy.
- Đếm số plaques trong các giếng .
- Hiệu giá vi rút/1ml: Số plaques trung bình x 10 x độ pha loãng

10.4.2. Pha loãng huyết thanh:

- Huyết thanh thử được pha loãng bậc 4 trong môi trường MEM 2% để có độ pha 1/4, 1/16, 1/64, 1/256, 1/1024, 1/4096.

- Huyết thanh chuẩn được pha loãng bậc 4 trong môi trường MEM 2% để có độ pha 1/16, 1/64, 1/256, 1/1024, 1/4096, 1/16384

	1/4	1/16	1/64	1/256	1/1024	1/4096
HT mẫu	60	60	60	60	60	60
DMEM 2%	180	180	180	180	180	180

	1/16	1/64	1/256	1/1024	1/4096	1/16384
HT chứng	15	60	60	60	60	60
HT+VR	225	180	180	180	180	180

10.4.3. Pha chủng vi rút thử thách (CV):

- Từ hiệu giá vi rút pha loãng chủng vi rút thử thách để có độ pha loãng là 100 PFU/100 μ l.

10.4.4. Trung hoà:

- Huyết thanh chuẩn và huyết thanh thử sau khi pha loãng được ủ với chủng vi rút thử thách theo tỉ lệ 1:1. Sau khi pha loãng, huyết thanh có độ pha loãng giảm đi 2 lần:
 - + Huyết thanh thử: 1/8, 1/32, 1/128, 1/512, 1/2048, 1/8192.
 - + Huyết thanh chuẩn: 1/32, 1/128, 1/512, 1/2048, 1/8192, 1/32768.
- Trung hòa trong bể ủ nhiệt ở 32°C trong 60 phút rồi lấy ra, làm lạnh trong đá.

Cụ thể:

	1/8	1/32	1/128	1/512	1/2048	1/8192
HT pha loãng	180	180	180	180	180	240
Chủng CV	180	180	180	180	180	240

	1/32	1/128	1/512	1/2048	1/8192	1/32768
HT pha loãng	180	180	180	180	180	240
Chủng CV	180	180	180	180	180	240

10.4.5. Gây nhiễm trên tế bào Vero/SLAM:

- Hỗn dịch huyết thanh và vi rút được gây nhiễm trên tế bào Vero/SLAM: 100 μ l/giếng x 3 giếng/ nồng độ.
- Chủng tế bào: cho 100 μ l DMEM 2%/giếng x 3 giếng
- Chủng vi rút: cho 50 μ l chủng vi rút thử thách + 50 μ l DMEM 2%/giếng x 3 giếng
- Cho phiến nhựa vào tủ ấm CO₂ (36oC \pm 0,5oC; 4,5% \pm 0,5% CO₂) trong 60 phút, cứ 10 phút lắng bề mặt tế bào.

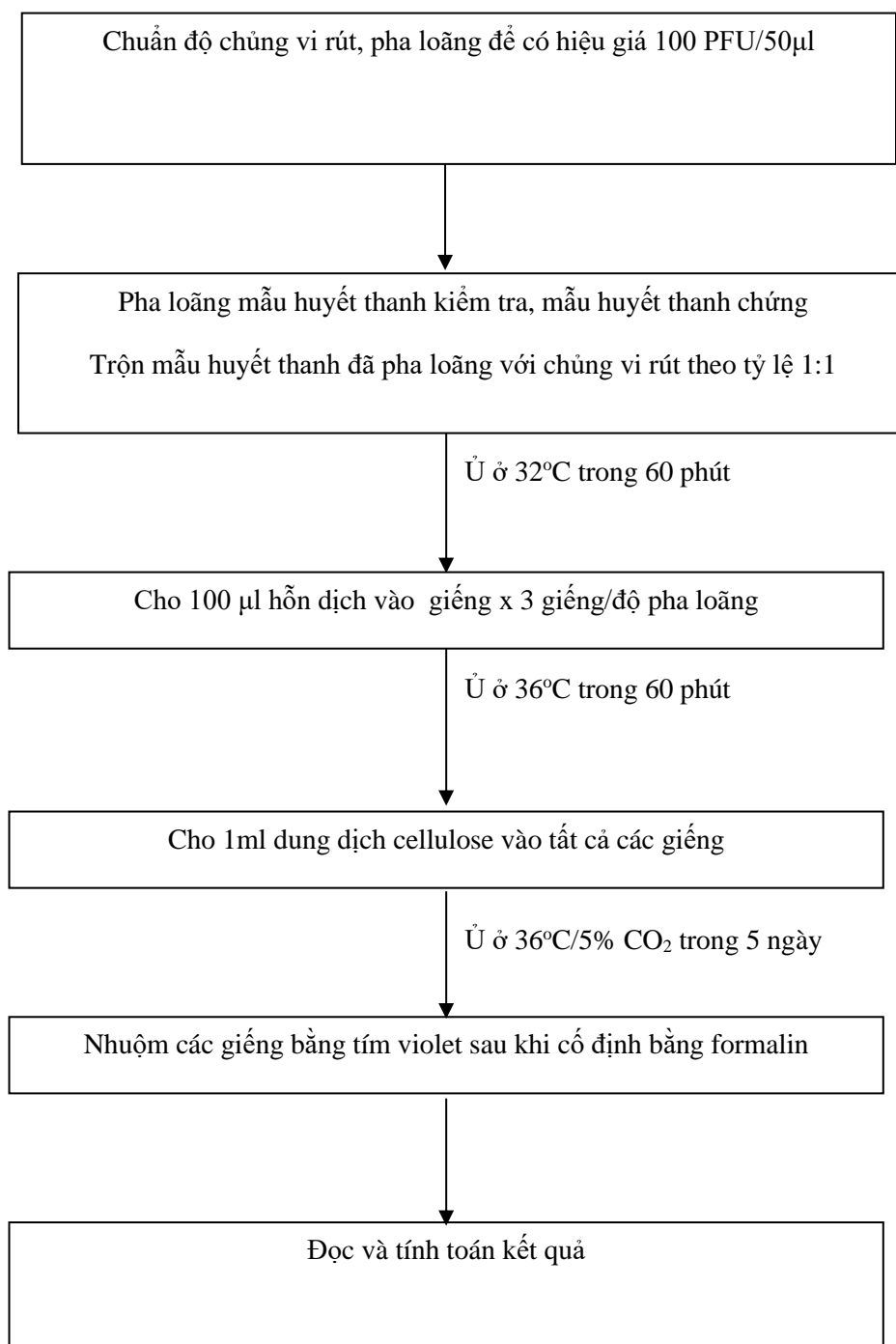
10.4.6. Phủ thạch:

- Sau 60 phút cho 1 ml dung dịch methylcellulose 1% phủ lên các giếng.
- Cho phiến nhựa vào tủ ấm CO₂ (36oC \pm 0,5oC; 4,5% \pm 0,5% CO₂) trong 5 ngày.

10.4.7. Nhuộm cố định tế bào:

- Cho 0.5 ml dung dịch cố định vào các giếng và ủ ở nhiệt độ phòng từ 1 tiếng.
- Hút bỏ dung dịch cố định và thạch trong các giếng.
- Cho 0.5 ml dung dịch nhuộm và ủ ở nhiệt độ phòng trong 30 – 45 phút.
- Rửa phiến dưới vòi nước chảy và đọc kết quả.

Sơ đồ tóm tắt quy trình xét nghiệm



XI. Kết quả và biện luận

- Đếm số plaque trên mỗi giếng: các plaque là những đốm trắng có thể nhìn thấy bằng mắt thường ở mặt đáy của các giếng. Dùng bút dạ đánh dấu và đếm các plaque rồi ghi số plaque đọc được ở trên nắp mỗi giếng.
- Tính kết quả hiệu giá kháng thể

$$\log_{10} \text{ND50} = m - \Delta (\sum p - 0.5)$$

Trong đó:

m: là log của độ pha loãng kháng thể cao nhất

Δ : là log độ pha loãng của huyết thanh

$\sum p$: là tổng các tỉ lệ giữa số plaques trong từng độ pha loãng/số plaques trung bình trong giếng chứng.

- Quy đổi từ hiệu giá kháng thể sang nồng độ kháng thể trung hòa: giá trị quy đổi được tính bằng nồng độ kháng thể chuẩn (3.000 mIU/ml)/ND50.
- Nồng độ kháng thể trung hòa của huyết thanh kiểm tra (mIU/ml) = ND50 của huyết thanh kiểm tra x giá trị quy đổi

XII. Xử lý mẫu, dụng cụ, chất thải

- Xử lý chất thải (mẫu bệnh phẩm, dung dịch sau khi làm xét nghiệm, dung dịch xét nghiệm thừa) theo quy trình HDAT-VRHH-05.02.12.

XIII. Biểu mẫu

- BMKT-VRHH-05.05.01.01: Phiếu xét nghiệm PTNT.
- BMXN- VRHH-05.05.01.02: Phiếu trả lời kết quả PRNT

XIV. Tài liệu tham khảo và quy trình liên quan

- Manual for the Laboratory Diagnosis of Measles and Rubella Virus Infection. World Health Organization, 2007.

(http://www.who.int/immunization_monitoring/LabManualFinal.pdf).

