

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

VIỆN VỆ SINH DỊCH TỄ TRUNG ƯƠNG

-----*-----

TRẦN THỊ LAN ANH

**AN TOÀN TIÊM CHỦNG VÀ ĐÁP ỨNG KHÁNG THỂ
CỦA MŨI TIÊM BỔ SUNG VẮC XIN BẠCH HẦU
CHO TRẺ 7 TUỔI TẠI MỘT HUYỆN MIỀN NÚI
PHÍA BẮC VIỆT NAM NĂM 2020**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2024

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

VIỆN VỆ SINH DỊCH TỄ TRUNG ƯƠNG

-----*-----

TRẦN THỊ LAN ANH

**AN TOÀN TIÊM CHỦNG VÀ ĐÁP ỨNG KHÁNG THỂ
CỦA MŨI TIÊM BỔ SUNG VẮC XIN BẠCH HẦU
CHO TRẺ 7 TUỔI TẠI MỘT HUYỆN MIỀN NÚI
PHÍA BẮC VIỆT NAM NĂM 2020**

Chuyên ngành : Y học dự phòng

Mã số : 9 72 01 63

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HƯỚNG DẪN KHOA HỌC:

- 1. PGS.TS. DƯƠNG THỊ HỒNG**
- 2. PGS.TS. HOÀNG THỊ THU HÀ**

HÀ NỘI - 2024

LỜI CẢM ƠN

Để hoàn thành nghiên cứu này, lời đầu tiên tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới PGS. TS. Dương Thị Hồng và PGS. TS. Hoàng Thị Thu Hà, những người thầy đáng kính đã tận tình hướng dẫn, động viên và đồng hành cùng tôi trong suốt quá trình nghiên cứu và hoàn thành luận án.

Tôi xin trân trọng cảm ơn Ban Lãnh đạo Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương, Phòng Đào tạo Sau đại học, các phòng ban và các cán bộ của Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương đã tạo điều kiện cho tôi học tập, nghiên cứu để phát triển chuyên môn của mình.

Tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành tới Ban lãnh đạo và các đồng nghiệp Khoa Kiểm soát bệnh truyền nhiễm, đặc biệt là các đồng nghiệp tại Văn phòng TCMR miền Bắc và Văn phòng TCMR Quốc gia, đã hỗ trợ tôi trong suốt quá trình thực hiện luận án.

Tôi xin chân thành cảm ơn Trung tâm Kiểm soát bệnh tật Hoa Kỳ, Trung tâm Kiểm soát bệnh tật tỉnh Yên Bái, Trung tâm Y tế huyện Trấn Yên đã hỗ trợ kinh phí, kỹ thuật, nhân lực và tạo điều kiện thuận lợi nhất để tôi có thể hoàn thành nghiên cứu này.

Tôi xin gửi lời tri ân tới các thầy, các cô trong các hội đồng khoa học đánh giá luận án đã đóng góp những ý kiến vô cùng quý giá giúp tôi hoàn thiện luận án với chất lượng tốt nhất.

Cuối cùng, tôi luôn ghi nhớ và tri ân sâu sắc tới những người thân yêu trong gia đình, bạn bè đã ủng hộ và tạo điều kiện tốt nhất để tôi học tập, nghiên cứu và hoàn thành bản luận án này.

Hà Nội, ngày tháng năm 2024

Tác giả luận án

Trần Thị Lan Anh

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là: Trần Thị Lan Anh; nghiên cứu sinh khóa 38, Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương; chuyên ngành Y học Dự phòng, xin cam đoan:

1. Đây là công trình nghiên cứu do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của PGS.TS. Dương Thị Hồng và PGS.TS. Hoàng Thị Thu Hà.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam và trên thế giới.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam đoan này.

Hà Nội, ngày tháng năm 2024

Người viết cam đoan

Trần Thị Lan Anh

MỤC LỤC

LỜI CẢM ƠN	i
LỜI CAM ĐOAN	ii
MỤC LỤC.....	iii
DANH MỤC VIẾT TẮT	vi
DANH MỤC BẢNG.....	vii
DANH MỤC HÌNH	ix
ĐẶT VẤN ĐỀ.....	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN.....	4
1.1. Đại cương bệnh bạch hầu.....	4
1.1.1 Bệnh bạch hầu.....	4
1.1.2 Cơ chế miễn dịch với bệnh bạch hầu.....	17
1.1.3. Phòng chống bệnh bạch hầu	23
1.2. An toàn tiêm chủng.....	28
1.2.1. Khái niệm về an toàn tiêm chủng	28
1.2.2. Các yếu tố ảnh hưởng đến an toàn tiêm chủng và an toàn trong tiêm chủng chiến dịch.	29
1.2.3. Thực trạng thực hành tiêm chủng an toàn	32
1.3. Đáp ứng kháng thể sau tiêm bổ sung mũi thứ 2 vắc xin phòng bệnh bạch hầu sử dụng vắc xin Td (vắc xin 2 thành phần uốn ván-bạch hầu giảm liều) ở lứa tuổi mầm non, tiểu học.....	37
1.3.1. Sự cần thiết tiêm các mũi bổ sung vắc xin phòng bệnh bạch hầu..	37
1.3.2. Các nghiên cứu tại Việt Nam về đáp ứng và biến đổi theo thời gian của nồng độ IgG DAT sau tiêm vắc xin phòng bệnh bạch hầu.....	41
1.4. Giới thiệu địa điểm nghiên cứu.....	42

CHƯƠNG 2: PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	44
2.1. Phương pháp nghiên cứu cho mục tiêu 1: Mô tả thực trạng an toàn tiêm chủng của mũi tiêm bổ sung vắc xin phòng bệnh bạch hầu (Td) theo hình thức chiến dịch cho trẻ 7 tuổi tại huyện Trấn Yên, tỉnh Yên Bái, năm 2020	44
2.1.1. Địa điểm nghiên cứu	44
2.1.2. Thời gian nghiên cứu	44
2.1.3. Thiết kế nghiên cứu	45
2.1.4. Đối tượng nghiên cứu	45
2.1.5. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu	46
2.1.6. Biến số, chỉ số	49
2.1.7. Công cụ và phương pháp thu thập số liệu.....	53
2.1.8. Quản lý và phân tích số liệu.....	54
2.2. Phương pháp nghiên cứu cho mục tiêu 2: Đáp ứng kháng thể sau tiêm bổ sung vắc xin phòng bệnh bạch hầu (Td) cho trẻ 7 tuổi tại huyện Trấn Yên, tỉnh Yên Bái năm 2020	56
2.2.1. Địa điểm nghiên cứu	56
2.2.2. Thời gian nghiên cứu	56
2.2.3. Thiết kế nghiên cứu	56
2.2.4. Đối tượng nghiên cứu	56
2.2.5. Cỡ mẫu	57
2.2.6. Chọn mẫu	58
2.2.7. Vắc xin phòng bệnh bạch hầu sử dụng để tiêm cho trẻ 7 tuổi..	61
2.2.8. Biến số, chỉ số	62
2.2.9. Tổ chức lấy mẫu và tiêm chủng vắc xin Td.....	62
2.2.10. Kỹ thuật xét nghiệm.....	64
2.2.11. Quản lý và phân tích số liệu.....	64
2.3. Đạo đức nghiên cứu	65

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	66
3.1. Thực trạng an toàn tiêm chủng của mũi tiêm bổ sung vắc xin phòng bệnh bạch hầu (Td) theo hình thức chiến dịch cho trẻ 7 tuổi tại huyện Trấn Yên, tỉnh Yên Bái, năm 2020	66
3.1.1. Kiến thức, thực hành về tiêm chủng an toàn của nhân viên y tế tại các điểm tiêm bổ sung vắc xin phòng bệnh bạch hầu (Td) cho trẻ 7 tuổi	66
3.1.2. Kiến thức, thái độ của bà mẹ/người chăm sóc trẻ về theo dõi và chăm sóc trẻ sau tiêm chủng.....	79
3.1.3. Đặc điểm của phản ứng sau tiêm được ghi nhận trong chiến dịch tiêm bổ sung vắc xin bạch hầu ở trẻ 7 tuổi.....	85
3.2. Đáp ứng kháng thể IgG kháng độc tố bạch hầu sau tiêm vắc xin phòng bạch hầu Td cho trẻ 7 tuổi tại một huyện miền núi phía Bắc năm 2020.....	91
3.2.1. Đặc điểm trẻ 7 tuổi tham gia nghiên cứu.....	91
3.2.2 Tồn lưu kháng thể IgG DAT tại thời điểm trước tiêm vắc xin Td ở trẻ 7 tuổi.....	94
3.2.3. Tồn lưu kháng thể IgG DAT ở trẻ 7 tuổi thời điểm 1 tháng sau tiêm vắc xin Td	97
3.2.4. Đáp ứng kháng thể IgG DAT sau 1 tháng tiêm vắc xin Td ở trẻ 7 tuổi	105
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN.....	108
4.1. Thực trạng an toàn tiêm chủng trong chiến dịch tiêm vắc xin Td cho trẻ 7 tuổi tại huyện Trấn Yên, tỉnh Yên Bái trong năm 2020	108
4.1.1. Thực hành tiêm chủng an toàn của nhân viên y tế	108
4.1.2. Thái độ và kiến thức của bà mẹ/người chăm sóc trẻ về theo dõi và chăm sóc trẻ sau tiêm chủng.....	118
4.1.3. Tình trạng phản ứng sau tiêm vắc xin Td ở trẻ 7 tuổi	121
4.1.4 Hạn chế của nghiên cứu.....	124

4.2. Đáp ứng kháng thể IgG kháng độc tố bạch hầu tại thời điểm 1 tháng sau tiêm mũi bổ sung vắc xin phòng bệnh bạch hầu Td ở trẻ 7 tuổi	126
4.2.1. Tồn lưu kháng thể IgG kháng độc tố bạch hầu ở trẻ 7 tuổi trước tiêm chủng mũi bổ sung thứ 2	126
4.2.2. Đáp ứng kháng thể IgG DAT ở trẻ 7 tuổi sau tiêm bổ sung vắc xin phòng bệnh bạch hầu (Td)	131
4.2.3. Hạn chế của nghiên cứu	138
KẾT LUẬN	140
KHUYẾN NGHỊ	142
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU	
ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC VIẾT TẮT

ATTC	An toàn tiêm chủng
BKT	Bơm kim tiêm
BYT	Bộ Y tế
CSHQ	chỉ số hiệu quả can thiệp
CSYT	Cơ sở y tế
DAIDS	Phòng AIDS Viện dự ứng và truyền nhiễm quốc gia Hoa Kỳ (The Division of AIDS)
DAT	Kháng độc tố bạch hầu (diphtheria antitoxin)
DBS	Mẫu giọt máu khô (Dried Blood Spot)
ĐTC	Điểm tiêm chủng
ELISA	Xét nghiệm hấp phụ miễn dịch liên kết với enzym (Enzyme-linked immunosorbent assay)
GMC IgG DAT	Giá trị trung bình nhân của nồng độ kháng thể IgG kháng độc tố bạch hầu (geometric mean concentration IgG diphtheria antitoxin)
HA	Xét nghiệm ngưng kết hồng cầu (Haemagglutination)
IgG DAT	Kháng thể IgG kháng độc tố bạch hầu
IU	Đơn vị quốc tế (International Unit)
IVAC	Viện Vắc xin và sinh phẩm y tế
MBA	Xét nghiệm hạt đa kênh (Multiplex bead assays)
MEM	Mô hình ảnh hưởng hỗn hợp (Mixed-effects model)
NVYT	Nhân viên y tế
PUST	Phản ứng sau tiêm
SOP	Quy trình hoạt động tiêu chuẩn (Standard Operating Procedure)
TCMR	Tiêm chủng mở rộng
TCTX	Tiêm chủng thường xuyên
TNT	xét nghiệm trung hòa độc tố bạch hầu trên tế bào Vero
TYT	Trạm Y tế
VSDTTU	Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương
VT-TTB	Vật tư-trang thiết bị
WHO	Tổ chức Y tế thế giới (World Health Organization)

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1.	Tỷ lệ ca bệnh bạch hầu > 15 tuổi trong tổng số ca bệnh được báo cáo tại một số thành phố của Đức, giai đoạn 1938-1943	12
Bảng 1.2.	Phân bố trường hợp bệnh bạch hầu theo nhóm tuổi tại Việt Nam giai đoạn 2011-2020	16
Bảng 1.3.	Phân bố ca bệnh bạch hầu theo các khu vực tại Việt Nam, giai đoạn 2011-2020	16
Bảng 3.1.	Thực trạng hộp thuốc cấp cứu phản vệ tại các điểm tiêm chủng vắc xin Td.....	69
Bảng 3.2.	Một số sai sót về sắp xếp điểm tiêm chủng trong chiến dịch tiêm bổ sung vắc xin Td cho trẻ 7 tuổi, huyện Trấn Yên, năm 2020	71
Bảng 3.3.	Các yếu tố của các nhóm nội dung trong bước tư vấn không được nhân viên y tế thực hiện.....	75
Bảng 3.4.	Thông tin của bà mẹ/người chăm sóc của trẻ 7 tuổi được tiêm chủng vắc xin Td	79
Bảng 3.5.	Thái độ của bà mẹ/người chăm sóc trẻ đối với tiêm chủng và phản ứng sau tiêm	81
Bảng 3.6.	Tỷ lệ các phản ứng sau tiêm vắc xin Td xuất hiện trong vòng 7 ngày	87
Bảng 3.7.	Phân bố phản ứng sau tiêm theo mức độ nặng của phản ứng	88
Bảng 3.8.	Thời điểm xuất hiện phản ứng sau tiêm tính từ ngày tiêm chủng vắc xin Td.....	89
Bảng 3.9.	Thời gian tồn tại của phản ứng sau tiêm vắc xin Td ở trẻ 7 tuổi được ghi nhận trong vòng 7 ngày kể từ ngày tiêm chủng.....	90
Bảng 3.10.	Đặc điểm của nhóm trẻ 7 tuổi tham gia nghiên cứu.....	91
Bảng 3.11.	Tồn lưu kháng thể IgG DAT trước tiêm vắc xin Td ở trẻ 7 tuổi, huyện Trấn Yên, năm 2020	94
Bảng 3.12.	Phân bố trẻ có nồng độ kháng thể IgG DAT $\geq 0,1$ IU/mL theo một số đặc điểm của trẻ	95

Bảng 3.13.	Biến đổi nồng độ kháng thể IgG DAT tại thời điểm 1 tháng sau tiêm vắc xin Td cho trẻ 7 tuổi	98
Bảng 3.14.	Kiểm định sự khác biệt về tỷ lệ trẻ có nồng độ kháng thể IgG DAT $\geq 0,1$ IU/mL và chỉ số hiệu quả can thiệp tại thời điểm trước và 1 tháng sau tiêm vắc xin Td theo một số đặc điểm của trẻ 7 tuổi	99
Bảng 3.15.	Đặc điểm của 5 trẻ có nồng độ kháng thể IgG DAT $< 0,1$ IU/mL tại thời điểm 1 tháng sau tiêm vắc xin Td	103
Bảng 3.16.	So sánh tỷ lệ trẻ có nồng độ kháng thể IgG DAT $\geq 0,1$ IU/mL tại thời điểm 1 tháng sau tiêm vắc xin Td theo một số đặc điểm	104
Bảng 3.17.	Kết quả phân tích hồi quy đơn biến áp dụng mô hình ảnh hưởng hỗn hợp (MEM) phân tích mối liên quan giữa khả năng trẻ đạt nồng độ kháng thể IgG DAT $\geq 0,1$ IU/mL với một số đặc điểm của trẻ	106
Bảng 3.18.	Kết quả phân tích hồi quy đa biến áp dụng mô hình ảnh hưởng hỗn hợp (MEM) phân tích mối liên quan giữa khả năng trẻ đạt nồng độ IgG DAT $\geq 0,1$ IU/mL và đặc điểm của trẻ.....	107
Bảng 4.1.	Tỷ lệ phản ứng tại chỗ và toàn thân sau tiêm vắc xin Td cho trẻ 4 - 9 tuổi trong một số nghiên cứu.....	122
Bảng 4.2.	Tỷ lệ trẻ có nồng độ kháng thể IgG DAT đạt $\geq 0,1$ IU/mL ở nhóm trẻ 4-8 tuổi của một số nghiên cứu	127
Bảng 4.3.	Biến đổi kháng thể IgG DAT trước và sau tiêm mũi bổ sung vắc xin Td ở trẻ 4-9 tuổi trong một số nghiên cứu tại Việt nam và trên thế giới	132
Bảng 4.4.	Phân bố theo 4 mức nồng độ kháng thể IgG DAT thời điểm trước và sau 1 tháng tiêm vắc xin Td	132
Bảng 4.5.	Đáp ứng miễn dịch sau tiêm vắc xin Td và vắc xin Td phối hợp với vắc xin khác tại thời điểm 1 tháng sau tiêm ở trẻ 4-8 tuổi tại Đức	136

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1	Vi khuẩn <i>C. diphtheriae</i> hình que bắt hạt nhiễm sắc 2 đầu trên lam kính nhuộm xanh methylene	7
Hình 1.2	Số ca bạch hầu được báo cáo từ WHO và Quỹ nhi đồng Liên hợp quốc, 1980-2017	9
Hình 1.3.	Phân bố ca bệnh bạch hầu theo nhóm tuổi tại nhóm nước báo cáo nhiều ca bệnh và nhóm nước báo cáo ca bệnh rải rác.....	13
Hình 1.4.	Tỷ lệ tiêm chủng vắc xin phòng bệnh bạch hầu và số ca bệnh bạch hầu tại Việt Nam từ năm 1984-2018	15
Hình 1.5.	Phân bố ca bệnh bạch hầu tại Việt Nam theo tháng, giai đoạn 2011-2018	17
Hình 1.6.	Bản đồ tỉnh Yên Bái	43
Hình 2.1.	Sơ đồ tuyển chọn bà mẹ/người chăm sóc trẻ vào nghiên cứu	48
Hình 2.2.	Quy trình chọn trẻ 7 tuổi tham gia đánh giá đáp ứng kháng thể IgG kháng độc tố bạch hầu, huyện Trấn Yên, tỉnh Yên Bái năm 2020	59
Hình 3.1.	Phân bố điểm tiêm chủng vắc xin Td theo yêu cầu về nhân lực y tế, huyện Trấn Yên, năm 2020	67
Hình 3.2.	Phân bố điểm tiêm chủng vắc xin Td theo thực trạng vật tư-trang thiết bị y tế, huyện Trấn Yên, Yên Bái, năm 2020	68
Hình 3.3.	Phân bố điểm tiêm chủng vắc xin Td theo thực trạng sắp xếp các khu vực tại điểm tiêm, huyện Trấn Yên, Yên Bái, năm 2020.....	70
Hình 3.4.	Thực hành của nhân viên y tế theo từng nội dung khám sàng lọc và số trẻ được thực hiện	72
Hình 3.5.	Thực hành của nhân viên y tế tại vị trí khám sàng lọc theo từng yếu tố của nội dung hỏi bệnh và số trẻ được khám sàng lọc	73

Hình 3.6.	Thực hành của nhân viên y tế cho từng nội dung tư vấn tiêm chủng và số trẻ được tư vấn.....	74
Hình 3.7.	Thực hành của nhân viên y tế tại vị trí tiêm chủng theo từng nội dung và số trẻ thực hiện	76
Hình 3.8.	Kiến thức của nhân viên y tế về triệu chứng gợi ý phản vệ	77
Hình 3.9.	Kiến thức của nhân viên y tế về phác đồ xử trí phản vệ độ II, III.....	78
Hình 3.10.	Tỷ lệ bà mẹ/người chăm sóc trẻ biết đến các phản ứng thường gặp sau tiêm chủng	83
Hình 3.11.	Tỷ lệ bà mẹ/người chăm sóc trẻ biết đến các dấu hiệu sau tiêm chủng cần đưa trẻ đến ngay cơ sở y tế.....	83
Hình 3.12.	Kiến thức của bà mẹ/người chăm sóc trẻ về xử trí trẻ sốt sau tiêm chủng	85
Hình 3.13.	Tỷ lệ trẻ 7 tuổi báo cáo phản ứng sau tiêm trong vòng 7 ngày sau tiêm vắc xin Td.....	86
Hình 3.14.	Phân bố trẻ 7 tuổi theo 4 mức nồng độ kháng thể IgG DAT trước tiêm vắc xin Td.....	94
Hình 3.15.	Phân bố trẻ 7 tuổi theo nồng độ kháng thể IgG DAT tại mức 0,1 IU/mL thời điểm trước và sau 1 tháng tiêm vắc xin Td	97
Hình 3.16.	Phân bố trẻ theo 4 mức nồng độ kháng thể IgG DAT, thời điểm trước và 1 tháng sau tiêm vắc xin Td	100
Hình 3.17.	Biến đổi mức nồng độ kháng thể IgG DAT của 98 cặp huyết thanh được lấy trước và sau 1 tháng tiêm vắc xin Td...	101

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh bạch hầu là bệnh nhiễm trùng, nhiễm độc cấp tính nguy hiểm, dễ bùng phát thành dịch lớn, gây ra bởi vi khuẩn *Corynebacterium* mang gen độc tố, trong đó chủ yếu là vi khuẩn *Corynebacterium diphtheriae* (*C. diphtheriae*). Việc triển khai vắc xin phòng bệnh bạch hầu trong Chương trình Tiêm chủng mở rộng (TCMR) đã giúp giảm >90% số ca bệnh trên toàn cầu trong giai đoạn 1980-2000 [148]. Tuy nhiên, dịch bạch hầu đang quay trở lại, với 16.611 ca bệnh được Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) ghi nhận vào năm 2018 [148], so với trung bình 6.582 ca/năm trong giai đoạn 2013-2017 [64]. Tại hầu hết các quốc gia có tỷ lệ tiêm chủng 3 liều cơ bản vắc xin phòng bệnh bạch hầu đạt >90%, có >50% số ca bệnh bạch hầu thuộc nhóm ≥ 15 tuổi [64]. Để chủ động phòng chống dịch bạch hầu, WHO khuyến cáo Chương trình Tiêm chủng mở rộng (TCMR) triển khai tiêm 3 mũi bổ sung vắc xin phòng bệnh bạch hầu sau loạt tiêm 3 mũi cơ bản [146]; vắc xin Td (vắc xin 2 thành phần uốn ván, bạch hầu giảm liều) phù hợp để sử dụng tiêm mũi bổ sung cho nhóm trẻ lớn tại các nước có thu nhập thấp và trung bình [72].

Các kết quả nghiên cứu tại Đức [129], [108], Ý [63] đánh giá kháng thể kháng độc tố bạch hầu (IgG DAT) sau tiêm mũi bổ sung thứ 2 vắc xin phòng bệnh bạch hầu cho nhóm trẻ mầm non tiểu học (4-9 tuổi) sử dụng vắc xin Td cho thấy, tại thời điểm 1 tháng sau tiêm chủng, 95%-100% trẻ đạt mức bảo vệ hoàn toàn với bệnh bạch hầu (IgG DAT $\geq 0,1$ IU/mL), so với trước tiêm tỷ lệ này là 51%-86%. Các phản ứng sau tiêm (PUST) được báo cáo trong các nghiên cứu này gồm: các phản ứng tại chỗ tiêm (sung:

26,2%-34%, đau: 39%-52%, đỏ: 15%-36,8%) và phản ứng toàn thân (sốt: 4,6%-32,2%, buồn nôn: 2,7%; đau đầu: 7,3%).

Trong khi chất lượng, tính an toàn của vắc xin được cải thiện, thì các PUST liên quan đến sai sót trong thực hành tiêm chủng của nhân viên y tế (NVYT) được báo cáo ngày càng nhiều. Tại khu vực Châu Âu, tỷ lệ sai sót trong thực hành tiêm chủng tăng từ 0,4% năm 2001 lên 4,0% năm 2016 [159]. Tại Mỹ, tỷ lệ này <1% trong năm 2000 đã tăng lên 15% vào năm 2013 [86].

Chương trình TCMR tại Việt Nam hiện đang triển khai lịch tiêm vắc xin phòng bệnh bạch hầu gồm 4 mũi: 3 mũi cơ bản hoàn thành trước 1 tuổi và 1 mũi bổ sung lúc trẻ 18-24 tháng tuổi [3]. Tỷ lệ tiêm chủng cao, được duy trì trong nhiều năm đã giúp giảm mạnh số ca bệnh từ 3.487 ca vào năm 1983 [18] xuống còn 6-12 ca trong giai đoạn 2009-2013 [27]. Tuy nhiên, giai đoạn 2016-2020, Việt Nam đã ghi nhận sự tăng vọt của số ổ dịch và số ca bệnh bạch hầu với 15-237 trường hợp mắc/năm [149]. Đối tượng chịu ảnh hưởng chính trong giai đoạn này là trẻ lớn, thanh thiếu niên và người lớn [27-31]. Để chủ động phòng dịch bạch hầu, năm 2019, Bộ Y tế (BYT) đã phê duyệt kế hoạch tiêm vắc xin phòng bệnh bạch hầu bổ sung cho trẻ 7 tuổi tại 30 tỉnh [8], mở rộng ra 35 tỉnh trong năm 2020 [10]. Vắc xin sử dụng cho hoạt động này là vắc xin uốn ván-bạch hầu hấp phụ (Td) do Viện Vắc xin và Sinh phẩm y tế (IVAC) của Việt Nam sản xuất.

Câu hỏi đặt ra là, trong chiến dịch tiêm vắc xin Td cho trẻ 7 tuổi, việc tuân thủ các quy định về đảm bảo an toàn tiêm chủng (ATTC) đã được NVYT tại các điểm tiêm chủng (ĐTC) thực hiện như thế nào? Kiến thức của bà mẹ/người chăm sóc trẻ về theo dõi và xử trí PUST ở nhóm trẻ này ra sao? Đặc điểm của PUST vắc xin Td ở trẻ 7 tuổi là gì? Tiêm vắc xin Td cho trẻ 7 tuổi có thực sự giúp tăng tỷ lệ trẻ đạt mức kháng thể có khả năng bảo vệ hoàn toàn với bệnh bạch hầu hay không?

Trả lời các câu hỏi trên sẽ cung cấp thông tin cho Chương trình TCMR nhận diện các nguy cơ mất ATTC tiềm ẩn, từ đó triển khai các hoạt động can thiệp để giảm thiểu các PUST liên quan đến sai sót trong thực hành của NVYT và bà mẹ/người chăm sóc trẻ. Đồng thời cung cấp thêm bằng chứng để xây dựng chính sách tiêm chủng nhằm kiểm soát bệnh bạch hầu trong thời gian tới.

Chúng tôi đã lựa chọn huyện Trấn Yên, tỉnh Yên Bái một huyện miền núi phía Bắc đã triển khai tiêm mũi bổ sung vắc xin phòng bệnh bạch hầu (Td) cho trẻ 7 tuổi trong năm 2019 và tiếp tục nằm trong danh sách được Bộ Y tế phê duyệt tổ chức hoạt động này trong năm 2020 để thực hiện nghiên cứu về **“An toàn tiêm chủng và đáp ứng kháng thể của mũi tiêm bổ sung vắc xin bạch hầu cho trẻ 7 tuổi tại một huyện miền núi phía Bắc Việt Nam năm 2020”** với 2 mục tiêu:

1. *Mô tả thực trạng an toàn tiêm chủng của mũi tiêm bổ sung vắc xin phòng bệnh bạch hầu (Td) theo hình thức chiến dịch cho trẻ 7 tuổi tại huyện Trấn Yên, tỉnh Yên Bái năm 2020.*

2. *Đánh giá đáp ứng kháng thể sau mũi tiêm bổ sung vắc xin phòng bệnh bạch hầu (Td) cho trẻ 7 tuổi tại huyện Trấn Yên, tỉnh Yên Bái năm 2020.*

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN

1.1. Đại cương bệnh bạch hầu

1.1.1 Bệnh bạch hầu

1.1.1.1 Bệnh bạch hầu và đặc điểm lâm sàng

Bệnh bạch hầu là bệnh nhiễm trùng, nhiễm độc cấp tính gây ra bởi vi khuẩn *Corynebacterium* mang gen độc tố, trong đó chủ yếu là do vi khuẩn *Corynebacterium diphtheriae* (*C. diphtheriae*). Bệnh gây tổn thương đường hô hấp trên, da và ít gặp hơn là các tổn thương tại kết mạc mắt, niêm mạc mũi, âm đạo... Bạch hầu họng là phổ biến nhất (40%-70%), tiếp đó là bạch hầu thanh quản (20%-30%), bạch hầu mũi (4%-12%), các thể bệnh khác ít phổ biến hơn. Bạch hầu ác tính thường tiến triển từ bạch hầu họng-amidan, tiên lượng bệnh rất trầm trọng với biến chứng tim sớm, có nguy cơ tử vong cao [41].

Biểu hiện lâm sàng và mức độ nặng của bệnh bạch hầu phụ thuộc vào vị trí tổn thương, tình trạng miễn dịch của người bệnh, mức độ sản sinh ngoại độc tố và cơ quan chịu tác động của độc tố cũng như tuổi mắc bệnh [85, 133]. Ở nhóm người không được tiêm chủng vắc xin phòng bệnh bạch hầu khi nhiễm trùng khoảng 70% có biểu hiện lâm sàng và khoảng 30% trở thành người mang trùng không triệu chứng. Với nhóm được tiêm chủng đủ mũi vắc xin phòng bệnh bạch hầu, 90% trở thành người mang trùng không triệu chứng, chỉ 10% có biểu hiện lâm sàng. Trong nhóm có biểu hiện lâm sàng, 80% sẽ xuất hiện các tổn thương tại chỗ đặc hiệu của bệnh bạch hầu nếu không được điều trị. Tỷ lệ tử vong ước tính cho nhóm có triệu chứng đặc hiệu là 29,0% (95% CI: 28,8%-29,2%. Khoảng dao động: 5%-50%)

[115, 117, 133]. Tỷ lệ tử vong cao nhất ở nhóm trẻ dưới 5 tuổi, tiếp đó là nhóm trên 20 tuổi và thấp nhất ở nhóm 5-19 tuổi [133].

Ngoại độc tố bạch hầu là yếu tố chính gây ra các bệnh cảnh lâm sàng đe dọa đến tính mạng của bệnh nhân mắc bệnh bạch hầu. Với bệnh bạch hầu đường hô hấp, các triệu chứng toàn thân và tại chỗ xuất hiện sau 2-4 ngày ủ bệnh với các triệu chứng thường gặp gồm: sốt nhẹ ($37,5^{\circ}\text{C}$ - $38,5^{\circ}\text{C}$), khó chịu, đau họng, giả mạc tại vị trí tổn thương. Giả mạc lúc đầu có màu trắng bóng sau chuyển thành màu trắng xám với các điểm hoại tử màu đen, dai, khó tan trong nước, khi bong tróc rất dễ chảy máu. Giả mạc thường xuất hiện ở thành sau hầu họng và phủ lên bề mặt amidan. Màng giả càng lan rộng mức độ trầm trọng của bệnh càng cao đối với mọi lứa tuổi.

Bệnh bạch hầu da được mô tả với hình ảnh vết loét mạn tính trên da với màng giả có màu xám, bẩn và thường kết hợp với nhiễm khuẩn *Staphylococcus aureus* và *Streptococcus* nhóm A [41]. Tổn thương thường gặp ở vùng tiếp xúc trên bàn tay, bàn chân, cẳng chân. Lâm sàng của tổn thương do bạch hầu thường không phân biệt được với tổn thương da do nguyên nhân khác. Bệnh bạch hầu da có thời gian đào thải lâu hơn so với bệnh bạch hầu hô hấp do đó có vai trò quan trọng cho sự lây truyền của bệnh và nhiễm khuẩn môi trường.

Thể bạch hầu ác tính thường phát triển từ thể bạch hầu họng-amidan khi bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị muộn. Bệnh có thể khởi phát từ từ như trong bệnh bạch hầu họng nhưng cũng có thể khởi phát đột ngột với các triệu chứng rầm rộ như sốt cao, đau họng, trong vòng vài giờ đến 1 ngày giả mạc lan nhanh bít kín vòm hầu, lưỡi gà, hạch dưới hàm và mô quanh hạch sưng to (cổ bạnh), có kèm theo xuất huyết dưới da, tiểu máu, xuất huyết tiêu hóa...bệnh nhân nhanh chóng chuyển sang tình trạng nhiễm trùng nhiễm độc nặng.

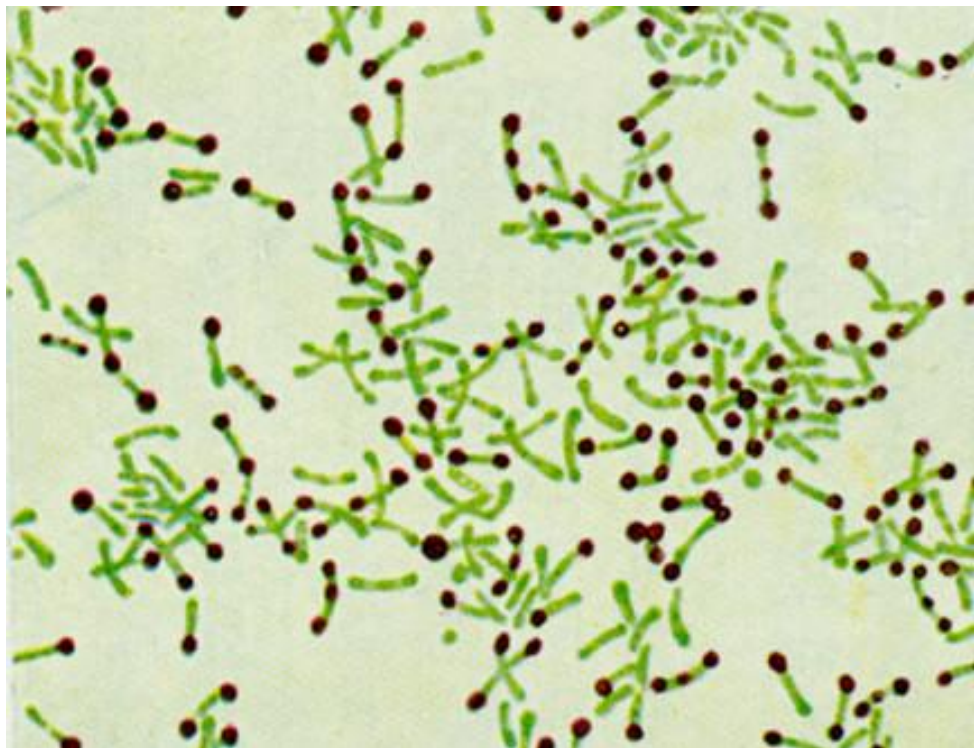
Các biến chứng gặp trong bạch hầu có thể chia thành 2 nhóm nguyên nhân gồm nhóm biến chứng do giả mạc bạch hầu và nhóm biến chứng do độc tố bạch hầu. Biến chứng do giả mạc bạch hầu có thể gặp gồm tắc nghẽn đường thở do giả mạc lan rộng vùng hầu họng, xẹp phổi do giả mạc rơi xuống phế quản. Nhóm biến chứng do ngoại độc tố bạch hầu gồm viêm cơ tim và nhiễm độc thần kinh thường xuất hiện 1-2 tuần sau khi phát bệnh. Viêm cơ tim là biến chứng khá phổ biến ở bệnh nhân bạch hầu, 50%-75% bệnh nhân bạch hầu có tình trạng viêm cơ tim nhẹ, 10%-25% có tình trạng viêm cơ tim nặng. Nhiễm độc thần kinh xảy ở 75% bệnh nhân bạch hầu nặng với các dấu hiệu của viêm đa dây thần kinh. Các triệu chứng gồm các dấu hiệu liệt cục bộ như ăn uống dễ sặc, giảm hoặc mất vận động chi, yếu hoặc nặng hơn là liệt hoàn toàn cơ hô hấp, cơ bụng dẫn đến không thở được.... Các biến chứng khác có thể gặp gồm tổn thương thận cấp, viêm phổi, viêm não, nhồi máu não, nhiễm khuẩn huyết...[41].

1.1.1.2. Đặc điểm của vi khuẩn bạch hầu

Tác nhân gây bệnh bạch hầu là vi khuẩn *C. diphtheriae* mang gen độc tố gây ra, lần đầu tiên được phân lập từ dịch mũi họng bởi Klebs và Loeffler vào năm 1883 [90]. Gần đây 2 loài *C. ulcerans* và *C. pseudotuberculosis* được tìm thấy ở vật nuôi cũng được biết đến gây ra bệnh bạch hầu và nhiễm trùng giả bạch hầu mặc dù rất hiếm gặp [71, 102, 139]. Cả 2 vi khuẩn này đều có khả năng sinh ngoại độc tố gây ra tình trạng nhiễm trùng toàn thân nặng đe dọa đến tính mạng, đây được xem là bệnh lây truyền từ động vật sang người mới nổi.

C. diphtheriae là trực khuẩn gram dương, không có vỏ, không sinh nha bào, không di động. Vi khuẩn đa dạng về hình thái, thể điển hình có một hoặc hai đầu phình to nên được gọi là vi khuẩn hình chùy. Vi khuẩn dài từ 2-6 μm , rộng 0,5-1 μm . Bên ngoài cơ thể vi khuẩn bạch hầu có khả

năng tồn tại rất tốt đặc biệt là khi được bao bọc trong chất nhầy. Vi khuẩn có thể sống đến 30 ngày trên đồ vải; 2-3 tuần trên bề mặt khô như đồ chơi, bút chì, nắm cửa... Ngoài ra vi khuẩn có thể tồn tại trong nước, sữa đến 20 ngày, trong tủ thi tồn tại được 2 tuần. Vi khuẩn dễ bị tiêu diệt bởi hóa chất khử khuẩn thông thường như phenol 1%, sublimate 1/1000, ánh sáng mặt trời trực tiếp vi khuẩn dễ bị tiêu diệt trong vài giờ và bị tiêu diệt nhanh chóng ở nhiệt độ sôi [41].



Hình 1.1 Vi khuẩn *C. diphtheriae* hình que bắt hạt nhiễm sắc 2 đầu trên lam kính nhuộm xanh methylene [91]

Độc tố bạch hầu được mã hoá bởi gen độc tố (*tox*) trên vi khuẩn, gen này được vi khuẩn thu nhận qua chuyển ngang gen từ một thể thực bào *Corynebacteriophage* mang gen độc tố. Dựa trên hình thái khuẩn lạc và các đặc điểm sinh hóa, *C. diphtheriae* được chia thành 4 tuýp sinh học gồm *gravis*, *mitis*, *intermedius* và *belfanti*. Tên của các tuýp sinh học được đặt dựa trên mức độ nặng thường gặp trên lâm sàng ngoại trừ tuýp *belfanti*,

theo đó các tuýp sinh học *gravis*, *mitis* và *intermedius* gây ra thể lâm sàng tương ứng với mức độ nặng, nhẹ và vừa [75].

1.1.1.3. Ổ chứa vi khuẩn bạch hầu

C. diphtheriae có ổ chứa duy nhất ở người bệnh và người lành mang trùng. Hai loài *C. ulcerans* và *C. pseudotuberculosis* lần đầu tiên được tìm thấy năm 1926 được cho là có ổ chứa ở vật nuôi tại trang trại như bê, chó, mèo [125].

1.1.1.4. Đường lây truyền

Bệnh lây truyền trực tiếp từ người bệnh/người lành mang trùng sang người lành qua đường hô hấp. Hiếm gặp hơn, bệnh lây truyền gián tiếp qua tiếp xúc với những vật dụng có dính dịch tiết từ các tổn thương của người nhiễm trùng [85]. Ngoài ra vi khuẩn bạch hầu còn có thể xâm nhập qua vùng da tổn thương gây bạch hầu da.

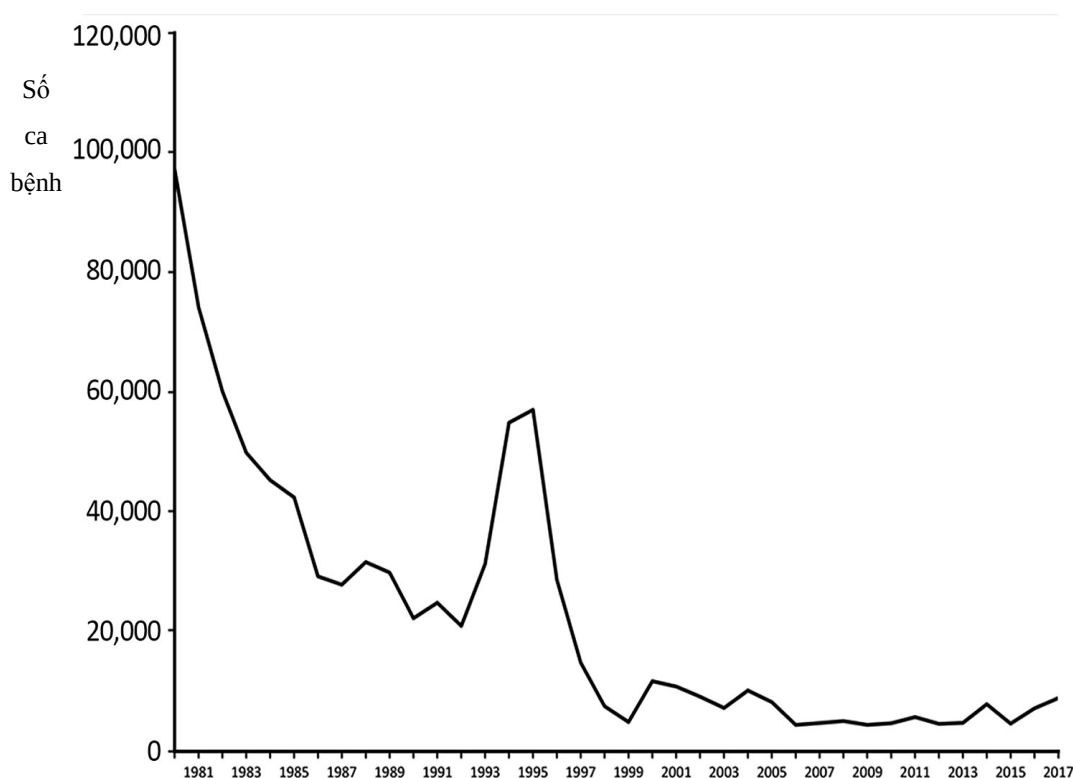
1.1.1.5. Tình hình bệnh bạch hầu trên thế giới và Việt Nam

a. Tình hình bệnh bạch hầu trên thế giới

Trước khi vắc xin phòng bệnh bạch hầu được sử dụng phổ biến, bệnh bạch hầu là một trong những bệnh truyền nhiễm phổ biến và nguy hiểm nhất. Bệnh thường gặp vào các tháng lạnh tại vùng ôn đới, tại các nước nhiệt đới tính mùa đối với bệnh bạch hầu hóng ít rõ ràng hơn [85]. Bệnh bạch hầu da gặp phổ biến hơn ở các nước nhiệt đới so với các nước ôn đới. Bạch hầu gây ra những đợt dịch lớn với số ca mắc và tỷ lệ tử vong cao, trẻ em là đối tượng bị ảnh hưởng nhiều nhất [148]. Trong những năm 1880 tỷ lệ tử vong của các trường hợp mắc bạch hầu hô hấp lên đến 50% ở một số khu vực thuộc Châu Mỹ và Châu Âu. Trong chiến tranh thế giới thứ II, Châu Âu ghi nhận khoảng 1 triệu trường hợp mắc, riêng năm 1943 ghi nhận 50.000 ca tử vong. Ở các nước có thu nhập thấp và trung bình vào những năm 1970 khi vắc xin

phòng bệnh bạch hầu chưa được sử dụng rộng rãi, ước tính mỗi năm cũng ghi nhận 50.000-60.000 ca tử vong trong số hơn một triệu ca mắc [148].

Với việc phát minh ra vắc xin phòng bệnh bạch hầu hiệu quả vào năm 1923 và được sử dụng rộng rãi tại các nước Châu Âu, Châu Mỹ vào những năm 1930, 1940 số trường hợp bạch hầu mắc mới của khu vực này đã giảm mạnh qua từng năm [163]. Triển khai vắc xin phòng bệnh bạch hầu trong Chương trình TCMR tại nhiều quốc gia trên thế giới đã đẩy lùi căn bệnh bạch hầu. Chỉ trong vòng 20 năm, từ năm 1980 đến năm 2000, số trường hợp mắc bệnh bạch hầu trên thế giới đã giảm đến >90% [148] (Hình 1.2). Nhiều quốc gia đã không còn ghi nhận hoặc ghi nhận số trường hợp mắc bệnh bạch hầu rất thấp trong nhiều năm.



Hình 1.2 Số ca bạch hầu được báo cáo từ WHO và Quỹ nhi đồng Liên hợp quốc, 1980-2017 [64]

Triển khai rộng rãi vắc xin phòng bệnh bạch hầu đã dẫn đến sự sụt giảm đáng kể số ca bệnh bạch hầu trên toàn cầu. Tuy nhiên, trong những thập kỷ gần đây, dịch bạch hầu có dấu hiệu quay trở lại với quy mô khác nhau ở nhiều châu lục. Mặc dù tiêm chủng vắc-xin phòng bạch hầu cho trẻ em đã được thực hiện trong hơn 2 thập kỷ, dịch bạch hầu vẫn bùng phát mạnh mẽ tại các quốc gia phát triển như Liên Xô cũ vào những năm 1990. Theo số liệu thống kê, năm 1990 tại đây đã ghi nhận 1.431 ca mắc, tăng 70% so với năm 1989. Con số này tiếp tục gia tăng lên 3.126 ca vào năm 1991 và 5.744 ca vào năm 1992 [137]. Tổng số ca bệnh bạch hầu được ghi nhận trong giai đoạn 1990 đến 1998 tại Liên Bang Nga và các nước thuộc Liên Xô cũ lên đến trên 157.000 trường hợp với hơn 5.000 trường hợp tử vong. Sự quay trở lại của dịch bạch hầu cũng được ghi nhận tại cả 2 khu vực Châu Âu và Châu Á trong giai đoạn 1982-1994. Tại bệnh viện Đại học Jordan giai đoạn 1979-1982 chỉ ghi nhận 8 trường hợp bạch hầu, tuy nhiên năm 1982-1983 đã ghi nhận 38 ca bạch hầu [93]. Tại khu vực Châu Á, Trung Đông những vụ dịch bạch hầu được ghi nhận trong thời gian gần đây phải kể đến là Nigeria năm 2011 [57], Ấn Độ giai đoạn 2010-2016 [109]. Trong năm 2018 WHO ghi nhận 16.611 ca bệnh. Trong đó ca bệnh được ghi nhận nhiều tại Ấn Độ (8.788 ca), Yemen (2.609 ca), Nigeria (1.870 ca) và Indonesia (1.026 ca), tuy nhiên đây là số báo cáo cho WHO, con số này thấp hơn thực tế đặc biệt là ở khu vực Châu Á, Châu Phi và Trung Đông [148]. Sự bùng phát trở lại của bệnh bạch hầu tại một số quốc gia được lý giải do tỷ lệ bao phủ vắc xin thấp (từ việc thay đổi chính sách tiêm chủng, khủng hoảng kinh tế, xã hội hoặc chiến tranh) [74, 77, 103, 112, 116] hoặc giảm miễn dịch tự nhiên đối với bạch hầu ở nhóm tuổi lớn [79]. Tại các quốc gia lưu hành bệnh bạch hầu, người mang vi khuẩn có vai trò đặc biệt quan trọng trong bùng phát dịch bệnh. Nghiên cứu được thực hiện tại Ấn Độ năm 1989 cho thấy sau khi xác định 1 trường hợp mắc bệnh bạch

hầu có đến gần 20% trẻ tiếp xúc mang vi khuẩn bạch hầu, trong đó 65% là có gen độc tố [134]. Tại các nước không có bệnh lưu hành người mang mầm bệnh bạch hầu rất thấp, ngoại trừ ở nhóm người miễn dịch kém [61].

Nhóm nguy cơ mắc bệnh bạch hầu

Bất kì ai chưa có miễn dịch đặc hiệu với bạch hầu đều có nguy cơ mắc bệnh. Trẻ sinh từ mẹ có miễn dịch với bạch hầu (miễn dịch mắc phải hoặc qua tiêm chủng) sẽ nhận được miễn dịch từ mẹ truyền, cho giúp bảo vệ trẻ trong những tháng đầu đời, tuy nhiên miễn dịch này thường mất trước khi trẻ 6 tháng tuổi. Người khỏi bệnh bạch hầu hoặc người nhiễm vi khuẩn bạch hầu không có triệu chứng thường có miễn dịch lâu dài hoặc suốt đời, nhưng điều này không xảy ra với tất cả mọi người. Tiêm vắc xin phòng bệnh bạch hầu có thể tạo được miễn dịch lâu dài, nhưng mức kháng thể kháng độc tố bạch hầu sẽ suy giảm theo thời gian và có thể không đạt được mức bảo vệ suốt đời [85].

Nguy cơ mắc bạch hầu theo nhóm tuổi

Bạch hầu thường gặp ở nhóm trẻ dưới 15 tuổi chưa được tiêm chủng hoặc có tiền sử tiêm chủng không rõ ràng [85], đặc biệt là nhóm trẻ dưới 5 tuổi. Tuy nhiên, nhóm tuổi mắc bệnh bạch hầu đã có sự thay đổi giữa thời kỳ trước và sau khi vắc xin phòng bệnh bạch hầu được sử dụng rộng rãi.

Thời kỳ trước khi vắc xin phòng bệnh bạch hầu được phổ biến, hầu hết ca bệnh được ghi nhận ở trẻ em, với hơn 40% số trường hợp mắc bệnh là trẻ dưới 5 tuổi và khoảng 70% là trẻ dưới 15 tuổi [79]. Mô hình phân bố theo nhóm tuổi của bệnh bạch hầu như mô tả trên đã được báo cáo ở nhiều quốc gia, bao gồm Mỹ giai đoạn 1908-1934 [70], Anh và xứ Wales trong những năm 1936-1937 [120]. Mặc dù một số nước báo cáo có sự chuyển dịch cơ cấu tuổi trong nhóm bệnh nhân mắc bệnh bạch hầu theo xu hướng gia tăng số ca mắc bệnh ở nhóm tuổi lớn trong những năm về sau, nhưng nhóm dưới 15 tuổi vẫn chiếm ưu thế. Nghiên cứu được thực hiện tại Phần

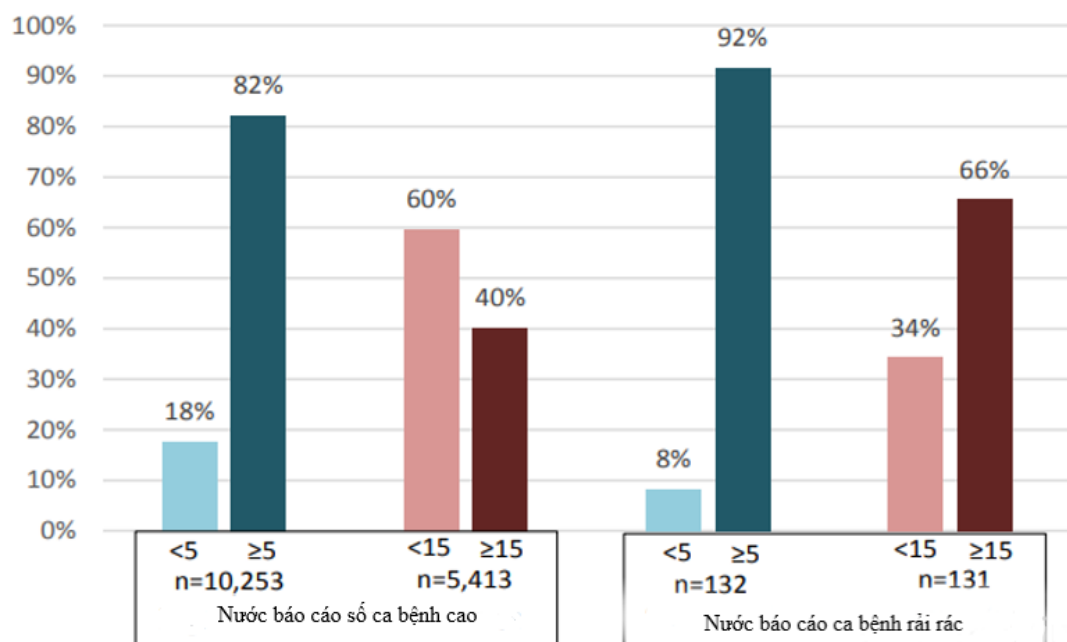
Lan trong giai đoạn 1889-1909 cho thấy 76% trường hợp bạch hầu được ghi nhận là trẻ dưới 5 tuổi, tỷ lệ này giảm xuống chỉ còn 43% trong giai đoạn 1930-1932 mặc dù vắc xin phòng bệnh bạch hầu chưa được triển khai tại đây trong thời gian này [76]. Tại Hà Lan, trong số các trường hợp mắc bạch hầu được ghi nhận, nhóm trên 18 tuổi tăng từ 6% vào năm 1930 lên 37% vào năm 1944 [68]. Sự chuyển dịch mô hình mắc bệnh bạch hầu từ nhóm tuổi nhỏ lên nhóm tuổi trưởng thành cũng rất rõ ràng ở Đức, khi nhóm bệnh nhân trên 15 tuổi có xu hướng tăng dần theo năm trong giai đoạn 1938-1943 [79] (Bảng 1.1).

Bảng 1.1. Tỷ lệ ca bệnh bạch hầu > 15 tuổi trong tổng số ca bệnh được báo cáo tại một số thành phố của Đức, giai đoạn 1938-1943 [79]

Năm	Frankfurt men	Berlin	Potsdam	Wihelmshaven
1938	6,0	—	—	26,7
1939	—	18,3	3,0	—
1940	2,0	20,8	34,0	—
1941	—	25,0	31,0	48,8
1942	30,0	31,6	39,0	59,9
1943	—	54,0	61,0	—

Thời kì vắc xin bạch hầu được sử dụng phổ biến, tại các nước có bệnh bạch hầu lưu hành, sự biến đổi về mô hình tuổi mắc bệnh được mô tả gồm 2 giai đoạn. Trong giai đoạn đầu, các ca bệnh được ghi nhận nhiều ở nhóm trẻ trên 5 tuổi, điều này là khác với thời kỳ trước khi vắc xin được sử dụng phổ biến khi ca bệnh chủ yếu được ghi nhận ở nhóm trẻ dưới 5 tuổi. Số ca bệnh bạch hầu thuộc nhóm 5-15 tuổi tại Jordan những năm 1977-1978 là 52%, tại Sudan tỷ lệ này là 50% vào năm 1978 và Yemen là 31%

trong những năm 1981-1982 [89, 92, 104]. Trong giai đoạn thứ hai, các ca bệnh chủ yếu tập trung ở nhóm thanh thiếu niên từ 15 tuổi trở lên và người trưởng thành. Tại Trung Quốc, dịch bạch hầu những năm 1988-1989 ghi nhận 70% ca bệnh ở nhóm trên 20 tuổi [152]. Tại Jordan, ca bệnh bạch hầu thuộc nhóm trên 15 tuổi đã tăng từ 4% những năm 1977-1978 lên 48% trong những năm 1982-1983 [94]. Tổng hợp dịch tễ bệnh bạch hầu trên thế giới giai đoạn 2000-2016 cho thấy 42% ca bệnh thuộc nhóm từ 15 tuổi trở lên, tuy nhiên có sự khác nhau giữa nhóm nước báo cáo ca bệnh cao và nhóm nước báo cáo ca bệnh rải rác [65]. Tại nhóm nước báo cáo ca bệnh cao, 40% ca bệnh thuộc nhóm từ 15 tuổi trở lên, kết quả này tương tự như giai đoạn đầu của thời kỳ vắc xin được sử dụng phổ biến. Trong khi đó tại nhóm nước báo cáo ca bệnh rải rác, 66% ca bệnh thuộc nhóm từ 15 tuổi trở lên, tương tự như kết quả được báo cáo trong giai đoạn thứ 2 của thời kỳ vắc xin được sử dụng phổ biến (Hình 1.3).



Hình 1.3. Phân bố ca bệnh bạch hầu theo nhóm tuổi tại nhóm nước báo cáo nhiều ca bệnh và nhóm nước báo cáo ca bệnh rải rác [65]

Ở những khu vực bệnh bạch hầu được kiểm soát tốt thông qua tiêm chủng, khả năng miễn dịch được cho là sẽ suy yếu vào cuối thời thơ ấu hoặc thanh thiếu niên tùy thuộc vào lịch tiêm chủng [106]. Theo báo cáo của WHO, tại hầu hết các nước có tỷ lệ tiêm chủng 3 mũi vắc xin phòng bệnh bạch hầu đạt trên 90%, có trên 50% ca bệnh bạch hầu ghi nhận được trong giai đoạn 2000 – 2017 thuộc nhóm từ 15 tuổi trở lên [64].

Nhóm nguy cơ cao khác

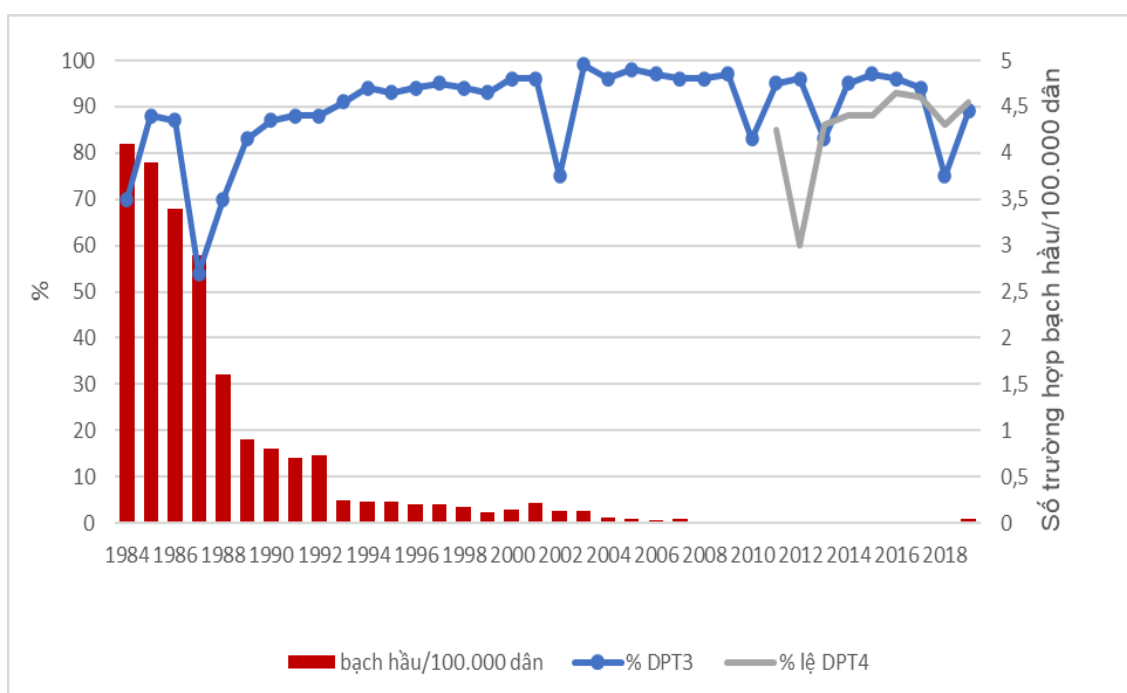
Các nhóm dân cư khó tiếp cận hoặc cộng đồng dân cư có điều kiện kinh tế khó khăn, sống trong môi trường đông đúc, tiềm ẩn nguy cơ cao bùng phát dịch bạch hầu. Trong vụ dịch bạch hầu giai đoạn 1984-1986 tại Thụy Điển, các ca bệnh chủ yếu là người nghiện ma túy và nghiện rượu [59, 118]. Tình hình tương tự cũng được thấy trong vụ dịch bạch hầu tại Mỹ vào đầu những năm 1970, khi phần lớn người mắc bệnh thuộc nhóm người nghèo nghiện rượu [113].

Chiến tranh và xã hội không ổn định là điều kiện thuận lợi cho bùng phát dịch bệnh bạch hầu. Nghiên cứu tại Yemen chỉ ra rằng trong vụ dịch bạch hầu diễn ra từ tháng 10/2017 đến tháng 10/2018, nguy cơ bùng phát dịch bạch hầu tại những huyện đang diễn ra xung đột cao gấp 11 lần so với huyện không diễn ra xung đột [74]. Một cuộc di dân lớn với 625.000 người từ Malaysia sang Bangladesh do chiến sự tại Malaysia trong thời gian từ tháng 8 đến tháng 12 năm 2017 đã dẫn đến bùng phát dịch bạch hầu tại khu trại tị nạn và khu vực lân cận. Trong vụ dịch này đã có 2.624 ca bệnh bạch hầu được báo cáo [78].

b. Tình hình bệnh bạch hầu tại Việt Nam

Việc đưa vắc xin phòng bệnh bạch hầu vào triển khai ngay từ khi bắt đầu Chương trình TCMR và duy trì tỷ lệ tiêm chủng cao trong nhiều năm

đã giúp Việt Nam giảm mạnh số ca mắc bệnh từ 3.487 trường hợp vào năm 1983 [18] xuống 6-12 trường hợp trong giai đoạn 2009-2013 [27]. Giai đoạn 2009-2013, Việt Nam chỉ ghi nhận các ca bệnh tản phát, không có vụ dịch nào xảy ra. Tuy nhiên, từ năm 2017 đã xuất hiện các ổ dịch bạch hầu với quy mô nhỏ và vừa. Đặc biệt, trong năm 2020 đã ghi nhận 237 trường hợp bạch hầu, trong đó riêng khu vực Tây Nguyên ghi nhận 180 ca bệnh [31]. Tỷ lệ tử vong dao động trong khoảng 0-30,8% trong 10 năm trở lại đây.



Hình 1.4. Tỷ lệ tiêm chủng vắc xin phòng bệnh bạch hầu và số ca bệnh bạch hầu tại Việt Nam từ năm 1984-2018 [147]

Tuổi mắc bệnh bạch hầu tại Việt Nam có xu hướng tăng. Trước đây, hầu hết các ca bệnh bạch hầu là trẻ nhỏ dưới 5 tuổi, đặc biệt là trẻ dưới 1 tuổi. Tuy nhiên, trong giai đoạn 2011-2020, các ca bệnh bạch hầu được báo cáo chủ yếu ở nhóm trên 5 tuổi, các trường hợp bạch hầu dưới 1 tuổi hầu như không được ghi nhận, ngoại trừ năm 2020 ghi nhận 2 trường hợp (Bảng 1.2).

Bảng 1.2. Phân bố trường hợp bệnh bạch hầu theo nhóm tuổi tại Việt Nam giai đoạn 2011-2020 [22-31]

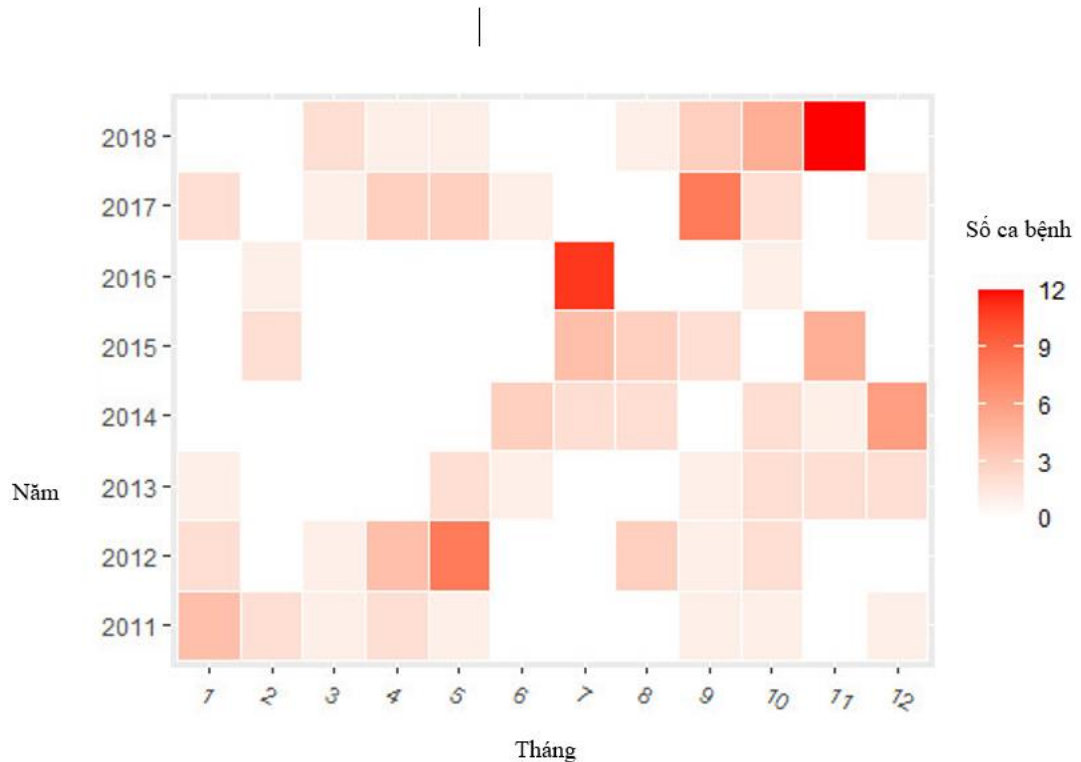
Năm	Số ca bạch hầu	<1 tuổi (%)	1-4 tuổi (%)	5-9 tuổi (%)	10-14 tuổi (%)	≥ 15 tuổi (%)
2011	13	0	38,0	31,0	31,0	0
2012	12	0	56,0	0	44,0	0
2013	11	0	10,0	30,0	10,0	20,0
2014	16	0	20,0	20,0	50,0	10,0
2015	15	0	7,0	13,0	47,0	33,0
2016	13	0	7,7	7,7	15,4	69,2
2017	21	0	4,8	28,6	42,9	23,8
2018	13	0	16,7	33,3	16,7	33,3
2019	53	0	11,0	21,0	43,0	25,0
2020	237	2,9	8,8	20,5	24,9	42,9

Theo số liệu từ Chương trình TCMR quốc gia, trong giai đoạn 2011-2020 khu vực miền Bắc hầu như không ghi nhận ca bệnh bạch hầu (ngoại trừ năm 2014 ghi nhận 1 ca), trong khi các khu vực khác, đặc biệt là khu vực Tây Nguyên có nhiều năm ghi nhận ca bệnh (Bảng 1.3).

Bảng 1.3. Phân bố ca bệnh bạch hầu theo các khu vực tại Việt Nam, giai đoạn 2011-2020 [22-31]

Năm	Miền Bắc	Miền trung	Tây Nguyên	Miền Nam	Tổng
2011	0	13	0	0	13
2012	0	1	11	0	12
2013	0	4	7	0	11
2014	1	0	5	10	16
2015	0	0	0	0	0
2016	0	0	12	1	13
2017	0	0	21	0	21
2018	0	2	9	2	13
2019	0	36	15	2	53
2020	0	51	180	6	237

Các ca bệnh bạch hầu xuất hiện ở tất cả các tháng trong năm tại Việt Nam, tuy nhiên, số ca bệnh thường cao hơn vào các tháng 9 và 10 hàng năm (Hình 1.5).



Hình 1.5. Phân bố ca bệnh bạch hầu tại Việt Nam theo tháng, giai đoạn 2011-2018 [12-17, 19, 20]

1.1.2 Cơ chế miễn dịch với bệnh bạch hầu

1.1.2.1 Cơ chế miễn dịch

Ngoại độc tố bạch hầu là yếu tố chính gây ra các bệnh cảnh lâm sàng đe dọa đến tính mạng của bệnh nhân mắc bệnh bạch hầu. Miễn dịch chống lại bệnh bạch hầu nặng thể toàn thân hoặc tại chỗ chủ yếu phụ thuộc vào kháng thể kháng độc tố bạch hầu (DAT), có bản chất là Immunoglobulin G, được gọi là antitoxin. Kháng thể IgG DAT được tạo ra do cơ thể sinh miễn dịch kháng lại độc tố bạch hầu, do sản sinh trong quá trình gây bệnh ở

người mắc bệnh bạch hầu, người mang mầm bệnh và người được tiêm chủng vắc xin chứa độc tố bạch hầu. Kháng thể IgG DAT được phân phối khắp cơ thể và có thể dễ dàng đi qua nhau thai, do đó trẻ sinh từ mẹ có IgG DAT sẽ được bảo vệ khỏi mắc bệnh bạch hầu trong những tháng đầu đời [145].

Các cơ chế miễn dịch khác chống lại bệnh bạch hầu được biết đến bao gồm: miễn dịch qua trung gian tế bào chống lại độc tố bạch hầu, được cho là có thể liên quan nhiều đến việc duy trì trí nhớ miễn dịch. Kháng thể đặc hiệu chống lại kháng nguyên K có trên vách tế bào vi khuẩn bạch hầu được biết đến với vai trò bảo vệ cho người mang vi khuẩn bạch hầu và người mắc bệnh bạch hầu nhẹ với các nhiễm trùng tái phát [135]. Đôi khi, miễn dịch đối với bạch hầu sau khi khỏi bệnh không đủ khả năng bảo vệ cơ thể chống lại bệnh trong những lần nhiễm sau [144].

Trên mức độ cá thể, các nghiên cứu chỉ ra rằng có sự tương quan giữa nồng độ kháng thể IgG DAT với khả năng bảo vệ lâm sàng. WHO đã đưa ra phân mức khả năng bảo vệ lâm sàng với bệnh bạch hầu dựa trên nồng độ kháng thể IgG DAT, như sau [150]:

- Nồng độ kháng thể IgG DAT $\geq 1,0$ IU/ml được coi là bảo vệ lâu dài.
- Nồng độ kháng thể IgG DAT 0,1-0,9 IU/ml được coi là bảo vệ hoàn toàn.
- Nồng độ kháng thể IgG DAT 0,01-0,09 IU/mL được coi là có miễn dịch một phần.
- Nồng độ kháng thể IgG DAT $< 0,01$ IU/mL được coi là không có khả năng bảo vệ chống lại bệnh bạch hầu.

Trên mức độ cộng đồng, để tránh khỏi sự tấn công của dịch bạch hầu, cần ít nhất 90% trẻ em đạt mức nồng độ kháng thể IgG DAT $\geq 0,01$ IU/mL và tỷ lệ này ở người lớn cần đạt ít nhất 75% [164].

Xác định nồng độ kháng thể IgG DAT là cần thiết để xác định đặc điểm tình trạng miễn dịch và theo dõi khả năng miễn dịch lâu dài của quần thể; đánh giá khả năng sinh miễn dịch của vắc xin phòng bệnh bạch hầu trong các thử nghiệm lâm sàng và cung cấp thông tin lâm sàng quan trọng về quá trình nhiễm trùng của bệnh nhân mắc bệnh bạch hầu. Dữ liệu thu được từ các nghiên cứu huyết thanh học đóng vai trò là chỉ dẫn quan trọng trong việc lựa chọn chiến lược tiêm chủng tại địa phương.

1.1.2.2. Kỹ thuật huyết thanh học xác định kháng thể IgG kháng độc tố bạch hầu

a. Thử nghiệm Schick

Thử nghiệm Schick là một trong những phương pháp đầu tiên để đánh giá khả năng miễn dịch chống lại bệnh bạch hầu ở người, dựa trên khả năng có thể gây phản ứng viêm khi được tiêm một lượng nhỏ độc tố bạch hầu vào trong da. Phản ứng Schick dương tính, đặc trưng bởi tình trạng viêm xuất hiện 24 đến 36 giờ sau khi tiêm vắc xin có thành phần giải độc tố bạch hầu, điều này cho phép khẳng định người đó không có kháng thể kháng độc tố bạch hầu. Ngược lại, kết quả âm tính (không có phản ứng viêm) cho thấy sự hiện diện của kháng thể kháng độc tố bạch hầu. Ngoài ra, cần phải thực hiện thử nghiệm đối chứng với độc tố bất hoạt để loại trừ các phản ứng dị ứng với độc tố. Mặc dù, kết quả xét nghiệm Schick thường tương quan tốt với nồng độ kháng thể kháng độc tố trong huyết thanh, tuy nhiên xét nghiệm này không còn được sử dụng trong y tế do các yêu cầu về an toàn. Xét nghiệm này gây đau cho người được làm xét nghiệm (khi kết quả dương tính), tốn thời gian (cần thăm khám hai lần) và có phản ứng giả âm tính.

b. Thử nghiệm trung hòa trên động vật

Thử nghiệm trung hòa in vivo trên động vật chủ yếu được sử dụng trước đây có nguyên tắc thực hiện giống như thử nghiệm Schick nhưng

được thực hiện trên da của thỏ hoặc chuột lang. Các độ pha loãng khác nhau của huyết thanh được trộn với một lượng cố định độc tố bạch hầu để tiêm vào da của động vật thí nghiệm. Nồng độ kháng độc tố được ước tính dựa trên mức độ phản ứng viêm. Kết quả của thử nghiệm có thể khác nhau tùy thuộc vào tính phù hợp của kháng thể được thử nghiệm, nồng độ độc tố được sử dụng trong chuẩn độ và động vật thí nghiệm. Thử nghiệm này đã được công nhận là chính xác và có độ nhạy cao, có thể phát hiện mức độ kháng độc tố thấp đến 0,001 IU/mL. Tuy nhiên, thử nghiệm này yêu cầu số lượng lớn động vật, khối lượng tương đối lớn huyết thanh, các phương tiện chuyên dụng và nhân viên được đào tạo để làm việc với động vật thí nghiệm. Do đó, thử nghiệm này rất tốn chi phí và thời gian, không thuận tiện cho việc sử dụng thực tế trong chẩn đoán huyết thanh học hoặc giám sát dịch tễ học.

c. Thử nghiệm trung hòa trên nuôi cấy vi tế bào

Thử nghiệm trung hòa trên nuôi cấy vi tế bào dựa trên quan sát sự tồn tại của tế bào động vật có vú trong môi trường nuôi cấy bị ức chế bởi độc tố bạch hầu. Một hỗn hợp dung dịch pha loãng của huyết thanh thử nghiệm được trộn với độc tố thử nghiệm trong các đĩa nuôi cấy mô tế bào. Sau đó, tế bào Vero (biểu mô thận khỉ xanh) hoặc HeLa (huyền phù tế bào trong môi trường nuôi cấy đặc biệt) được cho thêm vào. Sau khi ủ 3-4 ngày, kết quả được đọc thông qua sự thay đổi màu sắc của thuốc thử trong giếng đĩa cấy. Khi mẫu máu có chứa kháng thể kháng độc tố, các tế bào tiếp tục phát triển và màu của môi trường chuyển từ đỏ sang vàng. Thử nghiệm trung hòa in vitro trong nuôi cấy vi tế bào có độ nhạy cao (mức kháng thể tối thiểu có thể phát hiện là 0,005 IU/mL), có thể tái sử dụng và cần lượng huyết thanh tối thiểu. Do đó, xét nghiệm trung hòa độc tố bằng nuôi cấy tế bào Vero được WHO và Dược điển Châu Âu khuyến cáo là

phương pháp thay thế đối với thử nghiệm trên chuột lang để kiểm tra hiệu lực của vắc xin. Hạn chế của phương pháp này là độ phức tạp, tốn thời gian, đội ngũ nhân viên lành nghề và các yêu cầu thiết bị phòng thí nghiệm đặc biệt.

d Xét nghiệm ngưng kết hồng cầu

Xét nghiệm ngưng kết hồng cầu (Haemagglutination: HA) dựa trên nguyên lý các tế bào hồng cầu của cừu, gà tây, ngựa hoặc người (được ổn định về mặt hóa học và được phủ bằng độc tố bạch hầu) bị ngưng kết bởi kháng thể bạch hầu. Xét nghiệm HA không tốn kém và có thể được thực hiện trong phòng xét nghiệm được trang bị hạn chế. Ưu điểm của xét nghiệm HA là nhạy và thực hiện nhanh (kết quả có trong một giờ). Phương pháp HA có thể không đủ nhạy hoặc chính xác để phát hiện mức kháng thể thấp trong mẫu. Kết quả của xét nghiệm HA đối với bệnh bạch hầu có thể bị sai lệch bởi các chất ngưng kết không đặc hiệu trong huyết thanh chống lại các kháng nguyên trên bề mặt hồng cầu, đòi hỏi phải sử dụng các tế bào hồng cầu kiểm soát không có độc tố. Tuy có thể giảm thiểu các ảnh hưởng này bằng một số phương pháp, nhìn chung có sự tương quan tương đối kém của phương pháp này với các xét nghiệm trung hòa độc tố (phương pháp tham chiếu tiêu chuẩn).

e. Xét nghiệm ELISA

Xét nghiệm hấp thụ miễn dịch liên kết với enzym (Enzyme-linked immunosorbent assay: ELISA) sử dụng kháng nguyên gắn vào các ống polystyrene. Khi mức kháng thể trên 0,1 IU/mL, kết quả xét nghiệm ELISA tương quan tốt với kết quả của thử nghiệm trung hòa *in vivo* ở chuột lang và kết quả của thử nghiệm trung hòa trong nuôi cấy mô. Khi mức kháng thể thấp, kết quả của xét nghiệm ELISA tương quan kém với kết quả của xét

nghiệm trung hòa. Ưu điểm chính của xét nghiệm ELISA là độ tin cậy và độ tự động hóa trong các hệ thống máy móc cao, do đó giảm bớt sự lệ thuộc vào kỹ năng của nhân viên. Do đó, phương pháp ELISA phù hợp để thay thế cho các phương pháp đã đề cập ở trên trong các nghiên cứu giám sát huyết thanh học.

Dựa trên nguyên lý của phản ứng ELISA, một số kỹ thuật được phát triển gần đây cho mỗi tương quan tốt hơn với thử nghiệm ELISA như kháng nguyên kép ELISA (DAE), xét nghiệm miễn dịch huỳnh quang lanthanide tăng cường phân ly (DELFIA), xét nghiệm ức chế liên kết độc tố (ToBI) và xét nghiệm hạt đa kênh (Multiplex bead assays - MBA) có độ chính xác hơn ELISA tiêu chuẩn và có thể được sử dụng để đo chính xác mức độ bảo vệ huyết thanh ở mức thấp (0,01–0,1 IU/ml).

f. Xét nghiệm hạt đa kênh (Multiplex bead assays - MBA)

MBA là kỹ thuật xét nghiệm sinh học phân tử, sử dụng các hạt huỳnh quang (bead) để đo lường đồng thời nhiều protein (biomarker) trong một mẫu. Các hạt bead được phủ bằng các kháng thể đặc hiệu cho từng protein cần đo. Các protein trong mẫu bệnh phẩm sẽ liên kết với các kháng thể tương ứng trên bead. Bead được phân tích bằng máy đọc huỳnh quang để xác định lượng protein liên kết với từng bead. Phương pháp này cho phép đưa tới 100 kháng nguyên riêng biệt vào một giếng xét nghiệm duy nhất để xác định và định lượng kháng thể liên kết, giúp tiết kiệm nguồn lực và xác định được nồng độ kháng thể ngay cả ở mức thấp, với độ nhạy và độ đặc hiệu cao. Một điểm quan trọng là kỹ thuật này chỉ cần một thể tích nhỏ huyết thanh (1 μ l trở xuống) và có thể được tiến hành với các mẫu máu khô (DBS), do đó tạo điều kiện thuận lợi cho việc thu thập và vận chuyển mẫu từ thực địa đến phòng thí nghiệm tham chiếu [67].

Xét nghiệm Luminex (tên thương mại của một loại kit MBA) phát triển bởi Trung tâm kiểm soát bệnh tật Hoa Kỳ cho đo lường kháng thể IgG DAT có độ tương quan so với kỹ thuật trung hòa trên nuôi cấy tế bào là 0,88, độ nhạy 95,5% và độ đặc hiệu là 83% [124].

1.1.3. Phòng chống bệnh bạch hầu

Phòng chống bệnh bạch hầu bao gồm các biện pháp phòng bệnh không đặc hiệu và phòng bệnh đặc hiệu.

1.1.3.1. Biện pháp không đặc hiệu phòng bệnh bạch hầu

Giữ gìn vệ sinh cá nhân, mũi, họng hàng ngày, thường xuyên rửa tay xà phòng và thực hiện vệ sinh ăn, uống. Vệ sinh nhà ở, nhà trẻ, trường học thông thoáng, sạch sẽ có đủ ánh sáng. Khi có nghi ngờ mắc bệnh cần báo ngay cho cơ sở y tế (CSYT) để cách ly, điều trị kịp thời. Người trong ổ dịch cần tuân thủ nghiêm túc uống kháng sinh và tiêm vắc xin dự phòng theo hướng dẫn của NVYT [85].

1.1.3.2. Biện pháp đặc hiệu phòng bệnh bạch hầu

Tiêm vắc xin phòng bệnh bạch hầu đầy đủ, đúng lịch được coi là phương pháp phòng bệnh bạch hầu hiệu quả nhất.

a. Vắc xin phòng bệnh bạch hầu

Bản chất và các loại vắc xin phòng bệnh bạch hầu

Bản chất của vắc xin phòng bệnh bạch hầu là vắc xin chứa giải độc tố bạch hầu. Một chủng vi khuẩn bạch hầu có khả năng sinh độc tố được nuôi cấy trong môi trường lỏng có lợi cho sản xuất độc tố. Độc tố sau đó sẽ được tách chiết bằng cách ly tâm và lọc sau khi khử trùng. Độc tố sau đó được ủ với formalin để làm mất khả năng gây độc (giải độc tố). Sản phẩm sau đó sẽ tiếp tục được tinh chế và cô đặc đến một lượng cần thiết sau đó

được hấp thu vào muối nhôm, thường là nhôm hydroxit hoặc nhôm photphat để tăng khả năng sinh miễn dịch.

Theo khuyến cáo của WHO, các vắc xin phòng bệnh bạch hầu cho trẻ từ 6 tuổi trở xuống nên có hàm lượng giải độc tố bạch hầu không dưới 30 IU/mũi (D). Trong khi đó, WHO khuyến cáo sử dụng vắc xin có thành phần giải độc tố bạch hầu với liều lượng thấp hơn (giả độc tố bạch hầu giảm liều (d)) để tiêm cho trẻ từ 7 tuổi trở lên và người lớn, điều này sẽ giúp giảm thiểu khả năng gây phản ứng tại chỗ khi sử dụng nhưng vẫn đủ để tạo kháng thể ở trẻ lớn và người lớn [111].

Hiện nay tất cả các vắc xin phòng bệnh bạch hầu đều được sản xuất dưới dạng vắc xin đa giá (vắc xin phòng bệnh bạch hầu kết hợp với vắc xin phòng bệnh khác). Đối với trẻ nhỏ, vắc xin giải độc tố bạch hầu (D) kết hợp với giải độc tố uốn ván (T) tạo thành vắc xin phòng bệnh bạch hầu-uốn ván (DT) hoặc kết hợp với giải độc tố uốn ván và kháng nguyên ho gà tạo thành vắc xin phòng bệnh bạch hầu-ho gà-uốn ván (DPT). Thành phần ho gà có thể là toàn bộ tế bào (wP) hoặc là một hoặc nhiều kháng nguyên ho gà tinh chế (ho gà vô bào (aP)) để tạo thành vắc xin có thành phần DTwP và DTaP. Vắc xin DTwP hoặc DTaP cũng có thể được kết hợp với kháng nguyên khác, chẳng hạn như kháng nguyên bề mặt của vi rút viêm gan B (HBsAg), *Haemophilus influenzae* týp B (Hib) liên hợp hay vi rút bại liệt bất hoạt (IPV) để tạo thành vắc xin 5 hoặc 6 thành phần. Vắc xin phối hợp Td có hàm lượng giải độc tố bạch hầu thấp (d) < 2 Lf/mũi phối hợp với vắc xin ho gà vô bào (aP) hoặc vắc xin IPV đã được cấp phép sử dụng cho nhóm trẻ từ 3-4 hoặc 5 tuổi và nhóm trẻ thanh thiếu niên và người lớn.

Vắc xin hai thành phần uốn ván-bạch hầu giảm liều Td (có hàm lượng giải độc tố bạch hầu 2-5 IU/mL) hiện chỉ được cấp phép để tiêm

chủng cho người từ 7 tuổi trở lên. Tuy nhiên, vắc xin này lại phù hợp để sử dụng tiêm mũi bổ sung cho nhóm trẻ 4-7 tuổi tại các nước có thu nhập thấp và trung bình. Chính vì vậy WHO đã tổ chức hội nghị tham vấn các chuyên gia về sử dụng vắc xin Td cho nhóm trẻ 4-7 tuổi. Kết luận của hội nghị này là sử dụng vắc-xin Td để tiêm cho trẻ 4-7 tuổi như mũi thứ 4 trong lịch tiêm 6 mũi sẽ cung cấp sự bảo vệ đầy đủ chống lại bệnh bạch hầu và khuyến nghị các bước để mở rộng nhóm tuổi sử dụng vắc xin này [72].

Tính an toàn của vắc xin phòng bệnh bạch hầu

a. Phản ứng thường gặp sau tiêm vắc xin có thành phần bạch hầu.

Không có sẵn thông tin về PUST vắc xin phòng bệnh bạch hầu dạng đơn giá, vì vắc xin này chỉ được sản xuất dưới dạng vắc xin phối hợp. Các PUST được ghi nhận sau tiêm vắc xin có thành phần giải độc tố bạch hầu thường bao gồm các phản ứng tại chỗ tiêm như đau, tấy đỏ hoặc sưng và phản ứng toàn thân như sốt, đau đầu, mệt mỏi, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng. Một số nghiên cứu đã chứng minh rằng vắc xin có thành phần DT khi được phối hợp với thành phần ho gà, các phản ứng tại chỗ được cho là do thành phần ho gà gây ra. Tần suất PUST ở những lần tiêm sau cao hơn so với những lần tiêm chủng trước đó khi sử dụng cùng một loại vắc xin có thành phần giải độc tố bạch hầu. Vắc xin chứa thành phần giải độc tố bạch hầu giảm liều (d) được cho là ít phản ứng hơn so với vắc xin chứa hàm lượng giải độc tố bạch hầu đủ liều (D) khi sử dụng cho cùng một đối tượng [128]. Phản ứng hiếm gặp phản vệ và hội chứng GuillainBarré đã được báo cáo sau tiêm vắc xin bạch hầu, tuy nhiên chưa có bằng chứng rõ ràng về mối quan hệ nhân quả giữa các phản ứng này với thành phần bạch hầu [128].

Báo cáo phản ứng xuất hiện trong vòng 7 ngày sau tiêm vắc xin phòng bệnh bạch hầu, sử dụng loại vắc xin hai thành phần uốn ván-bạch hầu giảm liều (Td) ở nhóm trẻ 4-7 tuổi tại Đức cho thấy, 98% phản ứng tại chỗ xuất hiện trong vòng 2 ngày sau tiêm chủng và 82% khỏi sau 3 ngày; 77% phản ứng toàn thân xảy ra trong vòng 2 ngày sau tiêm và khỏi trong vòng 6 ngày [129]. Phản ứng tại chỗ được ghi nhận gồm sưng (26,2-34,5%), chai cứng (28%), đau (24,8-52%), đỏ (15-26,8%). Phản ứng toàn thân gồm sốt (7,7-32,2%), đau đầu (7,3%), nôn (2,7%). Hầu hết các phản ứng được ghi nhận là phản ứng ở mức độ nhẹ, phản ứng mức độ vừa được ghi nhận gồm sưng >5 cm (2,6-13,8%) và đau độ (11,3%) [63, 108, 129].

b. Tiêm chủng vắc xin phòng bệnh bạch hầu

Khuyến cáo của WHO về tiêm chủng vắc xin phòng bệnh bạch hầu

Khuyến nghị mới nhất về lịch tiêm chủng vắc xin phòng bệnh bạch hầu trong Chương trình TCMR được WHO công bố vào năm 2017, dựa trên bằng chứng về sự biến đổi nhóm tuổi mắc bệnh và tồn lưu kháng thể IgG DAT, trong bối cảnh vắc xin phòng bệnh bạch hầu đã được sử dụng rộng rãi trong thời gian dài. Theo khuyến nghị này, lịch tiêm vắc xin phòng bệnh bạch hầu bao gồm 6 mũi, trong đó 3 mũi cơ bản hoàn thành trước 6 tháng tuổi, mũi thứ nhất có thể bắt đầu sớm nhất từ 6 tuần tuổi với khoảng cách giữa các mũi tối thiểu là 4 tuần; sau đó tiêm 3 mũi bổ sung khi trẻ được 12-23 tháng tuổi, 4-7 tuổi và 9-15 tuổi với khoảng cách giữa các mũi bổ sung ít nhất 4 năm; sử dụng loại vắc xin phòng bệnh bạch hầu phù hợp với từng lứa tuổi. Mỗi quốc gia có thể điều chỉnh lịch tiêm chủng trong giới hạn độ tuổi khuyến cáo để phù hợp với đặc điểm dịch tễ bệnh, lịch tiêm chủng hiện đang áp dụng và các biện pháp can thiệp sức khỏe khác đang được triển khai [148].

Triển khai tiêm vắc xin phòng bệnh bạch hầu trong Chương trình TCMR tại Việt Nam

Chương trình TCMR tại Việt Nam, bắt đầu triển khai từ năm 1981, vắc xin phòng bệnh bạch hầu là 1 trong 6 loại vắc xin đầu tiên được đưa vào sử dụng. Trong giai đoạn đầu, vắc xin phòng bệnh bạch hầu được sử dụng là vắc xin DPT phòng 3 bệnh gồm bạch hầu-ho gà-uốn ván với lịch tiêm 3 mũi tại các thời điểm 2 tháng, 3 tháng và 4 tháng tuổi. Từ năm 2010, vắc xin DPT được thay thế bằng vắc xin phối hợp DPT-VGB-Hib phòng 5 bệnh gồm bạch hầu-ho gà-uốn ván-viêm gan B-Haemophilus influenzae týp B. Bắt đầu từ giữa năm 2011, ngoài 3 liều vắc xin phòng bệnh bạch hầu theo lịch trên, Việt Nam triển khai tiêm liều bổ sung lần 1 vắc xin phòng bệnh bạch hầu cho nhóm trẻ 18 đến 24 tháng tuổi, sử dụng vắc xin DPT [21].

Tỷ lệ tiêm 3 mũi cơ bản vắc xin phòng bệnh bạch hầu cho trẻ dưới 1 tuổi trên phạm vi toàn quốc tại Việt Nam trong nhiều năm luôn được duy trì ở mức cao trên 90% (ngoại trừ các năm 2013, 2018 tỷ lệ tiêm 3 mũi sụt giảm, do ảnh hưởng nghiêm trọng của PUST [147]). Tỷ lệ bao phủ vắc xin phòng bệnh bạch hầu bổ sung lần 1 ở nhóm trẻ 18-24 tháng tuổi không ngừng tăng hàng năm và duy trì ở mức 90% (Hình 1.4). Với tỷ lệ tiêm chủng vắc xin phòng bệnh bạch hầu cao, được duy trì trong nhiều năm, số ca mắc bạch hầu tại Việt Nam đã giảm mạnh qua từng năm [21].

Tuy nhiên trước các vụ dịch bạch hầu xảy ra ở các nhóm tuổi lớn tại khu vực miền Nam và Tây Nguyên trong những năm gần đây, để chủ động phòng chống bệnh bạch hầu, năm 2019, BHYT lần đầu tiên phê duyệt kế hoạch tiêm mũi bổ sung lần 2 vắc xin phòng bệnh bạch hầu cho nhóm trẻ 7 tuổi theo lịch tiêm khuyến cáo của WHO, tại 30 tỉnh nguy cơ mắc bệnh bạch hầu cao [8], sử dụng vắc xin uốn ván bạch hầu giảm liều (Td) do Việt Nam sản xuất. Năm 2020, BHYT mở rộng phạm vi tiêm vắc xin Td ra 35

tỉnh và có kế hoạch triển khai toàn quốc trong thời gian tiếp theo [10]. Tiêm chủng vắc xin Td cho trẻ 7 tuổi được tổ chức dưới hình thức tiêm chủng chiến dịch, tại các ĐTC cố định (trạm y tế) và các ĐTC lưu động (trường học). Ngay trong năm đầu tiên triển khai, tỷ lệ tiêm chủng vắc xin Td cho trẻ 7 tuổi đã đạt 94% [30].

Trước đây, vắc xin Td đã được sử dụng trong các chiến dịch tiêm chủng chống dịch bạch hầu trên quy mô huyện tại một số tỉnh Miền Nam, Tây Nguyên. Tuy nhiên, việc triển khai tiêm vắc xin Td cho trẻ 7 tuổi trên quy mô rộng như kế hoạch của BHYT nhằm chủ động phòng chống bệnh bạch hầu ở nhóm tuổi lớn [10] là bước tiến mới trong hoạt động tiêm chủng. Khác với hoạt động tiêm chủng thường xuyên (TCTX), đối tượng tiêm chủng trong hoạt động này là nhóm trẻ lớn (trẻ 7 tuổi), vắc xin Td cũng là loại vắc xin không được NVYT sử dụng thường xuyên và hình thức tiêm chủng chiến dịch cũng tiềm ẩn những rủi ro về an toàn tiêm chủng [110]. Do đó, tìm hiểu thực trạng thực hành tiêm chủng an toàn của NVYT và cộng đồng, đặc điểm của các PUST có thể gặp trên đối tượng tiêm chủng đích và đáp ứng kháng thể sau tiêm chủng vắc xin Td là hết sức cần thiết. Những thông tin thu thập được sẽ cung cấp thêm dữ liệu cho BHYT và Chương trình TCMR trong việc xây dựng chiến lược tiêm chủng phòng chống bệnh bạch hầu và thực hiện các điều chỉnh kịp thời để đảm bảo an toàn cho đối tượng tiêm chủng.

1.2. An toàn tiêm chủng

1.2.1. Khái niệm về an toàn tiêm chủng

Mũi tiêm được coi là an toàn khi: an toàn cho người được tiêm chủng, an toàn cho NVYT và an toàn cho cộng đồng [156]. Giám sát PUST giúp chủ động phát hiện những vấn đề bất thường trong thực hành ATTC và chất lượng vắc xin.

Phản ứng sau tiêm: là bất kỳ vấn đề sức khỏe nào xảy ra đối với người được tiêm chủng sau khi sử dụng vắc xin. PUST không nhất thiết có mối quan hệ nhân quả với việc sử dụng vắc xin. PUST được báo cáo có thể thực sự là kết quả của việc sử dụng vắc xin hoặc quá trình tiêm chủng hoặc các sự kiện ngẫu nhiên không phải do vắc xin nhưng có liên quan về thời gian với tiêm chủng. Hiện tại theo hướng dẫn của BHYT Việt Nam, nguyên nhân của PUST được chia thành 3 nhóm [6]:

a. Nhóm PUST có liên quan đến tiêm chủng:

Đây là các trường hợp có đầy đủ thông tin để kết luận nguyên nhân, được chia thành 4 loại gồm:

- PUST liên quan đến đặc tính cố hữu của vắc xin.
- PUST liên quan đến vắc xin không đạt chất lượng.
- PUST liên quan đến thực hành tiêm chủng.
- PUST liên quan tới nỗi lo sợ do bị tiêm chủng.

b. Nhóm PUST chưa xác định gồm:

- Có mối liên quan tạm thời đến tiêm chủng nhưng chưa có đủ bằng chứng để kết luận (có thể do vắc xin mới), phải tiến hành điều tra thêm.
- Không xác định được nguyên nhân.

c. Nhóm PUST không liên quan đến tiêm chủng, do trùng hợp ngẫu nhiên hoặc do nguyên nhân khác.

1.2.2. Các yếu tố ảnh hưởng đến an toàn tiêm chủng và an toàn trong tiêm chủng chiến dịch.

1.2.2.1. Yếu tố ảnh hưởng đến an toàn tiêm chủng

Để đảm bảo ATTC, cần đảm bảo chất lượng của tất cả các khía cạnh, bao gồm: chất lượng vắc xin, bảo quản và sử dụng vắc xin, quản lý vắc xin, loại bỏ kim tiêm an toàn và thiết lập hệ thống giám sát PUST hoạt động tốt

để kịp thời phát hiện sớm, xử trí kịp thời và sửa chữa những sai sót của Chương trình trong quá trình triển khai hoạt động tiêm chủng [161]. WHO đã phát triển hệ thống tài liệu Thực hành tiêm chủng an toàn [156] và Hướng dẫn giám sát PUST [155] dành cho NVYT tham gia hoạt động tiêm chủng. Bên cạnh đó, mỗi quốc gia cũng xây dựng các hướng dẫn riêng về ATTC nhằm hạn chế tối đa các sai sót trong thực hành tiêm chủng của NVYT, đảm bảo an toàn cho người được tiêm chủng.

1.2.2.2. Yếu tố ảnh hưởng đến an toàn trong tiêm chủng chiến dịch

Mục tiêu của chiến dịch tiêm chủng là tiêm chủng cho một số lượng lớn đối tượng trong thời gian ngắn, điều này đặt ra nhiều thách thức về đảm bảo ATTC [84].

Theo WHO [110], 6 yếu tố chính để đảm bảo an toàn trong tiêm chủng chiến dịch gồm:

- Nguồn vắc xin, bơm kim tiêm (BKT) và các vật tư dùng trong tiêm chủng được cung ứng bởi các nguồn cung an toàn, đáng tin cậy.
- Thực hành tốt các quy trình đảm bảo ATTC.
- Các biện pháp đảm bảo quản lý chất thải nhọn an toàn.
- Hệ thống giám sát và quản lý PUST.
- Chiến lược truyền thông nâng cao nhận thức về an toàn cho NVYT và cộng đồng.
- Ngân sách để đảm bảo cho tất cả các hoạt động trong kế hoạch được thực thi.

Một số yếu tố ảnh hưởng đến thực hành của NVYT trong việc tuân thủ các quy trình đảm bảo ATTC là: chịu áp lực tiêm cho nhiều đối tượng trong thời gian ngắn, loại vắc xin dùng trong chiến dịch là loại không

thường được sử dụng điều này dẫn đến nguy cơ sai sót trong thực hành tiêm chủng như: chỉ định tiêm sai đối tượng, tiêm không đúng vị trí, sai liều lượng, không đảm bảo quy trình vô trùng khi tiêm hoặc vắc xin được bảo quản vận chuyển không đúng cách... Độ tuổi của đối tượng tiêm chủng trong các chiến dịch tiêm chủng có thể khác với nhóm tuổi TCTX, dẫn đến có thể xảy ra PUST mà NVYT không lường trước được và gặp khó khăn trong xử trí những phản ứng này-phản ứng cụm do lo sợ là một ví dụ. Chiến dịch tiêm chủng chiến dịch cũng tạo ra lượng lớn BKT đã qua sử dụng cần phải huỷ. Nếu không xây dựng kế hoạch quản lý tốt và xử lý đúng cách, sẽ gây nguy cơ mất an toàn cho cộng đồng và bản thân NVYT.

Ngoài các PUST liên quan đến bản chất của vắc xin và các sai sót trong thực hành tiêm chủng của NVYT, trong các chiến dịch tiêm chủng còn ghi nhận phản ứng cụm do lo sợ. Các triệu chứng thường gặp của phản ứng này gồm chóng mặt, nhức đầu và ngất. Theo mô tả về PUST tại Ấn Độ, 74% các phản ứng cụm do lo sợ xảy ra trong các chiến dịch tiêm chủng bổ sung [127]. Phản ứng này có thể xuất hiện trước hoặc sau tiêm chủng; thường gặp nhiều hơn ở các ĐTC được tổ chức tại trường học [105, 162], nữ giới, nhóm trẻ lớn và thanh thiếu niên. Mặc dù phản ứng do lo sợ thường phục hồi nhanh mà không cần điều trị [107], nhưng thường bị truyền thông quá mức, dẫn đến tâm lý lo ngại và từ chối tiêm chủng của cộng đồng [36, 37].

Nếu chiến dịch tiêm chủng không được chuẩn bị tốt và quản lý đúng cách, các vấn đề về ATTC nêu trên sẽ có thể dẫn đến lây truyền bệnh nhiễm trùng, giảm lòng tin của cộng đồng và nhà tài trợ vào hoạt động tiêm chủng, từ đó giảm tỷ lệ tiêm chủng và ảnh hưởng đến sức khỏe cộng đồng.

1.2.3. Thực trạng thực hành tiêm chủng an toàn

1.2.3.1. Thực trạng thực hành tiêm chủng an toàn trên thế giới

Theo thời gian khi PUST liên quan đến chất lượng vắc xin ngày càng được cải thiện, thì số lượng báo cáo về PUST liên quan đến sai sót trong thực hành tiêm chủng của NVYT ngày càng tăng. Tỷ lệ sai sót trong thực hành tiêm chủng của NVYT được báo cáo tại khu vực Châu Âu đã tăng từ 0,4% năm 2001 lên 4,0% năm 2016 [159]. Tại Mỹ, tỷ lệ này dưới 1% vào năm 2000 đã tăng lên 15% vào năm 2013 [86]. Nguyên nhân khiến báo cáo sai sót trong thực hành tiêm chủng tăng có thể là do cộng đồng và NVYT được khuyến khích báo cáo, sự gia tăng số lượng các loại vắc xin có thành phần tương tự, sự phức tạp của lịch tiêm chủng [160] và hình thức đóng gói một số loại vắc xin tương tự nhau về màu sắc, nhãn mác và tên [99]. Thêm vào đó, các chiến dịch tiêm chủng đòi hỏi triển khai trong thời gian ngắn với số lượng đối tượng lớn, địa điểm tiêm chủng có thể được tổ chức ngoài cơ sở tiêm chủng thông thường và sử dụng các loại vắc xin mà NVYT không thường xuyên sử dụng trước đó cũng góp phần làm gia tăng các sai sót trong thực hành tiêm chủng [110].

Sai sót trong thực hành tiêm chủng của NVYT được ghi nhận ở cả nhóm nước đang phát triển và nhóm nước phát triển với nền y học hiện đại và chất lượng dịch vụ y tế cao, trong đó các sai sót được ghi nhận phổ biến hơn tại các nước đang phát triển. Tại Ấn Độ, phân tích nguyên nhân của 1.037 trường hợp tai biến nặng sau tiêm chủng trong giai đoạn 2012-2016 cho thấy có 135 trường hợp (13%) được xác định là do sai sót trong thực hành tiêm chủng, trong đó có 1 trường hợp tử vong [127]. Tỷ lệ này là 16% trong 1 nghiên cứu tại quận Goiania, Brazil. Tại Mỹ theo báo cáo của Hệ thống báo cáo PUST (VAERS) trong giai đoạn 2000-2013, 7% PUST được

ghi nhận có nguyên nhân từ sai sót trong thực hành tiêm chủng [86]. Trên hệ thống cơ sở dữ liệu của cảnh giác dược Châu Âu (EudraVigilance), tỷ lệ PUST do sai sót trong thực hành tiêm chủng là 3% trong giai đoạn 2001-2016 [159].

Hiện chưa có hướng dẫn chung về phân loại các sai sót trong thực hành tiêm chủng trên thế giới do đó mỗi nghiên cứu lại phân loại theo cách riêng. Trong khi các nghiên cứu thực hiện tại Mỹ phân chia sai sót trong thực hành tiêm chủng thành 10 nhóm, thì tại Châu Âu những sai sót này được phân chia thành 11 nhóm. Mặc dầu vậy các nghiên cứu đều thống nhất sai sót trong thực hành tiêm chủng xuất hiện chủ yếu trong giai đoạn chỉ định tiêm chủng, với tỷ lệ báo cáo từ 60%-100%. Các sai sót này bao gồm: chỉ định sai loại vắc xin, sai đối tượng tiêm (tuổi, giới, đối tượng chống chỉ định), sai lịch tiêm (sớm hoặc muộn so với quy định, không chỉ định khi đủ tiêu chuẩn). Các sai sót liên quan đến kỹ thuật tiêm chủng (vị trí tiêm, không đảm bảo vô trùng, bảo quản vắc xin, sử dụng vắc xin hết hạn...) ít gặp hơn chiếm khoảng 0%-40% trong các nghiên cứu được báo cáo trước đây [80-83, 130, 157, 158].

Trong khi ở các nước phát triển sai sót về chỉ định tiêm chủng chiếm phần lớn, thì các sai sót liên quan đến thực hành tiêm chủng lại gặp nhiều hơn ở các nước đang phát triển. Kết quả nghiên cứu tại Mỹ, Canada, Anh, Đài Loan cho thấy chỉ định tiêm sai chiếm 95-100% số sai sót được báo cáo [80, 81, 99], trong khi tại Brazil, 60% sai sót thuộc về thực hành tiêm chủng [157]. Sai sót trong chỉ định tiêm thường gặp nhất là: chỉ định tiêm vắc xin không đúng độ tuổi, sai khoảng cách giữa các mũi tiêm, kết hợp vắc xin sai, chỉ định đường dùng sai và chỉ định tiêm cho người thuộc nhóm chống chỉ định. Các sai sót về thực hành tiêm chủng thường gặp là:

sử dụng vắc xin hết hạn, tiêm không đúng kỹ thuật, bảo quản vắc xin không đúng cách và sử dụng dụng cụ tiêm chủng không đúng.

Những sai sót trong tiêm chủng liên quan đến thực hành của NVYT hoàn toàn có thể được hạn chế thông qua giáo dục, cải thiện quy trình tổ chức tiêm chủng, xây dựng các công cụ hỗ trợ triển khai tiêm chủng và đặc biệt là mỗi NVYT cần thực hiện nghiêm túc các quy định về thực hành tiêm chủng an toàn. Trong một đánh giá về hiệu quả của can thiệp giảm sai sót trong thực hành tiêm chủng thông qua đào tạo bắt buộc cho toàn bộ cán bộ tham gia tiêm chủng và triển khai ứng dụng cảnh báo tuổi tiêm vắc xin trên hệ thống kê đơn điện tử tại Bệnh viện Nhi đồng quốc gia Hoa Kỳ, sau 7 tháng triển khai dự án can thiệp, các sai sót về kê đơn vắc xin đã giảm từ 57% xuống còn 25%. 175 ngày sau khi dừng dự án, bệnh viện không còn ghi nhận bất kỳ sai sót nào liên quan đến chỉ định tiêm chủng [119]. Bằng việc áp dụng phương pháp mới để tăng cường chất lượng hoạt động tiêm chủng thông qua xây dựng quy trình tiêm chủng phù hợp với đặc thù của từng đơn vị, các sai sót trong thực hành tiêm chủng tại 10 cơ sở chăm sóc sức khỏe ban đầu ở Mỹ đã giảm từ 0,06% xuống còn 0,03%.

Thực hiện tốt các hướng dẫn thực hành ATTC, hoàn toàn có thể giảm tần suất và mức độ nặng của các PUST và hạn chế những sai sót trong thực hành tiêm chủng của NVYT.

1.2.3.2. Thực trạng thực hành an toàn tiêm chủng tại Việt Nam

Kể từ khi Chương trình TCMR được triển khai, Việt Nam đã không ngừng hoàn thiện các chính sách pháp lý [1, 2, 5-7, 9] và tài liệu hướng dẫn thực hành tiêm chủng. Cập nhật kiến thức về tiêm chủng và thực hành ATTC cho NVYT các tuyến được thực hiện hàng năm bên cạnh các lớp đào tạo cho NVYT mới trước khi tham gia hoạt động tiêm chủng. Truyền thông cho cộng đồng về tiêm chủng và ATTC được thực hiện thường

xuân bởi Hệ thống tiêm chủng các tuyến. Các đánh giá về thực hành ATTC được thực hiện ở nhiều địa phương, trên nhiều khía cạnh khác nhau của hoạt động tiêm chủng. Tuy nhiên, phần lớn các đánh giá này mới chỉ tập trung vào hoạt động TCTX, trong khi hầu như không có đánh giá về thực hành ATTC cho hình thức tiêm chủng chiến dịch được thực hiện.

Đánh giá về trong hoạt động bảo quản, quản lý vắc xin tại tuyến tỉnh, huyện thuộc 28 tỉnh khu vực miền Bắc giai đoạn 2017-2019 và 20 tỉnh khu vực miền Nam năm 2017 cho thấy, hệ thống dây chuyền lạnh bảo quản vắc xin, thiết bị theo dõi nhiệt độ và nhân lực quản lý kho vắc xin tại tuyến tỉnh, huyện đã không ngừng được cải thiện về số lượng và chất lượng, tuy nhiên hoạt động này vẫn cần tiếp tục được hoàn thiện [49, 51, 55]. Kết quả đánh giá về kiến thức và thực hành bảo quản vắc xin của NVYT tại các ĐTC ở Lâm Đồng trong những năm 2016, 2017 và Thành phố Hải Dương trong năm 2017 cho thấy, tỷ lệ NVYT có kiến thức và thực hành đúng quy tắc bảo quản vắc xin khá cao, với tỷ lệ được báo cáo trong các nghiên cứu này lần lượt là 80% và 86,7% [33, 46].

Đánh giá về nhân lực y tế và vật tư trang thiết bị (VT-TTB) tại các ĐTC cho thấy hầu hết các ĐTC đã đảm bảo được yêu cầu về nhân lực và VT-TTB. Nghiên cứu được thực hiện tại 16 ĐTC lưu động thuộc các tỉnh Lào Cai, Nghệ An, Đắk Nông, Kiên Giang cho kết quả có trên 90% ĐTC được đánh giá đảm bảo yêu cầu về nhân lực [32] và 100% ĐTC đảm bảo đầy đủ VT-TTB theo quy định [32, 33].

Đánh giá kỹ năng khám sàng lọc và tư vấn tiêm chủng của NVYT tại các TYT thuộc thành phố Sông Công tỉnh Thái Nguyên trong năm 2016 cho thấy, chỉ 40,9% NVYT đạt yêu cầu về kỹ năng khám sàng lọc và 63,6% NVYT đạt yêu cầu về tư vấn tiêm chủng. Theo nghiên cứu này có 8,9% NVYT không tiến hành đo nhiệt độ cho trẻ; 7,6% không khám tim, phổi;

3,4% chưa giải thích các phản ứng có thể xảy ra trong quá trình tư vấn [47]. Các kết quả tương tự cũng được báo cáo trong các nghiên cứu được thực hiện tại tỉnh Kiên Giang, Lào Cai, Nghệ An, Đắk Nông trong năm 2014 [32], Hải Dương trong năm 2016 [33] và Thanh Hóa trong năm 2016 [40]. Kết quả trên cho thấy việc tuân thủ các quy định về ATTC của NVYT tại các ĐTC thường xuyên còn nhiều hạn chế.

Đánh giá kiến thức về xử trí phản vệ của NVYT tham gia quy trình tiêm chủng và thực trạng của hộp thuốc cấp cứu phản vệ tại các ĐTC hầu như chưa được đề cập đến trong các nghiên cứu được thực hiện trước đây về thực hành ATTC.

Tại Việt Nam chưa có những nghiên cứu về tỷ lệ PUST liên quan đến sai sót trong thực hành tiêm chủng của NVYT, tuy nhiên cũng đã ghi nhận PUST nghiêm trọng do NVYT không tuân thủ quy trình thực hành ATTC. Tháng 5 năm 2006 tại điểm tiêm thuộc Tp. Hồ Chí Minh đã ghi nhận 9 trẻ nhiễm tụ cầu vàng từ 1 NVYT thực hiện tiêm vắc xin không đảm bảo các quy tắc vô trùng trong thực hành tiêm chủng. Kết quả 1 trẻ đã tử vong do sốc nhiễm khuẩn huyết, 4 trẻ áp xe tại chỗ tiêm và 4 trẻ còn lại viêm mô tế bào [131]. Sai sót trong thực hành tiêm chủng vắc xin của NVYT tại Trung tâm Y tế huyện Hướng Hóa tỉnh Quảng Trị tháng 7/2013 đã khiến 3 trẻ tử vong do tiêm nhầm thuốc giãn cơ thay vì tiêm vắc xin viêm gan B [53]...

Gia đình cũng là yếu tố quan trọng góp phần vào việc giảm nhẹ hoặc tăng nặng các PUST ở trẻ. Phân tích thái độ, kiến thức và thực hành của bà mẹ/người chăm sóc trẻ về PUST cho thấy, kiến thức về phát hiện, chăm sóc PUST còn nhiều hạn chế. Trong nghiên cứu được thực hiện tại Quảng Bình năm 2015, 78,4% bà mẹ/người chăm sóc trẻ lo sợ trẻ gặp các PUST;

90% biết sốt là một trong các PUST, tuy nhiên các PUST khác ít được biết đến hoặc thậm chí không được đề cập [48]. Kết quả đánh giá các PUST có thể gặp sau tiêm chủng tại Hải Phòng thực hiện trong những năm 2019, 2020 cũng cho kết quả tương tự [48, 50]. Trong nghiên cứu mô tả đặc điểm các trường hợp PUST nặng tại khu vực miền Bắc giai đoạn 2013-2017, 20,3% số trường hợp trẻ gặp phản ứng nặng sau tiêm chủng đã không nhận được bất kì can thiệp nào của gia đình ở giai đoạn sớm; 44,7% các trường hợp phản ứng nặng đã tử vong trước khi được gia đình đưa đến CSYT. Nghiên cứu này cũng ghi nhận những thực hành sai của gia đình trong chăm sóc PUST ở trẻ như sử dụng thuốc không theo chỉ định của NVYT, sử dụng thuốc dân gian hoặc mời thầy cúng khi trẻ gặp PUST [45].

Có rất ít báo cáo về PUST trong các chiến dịch tiêm chủng được thực hiện trước đây. Trong chiến dịch tiêm vắc xin sởi-rubella triển khai năm 2014-2015 tại khu vực phía Nam, qua hệ thống giám sát PUST đã ghi nhận 23 cụm phản ứng cụm do lo sợ với 285 trường hợp trẻ được báo cáo [36].

1.3. Đáp ứng kháng thể sau tiêm bổ sung mũi thứ 2 vắc xin phòng bệnh bạch hầu sử dụng vắc xin Td (vắc xin 2 thành phần uốn ván-bạch hầu giảm liều) ở lứa tuổi mầm non, tiểu học

1.3.1. Sự cần thiết tiêm các mũi bổ sung vắc xin phòng bệnh bạch hầu

1.3.1.1. Sự cần thiết của tiêm mũi bổ sung vắc xin phòng bệnh bạch hầu

Sau khi hoàn thành lịch tiêm chủng 3 mũi cơ bản vắc xin phòng bệnh bạch hầu, 94%-100% trẻ đạt được nồng độ IgG DAT trên mức tối thiểu chống lại bệnh bạch hầu ($>0,01$ IU/mL) [58, 89]. Tuy nhiên, mức kháng thể có xu hướng giảm dần theo thời gian nếu không được củng cố thường xuyên bằng miễn dịch tự nhiên hay tiêm bổ sung [123, 140]. Kết quả nghiên cứu tại Mỹ trên 38 trẻ được tiêm vắc xin bạch hầu (DPT) lúc trẻ 2, 4

và 6 tháng tuổi cho thấy, tại thời điểm 1 tháng sau tiêm mũi 3, toàn bộ 38 trẻ đều đạt được mức miễn dịch bảo vệ tối thiểu đối với bạch hầu ($\geq 0,01$ IU/mL), giá trị trung bình nhân của nồng độ IgG DAT (GMC IgG DAT) là 0,17 IU/mL. Tuy nhiên, tại thời điểm trẻ 18 tháng tuổi, GMC IgG DAT đã giảm xuống còn 0,04 IU/mL có 3/38 trẻ có nồng độ IgG DAT dưới mức bảo vệ ($< 0,01$ IU/mL). Cũng nhóm trẻ này, tại thời điểm 1 tháng sau tiêm mũi bổ sung vắc xin phòng bệnh bạch hầu lúc 18 tháng, GMC IgG DAT là 0,6 IU/mL và 100% trẻ đạt mức miễn dịch $\geq 0,01$ IU/mL [114]. Một nghiên cứu dọc tại Thụy Điển, theo dõi mức độ suy giảm nồng độ kháng thể IgG DAT ở 1.326 trẻ được tiêm 3 liều vắc xin phòng bệnh bạch hầu lúc 2, 4 và 6 tháng tuổi, được chia vào 4 nhóm sử dụng các loại vắc xin phòng bệnh bạch hầu khác nhau gồm vắc xin DT (bạch hầu, uốn ván), 2 loại vắc xin DTPa (bạch hầu-uốn ván-ho gà vô bào) và 1 loại vắc xin DTPw (bạch hầu-uốn ván-ho gà toàn tế bào), kết quả tại thời điểm 1 tháng sau tiêm mũi 3 vắc xin DT toàn bộ 74/74 trẻ đã đạt mức nồng độ IgG DAT $> 0,1$ IU/mL. Tuy nhiên tại thời điểm 7 tháng sau tiêm mũi 3 vắc xin này có khoảng 5% số trẻ có nồng độ IgG DAT $< 0,1$ IU/mL, tỷ lệ này đã tăng lên 65% tại thời điểm 23 tháng và tiếp tục tăng thêm 5-10% tại thời điểm 34 và 38 tháng so với thời điểm 23 tháng sau tiêm mũi 3 [132]. GMC IgG DAT của 74 trẻ tiêm DT trong nghiên cứu này đã giảm từ 1,05 IU/mL thời điểm 1 tháng sau tiêm mũi 3 xuống còn 0,29 IU/mL tại thời điểm 7 tháng và 0,066 IU/mL tại thời điểm 23 tháng. Kết quả tương tự cũng được quan sát thấy ở các nhóm trẻ sử dụng 3 loại vắc xin bạch hầu còn lại, mặc dù mức độ giảm của IgG DAT có thể khác nhau giữa các loại vắc xin. Cũng trong nghiên cứu này, 60 trẻ tiêm 3 mũi vắc xin DPTa đã được tiêm 1 mũi bổ sung tại thời điểm 50 tháng sau tiêm mũi 3, kết quả cho thấy GMC IgG DAT đã tăng từ 0,03 IU/mL tại thời điểm trước tiêm mũi bổ sung lên 0,65 IU/mL

tại thời điểm sau tiêm mũi bổ sung 7-11 ngày. Số trẻ có mức nồng độ IgG DAT < 0,02 IU/mL đã giảm từ 43 trẻ trước tiêm liều bổ sung xuống còn 1 trẻ tại thời điểm 7 ngày sau tiêm liều bổ sung. Nghiên cứu này kết luận, tốc độ sụt giảm nồng độ IgG DAT diễn ra nhanh trong năm đầu sau tiêm mũi 3 vắc xin phòng bệnh bạch hầu, tuy nhiên tốc độ suy giảm chậm dần trong thời gian sau đó, tác giả đã khuyến cáo triển khai tiêm liều bổ sung 1 mũi vắc xin phòng bệnh bạch hầu sau 4-5 năm kể từ khi trẻ được tiêm mũi 3 vắc xin.

Các nghiên cứu đánh giá thời gian tồn tại mức miễn dịch IgG DAT có khả năng bảo vệ hoàn toàn với bạch hầu ($\geq 0,1$ IU/mL) ở trẻ sau tiêm 1 mũi bổ sung cho thấy, mũi tiêm này đã giúp bảo vệ trẻ chống lại bệnh bạch hầu trong lứa tuổi mầm non, tuy nhiên nồng độ IgG DAT giảm dần theo thời gian và triển khai tiêm mũi bổ sung lần 2 là cần thiết. Kết quả nghiên cứu ghép cặp ở trẻ 6-8 tuổi đã được tiêm bổ sung 1 mũi vắc xin bạch hầu, thực hiện tại Nga trong thời gian từ tháng 9 năm 1994 đến tháng 12 năm 1996 cho thấy, nguy cơ mắc bạch hầu ở nhóm trẻ tiêm mũi bổ sung cách 3-4 năm và nhóm tiêm mũi bổ sung cách 5-7 năm so với nhóm tiêm mũi bổ sung cách 2 năm lần lượt là 3,1 lần và 15,0 lần (OR 3,8, 95% 1,1-9,1 và OR 15,0, 95% CI: 2,5-89,0). Nghiên cứu này cũng cho thấy nguy cơ mắc bệnh bạch hầu ở nhóm trẻ chỉ nhận được 4 mũi vắc xin phòng bệnh bạch hầu cao gấp 2,8 lần so với nhóm trẻ nhận được 5 mũi vắc xin phòng bệnh bạch hầu. Tác giả đã đưa ra kết luận, tiêm mũi bổ sung lần 2 vắc xin phòng bệnh bạch hầu cho trẻ vào thời điểm 6-8 tuổi tại Nga đã làm giảm khoảng thời gian kể từ khi trẻ nhận mũi cuối cùng vắc xin phòng bệnh bạch hầu và tăng khả năng phòng bệnh sau đó [136]. Nghiên cứu thuần tập được thực hiện tại Thành Phố Nha Trang, Việt Nam trong thời gian từ năm 2017 đến 2019, nhằm xác định sự thay đổi nồng độ kháng thể IgG DAT của các cá nhân theo thời gian và ước tính thời gian miễn dịch

bảo vệ sau khi tiêm chủng vắc xin phòng bạch hầu, trên đối tượng từ 0 đến 55 tuổi, kết quả cho thấy, chỉ 7% trẻ trong nhóm 6-15 tuổi có nồng độ IgG DAT $>0,1$ IU/mL (thấp nhất trong các nhóm tuổi). Trong nhóm trẻ đã được tiêm 3 mũi cơ bản và 1 mũi bổ sung, tại thời điểm năm 2019 nồng độ IgG DAT đã giảm 47% so thời điểm năm 2017. Nghiên cứu này cũng ước tính thời gian duy trì nồng độ IgG DAT ở mức $>0,1$ IU/mL sau khi trẻ được tiêm 4 liều vắc xin phòng bệnh bạch hầu là 4,3 năm (95% CI: 3,46-5,26). Nghiên cứu kết luận, với tỷ lệ trẻ có mức IgG DAT $>0,1$ IU/mL thấp và thời gian bảo vệ bằng vắc-xin ngắn, một liều tăng cường lúc trẻ 5-7 tuổi là cần thiết để duy trì khả năng chống lại bệnh bạch hầu ở Việt Nam [96].

1.3.1.2. Đáp ứng và biến đổi nồng độ kháng thể IgG DAT theo thời gian sau tiêm mũi bổ sung lần 2 vắc xin phòng bệnh bạch hầu ở trẻ mầm non tiểu học sử dụng vắc xin Td (vắc xin 2 thành phần uốn ván-bạch hầu giảm liều)

WHO khuyến cáo, với các nước có thu nhập thấp và trung bình vắc xin phòng bệnh bạch hầu 2 thành phần uốn ván-bạch hầu giảm liều (Td) phù hợp để triển khai tiêm liều bổ sung cho nhóm trẻ lớn và người lớn [72].

Có rất ít nghiên cứu đánh giá đáp ứng kháng thể IgG DAT sau tiêm mũi bổ sung vắc xin phòng bệnh bạch hầu cho trẻ mầm non-tiểu học sử dụng vắc xin Td, tại khu vực đã triển khai tiêm 3 mũi cơ bản và 1 mũi bổ sung trong năm tuổi thứ 2 của trẻ. Điểm chung của các nghiên cứu này đều thống nhất rằng, tại thời điểm 1 tháng sau tiêm mức GMC IgG DAT và tỷ lệ trẻ đạt mức kháng thể IgG DAT $\geq 0,1$ IU/mL (mức kháng thể bảo vệ hoàn toàn đối với bệnh bạch hầu) cao hơn đáng kể so với trước khi tiêm.

Nghiên cứu tại Ý sau khi tiêm vắc xin Td cho 67 trẻ 6 tuổi trước đó đã được tiêm 4 mũi vắc xin có thành phần bạch hầu cho thấy, tại thời điểm 1 tháng sau tiêm, GMC IgG DAT đạt 7,7 IU/mL, so mức 0,1 IU/mL trước tiêm [63]. Hai nghiên cứu được thực hiện tại Đức cũng cho kết quả tương tự,

sau 1 tháng tiêm vắc xin Td cho trẻ đã được tiêm 4 mũi vắc xin phòng bệnh bạch hầu trước đó, GMC IgG DAT đã tăng từ 0,1 IU/mL lên 5,6 IU/mL trong nghiên cứu được thực hiện cho nhóm trẻ 6-9 [129] và tăng từ 0,429 IU/mL lên 10,060 IU/mL trong một nghiên cứu khác được thực hiện ở nhóm trẻ 4-6 tuổi [62]. Các nghiên cứu này cũng cho thấy sau tiêm bổ sung ngay cả trẻ có nồng độ IgG DAT ở mức thấp, thậm chí ở mức không có khả năng bảo vệ với bệnh bạch hầu ($<0,001$ IU/mL) cũng có thể đạt được mức $\geq 0,1$ IU/mL, kết quả này đã được trình bày trong các nghiên cứu tại Ý [63] và huyện Kon Plong, tỉnh Kon Tum [44].

Nghiên cứu tại Đức theo dõi biến đổi nồng độ kháng thể IgG DAT theo thời gian ở nhóm trẻ 4-7 tuổi sau tiêm liều bổ sung thứ hai vắc xin phòng bệnh bạch hầu bằng vắc xin Td cho thấy, tại thời điểm 3,5 năm sau tiêm, dù nồng độ kháng thể IgG DAT giảm mạnh từ 10,1 IU/mL (1 tháng sau tiêm) xuống còn 0,84 IU/mL, nhưng 100% trẻ vẫn duy trì được mức nồng độ $\geq 0,1$ IU/mL [62].

1.3.2. Các nghiên cứu tại Việt Nam về đáp ứng và biến đổi theo thời gian của nồng độ IgG DAT sau tiêm vắc xin phòng bệnh bạch hầu

Tại Việt Nam, có rất ít đánh giá đáp ứng miễn dịch đối với bạch hầu. Một số nghiên cứu về đáp ứng miễn dịch bạch hầu được thực hiện tại Việt Nam chỉ ra rằng 1 tháng sau tiêm 3 mũi vắc xin có thành phần bạch hầu, tỷ lệ trẻ có miễn dịch bảo vệ đối với bạch hầu đạt 100%, tuy nhiên sau 1 năm kháng thể đối với bạch hầu giảm mạnh. Kết quả đánh giá kháng thể IgG DAT trên 130 trẻ dưới 1 tuổi tại huyện Bến Lức tỉnh Long An thực hiện từ tháng 2 năm 2010 đến tháng 9 năm 2011 cho thấy, tại thời điểm 1 tháng sau tiêm 3 mũi vắc xin phối hợp DPT-VGB-Hib (Quinvaxem) có 93,1% trẻ đạt mức miễn dịch bảo vệ với bạch hầu, tuy nhiên sau 1 năm tỷ lệ này giảm xuống còn 88,4% [88]. Kết quả tương tự cũng được báo cáo trong nghiên

cứu đánh giá đáp ứng miễn dịch sau tiêm vắc xin DPT do Việt Nam sản xuất cho trẻ < 1 tuổi. Theo nghiên cứu này, 100% trẻ có miễn dịch bảo vệ đối với bạch hầu tại thời điểm 1 tháng sau tiêm 3 mũi vắc xin DPT, tuy nhiên sau 1 năm chỉ còn 30%-70% trẻ có đủ kháng thể bảo vệ [38].

Đánh giá huyết thanh học đối với kháng thể kháng bạch hầu ở trẻ 1-5 tuổi tại huyện Gò Công tỉnh Tiền Giang trong năm 1996 (thời điểm trước khi tiêm mũi vắc xin có thành phần bạch hầu, uốn ván mũi 4 trong TCMR) cho thấy 35%-61% không đủ kháng thể bảo vệ đối với bạch hầu. Tác giả đã khuyến nghị tiêm mũi bổ sung vắc xin có thành phần bạch hầu, uốn ván cho trẻ trên 12 tháng tuổi để đảm bảo 100% trẻ dưới 5 tuổi có đủ nồng độ kháng thể bảo vệ [38].

Nghiên cứu gần đây nhất về tình trạng miễn dịch đối với bạch hầu ở nhóm 6-25 tuổi được thực hiện tại huyện Kon Plong tỉnh Kon Tum năm 2016 cho thấy 47,5% người tham gia nghiên cứu có kháng thể bảo vệ với bạch hầu [43], tỷ lệ này thấp hơn nhiều so với các nước trong khu vực như Thái Lan (90,9%) [141], Singapore (92,0%) [56]. Nghiên cứu này cũng cho thấy tỷ lệ người có miễn dịch bảo vệ với bạch hầu thấp nhất ở nhóm 6-10 tuổi (43,2%) và nhóm tuổi lớn nhất trong nghiên cứu này 21-25 tuổi (42,9%). Sau tiêm vắc xin Td bổ sung cho nhóm 6-25 tuổi tỷ lệ đối tượng có miễn dịch bảo vệ đã tăng lên 95,4% với hiệu quả can thiệp đạt 73,5%.

1.4. Giới thiệu địa điểm nghiên cứu

Trần Yên là một huyện miền núi phía Bắc thuộc tỉnh Yên Bái có địa hình chuyển tiếp từ trung du lên miền núi, nhiều xã có địa hình phức tạp, mùa mưa thường xảy ra lũ ống, lũ quét và ngập lụt. Huyện có nhiều dân tộc cùng sinh sống trong đó nhiều nhất là người Kinh (60%) sau đó là dân tộc Tày (22%), Dao (9%), Mường (3,4%), H'Mông (2,7%), Cao Lan (1,4%),

các dân tộc khác (Thái, Nùng, Hoa...) chiếm khoảng 0,28%. Huyện có 30 trường/điểm trường tiểu học với 100% trẻ trong độ tuổi học tiểu học được đến trường, 21 ĐTC tại TYT và 2 ĐTC ngoài trạm. Theo báo cáo tổng kết hoạt động tiêm chủng hàng năm của tỉnh Yên Bái, Trấn Yên là huyện có tỷ lệ tiêm chủng đầy đủ cho trẻ < 1 và tỷ lệ tiêm vắc xin bạch hầu liều bổ sung cho trẻ 18-24 tháng tuổi cao (> 95%) trong nhiều năm. Trấn Yên tổ chức tiêm chiến dịch vắc xin phòng bệnh bạch hầu mũi bổ sung lần 2 cho trẻ 7 tuổi bắt đầu từ năm 2019 tại các TYT, trường học với tỷ lệ tiêm đạt 97,6% [52]. Năm 2020, tỉnh Yên Bái trong đó có huyện Trấn Yên được tiếp tục nằm trong danh sách triển khai tiêm vắc xin phòng bạch hầu liều bổ sung cho trẻ 7 tuổi được BHYT phê duyệt, với vắc xin sử dụng trong chiến dịch này là vắc xin uốn ván bạch hầu giảm liều Td do Việt Nam sản xuất [10].



Hình 1.6. Bản đồ tỉnh Yên Bái

CHƯƠNG 2

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Phương pháp nghiên cứu cho mục tiêu 1: Mô tả thực trạng an toàn tiêm chủng của mũi tiêm bổ sung vắc xin phòng bệnh bạch hầu (Td) theo hình thức chiến dịch cho trẻ 7 tuổi tại huyện Trấn Yên, tỉnh Yên Bái, năm 2020

Trong khuôn khổ của nghiên cứu này, thực trạng ATTC được mô tả ở các khía cạnh liên quan đến đảm bảo an toàn cho người được tiêm chủng gồm:

- Kiến thức, thực hành về tiêm chủng an toàn của NVYT tại các ĐTC trong chiến dịch tiêm bổ sung vắc xin phòng bệnh bạch hầu (Td) cho trẻ 7 tuổi.
- Kiến thức của bà mẹ/người chăm sóc của trẻ 7 tuổi được tiêm mũi bổ sung vắc xin Td về theo dõi và chăm sóc sau tiêm chủng.
- Đặc điểm các PUST vắc xin Td ở trẻ 7 tuổi.

2.1.1. Địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện tại tất cả 16 điểm tiêm chủng thuộc 16 trong tổng số 21 xã thuộc huyện Trấn Yên, tỉnh Yên Bái. Tất cả 16 điểm tiêm chủng này đều đã tổ chức tiêm vắc xin Td trong thời gian nghiên cứu.

Các điểm tiêm chủng vắc xin Td thuộc 5 xã còn lại không được đưa vào nghiên cứu do đã hoàn hành chiến dịch tiêm chủng trước khi nghiên cứu bắt đầu.

2.1.2. Thời gian nghiên cứu

Thời gian thu thập số liệu: tháng 12/2020.

2.1.3. Thiết kế nghiên cứu

Mô tả kiến thức, thực hành của NVYT: áp dụng thiết kế nghiên cứu mô tả cắt ngang kết hợp định lượng và định tính.

Mô tả kiến thức của bà mẹ/người chăm sóc trẻ 7 tuổi được tiêm chủng vắc xin Td: áp dụng thiết kế nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Mô tả đặc điểm PUST ở trẻ 7 tuổi sau tiêm vắc xin Td: áp dụng thiết kế nghiên cứu mô tả, theo dõi dọc trong vòng 7 ngày kể từ ngày trẻ được tiêm chủng vắc xin Td trong chiến dịch tiêm bổ sung cho trẻ 7 tuổi.

2.1.4. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu gồm 3 nhóm đối tượng tương ứng với 3 nội dung nghiên cứu, cụ thể như sau:

2.1.4.1. Đối tượng nghiên cứu là nhân viên y tế

NVYT tham gia chiến dịch tiêm bổ sung vắc xin Td cho trẻ 7 tuổi được tổ chức trong tháng 12 năm 2020 tại huyện Trấn Yên tỉnh Yên Bái, thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ sau:

- Tiêu chuẩn lựa chọn:

- + Có mặt tại ĐTC.
- + Tham gia vào một trong các bước khám sàng lọc, tư vấn, tiêm chủng, theo dõi PUST.

- Tiêu chuẩn loại trừ:

Không đồng ý tham gia nghiên cứu hoặc không hợp tác trong thời gian thực hiện nghiên cứu.

2.1.4.2 Đối tượng nghiên cứu là bà mẹ/người chăm sóc trẻ

Bà mẹ/người chăm sóc của trẻ 7 tuổi được tiêm vắc xin Td trong chiến dịch tiêm bổ sung vắc xin Td cho trẻ 7 tuổi tại huyện Trấn Yên, tỉnh

Yên Bái tổ chức tháng 12 năm 2020.

- Tiêu chuẩn lựa chọn:
 - + Đủ khả năng trả lời phỏng vấn.
 - + Đồng ý tham gia nghiên cứu.
- Tiêu chuẩn loại trừ:

Vắng mặt tại địa phương trong thời điểm tổ chức nghiên cứu.

2.1.4.3. Đối tượng nghiên cứu là trẻ 7 tuổi

Trẻ 7 tuổi được tiêm vắc xin trong chiến dịch tiêm bổ sung vắc xin Td cho trẻ 7 tuổi, thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ sau:

- Tiêu chuẩn lựa chọn:
 - + Trẻ được tiêm chủng vắc xin Td trong tháng 12/2020 tại các TYT huyện Trấn Yên.
 - + Gia đình đồng ý tham gia nghiên cứu.
- Tiêu chuẩn loại trừ: gia đình trẻ không có bất cứ ai biết đọc biết viết và trẻ không đi học.

2.1.5. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu

2.1.5.1. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu cho mô tả kiến thức, thực hành về an toàn tiêm chủng của nhân viên y tế

Chọn toàn bộ 47 NVYT làm việc tại các vị trí khám sàng lọc, tư vấn tiêm chủng, tiêm chủng và theo dõi PUST tại 16 ĐTC trong chiến dịch tiêm bổ sung vắc xin Td cho trẻ 7 tuổi được tổ chức tại huyện Trấn Yên trong tháng 12/2020.

2.1.5.2. *Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu cho mô tả kiến thức, thái độ của bà mẹ/người chăm sóc trẻ về theo dõi và xử trí PUST mà trẻ gặp phải sau tiêm chủng vắc xin Td*

a. *Cỡ mẫu*

Áp dụng công thức ước tính cỡ mẫu cho nghiên cứu mô tả cắt ngang, ước tính một tỷ lệ để xác định số lượng bà mẹ/người chăm sóc trẻ 7 tuổi tối thiểu cần cho nghiên cứu đánh giá kiến thức, thái độ về theo dõi, phát hiện, chăm sóc PUST sau tiêm vắc xin Td cho trẻ 7 tuổi.

$$\text{Công thức áp dụng: } n = Z_{1-\alpha/2}^2 \frac{1-p}{p\varepsilon^2}$$

Trong đó:

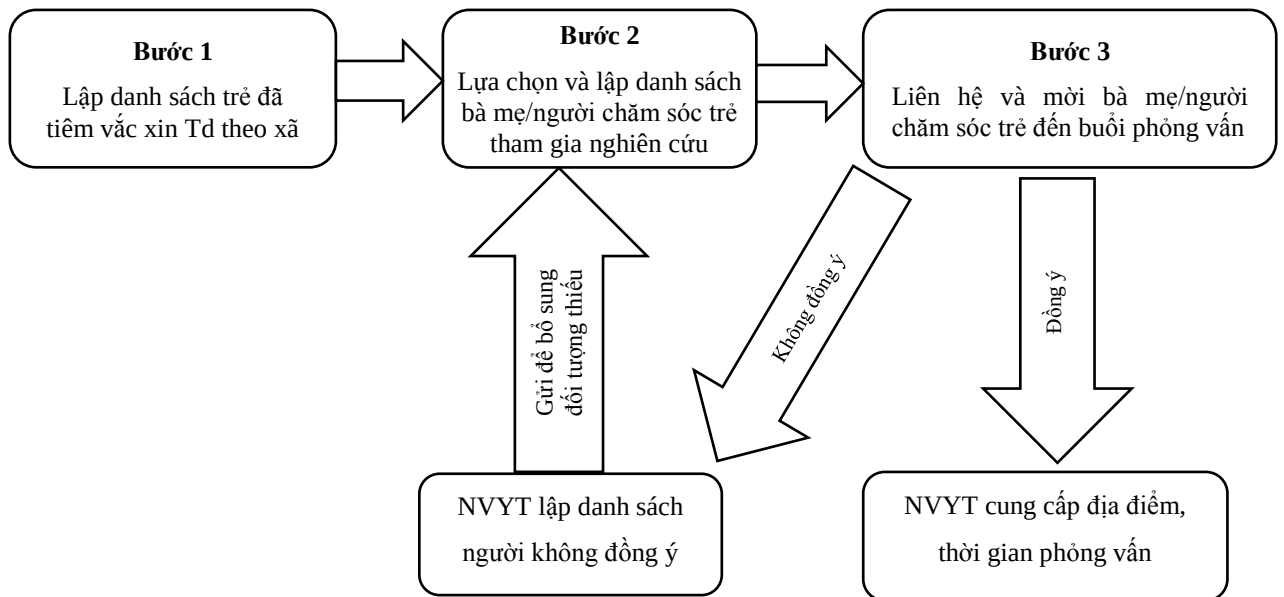
- + n là cỡ mẫu tối thiểu.
- + $Z_{1-\alpha/2}$ là hệ số tin cậy của nghiên cứu. Với độ tin cậy là 95% thì $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$.
- + p là tỷ lệ ước tính bà mẹ/người chăm sóc trẻ có kiến thức đúng về chăm sóc, theo dõi PUST ở trẻ 7 tuổi sau tiêm chủng trong chiến dịch tiêm bổ sung vắc xin Td. Nhóm nghiên cứu chọn $p = 0,5$ để có cỡ mẫu lớn nhất cho nghiên cứu do chưa có nghiên cứu tương tự được thực hiện trước đây.
- + ε là độ chính xác tương đối. Chọn $\varepsilon = 0,01$.

Kết quả, số bà mẹ/người chăm sóc trẻ tối thiểu cần có cho nghiên cứu này là 384. Thực tế có 384 bà mẹ/người chăm sóc trẻ được phỏng vấn.

b. *Các bước chọn mẫu:*

Áp dụng phương pháp chọn mẫu ngẫu nhiên với khung mẫu của 16 xã. Số đối tượng bà mẹ/người chăm sóc trẻ tại mỗi xã được lựa chọn theo tỷ lệ dân số trẻ 7 tuổi được tiêm vắc xin Td. Tại mỗi xã thực hiện lựa chọn ngẫu nhiên số đối tượng đưa vào nghiên cứu.

Các bước tiến hành chọn mẫu như sau:



Hình 2.1. Sơ đồ tuyển chọn bà mẹ/người chăm sóc trẻ vào nghiên cứu

Bước 1: Lập danh sách trẻ đã tiêm vắc xin Td theo xã.

NVYT lập danh sách toàn bộ trẻ đã được tiêm vắc xin Td của 16 xã gửi về Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương (VSDTTU).

Bước 2: Lựa chọn và lập danh sách bà mẹ/người chăm sóc trẻ tiềm năng tham gia nghiên cứu.

Tại Viện VSDTTU, nhóm nghiên cứu dựa trên danh sách được gửi ở bước 1 để tiến hành chọn ngẫu nhiên 384 bà mẹ/người chăm sóc trẻ (áp dụng thuật toán chọn số ngẫu nhiên sử dụng lệnh trên excel) mời tham gia nghiên cứu. Danh sách này được gửi lại cho các xã.

Bước 3: Liên hệ và mời bà mẹ/người chăm sóc trẻ tham gia nghiên cứu.

Dựa trên danh sách bà mẹ/người chăm sóc trẻ được Viện VSDTTU lựa chọn gửi về cho các xã. NVYT liên hệ và mời bà mẹ/người chăm sóc trẻ tham gia phỏng vấn.

- Với bà mẹ/người chăm sóc trẻ đồng ý tham gia phỏng vấn, NVYT cung cấp thông tin thời gian, địa điểm thực hiện phỏng vấn.

- Với bà mẹ/người chăm sóc trẻ không đồng ý tham gia phỏng vấn, NVYT lập danh sách và gửi về cho Viện VSDTTU. Dựa trên danh sách này nhóm nghiên cứu sẽ lựa chọn đối tượng nghiên cứu bổ sung từ danh sách còn lại và gửi về cho TYT lập lại bước 2 cho đến khi đủ đối tượng tham gia nghiên cứu.

2.1.5.3. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu cho mô tả PUST vắc xin phòng bệnh bạch hầu (Td) ở trẻ 7 tuổi

Chọn toàn bộ trẻ được tiêm chủng trong chiến dịch tiêm bổ sung vắc xin phòng bệnh bạch hầu (Td) cho trẻ 7 tuổi được tổ chức trong tháng 12 năm 2020 tại 16 xã thuộc huyện Trấn Yên tỉnh Yên Bái. Tổng cộng có 1.422 trẻ được tiêm chủng vắc xin Td trong chiến dịch này, 1.277 trẻ trong số này có phiếu ghi nhận thông tin PUST được ghi chép đúng cách đã được đưa vào phân tích.

2.1.6. Biến số, chỉ số

Biến số, chỉ số chi tiết trong phụ lục 1

2.1.6.1 Biến số, chỉ số đánh giá kiến thức, thực hành của NVYT về đảm bảo an toàn tiêm chủng trong chiến dịch tiêm bổ sung vắc xin Td cho trẻ 7 tuổi

- Biến số, chỉ số về thực hành của NVYT trong đảm bảo nhân lực, cơ sở vật chất và sắp xếp các khu vực tại mỗi ĐTC vắc xin Td gồm:

+ Nhóm biến số về nhân lực y tế tại mỗi ĐTC vắc xin Td gồm: số lượng và trình độ chuyên môn của NVYT tại mỗi vị trí: khám sàng lọc, tư vấn, tiêm chủng và theo dõi sau tiêm trong buổi tiêm chủng;

+ Nhóm biên số về VT-TTB tại ĐTC gồm: sơ đồ hướng dẫn xử trí phản vệ theo Thông tư số 51/2017/TT-BYT; bảng kiểm khám sàng lọc trước tiêm chủng cho trẻ; ống nghe y tế; nhiệt kế đo thân nhiệt; hộp thuốc cấp cứu phản vệ; nhiệt kế phích vắc xin; danh mục và số lượng của thuốc và vật tư có trong hộp thuốc cấp cứu phản vệ.

Hộp thuốc cấp cứu phản vệ được phân loại là đạt yêu cầu khi trong hộp có đầy đủ danh mục, số lượng các loại thuốc, vật tư còn hạn sử dụng theo quy định tại Thông tư số 51/2017/TT-BYT.

+ Nhóm biên số về sắp xếp các khu vực tại ĐTC: các khu vực có tại ĐTC, tính riêng biệt của các khu vực, sự tuân thủ nguyên tắc sắp xếp các khu vực theo nguyên tắc một chiều.

ĐTC được đánh giá là đạt yêu cầu khi có đủ 5 khu vực gồm: khu vực chờ trước tiêm chủng, khu vực khám và tư vấn trước tiêm chủng, khu vực tiêm chủng, khu vực theo dõi sau tiêm chủng và khu vực cấp cứu. Các khu vực phải được bố trí riêng biệt và theo nguyên tắc một chiều.

+ Nguyên nhân ĐTC không đảm bảo quy định về nhân lực, VT-TTB, sắp xếp các khu vực tại điểm tiêm.

- Biên số, chỉ số về thực hành của NVYT tại từng vị trí trong quy trình tiêm chủng tại các ĐTC gồm:

+ Biên số về thực hành của NVYT tại vị trí khám sàng lọc gồm 4 nội dung: (1) hỏi tình trạng sức khỏe và tiêm chủng của trẻ trước tiêm chủng (sau đây được gọi là “Hỏi bệnh”), (2) đo nhiệt độ cho trẻ trước tiêm chủng, (3) nghe tim phổi cho trẻ trước tiêm chủng, (4) sử dụng “Bảng kiểm trước tiêm chủng đối với trẻ > 1 tháng tuổi tại các cơ sở tiêm chủng ngoài bệnh viện” của BYT [9]. Trong đó riêng nhóm biên số về nội dung hỏi bệnh gồm 6 yếu tố.

+ Biên số về thực hành của NVYT tại vị trí tư vấn trước tiêm chủng gồm 5 nội dung: (1) tư vấn về tác dụng của vắc xin, (2) tư vấn về PUST có thể gặp sau tiêm chủng (3 yếu tố), (3) tư vấn trường hợp cần đưa trẻ ngay đến CSYT (6 yếu tố), (4) hướng dẫn cách xử trí phản ứng thông thường (2 yếu tố), (5) thời gian theo dõi trẻ sau tiêm chủng (2 yếu tố).

+ Biên số về thực hành của NVYT tại vị trí tiêm chủng vắc xin gồm 5 nội dung: (1) hỏi tên trẻ trước tiêm chủng, (2) sát khuẩn tay trước mỗi lần tiêm chủng, (3) cung cấp thông tin về vắc xin, (4) tiêm đúng kỹ thuật, (5) bỏ BKT sau sử dụng vào hộp an toàn đúng cách.

+ Biên số về thực hành của NVYT tại vị trí theo dõi sau tiêm gồm 2 nội dung: (1) thời gian theo dõi sau trẻ sau tiêm chủng, (2) đánh giá sức khỏe của trẻ sau tiêm chủng trước khi trẻ rời ĐTC.

- Biên số kiến thức của NVYT về phát hiện và xử trí phản vệ độ II, III theo hướng dẫn tại Thông tư số 51/20217/TT-BYT [4].

+ Biên số kiến thức về triệu chứng gợi ý phản vệ: số triệu chứng gợi ý phản vệ NVYT liệt kê đúng.

+ Biên số kiến thức về nguyên tắc xử trí phản vệ gồm 4 nguyên tắc: số nguyên tắc xử trí phản vệ NVYT liệt kê đúng.

+ Biên số kiến thức về xử trí phản vệ độ II, III: số nội dung xử trí phản vệ NVYT liệt kê đúng.

+ Biên số kiến thức về mũi lượng adrenalin tiêm bắp theo cân nặng: đúng/sai

2.1.6.2. Biến số, chỉ số đánh giá kiến thức, thái độ của bà mẹ/người chăm sóc trẻ về PUST, theo dõi và xử trí PUST vắc xin Td ở trẻ.

- Thông tin chung của bà mẹ/người chăm sóc trẻ được lựa chọn vào nghiên cứu: tuổi, tôn giáo, dân tộc, nghề nghiệp, trình độ học vấn, số con đã sinh.

- Thái độ của bà mẹ/người chăm sóc trẻ về vai trò của tiêm chủng vắc xin phòng bệnh bạch hầu (Td): tác dụng của vắc xin và mức độ cần thiết của tiêm chủng, người có vai trò quyết định cho con tham gia tiêm chủng.

- Quan điểm của bà mẹ/người chăm sóc trẻ về PUST: khả năng xảy ra PUST, khả năng phòng ngừa và giảm nhẹ, vai trò của bà mẹ/người chăm sóc trẻ trong việc phòng ngừa và xử trí các PUST.

- Kiến thức của bà mẹ/người chăm sóc trẻ về PUST vắc xin Td gồm: thời gian theo dõi PUST; các phản ứng thông thường có thể gặp sau tiêm chủng; các dấu hiệu sau tiêm chủng phải đưa trẻ ngay đến CSYT.

- Kiến thức của bà mẹ/người chăm sóc trẻ về chăm sóc một số PUST thường gặp (sốt, sưng đau tại chỗ tiêm).

2.1.6.3. Biến số, chỉ số mô tả PUST sau tiêm vắc xin Td ở trẻ 7 tuổi

Một số nhóm biến số chính gồm:

- Nhóm biến số về loại phản ứng: PUST tại chỗ (đau, nóng, đỏ, sưng, ngứa...), PUST toàn thân (sốt, đau đầu, chán ăn, buồn ngủ, buồn nôn).

- Nhóm biến số về phân loại mức độ nặng của PUST: mức độ nặng của các PUST được phân loại theo Bảng phân loại mức độ nặng của các PUST ở người trưởng thành và trẻ em của phòng AIDS thuộc Viện dị ứng và truyền nhiễm quốc gia Hoa Kỳ (DAIDS) phiên bản 2.1, tháng 07 năm 2017 [73]. Theo đó mỗi PUST được phân loại thành 5 mức độ là nhẹ, vừa, nghiêm trọng, đe dọa tính mạng và tử vong tương ứng với cấp độ từ 1 đến 5. Tiêu chí xếp loại mức độ của mỗi PUST trong phụ lục 7.

- Nhóm biến số thời gian: thời điểm xuất hiện PUST (ngày so với thời ĐTC vắc xin Td), thời gian tồn tại PUST (ngày).
- Nhóm biến số về kết quả PUST: nhập viện, phục hồi, tử vong.

2.1.7. Công cụ và phương pháp thu thập số liệu

2.1.7.1 Đánh giá kiến thức, thực hành của NVYT về đảm bảo an toàn tiêm chủng trong chiến dịch tiêm bổ sung vắc xin Td cho trẻ 7 tuổi

a. Công cụ thu thập thông tin: sử dụng bảng kiểm tự thiết kế dựa trên hướng dẫn của BYT [4, 6, 11] để đánh giá thực hành của NVYT về chuẩn bị VT-TTB, sắp xếp ĐTC và thực hành của NVYT tại từng vị trí trong quy trình tiêm chủng (phụ lục 2, phụ lục 3a, phụ lục 3b). Bộ câu hỏi tự thiết kế dựa trên hướng dẫn của BYT về “Hướng dẫn phòng, chẩn đoán và xử trí phản vệ” [4] để thu thập thông tin về kiến thức phát hiện và xử trí phản vệ độ II, III của NVYT (phụ lục 4).

b. Phương pháp thu thập thông tin

Tại các ĐTC vắc xin Td cho trẻ 7 tuổi, điều tra viên đã được tập huấn tiến hành quan sát cách thức sắp xếp các khu vực tại điểm tiêm, kiểm đếm VT-TTB và đánh dấu vào bảng kiểm. Đối với ĐTC không tuân thủ quy định về VT-TTB và sắp xếp các khu vực, điều tra viên tiến hành phỏng vấn trưởng TYT và ghi chép lại nguyên nhân không thực hiện theo quy định.

Thực hiện quan sát thực hành của NVYT tại vị trí khám sàng lọc, tư vấn, tiêm chủng vắc xin và theo dõi sau tiêm. Mỗi NVYT quan sát thực hành 10 trẻ và đánh dấu vào bảng kiểm được thiết kế sẵn.

Cuối buổi tiêm chủng, điều tra viên tiến hành phỏng vấn trực tiếp NVYT tại ĐTC về các dấu hiệu và phác đồ xử trí trường hợp phản vệ độ II, III theo bộ câu hỏi được xây dựng.

2.1.7.2. Thu thập thông tin về kiến thức theo dõi và chăm sóc trẻ sau tiêm chủng

Công cụ thu thập thông tin: sử dụng bộ câu hỏi phỏng vấn được in sẵn để phỏng vấn bà mẹ/người chăm sóc (phụ lục 5).

Cách thức thu thập thông tin: điều tra viên thông qua NVYT tại TYT mời bà mẹ/người chăm sóc theo danh sách tiêm năng đã được lựa chọn ngẫu nhiên đến trường/TYT để thực hiện phỏng vấn. Thời gian thực hiện phỏng vấn trong vòng 3 ngày kể từ khi kết thúc buổi tiêm chủng.

2.1.7.3. Thu thập thông tin PUST

a. Công cụ thu thập thông tin: phiếu ghi nhận PUST tại nhà (phụ lục 6) được xây dựng dựa trên hướng dẫn của DAIDS phiên bản 2.1 [73] được sử dụng để thu thập thông tin PUST của trẻ 7 tuổi sau tiêm bổ sung vắc xin phòng bệnh bạch hầu Td.

b. Phương pháp thu thập thông tin: bà mẹ/người chăm sóc trẻ hàng ngày quan sát vị trí tiêm chủng, toàn trạng của trẻ, đo nhiệt độ 1 lần/ngày, đo nhiệt độ nhiều lần với trường hợp trẻ sốt và ghi lại nhiệt độ cao nhất trong ngày, đo kích thước các tổn thương tại chỗ tiêm. Các thông tin trên được ghi vào phiếu theo dõi PUST trong vòng 7 ngày kể từ ngày trẻ tiêm chủng vắc xin Td. Nếu trẻ sốt, ghi nhận nhiệt độ cao nhất đo được trong ngày. Kích thước tổn thương (sung, đỏ...) được xác định là đường kính lớn nhất của tổn thương đo được.

2.1.8. Quản lý và phân tích số liệu

Số liệu được quản lý trên phần mềm Epi Info 7.2.3.1, số liệu sau khi làm sạch được phân tích bằng phần mềm Stata 11.0 và Excel 10.

2.1.8.1 Đánh giá kiến thức, thực hành của NVYT về đảm bảo an toàn tiêm chủng trong chiến dịch tiêm bổ sung vắc xin Td cho trẻ 7 tuổi

Mô tả nhân lực y tế, VT-TTB tại ĐTC được trình bày dưới dạng tần số, tỷ số ĐTC đạt hoặc không đạt tiêu chí đánh giá trên tổng số ĐTC được đánh giá. Đánh giá hộp thuốc cấp cứu phản vệ trên các khía cạnh, tính đầy đủ của danh mục thuốc, tính đầy đủ của số lượng thuốc/vật tư theo quy định của BHYT. Các nhóm nguyên nhân của những ĐTC không đạt tiêu chí đánh giá về nhân lực y tế, VT-TTB, hộp thuốc cấp cứu phản vệ được mô tả qua trích dẫn câu trả lời của đại diện ĐTC.

Mô tả thực hành của NVYT tại các vị trí trong quy trình tiêm chủng: Thực hành của NVYT tại mỗi vị trí khám sàng lọc, tư vấn tiêm chủng, tiêm chủng vắc xin và theo dõi sau tiêm trong quy trình tiêm chủng được đánh giá ở hai khía cạnh là: (1) số lượng NVYT thực hiện nội dung được đánh giá, (2) tần suất thực hiện của NVYT cho từng nội dung được đánh giá dựa trên số trẻ được NVYT thực hiện nội dung đánh giá trong số 10 trẻ được quan sát. Để đánh giá tần suất thực hiện của NVYT cho mỗi nội dung được đánh giá, NVYT được phân vào 4 nhóm là: nhóm NVYT thực hiện nội dung được đánh giá cho 8-10 trẻ, 6-7 trẻ, 1-5 trẻ và 0 trẻ.

Mô tả kiến thức của NVYT về dấu hiệu nhận biết và phác đồ xử trí phản vệ độ II, III theo hướng dẫn của BHYT tại Thông tư số 51/2017/TT-BYT bằng số lượng và tỷ lệ NVYT liệt kê được số lượng các dấu hiệu và số NVYT liệt kê đủ các dấu hiệu cho từng nội dung đánh giá.

2.1.8.2 Thái độ, kiến thức của bà mẹ/người chăm sóc trẻ 7 tuổi được tiêm vắc xin Td về PUST và chăm sóc PUST

Kết quả được trình bày dưới dạng tần số, tỷ lệ bà mẹ/người chăm sóc trẻ liệt kê được các dấu hiệu cho từng nhóm nội dung đánh giá.

2.1.8.3 PUST vắc xin Td ở trẻ 7 tuổi

Số liệu được trình bày dưới dạng tần số, tỷ lệ các PUST được báo cáo, thời gian xuất hiện, thời gian tồn tại, mức độ nặng của từng loại PUST được ghi nhận.

2.2. Phương pháp nghiên cứu cho mục tiêu 2: Đáp ứng kháng thể sau tiêm bổ sung vắc xin phòng bệnh bạch hầu (Td) cho trẻ 7 tuổi tại huyện Trấn Yên, tỉnh Yên Bái năm 2020

2.2.1. Địa điểm nghiên cứu

Năm xã thuộc huyện Trấn Yên, tỉnh Yên Bái.

2.2.2. Thời gian nghiên cứu

Thời gian tiêm chủng vắc xin Td cho trẻ: tháng 6/2020.

Thời gian lấy mẫu máu xác định nồng độ kháng thể IgG DAT: mẫu máu lần 1 được lấy cùng ngày với ngày trẻ được tiêm vắc xin Td (tháng 6/2020) ngay trước khi trẻ được tiêm vắc xin Td. Mẫu máu lần 2 được lấy vào thời điểm 1 tháng sau khi tiêm vắc xin Td tháng (tháng 7/2020).

2.2.3. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu can thiệp cộng đồng không có nhóm chứng, theo dõi dọc, đo lường lặp lại 2 lần (trước và sau can thiệp).

2.2.4. Đối tượng nghiên cứu

Trẻ 7 tuổi, sinh từ 1/1/2013 đến ngày 31/5/2013 sống tại huyện Trấn Yên, tỉnh Yên Bái.

- Tiêu chuẩn lựa chọn:

- + Trẻ sống tại huyện Trấn Yên, tỉnh Yên Bái
- + Trẻ sống cùng bố, mẹ hoặc người chăm sóc trẻ trong suốt thời gian nghiên cứu.

- + Trẻ không có kế hoạch đi ra khỏi địa bàn trong thời gian nghiên cứu.
- + Bố/mẹ/người chăm sóc của trẻ đồng ý cho trẻ tham gia nghiên cứu.

- Tiêu chuẩn loại trừ:

Trẻ có bất kì một trong số các tiêu chuẩn dưới đây sẽ không thu tuyển vào nghiên cứu:

- + Trẻ đã tiêm vắc xin có thành phần bạch hầu trong vòng 1 tháng tính đến ngày tham gia nghiên cứu.
- + Trẻ có tiền sử dị ứng, phản vệ với bất kỳ loại vắc xin nào có thành phần giải độc tố bạch hầu hoặc giải độc tố uốn ván.
- + Trẻ mắc bệnh mạn tính hoặc cấp tính tại thời điểm tham gia nghiên cứu.
- + Trẻ mắc các bệnh suy giảm miễn dịch hoặc dùng thuốc ức chế miễn dịch trong vòng 1 tháng tính đến ngày tham gia nghiên cứu.
- + Trẻ mắc các bệnh rối loạn đông máu chưa được điều trị ổn định.
- + Trẻ có tiền sử mắc bệnh bạch hầu, uốn ván.

2.2.5. Cỡ mẫu

Nhằm so sánh sự khác biệt giữa tỷ lệ trẻ có mức kháng thể IgG kháng độc tố bạch hầu (IgG DAT) $\geq 0,1$ IU/mL tại thời điểm trước và 1 tháng sau tiêm vắc xin Td ở trẻ 7 tuổi, áp dụng công thức tính cỡ mẫu nghiên cứu đối với test McNemar như sau:

$$n = \frac{\left\{ Z_{1-\frac{\alpha}{2}}(OR + 1) + Z_{1-\beta}\sqrt{(OR + 1)^2 - (OR - 1)^2PD} \right\}^2}{(OR - 1)^2PD} * DE$$

Trong đó:

- n: số cặp mẫu tối thiểu cần cho nghiên cứu. Đây là nghiên cứu can thiệp không có nhóm chứng do đó số cặp nghiên cứu tương ứng với số trẻ nghiên cứu.

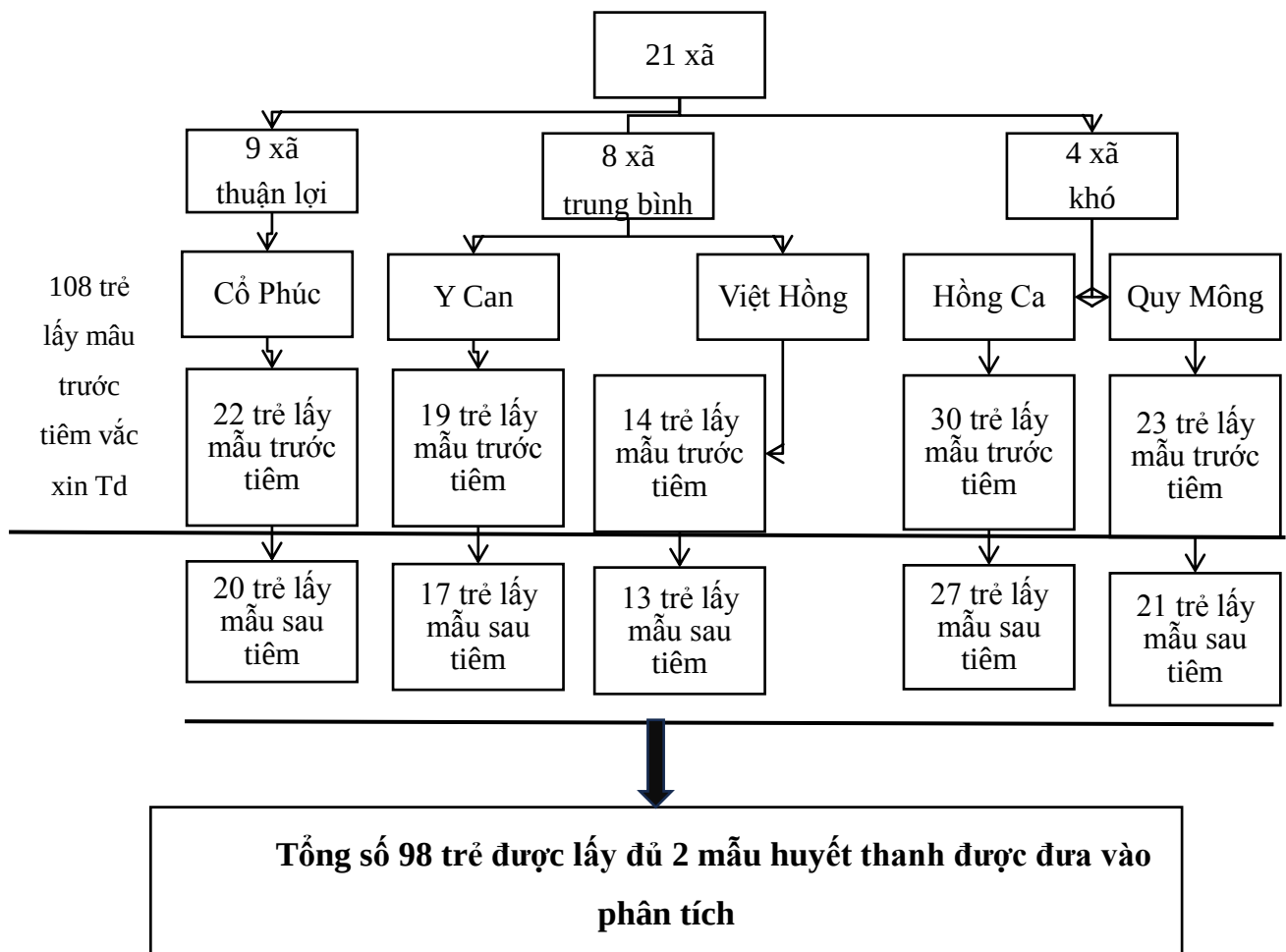
- $Z_{1-\frac{\alpha}{2}}$: giá trị từ phân bố chuẩn được tính dựa trên mức ý nghĩa thống kê α . Trong nghiên cứu này chọn mức thống kê α là 95%, ta có $Z_{1-\frac{\alpha}{2}} = 1,96$.
- $Z_{1-\beta}$: giá trị được tính dựa trên lực thống kê β . Trong nghiên cứu chọn lực thống kê β ở mức 90%, ta có $Z_{1-\beta} = 1,28$.
- $OR = \frac{P_{10}}{P_{01}}$
 - + P_{10} : là tỷ lệ trẻ có kháng thể bạch hầu dưới ngưỡng bảo vệ trước tiêm vắc xin Td nhưng sau tiêm vắc xin Td 1 tháng đạt trên ngưỡng bảo vệ. Trong nghiên cứu này, $P_{10} = 0,429$ được tham khảo từ nghiên cứu tại huyện Kon Plong, tỉnh Kon Tum, thực hiện trên nhóm 6-15 tuổi [43].
 - + P_{01} : tỷ lệ trẻ có kháng thể bạch hầu trên ngưỡng bảo vệ trước tiêm vắc xin Td nhưng sau tiêm vắc xin Td 1 tháng đạt dưới ngưỡng bảo vệ. Giả thiết về khả năng xảy ra của P_{01} để ước lượng cỡ mẫu là 0,1.
- $PD = P_{10} + P_{01}$
- DE (design effect): hệ số thiết kế áp dụng cho chọn mẫu cụm. Trong nghiên cứu này chọn $DE = 2$.

Áp dụng công thức trên, cỡ mẫu tối thiểu để thực hiện nghiên cứu này là 94 trẻ. Ước tính tỷ lệ bỏ cuộc là 10%, tỷ lệ mời trẻ tham gia nghiên cứu là 104 trẻ.

Thực tế có 98 trẻ đã được lấy đủ 2 mẫu máu tại thời điểm trước và 1 tháng sau khi tiêm vắc xin Td để định lượng IgG DAT được đưa vào phân tích.

2.2.6. Chọn mẫu

Nghiên cứu áp dụng phương pháp chọn mẫu phân tầng theo các bước như trong sơ đồ sau:



Hình 2.2. Quy trình chọn trẻ 7 tuổi tham gia đánh giá đáp ứng kháng thể IgG kháng độc tố bạch hầu, huyện Trấn Yên, tỉnh Yên Bái năm 2020

Bước 1: Phân tầng nhóm xã/thị trấn

Theo đó, 21 xã/thị trấn của huyện Trấn Yên được chia thành 3 nhóm dựa trên đánh giá của NVYT huyện về khả năng triển khai hoạt động TCMR gồm: nhóm xã thuận lợi, nhóm xã trung bình và nhóm xã khó.

Bước 2: Chọn xã tham gia nghiên cứu

Tại mỗi cụm xã, thực hiện bốc thăm ngẫu nhiên để chọn xã tham gia nghiên cứu. Quy trình thực hiện: Viết tên mỗi xã lên một tờ giấy, sau đó chia thành 3 nhóm xã theo danh sách được xác định ở bước 1 rồi lần lượt

bốc thăm ngẫu nhiên ở mỗi nhóm để xác định xã tham gia nghiên cứu. Với giả thiết tỷ lệ trẻ có miễn dịch ở mức bảo vệ đối với bạch hầu ở nhóm xã trung bình và khó thấp hơn so với trẻ sống ở xã thuận lợi, do đó ưu tiên chọn 2 xã ở mỗi nhóm xã trung bình và khó và chọn 1 xã ở nhóm xã thuận lợi. Kết quả xã được lựa chọn là: Thị trấn Cổ Phúc (nhóm xã thuận lợi); xã Việt Hồng, Y Can (nhóm xã trung bình) và xã Quy Mông, Hồng Ca (nhóm xã khó).

- Bước 3: Lựa chọn trẻ tham gia nghiên cứu

+ Số lượng trẻ 7 tuổi tham gia nghiên cứu tại mỗi xã được tính toán tỷ lệ thuận với số lượng trẻ 7 tuổi của xã đó trong 5 xã được lựa chọn vào nghiên cứu.

+ Sử dụng phương pháp chọn ngẫu nhiên đơn dựa trên danh sách trẻ 7 tuổi do NVYT tại các TYT tham gia nghiên cứu cung cấp để lập danh sách trẻ tiềm năng mời tham gia nghiên cứu. Quy trình chọn trẻ tiềm năng được thực hiện như sau:

- Cán bộ TYT tiến hành lập danh sách toàn bộ trẻ sinh trong khoảng thời gian từ 1/1/2023-31/5/2023 sống trên địa bàn 5 xã nghiên cứu. Danh sách này được gửi về Trung tâm y tế huyện Trấn Yên, từ đó chuyển về Viện VSDTTU' dưới dạng tệp Excel qua email. Dựa trên danh sách TYT cung cấp, nhóm nghiên cứu dùng hàm chọn ngẫu nhiên trong Excel để lựa chọn ngẫu nhiên trẻ tiềm năng cho từng xã. Trẻ được lựa chọn của từng xã được lập danh sách và đánh số thứ tự lần lượt bắt đầu từ số 01.
- Thực hiện gán mã số cho trẻ tiềm năng theo nguyên tắc sau: TE7+ mã số xã + số thứ tự của trẻ. Trong đó:

- Mã số xã được quy định như sau: Việt Hồng – mã 01, Y Can – mã 02, Thị trấn Cổ Phúc – mã 03, Quy Mông – mã 04, Hồng Ca – mã 05.
- Số thứ tự của trẻ: là số thứ tự của trẻ trong danh sách trẻ tiềm năng gồm 2 chữ số bắt đầu bằng 01.

Danh sách trẻ tiềm năng gắn mã số nghiên cứu được gửi đến các TYT để NVYT liên hệ gia đình trẻ mời tham gia nghiên cứu.

- Bước 4. Liên hệ gia đình có trẻ tiềm năng mời tham gia nghiên cứu.

NVYT được tập huấn về nghiên cứu đến gặp gia đình trẻ tiềm năng để giới thiệu thông tin nghiên cứu. Trường hợp gia đình đồng ý cho trẻ tham gia nghiên cứu, NVYT gửi giấy mời và hướng dẫn gia đình chuẩn bị phiếu/sổ tiêm chủng của trẻ. Trường hợp gia đình trẻ từ chối tham gia nghiên cứu, NVYT liên hệ với nghiên cứu viên Viện VSDTTU để được cung cấp danh sách trẻ thay thế. Trẻ thay thế cũng được lựa chọn ngẫu nhiên từ danh sách các trẻ còn lại sau khi loại bỏ những trẻ đã đưa vào danh sách trẻ tiềm năng trước đó.

2.2.7. Vắc xin phòng bệnh bạch hầu sử dụng để tiêm cho trẻ 7 tuổi

Trong nghiên cứu này vắc xin phòng bệnh bạch hầu dùng tiêm cho trẻ 7 tuổi là vắc xin uốn ván bạch hầu hấp phụ (Td) do Viện Vắc xin và Sinh phẩm y tế Nha Trang (IVAC) sản xuất. Đây là loại vắc xin được BYT phê duyệt dùng trong chiến dịch tiêm bổ sung vắc xin phòng bệnh bạch hầu cho trẻ 7 tuổi năm 2020 [10].

Vắc xin uốn ván bạch hầu hấp phụ (Td) do IVAC sản xuất được Cục Quản lý Dược - BYT phê duyệt lần đầu vào năm 2016. Trong 0,5 ml vắc xin phòng bệnh bạch hầu uốn ván hấp phụ (Td) do IVAC sản xuất có chứa ≥ 2

IU/mL giải độc tố bạch hầu tinh chế, ≥ 20 IU giải độc tố uốn ván tinh chế được hấp phụ bằng tá chất Aluminium phosphate với hàm lượng ≤ 3 mg, chất bảo quản Merthiolate có hàm lượng từ 0,005-0,02%. Vắc xin được bào chế dưới dạng dung dịch tiêm, đóng 10 mũi/lọ (5ml), bảo quản từ 2°C – 8°C. Vắc xin chỉ định cho người từ 7 tuổi trở lên, sử dụng đường tiêm bắp sâu với mũi lượng 0,5ml [54].

2.2.8. Biến số, chỉ số

Một số nhóm biến số/chỉ số chính:

- Nhóm biến số nhân khẩu học.
- Nhóm biến số lịch sử tiêm chủng vắc xin có thành phần bạch hầu.
- Lịch sử mắc bệnh bạch hầu và tiếp xúc với người mắc bệnh bạch hầu.
- Nồng độ kháng thể IgG DAT trước và tại thời điểm 1 tháng sau tiêm vắc xin Td theo 4 mức: $< 0,01$ IU/mL (không có kháng thể bảo vệ); $0,01 - < 0,1$ IU/mL (bảo vệ một phần); $0,1 - < 1,0$ IU/mL (bảo vệ hoàn toàn); $\geq 1,0$ IU/mL (bảo vệ lâu dài).
- Chỉ số hiệu quả can thiệp (CSHQ) tại thời điểm 1 tháng sau tiêm vắc xin vắc xin Td.

$$CSHQ = \frac{|p2 - p1|}{p1} * 100\%$$

- + p1: tỷ lệ trẻ có nồng độ kháng thể IgG DAT $\geq 0,1$ IU/mL trước khi tiêm vắc xin Td.
 - + p2: tỷ lệ trẻ có nồng độ kháng thể IgG DAT $\geq 0,1$ IU/mL tại thời điểm sau tiêm vắc xin Td 1 tháng.
- (Chi tiết biến số, chỉ số trong phụ lục 1)

2.2.9. Tổ chức lấy mẫu và tiêm chủng vắc xin Td

Gia đình đồng ý cho trẻ tham gia nghiên cứu đưa trẻ đến TYT để

thực hiện phỏng vấn, lấy mẫu và tiêm chủng vắc xin phòng bệnh bạch hầu. Các bước thực hiện như sau:

Bước 1: Gia đình ký phiếu đồng ý tham gia nghiên cứu

Tại TYT, gia đình trẻ được NVYT giải thích mục đích của nghiên cứu, quyền lợi, nguy cơ khi trẻ tham gia nghiên cứu và hướng dẫn ký vào phiếu đồng thuận tham gia nghiên cứu (phụ lục 8).

Bước 2: Sàng lọc và phỏng vấn

- Trẻ được sàng lọc dựa trên các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ để quyết định đưa vào nghiên cứu (phụ lục 9).

- Với trẻ đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu, điều tra viên thực hiện phỏng vấn bà mẹ/người chăm sóc trẻ để thu thập thông tin về tiền sử tiêm chủng, tiền sử bệnh bạch hầu, tiền sử tiếp xúc với người mắc bạch hầu và điền vào phiếu phỏng vấn (phụ lục 10).

Bước 3: Lấy mẫu máu và tiêm chủng vắc xin Td

Trẻ đủ điều kiện tham gia nghiên cứu sẽ được lấy mẫu máu lần 1 để định lượng nồng độ kháng thể IgG DAT, đồng thời trẻ cũng được tiêm chủng vắc xin Td ngay sau khi hoàn tất lấy máu lần 1.

Lấy mẫu máu lần 2 được thực hiện tại thời điểm sau khi trẻ tiêm chủng vắc xin Td 1 tháng đối với những trẻ đã được lấy mẫu máu lần 1.

Các mẫu máu sau khi lấy được dán nhãn với thông tin gồm mã số đối tượng nghiên cứu và ngày lấy mẫu. Mẫu máu sau đó được vận chuyển và bảo quản tại phòng thí nghiệm của Viện VSDTTU trước khi được chuyển đến Trung tâm Dự phòng và Kiểm soát bệnh tật Hoa Kỳ tại Atlanta, Mỹ để làm xét nghiệm.

Quy trình lấy mẫu máu được mô tả chi tiết trong phụ lục 11 .

2.2.10. Kỹ thuật xét nghiệm

Sử dụng kỹ thuật xét nghiệm Multiplex bead assays (MBA) với máy phân tích MAGPIX để gián tiếp xác định sự tồn tại của các kháng thể IgG DAT. Quy trình xét nghiệm được xây dựng và thực hiện bởi phòng thí nghiệm của Trung tâm Dự phòng và Kiểm soát bệnh tật Hoa Kỳ tại Atlanta (phụ lục 12). Nồng độ kháng thể IgG DAT của trẻ trước và sau tiêm vắc xin Td được chia thành 4 mức dựa trên khả năng bảo vệ lâm sàng theo hướng dẫn của WHO [150] cụ thể như sau:

- $< 0,01$ IU/mL (không có kháng thể bảo vệ)
- $0,01 - < 0,1$ IU/mL (bảo vệ một phần)
- $0,1 - < 1,0$ IU/mL (bảo vệ hoàn toàn)
- $\geq 1,0$ IU/mL (bảo vệ lâu dài)

2.2.11. Quản lý và phân tích số liệu

Sử dụng phần mềm Epi info 3.1 để quản lý số liệu và phần mềm Stata 17.0 để phân tích.

Áp dụng hướng dẫn của WHO đối với đánh giá đáp ứng miễn dịch sau tiêm mũi bổ sung vắc xin phòng bệnh bạch hầu, mức nồng độ kháng thể IgG DAT $\geq 0,1$ IU/mL được dùng để mô tả và so sánh sự biến đổi miễn dịch đối với bạch hầu của đối tượng nghiên cứu [150].

Với các kết quả mô tả, số liệu được trình bày dưới dạng tần số, tỷ lệ, bảng, biểu đồ.

Sử dụng các test thống kê Test χ^2 , Fisher exact để so sánh sự khác biệt giữa tỉ lệ trẻ có mức kháng thể IgG DAT $\geq 0,1$ IU/mL theo từng đặc điểm của trẻ tham gia nghiên cứu cho mỗi thời điểm trước và sau tiêm chủng vắc xin Td. Test McNemam để kiểm định sự khác biệt về tỷ lệ trẻ có

kháng thể IgG DAT đạt ngưỡng $\geq 0,1\text{IU/mL}$ trước và sau tiêm vắc xin Td ở trẻ 7 tuổi. Mô hình ảnh hưởng hỗn hợp (Mixed-effects model – MEM) được dùng để phân tích biến đổi mức kháng thể kháng độc tố bạch hầu tại thời điểm trước và sau tiêm chủng 1 tháng khi xem xét đến tính không đồng nhất về đặc điểm của từng trẻ tham gia nghiên cứu với 2 hệ số là hệ số ảnh hưởng cố định (Fixed effects) là hệ số (OR) không thay đổi giữa các cá thể và xác định hệ số (OR) ảnh hưởng ngẫu nhiên (random effects) là các ảnh hưởng mà nó thay đổi trên các đối tượng có đặc điểm khác nhau khi xem xét từng đặc điểm.

2.3. Đạo đức nghiên cứu

Đề cương nghiên cứu đã được thông qua bởi Hội đồng Đạo đức của Viện VSDTTU theo Quyết định số HĐĐĐ-02/2020, ngày 10 tháng 04 năm 2020.

Kết quả trong nghiên cứu này chỉ dùng cho mục đích nâng cao sức khoẻ cộng đồng và nâng cao chất lượng của hệ thống tiêm chủng. Kết quả này cũng sẽ được sử dụng như thông tin tham khảo trong quá trình xây dựng các hướng dẫn về tổ chức tiêm chủng chiến dịch ở nhóm trẻ lớn cũng như cung cấp thêm bằng chứng bổ sung cho việc phát triển chiến lược và chính sách tiêm chủng vắc xin liều bổ sung để phòng bệnh bạch hầu ở nhóm trẻ lớn.

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu gồm 2 hoạt động, hoạt động mô tả thực trạng ATTC trong chiến dịch tiêm bổ sung vắc xin Td được thực hiện vào thời điểm tổ chức chiến dịch tiêm chủng (tháng 12/2020) và hoạt động đánh giá đáp ứng kháng thể IgG DAT sau tiêm vắc xin Td ở trẻ 7 tuổi được thực hiện trước thời điểm diễn ra chiến dịch tiêm chủng vắc xin Td (tháng 6-7/2020).

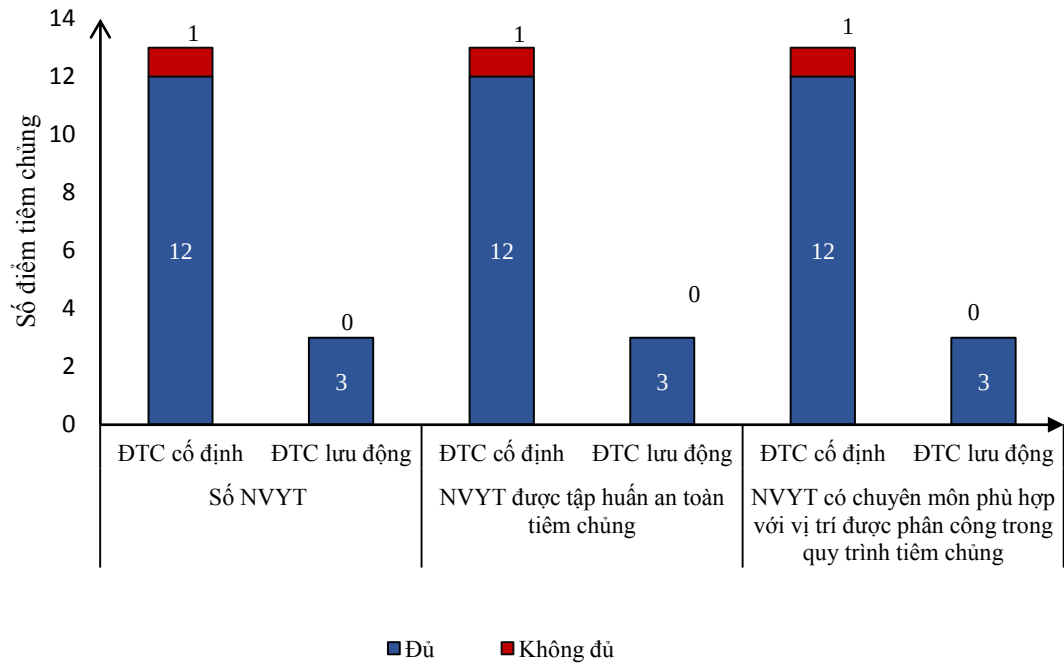
3.1. Thực trạng an toàn tiêm chủng của mũi tiêm bổ sung vắc xin phòng bệnh bạch hầu (Td) theo hình thức chiến dịch cho trẻ 7 tuổi tại huyện Trấn Yên, tỉnh Yên Bái, năm 2020

3.1.1. Kiến thức, thực hành về tiêm chủng an toàn của nhân viên y tế tại các điểm tiêm bổ sung vắc xin phòng bệnh bạch hầu (Td) cho trẻ 7 tuổi

3.1.1.1. Thực trạng nhân lực, vật tư-trang thiết bị tại các điểm tiêm chủng

Trong tháng 12 năm 2020 tại huyện Trấn Yên, tỉnh Yên Bái đã tổ chức tiêm mũi bổ sung vắc xin phòng bệnh bạch hầu cho trẻ 7 tuổi với vắc xin sử dụng là vắc xin uốn ván bạch hầu hấp phụ (Td) do công ty IVAC sản xuất. Tổng cộng có 16 ĐTC trong đợt này, trong đó có 13 ĐTC cố định (tổ chức tại TYT) và 3 ĐTC lưu động (tổ chức tại trường).

a. Thực trạng nhân lực y tế tại các điểm tiêm chủng



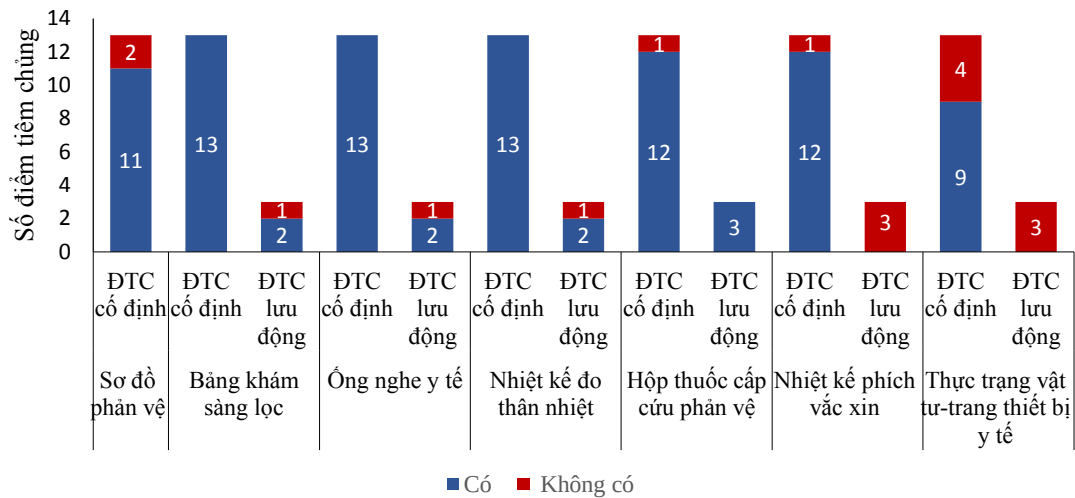
ĐTC: điểm tiêm chủng

NVYT: Nhân viên y tế

Hình 3.1 Phân bố điểm tiêm chủng vắc xin Td theo yêu cầu về nhân lực y tế, huyện Trấn Yên, năm 2020 (n=16)

Hình 3.1 cho thấy trong số 16 ĐTC được đánh giá có 15 ĐTC đủ số lượng NVYT theo quy định. Duy nhất 1 ĐTC cố định trong nghiên cứu này không đảm bảo yêu cầu về số lượng NVYT trong buổi tiêm chủng “là do NVYT được phân công tại vị trí theo dõi sau tiêm xin nghỉ do có việc gia đình đột xuất vào sáng ngày tổ chức tiêm chủng”. Tại tất cả 15 ĐTC có đủ số lượng NVYT theo quy định, NVYT tại mỗi vị trí làm việc đều có chuyên môn phù hợp và đã được tập huấn về an toàn tiêm chủng theo quy định.

b. Thực trạng vật tư-trang thiết bị tại các điểm tiêm chủng



ĐTC: điểm tiêm chủng

Hình 3.2. Phân bố điểm tiêm chủng vắc xin Td theo thực trạng vật tư-trang thiết bị y tế, huyện Trấn Yên, Yên Bái, năm 2020 (n=16)

Tổng cộng có 9/16 ĐTC có đầy đủ VT-TTB theo đúng các quy định hiện hành của BHYT, 7 ĐTC thiếu 1 hoặc nhiều VT-TTB tại thời điểm đánh giá. VT-TTB thiếu tại 7 ĐTC gồm: sơ đồ chẩn đoán và xử trí phản vệ, thiếu hộp thuốc cấp cứu phản vệ, bảng kiểm khám sàng lọc, nhiệt kế đo thân nhiệt, nhiệt kế đo nhiệt độ phích vắc xin (Hình 3.2).

Một số nguyên nhân của tình trạng thiếu VT-TTB tại ĐTC được xác định qua việc phỏng vấn trưởng TYT tại các ĐTC không có đủ VT-TTB gồm: (1) Sự chủ quan của NVYT về khả năng xuất hiện các trường hợp phản vệ trong buổi tiêm chủng *“rất hiếm phản vệ, nếu có chúng tôi sẽ ra tử lấy”* (câu trả lời của trưởng TYT nơi không có hộp thuốc cấp cứu phản vệ tại bàn tiêm), *“trạm chúng tôi mới chuyển vị trí phòng tiêm nên chưa kịp treo”* (câu trả lời của trưởng TYT nơi không có sơ đồ xử trí phản vệ tại phòng tiêm). (2) Không có sự kiểm tra sự đầy đủ của VT-TTB tại ĐTC trước mỗi buổi tiêm chủng *“tôi đã giao cho chuyên trách tiêm chủng”* (câu trả lời của trưởng TYT nơi không có nhiệt kế đo thân nhiệt), *“bình thường tại trạm chúng tôi có sẵn nhưng hôm nay tiêm trại trường nên chuyên trách tiêm chủng chưa mang sang, chúng tôi sẽ về lấy ngay”* (câu trả lời của trưởng TYT nơi không

có nhiệt kế đo thân nhiệt, băng kiểm khám sàng lọc); (3) Thiếu VT-TTB dùng cho hoạt động tiêm chủng “*trạm chỉ có 1 chiếc nhiệt kế theo dõi vắc xin đang để trong tủ bảo quản vắc xin ở trạm y tế*” (câu trả lời của 3/3 trường TYT tại ĐTC lưu động về việc không có nhiệt kế theo dõi nhiệt độ vắc xin”.

Bảng 3.1. Thực trạng hộp thuốc cấp cứu phản vệ tại các điểm tiêm chủng vắc xin Td (n=15)

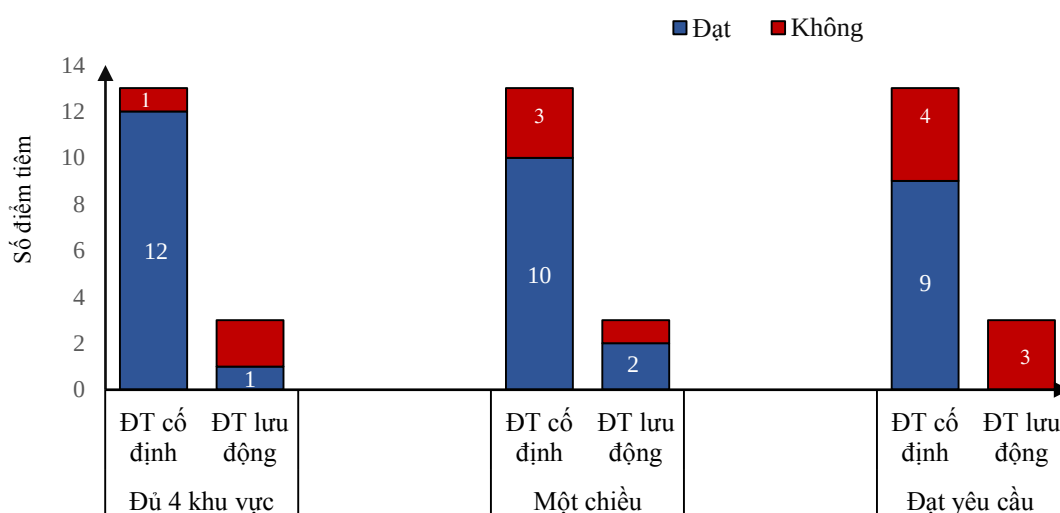
Nội dung đánh giá	Điểm tiêm cố định (n=12)	Điểm tiêm lưu động (n=3)	Tổng (n=15)
Đủ danh mục và số lượng các loại thuốc, vật tư	6 (50%)	1 (33%)	7 (47%)
Đủ danh mục nhưng thiếu số lượng các loại thuốc, vật tư	2 (17%)	0 (0%)	2 (13%)
Không đủ danh mục thuốc, vật tư	4 (33%)	2 (67%)	6 (40%)

Thực hiện đánh giá 15 hộp thuốc cấp cứu phản vệ tại 15 ĐTC có sẵn hộp thuốc cấp cứu phản vệ tại bàn tiêm, kết quả cho thấy: tất cả các loại thuốc, vật tư trong 15/15 hộp thuốc cấp cứu phản vệ đều còn hạn sử dụng; 7/15 hộp thuốc cấp cứu phản vệ có đủ danh mục và số lượng của 8 loại thuốc, vật tư theo quy định; 6/15 hộp thuốc cấp cứu phản vệ không đủ 8 loại danh mục thuốc, vật tư theo quy định của BHYT; 2/15 hộp thuốc cấp cứu phản vệ mặc dù có đủ 8 loại danh mục thuốc-vật tư theo quy định nhưng thiếu về số lượng.

Hộp thuốc cấp cứu phản vệ không đúng quy định hầu hết là do thiếu vật tư y tế như BKT 5mL, BKT 1mL, kim tiêm 14-16G, dây garo và hướng dẫn xử trí cấp cứu phản vệ (7 hộp thuốc cấp cứu phản vệ). Duy nhất có 1 hộp thuốc cấp cứu phản vệ không đủ số lượng thuốc (thiếu số lượng ống nước cất) theo quy định mặc dù có đủ danh mục thuốc-vật tư. Nguyên nhân

của tình trạng này là do thiếu kiểm tra về VT-TTB trước buổi tiêm chủng “Đâu ấy nhỉ”, “tôi đã giao cho cán bộ”, “lúc đầu có đủ mà” và sự chủ quan của NVYT “chúng tôi có nhiều bơm kim tiêm các loại rồi không lo”, “chúng tôi sử dụng găng tay khi cần garo”.

c. Thực trạng sắp xếp các khu vực tại điểm tiêm chủng



Hình 3.3. Phân bố điểm tiêm chủng vắc xin Td theo thực trạng sắp xếp các khu vực tại điểm tiêm, huyện Trấn Yên, Yên Bái, năm 2020 (n=16)

Kết quả nghiên cứu cho thấy 9/16 (56%) ĐTC đạt yêu cầu về sắp xếp các khu vực tại ĐTC. 100% các ĐTC lưu động không đạt yêu cầu về bố trí ĐTC, mặc dù tại các ĐTC này có đủ không gian để thực hiện (Hình 3.3).

Các sai sót được ghi nhận tại 7 ĐTC không đạt yêu cầu về sắp xếp ĐTC gồm: không có khu vực cấp cứu; các khu vực không được bố trí theo nguyên tắc một chiều; khu vực tiêm chủng, xử trí PUST không đảm bảo tính riêng biệt (các khu vực này được bố trí cùng một không gian với khu vực chờ sau tiêm chủng) (Bảng 3.2).

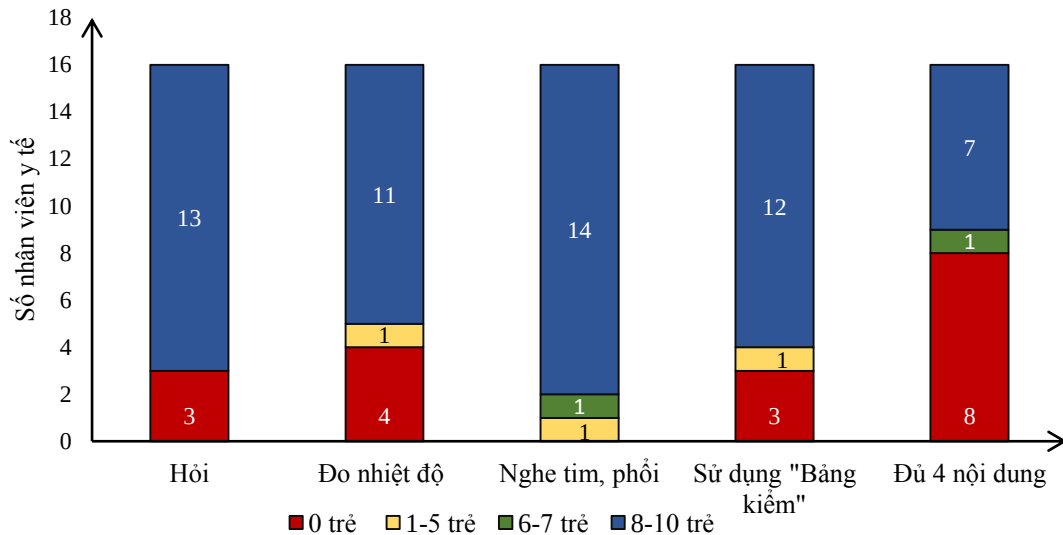
Bảng 3.2. Một số sai sót về sắp xếp điểm tiêm chủng trong chiến dịch tiêm bổ sung vắc xin Td cho trẻ 7 tuổi, huyện Trấn Yên, năm 2020 (n=7)

Sai sót trong bố trí ĐTC	Số ĐTC	Mô tả
Không có khu vực theo dõi sau tiêm hoặc cấp cứu	3	- 2 ĐTC lưu động không có khu vực cấp cứu - 1 ĐTC cố định: không thực hiện theo dõi sau tiêm
Không đảm bảo tính riêng biệt giữa các khu vực	7	- 3 ĐTC lưu động: khu vực khám, tiêm, theo dõi sau tiêm chủng trong cùng 1 không gian (1 lớp học) - 4 ĐTC cố định: khu vực tiếp đón và theo dõi sau tiêm chủng cùng 1 không gian

Nguyên nhân của việc một số ĐTC còn sai sót trong việc thực hiện các quy định về sắp xếp ĐTC là: (1) NVYT mới chỉ tập trung vào sự thuận tiện cho thực hành tiêm chủng mà chưa hiểu được vai trò của việc sắp xếp ĐTC trong phòng ngừa PUST “Tập trung các con vào 1 lớp để khám, tiêm chủng, theo dõi sau tiêm cho thuận tiện”, “Nếu xảy ra phản vệ tôi sẽ cho con nằm trên bàn”, “...tôi không có phản ứng nào do sắp xếp điểm tiêm gây ra, phản ứng chỉ xảy ra do cơ địa trẻ phản ứng lại với vắc xin được tiêm hoặc tiêm nhầm thuốc”.

3.1.1.2 Thực trạng thực hành của NVYT tại từng vị trí trong quy trình tiêm chủng

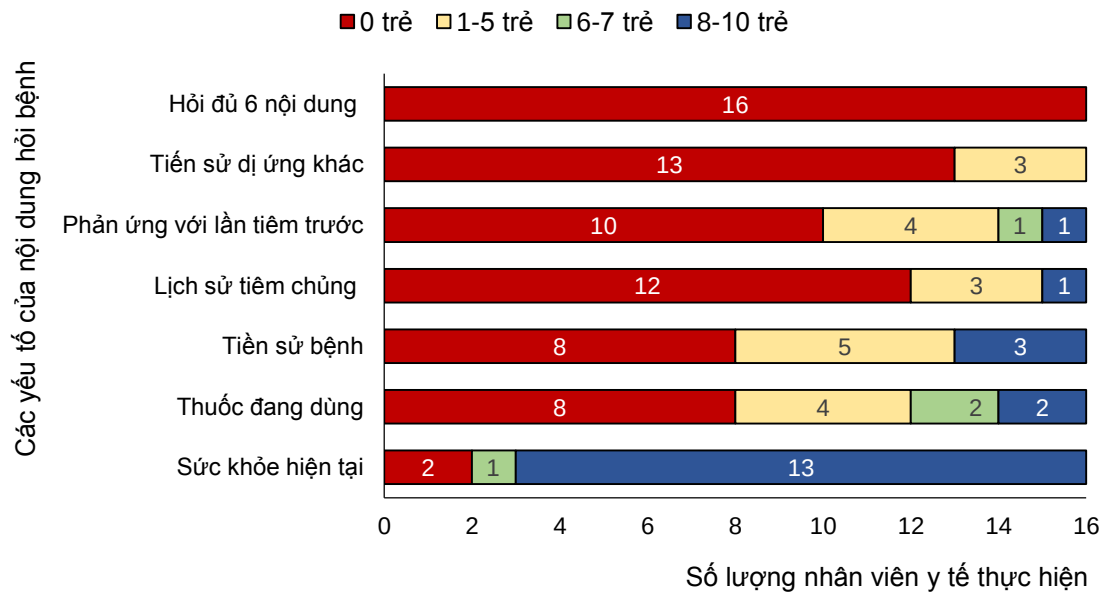
a. Thực trạng thực hành của NVYT tại vị trí khám sàng lọc



Hình 3.4. Thực hành của nhân viên y tế theo từng nội dung khám sàng lọc và số trẻ được thực hiện (n = 16)

Đánh giá kỹ năng thực hành khám sàng lọc của 16 NVYT tại 16 ĐTC kết quả cho thấy, 16/16 NVYT đều đã thực hiện khám sàng lọc cho trẻ trước tiêm chủng. Trong khi, nội dung nghe tim phổi được tất cả NVYT (16/16 NVYT) thực hiện thì các nội dung khác như “Hỏi bệnh”, “Đo nhiệt độ”, sử dụng “Bảng kiểm trước tiêm chủng” chỉ có 12-13 NVYT thực hiện. Số NVYT thực hiện đủ cả 4 nội dung trong bước khám sàng lọc trước tiêm chủng là 8/16 NVYT, như vậy còn một nửa số NVYT (8/16 NVYT) trong nghiên cứu này đã không thực hiện đủ 4 nội dung đánh giá cho bất kỳ trẻ nào trong số 10 trẻ quan sát (Hình 3.4).

Đánh giá về tần suất thực hiện của từng NVYT cho mỗi 10 trẻ được quan sát, kết quả trong hình 3.4 cho thấy, trong số NVYT thực hiện nội dung đánh giá, hầu hết NVYT thuộc nhóm thực hiện cho 8-10 trẻ, còn số ít NVYT (1-2 NVYT/nội dung đánh giá) có tần số thực hiện thấp khi chỉ thực hiện nội dung đánh giá cho 1-5 trẻ hoặc 6-7 trẻ.

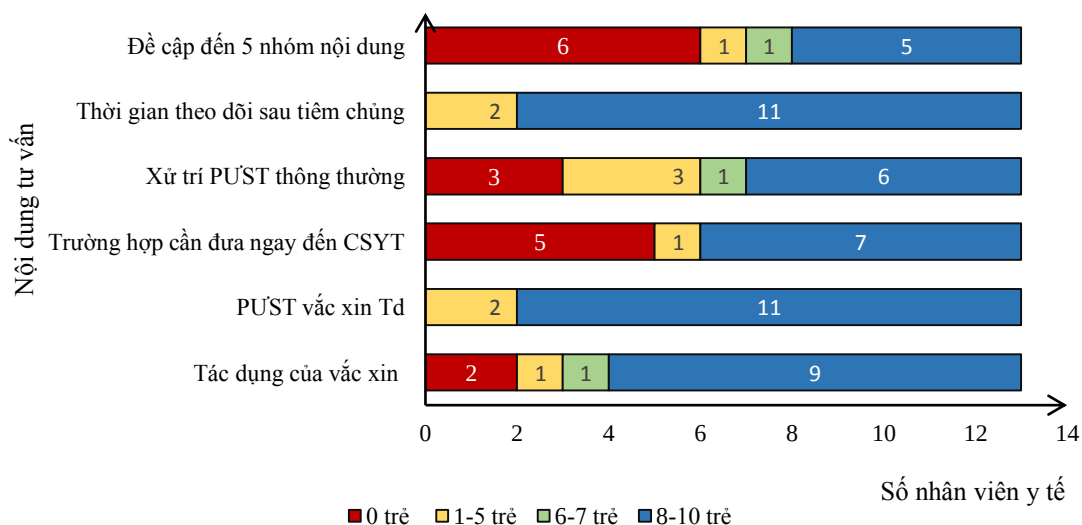


Hình 3.5. Thực hành của nhân viên y tế tại vị trí khám sàng lọc theo từng yếu tố của nội dung hỏi bệnh và số trẻ được khám sàng lọc (n = 16)

Nội dung hỏi bệnh trong bước khám sàng lọc có nhiều yếu tố, đánh giá thực hành của NVYT về nội dung này (Hình 3.5) cho thấy chất lượng nội dung hỏi bệnh còn chưa cao khi toàn bộ 16 NVYT đã không hỏi đủ 6 yếu tố cho bất kì trẻ nào trong số 10 trẻ được quan sát. Về tần suất thực hiện của NVYT với từng yếu tố được đánh giá của nội dung này cho thấy mức độ thực hiện không thường xuyên của NVYT. Ngoại trừ yếu tố “Hỏi sức khỏe hiện tại” có nhiều NVYT (13) thuộc nhóm thực hiện cho 8-10 trẻ thì các yếu tố khác lại có số NVYT thuộc nhóm thực hiện cho 0 trẻ hoặc thực hiện cho 1-5 trẻ chiếm ưu thế.

b. Thực trạng thực hành của NVYT tại vị trí tư vấn tiêm chủng

Quan sát thực hành của 16 NVYT tại vị trí tư vấn trước tiêm chủng, chỉ có 13 NVYT tại vị trí này đã thực hiện tư vấn trước tiêm chủng, 3 NVYT không thực hiện nội dung này.



Hình 3.6. Thực hành của nhân viên y tế

cho từng nội dung tư vấn tiêm chủng và số trẻ được tư vấn (n = 13)

Đánh giá nội dung tư vấn của 13 NVYT đã thực hiện tư vấn (hình 3.6), kết quả có 7/13 NVYT đã tư vấn đủ 5 nội dung của bước này, cho mỗi nội dung tư vấn được đánh giá số lượng NVYT thực hiện từ 8-13 NVYT trong đó nội dung tư vấn về “Thời gian theo dõi sau tiêm chủng” có số NVYT thực hiện nhiều nhất (13 NVYT) và nội dung tư vấn về “Trường hợp cần đưa ngay đến CSYT” có số NVYT thực hiện ít nhất (8 NVYT).

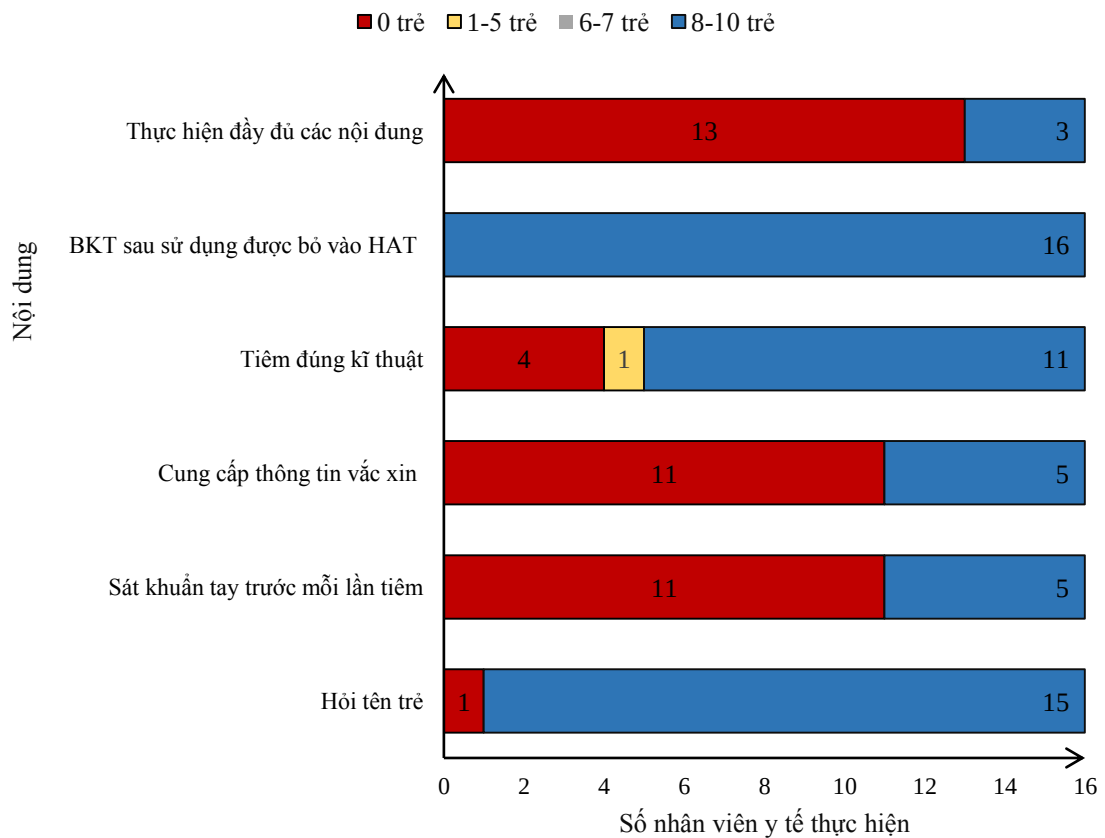
Đánh giá tần suất thực hiện của NVYT cho mỗi nội dung trong bước tư vấn kết quả trong hình 3.6 cho thấy, số NVYT có tần suất thực hiện cho nhóm 8-10 trẻ cao ở các nội dung tư vấn về “Phản ứng có thể gặp sau tiêm chủng” và “Thời gian theo dõi sau tiêm chủng” (11 NVYT), trong khi đó nội dung tư vấn về “Xử lý phản ứng thông thường” lại có nhiều NVYT thuộc nhóm thực hiện không đầy đủ nhất (3 NVYT thuộc nhóm thực hiện cho 1-5 trẻ, 1 NVYT thực hiện cho nhóm 6-7 trẻ). Các nội dung tư vấn về “Trường hợp cần đưa ngay trẻ đến CSYT”, “Xử trí PUST thông thường” hay tư vấn về “Tác dụng của vắc xin” là các nội dung ghi nhận có NVYT không thực hiện nội dung này cho bất kì trẻ nào trong số 10 trẻ được quan sát. Số lượng NVYT không thực hiện tư vấn các nội dung này lần lượt là 5, 3 và 2 NVYT.

**Bảng 3.3. Các yếu tố của các nhóm nội dung trong bước tư vấn
không được nhân viên y tế thực hiện**

Nhóm nội dung cần tư vấn	Yếu tố cần tư vấn	Số lượng NVYT không tư vấn (n=13)
Phản ứng có thể gặp	Sung	2
Dấu hiệu cần đưa trẻ ngay đến cơ sở y tế	Phát ban	10
	Lờ mờ, kích thích	10
	Co giật	8
	Không yên tâm	8
	Khó thở, thở rít	7
	Tím tái	7
Xử trí phản ứng sau tiêm	Sung/đau chỗ tiêm	6
thường gặp	Sốt	3
Thời gian cần theo dõi sau tiêm chủng	24h-48h sau tiêm chủng	5

Bảng 3.3 liệt kê các yếu tố của từng nhóm nội dung mà NVYT đã không thực hiện trong quá trình tư vấn. Theo đó tất cả các yếu tố trong nhóm nội dung “Dấu hiệu cần đưa trẻ ngay đến ngay CSYT” đều có số NVYT không thực hiện cao (7-10 NVYT/1 yếu tố). Hướng dẫn theo dõi sát trẻ ít nhất 24 – 48 giờ sau tiêm chủng và cách chăm sóc, xử trí sung/đau tại chỗ tiêm cũng ghi nhận số lượng cao NVYT không thực hiện.

c. Thực trạng thực hành của NVYT tại vị trí tiêm chủng vắc xin



Hình 3.7 Thực hành của nhân viên y tế tại vị trí tiêm chủng theo từng nội dung và số trẻ thực hiện (n =16)

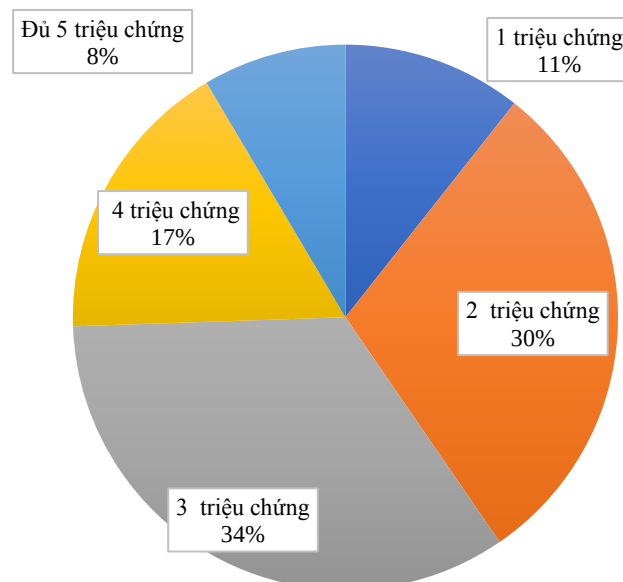
Quan sát 16 NVYT thực hiện tiêm chủng vắc xin Td cho trẻ tại 16 ĐTC, số NVYT thực hiện đủ 5 nội dung trong bước tiêm chủng còn thấp (3/16 NVYT) (Hình 3.7). Các nội dung trong bước này như “Hỏi tên trẻ trước khi thực hiện tiêm chủng”, “BKT sau sử dụng được bỏ vào hộp an toàn” đúng cách đều có số lượng NVYT thực hiện cao lần lượt là 15 và 16 NVYT. Ngược lại “Sát khuẩn tay trước mỗi lần tiêm” và “Cung cấp thông tin về vắc xin” sử dụng trước khi tiêm chủng đều có tới 11/16 NVYT không thực hiện.

Về tần suất thực hiện của NVYT đối với từng nội dung đánh giá tại vị trí tiêm chủng, kết quả trong hình 3.7 cho thấy, tất cả NVYT khi đã thực hiện các nội dung trong bước này thì đều thuộc nhóm thực hiện cho 8-10 trẻ, ngoại trừ nội dung “Tiêm đúng kĩ thuật”. Đối với nội dung “Tiêm đúng kĩ thuật” nghiên cứu này đã ghi nhận 4/16 NVYT không tiêm đúng kĩ thuật cho cả 10/10 được quan sát (tiêm sai vị trí, tiêm bắp nông, chạm tay vào mũi kim trước tiêm) và 1 NVYT thực hiện tiêm đúng kĩ thuật cho 1-5 trẻ trong số 10 trẻ được quan sát.

d. Thực trạng thực hành của NVYT tại vị trí theo dõi sau tiêm

Quan sát thực hành của 15 NVYT tại vị trí theo dõi sau tiêm chủng cho thấy, 15/15 NVYT đều đã thực hiện theo dõi sức khỏe của trẻ sau tiêm chủng tại ĐTC tối thiểu 30 phút và đánh giá tình trạng sức khỏe của trẻ trước khi rời ĐTC.

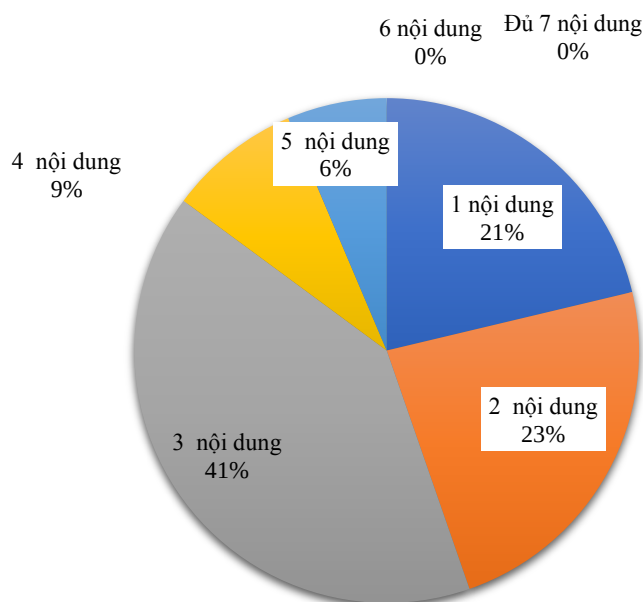
e. Kiến thức của NVYT về nhận biết và xử trí phản vệ theo thông tư số 51/2017/TT-BYT



Hình 3.8. Kiến thức của nhân viên y tế về triệu chứng gợi ý phản vệ (n=47)

Đánh giá kiến thức của 47 NVYT về triệu chứng gợi ý phản vệ theo Thông tư 51/2017/TT-BYT, kết quả trong hình 3.8 cho thấy tỷ lệ NVYT có thể liệt kê đủ 5 triệu chứng gợi ý phản vệ rất thấp (8%). Phần lớn NVYT chỉ liệt kê được 3 triệu chứng (34%) và 2 triệu chứng (30%). Nghiên cứu này cũng chỉ ra rằng 100% NVYT được hỏi không thể nêu chính xác các triệu chứng tương ứng với 4 phân độ của phản vệ.

Kết quả đánh giá kiến thức về nguyên tắc xử trí phản vệ cho thấy, chỉ 2/47 NVYT (4%) có thể nêu đủ 4/4 nội dung của nguyên tắc và 45/47 NVYT (96%) có thể nêu được 3/4 nội dung. Với những nguyên tắc cốt lõi trong xử trí phản vệ như: tất cả các trường hợp phản vệ phải được phát hiện, xử trí khẩn cấp, kịp thời ngay tại chỗ bởi bất kì NVYT nào (điều dưỡng, hộ sinh viên, NVYT khác...) mà không cần chờ chỉ định của bác sĩ và adrenalin là thuốc thiết yếu, quan trọng hàng đầu cứu sống người bệnh phản vệ độ II, III có số NVYT trả lời đúng lần lượt là 46 và 47 NVYT.



Hình 3.9. Kiến thức của nhân viên y tế về phác đồ xử trí phản vệ độ II, III (n=47)

Hình 3.9 cho thấy kết quả đánh giá kiến thức của NVYT về phác đồ xử trí cấp cứu phản vệ mức độ nặng và nguy kịch (độ II, III) cho thấy, 100% NVYT không liệt kê được đầy đủ 7 nội dung của phác đồ. NVYT liệt kê được 3/7 nội dung của phác đồ chiếm tỷ lệ cao nhất (41%). Các nội dung của phác đồ điều trị phản vệ có tỷ lệ cao NVYT không đề cập đến là: tư thế nằm của bệnh nhân và thiết lập đường truyền tĩnh mạch.

Mặc dù 100% NVYT biết adrenalin là thuốc thiết yếu quan trọng hàng đầu cứu sống bệnh nhân phản vệ, tuy nhiên chỉ có 17/47 NVYT (36%) trong nghiên cứu này có thể nêu chính xác liều lượng tiêm bắp của adrenalin tương ứng với mức cân nặng của bệnh nhân.

3.1.2. Kiến thức, thái độ của bà mẹ/người chăm sóc trẻ về theo dõi và chăm sóc trẻ sau tiêm chủng

3.1.2.1 Thông tin chung của bà mẹ/người chăm sóc trẻ tham gia nghiên cứu

Bảng 3.4. Thông tin của bà mẹ/người chăm sóc của trẻ 7 tuổi được tiêm chủng vắc xin Td (n=384)

Đặc điểm	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Nhóm tuổi		
< 30 tuổi	75	19,5
30 – 40 tuổi	248	64,6
> 40 tuổi	61	15,9
Dân tộc		
Kinh	222	57,8
Tày	89	23,2
Dao	35	9,1
Dân tộc khác	38	9,9

Đặc điểm	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Tôn giáo		
Không	384	100
Khác	0	0
Số con hiện có		
1 con	25	6,5
2 con	282	73,4
≥ 3 con	77	20,1
Tuổi của con nhỏ nhất		
≤ 1 tuổi	64	16,3
1-2 tuổi	23	6,0
3-5 tuổi	155	40,4
> 5 tuổi	142	37,0
Nghề nghiệp		
Nông/lâm nghiệp	288	75,0
Nhân viên văn phòng	20	5,2
Lao động tự do	33	8,4
Khác	43	11,4
Trình độ học vấn		
Tiểu học/không đi học	96	25,0
Trung học cơ sở	212	55,2
Trung học phổ thông trở lên	76	19,8

Bảng 3.4 cho thấy trong số 384 bà mẹ/người chăm sóc trẻ tham gia nghiên cứu, nhóm 30-40 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất 64,6%, dân tộc Kinh chiếm 57,8%, tỷ lệ sinh từ 2 con trở lên là 94,5%. Có 22,3% bà mẹ đang có con trong độ tuổi TCTX (≤ 2 tuổi). Có 75% bà mẹ/người chăm sóc trẻ có trình độ học vấn từ trung học cơ sở trở lên, 5,2% là nhân viên văn phòng.

3.1.2.2 Thái độ của bà mẹ/người chăm sóc trẻ về tiêm chủng và phản ứng sau tiêm chủng

Bảng 3.5. Thái độ của bà mẹ/người chăm sóc trẻ đối với tiêm chủng và phản ứng sau tiêm (n=384)

Nội dung đánh giá	Mức độ	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Thái độ của bà mẹ/người chăm sóc trẻ với tiêm chủng cho trẻ			
Sự cần thiết của tiêm chủng	Rất cần thiết	256	66,7
	Cần thiết	128	33,3
	Không cần thiết	0	0
	Không biết	0	0
	Không trả lời	0	0
Người có quyền quyết định cho trẻ đi tiêm chủng	Mẹ trẻ có quyền tự quyết định	192	50,0
	Thống nhất của cả bố và mẹ trẻ	128	33,3
	Được sự đồng ý của ông/bà	32	8,3
	Không trả lời	32	8,3
Biết tên bệnh có thể dự phòng bằng vắc xin trong chiến dịch tiêm chủng này của trẻ	Có	384	100
	Không	0	0
Thái độ về phản ứng sau tiêm			
Quan điểm về ý kiến tất cả các vắc xin đều có thể có tác dụng không mong muốn	Rất đồng ý	0	0
	Đồng ý	329	75
	Không đồng ý	23	16,7
	Rất không đồng ý	0	0
	Không có ý kiến	0	0
	Không biết	1	8,5

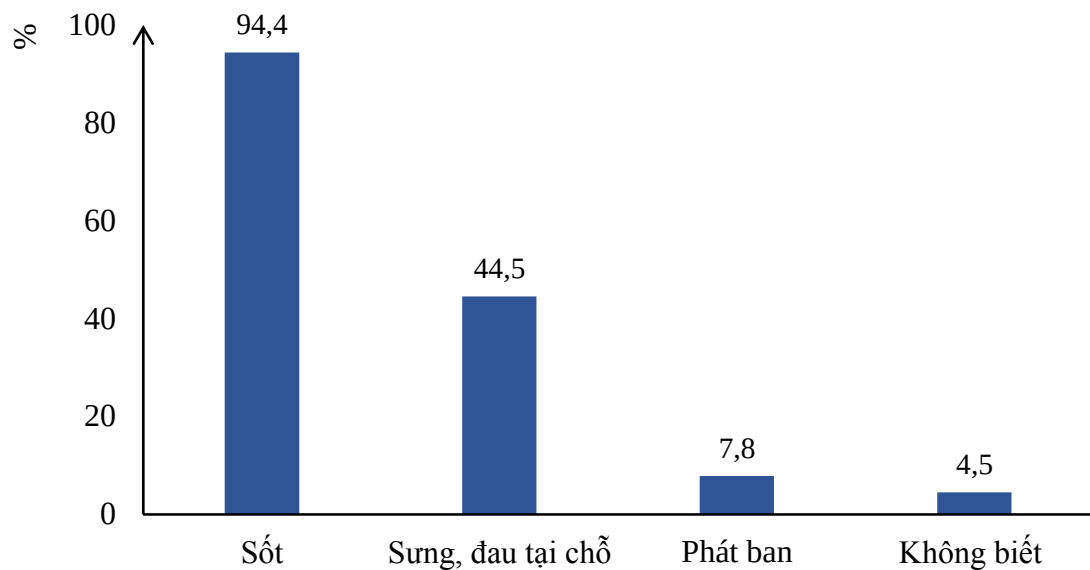
Nội dung đánh giá	Mức độ	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Phản ứng sau tiêm có thể phòng ngừa và giảm nhẹ được	Có	216	56,3
	Không	51	13,3
	Không biết	64	16,7
	Không trả lời	32	5,5
	Khác	32	8,3
Quan điểm về vai trò của bà mẹ/người chăm sóc trong việc phòng ngừa và xử trí các phản ứng sau tiêm	Rất quan trọng	180	46,8
	Quan trọng	192	50,0
	Bình thường	12	3,1
	Không có vai trò	0	0
	Không trả lời	0	0
	Khác	0	0

100% bà mẹ/người chăm sóc trẻ trong nghiên cứu này đều cho rằng tiêm chủng là cần thiết để bảo vệ trẻ khỏi bệnh truyền nhiễm. 100% bà mẹ/người chăm sóc trẻ đều biết tên bệnh mà vắc xin Td có thể dự phòng.

Còn 16,7% bà mẹ/người chăm sóc trẻ không đồng ý với việc sau tiêm chủng trẻ có thể gặp PUST. Có 13,3% bà mẹ/người chăm sóc trẻ tin rằng không thể chủ động phòng chống và giảm thiểu mức độ nặng của PUST.

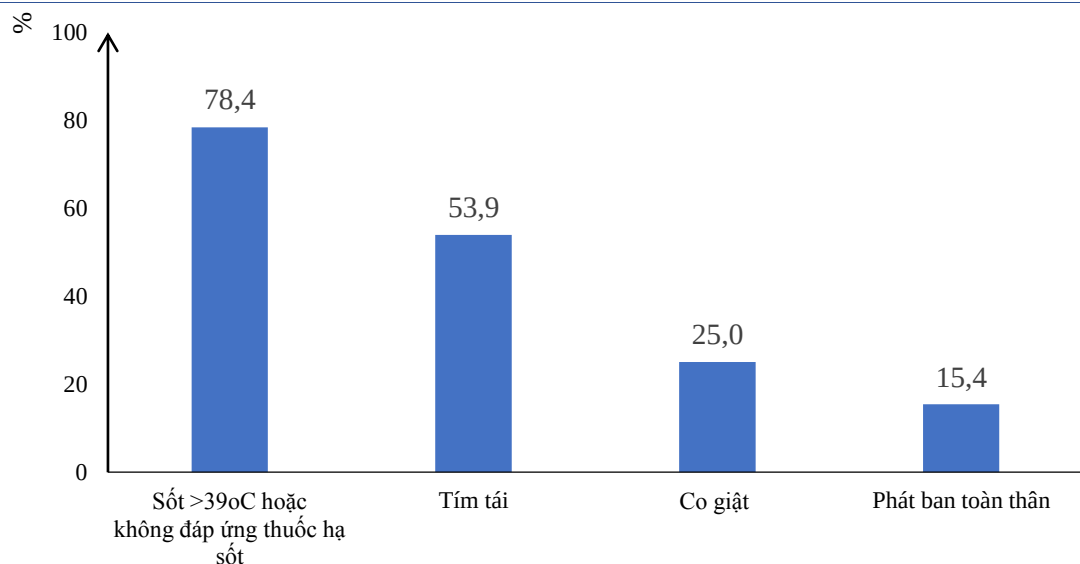
Có 96,9% bà mẹ/người chăm sóc trẻ cho rằng mẹ/người chăm sóc trẻ có vai trò quan trọng trong việc phát hiện, chăm sóc các phản ứng xuất hiện sau khi trẻ tiêm chủng. Kết quả nghiên cứu cũng chỉ ra rằng vẫn còn 3,1% số bà mẹ/người chăm sóc trẻ được phỏng vấn chưa nhận thấy vai trò của người chăm sóc trẻ trong việc phòng ngừa, phát hiện và xử trí PUST.

3.1.2.3 Kiến thức của bà mẹ/người chăm sóc trẻ về phản ứng sau tiêm



Hình 3.10. Tỷ lệ bà mẹ/người chăm sóc trẻ biết đến các phản ứng thường gặp sau tiêm chủng (n=384)

Ba phản ứng thường gặp sau tiêm vắc xin Td mà bà mẹ/người chăm sóc trẻ trong nghiên cứu này có thể liệt kê là: sốt, sưng, đau tại chỗ tiêm và phát ban. Trong đó sốt là phản ứng có tỷ lệ được biết đến nhiều nhất. Đặc biệt có 4,5% bà mẹ đã trả lời là không biết khi được hỏi về nội dung này.



Hình 3.11. Tỷ lệ bà mẹ/người chăm sóc trẻ biết đến các dấu hiệu sau tiêm chủng cần đưa trẻ đến ngay cơ sở y tế (n=384)

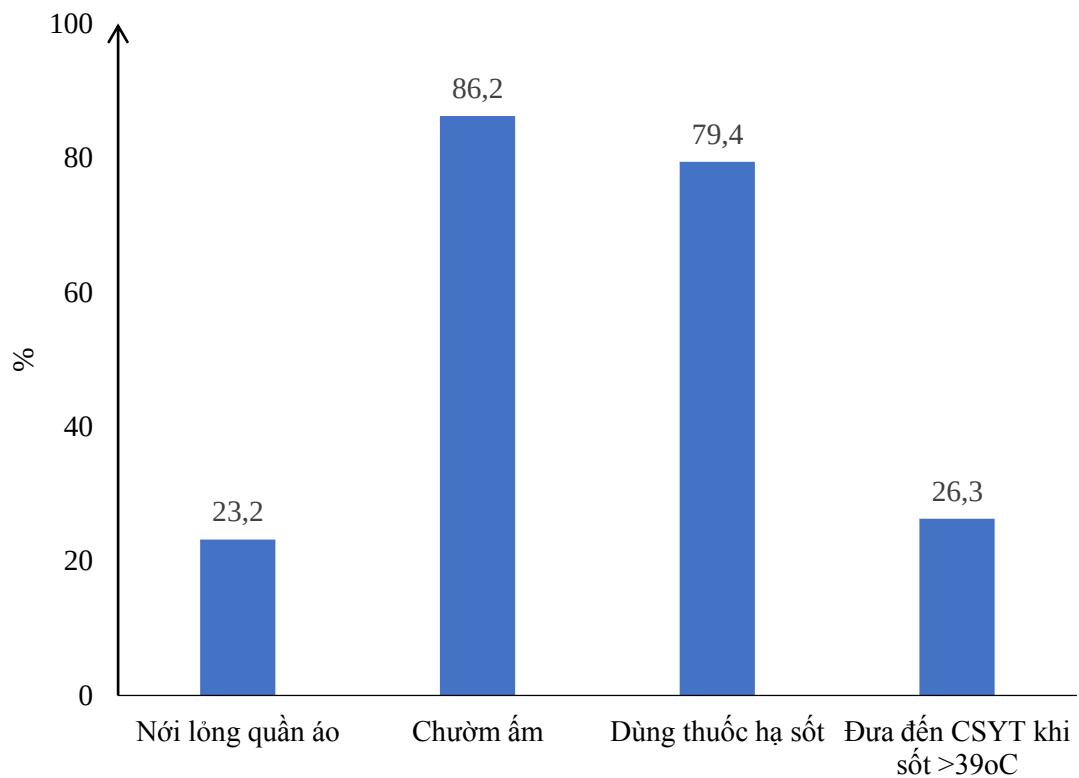
Sốt $\geq 39^{\circ}\text{C}$ sau tiêm chủng hay không đáp ứng với thuốc hạ sốt, trẻ tím tái sau tiêm, co giật hay phát ban toàn thân sau tiêm chủng là các dấu hiệu bà mẹ/người chăm sóc trẻ có thể liệt kê khi được hỏi về các dấu hiệu trẻ gặp sau tiêm cần đưa đến ngay CSYT. Trong đó triệu chứng được đề cập đến nhiều nhất là sốt $\geq 39^{\circ}\text{C}$ hoặc không đáp ứng với thuốc hạ sốt (78,4%) (Hình 3.11).

3.1.2.4 Kiến thức của bà mẹ/người chăm sóc trẻ về chăm sóc một số phản ứng thông thường sau tiêm chủng tại nhà

Hai PUST được đánh giá trong nghiên cứu này là chăm sóc trẻ có phản ứng sung, đau tại chỗ tiêm và chăm sóc trẻ sốt.

Đối với chăm sóc trẻ sung, đau tại vị trí tiêm có 306 (79,7%) bà mẹ/người chăm sóc trẻ trả lời sẽ chườm ấm xung quanh chỗ tiêm, ngoài ra có tỷ lệ nhỏ (15%) các bà mẹ/người chăm sóc trẻ cho biết sẽ sử dụng lá để đắp vào gan bàn chân hoặc miếng dán hạ sốt dán quanh chỗ tiêm để giảm đau cho trẻ.

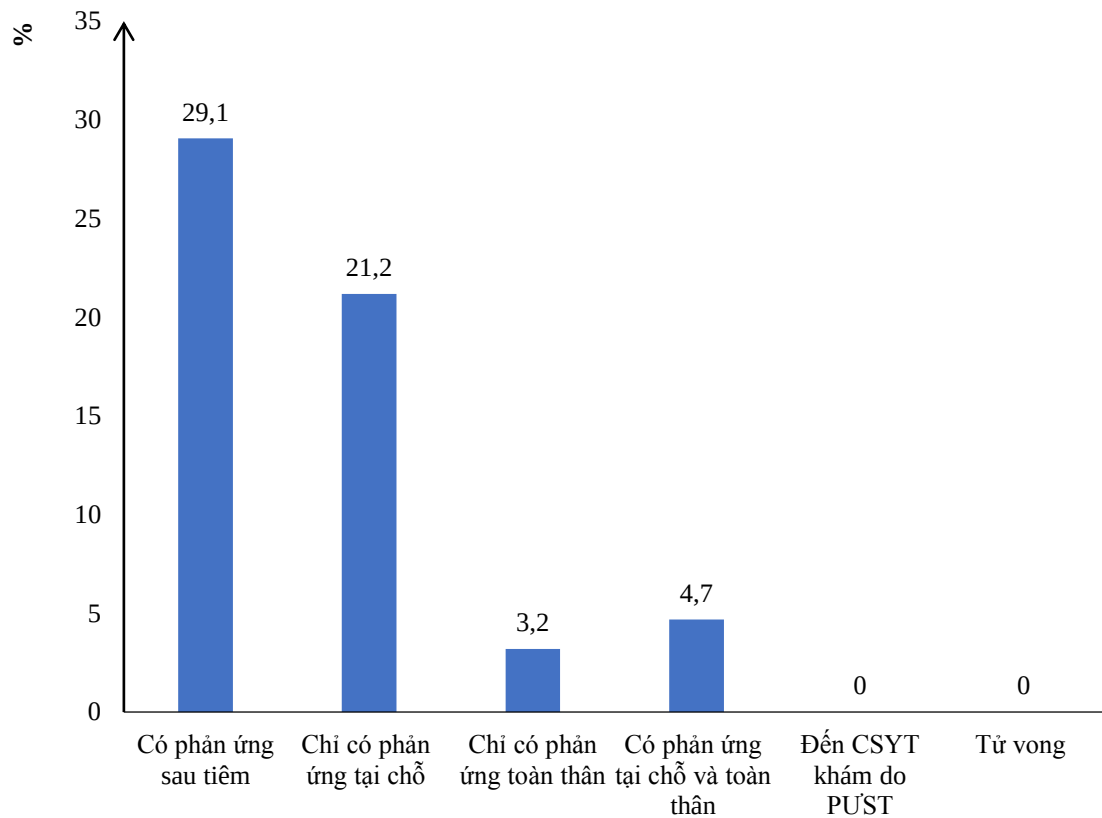
Đối với chăm sóc trẻ sốt sau tiêm chủng các biện pháp như nói lỏng quần áo của trẻ, chườm ấm, dùng thuốc hạ sốt và đưa trẻ đến CSYT nếu trẻ sốt $\geq 39^{\circ}\text{C}$ hoặc dùng thuốc hạ sốt không đỡ được bà mẹ/người chăm sóc trẻ áp dụng. Trong đó 2 biện pháp chườm ấm và dùng thuốc hạ sốt có tỷ lệ bà mẹ/người chăm sóc trẻ biết đến nhiều nhất lần lượt là 86,2% và 79,4% (Hình 3.12).



Hình 3.12. Kiến thức của bà mẹ/người chăm sóc trẻ về xử trí trẻ sốt sau tiêm chủng (n= 384)

3.1.3. Đặc điểm của phản ứng sau tiêm được ghi nhận trong chiến dịch tiêm bổ sung vắc xin bạch hầu ở trẻ 7 tuổi

Tổng cộng có 1.277/1.422 (89,4%) trẻ được tiêm vắc xin Td có phiếu ghi nhận PUST đủ tiêu chuẩn được đưa vào phân tích. Có 372 trẻ trong tổng số 1.277 trẻ ghi nhận PUST trong vòng 7 ngày kể từ ngày tiêm chủng vắc xin Td chiếm tỷ lệ 29,1%. Không ghi nhận trường hợp PUST phải khám hoặc nhập viện điều trị. Các PUST được ghi nhận gồm cả phản ứng toàn thân và phản ứng tại chỗ.



Hình 3.13. Tỷ lệ trẻ 7 tuổi báo cáo phản ứng sau tiêm trong vòng 7 ngày sau tiêm vắc xin Td (n=1.277)

Hình 3.13 cho thấy các phản ứng tại chỗ tiêm là phản ứng thường gặp hơn so với các phản ứng toàn thân. Có 4,7% trẻ ghi nhận đồng thời cả 2 loại phản ứng tại chỗ và phản ứng toàn thân.

**Bảng 3.6. Tỷ lệ các phản ứng sau tiêm vắc xin Td
xuất hiện trong vòng 7 ngày (n=1.277 trẻ)**

Phản ứng toàn thân	Số trẻ	Tỷ lệ
Sốt	77	6,0
Đau đầu	13	1,0
Chán ăn	10	0,8
Buồn ngủ	9	0,7
Buồn nôn	5	0,4
Phản ứng tại chỗ tiêm		
Đau	317	24,8
Nóng	49	3,8
Đỏ	31	2,5
Sưng	17	1,4
Ngứa	13	1,0
Mụn, loét	0	0
Tổng	372	29,1

Bảng 3.6 cho thấy phản ứng toàn thân được ghi nhận trong nghiên cứu này khá đa dạng gồm: sốt, mệt mỏi, đau đầu, chán ăn, dễ buồn ngủ và buồn nôn. Trong các phản ứng toàn thân được báo cáo, sốt là phản ứng phổ biến nhất (77 trẻ chiếm 6%). Các phản ứng toàn thân khác như đau đầu, chán ăn, buồn ngủ ít phổ biến hơn (< 2%).

Đối với các phản ứng tại chỗ, phản ứng đau tại chỗ tiêm được ghi nhận nhiều nhất với tỷ lệ báo cáo là 24,8%, các phản ứng khác như nóng, đỏ, sưng và ngứa tại chỗ tiêm ít được báo cáo hơn và được ghi nhận ở mức dưới 5% (Bảng 3.6).

**Bảng 3.7. Phân bố phản ứng sau tiêm theo mức độ nặng của phản ứng
(n=1.277)**

Phản ứng sau tiêm	Số trẻ	Tỷ lệ	Trung vị (min-max)
Sốt* (n =77)			
38,0-38,4°C (nhẹ)	52	68	38,1°C
38,5-38,9°C (trung bình)	14	18	(38,0 °C-40,2°C)
39,0-40,0 °C (nặng)	11	14	
Đau** (n=317)			
Nhẹ	296	93,4	
Trung bình	16	5,0	
Nặng	5	1,6	
Sưng** (n=17)			
≤ 5 cm (nhẹ)	11	64,7	2,4 cm
5-10cm (trung bình)	5	29,4	(1-13 cm)
>10 cm (nặng)	1	5,9	
Đỏ** (n=31)			
≤ 5 cm (nhẹ)	22	71	2,5 cm
5-10 cm (trung bình)	7	22,6	(1-20 cm)
>10 cm (nặng)	2	6,4	

* Nhiệt độ nách được quy đổi sang nhiệt độ miệng

** Không tính tỷ lệ do mẫu số nhỏ

Kết quả trong Bảng 3.7 cho thấy trên 80% PUST vắc xin Td là ở mức nhẹ và trung bình. Các PUST sốt, đau, sưng, đỏ đều có ghi nhận trường hợp phản ứng nặng tuy nhiên số trường hợp này không nhiều.

**Bảng 3.8. Thời điểm xuất hiện phản ứng sau tiêm
tính từ ngày tiêm chủng vắc xin Td**

Loại phản ứng sau tiêm		Tỷ lệ (%)			Min-max ngày bắt đầu xuất hiện tính từ ngày tiêm chủng
		Trong ngày tiêm chủng	≤ 2 ngày kể từ ngày tiêm chủng	≤ 3 ngày kể từ ngày tiêm chủng	
Phản ứng toàn thân	Sốt (n=77)	69%	86%	91%	1-6
	*Đau đầu (n=13)	61%	85%	100%	1-3
	*Chán ăn (n=10)	70%	90%	90%	1-4
	Buồn ngủ (n=9)	89%	100%	-	1-2
	Buồn nôn (n=5)	60%	80%	100%	1-3
Phản ứng tại chỗ tiêm	Đau (n=317)	91,5%	99,7%	100%	1-3
	Nóng (n=49)	96%	100%	-	1-2
	Đỏ (n=31)	93%	97%	97%	1-5
	Sưng (n=17)	88%	100%	-	1-2
	Ngứa (n=13)	62%	77%	100%	1-3

Bảng 3.8 cho thấy thời điểm xuất hiện các PUST vắc xin Td, theo đó ngay trong ngày đầu tiêm chủng đã ghi nhận các phản ứng tại chỗ (62-96%) và những phản ứng toàn thân (60-89%). Các phản ứng tại chỗ có tỷ lệ xuất hiện trong ngày đầu tiêm chủng nhiều hơn so với các triệu chứng toàn thân. Trong nghiên cứu này, 3/5 phản ứng tại chỗ có >90% các trường hợp phản ứng xuất hiện ngay trong ngày đầu tiêm chủng, trong khi cả 4/4 phản ứng toàn thân có <90% được báo cáo trong ngày đầu tiêm chủng.

Trên 90% PUST vắc xin Td xuất hiện trong vòng 3 ngày kể từ ngày tiêm chủng. Chán ăn và sốt là các PUST có tỷ lệ xuất hiện trong vòng 3 ngày thấp nhất lần lượt là 90% và 91%.

Bảng 3.9. Thời gian tồn tại của phản ứng sau tiêm vắc xin Td ở trẻ 7 tuổi được ghi nhận trong vòng 7 ngày kể từ ngày tiêm chủng

Loại phản ứng sau tiêm		Thời gian tồn tại			Min-max
		Trong 1 ngày	≤ 2 ngày	≤ 3 ngày	
Phản ứng toàn thân	Sốt (n=77)	78%	91%	96%	1-7
	Đau đầu (n=13)	46%	85%	92%	1-7
	Chán ăn (n=10)	50%	60%	100%	1-3
	Buồn ngủ (n=9)	44%	67%	78%	1-4
	Buồn nôn (n=5)	80%	100%	-	1-2
Phản ứng tại chỗ tiêm	Đau (n=317)	40%	69%	87%	1-7
	Nóng (n=49)	55%	88%	98%	1-4
	Đỏ (n=31)	32%	51%	55%	1-7
	Sưng (n=17)	29%	35%	53%	1-7
	Ngứa (n=13)	31%	77%	77%	1-7

Kết quả trong Bảng 3.9 mô tả thời gian tồn tại của PUST vắc xin Td, tỷ lệ phản ứng toàn thân phục hồi trong vòng 3 ngày kể từ ngày xuất hiện phản ứng cao hơn so với phản ứng tại chỗ. Hầu hết các phản ứng toàn thân có tỷ lệ phản ứng phục hồi trong vòng 3 ngày kể từ ngày xuất hiện là trên 90% (92-100%) (ngoại trừ phản ứng buồn ngủ có thể do cỡ mẫu nhỏ (n=9)). Trong khi đó tỷ lệ phục hồi của các phản ứng tại chỗ trong vòng 3 ngày kể từ ngày xuất hiện là dưới 90% (55-87%) (ngoại trừ triệu chứng nóng tại chỗ tiêm có tỷ lệ phục hồi là 98% trong vòng 3 ngày kể từ ngày tiêm chủng).

3.2. Đáp ứng kháng thể IgG kháng độc tố bạch hầu sau tiêm vắc xin phòng bạch hầu Td cho trẻ 7 tuổi tại một huyện miền núi phía Bắc năm 2020

3.2.1. Đặc điểm trẻ 7 tuổi tham gia nghiên cứu

Bảng 3.10. Đặc điểm của nhóm trẻ 7 tuổi tham gia nghiên cứu (n = 98)

Đặc điểm	Số lượng	Tỷ lệ %
Nơi trẻ sống		
Nhóm xã khó	48	49
Nhóm xã trung bình	30	31
Nhóm xã thuận lợi	20	20
Giới tính		
Nam	57	58
Nữ	41	42
Dân tộc		
Kinh	38	39
Tày	32	33
Khác	28	28
Lịch sử tiêm chủng vắc xin phòng bệnh bạch hầu		
Tiêm < 3 mũi vắc xin	12	12
Tiêm 3 mũi vắc xin	25	25
Tiêm $\geq$ 4 mũi vắc xin	61	62

Đặc điểm	Số lượng	Tỷ lệ %
Khoảng thời gian từ thời điểm trẻ tiêm mũi cuối vắc xin phòng bệnh bạch hầu đến thời điểm lấy mẫu máu trước tiêm vắc xin Td (năm)		
Không tiêm	8	8
Tiêm > 6 năm	12	12
≤ 6 năm	78	80
Tình trạng đi học		
Không đi học	0	0
Có đi học	98	100
Trẻ đã từng được chẩn đoán mắc bệnh bạch hầu trước đây		
Có	0	0
Không	98	100
Không biết	0	0
Trong gia đình/trường học có người từng mắc bệnh bạch hầu		
Có	0	0
Không	95	97
Không biết	3	3

Trong số 98 trẻ được lấy đủ 2 mẫu máu, tỷ số trẻ sống tại nhóm xã trung bình và khó triển khai hoạt động tiêm chủng so với số trẻ sống tại nhóm xã thuận lợi là 2,4:1 và 1,5:1.

Phân bố nam: nữ trong nghiên cứu này là 1,4:1. Nam chiếm ưu thế được quan sát thấy ở 2 nhóm xã là nhóm xã khó và nhóm xã thuận lợi với tỷ số nam:nữ ở cả 2 nhóm xã này là 1,5:1.

Trẻ là dân tộc Kinh, dân tộc Tày chiếm tỷ lệ cao trong nhóm nghiên cứu, lần lượt là 39% và 33%, nhóm dân tộc khác gồm các dân tộc H'Mông, Mường và Dao chiếm 28%.

Có 61 (62,2%) trẻ 7 tuổi tham gia nghiên cứu đã tiêm đủ 4 mũi vắc xin có thành phần bạch hầu theo khuyến cáo của của Chương trình TCMR, 12 (12%) trẻ chưa hoàn thành 3 mũi vắc xin cơ bản phòng bạch hầu trong đó có 8 trẻ không rõ tiền sử tiêm chủng, 4 trẻ tiêm chưa đủ 3 mũi vắc xin cơ bản.

Trong nghiên cứu này 80% số trẻ 7 tuổi tiêm mũi cuối vắc xin phòng bệnh bạch hầu trong vòng 5 năm.

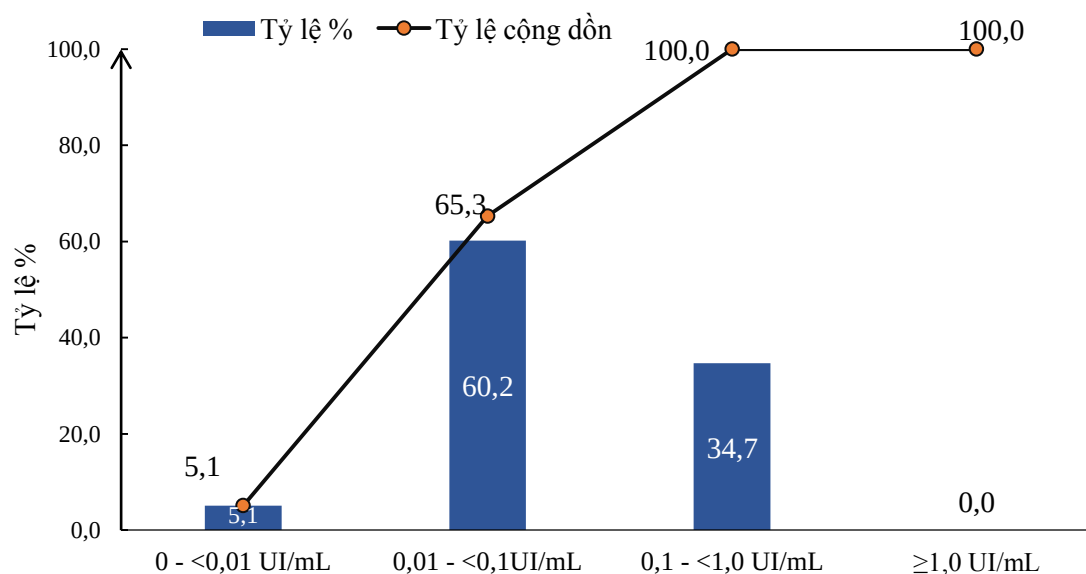
Tất cả trẻ tham gia nghiên cứu đều đang đi học, không trẻ nào có tiền sử được chẩn đoán mắc bệnh bạch hầu trước đó và không có ai trong gia đình, lớp học của trẻ trước đây từng mắc bệnh bạch hầu.

3.2.2 Tồn lưu kháng thể IgG DAT tại thời điểm trước tiêm vắc xin Td ở trẻ 7 tuổi

Bảng 3.11. Tồn lưu kháng thể IgG DAT trước tiêm vắc xin Td ở trẻ 7 tuổi, huyện Trần Yên, năm 2020 (n=98)

Nồng độ IgG DAT $\geq 0,1$ IU/mL	Số trẻ	Tỷ lệ	95% CI
Đạt	34	35%	26%-45%
Không đạt	64	65%	55%-74 %
Tổng	98	100%	

Bảng 3.11 cho thấy trong 98 mẫu máu của 98 trẻ 7 tuổi được lấy trước khi trẻ được tiêm chủng vắc xin Td có 34 (35%) trẻ có nồng độ kháng thể IgG DAT đạt mức từ 0,1 IU/mL trở lên, đây là mức kháng thể có khả năng bảo vệ hoàn toàn với độc tố bạch hầu. Kết quả nghiên cứu này cho thấy có tới 65% (95% CI: 55-74%) trẻ 7 tuổi có nồng độ kháng thể IgG DAT thấp dưới mức bảo vệ hoàn toàn ($<0,1$ IU/mL).



Hình 3.14. Phân bố trẻ 7 tuổi theo 4 mức nồng độ kháng thể IgG DAT trước tiêm vắc xin Td (n=98)

Hình 3.14 mô tả chi tiết về thực trạng tồn lưu kháng thể IgG DAT ở trẻ trong nghiên cứu này, kết quả cho thấy 5,1% (5) trẻ có nồng độ kháng thể IgG DAT $<0,01\text{IU/mL}$ tương ứng với mức kháng thể không có khả năng bảo vệ lâm sàng. Không có bất cứ trẻ nào trong nghiên cứu này đạt mức nồng độ kháng thể IgG DAT $\geq 1,0\text{ IU/mL}$ tương ứng với mức miễn dịch có khả năng bảo vệ hoàn toàn và lâu dài.

Bảng 3.12. Phân bố trẻ có nồng độ kháng thể IgG DAT $\geq 0,1\text{ IU/mL}$ theo một số đặc điểm của trẻ (n=98)

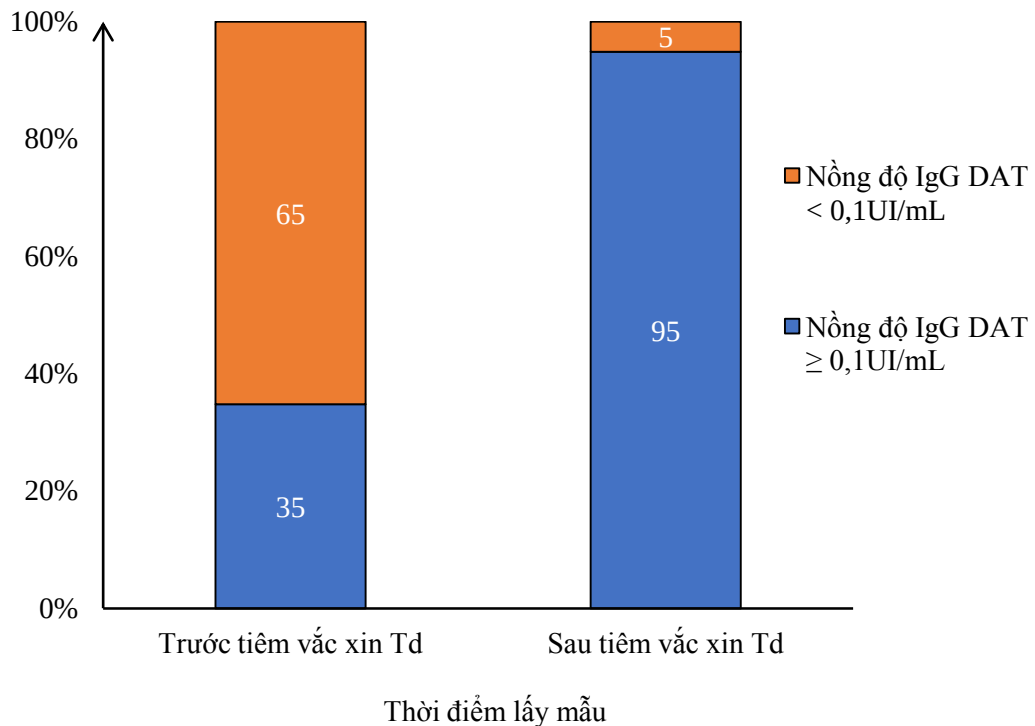
Đặc điểm	Tổng số trẻ	Số trẻ có nồng độ kháng thể IgG DAT ≥0,1 IU/mL	Tỷ lệ (%)	p-value
Nơi trẻ sống *				
Xã khó	48	20	42	0,04 (χ2)
Xã trung bình	30	5	17	
Xã thuận lợi	20	9	45	
Giới tính *				
Nam	57	15	26	0,04 (χ2)
Nữ	41	19	46	
Dân tộc *				
Kinh	38	17	45	- 0,543 0,023
Tày	32	12	37	
Khác	28	5	18	
Tiền sử tiêm chủng vắc xin phòng bệnh bạch hầu **				
4 mũi vắc xin	61	23	38	0,387 (Fisher's)
3 mũi vắc xin	25	9	36	
< 3 mũi vắc xin	12	2	17	
Khoảng thời gian từ thời điểm tiêm mũi cuối vắc xin phòng bệnh bạch hầu đến thời điểm tiêm mũi vắc xin Td				
Không tiêm	8	1	13	0,37 (Fisher's)
Tiêm > 6 năm	12	5	41	
≤ 6 năm	78	28	36	

Kết quả trong bảng 3.12 cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) về tỷ lệ trẻ có nồng độ kháng thể IgG DAT $\geq 0,1\text{IU/mL}$ giữa các nhóm khi xem xét đặc điểm về “Nơi trẻ sống” và đặc điểm về “Giới tính”. Đối với đặc điểm “Nơi trẻ sống”, tỷ lệ trẻ có nồng độ kháng thể IgG DAT $\geq 0,1\text{IU/mL}$ thấp nhất được quan sát thấy ở nhóm trẻ sống tại nhóm xã được NVYT đánh giá là khả năng triển khai hoạt động tiêm chủng ở mức trung bình. Khi xem xét tỷ lệ trẻ 7 tuổi có nồng độ kháng thể IgG DAT $\geq 0,1\text{IU/mL}$ kết quả cho thấy, tỷ lệ nữ giới đạt nồng độ kháng thể IgG DAT $\geq 0,1\text{IU/mL}$ cao hơn đáng kể khi so sánh tỷ lệ này với trẻ là nam giới (46% so với 26%).

Kết quả trong Bảng 3.12 cũng cho thấy tỷ lệ trẻ có nồng độ kháng thể IgG DAT $\geq 0,1\text{IU/mL}$ có sự khác nhau khá lớn giữa các nhóm khi xem xét trên các đặc điểm về thành phần dân tộc, tiền sử tiêm chủng vắc xin có thành phần bạch hầu, khoảng cách từ mũi tiêm vắc xin có thành phần bạch hầu cuối cùng của trẻ đến thời điểm đánh giá nồng độ kháng thể IgG DAT trước khi tiêm vắc xin Td. Tỷ lệ trẻ có nồng độ kháng thể IgG DAT đạt mức $\geq 0,1\text{IU/mL}$ trong nhóm dân tộc Kinh là cao nhất trong các nhóm dân tộc được đánh giá. Trẻ chưa tiêm đủ 3 mũi vắc xin phòng bạch hầu cơ bản có tỷ lệ trẻ có nồng độ kháng thể IgG DAT đạt mức $\geq 0,1\text{IU/mL}$ thấp hơn so với các nhóm còn lại (17% so với 38% ở nhóm trẻ được tiêm đủ 4 mũi vắc xin và 36% ở nhóm trẻ tiêm đủ 3 mũi vắc xin). Tuy nhiên những khác biệt được quan sát thấy giữa các nhóm trong các đặc điểm kể trên là không có ý nghĩa thống kê.

Kết quả nghiên cứu này cũng chỉ ra, ngay cả nhóm trẻ được tiêm đủ 4 mũi vắc xin phòng bệnh bạch hầu theo lịch tiêm chủng của Chương trình TCMR thì tại thời điểm trẻ 7 tuổi tỷ lệ trẻ có nồng độ kháng thể IgG DAT $\geq 0,1\text{IU/mL}$ là rất thấp, chỉ đạt 36%.

3.2.3. Tồn lưu kháng thể IgG DAT ở trẻ 7 tuổi thời điểm 1 tháng sau tiêm vắc xin Td



Hình 3.15. Phân bố trẻ 7 tuổi theo nồng độ kháng thể IgG DAT tại mức 0,1 IU/mL thời điểm trước và sau 1 tháng tiêm vắc xin Td (n=98)

Hình 3.15 cho thấy tỷ lệ trẻ đạt mức nồng độ kháng thể IgG DAT $\geq 0,1\text{IU/mL}$ đã tăng mạnh từ 35% trước tiêm vắc xin Td lên 95% tại thời điểm 1 tháng sau tiêm vắc xin Td. Tuy nhiên vẫn còn 5 (5%) trẻ không đạt mức nồng độ kháng thể IgG DAT $\geq 0,1\text{IU/mL}$.

**Bảng 3.13. Biến đổi nồng độ kháng thể IgG DAT
tại thời điểm 1 tháng sau tiêm vắc xin Td cho trẻ 7 tuổi (n=98)**

Nồng độ kháng thể IgG DAT trước tiêm vắc xin Td	Nồng độ kháng thể IgG DAT 1 tháng sau tiêm vắc xin Td		Tổng
	$\geq 0,1 \text{ IU/mL}$	$< 0,1 \text{ IU/mL}$	
$\geq 0,1 \text{ IU/mL}$	34	0	34
$< 0,1 \text{ IU/mL}$	59	5	64
Tổng	93	5	98
P (McNemar) < 0,0001			

Bảng 3.13 chỉ ra sự thay đổi phân bố trẻ 7 tuổi theo nồng độ kháng thể IgG DAT tại mức 0,1 IU/mL trước và sau 1 tháng tiêm vắc xin Td. Theo đó tại thời điểm sau tiêm vắc xin Td 1 tháng đã có 59/64 (92%) trẻ có nồng độ kháng thể IgG DAT chuyển từ mức không đủ khả năng bảo vệ hoàn toàn ($< 0,1 \text{ IU/mL}$) lên mức bảo vệ hoàn toàn ($\geq 0,1 \text{ IU/mL}$). Kết quả trong bảng trên cũng cho thấy còn 5 trẻ trong nhóm có nồng độ kháng thể IgG DAT $< 0,1 \text{ IU/mL}$ trước tiêm vắc xin Td đã không đạt được mức $\geq 0,1 \text{ IU/mL}$ tại thời điểm 1 tháng sau tiêm vắc xin Td. Kết quả nghiên cứu này cho thấy sự gia tăng tỷ lệ trẻ 7 tuổi có nồng độ kháng thể IgG DAT tại thời điểm sau 1 tháng tiêm vắc xin Td so với thời điểm trước khi trẻ được tiêm vắc xin này là thực sự có ý nghĩa thống kê ($p_{\text{McNemar}} < 0,0001$).

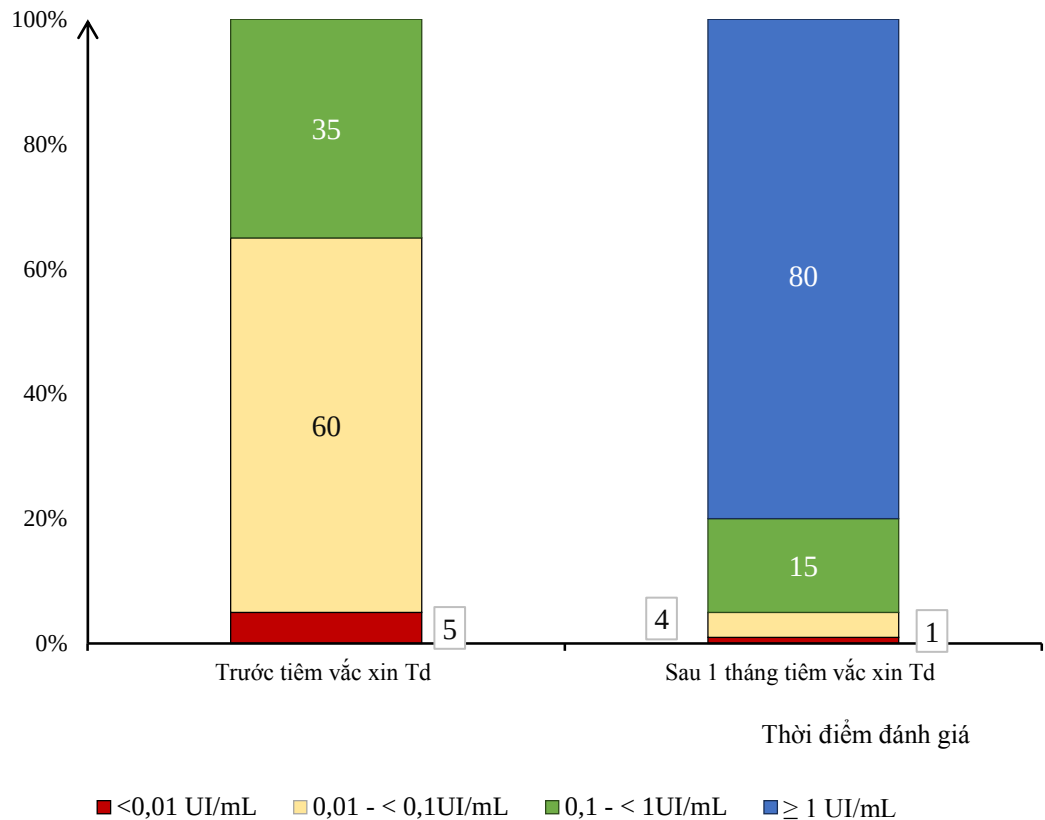
Bảng 3.14. Kiểm định sự khác biệt về tỷ lệ trẻ có nồng độ kháng thể IgG DAT $\geq 0,1$ IU/mL và chỉ số hiệu quả can thiệp tại thời điểm trước và 1 tháng sau tiêm vắc xin Td theo một số đặc điểm của trẻ 7 tuổi

Đặc điểm	Số trẻ	Nồng độ kháng thể IgG DAT $\geq 0,1$ IU/mL			
		Trước tiêm Td, n (%)	1 tháng sau tiêm Td n, (%)	p-value (McNemar)	Chỉ số hiệu quả
Trẻ 7 tuổi	98	34 (35%)	93 (95%)	< 0,0001	171%
Nơi trẻ sống					
Xã khó	48	20 (42%)	44 (92%)	< 0,001	119%
Xã trung bình	30	5 (17%)	29 (97%)	< 0,001	471%
Xã thuận lợi	20	9 (45%)	20 (100%)	0,001	122%
Giới tính					
Nam	54	15 (26%)	54 (95%)	< 0,001	265%
Nữ	41	19 (46%)	39 (95%)	< 0,001	107%
Kinh	38	17 (45%)	38 (100%)	< 0,001	122%
Tày	32	12 (38%)	31 (97%)	< 0,001	155%
Khác	28	5 (19%)	24 (86%)	< 0,001	353%
Tiền sử tiêm chủng vắc xin phòng bệnh bạch hầu					
4 mũi vắc xin	61	23 (38%)	59 (97%)	< 0,001	155%
3 mũi vắc xin	25	9 (36%)	24 (96%)	< 0,001	167%
<3 mũi vắc xin	12	2 (17%)	10 (83%)	0,0047	388%
Khoảng thời gian từ thời điểm tiêm mũi cuối vắc xin phòng bệnh bạch hầu đến thời điểm lấy mẫu trước tiêm vắc xin Td (năm)					
≤ 6 năm	78	28 (36%)	75 (96%)	< 0,001	167%
> 6 năm*	12	5 (42%)	12 (100%)	-	138%
Không tiêm*	8	1 (13%)	6 (75%)	-	477%

* Không đủ điều kiện để thực hiện phép kiểm định McNemar

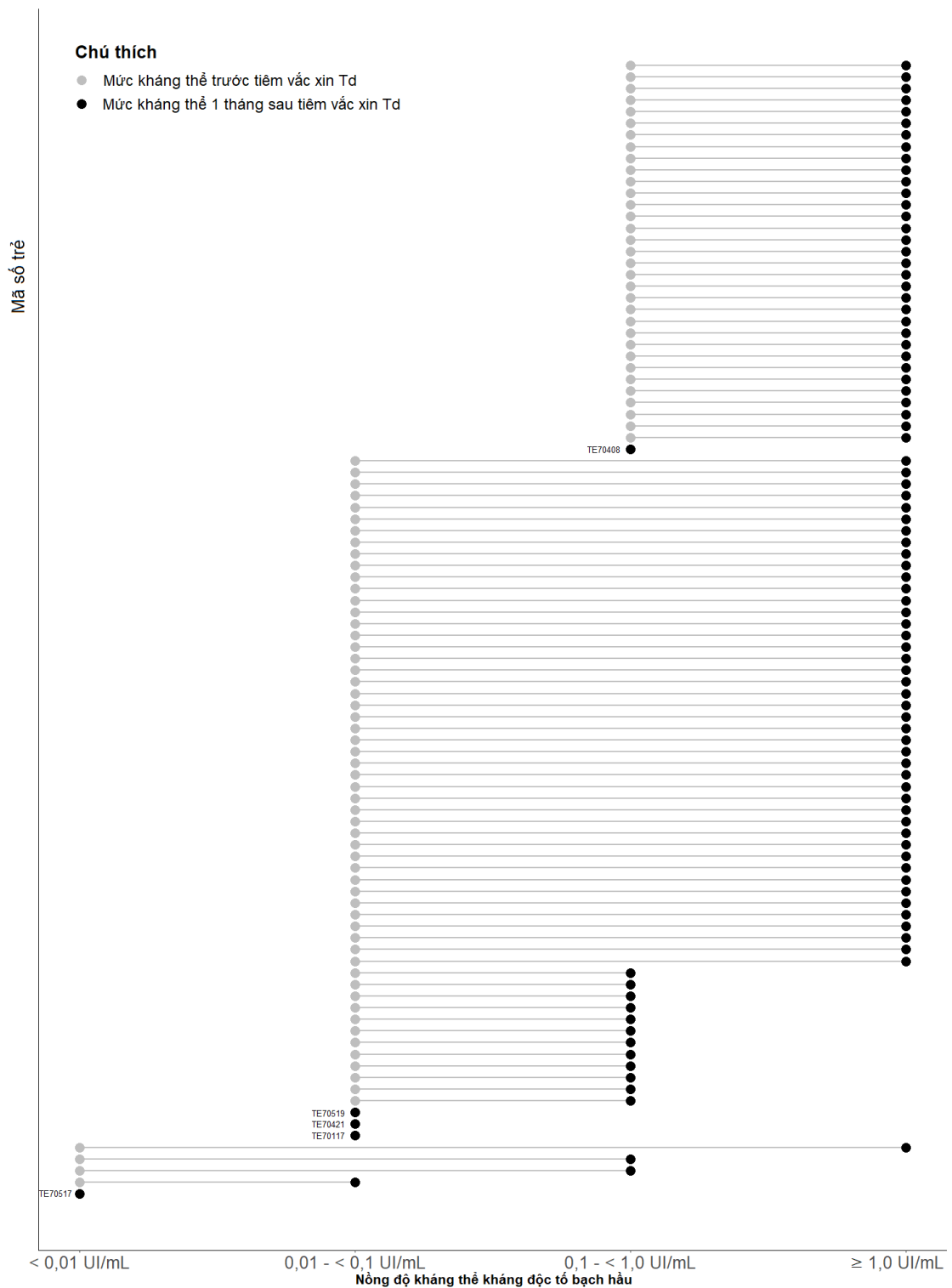
Kết quả trong Bảng 3.14 cho thấy tỷ lệ trẻ có nồng độ kháng thể IgG DAT ở mức $\geq 0,1$ IU/mL sau tiêm vắc xin Td đã tăng mạnh so với thời điểm trước tiêm vắc xin này (CSHQ: 107% - 477%) với mức ý nghĩa thống kê mạnh ($p_{\text{McNemar}} < 0,001$) ở hầu hết các đặc điểm được đánh giá như nơi sống, giới tính, dân tộc, lịch sử tiêm chủng, thời gian tiêm mũi cuối, ngoại trừ nhóm trẻ thuộc nhóm có thời gian tiêm mũi cuối vắc xin phòng bệnh bạch hầu tính đến thời điểm tiêm vắc xin Td > 6 năm và nhóm trẻ có tiền sử không tiêm vắc xin phòng bạch hầu không thực hiện được test kiểm

định đánh giá sự khác biệt trước và sau tiêm vắc xin Td do tổng số trẻ có nồng độ kháng thể biến đổi trước sau không thỏa mãn điều kiện cho phép kiểm định McNemar.



Hình 3.16. Phân bố trẻ theo 4 mức nồng độ kháng thể IgG DAT, thời điểm trước và 1 tháng sau tiêm vắc xin Td (n=98)

Tại thời điểm 1 tháng sau tiêm vắc xin Td, 95% trẻ 7 tuổi có nồng độ kháng thể IgG DAT đạt mức $\geq 0,1$ IU/mL, tỷ lệ trẻ có nồng độ kháng thể IgG DAT $\geq 1,0$ IU/mL đạt tới 80% (Hình 3.16). Kết quả này thực sự có ý nghĩa khi tại thời điểm trước tiêm chủng vắc xin Td tỷ lệ có nồng độ kháng thể IgG DAT đạt mức $\geq 0,1$ IU/mL và IgG DAT $\geq 1,0$ IU/mL lần lượt là 35% và 0% (Hình 3.14). Tuy nhiên, kết quả trong hình 3.16 cho thấy sau tiêm vắc xin Td vẫn còn 5% số trẻ có nồng độ kháng thể IgG DAT $< 0,1$ IU/mL (mức miễn dịch không có khả năng bảo vệ hoàn toàn).



Hình 3.17. Biến đổi mức nồng độ kháng thể IgG DAT
của 98 cặp huyết thanh được lấy trước và sau 1 tháng tiêm vắc xin Td

Hình 3.17 biểu diễn mức độ biến đổi của nồng độ kháng thể IgG DAT của từng trẻ tham gia nghiên cứu. Mỗi chấm màu xám đại diện cho mức nồng độ kháng thể IgG DAT của trẻ trước khi được tiêm chủng vắc xin Td và mỗi chấm màu đen đại diện cho mức kháng thể này của chính trẻ đó tại thời điểm 1 tháng sau khi trẻ được tiêm 01 mũi vắc xin Td. Kết quả cho thấy, đã có 93/98 trẻ 7 tuổi có sự chuyển đổi mức nồng độ kháng thể IgG DAT từ mức thấp lên mức cao hơn. Nghiên cứu cũng ghi nhận 5 trẻ không có sự chuyển mức kháng thể sau tiêm vắc xin Td, trong đó 1 trường hợp thuộc nhóm mức nồng độ kháng thể IgG DAT $<0,01$ IU/mL (mức không có khả năng bảo vệ) và 3 trẻ trong nhóm mức IgG DAT trong khoảng $0,01- <0,1$ IU/mL (mức bảo vệ một phần) và 1 trẻ thuộc nhóm mức IgG DAT trong khoảng $0,1-1$ IU/mL (mức bảo vệ hoàn toàn).

Trong số 93 trẻ có sự chuyển mức nồng độ kháng thể IgG DAT sau tiêm vắc xin Td, ghi nhận phần lớn các trường hợp (79 trẻ) đạt mức nồng độ kháng thể IgG DAT $\geq 1,0$ IU/mL (mức bảo vệ lâu dài) cho dù xuất phát điểm của nồng độ kháng thể IgG DAT trước khi trẻ được tiêm chủng vắc xin Td ở bất kì mức nào, thậm chí sự chuyển đổi này được ghi nhận ở cả trẻ thuộc nhóm không có kháng thể bảo vệ trước đó (nồng độ kháng thể IgG DAT $< 0,01$ IU/mL). Bên cạnh đó cũng ghi nhận 1 trẻ mặc dù có sự chuyển mức nồng độ kháng thể IgG DAT sau tiêm vắc xin Td nhưng nồng độ đạt được chỉ đạt mức bảo vệ một phần (nồng độ kháng thể IgG DAT trong khoảng $0,01- <0,1$ IU/mL).

Như vậy tại thời điểm sau tiêm vắc xin Td 1 tháng vẫn còn 5 trẻ không đạt mức nồng độ kháng thể IgG DAT $\geq 0,1$ IU/mL.

Bảng 3.15. Đặc điểm của 5 trẻ có nồng độ kháng thể IgG DAT < 0,1 IU/mL tại thời điểm 1 tháng sau tiêm vắc xin Td

Mã số trẻ	Nồng độ kháng thể IgG DAT trước tiêm vắc xin Td (IU/mL)	Nồng độ kháng thể IgG DAT 1 tháng sau tiêm vắc xin Td	Nơi ở	Giới tính	Dân tộc	Tiền sử tiêm phòng bạch hầu	Khoảng cách từ mũi tiêm cuối đến lần tiêm này
TE70117*	0,01-<0,1	0,01-<0,1	Xã trung bình	Nữ	Tày	0 mũi	-
TE70421	0,01-<0,1	0,01-<0,1	Xã khó	Nam	Khác	4 mũi	5 năm
TE70519	0,01-<0,1	0,01-<0,1	Xã khó	Nam	Khác	3 mũi	5 năm
TE70517*	<0,01	<0,01	Xã khó	Nữ	Khác	0 mũi	-
TE70523	<0,01	0,01-<0,1	Xã khó	Nam	Khác	4 mũi	5 năm

* Thời gian tiêm mũi cuối không tính do tiền sử tiêm chủng của trẻ không tiêm vắc xin phòng bệnh bạch hầu

Kết quả trong bảng 3.15 cho thấy tại thời điểm 1 tháng sau tiêm mũi bổ sung vắc xin Td cho trẻ 7 tuổi vẫn ghi nhận trẻ có nồng độ kháng thể IgG DAT đạt mức < 0,1 IU/mL (không đạt mức nồng độ kháng thể bảo vệ hoàn toàn trước bạch hầu). Trường hợp này được quan sát thấy ở cả những trẻ có nồng độ kháng thể IgG DAT trước tiêm ở mức bảo vệ một phần (0,01-<0,1 IU/mL) và ở mức không có khả năng bảo vệ (<0,01IU/mL) và những trẻ trước đó đã tiêm 3 mũi vắc xin phòng bạch hầu (1 trẻ), thậm chí là ở trẻ đã tiêm đủ 4 mũi vắc xin phòng bạch hầu theo hướng dẫn của BYT (2 trẻ). Có 4/5 trẻ trong nhóm này sống ở nhóm xã được đánh giá là khó triển khai hoạt động tiêm chủng và 4/5 trẻ thuộc nhóm dân tộc khác (dân tộc chiếm tỷ lệ thấp ở khu vực được đánh giá).

Bảng 3.16. So sánh tỷ lệ trẻ có nồng độ kháng thể IgG DAT $\geq 0,1$ IU/mL tại thời điểm 1 tháng sau tiêm vắc xin Td theo một số đặc điểm (n=98)

Đặc điểm	Số trẻ	Số trẻ IgG DAT ≥ 0,1 IU/mL	Tỷ lệ %	p- value
Nơi trẻ sống				
Nhóm xã khó	48	44	92	0,497 (Fisher's)
Nhóm xã trung bình	30	29	97	
Nhóm xã thuận lợi	20	20	100	
Giới tính				
Nam	54	54	95	0,932 (Fisher's)
Nữ	41	39	95	
Dân tộc				
Kinh	38	38	100	0,021 (Fisher's)
Tày	32	31	97	
Khác	28	24	86	
Tiền sử tiêm chủng vắc xin phòng bệnh bạch hầu				
4 mũi vắc xin	61	59	97	1,05 (Fisher's)
3 mũi vắc xin	25	24	96	
<3 mũi vắc xin	12	10	83	
Khoảng thời gian từ thời điểm tiêm mũi cuối vắc xin phòng bạch hầu đến thời điểm lấy mẫu máu trước tiêm vắc xin Td (năm)				
< 6 năm	13	13	100	0,115 (Fisher's)
6 năm	65	62	95	
> 6 năm	12	12	100	
Không tiêm (n=8)	8	6	75	

Tại thời điểm 1 tháng sau tiêm vắc xin Td sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p_{\text{Fisher's}} < 0,05$) giữa tỷ lệ trẻ 7 tuổi có mức nồng độ kháng thể IgG DAT đạt $\geq 0,1$ IU/mL chỉ duy nhất được quan sát thấy khi xem xét trên đặc điểm “Dân tộc” ($p_{\text{Fisher's}} < 0,05$). Theo đó, tỷ lệ trẻ có nồng độ kháng thể IgG DAT đạt $\geq 0,1$ IU/mL tại thời điểm 1 tháng sau tiêm vắc xin Td thấp nhất (83%) thuộc về nhóm trẻ dân tộc khác, trong khi tỷ lệ này ở nhóm dân tộc Kinh và dân tộc Tày lần lượt là 100% và 97%.

3.2.4. Đáp ứng kháng thể IgG DAT sau 1 tháng tiêm vắc xin Td ở trẻ 7 tuổi

Các kết quả được mô tả trong mục 3.2.3 cho thấy sau tiêm vắc xin Td tỷ lệ trẻ đạt mức nồng độ kháng thể IgG DAT $\geq 0,1$ IU/mL đã tăng mạnh so với trước tiêm vắc xin. Tuy nhiên để trả lời câu hỏi tiêm 1 mũi vắc xin Td cho trẻ 7 tuổi đã ảnh hưởng như thế nào đến khả năng trẻ đạt được mức nồng độ kháng thể IgG DAT $\geq 0,1$ IU/mL, chúng tôi thực hiện phân tích hồi quy áp dụng mô hình ảnh hưởng hỗn hợp (Mixed-effects model – MEM) trên cỡ mẫu là 98 trẻ được đo nồng độ kháng thể IgG DAT vào 2 thời điểm trước và sau tiêm vắc xin Td 1 tháng, với biến đầu ra (biến phụ thuộc) là nồng độ kháng thể IgG DAT đạt hay không đạt mức $\geq 0,1$ IU/mL và các biến độc lập gồm: nơi trẻ sống, dân tộc, giới tính, tiền sử tiêm vắc xin có thành phần bạch hầu trước lần tiêm vắc xin Td này, thời gian từ khi tiêm mũi cuối đến khi có tiêm chủng vắc xin Td lần này và mức nồng độ kháng thể IgG DAT.

Bảng 3.17. Kết quả phân tích hồi quy đơn biến áp dụng mô hình ảnh hưởng hỗn hợp (MEM) phân tích mối liên quan giữa khả năng trẻ đạt nồng độ kháng thể IgG DAT $\geq 0,1$ IU/mL với một số đặc điểm của trẻ

Đặc điểm	Số trẻ	1 tháng sau tiêm Td n (%)	Phân tích đơn biến	
			OR	95% CI
Nơi trẻ sống				
Xã khó	48	44 (92%)	Ref	-
Xã trung bình	30	29 (97%)	0,65	0,34 - 1,27
Xã thuận lợi	20	20 (100%)	1,32	0,58 - 2,97
Giới tính				
Nam	54	54 (95%)	Ref	-
Nữ	41	39 (95%)	1,58	0,86 - 2,89
Dân tộc				
Kinh	38	38 (100%)	Ref	-
Tày	32	31 (97%)	0,78	0,39 - 1,61
Khác*	28	24 (86%)	0,41	0,20 - 0,85
Tiền sử tiêm chủng vắc xin phòng bệnh bạch hầu				
4 mũi vắc xin	61	59 (97%)	5,23	4,97 - 5,23
3 mũi vắc xin	25	24 (96%)	1,94	0,72 - 5,23
<3 mũi vắc xin	12	10 (83%)	Ref	-
Khoảng thời gian từ thời điểm tiêm mũi cuối vắc xin phòng bệnh bạch hầu đến thời điểm lấy mẫu trước tiêm vắc xin Td (năm)				
≤ 6 năm	78	75 (96%)	Ref	-
> 6 năm	12	12 (100%)	1,25	0,49 - 3,20
Không tiêm	8	6 (75%)	0,4	0,14 - 1,13
Nồng độ kháng thể IgG DAT trước tiêm chủng vắc xin Td				
<0,01 IU/mL	5	1 (1%)	Ref	-
0,01-0,1 IU/mL	59	4 (4%)	2,1	0,52 - 8,54
≥ 0,1 IU/mL	34	93 (95%)	2,09	0 – .

* Khác biệt có ý nghĩa thống kê

Kết quả trong bảng 3.17 cho thấy chỉ có duy nhất đặc điểm về dân tộc là yếu tố có ảnh hưởng đến khả năng trẻ đạt mức nồng độ kháng thể IgG DAT $\geq 0,1$ IU/mL tại thời điểm 1 tháng sau tiêm vắc xin Td. Theo đó trẻ 7 tuổi thuộc nhóm dân tộc khác có khả năng đạt được mức nồng độ kháng thể IgG DAT $\geq 0,1$ IU/mL tại thời điểm 1 tháng sau tiêm vắc xin là thấp hơn so với khả năng đạt được nồng độ này ở nhóm trẻ là dân tộc Kinh (OR = 0,41, 95% CI: 0,20 - 0,85). Trong khi đó không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về khả năng đạt được mức nồng độ kháng thể IgG DAT $\geq 0,1$ IU/mL giữa nhóm dân tộc Tày và dân tộc Kinh.

Bảng 3.18. Kết quả phân tích hồi quy đa biến áp dụng mô hình ảnh hưởng hỗn hợp (MEM) phân tích mối liên quan giữa khả năng trẻ đạt nồng độ IgG DAT $\geq 0,1$ IU/mL và đặc điểm của trẻ

Đặc điểm	Số trẻ	Nồng độ kháng thể IgG DAT 1 tháng sau tiêm Td n (%)	Phân tích đa biến	
			OR	95% CI
Nơi trẻ sống				
Xã khó	48	44 (92%)	Ref	-
Xã trung bình	30	29 (97%)	1,17	0,49-2,77
Xã thuận lợi	20	20 (100%)	1,36	0,37-4,92
Giới tính				
Nam	54	54 (95%)	Ref	-
Nữ	41	39 (95%)	0,94	0,40-2,17
Dân tộc				
Kinh	38	38 (100%)	Ref	-
Tày	32	31 (97%)	0,83	0,29-2,35
Khác	28	24 (86%)	0,78	0,26-2,33
Tiền sử tiêm chủng vắc xin phòng bệnh bạch hầu				
4 mũi vắc xin	61	59 (97%)	0,74	0,10-5,42
3 mũi vắc xin	25	24 (96%)	0,6	0,77-4,69
<3 mũi vắc xin	12	10 (83%)	Ref	-
Khoảng thời gian từ thời điểm tiêm mũi cuối vắc xin phòng bệnh bạch hầu đến thời điểm lấy mẫu trước tiêm vắc xin Td (năm)				
≤ 6 năm	78	75 (96%)	Ref	-
> 6 năm	12	12 (100%)	0,94	0,21-4,17
Không tiêm	8	6 (75%)	0,43	0,04-4,10
Nồng độ kháng thể IgG DAT trước tiêm chủng vắc xin Td				
<0,01 IU/mL	5	1 (1%)	Ref	-
0,01-0,1 IU/mL	59	4 (4%)	1,78	0,34-9,27
≥ 0,1 IU/mL	34	93 (95%)	1,78	0,34-9,27

Kết quả phân tích đa biến cho thấy mức nồng độ kháng thể IgG DAT $\geq 0,1$ IU/mL tại thời điểm 1 tháng sau tiêm vắc xin Td ở trẻ 7 tuổi không chịu tác động của các yếu tố như nơi sống, giới tính, dân tộc, tiền sử tiêm chủng vắc xin có thành phần bạch hầu trước đó, khoảng thời gian từ thời điểm tiêm mũi cuối đến lần tiêm vắc xin Td này và mức nồng độ kháng thể IgG DAT trước đó của trẻ.

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

4.1. Thực trạng an toàn tiêm chủng trong chiến dịch tiêm vắc xin Td cho trẻ 7 tuổi tại huyện Trấn Yên, tỉnh Yên Bái trong năm 2020

4.1.1. Thực hành tiêm chủng an toàn của nhân viên y tế

Trong nghiên cứu này, 15 (94%) ĐTC đã đáp ứng được các quy định của BHYT về nhân lực y tế cả về số lượng và yêu cầu chuyên môn [11]. Kết quả này tương đồng với các nghiên cứu được thực hiện trước đây tại 16 ĐTC lưu động thuộc các tỉnh Lào Cai, Nghệ An, Đắk Nông, Kiên Giang trong năm 2014 [32] và nghiên cứu được thực hiện tại 21 ĐTC cố định (TYT) thuộc thành phố Hải Dương năm 2015 [33] với tỷ lệ ĐTC đạt yêu cầu về nhân lực y tế lần lượt là 94% và 100%. Các nghiên cứu trên mặc dù được thực hiện tại các ĐTC thuộc các địa bàn khác nhau (miền núi, đồng bằng), hình thức tiêm chủng khác nhau (ĐTC chiến dịch, ĐTC lưu động hay ĐTC cố định) và thời điểm thực hiện nghiên cứu cách nhau nhiều năm nhưng đều cho thấy tỷ lệ cao các ĐTC đã đảm bảo được các yêu cầu về nhân lực y tế theo các quy định hiện hành. Các kết quả này cho thấy sự chú trọng của hệ thống TCMR trong đảm bảo nguồn nhân lực tham gia tiêm chủng và sự sẵn có của hệ thống đào tạo tiêm chủng tại các địa phương.

Trong nghiên cứu này, 1 ĐTC đã không có NVYT tại vị trí theo dõi sau tiêm. Điều này là do đơn vị đã không chủ động xây dựng kế hoạch bổ sung nhân lực khi có NVYT nghỉ đột xuất ngay trong ngày tổ chức tiêm chủng. Kết quả này cho thấy sự cần thiết của việc xây dựng kế hoạch trước khi tổ chức buổi tiêm chủng trong đó có kế hoạch đáp ứng trong những tình huống khẩn cấp là hết sức quan trọng để đảm bảo các quy định về ATTC.

Hiện tại trong hoạt động tiêm chủng, xây dựng kế hoạch đáp ứng với những trường hợp khẩn cấp là yêu cầu bắt buộc đối với tất cả các cơ sở tiêm chủng có bảo quản vắc xin [7]. Tuy nhiên trong hướng dẫn thực hành tổ chức buổi tiêm chủng hiện mới chỉ có nội dung xây dựng kế hoạch cho buổi tiêm chủng trong điều kiện bình thường mà chưa có nội dung xây dựng kế hoạch đáp ứng với những tình huống khẩn cấp, điều này có thể dẫn đến tình trạng bị động khi phát sinh những tình huống ngoài mong đợi như trong nghiên cứu này.

Số lượng ĐTC trong nghiên cứu này có đủ VT-TTB theo quy định là rất thấp (9/16 (56%) ĐTC), đặc biệt chỉ có 46% ĐTC có hộp thuốc cấp cứu phản vệ đầy đủ chủng loại, số lượng và còn hạn sử dụng. Kết quả này thấp hơn nhiều so với nghiên cứu được thực hiện trước đây khi đánh giá về VT-TTB tại các ĐTC lưu động thuộc tỉnh Lào Cai, Nghệ An, Đắk Nông, An Giang [32] và ĐTC cố định tại thành phố Hải Dương [33] khi 100% ĐTC đều có đầy đủ VT-TTB theo quy định hiện hành. Tỷ lệ thấp ĐTC đạt yêu cầu về VT-TTB trong nghiên cứu này có thể do các nghiên cứu sử dụng biến số khác nhau để đánh giá. ĐTC không đảm bảo đầy đủ VT-TTB đặc biệt là hộp thuốc cấp cứu phản vệ không đầy đủ hoặc không sẵn có tại khu vực tiêm chủng có nguy cơ làm mất đi thời gian vàng trong điều trị phản vệ dẫn đến tăng mức độ nặng, thậm chí là tử vong của trường hợp phản vệ. Thiếu VT-TTB tại một số ĐTC trong nghiên cứu này có cả nguyên nhân chủ quan và khách quan. Nguyên nhân khách quan đến từ việc TYT không được cung ứng đủ VT-TTB sử dụng cho hoạt động tiêm chủng. Trong nghiên cứu này ghi nhận 4/16 TYT chỉ có duy nhất 1 nhiệt kế theo dõi nhiệt độ vắc xin trong khi có nhiều thiết bị chứa vắc xin tại thời điểm triển khai chiến dịch. Phần nhiều các trang thiết bị phục vụ công tác bảo quản vắc xin của địa phương

được cung cấp bởi Chương trình TCMR quốc gia, mặc dù thời gian gần đây một số địa phương đã chủ động hơn trong việc chủ động trang bị hệ thống dây chuyền lạnh và thiết bị theo dõi nhiệt độ bảo quản vắc xin nhưng nhìn chung tâm lý bị động trông chờ vào sự hỗ trợ của tuyến trên còn lớn. Tình trạng thiếu VT-TTB tại một số ĐTC trong nghiên cứu này cũng đến từ sự chủ quan của NVYT khi cho rằng phản ứng phản vệ sau tiêm chủng hiếm khi xảy ra và chưa thấy được sự cần thiết của việc có sẵn hộp thuốc cấp cứu phản vệ ngay tại bàn tiêm chủng; sự chủ quan trong việc tuân thủ đầy đủ quy định về khám và ghi nhận tình trạng sức khỏe của trẻ trước tiêm chủng khi còn ĐTC thiếu nhiệt kế đo thân nhiệt và bảng kiểm khám sàng lọc trước tiêm chủng; và đặc biệt là thiếu sự kiểm tra, đánh giá tình trạng VT-TTB tại ĐTC trước mỗi buổi tiêm chủng. Để khắc phục tình trạng thiếu VT-TTB y tế tại các ĐTC nói chung các cơ sở tiêm chủng cần chủ động đề xuất bổ sung VT-TTB khi các VT-TTB này hỏng, thiếu so với nhu cầu sử dụng. Bên cạnh đó các đơn vị theo phân công nhiệm vụ cần chủ động rà soát, xây dựng kế hoạch và sẵn sàng nguồn VT-TTB bổ sung cho các cơ sở tiêm chủng khi cần đặc biệt là các VT-TTB đặc thù cho hoạt động tiêm chủng. Nâng cao vai trò tự kiểm tra, giám sát của chính NVYT tham gia buổi tiêm chủng trước mỗi buổi tiêm chủng bằng việc xây dựng và sử dụng các bảng kiểm về VT-TTB phù hợp với từng hình thức tiêm chủng và từng buổi tiêm chủng là hết sức cần thiết để kịp thời bổ sung các VT-TTB còn thiếu bên cạnh việc tiếp tục duy trì và nâng cao chất lượng giám sát của các đơn vị tuyến trên đối với các điểm tiêm chủng.

Nghiên cứu này lần đầu tiên mô tả chi tiết thực trạng sắp xếp các khu vực tại ĐTC trong chiến dịch tiêm chủng được tổ chức tại một huyện miền núi theo quy định của BHYT. Tỷ lệ ĐTC đạt yêu cầu về sắp xếp các khu vực

trong nghiên cứu này là khá thấp (56%) so với nghiên cứu được thực hiện tại Đài Loan trong chiến dịch tiêm vắc xin Cúm giai đoạn 2009-2010 (91%) [154]. Nguyên nhân chính dẫn đến tình trạng này là do NVYT chưa nhận thức được vai trò quan trọng của việc sắp xếp ĐTC trong phòng ngừa những sai sót khi tiêm chủng và các PUST tiềm ẩn có thể xảy ra khi không tuân thủ các quy định về sắp xếp ĐTC. Không tuân thủ nguyên tắc sắp xếp các khu vực tại ĐTC có thể là nguyên nhân dẫn đến tình trạng mất ATTC như tiêm chủng nhiều lần cho cùng một đối tượng khi các khu vực tiêm chủng không được bố trí theo nguyên tắc một chiều, phản ứng cụm do lo sợ khi không đảm bảo tính riêng biệt cho khu vực tiêm chủng và khu vực xử trí PUST. Kết quả khi phân tích nguyên nhân của các PUST được ghi nhận trong chiến dịch tiêm vắc xin Cúm tại Đài Loan trong giai đoạn từ 1/11/2009-24/2/2010 cho thấy 9% các sai sót trong thực hành tiêm chủng được cho là có liên quan đến tổ chức ĐTC [154]. Không tuân thủ các quy định về bố trí ĐTC cũng có thể dẫn đến bỏ sót đối tượng tiêm chủng ngay cả khi đối tượng tiêm chủng đã đến ĐTC hay phát tán các hình ảnh, thông tin về PUST gây hoang mang trong dư luận làm ảnh hưởng đến hoạt động tiêm chủng thậm chí là dừng cả một chiến dịch tiêm chủng [36, 37].

Trong nghiên cứu này, kết quả mô tả thực trạng đảm bảo ATTC tại các ĐTC dựa trên mô tả về thực hành của NVYT tại 4 vị trí trong quy trình tiêm chủng gồm: khám sàng lọc, tư vấn tiêm chủng, tiêm chủng vắc xin và theo dõi sau tiêm được đánh giá trực tiếp thông qua tỷ lệ NVYT thực hiện nội dung đánh giá. Trong khi đó, các nghiên cứu trước đây mô tả chất lượng thực hành 4 bước trong quy trình tiêm chủng của NVYT gián tiếp qua tỷ lệ trẻ được thực hiện nội dung đánh giá [32, 33]. Với cách trình bày này, các nghiên cứu trước đây không cho thấy được chính xác tỷ lệ NVYT không đạt

yêu cầu về thực hành ATTC. Do đó những so sánh về chất lượng thực hành quy trình tiêm chủng của NVYT trong nghiên cứu này có thể không hoàn toàn tương đồng với các nghiên cứu đã được thực hiện trước đây.

Trong nghiên cứu này 16/16 NVYT tại vị trí khám sàng lọc đã thực hiện khám sàng lọc trước tiêm chủng cho trẻ, tuy nhiên chất lượng khám sàng lọc chưa cao khi chỉ số ít NVYT (8/16 NVYT) có thể thực hiện đầy đủ cả 4 nội dung đánh giá. Chỉ 7 trong số 8 NVYT này đã thực hiện cho hầu hết trẻ được quan sát (8-10 trẻ). Kết quả này tương tự như kết quả được báo cáo trong nghiên cứu thực hiện tại 11 TYT thuộc Thành phố Sông Công tỉnh Thái Nguyên khi tỷ lệ NVYT thực hiện đủ các bước khám sàng lọc cũng rất thấp chỉ đạt 40,9% [47]. Trong nghiên cứu được thực hiện tại 16 ĐTC ngoài trạm tại các tỉnh Lào Cai, Nghệ An, Đắk Nông, Kiên Giang và nghiên cứu được thực hiện tại 21 xã tại Hải Dương, tỷ lệ trẻ được thực hiện đúng quy trình khám sàng lọc trước tiêm chủng lần lượt là 66,2% và 71,4% [32, 33]. Như đã trình bày ở trên mặc dù đối tượng đánh giá trong nghiên cứu hiện tại và các nghiên cứu thực hiện tại Lào Cai, Nghệ An, Đắk Nông, Kiên Giang hay nghiên cứu thực hiện tại Hải Dương là khác nhau nhưng đều thống nhất là mặc dù có tỷ lệ cao NVYT đáp ứng được yêu cầu về chuyên môn nhưng chất lượng thực hành của NVYT còn là vấn đề cần được quan tâm trong thời gian tới khi còn tỷ lệ cao NVYT chưa thực hành đúng các nội dung tại vị trí này. Tại bước khám sàng lọc, nội dung hỏi mặc dù có 13/16 NVYT thực hiện, tuy nhiên không có bất kì NVYT nào hỏi đủ 6 yếu tố của nội dung này. Khai thác tiền sử bệnh tật, tiền sử tiêm chủng, tiền sử phản ứng với lần tiêm chủng trước và tiền sử dị ứng của đối tượng tiêm chủng là các nội dung ghi nhận nhiều NVYT không thực hiện trong nghiên cứu này lần lượt là 8, 12, 10 và 13 NVYT. Ngay cả khi xem xét những NVYT có thực hiện nội dung

này thì số NVYT đề cập đến nội dung trên cho nhóm 8-10 trẻ là rất thấp (1-3 NVYT cho mỗi yếu tố). Tỷ lệ trẻ không được khai thác tiền sử tiêm chủng, tiền sử bệnh tật và tiền sử dị ứng, tình trạng sử dụng thuốc hiện tại được báo cáo trong nghiên cứu tại Thanh Hóa cũng lên đến trên 50% (51,8%-81,2%) [32]. Tuy nhiên trong nghiên cứu được thực hiện tại Thái Nguyên năm 2016 lại cho thấy tỷ lệ cao (96,0%) trẻ được hỏi tiền sử bệnh tật và tiền sử dị ứng trong bước khám sàng lọc [47]. Thiếu thông tin về tiền sử bệnh, tiền sử tiêm chủng của trẻ có thể dẫn đến các sai sót trong chỉ định tiêm chủng như: chỉ định sai khoảng cách giữa các mũi tiêm (đối với trẻ trước đây đã tiêm vắc xin có thành phần tương tự), chỉ định tiêm cho trẻ thuộc diện chống chỉ định (trẻ có tiền sử phản ứng nặng với vắc xin có thành phần tương tự trong quá khứ, hoặc tình trạng bệnh chống chỉ định với loại vắc xin sẽ sử dụng trong lần tiêm này), chỉ định tiêm cho trẻ thuộc diện hoãn tiêm chủng (trẻ đang điều trị bệnh...). Tại Việt Nam, hầu như chưa có số liệu chính thức nào được báo cáo về những sai sót trong thực hành tiêm chủng và nguyên nhân của những sai sót này đặc biệt là trong tiêm chủng chiến dịch tuy nhiên trên thế giới đã có những báo cáo về vấn đề này. Những dữ liệu từ hệ thống giám sát PUST tại nhiều nước ghi nhận ngày càng nhiều báo cáo về sai sót của NVYT trong thực hành tiêm chủng [80, 87, 99, 126]. Theo báo cáo về nguyên nhân của các sai sót trong tiêm chủng chiến dịch tiêm phòng vắc xin Cúm tại Đài Loan năm 2009-2010 cho thấy 9% sai sót trong thực hành tiêm chủng trong chiến dịch này là do NVYT không khai thác tiền sử tiêm chủng của trẻ trước đây [154]. Chỉ định tiêm chủng sai (sai đối tượng, sai loại vắc xin) được biết đến là một trong những sai sót thực hành tiêm chủng được báo cáo nhiều trong thời gian gần đây ngay cả tại các nước phát triển như: Mỹ, Canada, Anh, Đài Loan [80, 81, 100].

Về chất lượng tư vấn trước tiêm chủng, trong nghiên cứu này không có bất cứ NVYT nào thực hiện tư vấn đủ 6 nội dung. Kết quả này thấp hơn nhiều so kết quả nghiên cứu được thực hiện tại Thái Nguyên năm 2016 khi tỷ lệ này đạt 63,6% [47] và nghiên cứu được thực hiện tại Hải Dương khi tỷ lệ này là 57,1% [33]. Trong số NVYT thực hiện tư vấn có 5/13 NVYT đã không thực hiện tư vấn nội dung về các dấu hiệu cần đưa trẻ đến ngay CSYT và 3/13 NVYT không hướng dẫn xử trí PUST mặc dù đây là nội dung quan trọng. Chăm sóc đúng cách, phát hiện sớm và xử trí kịp thời các PUST giúp ngăn ngừa và hạn chế mức độ nặng của PUST. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu được thực hiện tại Thanh Hóa năm 2016 trong buổi TCTX cho trẻ nhỏ, 73% người nhà của trẻ đã không được tư vấn về dấu hiệu cần đưa trẻ đến ngay CSYT và hầu hết các yếu tố trong nội dung này đều có tỷ lệ trẻ được tư vấn thấp ($< 30\%$) [40]. Tuy nhiên kết quả của nghiên cứu này lại trái ngược với kết quả nghiên cứu được thực hiện tại Hải Dương [33] và Thái Nguyên [47] trong các năm 2015, 2016 khi đánh giá thực hành của NVYT trong buổi TCTX, $>90\%$ người chăm sóc trẻ tham gia tiêm chủng đã được tư vấn về các dấu hiệu xuất hiện sau tiêm cần đưa trẻ ngay đến CSYT. Như vậy rõ ràng có sự khác nhau trong thực hành tư vấn tiêm chủng của NVYT tại các địa phương khác nhau, điều này được quan sát thấy trong cả hoạt động TCTX và tiêm chủng chiến dịch, cả thời điểm hiện tại và cách đây gần 5 năm. Bên cạnh những địa phương làm rất tốt hoạt động này cũng ghi nhận những địa phương chưa thực hiện tốt trong bối cảnh nội dung tư vấn đã được Chương trình TCMR chú trọng cung cấp đầy đủ cho tất cả các đơn vị. Trong bối cảnh triển khai chiến dịch tiêm chủng với số đối tượng tiêm chủng đông cũng có thể là nguyên nhân cho những hạn chế về chất lượng thực hành tư vấn của NVYT. Trong nghiên cứu này, 3/16 NVYT đã không thực hiện tư

vấn cho người thân của trẻ tham gia tiêm chủng. Tình trạng này xảy ra ở 3 ĐTC có sự phối hợp giữa TYT và trường học khi phụ huynh không được yêu cầu bắt buộc phải có mặt trong buổi tiêm chủng. Đây cũng là tình trạng khá phổ biến trong các chiến dịch tiêm chủng được tổ chức hiện nay. Điều này cho thấy một số NVYT còn chưa thực sự hiểu được vai trò của tư vấn tiêm chủng trong đó có nội dung chăm sóc, xử trí PUST trong quy trình tiêm chủng cũng như chưa thấy được vai trò của người chăm sóc trẻ trong việc chăm sóc, phát hiện và phòng ngừa PUST. Giải pháp cho NVYT có thể thực hiện tư vấn hiệu quả cả về nội dung tư vấn và đảm bảo tất cả người chăm sóc trẻ tham gia tiêm chủng đều được tư vấn trong các chiến dịch tiêm chủng là tổ chức tư vấn nhóm trong buổi tiêm chủng thay vì tư vấn cho từng cá nhân do trong các chiến dịch chỉ tiêm chủng duy nhất 1 loại vắc xin. Bên cạnh đó có thể kết hợp với việc cung cấp phiếu hướng dẫn theo dõi, chăm sóc trẻ được soạn thảo phù hợp với vắc xin sử dụng cho từng chiến dịch. Với những chiến dịch tiêm chủng được tổ chức tại trường học, NVYT ngoài hướng dẫn người chăm sóc trẻ thì cũng cần hướng cho giáo viên cách theo dõi, chăm sóc và xử trí PUST. Bên cạnh đó NVYT cũng cần phối hợp với giáo viên trong việc cung cấp thông tin về chiến dịch tiêm chủng cho gia đình trẻ.

Về thực hành tiêm chủng an toàn của NVYT trong chiến dịch tiêm chủng vắc xin Td cho trẻ 7 tuổi có thể thấy, tỷ lệ NVYT thực hiện đầy đủ các nội dung trong bước tiêm chủng thấp hơn nhiều so với kết quả trong nghiên cứu về hoạt động tiêm chủng ngoài trạm tại tỉnh Lào Cai, Nghệ An, Đắk Nông và Kiên Giang được thực hiện năm 2014 khi tỷ lệ NVYT thực hành tiêm đúng đạt 79,2%-94,1% [32] và 71,5% với các ĐTC được đánh giá tại thành phố Hải Dương [33]. Điều này có thể do sự không đồng nhất về tiêu chí đánh giá thực hành tiêm chủng trong chiến dịch này so với trước đây

khi bổ sung thêm nội dung cung cấp thông tin về vắc xin tiêm chủng cho đối tượng tiêm theo hướng dẫn của BYT áp dụng từ năm 2018 [6]. Tuy nhiên việc 4/16 (25%) NVYT thực hiện sai kỹ thuật tiêm bắp, gồm sai vị trí (tiêm ở vị trí 1/3 giữa cánh tay thay vì 1/3 trên ngoài cánh tay), tiêm bắp nông (yêu cầu đối với tiêm vắc xin Td là tiêm bắp sâu), chạm tay vào kim tiêm trước khi tiêm chủng là tình trạng đáng báo động trong thực hành tiêm chủng của NVYT. Kỹ thuật tiêm chủng của NVYT trong buổi tiêm chủng chưa đạt yêu cầu cũng được báo cáo trong nghiên cứu tại Hải Dương khi đánh giá thực hành của NVYT trong buổi TCTX. Trong nghiên cứu này có 19,1% NVYT đã tiêm sai vị trí và 23,8% NVYT tiêm không đúng kỹ thuật và 15% NVYT thực hiện kỹ thuật sát trùng vị trí tiêm không đạt yêu cầu [33]. Kỹ thuật tiêm không đúng có thể dẫn đến giảm tác dụng của vắc xin do sai đường tiêm, tăng PUST như sưng/đau tại chỗ đặc biệt được nhấn mạnh với vắc xin Td [54] và nhiễm trùng do không đảm bảo vô khuẩn như cụm phản ứng với 9 trẻ nhiễm tụ cầu vàng đã được mô tả tại điểm tiêm thuộc Thành phố Hồ Chí Minh [131]. Tình trạng này có thể do NVYT chưa nắm vững về đường tiêm vắc xin Td do đây là loại vắc xin không được sử dụng trong hoạt động TCTX và sự thiếu kiểm tra, giám sát, hỗ trợ kịp thời về kỹ thuật tiêm chủng đối với NVYT tại vị trí thực hành tiêm chủng. Hiện tượng này hoàn toàn có thể khắc phục được nếu trước triển khai chiến dịch tiêm chủng NVYT được cập nhật lại kiến thức về vắc xin sử dụng trong chiến dịch và kỹ thuật tiêm chủng. Cùng với đó cần thực hiện giám sát hỗ trợ hiệu quả trong các buổi tiêm chủng để kịp thời điều chỉnh những sai sót của NVYT tại vị trí tiêm chủng vắc xin nói riêng cũng như các vị trí khác trong quy trình tiêm chủng.

Đây là nghiên cứu đầu tiên đánh giá kiến thức về nhận biết dấu hiệu phản vệ và xử trí phản vệ (độ II, III) theo Thông tư 51/2017/TT-BYT do

BYT ban hành của NVYT tại các ĐTC chiến dịch tiêm vắc xin Td. Kết quả nghiên cứu cho thấy những hạn chế về kiến thức của NVYT đối với nhận biết các triệu chứng gợi ý phản vệ và phân độ phản vệ cũng như quy tắc điều trị phản vệ độ II, III và phác đồ điều trị phản vệ sử dụng adrenalin tiêm bắp. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu được thực hiện trên nhóm sinh viên điều dưỡng của trường Đại học Y dược Hải Phòng [34] về tỷ lệ nhận biết các dấu hiệu phản vệ và phác đồ xử trí phản vệ sử dụng adrenalin tiêm bắp. Kết quả trong nghiên cứu này có thể là do tâm lý chủ quan của NVYT khi cho rằng phản vệ là trường hợp rất hiếm khi xảy ra trong tiêm chủng. Đây cũng có thể là hậu quả của phương pháp đào tạo của hệ thống tiêm chủng hiện nay khi mới chỉ tập trung vào cung cấp kiến thức mà chưa chú trọng việc đánh giá kỹ năng thực hành của NVYT. Mặc dù phản vệ là phản ứng hiếm gặp trong tiêm chủng nhưng cần sự sẵn sàng của NVYT trong chẩn đoán và điều trị để hạn chế tối đa chẩn đoán muộn, xử trí không đúng cách dẫn đến tăng mức độ nặng, thậm chí là tử vong cho những trường hợp phản vệ nếu xảy ra trong buổi tiêm chủng. Bên cạnh tiếp tục duy trì các lớp tập huấn, cập nhật kiến thức cho NVYT về nhận biết và xử trí phản vệ hàng năm như hiện nay cần kết hợp với hoạt động đánh giá kiến thức và tăng thời lượng thực hành xử lý phản vệ của NVYT ngay trong các buổi tập huấn hay cập nhật kiến thức. Trước mỗi chiến dịch tiêm chủng vắc xin Td ngoài nội dung cập nhật lại kiến thức về vắc xin sử dụng, cách thức tổ chức tiêm chủng chiến dịch cũng cần cập nhật lại kiến thức và thực hành xử trí phản vệ phù hợp với đối tượng tiêm chủng của chiến dịch này.

Kết quả nghiên cứu này cho thấy, thực hành về ATTC tại các ĐTC vắc xin Td cho trẻ 7 tuổi rất cần được các TYT và Trung tâm y tế huyện Trấn Yên quan tâm hơn nữa và triển khai các giải pháp khắc phục các tồn tại trong thời gian tới. Những sai sót trong thực hành ATTC hiện tại hoàn toàn

có thể được cải thiện thông qua tập huấn nâng cao nhận thức của NVYT trong việc tuân thủ các quy định về tổ chức buổi tiêm chủng và nâng cao kỹ năng thực hành; chia sẻ những thực hành tốt, những tồn tại phát hiện được qua những chuyến giám sát buổi tiêm chủng và kịp thời chia sẻ những PUST là hậu quả của việc không tuân thủ các quy định về ATTC. Bên cạnh đó hướng dẫn TYT xây dựng các quy trình hoạt động tiêu chuẩn (SOP), xây dựng các công cụ hỗ trợ như các bảng kiểm, bảng nhắc cho từng khâu trong buổi tiêm chủng phù hợp với đặc thù của từng đơn vị. Đặc biệt cần nâng cao hơn nữa vai trò tự giám sát của chính các TYT trong tổ chức tiêm chủng như trong các nghiên cứu đã từng được thực hiện trước đây [119]. Bên cạnh đó cần duy trì và thực hiện các chuyến giám sát hỗ trợ hiệu quả từ tuyến trên đối với các buổi tiêm chủng, có kế hoạch theo dõi và đánh giá lại sau các chuyến giám sát để đảm bảo các khuyến nghị được thực hiện.

4.1.2. Thái độ và kiến thức của bà mẹ/người chăm sóc trẻ về theo dõi và chăm sóc trẻ sau tiêm chủng

Tiêm chủng là biện pháp rất hiệu quả để bảo vệ cộng đồng trước dịch bệnh truyền nhiễm nguy hiểm, nhưng đi kèm với nó là những PUST có thể xuất hiện sau tiêm chủng. Các PUST này có thể đến từ bản chất cố hữu của vắc xin, từ thực hành của NVYT không tuân thủ quy định và từ việc gia đình trẻ không phát hiện kịp thời hoặc chăm sóc PUST không đúng. Kết quả nghiên cứu này cho thấy tỷ lệ cao các bà mẹ/người chăm sóc trẻ đã nhận thức được mức độ quan trọng của tiêm chủng và coi PUST là một phần của tiêm chủng. Bên cạnh đó vẫn còn một tỷ lệ nhất định bà mẹ/người chăm sóc trẻ không chấp nhận việc xảy ra PUST (16,7%), hay tin rằng không có cách giảm thiểu và hạn chế mức độ nặng của PUST (13%), nhưng trên hết là tất

cả các bà mẹ/người chăm sóc trẻ này đều chấp nhận cho con đi tiêm chủng. Nghiên cứu được thực hiện tại Thị trấn Quy Đạt, huyện Minh Hóa, Quảng Bình năm 2015 cũng cho kết quả tương tự khi 100% bà mẹ/người chăm sóc trẻ có con trong độ tuổi TCTX nhận thức được sự cần thiết của tiêm chủng mặc dù trong số họ có tới 78,4% lo sợ con mình gặp phải các PUST [48].

Việc chấp nhận PUST của các bà mẹ/người chăm sóc trẻ để cho con đi tiêm chủng cũng đồng nghĩa với việc bà mẹ/người chăm sóc trẻ cần được trang bị kiến thức và kỹ năng về phát hiện, chăm sóc các PUST và biết cách nhận biết các dấu hiệu xuất hiện sau tiêm cần đưa trẻ đến ngay CSYT. Người chăm sóc trẻ làm tốt việc này có thể giúp hạn chế tình trạng nặng lên của PUST do chăm sóc sai cách thậm chí là bảo vệ được tính mạng của trẻ trước những phản ứng nặng xảy ra sau tiêm chủng. Điều này đã được chỉ ra trong “Nghiên cứu mô tả các trường hợp phản ứng nặng sau tiêm chủng mở rộng ở miền Bắc Việt Nam từ 2013 – 2017” [45]. Theo nghiên cứu này có tới 20,3% số trường hợp phản ứng nặng đã không có bất kỳ xử trí gì từ phía gia đình khi trẻ xuất hiện các triệu chứng phản ứng sớm, có tới 44,7% trẻ có phản ứng nặng và tử vong trước khi được đưa tới CSYT, một số thực hành sai được ghi nhận khi gia đình chăm sóc các trường hợp PUST nặng được ghi nhận trong nghiên cứu này là: tự mua thuốc uống mà không có chỉ định của bác sĩ (13%), dùng thuốc dân gian (3,3%) hay mời thầy cúng khi trẻ xảy ra PUST mà không đưa trẻ đến CSYT (0,8%).

Mặc dù nghiên cứu này được thực hiện ngay sau khi trẻ tiêm chủng vắc xin Td, nhưng tỷ lệ bà mẹ/người chăm sóc trẻ có thể liệt kê các PUST thông thường và đặc biệt là các dấu hiệu xuất hiện sau tiêm chủng cần phải đưa trẻ ngay đến CSYT là rất thấp ngoại trừ phản ứng sốt. Kết quả này thống

nhất với kết quả ở các nghiên cứu được thực hiện trước đây khi phỏng vấn bà mẹ có con < 1 tuổi về kiến thức và thực hành theo dõi PUST được thực hiện tại huyện Minh Hóa, tỉnh Quảng Bình năm 2015 và huyện Kiến Thụy, Thành phố Hải Phòng năm 2019-2020 [48, 50]. Kết quả trong 2 nghiên cứu trên cũng tương tự kết quả được tìm thấy trong nghiên cứu này khi >90% các bà mẹ/người chăm sóc trẻ biết sốt là 1 phản ứng thường gặp sau tiêm chủng, trong khi các PUST khác như sung nóng, quầng đỏ, ngứa tại chỗ tiêm, mệt mỏi, buồn nôn, chán ăn ít được nhắc đến thậm chí là không được liệt kê trong nhóm các PUST thông thường. Tương tự như vậy trong nhóm dấu hiệu nặng cần đưa trẻ ngay đến CSYT thì sốt cao, sốt không đáp ứng với thuốc hạ sốt hay co giật là các dấu hiệu được bà mẹ/người chăm sóc trẻ chú ý hơn trong khi đó dấu hiệu li bì, khó chịu, phát ban ở trẻ lại ít được nhắc đến hơn. Nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận kiến thức sai của các bà mẹ/người chăm sóc trẻ về chăm sóc phản ứng sung đau tại chỗ tiêm, một phản ứng thường gặp sau tiêm vắc xin Td như đã từng được ghi nhận trước đây như đắp chanh, khoai tây hay lá vào chỗ tiêm gây nhiễm trùng... Tuy nhiên kiến thức của bà mẹ/người chăm sóc trẻ về chăm sóc trẻ sốt sau tiêm chủng còn chưa đầy đủ, các hành động như cởi bỏ quần áo, cho trẻ uống nước điện giải còn chưa được nhắc đến. Tỷ lệ cao bà mẹ/người chăm sóc trẻ chưa có kiến thức đầy đủ về PUST và xử trí PUST đúng cách ngay sau khi chiến dịch kết thúc một phần cũng có thể đến từ bà mẹ/người chăm sóc trẻ chưa nhận được tư vấn hoặc nội dung tư vấn chưa đầy đủ của NVYT cho nội dung này như kết quả được trình bày trong bảng 3.3.

Đây là nghiên cứu đầu tiên mô tả kiến thức của bà mẹ/người chăm sóc trẻ về nhận biết và xử trí các PUST ở trẻ lớn trong một hoạt động tiêm

chủng chiến dịch được tổ chức hàng năm cho nhóm trẻ tiểu học. Số liệu trong nghiên cứu này sẽ cung cấp thêm thông tin tham khảo cho Chương trình tiêm chủng quốc gia khi xây dựng tài liệu hướng dẫn triển khai các chiến dịch tương tự trong thời gian tới đã được BHYT phê duyệt như tiêm chủng học đường cho trẻ nhập học mầm non và tiểu học hay tiêm chủng vắc xin phòng ung thư cổ tử cung cho nhóm trẻ lớn.

4.1.3. Tình trạng phản ứng sau tiêm vắc xin Td ở trẻ 7 tuổi

Đã có 372 (29,1%) trẻ ghi nhận ít nhất 1 PUST sau khi tiêm chủng vắc xin Td, ghi nhận cả các phản ứng tại vị trí tiêm chủng (sưng, nóng, đỏ, đau) và phản ứng toàn thân (sốt, đau đầu, buồn nôn, buồn ngủ). Các PUST được báo cáo trong nghiên cứu này là thống nhất với các PUST được thông báo trên hướng dẫn sử dụng vắc xin của nhà sản xuất và tương tự như kết quả được ghi nhận trong các nghiên cứu trước đây ở Đức khi sử dụng vắc xin Td để tiêm mũi bổ sung lần 2 cho nhóm trẻ 4-6 tuổi [108] hay nhóm trẻ 6 tuổi tại Ý [63].

Phản ứng phổ biến nhất được báo cáo trong nghiên cứu này là đau tại vị trí tiêm xuất hiện ở 24,8% trẻ sau tiêm chủng, các PUST khác có tỷ lệ dao động từ 0,1%-6%. Tỷ lệ PUST tại chỗ và toàn thân trong nghiên cứu này thấp hơn nhiều so với các báo cáo trong các nghiên cứu trước đây khi sử dụng vắc xin Td để tiêm mũi bổ sung cho nhóm tuổi cuối tuổi mầm non và đầu tiểu học với thời gian theo dõi phản ứng từ 3-7 ngày cụ thể: sưng 26,2%-34,5%, chai cứng 28%, đỏ 15%-36,8%, đau 39%-52%, sốt 4,6%-32,2%, đau đầu 7,3% và nôn 2,7% [63, 108, 129].

Bảng 4.1. Tỷ lệ phản ứng tại chỗ và toàn thân sau tiêm vắc xin Td cho trẻ 4 - 9 tuổi trong một số nghiên cứu

Phản ứng sau tiêm vắc xin Td	Nghiên cứu hiện tại, tiêm nhóm 7 tuổi, theo dõi ≤7 ngày sau tiêm n=1.277	Nghiên cứu ở Đức, tiêm nhóm 4-6 tuổi, theo dõi ≤15 ngày sau tiêm [108] n=87	Nghiên cứu ở Đức, tiêm nhóm 6-9 tuổi, ≤7 ngày sau tiêm [129] n=151	Nghiên cứu ở Ý, tiêm nhóm 6 tuổi, ≤3 ngày sau tiêm [63] n= 381
Sưng mọi mức độ	1,4	34,5	28,5	26,2
Sưng > 5cm	0,5	13,8	-	2,6
Chai cứng	-	-	28	-
Đau mọi mức độ	24,8	51,7	39	52
Đau (mức độ nặng)	0,4	11,3		
Đỏ	2,5	36,8	27	15
Sốt*	6 (>37,5°C)	32,2 (>37,5°C)	4,6 (>38°C)	7,7 (>39,8°C)
Đau đầu	1	-	7,3	-
Nôn/buồn nôn	0,4	-	2,7	-

*Nhiệt độ đo tại miệng

Lý giải cho tỷ lệ ghi nhận các PUST trong nghiên cứu này thấp có thể xem xét 2 vấn đề sau:

Thứ nhất đó là phương pháp thu thập thông tin PUST trong nghiên cứu này. Mặc dù tỷ lệ trẻ được ghi nhận theo dõi PUST cao (89,4%), tuy nhiên chất lượng có thể chưa tốt do việc ghi chép nhật ký PUST không được thực hiện bởi các điều tra viên mà do sự tự nguyện tham gia của gia đình có trẻ được tiêm chủng trong chiến dịch tiêm vắc xin Td. Thời gian theo dõi

PUST kéo dài (7 ngày) cộng với việc không có thói quen trong theo dõi, ghi chép PUST của trẻ do đó gia đình chưa thực sự nghiêm túc trong việc kiểm tra sự xuất hiện của các PUST và ghi chép các thông tin này, đặc biệt là thời điểm 1-2 ngày sau tiêm khi thấy trẻ sinh hoạt bình thường. Điều này có thể làm tỷ lệ PUST được báo cáo thấp hơn thực tế.

Lý do thứ hai có thể liên quan đến đáp ứng mạch mẽ của cơ thể đối với độc tố bạch hầu có trong vắc xin ở người có nồng độ kháng thể IgG DAT trước tiêm mũi bổ sung. Điều này dẫn đến tỷ lệ phản ứng xuất hiện sau tiêm vắc xin phòng bệnh bạch hầu cao ở cộng đồng có tỷ lệ miễn dịch đối với bạch hầu cao. Một số nghiên cứu đã đưa ra bằng chứng cho thấy sự liên quan này, như nghiên cứu được thực hiện tại Ý khi tiêm mũi bổ sung vắc xin phòng bệnh bạch hầu sử dụng vắc xin Td cho trẻ 6 tuổi đã ghi nhận phản ứng sốt và ngứa tại chỗ tiêm gặp nhiều hơn ở trẻ có nồng độ kháng thể IgG DAT $\geq 0,1\text{IU/mL}$ so với trẻ có nồng độ kháng thể IgG DAT dưới mức này trước tiêm chủng [63]. Khi so sánh tỷ lệ các PUST toàn thân và tại chỗ sau tiêm vắc xin phòng bệnh bạch hầu giữa nhóm có nồng độ kháng thể IgG DAT $\geq 0,1\text{IU/mL}$ và nhóm có nồng độ kháng thể IgG DAT thấp hơn trước khi tiêm chủng, kết quả cũng cho thấy tỷ lệ xuất hiện PUST cao hơn ở nhóm có nồng độ kháng thể IgG DAT trước tiêm $\geq 0,1\text{IU/mL}$ [60]. Kết quả đánh giá tồn lưu kháng thể IgG DAT ở nhóm trẻ 7 tuổi trong nghiên cứu này cho thấy, tỷ lệ trẻ có nồng độ kháng thể IgG DAT đạt mức $\geq 0,1\text{IU/mL}$ là 35% thấp hơn so với các nhóm trẻ có độ tuổi tương tự được đề cập đến trong các nghiên cứu tại Đức, Ý với tỷ lệ báo cáo từ 51% đến 88% [63, 108, 129], do đó có khả năng tỷ lệ PUST xuất hiện trong nghiên cứu này cũng thấp hơn so với các nghiên cứu khác.

Về thời điểm xuất hiện của các PUST được ghi nhận trong nghiên cứu này thống nhất với kết quả nghiên cứu được báo cáo tại Đức khi tiêm vắc xin Td cho nhóm trẻ 6-9 tuổi [129]. Cả 2 nghiên cứu đều cho thấy phần lớn

các phản ứng tại chỗ và toàn thân xuất hiện trong vòng 2 ngày đầu sau tiêm chủng, trong đó phản ứng tại chỗ xuất hiện sớm hơn với >90% xuất hiện trong vòng 2 ngày đầu, trong khi tỷ lệ các phản ứng toàn thân lại xuất hiện muộn hơn. Kết quả này cung cấp thêm bằng chứng củng cố cho khuyến cáo của Chương trình TCMR đối với theo dõi và chăm sóc sau tiêm chủng đó là sau tiêm vắc xin gia đình cần theo dõi sát trẻ trong vòng 2 ngày đầu. Một điểm khác biệt trong việc theo dõi và phát hiện PUST ở trẻ lớn đó là (1) dường như mức độ quan tâm của gia đình đối với trẻ lớn sau tiêm chủng ít hơn so với trẻ nhỏ; (2) PUST có thể xuất hiện trong thời điểm trẻ đi học và vui chơi bên ngoài phạm vi quản lý của gia đình. Do đó trong nội dung tư vấn cho bà mẹ/người chăm sóc trẻ, NVYT cần nhấn mạnh về thời gian theo dõi PUST, cách chủ động phát hiện các PUST ở trẻ cũng như những dấu hiệu sau tiêm mà trẻ cần thông báo cho bà mẹ/người chăm sóc trẻ.

Tại các ĐTC vắc xin Td cho trẻ 7 tuổi được tổ chức tại trường học và trong những ngày đầu sau tiêm chủng, các PUST có thể xảy ra trong thời gian trẻ ở trường. Do đó cần có sự phối hợp chặt chẽ giữa NVYT, nhà trường và gia đình trong việc theo dõi, phát hiện và xử trí PUST. Đồng thời NVYT cũng cần đào tạo, hướng dẫn giáo viên, NVYT học đường biết cách xử trí các tình huống khi trẻ xảy ra PUST tại trường học.

4.1.4 Hạn chế của nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện tại 16 ĐTC trong tổng số 21 ĐTC vắc xin Td cho trẻ 7 tuổi được tổ chức tại huyện Trấn Yên trong chiến dịch tiêm vắc xin Td tổ chức trong tháng 12, năm 2020, do đó kết quả trong nghiên cứu này chưa phản ánh được đầy đủ thực trạng đảm bảo ATTC tại tất cả các ĐTC. Nghiên cứu này hiện chỉ mới tập trung vào tìm hiểu nguyên nhân một số ĐTC chưa tuân thủ đầy đủ các quy định về nhân lực, VT-TTB, thực hành sắp xếp các khu vực tại ĐTC, mà chưa tìm hiểu nguyên nhân vì sao một số ĐTC lại đáp ứng được yêu cầu về các nội dung trên để làm cơ sở cho những

khuyến cáo cải thiện chất lượng các ĐTC trong thời gian tới phù hợp với chính sách tiêm chủng hiện có của địa bàn nghiên cứu.

Nghiên cứu thu thập thông tin về kiến thức, thực hành của NVYT và bà mẹ/người chăm sóc trẻ, bên cạnh các biến số ghi nhận là có/không, biến lựa chọn và biến số ghi nhận ý kiến còn cả các biến số đòi hỏi nhận định của điều tra viên là đúng/sai. Để tất cả các điều tra viên thống nhất trong cách ghi nhận và nhận định, trước khi điều tra viên đi thực địa đều được tập huấn kỹ và đánh giá đủ điều kiện mới thực hiện điều tra. Bên cạnh đó mỗi bộ câu hỏi đều có hướng dẫn chi tiết cách thực hiện và đánh giá cho từng biến số. Trong quá trình thu thập thông tin, có sự giám sát của cán bộ Văn phòng TCMR miền Bắc trong tất cả các hoạt động thực địa.

Các thông tin về PUST trong nghiên cứu này hoàn toàn được cung cấp bởi gia đình có trẻ được tiêm chủng vắc xin Td, do đó chất lượng thông tin PUST phụ thuộc hoàn toàn vào khả năng nhận biết và đánh giá mức độ PUST của gia đình trẻ. Một số loại PUST như sốt, tổn thương tại chỗ tiêm đòi hỏi gia đình trẻ sử dụng các dụng đo lường là nhiệt kế đo thân nhiệt và thước dây. Để hạn chế sự sai khác trong nhận định mức độ PUST, tất cả gia đình có trẻ được tiêm chủng đều được cung cấp nhiệt kế đo thân nhiệt, thước dây do một hãng sản xuất, bảng ghi nhận thông tin PUST cung cấp cho gia đình cũng được đính kèm hướng dẫn chi tiết cách ghi nhận và đánh giá mức độ PUST. NVYT được tập huấn cung cấp dụng cụ và hướng dẫn gia đình cách phát hiện, cách đo lường, phân loại và ghi chép vào bảng theo dõi PUST.

Đánh giá kiến thức thực hành của NVYT về an toàn tiêm chủng và kiến thức của bà mẹ/người chăm sóc trẻ về phát hiện, chăm sóc PUST vắc xin Td chỉ được thực hiện tại 1 huyện của tỉnh Yên Bái do đó kết quả nghiên cứu không có tính chất đại diện cho toàn tỉnh Yên Bái hay hệ thống TCMR mà chỉ cung cấp thông tin tham khảo cho hoạt động của Chương trình TCMR.

4.2. Đáp ứng kháng thể IgG kháng độc tố bạch hầu tại thời điểm 1 tháng sau tiêm mũi bổ sung vắc xin phòng bệnh bạch hầu Td ở trẻ 7 tuổi

4.2.1. *Tồn lưu kháng thể IgG kháng độc tố bạch hầu ở trẻ 7 tuổi trước tiêm chủng mũi bổ sung thứ 2*

Kết quả trong nghiên cứu này cho thấy, tỷ lệ trẻ 7 tuổi có nồng độ kháng thể IgG DAT $\geq 0,1$ IU/mL trước thời điểm trẻ nhận được mũi bổ sung vắc xin phòng bệnh bạch hầu là rất thấp chỉ đạt 35%, mặc dù đã có 88% trẻ nhận được ít nhất 3 mũi vắc xin bạch phòng bệnh bạch hầu trước đó và 62% trẻ đã nhận được 4 mũi vắc xin phòng bệnh bạch hầu theo lịch tiêm khuyến cáo của BHYT. Kết quả trong nghiên cứu này cho thấy tồn tại khoảng trống miễn dịch đối với bệnh bạch hầu ở nhóm trẻ 7 tuổi. Tại Việt Nam hiện không có nghiên cứu nào đánh giá tồn lưu kháng thể kháng độc tố bạch hầu dành riêng cho nhóm trẻ 7 tuổi hoặc nhóm trẻ 4-7 tuổi (nhóm tuổi được WHO khuyến cáo tiêm mũi bổ sung vắc xin phòng bệnh bạch hầu). Tuy nhiên kết quả của các nghiên cứu được thực hiện trước đây tại Việt nam đánh giá nồng độ kháng thể IgG DAT trên các nhóm trẻ khác nhau về nhóm tuổi, lịch tiêm chủng, nơi sống hay đặc điểm về tỷ lệ tiêm chủng phòng bệnh bạch hầu cũng đều cho thấy tỷ lệ trẻ em đạt nồng độ kháng thể IgG DAT $\geq 0,1$ IU/mL thấp. Một số nghiên cứu đánh giá tồn lưu kháng thể kháng độc tố bạch hầu được thực hiện trên nhóm trẻ 0-5 tuổi tại Việt Nam cho thấy tỷ lệ trẻ đạt nồng độ kháng thể IgG DAT $\geq 0,1$ IU/mL chỉ trong khoảng từ 32,8%-68%. Nghiên cứu được thực hiện tại Nha Trang năm 2017 báo cáo tỷ lệ trẻ đạt nồng độ kháng thể IgG DAT $\geq 0,1$ IU/mL trong nhóm tuổi này là 68% [96]; nghiên cứu được thực hiện tại huyện Tây Trà, tỉnh Quảng Ngãi nơi có ghi nhận ca bệnh bạch hầu là 32% và huyện Sơn Trà tỉnh Khánh Hòa nơi có tỷ lệ tiêm chủng cao và không ghi nhận ca bệnh bạch hầu trong 10 năm là 46,5% [95]. Năm 2020 nghiên cứu tại thành phố Kon Tum, tỉnh Kon Tum báo cáo tỷ lệ trẻ 0-10 tuổi có nồng độ kháng thể IgG DAT $\geq 0,1$ IU/mL là

66,4% đây là khu vực có ghi nhận ca bệnh bạch hầu hàng năm trong những năm trở lại đây [44]. Tỷ lệ trẻ có nồng độ kháng thể IgG DAT $\geq 0,1$ IU/mL còn thấp hơn ở nhóm trẻ 6-17 tuổi được báo cáo trong nghiên cứu thực hiện tại 2 huyện Tây Trà và Sơn Trà với tỷ lệ lần lượt là 34,5% và 40,4% [95] .

35% trẻ 7 tuổi trong nghiên cứu này đạt mức nồng độ kháng thể IgG DAT $\geq 0,1$ IU/mL. Kết quả nghiên cứu này là thấp hơn đáng kể khi so sánh với tỷ lệ 51%-95% trẻ 4-8 tuổi đạt mức miễn dịch trên được báo cáo trong các nghiên cứu thực hiện tại một số nước trước đây (bảng 4.2).

Bảng 4.2. Tỷ lệ trẻ có nồng độ kháng thể IgG DAT đạt $\geq 0,1$ IU/mL ở nhóm trẻ 4-8 tuổi của một số nghiên cứu

Tên nước	Năm báo cáo	Nhóm tuổi	Nồng độ IgG DAT $\geq 0,1$ IU/mL	
			Tỷ lệ	95% CI
Việt Nam (Nghiên cứu hiện tại)	2020	7 tuổi	35	26-45
Ý ^[63]	2001	6 tuổi	51	-
Trung Quốc ^[153]	2010	6-8 tuổi	68	60 -78
Đài Loan ^[101]	2008	6 -8 tuổi	79	68 -87
Thái Lan ^[98]	2003	4-6 tuổi	71	-
Israel ^[69]	1999	4-7 tuổi	58	-
Đức ^[97]	2010	4-8 tuổi	64	55-73
Đức ^[108]	2008	4-6 tuổi	85	79-90
Đức ^[121]	2007	4-8 tuổi	67	64-71
Đức ^[62]	2004	4-6 tuổi	86	78-93
Anh ^[66]	2004	3,5-5 tuổi	78	68-86
Canada ^[122]	2005	4-7 tuổi	66,4	-

Sự khác biệt về tỷ lệ trẻ có nồng độ kháng thể IgG DAT đạt $\geq 0,1$ IU/mL giữa nghiên cứu này và các nghiên cứu được thực hiện trước đây tại Việt Nam và thế giới có thể do nồng độ kháng thể IgG DAT được đánh giá trên các nhóm tuổi khác nhau. Theo mô hình mô tả biến đổi tồn lưu IgG DAT đã được đề cập đến trong nhiều nghiên cứu trước đây cho thấy, nồng độ kháng thể IgG DAT ở trẻ giảm nhanh theo thời gian đặc biệt trong năm đầu sau tiêm chủng [132] và được duy trì ở mức ổn định lâu dài sau đó [138]. Mức suy giảm nồng độ kháng thể IgG DAT theo thời gian ở trẻ là rất rõ ràng, đặc biệt tại những nơi có tỷ lệ bao phủ vắc xin phòng bệnh bạch hầu cao và không có bệnh bạch hầu lưu hành. Điều này được lý giải là do quần thể không còn tạo được miễn dịch tự nhiên từ tiếp xúc với mầm bệnh [142, 143]. Nha Trang là địa bàn có tỷ lệ tiêm chủng cao và không ghi nhận ca bệnh bạch hầu trong nhiều năm. Nghiên cứu thực hiện tại Nha Trang về tồn lưu IgG DAT trên nhóm tuổi từ 0-55 tuổi cho thấy, tỷ lệ có nồng độ kháng thể IgG DAT $>0,1$ IU/mL ở nhóm 0-5 tuổi (68%) cao hơn đáng kể so với các nhóm tuổi còn lại (7%-33%). Kết quả đánh giá biến đổi nồng độ kháng thể IgG DAT của từng cá nhân được thực hiện vào thời điểm cách nhau 2 năm (năm 2017, 2019) trong nghiên cứu tại Nha Trang cũng cho thấy có sự sụt giảm nhanh chóng của nồng độ kháng thể IgG DAT theo thời gian đặc biệt ở nhóm tuổi nhỏ khi 41% trẻ ở nhóm 0-5 tuổi có sự sụt giảm nồng độ kháng thể IgG DAT, trong khi ở nhóm 11-55 tuổi tỷ lệ sụt giảm miễn dịch là 11% và nhóm 7-10 tuổi miễn dịch lại có xu hướng tăng theo thời gian. Nghiên cứu này cũng cho thấy với trẻ có tiền sử tiêm 4 mũi vắc xin có thành phần bạch hầu thì nồng độ kháng thể IgG DAT $\geq 0,1$ IU/ml được duy trì trong 4,3 năm (95% CI: 3,5-5,3), tương đương khoảng 95% trẻ sẽ mất khả năng bảo vệ ở độ tuổi 5,0 - 6,8 tuổi [96]. Như vậy, tỷ lệ trẻ 7 tuổi có nồng độ kháng thể IgG DAT $\geq 0,1$ IU/ml trong nghiên cứu được thực hiện tại huyện

Trấn Yên năm 2020 có thể thấp hơn khi so sánh với những nghiên cứu trước đây được thực hiện trên nhóm tuổi nhỏ hơn. Tỷ lệ trẻ có miễn dịch đối với bạch hầu thấp trong nghiên cứu này cũng có thể liên quan đến tiền sử tiêm chủng vắc xin phòng bệnh bạch hầu trước đó. Chỉ 62% trẻ trong nghiên cứu này được tiêm 4 mũi vắc xin phòng bệnh bạch hầu, trong khi đó 100% trẻ 4-7 tuổi tham gia các nghiên cứu tại Ý [63], Đức [108], Anh [66], Israel [69] trình bày trong bảng 4.2 đã hoàn thành 4 mũi vắc xin phòng bệnh bạch hầu trong quá khứ. Suy dinh dưỡng là một trong những yếu tố làm giảm khả năng đáp ứng miễn dịch sau tiêm chủng [95]. Yên Bái được biết đến là địa phương có tỷ lệ trẻ < 5 tuổi suy dinh dưỡng cao với 49% trẻ < 5 tuổi suy dinh dưỡng trong nghiên cứu được thực hiện tại huyện Lục Yên năm 2013 [39] và 63% trẻ em dân tộc H'Mông < 5 tuổi tại huyện Mù Cang Chải bị suy dinh dưỡng trong nghiên cứu được thực hiện trong năm 2021-2022 [35]. Nghiên cứu này không thu thập thông tin về tình trạng dinh dưỡng của trẻ, tuy nhiên với tỷ lệ 49% trẻ tham gia nghiên cứu này sống tại các xã còn nhiều khó khăn về kinh tế, tiếp cận dịch vụ y tế và tỷ lệ trẻ là dân tộc thiểu số chiếm tới 70%. Điều này gợi ý cho giả thiết có thể có một tỷ lệ nhất định trẻ tham gia nghiên cứu đã từng hoặc hiện mắc suy dinh dưỡng, đây là yếu tố góp phần cho tỷ lệ trẻ đạt nồng độ kháng thể IgG DAT thấp trong nghiên cứu này. Khả năng sinh miễn dịch bạch hầu còn phụ thuộc rất lớn vào chất lượng vắc xin sử dụng, trong đó vắc xin được bảo quản đúng nhiệt độ là vô cùng quan trọng. Trong năm 2020 trên địa bàn huyện Trấn Yên vẫn còn 2 ĐTC lưu động, số ĐTC lưu động trước đây còn có thể nhiều hơn. Mặc dù việc triển khai các ĐTC lưu động giúp trẻ tiếp cận với tiêm chủng dễ dàng hơn, tuy nhiên, điều này cũng tiềm ẩn khả năng vắc xin tại các ĐTC lưu động không được bảo quản ở nhiệt độ tối ưu do đó có thể phần nào ảnh hưởng đến khả năng sinh miễn dịch sau tiêm chủng của trẻ.

Nghiên cứu này ghi nhận tỷ lệ cao (95%) trẻ có kháng thể bảo vệ đối với bạch hầu (nồng độ kháng thể IgG DAT $\geq 0,01\text{IU/mL}$) tương đương với 5% trẻ không có miễn dịch bảo vệ đối với bạch hầu, trong khi các nghiên cứu thực hiện tại Tây Nguyên trước đó cho thấy tỷ lệ cao trẻ không có miễn dịch đối với bạch hầu. Nghiên cứu tại huyện Kon Plong, tỉnh Kon Tum thực hiện năm 2016-2017 cho kết quả tỷ lệ trẻ không có miễn dịch đối với bạch hầu (nồng độ kháng thể IgG DAT $< 0,01\text{IU/mL}$) ở nhóm trẻ 6-10 tuổi là 65,8% và nhóm 11-15 tuổi là 46% [43], tỷ lệ này là 26,5% ở nhóm trẻ 0-10 tuổi trong nghiên cứu được thực hiện tại thành phố Kon Tum tỉnh Kon Tum năm 2020 [44]. Tuy nhiên kết quả trong nghiên cứu này lại khá tương đồng với kết quả được thực hiện tại tỉnh Khánh Hòa trong cuộc điều tra huyết thanh học bạch hầu thực hiện năm 2021-2023 trên nhóm 5-40 tuổi với 0,08% người không có kháng thể bảo vệ với bạch hầu [42]. Lý giải cho sự khác biệt giữa tỷ lệ trẻ không có kháng thể kháng độc tố bạch hầu trong nghiên cứu này và nghiên cứu tại Khánh Hòa thấp hơn rất nhiều so với nghiên cứu được thực hiện tại một số địa bàn tại tỉnh Kon Tum có thể là do sự khác nhau về tỷ lệ tiêm chủng vắc xin phòng bệnh bạch hầu. Tỷ lệ tiêm chủng vắc xin phòng bệnh bạch hầu được duy trì ở mức cao ở trẻ em tại tỉnh Khánh Hòa ($\geq 95\%$) trong nhiều năm và trong nghiên cứu này (88%) đã giúp tạo được một nền miễn dịch ($\geq 0,01\text{IU/mL}$) chống lại bệnh bạch hầu cao, duy trì đến tuổi tiểu học. Trong khi tại huyện Kon Plong, tỉnh Kon Tum và khu vực Tây Nguyên tỷ lệ trẻ nhận được đủ 3-4 mũi vắc xin phòng bệnh bạch hầu có thể thấp hơn đáng kể, biểu hiện bằng sự xuất hiện ca bệnh bạch hầu được báo cáo thường xuyên tại khu vực này trong các báo cáo của Chương trình TCMR.

Như vậy, với lịch tiêm 4 mũi vắc xin phòng bệnh bạch hầu hoàn thành trước 2 tuổi được triển khai trong Chương trình TCMR đã giúp tạo một nền miễn dịch vững chắc ($\geq 0,1 \text{ IU/mL}$) phòng chống bệnh bạch hầu trong độ

tuổi mẫu giáo. Tuy nhiên, nhiều trẻ không duy trì được mức miễn dịch cao này đến thời điểm trẻ bước vào tiểu học do sự suy giảm miễn dịch tự nhiên. Như vậy, tại những nơi chưa triển khai tiêm mũi bổ sung vắc xin phòng bệnh bạch hầu cho trẻ 4-7 tuổi theo khuyến cáo của WHO cho thấy, tồn tại khoảng trống miễn dịch ở lứa tuổi tiểu học ngay cả khi tỷ lệ tiêm chủng đạt mức cao. Tỷ lệ trẻ trong độ tuổi tiểu học không đạt mức miễn dịch bảo vệ hoàn toàn đối với bạch hầu ($\geq 0,1$ IU/mL) sẽ nghiêm trọng hơn tại khu vực có tỷ lệ bao phủ vắc xin phòng bệnh bạch hầu thấp, đây sẽ là cơ hội cho bùng phát dịch bệnh bạch hầu khi có mầm bệnh do tập trung khối cảm nhiễm cao. Triển khai tiêm bổ sung vắc xin phòng bệnh bạch hầu tại thời điểm cuối tuổi mẫu giáo hay khi trẻ vào tiểu học theo khuyến cáo của WHO (trẻ 4-7 tuổi) là cần thiết để bảo vệ trẻ và cộng đồng khỏi dịch bạch hầu.

4.2.2. Đáp ứng kháng thể IgG DAT ở trẻ 7 tuổi sau tiêm bổ sung vắc xin phòng bệnh bạch hầu (Td)

Với tỷ lệ trẻ có nồng độ kháng thể IgG DAT $\geq 0,1$ IU/mL tăng từ 35% lên 95% tại thời điểm 1 tháng sau tiêm vắc xin Td cho thấy khả năng đáp ứng miễn dịch mạnh mẽ sau tiêm chủng vắc xin Td ở độ tuổi này. Kết quả này tương tự với nghiên cứu thực hiện ở huyện Kon Plong, tỉnh Kon Tum giai đoạn 2016-2017, theo đó, 97,3% trẻ 6-10 tuổi đã đạt được nồng độ kháng thể IgG DAT $\geq 0,1$ IU/mL sau 1 tháng tiêm vắc xin Td, trong khi trước tiêm 56,8% trẻ không có miễn dịch bảo vệ đối với bạch hầu [43]. Các nghiên cứu khác trên thế giới cũng cho kết quả tương tự, tỷ lệ cao trẻ 4-9 tuổi đã đạt được mức kháng thể IgG DAT $\geq 0,1$ IU/mL tại thời điểm 1 tháng sau tiêm mũi bổ sung vắc xin Td mặc dù trước đó tỷ lệ này là khá thấp (Bảng 4.3).

Bảng 4.3. Biến đổi kháng thể IgG DAT trước và sau tiêm mũi bổ sung vắc xin Td ở trẻ 4-9 tuổi trong một số nghiên cứu tại Việt nam và trên thế giới

Quốc Gia	Năm báo cáo	Nhóm tuổi	Trẻ có nồng độ IgG DAT $\geq 0,1$ IU/mL	
			Trước tiêm vắc xin Td	1 tháng sau tiêm vắc xin Td
Việt Nam (Nghiên cứu hiện tại)	2020	7 tuổi	35%	95%
Ý ^[63]	2001	6 tuổi	51%	99%
Đức ^[129]	2000	6-9 tuổi	52%	100%
Đức ^[108]	2008	4-6 tuổi	86%	100%

Bảng 4.4. Phân bố theo 4 mức nồng độ kháng thể IgG DAT thời điểm trước và sau 1 tháng tiêm vắc xin Td

Quốc gia	Năm báo cáo	Nhóm tuổi	Thời điểm	<0,01 IU/mL	0,01- <0,1 IU/mL	0,1-<1 IU/mL	$\geq 1,0$ IU/mL
Việt Nam (Nghiên cứu hiện tại)	2020	7 tuổi	Trước tiêm	5%	60%	35%	0%
			Sau tiêm	1%	4%	15%	80%
Việt Nam ^[44]	2016-	6-10	Trước tiêm	52,7%	16,4%	30,9%*	
Huyện Kon Plong	2017	tuổi	Sau tiêm	1,35%	1,35%	94,6%*	
Ý ^[63]	2000	6 tuổi	Trước tiêm	1,5%	47,8%	47,8%	3%
			Sau tiêm	0%	1,5%	2,6%	91%

*Tỷ lệ trẻ có miễn dịch $\geq 0,1$ IU/mL

Bảng 4.4 trình bày sự biến đổi nồng độ kháng thể IgG DAT trước và sau tiêm vắc xin Td 1 tháng của nghiên cứu này và các nghiên cứu được thực hiện trước đó tại Việt Nam và một số nước trên thế giới. Các kết quả đều cho thấy đáp ứng kháng thể mạnh mẽ sau tiêm mũi bổ sung vắc xin phòng bệnh bạch hầu cho nhóm tuổi mầm non-tiểu học ngay cả khi trước đó trẻ có mức nồng độ kháng thể IgG DAT thấp, thậm chí là không có kháng thể bảo vệ. Cụ thể trong nghiên cứu này có 80% trẻ đạt được mức miễn dịch lâu dài đối với bạch hầu ($\geq 1,0\text{IU/mL}$) sau tiêm vắc xin Td 1 tháng trong khi trước đó không có bất kì trẻ nào đạt mức kháng thể này, trong đó có 44/59 trẻ chuyển từ mức bảo vệ một phần ($0,01\text{-}0,1\text{ IU/mL}$) lên mức bảo vệ lâu dài ($\geq 1,0\text{IU/mL}$). Nghiên cứu này cũng đã ghi nhận 3 trong số 5 trẻ chuyển từ nhóm không có miễn dịch bảo vệ sang nhóm có mức miễn dịch bảo vệ chắc chắn (2 trẻ) và nhóm có mức miễn dịch bảo vệ lâu dài (1 trẻ).

Kết quả nghiên cứu này không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ trẻ đạt được mức nồng độ kháng thể IgG DAT $\geq 0,1\text{ IU/mL}$ sau khi tiêm vắc xin Td 1 tháng giữa các dân tộc, giới tính, lịch sử tiêm chủng 3-4 mũi. Kết quả tương tự cũng được báo cáo trong nghiên cứu được thực hiện tại huyện Kon Plong năm 2016-2017 [43].

Tỷ lệ cao trẻ đạt được mức nồng độ kháng thể IgG DAT $\geq 0,1\text{ IU/mL}$ không đồng nghĩa với việc tất cả đều có khả năng duy trì miễn dịch đạt mức cao trong thời gian sau đó. Theo các nghiên cứu được công bố trước đây, kháng thể IgG DAT sẽ giảm mạnh trong năm đầu tiên sau tiêm, sau đó sẽ suy giảm tuyến tính dần dần với tốc độ chậm hơn nhiều theo thời gian [151, 164], ước tính rất ít sự suy giảm miễn dịch trong thời gian từ 5-10 năm khi tiêm chủng [62, 138]. Như vậy nếu trẻ đạt được nồng độ kháng thể sau tiêm càng cao thì khả năng trẻ duy trì được mức kháng thể bảo vệ hoàn toàn và bảo vệ lâu dài ($\geq 0,1\text{IU/mL}$) trong thời gian dài sau đó càng lớn. Với việc

hoàn thành lịch tiêm chủng phòng bệnh bạch hầu với 4 mũi vắc xin trước 2 tuổi không những giúp trẻ được bảo vệ trước bệnh bạch hầu trong thời kì thơ ấu mà còn tạo nền miễn dịch cần thiết cho miễn dịch bền vững sau tiêm vắc xin phòng bệnh bạch hầu mũi thứ 5 tại thời điểm trẻ 4-7 tuổi theo khuyến cáo của WHO. Kết quả trong nghiên cứu này cho thấy rõ vai trò của nền tảng miễn dịch trẻ có sẵn trước tiêm chủng đối với việc chuyển đổi mức miễn dịch sau đó. 100% trẻ có miễn dịch ở mức bảo vệ hoàn toàn ($0,1 - 1,0$ IU/mL) trong nghiên cứu này đã chuyển sang mức bảo vệ lâu dài ($\geq 1,0$ IU/mL), trong khi đó tỷ lệ đạt mức miễn dịch lâu dài sau tiêm chủng vắc xin Td chỉ đạt 74% và 20% ở nhóm trẻ có nồng độ IgG DAT thuộc nhóm $0,01 - 0,1$ IU/mL và $< 0,01$ IU/mL trước tiêm chủng. Đáng tiếc là kết quả trong nghiên cứu này không cho phép tính GMC sau tiêm vắc xin Td do đó phần nào chưa cung cấp được bức tranh đầy đủ về đáp ứng miễn dịch sau tiêm mũi bổ sung vắc xin phòng bệnh bạch hầu ở trẻ 7 tuổi.

Câu hỏi đặt ra là sau tiêm mũi bổ sung vắc xin phòng bệnh bạch hầu ở nhóm trẻ mẫu giáo-tiểu học (4-7 tuổi) thì khả năng tồn tại của kháng thể ở mức độ bảo vệ hoàn toàn trở lên ($\geq 0,1$ IU/mL) là bao lâu? Các thiết kế nghiên cứu theo dõi dọc, cũng như các ước tính được mô hình hóa cho thấy miễn dịch ở mức bảo vệ lâu dài được tạo lập sau khi tiêm mũi bổ sung vắc xin phòng bệnh bạch hầu cho nhóm tuổi này lên đến 10 năm [62, 138]. Mặc dù nghiên cứu này không cung cấp được mức GMC của trẻ sau tiêm chủng vắc xin Td, nhưng với tỷ lệ 80% trẻ đạt được ngưỡng miễn dịch lâu dài ($\geq 1,0$ IU/mL) có thể sẽ giúp trẻ phòng bệnh bạch hầu trong thời gian dài sau đó như kết quả của các mô hình đã được đề cập đến trong các nghiên cứu trước đây.

Trong nghiên cứu này còn 5 trẻ (5%) không đạt được mức nồng độ kháng thể IgG DAT $\geq 0,1$ IU/mL tại thời điểm 1 tháng sau tiêm chủng vắc xin

Td, trong số này có cả trẻ đã được tiêm 3-4 mũi vắc xin Td trong quá khứ. Trong một báo cáo của WHO phân tích 14 nghiên cứu đánh giá đáp ứng IgG DAT sau tiêm vắc xin có thành phần giải độc tố bạch hầu giảm liều (d) cho nhóm trẻ 4-7 tuổi đã nhận được 4 mũi vắc xin phòng bạch hầu trước 2 tuổi, cũng ghi nhận tình trạng trẻ không đạt được mức nồng độ kháng thể IgG DAT $\geq 0,1$ IU/mL tại thời điểm 1 tháng sau tiêm chủng. Theo báo cáo này, có 4/14 nghiên cứu được thực hiện tại Ý, Thái Lan, Anh, Thụy Điển ghi nhận 1-3% trẻ không đạt được nồng độ kháng thể IgG DAT $\geq 0,1$ IU/mL, trong khi 10/14 nghiên cứu khác báo cáo 100% trẻ đạt được mức miễn dịch này [72].

Tại Việt Nam, nghiên cứu thực hiện tại huyện Kon Plong tỉnh Kon Tum trên nhóm tuổi từ 6-10 tuổi tại thời điểm 1 tháng sau tiêm mũi thứ 3 vắc xin Td (không kể tiền sử tiêm chủng trước đó) [43], còn 2,5% không đạt được nồng độ kháng thể IgG DAT $\geq 0,1$ IU/mL. Như vậy tỷ lệ trẻ không đạt mức miễn dịch bảo vệ trong nghiên cứu này cao hơn các nghiên cứu khác có thể do nghiên cứu bao gồm cả trẻ chưa tiêm đủ 4 mũi vắc xin phòng bệnh bạch hầu trước đó trong khi đó các nghiên cứu nêu trên có 100% trẻ đã nhận được 4 mũi vắc xin phòng bệnh bạch hầu. Điểm đáng lưu ý trong nghiên cứu này là 4/5 trẻ không đạt được mức miễn dịch bảo vệ hoàn toàn sau 1 tháng tiêm vắc xin Td là trẻ thuộc nhóm dân tộc khác (dân tộc thiểu số chiếm tỷ lệ thấp tại địa bàn nghiên cứu), cùng sống tại nhóm xã khó khăn, 3/4 trẻ đã nhận được 3-4 mũi vắc xin phòng bệnh bạch hầu trước đó. Điều này gợi ý cho giả thiết về khả năng đáp ứng miễn dịch kém hơn ở nhóm trẻ này là do liên quan đến dinh dưỡng (trong nghiên cứu này không thu thập thông tin dinh dưỡng của trẻ) hoặc chất lượng vắc xin giảm do liên quan đến dây chuyền lạnh (khi vẫn còn các điểm tiêm lưu động được tổ chức trong cả hoạt động TCTX) như đã bàn luận trong phần 4.2.1.

Bảng 4.5. Đáp ứng miễn dịch sau tiêm vắc xin Td và vắc xin Td phối hợp với vắc xin khác tại thời điểm 1 tháng sau tiêm ở trẻ 4-8 tuổi tại Đức

Quốc gia	Năm báo cáo	Nhóm tuổi	GMC trước và sau tiêm			
			vắc xin Td đơn thuần		vắc xin Td phối hợp với vắc xin khác	
			(95% CI)		(95% CI)	
			Trước tiêm	Sau tiêm 1 tháng	Trước tiêm	Sau tiêm 1 tháng
* Đức ^[129]	2000	6-9 tuổi	0,1 (0,08-0,12)	5,65 (4,79-6,65)	0,11 (0,09-0,13)	4,38 (3,81-5,02)
** Đức ^[108]	2008	4-6 tuổi	0,43 (0,31-0,60)	10,1 (8,1-12,5)	0,3 (0,24-0,27)	11,1 (9,7-12,8)

* vắc xin phối hợp: Tdap ** vắc xin phối hợp: Td-IPV

So sánh về khả năng sinh miễn dịch sau tiêm mũi bổ sung vắc xin phòng bệnh bạch hầu ở nhóm trẻ 4-7 tuổi, sử dụng vắc xin Td đơn thuần và vắc xin Td phối hợp ho gà (Tdap) hay bại liệt (Td-IPV), hai nghiên cứu tại Đức đã chỉ ra không có sự khác biệt đáng kể về GMC IgG DAT thu được giữa 2 loại vắc xin Td đơn thuần và vắc xin Td phối hợp với vắc xin khác tại thời điểm 1 tháng sau tiêm chủng ở trẻ trước đó đã nhận được 4 mũi vắc xin phòng bệnh bạch hầu trong 2 năm tuổi (Bảng 4.5).

Đồng ý rằng việc sử dụng vắc xin phối hợp Td với các vắc xin khác để tiêm chủng cho trẻ sẽ là tốt hơn khi cơ hội của trẻ được bảo vệ trước nhiều bệnh hơn trong 1 lần tiêm chủng, tuy nhiên khi xem xét đưa một loại vắc xin mới vào Chương trình TCMR cần cân nhắc đến khả năng sẵn có của vắc xin, năng lực dây chuyền lạnh bảo quản vắc xin của các tuyến và khả năng chi trả. Vắc xin Td do Việt Nam sản xuất là lựa chọn đáng cân nhắc khi xem xét đưa vào Chương trình TCMR để triển khai tiêm mũi bổ sung cho trẻ

tiểu học. Với hình thức đóng gói 10 liều/lọ của vắc xin Td giúp tiết kiệm dung tích dây chuyền lạnh của các tuyến trong bối cảnh nhiều vắc xin mới có kế hoạch được đưa vào Chương trình TCMR trong thời gian tới [6], bên cạnh đó là tính sẵn có do vắc xin được sản xuất trong nước và giá thành phù hợp với khả năng chi trả hơn nhiều so với các vắc xin phối hợp giữa Td và vắc xin khác. Việc xem xét đưa vắc xin Td vào Chương trình TCMR cũng tạo cơ hội tăng khả năng bảo vệ với vắc xin uốn ván cho trẻ em trong bối cảnh hiện nay bệnh uốn ván sơ sinh đã đạt được thành tựu loại trừ trong khi những tiềm ẩn về uốn ván ở độ tuổi lớn hơn đang là vấn đề cần quan tâm.

Trong nghiên cứu này sử dụng kỹ thuật xét nghiệm hạt đa kênh (MBA) cho độ chính xác cao khi đối chiếu với xét nghiệm được coi là tiêu chuẩn vàng để đánh giá khả năng miễn dịch bạch hầu đó là xét nghiệm trung hòa độc tố bạch hầu trên tế bào Vero (TNT) ở ngưỡng xác định nồng độ kháng thể kháng bạch hầu là $\geq 0,01 \text{ IU/mL}$ có độ nhạy là 95% và độ đặc hiệu là 83%. Sự thống nhất giữa 2 phương pháp ở 3 mức nồng độ ($<0,01$; $0,01 - <0,1$; $\geq 0,1 \text{ IU / mL}$) là 81% [124].

Nghiên cứu này áp dụng phương pháp lấy mẫu xét nghiệm là mẫu giọt máu khô (DBS), sử dụng bộ lấy mẫu giấy thấm của Whatman 909. Qua thực tế triển khai lấy mẫu cho thấy, phương pháp lấy mẫu này có kỹ thuật đơn giản mọi NVYT đều có thể thực hiện được ngay sau khi tập huấn mà không gặp khó khăn. Phương pháp này không gây lo lắng cho trẻ và dễ được cộng đồng chấp nhận. Quy trình đóng gói, bảo quản mẫu đơn giản, có thể triển khai dễ dàng ở tất cả mọi nơi ngay cả những địa bàn giao thông khó khăn, xa phòng xét nghiệm. Quy trình bảo quản mẫu bệnh phẩm đơn giản chỉ với một số bước đơn giản gồm: để mẫu máu khô tự nhiên ở nhiệt độ phòng ít nhất 3h; bảo quản trong túi nhựa kéo khóa có túi hút ẩm và có thể để ở nhiệt độ phòng ($<25^{\circ}\text{C}$) trong thời gian dài (trong vòng 14 ngày) trước khi chuyển về

phòng xét nghiệm; tại các phòng xét nghiệm mẫu được bảo quản ở -20°C . Các thẻ DBS này cũng nhỏ, nhẹ, dễ vận chuyển một cách an toàn về phòng xét nghiệm. Kỹ thuật lấy mẫu máu đầu ngón tay cũng giảm thiểu nguy cơ bệnh nhiễm trùng và lượng mẫu máu lấy ít hơn so với phương pháp lấy máu tĩnh mạch. Mặc dù nghiên cứu này chỉ thực hiện lấy mẫu trên trẻ 7 tuổi, tuy nhiên với kỹ thuật lấy mẫu DBS cho thấy có thể triển khai dễ dàng ở mọi nhóm tuổi, đặc biệt là đối với trẻ nhỏ và trẻ sơ sinh mà không đòi hỏi NVYT có kinh nghiệm nhiều như lấy mẫu tĩnh mạch. Đây là phương pháp lấy mẫu rất phù hợp để triển khai trong các hoạt động điều tra cộng đồng.

Với ưu điểm về độ nhạy và độ đặc hiệu cao, thêm vào đó xét nghiệm MBA cũng cho phép xác định nồng độ kháng thể với nhiều kháng nguyên trong cùng một mẫu máu, cụ thể trong nghiên cứu này là đánh giá 5 kháng nguyên gồm: bạch hầu, ho gà, uốn ván, viêm gan B và sởi.

Với kỹ thuật lấy mẫu, bảo quản và vận chuyển đơn giản giúp tiết kiệm chi phí và dễ được sự chấp nhận của cộng đồng. Kỹ thuật xét nghiệm này nên được xem xét bổ sung vào danh sách các phương pháp xét nghiệm khi triển khai chương trình giám sát bệnh và giám sát huyết thanh học cộng đồng tại Việt Nam.

4.2.3. Hạn chế của nghiên cứu

Nghiên cứu khai thác tiền sử tiêm chủng, tiền sử mắc bệnh bạch hầu và tiếp xúc với người mắc bệnh bạch hầu. Để có thông tin về tiêm chủng chính xác nghiên cứu đã thực hiện thu thập và so sánh thông tin tiêm chủng của trẻ từ nhiều nguồn gồm: sổ tiêm chủng cá nhân do gia đình lưu giữ, thông tin tiêm chủng của trẻ lưu trong sổ tiêm chủng tại TYT và thông tin tiêm chủng của trẻ trên Hệ thống Thông tin tiêm chủng Quốc gia. Thông tin được đưa vào phân tích là thông tin thống nhất được ghi nhận từ nhiều

nguồn nhất. Tuy nhiên với tiền sử mắc bệnh và tiếp xúc với người mắc bệnh bạch hầu, thông tin chỉ dựa trên câu trả lời của gia đình trẻ và được kiểm chứng gián tiếp thông qua báo cáo giám sát ca bệnh bạch hầu của tỉnh Yên Bái trong thời gian 2013-2020. Do đó chưa loại trừ được hoàn toàn tiền sử trẻ đã từng mắc bệnh bạch hầu và tiền sử tiếp xúc với các trường hợp bạch hầu trong cộng đồng không được chẩn đoán hoặc được chẩn đoán nhưng không được báo cáo cho hệ thống giám sát.

KẾT LUẬN

1. Thực trạng an toàn tiêm chủng trong chiến dịch tiêm vắc xin Td cho trẻ 7 tuổi tại huyện Trấn Yên, tỉnh Yên Bái trong năm 2020

Kiến thức, thực hành về an toàn tiêm chủng của nhân viên y tế

Hầu hết các ĐTC trong chiến dịch tiêm bổ sung vắc xin phòng bệnh bạch hầu (Td) cho trẻ 7 tuổi đã đáp ứng được các yêu cầu về nhân lực y tế. Tuy nhiên việc thực hiện các quy định về VT-TTB, sắp xếp các khu vực tại ĐTC chưa được chú trọng, đặc biệt là các ĐTC lưu động. Nguyên nhân do sự chủ quan của NVYT, không được trang bị đủ VT-TTB và thiếu các quy trình hoạt động chuẩn (SOP).

Số NVYT trong quy trình tiêm chủng có thể thực hành đầy đủ các nội dung cho hầu hết đối tượng tiêm chủng còn hạn chế, đặc biệt tại các ĐTC lưu động.

Tỷ lệ NVYT có đủ kiến thức về nhận biết và xử trí phản vệ còn rất thấp.

Thái độ, kiến thức của bà mẹ/người chăm sóc trẻ về theo dõi và xử trí phản ứng sau tiêm chủng

Tỷ lệ cao bà mẹ/người chăm sóc trẻ hiểu được tiêm chủng là rất cần thiết. Còn một bộ phận bà mẹ/người chăm sóc trẻ không đồng ý với việc sau tiêm chủng có thể xảy ra PUST (16,7%), cho rằng PUST không thể dự phòng và giảm thiểu mức độ nặng (13,3%).

Kiến thức của bà mẹ/người chăm sóc trẻ về những phản ứng thông thường có thể gặp sau tiêm chủng, trường hợp cần đưa trẻ đến ngay CSYT sau khi tiêm và cách chăm sóc phản ứng sốt ở trẻ sau tiêm chủng còn nghèo nàn và cần phải cải thiện.

Đặc điểm phản ứng được ghi nhận sau tiêm liều bổ sung vắc xin bạch hầu (Td) ở trẻ 7 tuổi

Chiến dịch tiêm bổ sung vắc xin phòng bệnh bạch hầu (Td) cho trẻ 7 tuổi diễn ra an toàn. Trên 90% các PUST xuất hiện trong vòng 3 ngày đầu sau tiêm chủng và hầu hết PUST phục hồi trong vòng 3 ngày kể từ khi xuất hiện phản ứng.

2. Đáp ứng kháng thể IgG DAT tại thời điểm 1 tháng sau tiêm liều bổ sung vắc xin phòng bệnh bạch hầu (Td) ở trẻ 7 tuổi

Tiêm bổ sung vắc xin phòng bệnh bạch hầu (Td) cho trẻ 7 tuổi đạt hiệu quả cao (CSHQ:171,4%), giúp tăng tỷ lệ trẻ có nồng độ kháng thể IgG DAT $\geq 0,1$ IU/mL từ 35% trước tiêm lên 95% tại thời điểm 1 tháng sau tiêm chủng.

Không tìm thấy mối liên quan giữa trẻ 7 tuổi đạt mức nồng độ kháng thể IgG DAT $\geq 0,1$ IU/mL tại thời điểm 1 tháng sau tiêm vắc xin Td với các đặc điểm về nơi sống, dân tộc, giới tính, tiền sử tiêm chủng và khoảng cách với lần tiêm vắc xin phòng bạch hầu sau cùng.

KHUYẾN NGHỊ

1. Đảm bảo an toàn trong tổ chức chiến dịch tiêm bổ sung vắc xin phòng bệnh bạch hầu (Td) cho trẻ 7 tuổi

Tổ chức tập huấn về ATTC cho toàn bộ NVYT tham gia quy trình tiêm chủng trước mỗi chiến dịch tiêm chủng, chú trọng mục tiêu nhân thức tầm quan trọng của việc của việc tuân thủ các quy định về ATTC và có thời lượng cho NVYT thực hành.

Các CSYT tổ chức tiêm chủng cần xây dựng các Quy trình chuẩn, Bảng kiểm về thực hiện ATTC và kế hoạch đáp ứng trong trường hợp xảy ra các tình huống khẩn cấp liên quan đến nhân lực, VT-TTB-TTB và phản ứng nặng sau tiêm chủng phù hợp cho ĐTC cố định, ĐTC lưu động. Bên cạnh đó cần tăng cường hoạt động giám sát tại các ĐTC của các đơn vị chuyên môn.

NVYT cần hướng dẫn đầy đủ các nội dung về nhận biết và xử trí PUST, đặc biệt là các dấu hiệu cần đưa trẻ ngay đến CSYT cho tất cả bà mẹ/người chăm sóc trẻ bằng nhiều hình thức khác nhau.

2. Triển khai chiến dịch tiêm bổ sung vắc xin phòng bệnh bạch hầu cho trẻ 7 tuổi

Bộ Y tế xem xét việc tiếp tục duy trì hoạt động tiêm bổ sung vắc xin phòng bệnh bạch hầu cho trẻ 7 tuổi tại các tỉnh hiện đang triển khai và mở rộng phạm vi tiêm chủng ra toàn quốc.

3. Giám sát và điều tra huyết thanh học các bệnh trong Chương trình TCMR

Triển khai hoạt động giám sát huyết thanh học đối với các bệnh trong Chương trình TCMR nhằm phát hiện và ứng phó kịp thời với các ổ hồng

miễn dịch. Áp dụng kỹ thuật lấy mẫu máu khô (DBS) và nghiên cứu ứng dụng kỹ thuật xét nghiệm huyết thanh học mới như kỹ thuật hạt đa kênh (MBA) cho việc giám sát, điều tra nhằm tiết kiệm chi phí và thời gian triển khai hoạt động.

4. Nghiên cứu tiếp theo

Tiếp tục dõi sự thay đổi nồng độ kháng thể IgG DAT ở trẻ 7 tuổi sau tiêm bổ sung vắc xin bạch hầu và dịch tễ bệnh bạch hầu để có các chiến lược phòng chống dịch hiệu quả trong thời gian tới.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI LUẬN ÁN

1. Trần Thị Lan Anh, Dương Thị Hồng, Hoàng Thị Thu Hà và cộng sự (2023). Thực hành quy trình tiêm chủng của cán bộ y tế tại các điểm tiêm trong chiến dịch tiêm bổ sung vắc xin phòng bệnh bạch hầu (Td) cho trẻ 7 tuổi tại một huyện miền núi phía Bắc năm 2020. *Tạp chí Y học dự phòng*, 33(2): 9 - 19.
2. Trần Thị Lan Anh, Dương Thị Hồng, Nguyễn Công Luật và cộng sự (2022). Thực trạng nhân lực, vật tư - trang thiết bị để đảm bảo an toàn tiêm chủng tại các điểm tiêm trong chiến dịch tiêm vắc xin phòng bệnh bạch hầu (td) cho trẻ 7 tuổi tại một huyện miền núi phía bắc năm 2020. *Tạp chí Y học dự phòng*, 32(6): 135 - 142.
3. Tran Thi Lan Anh*, Duong Thi Hong, Dang Thi Thanh Huyen, Nguyen Thanh Trung et al (2023). Evaluation of IgG antibody response to diphtheriae toxin one month after tetanus-diphtheria vaccination among 7-years-old children in a mountainous district in the Northern region of Viet Nam in 2020. *VJPM* 2023; 33 (8): 7 – 15.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tiếng Việt

1. Bộ Y tế (2008), Quyết định số 23/2008/QĐ-BYT, ngày 17/9/2008 về việc ban hành quy định về sử dụng vắc xin, sinh phẩm y tế trong dự phòng và điều trị.
2. Bộ Y tế (2014), Quyết định số 1830/QĐ-BYT, ngày 26/5/2014 về việc ban hành hướng dẫn giám sát, điều tra, phân tích, đánh giá nguyên nhân phản ứng sau tiêm chủng .
3. Bộ Y tế (2017), Thông tư số 38/2017/TT-BYT, ngày 17/10/2017 về danh mục bệnh truyền nhiễm, phạm vi và đối tượng phải sử dụng vắc xin sinh phẩm y tế bắt buộc.
4. Bộ Y tế (2017), Thông tư số 51/2017/TT-BYT, ngày 29/12/2017 về hướng dẫn phòng, chẩn đoán và xử trí phản vệ.
5. Bộ y tế (2018), Thông tư số 24/2018/TT-BYT, ngày 18/09/2018 về quy định việc thành lập, tổ chức và hoạt động của hội đồng tư vấn chuyên môn đánh giá nguyên nhân tại biến nặng trong quá trình sử dụng vắc xin.
6. Bộ Y tế (2018), Thông tư số 34/2018/TT-BYT, ngày 12/11/2018 về quy định chi tiết một số điều của Nghị định số 104/2016/NĐ-CP ngày 01 tháng 07 năm 2016 của Chính phủ quy định về hoạt động tiêm chủng.
7. Bộ Y tế (2018), Thông tư số 36/2018/TT-BYT, ngày 22/11/2018 về quy định về thực hành tốt và bảo quản thuốc, nguyên liệu làm thuốc.
8. Bộ Y tế (2019), Quyết định số 3777/QĐ-BYT, ngày 26/8/20219 về việc phê duyệt Kế hoạch tiêm bổ sung vắc xin Uốn ván – Bạch hầu giảm liều (Td) năm 2019.
9. Bộ Y tế (2019), "Quyết định về việc ban hành hướng dẫn khám sàng lọc trước tiêm chủng đối với trẻ em", Quyết định số 2470/QĐ-BYT, ngày 14/06/2019.
10. Bộ Y tế (2020), Quyết định số 2155/QĐ-BYT, ngày 25/5/2020 về việc phê duyệt Kế hoạch tiêm bổ sung vắc xin Uốn ván – Bạch hầu giảm liều (Td) năm 2020-2021.

11. Chính phủ (2016), Nghị định số 104/2016/NĐ-CP, ngày 01/07/2016 Nghị định Quy định về hoạt động tiêm chủng.
12. Cục Y tế dự phòng (2012), *Niên giám thống kê bệnh truyền nhiễm năm 2011*.
13. Cục Y tế dự phòng (2013), *Niên giám thống kê bệnh truyền nhiễm năm 2012*.
14. Cục Y tế dự phòng (2014), *Niên giám thống kê bệnh truyền nhiễm năm 2013*.
15. Cục Y tế dự phòng (2015), *Niên giám thống kê bệnh truyền nhiễm năm 2014*.
16. Cục Y tế Dự phòng (2016), *Niên giám thống kê bệnh truyền nhiễm năm 2015*.
17. Cục Y tế dự phòng (2017), *Niên giám thống kê bệnh truyền nhiễm năm 2016*.
18. Cục Y tế dự phòng (2017), *Tình hình dịch bệnh bạch hầu và các biện pháp phòng chống trọng tâm*.
19. Cục Y tế dự phòng (2018), *Niên giám thống kê bệnh truyền nhiễm năm 2017*.
20. Cục Y tế dự phòng (2019), *Niên giám thống kê bệnh truyền nhiễm năm 2018*.
21. Dự án Tiêm chủng mở rộng (2012), *25 năm tiêm chủng mở rộng*
22. Dự án Tiêm chủng mở rộng (2012), *Báo cáo tổng kết tiêm chủng mở rộng năm 2011*.
23. Dự án Tiêm chủng mở rộng (2013), *Báo cáo tổng kết tiêm chủng mở rộng năm 2012*.
24. Dự án Tiêm chủng mở rộng (2014), *Báo cáo tổng kết tiêm chủng mở rộng năm 2013*.
25. Dự án Tiêm chủng mở rộng (2015), *Báo cáo tổng kết tiêm chủng mở rộng năm 2014*.
26. Dự án Tiêm chủng mở rộng (2016), *Báo cáo tổng kết tiêm chủng mở rộng năm 2015*.
27. Dự án tiêm chủng mở rộng (2017), *Báo cáo tổng kết tiêm chủng mở rộng năm 2016*.

28. Dự án tiêm chủng mở rộng (2018), *Báo cáo tổng kết tiêm chủng mở rộng năm 2017*.
29. Dự án tiêm chủng mở rộng (2019), *Báo cáo tổng kết tiêm chủng mở rộng năm 2018*.
30. Dự án Tiêm chủng mở rộng (2020), *Báo cáo tổng kết tiêm chủng mở rộng năm 2019*.
31. Dự án Tiêm chủng mở rộng (2021), *Báo cáo tổng kết tiêm chủng mở rộng năm 2020*.
32. Dương Thị Hồng, Dương Đức Thiện và Phạm Quang Thái (2016), "Thực trạng hoạt động điểm tiêm chủng ngoài trạm y tế tại 16 xã của tỉnh Lào Cai, Nghệ An, Đắk Nông và Kiên Giang năm 2014", *Tạp chí Y học dự phòng*. Tập XXVI, số 4(177).
33. Dương Thị Hồng, Ngô Thị Nhung và Phạm Quang Thái (2015), "Thực trạng đảm bảo quy trình tiêm chủng an toàn trong buổi tiêm chủng và một số yếu tố liên quan tại các trạm y tế thành phố Hải Dương", *Tạp chí Y học dự phòng*. Tập XXV, số 12(172).
34. Đoàn Thị Thu Thảo, Phạm Minh Khuê, Nguyễn Thị Thu Hương và cộng sự (2022), "Thực trạng kiến thức, thái độ về dự phòng và xử trí phản vệ của sinh viên điều dưỡng chính quy trường đại học y dược hải phòng năm 2021", *Tạp chí Y học dự phòng*, tr. 11.
35. Hà Thanh Minh, Trần Thơ Nhị và Huỳnh Nam Phương (2022), "Tình trạng dinh dưỡng và một số yếu tố liên quan của trẻ em dân tộc H'mông dưới 5 tuổi tại một số xã huyện Mù Cang Chải, Yên Bái năm 2021-2022", *Tạp chí Y học Việt Nam*. 1, tr. 253-257.
36. Hồ Vĩnh Thắng, Hoàng Anh Thắng, Nguyễn Diệu Thúy, và cộng sự (2017), "Phản ứng tâm lý dây chuyền trong chiến dịch Sởi-Rubella, 2014-2015", *Tạp chí Y học dự phòng*. Tập 27, số 11.
37. Hồ Vĩnh Thắng, Nguyễn Diệu Thúy, Hoàng Anh Thắng, và cộng sự (2017), "Truyền thông tiêm chủng: sự lan truyền thông tin trên internet tại Việt Nam, 2015-2016", *Tạp chí Y học dự phòng*. 27, tr. 329-334.
38. Huỳnh Anh Hồng (1996), *Đáp ứng miễn dịch ở trẻ em đối với kháng nguyên uốn ván, bạch hầu của vắc xin DPT, tương quan giữa đáp ứng kháng thể ở người và công hiệu trên động vật thực nghiệm*, Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương Hà Nội.

39. Lê Thị Hương, Lê Hồng Phượng, Nguyễn Thu Giang, và cộng sự (2014), "Tình trạng dinh dưỡng của trẻ em dưới 5 tuổi tại huyện Lục Yên, tỉnh Yên Bái năm 2013 và một số yếu tố liên quan", *Tạp chí Y học dự phòng*. 26(7), tr. 181.
40. Lê Thị Hương, Nguyễn Huy, Dương Thị Hồng, và cộng sự (2017), "Thực hành tư vấn về phản ứng sau tiêm chủng cho trẻ dưới 1 tuổi của cán bộ y tế tại 8 xã/phường tỉnh Thanh Hóa năm 2016", *Tạp chí Y học dự phòng*. Tập XXVII, số 13.
41. Lê Thị Thúy Hằng và Đông Thị Hoài Tâm (2020), *Bệnh bạch hầu, bệnh truyền nhiễm*, Nhà xuất bản Y học chi nhánh Thành phố Hồ Chí Minh, Thành phố Hồ Chí Minh, 84-99.
42. Lê Thùy Liên, Nguyễn Bảo Triệu, Huỳnh Kim Mai, và cộng sự (2022), "Thực trạng tồn lưu kháng thể kháng độc tố bạch hầu tuổi từ 5-40 trong cộng đồng dân cư tỉnh Khánh Hòa", *Tạp chí Khoa học Kiểm định vắc xin và Sinh phẩm y tế*. 2(4), tr. 23-31.
43. Lê Văn Bé, Nguyễn Thị Lan Phương, Phạm Thọ Dược, và cộng sự (2017), "Đánh giá đáp ứng kháng thể kháng bạch hầu sau can thiệp bằng vắc xin uốn ván-bạch hầu (Td) trên đối tượng 6 đến 25 tuổi tại huyện Kon Plong, tỉnh Kon Tum, từ 5/2016-3/2017", *Tạp chí Y học dự phòng*. 27(8), tr. 465-470.
44. Lê Văn Tuấn, Nguyễn Hoàng Quân, Nguyễn Thị Thu Hà, và cộng sự (2022), "Sự tồn lưu kháng thể IgG kháng độc tố bạch hầu sau 5 năm tiêm vắc xin uốn ván – bạch hầu giảm liều (td) trên đối tượng từ 6 - 25 tuổi tại huyện kon plong, tỉnh kon tum, năm 2021", *Tạp chí Y học dự phòng* 32(8), tr. 17 - 23.
45. Ngô Thị Tâm, Trần Mạnh Tùng, Trần Như Dương, và cộng sự (2018), "Nghiên cứu mô tả các trường hợp phản ứng nặng sau tiêm chủng mở rộng ở miền Bắc Việt Nam từ 2013 – 2017", *Tạp chí Y học dự phòng*. 28(6), tr. 84.
46. Nguyễn Đức Phúc, Phạm Thị Bạch Yến, Đặng Văn Huyền, và cộng sự (2017), "Kiến thức và thực hành tiêm chủng của bà mẹ, cán bộ y tế tại các điểm tiêm tỉnh Lâm Đồng, 2016-2017", *Tạp chí Y học dự phòng*. Tập 27, số 11.
47. Nguyễn Khác Nguyên, Lã Ngọc Quang và Vũ Đình thiêm (2016), "Thực trạng công tác khám sàng lọc, tư vấn tiêm chủng tại các trạm y tế xã/phường thành phố Sông Công tỉnh Thái Nguyên năm 2016", *Tạp chí Y học dự phòng*. Tập XXVI, số 15(188).

48. Phạm Ngọc Hùng và Đinh Thị Lệ Quyên (2017), "Kiến thức, thái độ, thực hành của bà mẹ về phản ứng sau tiêm chủng cho trẻ dưới 1 tuổi tại thị trấn Quy Đạt, huyện Minh Hóa, Quảng Bình năm 2015", *Tạp chí Y học dự phòng*. 27(1), tr. 70.
49. Phạm Quang Thái, Nguyễn Văn Dũng, Trần Thị Lan Anh, và cộng sự (2017), "Kiến thức và thực hành của chuyên trách kho về bảo quản vắc xin trong dây chuyền lạnh tại miền Bắc Việt Nam năm 2017", *Tạp chí Y học dự phòng*. Tập 27, số (8).
50. Phạm Thị Ngọc, Nguyễn Quang Đức, Bùi Thị Hương, và cộng sự (2021), "Kiến thức và thực hành theo dõi phản ứng sau tiêm chủng mở rộng của bà mẹ có con dưới 1 tuổi tại huyện kiến thụy, thành phố hải phòng năm 2019 - 2020", *Tạp chí Y học dự phòng*. 31(1), tr. 41.
51. Phạm Văn Khang, Trần Thị Lan Anh, Nguyễn Văn Dũng, và cộng sự (2019), "Thực trạng hệ thống dây chuyền lạnh tuyến tỉnh tại các trung tâm kiểm soát bệnh tật/trung tâm y tế dự phòng khu vực miền bắc và khả năng triển khai thực hành bảo quản tốt vắc xin, 2018-2019", *Tạp chí Y học dự phòng*. Tập 29, số 12.
52. Sở Y tế tỉnh Yên Bái (2021), *Báo cáo kết quả thực hiện công tác tiêm chủng mở rộng năm 2020*.
53. Sức khỏe đời sống (2015), *Vụ tiêm nhằm vắc-xin làm 3 trẻ tử vong tại Quảng Trị: 15 năm tù và những day dứt*, truy cập ngày, tại trang web <https://suckhoedoisong.vn/vu-tiem-nham-vac-xin-lam-3-tre-tu-vong-tai-quang-tri-15-nam-tu-va-nhung-day-dut-16994362.htm>.
54. Viện Vắc xin và sinh phẩm y tế Hướng dẫn sử dụng vắc xin uốn ván bạch hầu hấp phụ (Td).
55. Trịnh Trung Trực, Võ Ngọc Quang, Trần Quang Trung, và cộng sự (2017), "Thực trạng quản lý vắc xin và dây chuyền lạnh tiêm chủng mở rộng tại 20 tỉnh/thành phía Nam, 2017", *Tạp chí Y học dự phòng*. Tập 27, số 11.

Tiếng Anh

56. L. W. Ang, L. James and K. T. Goh (2016), "Prevalence of diphtheria and tetanus antibodies among adults in Singapore: a national serological study to identify most susceptible population groups", *J Public Health (Oxf)*. 38(1), tr. 99-105.

57. N. C. Besa, M. E. Coldiron, A. Bakri, et al (2014), "Diphtheria outbreak with high mortality in northeastern Nigeria", *Epidemiol Infect.* 142(4), tr. 797-802.
58. K. M. Bisgard, P. Rhodes, I. R. Hardy, et al (2000), "Diphtheria toxoid vaccine effectiveness: A case-control study in Russia", *J Infect Dis.* 181 Suppl 1, tr. S184-7.
59. B. Björkholm, M. Böttiger, B. Christenson, et al (1986), "Antitoxin antibody levels and the outcome of illness during an outbreak of diphtheria among alcoholics", *Scand J Infect Dis.* 18(3), tr. 235-9.
60. B. Björkholm, M. Granström, M. Wahl, et al (1987), "Adverse reactions and immunogenicity in adults to regular and increased dosage of diphtheria vaccine", *Eur J Clin Microbiol.* 6(6), tr. 637-40.
61. B. Björkholm, S. Olling, P. Larsson, et al (1987), "An outbreak of diphtheria among Swedish alcoholics", *Infection.* 15(5), tr. 354-8.
62. B. Cheuvart, M. Burgess, F. Zepp, et al (2004), "Anti-diphtheria antibody seroprotection rates are similar 10 years after vaccination with dTpa or DTPa using a mathematical model", *Vaccine.* 23(3), tr. 336-42.
63. M. L. Ciofi degli Atti, S. Salmaso, B. Cotter, et al (2001), "Reactogenicity and immunogenicity of adult versus paediatric diphtheria and tetanus booster dose at 6 years of age", *Vaccine.* 20(1-2), tr. 74-9.
64. K. E. N. Clarke, A. MacNeil, S. Hadler, et al (2019), "Global Epidemiology of Diphtheria, 2000-2017(1)", *Emerg Infect Dis.* 25(10), tr. 1834-1842.
65. Kristie EN Clarke (2017), "Review of the epidemiology of diphtheria 2000-2016", *US Centers for Disease Control and Prevention.*
66. C. L. Collins, P. Salt, N. McCarthy, et al (2004), "Immunogenicity and safety of a low-dose diphtheria, tetanus and acellular pertussis combination vaccine with either inactivated or oral polio vaccine as a pre-school booster in UK children", *Vaccine.* 22(31-32), tr. 4262-9.
67. C. Cox (2021), "Bead-Based Multiplex Immunoassays: Procedures, Tips, and Tricks", *Methods Mol Biol.* 2261, tr. 263-276.

68. Hoogendoorn D (1948), "Over de diphtherie in Nederland", *Epidemiologie en prophylaxe*, Zwolle, Netherland: Tijl.
69. R. Dagan, K. Igbaria, L. Piglansky, et al (1999), "Reactogenicity and immunogenicity of reduced antigen content diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccines as a booster in 4-7-year-old children primed with diphtheria-tetanus-whole cell pertussis vaccine before 2 years of age", *Vaccine*. 17(20-21), tr. 2620-7.
70. C. C. Dauer (1950), "Trends in age distribution of diphtheria in the United States", *Public Health Rep*. 65(38), tr. 1209-18.
71. A. De Zoysa, P. M. Hawkey, K. Engler, et al (2005), "Characterization of toxigenic *Corynebacterium ulcerans* strains isolated from humans and domestic cats in the United Kingdom", *J Clin Microbiol*. 43(9), tr. 4377-81.
72. S. Desai, H. M. Scobie, T. Cherian, et al (2020), "Use of tetanus-diphtheria (Td) vaccine in children 4-7 years of age: World Health Organization consultation of experts", *Vaccine*. 38(21), tr. 3800-3807.
73. Division of AIDS, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health et al (2017), *Division of AIDS (DAIDS) Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events. Corrected Version 2.1*
- July 2017 The Division of AIDS Regulatory Support Center, tại trang web <https://rsc.niaid.nih.gov/clinical-research-sites/daids-adverse-event-grading-tables>.
74. F. Dureab, M. Al-Sakkaf, O. Ismail, et al (2019), "Diphtheria outbreak in Yemen: the impact of conflict on a fragile health system", *Confl Health*. 13, tr. 19.
75. A. Efstratiou, K. H. Engler, I. K. Mazurova, et al (2000), "Current approaches to the laboratory diagnosis of diphtheria", *J Infect Dis*. 181 Suppl 1, tr. S138-45.
76. Engelstein E (1934), "Diphtheria in Cracow in the last 50 years [in Polish]", *Krakow: Wyklady Chorob Zakaznych przy Uniwersytecie Jagiellonskim*.
77. M. M. Exavier, M. Paul Hanna, E. Muscadin, et al (2019), "Diphtheria in Children in Northern Haiti", *J Trop Pediatr*. 65(2), tr. 183-187.

78. F. Finger, S. Funk, K. White, et al (2019), "Real-time analysis of the diphtheria outbreak in forcibly displaced Myanmar nationals in Bangladesh", *BMC Med.* 17(1), tr. 58.
79. A. Galazka (2000), "The changing epidemiology of diphtheria in the vaccine era", *J Infect Dis.* 181 Suppl 1, tr. S2-9.
80. P. Haber, J. Arana, T. Pilishvili, et al (2016), "Post-licensure surveillance of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in adults aged ≥ 19 years old in the United States, Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), June 1, 2012-December 31, 2015", *Vaccine.* 34(50), tr. 6330-6334.
81. P. Haber, P. L. Moro, M. Cano, et al (2015), "Post-licensure surveillance of quadrivalent live attenuated influenza vaccine United States, Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), July 2013-June 2014", *Vaccine.* 33(16), tr. 1987-92.
82. P. Haber, P. L. Moro, P. Lewis, et al (2016), "Post-licensure surveillance of quadrivalent inactivated influenza (IIV4) vaccine in the United States, Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), July 1, 2013-May 31, 2015", *Vaccine.* 34(22), tr. 2507-12.
83. T. Harris, K. Wong, J. Nair, et al (2016), "Assessing vaccine safety within Ontario's Universal Influenza Immunization Program, 2012-2013 to 2014-2015", *Can Commun Dis Rep.* 42(9), tr. 181-186.
84. D. L. Heymann and R. B. Aylward (2006), "Mass vaccination: when and why", *Curr Top Microbiol Immunol.* 304, tr. 1-16.
85. David L. Heymann (2015), *Control of Communicable Diseases Manual* Diphtheria, 20th, ed, American Public Health Association, 800 I Street, NW Washington, DC 20001-3710, 150-155.
86. B. F. Hibbs, P. L. Moro, P. Lewis, et al (2015), "Vaccination errors reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System, (VAERS) United States, 2000-2013", *Vaccine.* 33(28), tr. 3171-8.
87. C. E. Hoeve, A. van Haren, M. J. M. Sturkenboom, et al (2018), "Spontaneous reports of vaccination errors in the European regulatory database EudraVigilance: A descriptive study", *Vaccine.* 36(52), tr. 7956-7964.
88. T. N. Huu, N. T. Phuong, N. T. Toan, et al (2015), "Immunogenicity and safety of quinvaxem® (diphtheria, tetanus, whole-cell pertussis, hepatitis b and haemophilus influenzae type b vaccine) given to vietnamese infants at 2 to 4 months of age", *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 46(4), tr. 753-63.

89. E. E. Jones, R. J. Kim-Farley, M. Algunaïd, et al (1985), "Diphtheria: a possible foodborne outbreak in Hodeida, Yemen Arab Republic", *Bull World Health Organ.* 63(2), tr. 287-93.
90. Murphy JR (1996), *Corynebacterium Diphtheriae*. In: Baron S, editor. *Medical Microbiology*, University of Texas Medical Branch at Galveston, Galveston, TX, USA, truy cập ngày, tại trang web <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7971/>.
91. Kenneth Todar *Todar's Online Textbook of Bacteriology*, truy cập ngày, tại trang web <https://textbookofbacteriology.net/diphtheria.html>.
92. N. Khuri-Bulos (1980), "Diphtheria in Jordan: a diminishing yet important paediatric disease", *J Trop Med Hyg.* 83(2), tr. 79-83.
93. N. Khuri-Bulos, Y. Hamzah, S. M. Sammerrai et al (1988), "The changing epidemiology of diphtheria in Jordan", *Bull World Health Organ.* 66(1), tr. 65-8.
94. N. Khuri-Bulos, Y. Hamzah, S. M. Sammerrai, et al (1988), "The changing epidemiology of diphtheria in Jordan", *Bulletin of the World Health Organization.* 66(1), tr. 65-68.
95. N. Kitamura, T. T. Hoan, H. M. Do, et al (2023), "Seroepidemiology and Carriage of Diphtheria in Epidemic-Prone Area and Implications for Vaccination Policy, Vietnam", *Emerg Infect Dis.* 29(1), tr. 70-80.
96. N. Kitamura, L. T. Le, T. T. T. Le, et al (2022), "The seroprevalence, waning rate, and protective duration of anti-diphtheria toxoid IgG antibody in Nha Trang, Vietnam", *Int J Infect Dis.* 116, tr. 273-280.
97. M. Knuf, V. Vetter, F. Celzo, et al (2010), "Repeated administration of a reduced-antigen-content diphtheria-tetanus-acellular pertussis and poliomyelitis vaccine (dTpa-IPV; Boostrix™ IPV)", *Hum Vaccin.* 6(7), tr. 554-61.
98. P. Kosuwon, B. Warachit, Y. Hutagalung, et al (2003), "Reactogenicity and immunogenicity of reduced antigen content diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine (dTpa) administered as a booster to 4-6 year-old children primed with four doses of whole-cell pertussis vaccine", *Vaccine.* 21(27-30), tr. 4194-200.
99. S. Lang, K. J. Ford, T. John, et al (2014), "Immunisation errors reported to a vaccine advice service: intelligence to improve practice", *Qual Prim Care.* 22(3), tr. 139-46.

100. S. Lang, K. J. Ford, T. John, et al (2014), "Immunization errors reported to a vaccine advice service: intelligence to improve practice", *Qual Prim Care*. 22(3), tr. 139-46.
101. T. Y. Lin, Y. H. Wang, Y. C. Huang, et al (2008), "Booster vaccination at 6-8 years of age with a reduced antigen content dTpa-IPV vaccine is immunogenic and safe after priming with whole-cell pertussis vaccine", *Hum Vaccin*. 4(1), tr. 50-3.
102. B. A. Lipsky, A. C. Goldberger, L. S. Tompkins, et al (1982), "Infections caused by nondiphtheria corynebacteria", *Rev Infect Dis*. 4(6), tr. 1220-35.
103. Adriana Lodeiro-Colatosti, Udo Reischl, Thomas Holzmann, et al (2018), "Diphtheria Outbreak in Amerindian Communities, Wonken, Venezuela, 2016-2017", *Emerging infectious diseases*. 24(7), tr. 1340-1344.
104. B. P. Loevinsohn (1990), "The changing age structure of diphtheria patients : evidence for the effectiveness of EPI in the Sudan / B. P. Loevinsohn", *Bulletin of the World Health Organization* 1990 ; 68(3) : 353-357.
105. A. Loharikar, T. A. Suragh, N. E. MacDonald, et al (2018), "Anxiety-related adverse events following immunization (AEFI): A systematic review of published clusters of illness", *Vaccine*. 36(2), tr. 299-305.
106. Svetlana S. Markina, Nina M. Maksimova, Charles R. Vitek, et al (2000), "Diphtheria in the Russian Federation in the 1990s", *The Journal of Infectious Diseases*. 181(Supplement_1), tr. S27-S34.
107. Alexandre Blikstad Mauro, Eder Gatti Fernandes, Karina Takesaki Miyaji, et al (2019), "Adverse events following Quadrivalent HPV vaccination reported in Sao Paulo State, Brazil, in the first three years after introducing the vaccine for routine immunization (March 2014 to December 2016)", *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*. 61, tr. e43-e43.
108. C. U. Meyer, P. Habermehl, M. Knuf, et al (2008), "Immunogenicity and reactogenicity of acellular pertussis booster vaccines in children: standard pediatric versus a reduced-antigen content formulation", *Hum Vaccin*. 4(3), tr. 203-9.

109. M. Murhekar (2017), "Epidemiology of Diphtheria in India, 1996-2016: Implications for Prevention and Control", *Am J Trop Med Hyg.* 97(2), tr. 313-318.
110. World Health Organization (2002), Safety of mass immunization campaigns, chủ biên, World Health Organization, Geneva.
111. World health Organization (2014), *Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of DT-based combined vaccines, Annex 6, TRS No 980*, tại trang web <https://www.who.int/publications/m/item/annex-6-trs980-combined-vax>.
112. K. R. Page, S. Doocy, F. Reyna Ganteaume, et al (2019), "Venezuela's public health crisis: a regional emergency", *Lancet.* 393(10177), tr. 1254-1260.
113. A. H. Pedersen, J. Spearman, E. Tronca, et al (1977), "Diphtheria on Skid Road, Seattle, Wash., 1972-75", *Public health reports (Washington, D.C. : 1974).* 92(4), tr. 336-342.
114. M. E. Pichichero, R. M. Barkin and J. S. Samuelson (1986), "Pediatric diphtheria and tetanus toxoids-adsorbed vaccine: immune response to the first booster following the diphtheria and tetanus toxoids vaccine primary series", *Pediatr Infect Dis.* 5(4), tr. 428-30.
115. M. A. Piradov, V. N. Pirogov, L. M. Popova, et al (2001), "Diphtheritic polyneuropathy: clinical analysis of severe forms", *Arch Neurol.* 58(9), tr. 1438-42.
116. Raad, II, A. M. Chaftari, R. W. Dib, et al (2018), "Emerging outbreaks associated with conflict and failing healthcare systems in the Middle East", *Infect Control Hosp Epidemiol.* 39(10), tr. 1230-1236.
117. A. G. Rakhmanova, J. Lumio, K. Groundstroem, et al (1996), "Diphtheria outbreak in St. Petersburg: clinical characteristics of 1860 adult patients", *Scand J Infect Dis.* 28(1), tr. 37-40.
118. R. Rappuoli, M. Perugini and E. Falsen (1988), "Molecular epidemiology of the 1984-1986 outbreak of diphtheria in Sweden", *N Engl J Med.* 318(1), tr. 12-4.
119. J. Rogers, S. Sebastian, W. Cotton, et al (2016), "Reduction of immunization errors through practitioner education and addition of age-specific alerts in the electronic prescribing system", *Am J Health Syst Pharm.* 73(11 Suppl 3), tr. S74-9.

120. Russell and William T. (William Thomas) (1943), "Medical Research Council. Special Report Series, No. 247. The Epidemiology of Diphtheria during the Last Forty Years", *The Indian Medical Gazette*. 78(12), tr. 617-617.
121. R. Sanger, U. Behre, K. H. Krause, et al (2007), "Booster vaccination and 1-year follow-up of 4-8-year-old children with a reduced-antigen-content dTpa-IPV vaccine", *Eur J Pediatr*. 166(12), tr. 1229-36.
122. D. W. Scheifele, S. A. Halperin, J. J. Ochnio, et al (2005), "A modified vaccine reduces the rate of large injection site reactions to the preschool booster dose of diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine: results of a randomized, controlled trial", *Pediatr Infect Dis J*. 24(12), tr. 1059-66.
123. C. Schou, O. Simonsen and I. Heron (1987), "Determination of tetanus and diphtheria antitoxin content in dried samples of capillary blood: a convenient method applied to infants", *Scand J Infect Dis*. 19(4), tr. 445-51.
124. H. M. Scobie, N. Khetsuriani, A. Efstratiou, et al (2021), "Validation of a diphtheria toxoid multiplex bead assay for serosurveys", *Diagn Microbiol Infect Dis*. 100(3), tr. 115371.
125. N. C. Sharma, A. Efstratiou, I. Mokrousov, et al (2019), "Diphtheria", *Nat Rev Dis Primers*. 5(1), tr. 81.
126. Ana Elisa Bauer de Camargo Silva, Pollyana Cristina Vilela Braga, Ludmila Bastos Mochizuki, et al (2017), "Incidence of post-vaccination adverse events in children". 11, tr. 4126-4135.
127. A. K. Singh, A. L. Wagner, J. Joshi, et al (2018), "Causality assessment of serious and severe adverse events following immunization in India: a 4-year practical experience", *Expert Rev Vaccines*. 17(6), tr. 555-562.
128. Stanley A. Plotkin, Paul A. Offit and Walter A. Orenstein (2013), *Vaccine Vaccine*, 6, ed, Elsevier Inc.
129. S. Stojanov, J. G. Liese, H. Bendjenana, et al (2000), "Immunogenicity and safety of a trivalent tetanus, low dose diphtheria, inactivated poliomyelitis booster compared with a standard tetanus, low dose diphtheria booster at six to nine years of age. Munich Vaccine Study Group", *Pediatr Infect Dis J*. 19(6), tr. 516-21.

130. T. A. Suragh, P. Lewis, J. Arana, et al (2018), "Safety of bivalent human papillomavirus vaccine in the US vaccine adverse event reporting system (VAERS), 2009-2017", *Br J Clin Pharmacol.* 84(12), tr. 2928-2932.
131. C. T. Tang, D. T. Nguyen, T. H. Ngo, et al (2007), "An outbreak of severe infections with community-acquired MRSA carrying the Panton-Valentine leukocidin following vaccination", *PLoS One.* 2(9), tr. e822.
132. M. Tiru, H. O. Hallander, L. Gustafsson, et al (2000), "Diphtheria antitoxin response to DTP vaccines used in Swedish pertussis vaccine trials, persistence and projection for timing of booster", *Vaccine.* 18(21), tr. 2295-306.
133. S. A. Truelove, L. T. Keegan, W. J. Moss, et al (2020), "Clinical and Epidemiological Aspects of Diphtheria: A Systematic Review and Pooled Analysis", *Clin Infect Dis.* 71(1), tr. 89-97.
134. U. S. Udgaonkar, C. A. Dharmadhikari, R. D. Kulkarni, et al (1989), "Study of diphtheria carriers in Miraj", *Indian Pediatr.* 26(5), tr. 435-9.
135. J. W. Upham, A. Rate, J. Rowe, et al (2006), "Dendritic cell immaturity during infancy restricts the capacity to express vaccine-specific T-cell memory", *Infect Immun.* 74(2), tr. 1106-12.
136. C. R. Vitek, M. B. Brennan, C. A. Gotway, et al (1999), "Risk of diphtheria among schoolchildren in the Russian Federation in relation to time since last vaccination", *Lancet.* 353(9150), tr. 355-8.
137. C. R. Vitek and M. Wharton (1998), "Diphtheria in the former Soviet Union: reemergence of a pandemic disease", *Emerg Infect Dis.* 4(4), tr. 539-50.
138. M. Voysey, R. Kandasamy, L. M. Yu, et al (2016), "The predicted persistence and kinetics of antibody decline 9 years after pre-school booster vaccination in UK children", *Vaccine.* 34(35), tr. 4221-4228.
139. K. S. Wagner, J. M. White, S. Neal, et al (2011), "Screening for *Corynebacterium diphtheriae* and *Corynebacterium ulcerans* in patients with upper respiratory tract infections 2007-2008: a multicentre European study", *Clin Microbiol Infect.* 17(4), tr. 519-25.
140. Walter Orenstein, Paul Offit, Kathryn M. Edwards, et al (2017), *Plotkin's Vaccines, Diphtheria toxoid*, 7, ed, Elsevier, Philadelphia, 1720.

141. N. Wanlapakorn, P. Yoocharoen, P. Tharmaphornpilas, et al (2014), "Diphtheria outbreak in Thailand, 2012; seroprevalence of diphtheria antibodies among Thai adults and its implications for immunization programs", *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 45(5), tr. 1132-41.
142. B. Weinberger (2017), "Adult vaccination against tetanus and diphtheria: the European perspective", *Clin Exp Immunol*. 187(1), tr. 93-99.
143. B. Weinberger, M. Keller, C. Putzer, et al (2018), "Protection against Tetanus and Diphtheria in Europe: The impact of age, gender and country of origin based on data from the MARK-AGE Study", *Exp Gerontol*. 105, tr. 109-112.
144. Worl Health Organization (2006), "Weekly epidemiological record". 81(3), tr. 21-32.
145. Worl Health Organization (2009), *Immunological basis for immunization : module 2: diphtheria - update 2009*, Switzerland, 51.
146. Worl Health Organization (2017), "Weekly epidemiological record". 92(31), tr. 417-436.
147. Worl Health Organization (2019), *WHO UNICEF review of national immunization coverage, 1980-2019*, tại trang web https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/vnm.pdf.
148. Organization World Health (2018), "Diphtheria vaccine: WHO position paper, August 2017 - Recommendations", *Vaccine*. 36(2), tr. 199-201.
149. World Health Organization *Diphtheria reported cases and incidence*, tại trang web <https://immunizationdata.who.int/pages/incidence/DIPHTHERIA.html?CODE=VNM&YEAR=>.
150. world Health Organization (2014), *Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of diphtheria vaccines (adsorbed)*. WHO Technical Report Series No. 980, Annex 4, world Health Organization, tại trang web <https://www.who.int/publications/m/item/annex4-trs-980-diphtheria>.

151. World Health Organization (2019), *Immunological Basis for Immunization Series. Module 2: Diphtheria (2019 Update)*, Geneva.
152. Y. Youwang, D. Jianming, X. Yong, et al (1992), "Epidemiological features of an outbreak of diphtheria and its control with diphtheria toxoid immunization", *Int J Epidemiol.* 21(4), tr. 807-11.
153. F. Zhu, S. Zhang, Q. Hou, et al (2010), "Booster vaccination against pertussis in Chinese children at six years of age using reduced antigen content diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine (Boostrix())", *Hum Vaccin.* 6(3).
154. Po-Ju Chiu, Wan-Ting Huang, Song-En Huang, Yi-Chien Chih, et al (2010), "Program Errors in Taiwan's Mass Immunizations against Pandemic A/H1N1 ", *Taiwan EB* tr. 268-275.
155. Organization World Health (2014), *Global manual on surveillance of adverse events following immunization*, 2016 update, World Health Organization.
156. Organization World Health (2015), *Immunization in practice: a practical guide for health staff*, 2015 update, World Health Organization, Geneva.
157. Polyana Cristina Vilela Braga, Ana Elisa Bauer de Camargo Silva, Ludmila Bastos Mochizuki et al (2017), "Incidence of post-vaccination adverse events in children". 11(10).
158. Po-Ju Chiu, Wan-Ting Huang, Song-En Huang, et al (2010), "Program errors in Taiwan's mass immunizations against pandemic A/H1N1". 26(15), tr. 268-275.
159. Christina E Hoeve, Anja van Haren, Miriam CJM Sturkenboom, et al (2018), "Spontaneous reports of vaccination errors in the European regulatory database EudraVigilance: a descriptive study". 36(52), tr. 7956-7964.
160. Larry K. Pickering, Carol J. Baker, Gary L. Freed, et al (2009), "Immunization Programs for Infants, Children, Adolescents, and Adults: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America", *Clinical Infectious Diseases.* 49(6), tr. 817-840.

161. M. Scholtz and P. Duclos (2000), "Immunization safety: a global priority", *Bulletin of the World Health Organization*. 78(2), tr. 153-154.
162. AK Singh, J Joshi, A Shewale, et al (2016), "Lesson learned from investigating cluster adverse event following immunization in mass campaign of Japanese encephalitis vaccine in India". 45, tr. 425.
163. Organization World Health (2006), "Diphtheria vaccine WHO Position Paper". 81, tr. 21-32.
164. World Health Organization (2009), *The immunological basis for immunization series : Module2 :Diphtheria update 2009* World Health Organization, Geneva, Switzerland, 39.

PHỤ LỤC

PHỤ LỤC 1. BIẾN SỐ CHỈ SỐ NGHIÊN CỨU

Nhóm biến số/chỉ số	Biến số	Loai biến	Định nghĩa biến	Công cụ thu thập số liệu	Phương pháp thu thập số liệu
Mục tiêu 1: Mô tả thực trạng an toàn tiêm chủng của mũi tiêm bổ sung vắc xin bạch hầu (Td) theo hình thức chiến dịch cho trẻ 7 tuổi tại huyện Trấn Yên, tỉnh Yên Bái, năm 2020					
1.1 Thực trạng nhân lực, VT-TTB và sắp xếp ĐTC					
Nhân lực y tế tại ĐTC	Địa điểm tiêm chủng	Định danh	Tên địa điểm tổ chức tiêm chủng	Bảng kiểm	Quan sát
	ĐTC đạt yêu cầu về số lượng NVYT	Nhị phân	Có/không		
	ĐTC có đạt yêu cầu về trình độ NVYT	Nhị phân	Có/không		
Đảm bảo VT-TTB tại ĐTC	Bảng khám sàng lọc trước tiêm chủng	Nhị phân	Có/không		
	Ông nghe y tế	Nhị phân	Có/không		
	Nhiệt kế đo thân nhiệt	Nhị phân	Có/không		
	Hộp cấp cứu phản vệ	Nhị phân	Có/không		
	Nhiệt kế phích vắc xin	Nhị phân	Có/không		
Hộp cấp cứu phản vệ	Phác đồ, sơ đồ xử trí cấp cứu phản vệ (Phụ lục III, Phụ lục X)	Nhị phân	Đủ/không đủ	Bảng kiểm	Quan sát
	BKT vô khuẩn - Số lượng	Nhị phân	- Đủ/không đủ - Còn/không còn HSD		

Nhóm biến số/chỉ số	Biến số	Loai biến	Định nghĩa biến	Công cụ thu thập số liệu	Phương pháp thu thập số liệu
	- Hạn sử dụng				
	Bông tiết trùng tẩm cồn - Số lượng - Hạn sử dụng	Nhị phân	Đủ/không đủ		
	Dây garo	Nhị phân	Đủ/không đủ		
	Adrenalin 1mg/1ml - Số lượng - Hạn sử dụng	Nhị phân	Đủ/không đủ		
	Methylprednisolon 40mg - Số lượng - Hạn sử dụng	Nhị phân	Đủ/không đủ		
	Diphenhydramin 10mg - Số lượng - Hạn sử dụng	Nhị phân	Đủ/không đủ		
	Nước cất 10ml - Số lượng - Hạn sử dụng	Nhị phân	Đủ/không đủ		
Bố trí điểm tiêm chủng	Đủ 4 khu vực vực	Nhị phân	Có/không	Bảng kiểm	Quan sát
	Các khu vực bố trí theo nguyên tắc 1 chiều	Nhị phân	Có/không		

Nhóm biến số/chỉ số	Biến số	Loai biến	Định nghĩa biến	Công cụ thu thập số liệu	Phương pháp thu thập số liệu
1.2 Thực hành của NVYT tại từng vị trí trong quy trình tiêm chủng					
Thực hành của NVYT tại vị trí khám sàng lọc	Trẻ được khám sàng lọc trước tiêm chủng	Nhị phân Có/không		Bảng kiểm	Quan sát
	được thực hiện nội dung hỏi	Nhị phân	Có/không		
	Trẻ được đo nhiệt độ	Nhị phân	Có/không		
	Trẻ được nghe tim/phổi	Nhị phân	Có/không		
	Trẻ được sử dụng “Bảng kiểm khám sàng lọc”	Nhị phân	Có/không		
Thực hành của NVYT tại vị trí tư vấn	Được tư vấn tiêm chủng	Nhị phân	Có/không	Bảng kiểm	Quan sát
	Được tư vấn tác dụng của vắc xin	Nhị phân	Có/không		
	Được tư vấn PUST	Nhị phân	Có/không		
	Được tư vấn trường hợp cần đưa trẻ ngay đến CSYT	Nhị phân	Có/không		
	Được tư vấn về thời gian cần theo dõi sau tiêm chủng	Nhị phân	Có/không		
Thực hành của NVYT tại vị trí tiêm chủng	Hỏi tên trẻ	Nhị phân	Có/không	Bảng kiểm	Quan sát
	Sát khuẩn tay trước tiêm	Nhị phân	Có/không		
	Cung cấp thông tin vắc xin	Nhị phân	Có/không		
	Tiêm đúng kỹ thuật	Nhị phân	Có/không		
	BKT sau sử dụng được bỏ HAT	Nhị phân	Có/không		

Nhóm biến số/chỉ số	Biến số	Loai biến	Định nghĩa biến	Công cụ thu thập số liệu	Phương pháp thu thập số liệu
Thực hành của NVYT tại vị trí theo dõi sau tiêm	Trẻ ở lại CSYT 30’ sau tiêm	Nhị phân	Có/không	Bảng kiểm	Quan sát
	Trẻ được kiểm tra sức khỏe trước khi ra về	Nhị phân	Có/không		
Kiến thức của NVYT về nhận biết và xử trí phản vệ theo hướng dẫn tại thông tư số 51/2017/TT-BYT	Số triệu chứng phản vệ liệt kê đúng	Biến rời rạc	Số triệu chứng được liệt kê đúng	Bộ câu hỏi	Phỏng vấn trực iếp
	Số nội dung về xử trí phản vệ được liệt kê đúng	Biến rời rạc	Số nội dung được liệt kê đúng		
	Nêu đúng được phác đồ tiêm bắp của Adrenaline	Nhị phân	Có/không		
1.3 Kiến thức, thái độ của bà mẹ/người chăm sóc trẻ về theo dõi và chăm sóc trẻ sau tiêm chủng					
Thông tin đối tượng nghiên cứu	Tuổi	Biến rời rạc	Tuổi (năm)	Bộ câu hỏi	Phỏng vấn trực tiếp
	Giới	Nhị phân	Nam/nữ		
	Dân tộc	Định danh	Kinh/H’mông/Tày/khác		
	Tôn giáo	Nhị phân	Không/khác		
	Số con hiện có	Biến rời rạc	Số lượng con hiện đang sống cùng		
	Tuổi con nhỏ nhất	Biến rời rạc	Tuổi (năm)		
	Nghề nghiệp	Định danh	Nông/lâm nghiệp Nhân viên văn phòng Lao động tự do Khác		

Nhóm biến số/chỉ số	Biến số	Loai biến	Định nghĩa biến	Công cụ thu thập số liệu	Phương pháp thu thập số liệu
	Trình độ học vấn	Thứ bậc	Tiểu học/không đi học Trung học cơ sở Trung học phổ thông trở lên		
Thái độ của mẹ/người chăm sóc trẻ	Về sự cần thiết của tiêm chủng	Thứ bậc	Rất cần thiết Cần thiết Không cần thiết Không biết Không trả lời	Câu hỏi phỏng vấn	Phỏng vấn trực tiếp
	Thái độ với ý kiến tất cả các vắc xin đều có thể có PUST	Thứ bậc	Rất đồng ý Không đồng ý Rất không đồng ý Không có ý kiến Không biết		
	Vai trò của bà mẹ/người chăm sóc trẻ trong việc phòng ngừa và xử trí PUST	Thứ bậc	Rất quan trọng Quan trọng Bình thường Không có vai trò Không trả lời khác		
Kiến thức của bà mẹ/người chăm sóc trẻ về PUST	Tên các phản ứng thường gặp sau tiêm chủng vắc xin Td liệt kê được	Định danh		Câu hỏi phỏng vấn	Phỏng vấn trực tiếp
	Tên các dấu hiệu cần đưa trẻ sau tiêm vắc xin Td đến ngay cơ sở y tế	Định danh			
	Tên các việc cần làm khi trẻ sốt	Định danh			
	Tên các việc cần làm khi trẻ sưng	Định danh			

Nhóm biến số/chỉ số	Biến số	Loai biến	Định nghĩa biến	Công cụ thu thập số liệu	Phương pháp thu thập số liệu
	tại vị trí tiêm				
1.4 Phản ứng sau tiêm vắc xin Td					
Loại PUST và phân loại PUST	Phản ứng sau tiêm	Định danh	Sự kiện bất thường về sức khỏe của trẻ suất hiện trong vòng 7 ngày kể từ khi tiêm vắc xin Td	Phiếu thu thập thông tin	Tự điền
	Kích thước phản ứng sưng/chai cứng/đỏ tại chỗ tiêm	Biến liên tục	Đường kính tổn thương đo được lớn nhất (cm)		
	Thân nhiệt	Biến liên tục	Nhiệt độ cao nhất đo được tại nách trong ngày (ngày)		
Đặc điểm của PUST	Ngày bắt đầu xuất hiện phản ứng	Biến rời rạc	Số ngày tính từ ngày tiêm vắc xin Td	Phiếu thu thập thông tin	Tự điền
	Thời gian tồn tại của PUST	Biến rời rạc	Số ngày PUST từ khi suất hiện đến khi khỏi (ngày)		
Mục tiêu 2: Đáp ứng kháng thể sau tiêm bổ sung vắc xin bạch hầu (Td) cho trẻ 7 tuổi tại huyện Trấn Yên, tỉnh Yên Bái, 2020					
Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu	Họ tên	Định danh	Theo thông tin ghi giấy khai sinh	Bộ câu hỏi	Phỏng vấn trực tiếp, quan sát
	Nơi sống	Định danh	Nơi trẻ đang sinh sống tại thời điểm nghiên cứu		
	Giới tính	Nhị phân	Nam/nữ		
	Dân tộc	Định danh	Kinh/H'Mông/khác		

Nhóm biến số/chỉ số	Biến số	Loai biến	Định nghĩa biến	Công cụ thu thập số liệu	Phương pháp thu thập số liệu
	Ngày tiêm chủng vắc xin có thành phần bạch hầu	Định danh	Ngày tiêm vắc xin có thành phần bạch hầu được ghi trên sổ/phiếu/phần mềm tiêm chủng		
	Tình trạng đi học	Nhị phân	Có/không		
	Lịch sử mắc bệnh bạch hầu của trẻ	Nhị phân	Có/không		
	Lịch sử tiếp xúc với người mắc bệnh bạch hầu	Nhị phân	Có/không		
Thông tin xét nghiệm định lượng kháng thể IgG DAT	Ngày lấy mẫu huyết thanh đánh giá kháng thể IgG DAT	Định danh	Ngày được lấy mẫu trong nghiên cứu này	Phiếu thu thập thông tin	Quan sát
	Kết quả xét nghiệm	Định danh	<0,01 IU/mL 0,01 – <0,1 IU/mL 0,1 – <1 IU/mL ≥ 1 IU/mL	Số liệu từ phòng xét nghiệm	Sử dụng số liệu sẵn có

PHỤ LỤC 2 BẢNG KIỂM TỔ CHỨC BUỔI TIÊM CHỦNG VÀ THỰC HIỆN QUY TRÌNH TIÊM CHỦNG

TỈNH: Yên Bái HUYỆN: Trấn Yên XÃ:	Ngày tháng năm ____/____/____
Địa điểm tiêm chủng:	
Giám sát viên:	
Số trẻ dự kiến trong buổi tiêm chủng:	

Nội dung giám sát		Có	Không	Ghi chú/lý do không
A. Bố trí nhân lực				
1	Có đủ nhân lực y tế cho buổi tiêm chủng không? (Nếu tiêm tại trạm ≥ 3 CBYT. Nếu tiêm tại trường ≥ 2 CBYT)			
2	Tất cả cán bộ khám sàng lọc, tiêm vắc xin, theo dõi sau tiêm đã được tập huấn về an toàn TC không?			
B. Bố trí điểm tiêm chủng và trang thiết bị				
3	Có bố trí 4 khu vực riêng gồm: tiếp đón, khám, tiêm và theo dõi sau tiêm không?			
4	Các khu vực trên có được bố trí 1 chiều không?			
5	Nếu tiêm tại TYT có Sơ đồ chẩn đoán và xử trí phản vệ khổ A4 cheo tường không?			

Nội dung giám sát		Có	Không	Ghi chú/lý do không
6	Khu vực tiêm chủng có đảm bảo riêng biệt không tập chung nhiều trẻ tại 1 thời điểm không ?			
7	Có nhiệt kế/nhiệt độ không?			
8	Có máy đo huyết áp cho trẻ em không?			
9	Có hộp chống sốc tại khu vực tiêm chủng không?			
10	Thuốc và BKT trong hộp chống sốc còn hạn sử dụng không?			
11	Có khu vực cấp cứu không?			
12	Có giường tại khu vực cấp cứu không?			
13	Có bình oxy tại khu vực cấp cứu không?			
C. Bảo quản vắc xin trong buổi tiêm chủng				
12	Có nhiệt kế trong phích hoặc tủ lạnh bảo quản vắc xin không?			
13	Nhiệt độ trong phích hoặc tủ lạnh bảo quản vắc xin có trong khoảng từ 2-8 độ C không?			
14	Có sử dụng miếng mút đặt trên phích vắc xin để giữ các lọ vắc xin đã mở trong buổi tiêm chủng?			
15	Không hút sẵn vắc xin vào BKT khi chưa có đối tượng đến tiêm chủng hoặc để vận chuyển từ điểm tiêm này đến điểm tiêm khác?			
D-Khám sàng lọc trước tiêm chủng				
16	Nhân viên y tế có xác định thông tin của trẻ trước khi khám không?			
17	Nhân viên y tế có khám sàng lọc trước tiêm cho trẻ không?			Số có/số quan sát
18	Tất cả trẻ đến tiêm chủng trong thời gian anh/chị giám sát có cha/mẹ/người giám hộ trẻ tại thời điểm trẻ tại thời điểm trẻ khám sàng lọc không?			Số có/số quan sát
19	Nhân viên y tế có sử dụng và điền Bảng kiểm khám sàng lọc đối với đối tượng > 1 tháng tuổi tại cơ sở tiêm chủng ngoài viện cho tất cả trẻ trong thời gian anh/chị giám sát không không ?			Số có/số quan sát
20	Nhân viên y tế có thực hiện tư vấn trước tiêm chủng cho cha/mẹ/người giám hộ không?			Số có/số quan sát

Nội dung giám sát		Có	Không	Ghi chú/lý do không
E. Thực hành tiêm chủng				
21	Nhân viên y tế có xác nhận thông tin của trẻ trước khi tiêm chủng không?			Số có/số quan sát
22	Nhân viên y tế có rửa tay/sát trùng trước mỗi lần tiêm chủng không?			Số có/số quan sát
23	Nhân viên y tế có cung cấp thông tin về loại vắc xin, hạn sử dụng vắc xin trước khi tiêm chủng không?			Số có/số quan sát
24	Vị trí, liều lượng, kỹ thuật tiêm vắc xin có đúng quy định không? (Tiêm 1/3 trên cánh tay, tiêm bắp sâu, không dùng bông ướt sưng cồn)			Số đúng/số quan sát
25	BKT có được bỏ ngay vào hộp an toàn sau khi tiêm không?			
26	Phiếu tiêm chủng/sổ tiêm chủng cá nhân có được điền thông tin và trả lại cho cha mẹ/người giám hộ của trẻ không?			
27	Nhân viên y tế có thực hiện tư vấn cho cha/mẹ/người giám hộ không?			Số có/số quan sát
F. Theo dõi sau tiêm chủng				
28	Có cán bộ y tế thường xuyên tại khu vực theo dõi sau tiêm không?			
29	Cán bộ y tế có kiểm tra lại vị trí tiêm hoặc sức khỏe cho trẻ trước khi ra về không?			Số có/số quan sát
30	Trẻ có được theo dõi tại điểm tiêm chủng trong vòng 30 phút sau tiêm vắc xin không?			
31	Cán bộ y tế có tư vấn gì cho gia đình trẻ không?			Số có/số quan sát

PHỤ LỤC 3A. BẢN KIỂM KỸ NĂNG KHÁM SÀNG LỌC VÀ TƯ VẤN TIÊM CHỦNG

Xã:.....	Điểm tiêm:.....	Ngày.....
Số cán bộ khám sàng lọc:.....	Cán bộ khám số:.....	Tên điều tra viên:.....
Điểm tiêm có người giám hộ đến không?	☐ Có. ☐ Không	
(Quan sát CBYT thực hiện khám sàng lọc. Ghi 0 nếu không thực hiện, ghi 1 nếu thực hiện)		

[illegible]

[illegible]

PHỤ LỤC 3B. BẢNG KIỂM HỘP THUỐC CẤP CỨU PHẢN VỆ

(Theo Thông tư số 51/2017/TT-BYT ngày 29 tháng 12 năm 2017 của Bộ trưởng Bộ Y tế)

I. Thành phần hộp thuốc cấp cứu phản vệ:

STT	Nội dung	Đơn vị	Số lượng	Đủ	Không đủ	Cón HSD 1. Còn 0. không	Không có
1	Phác đồ, sơ đồ xử trí cấp cứu phản vệ (Phụ lục III, Phụ lục X)	bản	01				
2	BKT vô khuẩn						
	- Loại 10ml	cái	02				
	- Loại 5ml	cái	02				
	- Loại 1ml	cái	02				
	- Kim tiêm 14-16G	cái	02				
3	Bông tiệt trùng tẩm cồn	gói/hộp	01				
4	Dây garo	cái	02				
5	Adrenalin 1mg/1ml	ống	05				
6	Methylprednisolon 40mg	lọ	02				
7	Diphenhydramin 10mg	ống	05				
8	Nước cất 10ml	ống	03				

PHỤ LỤC 4. BỘ CÂU HỎI PHÒNG VẤN CÁN BỘ Y TẾ

Chào anh/chị, tôi xin tự giới thiệu tôi làhiện đang làm tại.....Sau đây tôi sẽ hỏi anh/chị một số câu hỏi liên quan đến kiến thức, thái độ và thực hành của anh/chị trong dự phòng và xử lý phản ứng sau tiêm chủng trong chiến dịch tiêm vắc xin Td.

Rất mong nhận được sự hỗ trợ của anh/chị.

Chỉ tích hoặc điền vào câu trả lời có trong nội dung trả lời của cán bộ y tế. Không đọc gợi ý trừ các câu 21, 22, 23 và 41

TT	CÂU HỎI	Câu trả lời	Hướng dẫn
A-Thông tin cán bộ trả lời phỏng vấn			
1.	Họ tên:		
2.	Đơn vị công tác		
3.	Thời gian làm công tác tiêm chủng		
4.	Chuyên môn được đào tạo		
5.	Trong các buổi tiêm chủng anh/chị thường được phân công làm nhiệm vụ gì?	Tiếp đón Khám phân loại Tư vấn Tiêm chủng Theo dõi PUST	
B. Kiến thức về vắc xin Td			
6.	Vắc xin Td phòng bệnh gì?	☐ Đúng (bạch hầu, uốn ván) ☐ Sai	
7.	Vắc xin Td được đóng bao nhiêu liều/lọ?	☐ Đúng (10 liều/lọ) ☐ Sai	
8.	Liều lượng (mL) cho 1 liều tiêm vắc xin Td là bao nhiêu?	☐ Đúng (0,5mL) ☐ Sai	
9.	Theo quy định vắc xin Td cần được bảo quản ở khoảng nhiệt độ nào?	☐ Đúng (2-8°C) ☐ Chưa đầy đủ (>2-8°C) ☐ Sai (>2 °C hoặc >8°C)	
10.	Tuổi bắt đầu có thể tiêm vắc xin Td là bao nhiêu?	☐ Đúng (7 tuổi) ☐ Sai	
11.	Đường tiêm vắc xin Td là gì?	☐ Đúng (tiêm bắp sâu) ☐ Sai	

TT	CÂU HỎI	Câu trả lời	Hướng dẫn
12.	Hãy liệt kê các trường hợp chống chỉ định với tiêm vắc xin Td theo hướng dẫn của nhà sản xuất?	☐ Đúng (người dị ứng với vắc xin có thành phần bạch hầu, UV trong lần tiêm trước) ☐ Sai	
13.	Liệt kê các trường hợp hoãn tiêm vắc xin Td tại các cơ sở tiêm chủng ngoài bệnh viện theo hướng dẫn của NSX và của BHYT	☐ Đúng và đủ ☐ Đúng chưa đủ (..../6) ☐ Sai	Hướng dẫn 13
14.	Các phản ứng thường gặp sau tiêm vắc xin Td	☐ Đúng và đủ ☐ Đúng chưa đủ (..../4) ☐ Sai	Hướng dẫn 14
15.	Hãy liệt kê các phản ứng hiếm gặp sau tiêm vắc xin Td	☐ Đúng và đủ ☐ Đúng chưa đủ (..../3) ☐ Sai/không biết	Hướng dẫn 15
C. Kiến thức chung về phản ứng sau tiêm chủng			
16.	Sự cố bất lợi sau tiêm được định nghĩa là gì theo nghị định 104/2016/NĐ-CP của BHYT?	☐ Đúng và đủ ☐ Đúng chưa đủ (..../3) ☐ Sai/không biết	Hướng dẫn 16
17.	Kể tên các nhóm nguyên nhân PUST?	☐ Đúng và đủ ☐ Đúng chưa đủ (..../5) ☐ Sai	Hướng dẫn 17
18.	Dựa vào mức độ nghiêm trọng, PUST vắc xin được chia thành mấy nhóm? Đó là những nhóm nào?	☐ Đúng và đủ (2 nhóm: thông thường, nghiêm trọng) ☐ Đúng chưa đủ ☐ Sai/không biết	
19.	Dựa vào vị trí phản ứng, PUST được chia thành mấy nhóm?	☐ Đúng và đủ (2 nhóm: tại chỗ và toàn thân) ☐ Đúng chưa đủ ☐ Sai/không biết	
20.	Nêu định nghĩa về tai biến nặng sau tiêm chủng trong nghị định 104/2016/NĐ-CP?	☐ Đúng và đủ ☐ Đúng chưa đủ (..../3) ☐ Sai/không biết	Hướng dẫn 20

TT	CÂU HỎI	Câu trả lời	Hướng dẫn
21.	Theo anh/chị PUST gặp ở nhóm tuổi nào nhiều hơn	☐ Trẻ nhỏ (<5 tuổi) ☐ Trẻ lớn ☐ Người lớn ☐ Nguy cơ như nhau ☐ Tùy thuộc vào loại vắc xin ☐ Ý kiến khác (nêu rõ)	Đọc gợi ý
22.	Theo anh/chị nhóm trẻ nào cần theo dõi/chăm sóc nhiều hơn sau khi tiêm chủng?	☐ Trẻ nhóm ☐ Trẻ lớn ☐ Như nhau ☐ Ý kiến khác	Đọc gợi ý
23.	Theo anh/chị nhóm trẻ nào dễ theo dõi PUST hơn?	☐ Trẻ nhóm ☐ Trẻ lớn ☐ Như nhau ☐ Ý kiến khác	Đọc gợi ý
24.	Theo anh/chị nhận định, thông tin về PUST của một loại PUST nào đó có ảnh hưởng đến việc gia đình quyết định cho con đi tiêm chủng vắc xin đó hay không?	☐ Có ☐ Không	“Không” chuyển câu 26
25.	Nếu có thì mức độ ảnh hưởng như thế nào?	☐ Ảnh hưởng nghiêm trọng ☐ Ít ảnh hưởng ☐ Không ảnh hưởng ☐ Khác (ghi rõ)	
D-Kiến thức về dự phòng và phát hiện PUST			
26.	Theo anh/chị PUST có thể dự phòng hoặc giảm nhẹ được không?	☐ Có ☐ Không ☐ Khác (ghi rõ)	
27.	Theo anh/chị trong chiến dịch tiêm vắc xin Td cho trẻ 7 tuổi việc phát hiện và xử trí PUST có thể được thực hiện bởi những ai?	☐ Cán bộ y tế ☐ Giáo viên ☐ Gia đình trẻ ☐ Khác (nêu rõ)	
28.	Theo anh/chị NVYT cần phải làm gì để dự phòng và giảm nhẹ PUST?	☐ Đủ ☐ Liệt kê...../8 ý	Hướng dẫn 28
29.	- Theo anh/chị trong chiến dịch tiêm vắc xin Td giáo viên có vai trò trong theo dõi/xử trí PUST không? - Giải thích rõ	☐ Có ☐ Không ☐ Giải thích	

TT	CÂU HỎI	Câu trả lời	Hướng dẫn
30.	Liệt kê các nhóm nội dung anh/chị thường tư vấn cho người được tiêm chủng/cha mẹ trẻ?	☐ Đúng và đủ ☐ Liệt kê...../8 ý	Hướng dẫn 30
31.	Anh/chị hãy hướng dẫn cách chăm sóc trẻ 7 tuổi tại nhà sau khi tiêm vắc xin Td	☐ Đúng và đủ ☐ Liệt kê/6 ý	Hướng dẫn 31
32.	Anh/chị hãy hướng dẫn gia đình các dấu hiệu cần đưa trẻ đến ngay cơ sở y tế	☐ Đúng và đủ ☐ Liệt kê/ý	Hướng dẫn 32
33.	Trẻ theo dõi tại trạm y tế khi anh/chị nghi trẻ phản vệ sau tiêm vắc xin anh/chị sẽ làm gì?	☐ Dùng buổi tiêm chủng ☐ Tập chung vào cấp cứu cho trẻ	
34.	Trẻ sau tiêm về nhà, gia đình theo dõi phát hiện dấu hiệu bất thường và liên lạc với anh/chị. Sau khi trao đổi với gia đình các triệu chứng anh/chị nghi là phản vệ anh/chị sẽ làm gì?	☐ Hướng dẫn đưa ngay đến cơ sở y tế gần nhất ☐ Hướng dẫn theo dõi đến khi có dấu hiệu chắc chắn ☐ Hướng dẫn đến bệnh viện tỉnh ☐ Hướng dẫn đến bệnh viện huyện ☐ Khác (ghi rõ)	
D-Phát hiện và xử trí ban đầu phản vệ theo thông tư số 51/2017/TT-BYT			
35.	Dấu hiệu nào xuất hiện sau tiêm vắc xin ở trẻ khiến anh/chị nghĩ đến phản vệ?	☐ Đủ ☐ Liệt kê...../5 ý	Hướng dẫn 35
36.	Nêu nguyên tắc chung của xử lý phản vệ?	☐ Đúng đủ ☐ Đúng chưa đủ.../4 ☐ Sai	Hướng dẫn 36
37.	Ai là người có trách nhiệm xử lý ban đầu khi phát hiện trường hợp phản vệ?	☐ Đúng (tất cả NVYT) ☐ Sai	
38.	Thuốc thiết yếu, quan trọng hàng đầu cứu sống người bệnh bị phản vệ là gì?	☐ Đúng (Adrenalin) ☐ Sai	
39.	Nêu phác đồ xử lý phản vệ độ II, III?	☐ Đúng đủ ☐ Đúng chưa đủ ☐ Sai (Nếu không đề	Hướng dẫn 39

TT	CÂU HỎI	Câu trả lời	Hướng dẫn
		cập đến Adrenalin)	
40.	Nêu phác đồ tiêm bắp Adrenaline để điều trị phản vệ?	☐ Đúng ☐ Sai	Hướng dẫn 40
E-Tổ chức tiêm chủng			
41.	Trong chiến dịch tiêm vắc xin Td cho trẻ 7 tuổi nếu không có người giám hộ đến buổi tiêm chủng anh/chị sẽ làm gì?	☐ Hỏi bệnh, khám và tiêm chủng cho trẻ. ☐ Hoãn tiêm chủng đến khi có người giám hộ đến. ☐ Khác (nếu có)	
42.	Giải thích lựa chọn cho câu hỏi số 41	☐	
43.	Liệt kê những việc gia đình cần chuẩn bị khi cho trẻ đi tiêm chủng	☐ Đúng đủ ☐ Đúng chưa đủ	
44.	Anh/chị dự kiến tổ chức tiêm vắc xin Td cho trẻ 7 tuổi trên địa bàn của anh/chị ở đâu?	☐ Trạm y tế ☐ Trường học ☐ Điểm tiêm chủng ngoài trạm	
45.	Anh/chị cho biết tại sao lại triển khai tại các địa điểm đó? Nêu các điểm thuận lợi và hạn chế làm thế nào để khắc phục các hạn chế (nếu có).	☐	

Cảm ơn anh/chị đã tham gia trả lời phỏng vấn

Người phỏng vấn

Ngàytháng.....năm

**PHỤ LỤC 5. BỘ CÂU HỎI PHÒNG VẤN KIẾN THỨC CỦA BÀ MẸ/NGƯỜI GIÁM HỘ
THEO DÕI, CHĂM SÓC PHẢN ỨNG SAU TIÊM CHỦNG Ở TRẺ 7 TUỔI**

Họ tên điều tra viên:.....

Ngày phỏng :

STT	CÂU HỎI	Câu trả lời	Ghi chú
I – Thông tin chung của bà mẹ/người giám hộ			
1.	Họ và tên:		
2.	Tuổi:		
3.	Dân tộc:	1. Kinh 2. Tày 3. Giao 4. Mường 5. Mông 6. Khác (ghi rõ).....	
4.	Tôn giáo:	1. Thiên chúa 2. Phật 3. Khác (Ghi rõ).....	
5.	Hiện chị có mấy con đang sống cùng chị?		
6.	Con nhỏ nhất đang sống cùng chị hiện bao nhiêu tuổi?		
7.	Nghề nghiệp:	1. Làm ruộng 2. Trồng rừng 3. Nhân viên văn phòng 4. Công nhân 5. Thợ cơ khí 6. Buôn bán 7. Tự do	

STT	CÂU HỎI	Câu trả lời	Ghi chú
		8. Khác (ghi rõ).....	
8.	Trình độ học vấn:	1. Trung cấp/cao đẳng, đại học... 2. Cấp 3 3. Cấp 2 4. Cấp 1 5. Không đi học	
II – Quan điểm của bà mẹ/người giám hộ về tiêm chủng			
9.	Theo chị tiêm chủng để làm gì?	1. Phòng bệnh 2. Không biết 3. Khác (ghi rõ).....	
10.	Theo chị tiêm chủng có cần thiết không?	4. Rất cần thiết 5. Cần thiết 6. Không cần thiết 7. Không biết 8. Không trả lời	
11.	Chị có đồng ý cho con tham gia các buổi tiêm chủng do TYT xã tổ chức không?	1. Có 2. Không (ghi lý do):..... 3. Không quan tâm 4. Phải hỏi ý kiến các thành viên khác trong gia đình/cộng đồng	
12.	Người có vai trò quyết định (trong gia đình hoặc cộng đồng nơi chị sinh sống) đối với việc cho con chị đi tiêm chủng là ai?	1. Bà mẹ/người giám hộ 2. Ông/bà 3. Chồng 4. Già làng/trưởng bản 5. Thầy lang 6. Người đứng đầu tôn giáo đang theo 7. Khác (ghi rõ).....	

STT	CÂU HỎI	Câu trả lời	Ghi chú
13. II- Quan điểm của bà mẹ/người giám hộ về phản ứng sau tiêm			
14.	Chị có đồng ý với ý kiến cho rằng tất cả các vắc xin đều có thể gây ra các phản ứng không mong muốn không?	1. Rất đồng ý 2. Đồng ý 3. Không đồng ý 4. Rất không đồng ý 5. Không biết 6. Không có ý kiến	
15.	Theo chị phản ứng sau tiêm chủng có thể phòng ngừa hoặc giảm nhẹ được không?	1. Có 2. Không 3. Không biết 4. Không trả lời 5. Khác (ghi rõ).....	
16.	Theo chị vai trò của bà mẹ/người giám hộ trong việc phòng ngừa và giảm nhẹ PUSTC ở trẻ?	1. Rất quan trọng 2. Quan trọng 3. Bình thường 4. Không có vai trò gì 5. Không trả lời 6. Khác (ghi rõ).....	
17.	Theo chị thời gian tối thiểu cần theo dõi sức khỏe của trẻ sau tiêm chủng là bao lâu?	1. ≥ 24 h sau tiêm chủng 2. Không biết 3. Khác (ghi rõ):.....	
18.	Theo chị những phản ứng thông thường mà trẻ có thể gặp phải sau tiêm chủng là gì?	1. Sốt 2. Sưng, đau tại chỗ tiêm 3. Quấy khóc 4. Phát ban 5. Không biết 6. Khác (ghi rõ).....	
19.	Theo chị những biểu hiện nào ở trẻ xuất hiện sau tiêm	1. Sốt $>39^{\circ}\text{C}$	

STT	CÂU HỎI	Câu trả lời	Ghi chú
	chúng cần đưa trẻ đến ngay cơ sở y tế?	2. Ly bì 3. Tím tái 4. Khó thở 5. Co giật 6. Phát ban 7. Bỏ bú/bú kém 8. Quấy khóc kéo dài 9. Khác (ghi rõ).....	
20.	Theo chị cần làm gì khi trẻ bị sốt?	1. Nói lỏng quần áo 2. Chườm ấm 3. Dùng thuốc hạ sốt theo chỉ định của cán bộ y tế/hoặc các bài thuốc dân gian 4. Cặp nhiệt độ thường xuyên 5. Theo dõi sát tình trạng sức khỏe của trẻ 6. Đưa trẻ đến cơ sở y tế khi trẻ sốt $>39^{\circ}\text{C}$ hoặc gia đình lo lắng 7. Không biết 8. Khác (ghi rõ).....	
21.	Chị sẽ làm gì khi chỗ tiêm của trẻ bị sưng?		
22.	Thông tin về phản ứng sau tiêm trên chị biết từ đâu?	1. Truyền hình/đài phát thanh/báo chí/internet 2. Nhân viên y tế 3. Bạn bè/người thân. 4. Kinh nghiệm 5. Khác.....	

PHỤ LỤC 6 PHIẾU THEO THU THẬP THÔNG TIN PƯST TẠI NHÀ

Tiêu đề nghiên cứu		
MÃ SỐ TRẺ	_ _ _ _ _ _ _	
NGÀY SINH	_ _ _ _ _ _ _	
	_ _ _ _ _ _ _	
	Ngày	Tháng Năm
GIỚI TÍNH	☐ NAM ☐ NỮ	
NGÀY TIÊM VẮC XIN Td	_ _ _ _ _ _ _	
	_ _ _ _ _ _ _	
	Ngày	Tháng Năm
Tên người giám hộ đưa trẻ đi tiêm:		
Số điện thoại người giám hộ:		
Tên và số điện thoại cán bộ y tế khi cần liên lạc:		

Thông tin dành cho cha, mẹ/người giám hộ

Để phòng bệnh bạch hầu, uốn ván biện pháp hiệu quả nhất là tiêm vắc xin. Vắc xin phòng bạch hầu, uốn ván đã được Bộ Y tế tổ chức tiêm tại các trạm y tế với lịch tiêm cho trẻ dưới 1 tuổi vào lúc 2 tháng tuổi, 3 tháng tuổi và 4 tháng tuổi. Từ năm 2019 trước tình hình dịch bạch hầu có diễn biến phức tạp tại khu vực miền Nam và Tây nguyên Bộ Y tế đã tổ chức tiêm vắc xin phòng bệnh bạch hầu, uốn ván (Td) cho trẻ 7 tuổi tại các tỉnh nguy cơ cao và từng bước sẽ mở rộng ra toàn quốc. Vắc xin Td là vắc xin do Viện vắc xin và sinh phẩm y tế (IVAC) sản xuất đã được sử dụng trong nhiều năm tại Việt Nam thể hiện tính an toàn và hiệu quả trong phòng bệnh. Để có thêm các thông tin chi tiết về phản ứng thường gặp sau tiêm chủng vắc xin Td anh/chị vui lòng theo dõi và điền các thông tin về tình trạng sức khỏe của trẻ trong vòng 7 ngày sau tiêm vắc xin Td vào bảng dưới đây. Tình trạng sức khỏe của trẻ cũng được theo dõi bởi cán bộ y tế và giáo viên tại trường trẻ đang theo học. Anh/chị vui lòng nộp lại phiếu theo dõi cho cán bộ y tế sau khi đã kết thúc thời gian theo dõi trẻ.

Xin trân thành cảm ơn sự hợp tác của các anh/chị.

MỘT SỐ LƯU Ý KHI ĐIỀN

PHIẾU THEO DÕI HÀNG NGÀY SAU TIÊM CHỦNG

- Các bạn vui lòng theo dõi và ghi chép thông tin về tình trạng sức khoẻ của con bạn trong thời gian 7 ngày kể từ ngày trẻ được tiêm vắc xin Td vào **Bảng 1 Phiếu Theo dõi hàng ngày sau tiêm chủng** (từ trang 3 đến trang 4).

- **Bảng 1 Phiếu theo dõi hàng ngày sau tiêm chủng** (trang 3 đến trang 4). Hàng ngày vào thời điểm 6-7 giờ sáng các bạn hãy ghi lại tình trạng sức khoẻ con bạn trong ngày hôm trước.

○ **Ngày 1** trong **Bảng 1 Theo dõi hàng ngày sau tiêm chủng** được hiểu là ngày thực hiện tiêm chủng cho trẻ.

○ Thực hiện đo nhiệt độ nách cho trẻ ít nhất 1 lần mỗi ngày và trong vòng 7 ngày kể từ ngày trẻ được tiêm chủng. Ngoài ra bạn hãy cặp nhiệt độ cho trẻ bất cứ khi nào khi bạn nghi ngờ trẻ sốt.

○ Câu 4 (đỏ tại vị trí tiêm), câu 5 sưng hoặc trai cứng. Cần đo và ghi rõ kích thước chỗ sưng của trẻ nếu có. Nếu không sưng đo ghi số 0.

○ Các câu khác nếu trẻ có triệu chứng ghi số 1. Nếu trẻ không có triệu chứng ghi số 0. Không được bỏ trống ô thông tin.

- **Bảng 2 Các khó chịu hoặc bệnh khác (trang 5).** Bạn hãy ghi tất cả các triệu chứng hoặc bệnh (nếu có) xuất hiện ở trẻ trong vòng 7 ngày sau tiêm vắc xin mà không được mô tả trong **Phiếu theo dõi**.

- **Bảng 3 Thuốc và phương pháp điều trị để giảm nhẹ phản ứng sau tiêm ở trẻ (trang 5).** Bạn hãy ghi lại tất cả các thuốc hoặc phương pháp bạn đã dùng để giảm nhẹ hoặc điều trị các phản ứng sau tiêm vắc xin cho trẻ trong lần này.

PHIẾU THEO DÕI HÀNG NGÀY SAU TIÊM CHỦNG

	Chỉ số		Ngày 1	Ngày 2	Ngày 3	Ngày 4	Ngày 5	Ngày 6	Ngày 7
	Nhiệt độ nách Đo 1 lần/ngày hoặc bất cứ khi nào nghi trẻ sốt	Nhiệt độ 1	[] , []	[] , []	[] , []	[] , []	[] , []	[] , []	[] , []
		Nhiệt độ 2	[] , []	[] , []	[] , []	[] , []	[] , []	[] , []	[] , []
		Nhiệt độ 3	[] , []	[] , []	[] , []	[] , []	[] , []	[] , []	[] , []
		Nhiệt độ 4	[] , []	[] , []	[] , []	[] , []	[] , []	[] , []	[] , []
	Đau tại chỗ tiêm (có ghi 1, không ghi 0)	Trẻ cảm thấy đau nhưng tay vẫn vận động bình thường	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
		Trẻ đau giảm vận động một phần của tay	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
		Trẻ đau ảnh hưởng nhiều đến vận động của tay	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
		Trẻ đau tay không thể tự chăm sóc bản thân	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]

		hoặc phải nhập viện để điều trị							
	Nóng tại chỗ tiêm (có ghi 1, không ghi 0)		[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
	Đỏ tại chỗ tiêm (Không ghi 0. Có đo và ghi kích thước (cm))		[][]	[][]	[][]	[][]	[][]	[][]	[][]
	Sung hoặc trai cứng chỗ tiêm (Không ghi 0. Có thì đo và ghi kích thước (cm)). Báo cán bộ y tế		[][]	[][]	[][]	[][]	[][]	[][]	[][]
	Nội mụn nước/mụn mủ hoặc viêm da tại chỗ .(Có ghi 1, không ghi 0)		[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
	Tụ máu hoặc chảy máu (Có ghi 1, không ghi 0)		[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
	Chỉ số		Ngày 1	Ngày 2	Ngày 3	Ngày 4	Ngày 5	Ngày 6	Ngày 7
	Loét da (Có ghi 1, không ghi 0)		[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
	Ngứa Có ghi 1. Không ghi 0	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
		[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
		[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
0	Yếu tay/chân (có ghi 1, không ghi 0)		[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]

[illegible]

PHỤ LỤC 7. PHÂN LOẠI MỨC ĐỘ NẶNG PHẢN ỨNG SAU TIÊM

(Theo DAIDS Phiên bản 2.1, tháng 07 năm 2017)

Phản ứng với sản phẩm tiêm	Nhẹ (Mức độ 1)	Trung bình (Mức độ 2)	Nặng (Mức độ 3)	Có thể đe dọa tính mạng (Mức độ 4)
Cảm thấy đau/ Đau khi chạm vào	Không ảnh hưởng đến hoạt động	Ảnh hưởng một phần đến hoạt động HOẶC Sử dụng nhiều lần thuốc giảm đau không gây nghiện > 24 giờ	Đáng kể; gây cản trở hoạt động hàng ngày HOẶC Có bất kỳ lần sử dụng thuốc giảm đau có chất gây mê	Phải khám cấp cứu (ER) hoặc nhập viện
Quầng đỏ ^a	2,5 – 5 cm	5,1 – 10 cm	>10 cm và/hoặc loét HOẶC nhiễm trùng thứ phát HOẶC viêm tĩnh mạch HOẶC áp xe vô trùng HOẶC chảy dịch	Hoại tử hoặc viêm da tróc vảy
Sung/chai cứng ^a	2,5 – 5 cm và không ảnh hưởng đến hoạt động	5,1 – 10 cm HOẶC ảnh hưởng đến hoạt động	>10 cm HOẶC gây cản trở hoạt động hàng ngày và/hoặc loét HOẶC nhiễm trùng thứ phát HOẶC viêm tĩnh mạch HOẶC áp xe vô trùng HOẶC chảy dịch	Hoại tử
Nhiệt độ (đo ở miệng)	38,0 – 38,4°	38,5 – 38,9°C	39,0 – 40°C	> 40°C
Đau đầu	Không ảnh hưởng đến hoạt động	Ảnh hưởng một phần đến hoạt động HOẶC Sử dụng nhiều lần thuốc giảm đau không gây nghiện >24 giờ	Đáng kể; gây cản trở hoạt động hàng ngày HOẶC có bất kỳ lần sử dụng thuốc giảm đau có chất gây mê	Khám cấp cứu hoặc nhập viện
Mệt mỏi/ Khó chịu	Không ảnh hưởng đến hoạt động	Ảnh hưởng một phần đến hoạt động	Đáng kể; gây cản trở hoạt động hàng ngày	Khám cấp cứu hoặc nhập viện

Phản ứng với sản phẩm tiêm	Nhẹ (Mức độ 1)	Trung bình (Mức độ 2)	Nặng (Mức độ 3)	Có thể đe dọa tính mạng (Mức độ 4)
Đau cơ	Không ảnh hưởng đến hoạt động	Ảnh hưởng một phần đến hoạt động	Đáng kể; gây cản trở hoạt động hàng ngày	Khám cấp cứu hoặc nhập viện
Đau khớp	Không ảnh hưởng đến hoạt động	Ảnh hưởng một phần đến hoạt động	Đáng kể; gây cản trở hoạt động hàng ngày	Khám cấp cứu hoặc nhập viện
Buồn nôn/ Nôn	Không ảnh hưởng đến hoạt động	Ảnh hưởng một phần đến hoạt động	Gây cản trở hoạt động hàng ngày HOẶC cần phải bù nước đường tĩnh mạch bệnh nhân ngoại trú	Khám cấp cứu hoặc nhập viện để điều trị sốc hạ huyết áp

^a : Đối với quãng đo và sừng/chai cứng, đường kính lớn nhất được ghi theo đơn vị cm sau khi đo lường thực tế.

Tử vong – mức độ 5

PHỤ LỤC 8. PHIẾU CUNG CẤP THÔNG TIN VÀ CHẤP THUẬN THAM GIA ĐÁNH GIÁ KHÁNG THỂ KHÁNG BẠCH HẦU CHO TRẺ 7 TUỔI.

I. THÔNG TIN VỀ NGHIÊN CỨU

Mục đích

Bệnh bạch hầu và uốn ván là những bệnh truyền nhiễm nguy hiểm, có thể gây dịch và tử vong, đặc biệt đối với những trẻ chưa được tiêm chủng hoặc tiêm chủng chưa đủ mũi vắc xin phòng bệnh. Đánh giá này nhằm xác định tồn lưu kháng thể bạch hầu và uốn ván ở trẻ 7 tuổi tại huyện Trấn Yên, tỉnh Yên Bái, qua đó đưa ra các định hướng, chiến lược cụ thể cho Chương trình tiêm chủng mở rộng tại Việt Nam để chủ động phòng ngừa những bệnh truyền nhiễm nguy hiểm nêu trên.

1. Giới thiệu về đánh giá

Đối tượng đánh giá: Dự kiến 102 trẻ 7 tuổi sống tại huyện Trấn Yên, tỉnh Yên Bái (sinh trong khoảng thời gian từ 1/1/2013 – 31/12/2013) sẽ là đối tượng tham gia đánh giá.

Thời gian đánh giá: Dự kiến tháng 5-7/2020. Thời gian cụ thể sẽ được các cán bộ y tế thông báo tới từng gia đình.

Địa điểm đánh giá: Tại trạm y tế xã/thị trấn nơi anh chị sinh sống.

Nội dung đánh giá:

+ Trước khi trẻ được tiêm vắc xin Td, các y bác sỹ của bệnh viện đa khoa tỉnh hoặc bệnh viện Nhi sẽ tiến hành lấy máu đầu ngón tay hoặc chân (khoảng 5-6 giọt) để thu thập mẫu máu khô để tiến hành xét nghiệm.

+ Trẻ được tiêm vắc xin Td tại trường học hoặc trạm y tế xã/thị trấn.

+ Trẻ được lấy máu lần 2 sau khi tiêm vắc xin Td 1 tháng với cách thức tương tự như lần 1 ở trên.

+ Ngoài ra, chúng tôi cũng sẽ hỏi anh/chị một số thông tin chung, các loại vắc xin mà con anh/chị đã tiêm, về tình trạng dinh dưỡng, các thuốc điều trị trong thời gian gần đây (nếu có) và cho chúng tôi xem phiếu/sổ tiêm chủng của trẻ. Dự kiến thời gian tham gia khoảng 30 phút của anh/chị và cháu.

2. Các nguy cơ và Lợi ích

Nguy cơ: Các nguy cơ cho người tham gia đánh giá là rất thấp do: 1) Máu được lấy ở đầu ngón tay hoặc chân với số lượng ít, được thực hiện bởi cán bộ y tế có nhiều kinh nghiệm của bệnh viện tuyến tỉnh; 2) Bộ câu hỏi phỏng vấn đơn giản, không bao gồm những câu hỏi nhạy cảm.

Lợi ích: Việc xét nghiệm máu sẽ kiểm tra xem trẻ có kháng thể 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 phòng bệnh nữa hay không. Cuộc điều tra này sẽ giúp cho Bộ Y tế xây dựng kế hoạch tiêm chủng phù hợp để kiểm soát bệnh bạch hầu và uốn ván. Ngoài ra, gia đình mỗi cháu sẽ nhận khoản kinh phí 100.000 đồng hỗ trợ đi lại khi 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.

3. Sự tự nguyện tham gia

Việc con anh/chị tham gia cuộc điều tra là hoàn toàn tự nguyện và tùy chọn. Anh/Chị và trẻ có quyền rút lui khỏi đánh giá này bất cứ lúc nào mà không phải chịu trách nhiệm gì và không ảnh hưởng tới việc sử dụng dịch vụ y tế tại địa phương.

4. Tính bảo mật

Thông tin mà chúng tôi thu thập sẽ được giữ bí mật ở mức cao nhất và sẽ chỉ được sử dụng cho mục đích điều tra. Các thông tin về tên của cháu và gia đình trong quá trình phân tích số liệu sẽ được mã hóa. Các thông tin trong báo cáo sẽ được cung cấp dưới dạng thông tin tổng hợp, không có bất kỳ thông tin cá nhân nào được công bố. Sau cuộc điều tra, toàn bộ hồ sơ có ghi tên của con anh/chị sẽ được hủy theo quy định.

5. Người liên hệ:

Nếu anh/chị có bất cứ câu hỏi nào về cuộc điều tra này, anh/chị có thể liên hệ với các cán bộ dưới đây:

+ TS. Nguyễn Công Luật, cán bộ Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương, chủ nhiệm đề tài theo số điện thoại CQ: 02439724981/DĐ: 0387884568 hoặc email: congluat@gmail.com.

+ ThS. Trần Thị Lan Anh, cán bộ Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương, thư ký đề tài theo số điện thoại CQ: 02438211634/DD: 0986846215 hoặc email: lananh.vsdtd@gmail.com.

+ BS. Lê Hồng Quang, cán bộ Trung tâm Kiểm soát bệnh tật tỉnh Yên Bái, điện thoại CQ: 02163851718/DD: 0917361399 hoặc email: quangdtyb@gmail.com.

II. CHẤP THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Tôi đã đọc và hiểu thông tin trên đây, đã có cơ hội xem xét và đặt câu hỏi về thông tin liên quan đến nội dung trong đánh giá này. Tôi đã nói chuyện trực tiếp với điều tra viên và được trả lời thỏa đáng tất cả các câu hỏi. Tôi tự nguyện đồng ý tham gia.

- ☐ Tôi đồng ý lưu mẫu máu cho nghiên cứu khác
- ☐ Tôi không đồng ý lưu mẫu máu cho nghiên cứu khác

Chữ ký của người tham gia: _____

Họ tên: _____

Ngày tháng năm: ____/____/2020

Chữ ký của điều tra viên/người lấy chấp thuận:

Họ tên: _____

Ngày tháng năm: ____/____/2020

**PHỤ LỤC 9. PHIẾU SÀNG LỌC TRẺ THAM GIA ĐÁNH GIÁ ĐÁP ỨNG
KHÁNG THỂ KHÁNG ĐỘC TỔ BẠCH HẦU SAU TIÊM VẮC XIN Td**

Mã	Nội dung câu hỏi	Trả lời	Ghi chú
1.	Mã số trẻ	H - -	
2.	Ngày phỏng vấn	____ / ____ / 2020	
3.	Người phỏng vấn:		
4.	Tỉnh	Yên Bái	
5.	Huyện Xã	<u>TRẦN YÊN</u> ☐ 1. Việt Hồng ☐ 2. Y Can ☐ 3. TT Cổ Phúc ☐ 4. Quy Mông ☐ 5. Hồng Ca	
6.	Địa chỉ (thôn/tổ/đội)		
7.	Họ và tên trẻ		
8.	Ngày tháng năm sinh	____ / ____ / ____	
9.	Giới tính của trẻ	☐ 1. Nam ☐ ☒ 2. Nữ	
10.	Họ tên người trả lời		
11.	Quan hệ với trẻ	☒ Bố ☐ ☒ Mẹ ☐ Người chăm sóc trẻ	
12.	Số điện thoại		
13.	Trẻ có tiêm vắc xin có thành phần bạch hầu-uốn ván trong vòng 1 tháng nay không?	☐ 0. Không ☐ 1. Có → Dừng phỏng vấn, chuyển bàn cuối	
14.	Trẻ có dị ứng nặng/phản vệ trong những lần tiêm vắc xin có thành phần bạch	☐ 0. Không ☐ 1. Có → Dừng phỏng vấn, chuyển bàn cuối	

Mã	Nội dung câu hỏi	Trả lời			Ghi chú
	hầu-uốn ván trước đây không?				
15.	Trẻ có mắc các bệnh suy giảm miễn dịch/tự miễn/ung thư không?	☐ 0. Không ☐ 1. Có → Dừng phỏng vấn, chuyển bàn cuối			
16.	Trẻ có truyền máu/huyết thanh... trong vòng 3 tháng gần đây không?	☐ 0. Không ☐ 1. Có → Dừng phỏng vấn, chuyển bàn cuối			
17.	Hiện trẻ có mắc các bệnh nhiễm trùng cấp tính?	☐ 0. Không ☐ 1. Có → Dừng phỏng vấn, chuyển bàn cuối			
18.	Trẻ có điều trị thuốc trong vòng 4 tuần vừa qua?	☒ 1. Có ☐ 0. Không → Chuyển A.25			
19.	Nếu có, liệt kê thuốc đã dùng: <i>(xem hướng dẫn về liều lượng Corticoid sử dụng)</i>	Tên thuốc	Liều lượng	Số ngày sử dụng	
20.	Trẻ có đủ tiêu chuẩn lấy máu không?	☐ 1. CÓ ☐ 0. KHÔNG			

Tôi sẽ hỏi một số câu hỏi về tình hình bệnh tật và tiêm chủng của cháu. Anh/chị cho xem toàn bộ sổ tiêm chủng, phiếu tiêm chủng của cháu:

Mã	Nội dung câu hỏi	Trả lời
1.	Họ và tên trẻ	
2.	Ngày sinh	____/____/____
3.	Giới tính	☐ 1. Nam ☐ ☐ 2. Nữ
4.	Mã số trẻ	H -
5.	Địa chỉ của trẻ	☐ 1.Việt Hồng ☐ 2.Y Can ☐ 3.TT Cổ Phúc ☐ 4.Quy Mông ☐ 5.Hồng Ca Xã Tỉnh: Yên Bái Huyện: Trấn Yên Thôn.....
6.	Dân tộc	☐ 1 .Kinh ☐ ☐ 4. Dao ☐ 2. H'Mông ☐ ☐ 5. Chăm ☐ 3. Tày ☐ ☐ 6. Khác (ghi rõ):
7.	Họ tên người trả lời	
8.	Quan hệ với trẻ	☐ Bố ☐ ☐ Mẹ ☐ Người chăm sóc trẻ
9.	Số điện thoại	
10.	Trình độ văn hóa của mẹ/cha/ người chăm sóc trẻ	☐ 1. Không biết chữ. ☐ 4. Cấp III ☐ 2. Cấp I ☐ 5.Trung cấp/cao đẳng/đại học ☐ 3. Cấp II ☐ 6. Sau đại học
11.	Nghề nghiệp của mẹ/cha/ người chăm sóc trẻ	☐ 1.Cán bộ nhà nước. ☐ Chủ doanh nghiệp ☐ 2.Nông dân ☐ 4.Nội trợ ☐ 3.Công nhân ☐ 5.Khác:
12.	Trẻ có đi học không?	☐ 1.Chưa từng đi học ☐ 2. Hiện tại/đã từng đi nhà trẻ/ mẫu giáo ☐ 3. Hiện tại hoặc đã từng học cấp một

Mã	Nội dung câu hỏi	Trả lời		
		☐ 4. Không biết		
13.	Trong gia đình hoặc hàng xóm hoặc bạn học cùng lớp có trường hợp mắc các bệnh sau không (hiện tại và/hoặc trước đây)?	Tình trạng	Bạch hầu	Uốn ván
		0. Không		
		1. Có		
		Nếu có, nơi chẩn đoán		
		99. Không rõ		
14.	Trẻ đã bao giờ mắc bệnh bạch hầu hoặc uốn ván chưa?	Tình trạng	Bạch hầu	Uốn ván
		0. Không		
		1. Có		
		Nếu có, nơi chẩn đoán		
		99. Không rõ		
15.	Trẻ đã từng tiêm chủng vắc xin phòng bệnh chưa?	☐ 1. Đã từng tiêm chủng ☐ 2. Chưa từng tiêm chủng ☐ 3. Không biết/Không nhớ		
16.	<i>Nếu trẻ đã tiêm chủng hoặc không nhớ/không rõ Xem sổ/phiếu tiêm chủng/NIIS của trẻ và điền thông tin vào bảng sau:</i>			
17.	Tiêm vắc xin có thành phần bạch hầu – uốn ván hoặc uốn ván	Mũi tiêm	Ngày tiêm	Nguồn thông tin 1. Sổ/phiếu tiêm chủng cá nhân 2. Hệ thống NIIS 3. Sổ quản lý tiêm chủng tại TYT 4. Người nhà nhớ lại
		Mũi 1		
		Mũi 2		
		Mũi 3		
		Mũi 4		

PHỤ LỤC 12.

QUY TRÌNH XÉT NGHIỆM SỬ DỤNG PHƯƠNG PHÁP MULTIPLEX BEAD ASSAYS (MBA)

1. Mục đích

Xác định đáp ứng IgG với hạt SeroMAP được phủ kháng nguyên bằng phương pháp MBA (công nghệ Luminex). Quy trình bao gồm ghép kháng nguyên, chuẩn bị mẫu và các giao thức xét nghiệm.

2. Phạm vi

SOP này bao gồm các bước liên quan đến ghép kháng nguyên và thử nghiệm bằng công nghệ Luminex trên Hệ thống Luminex 100 với hạt Luminex SeroMAP. SOP không bao gồm thông tin về sản xuất kháng nguyên.

Xét nghiệm mô tả dưới đây, sử dụng công nghệ trong đó các hạt polystyrene được mã hóa màu với 10 kết hợp khác nhau của hai thuốc nhuộm huỳnh quang tạo ra một bộ 100 hạt có thể được phân biệt được. Mỗi hạt được phủ một kháng nguyên bất giữ đặc hiệu kháng thể (được mô tả trong phương pháp ghép đôi) và các kháng thể liên kết có thể được định lượng bằng cách sử dụng các kháng thể phát hiện biotatin hóa.

Kháng nguyên được ghép với các hạt polystyren 5,6 mm bằng cách biến đổi các nhóm carboxyl trên hạt thành các nhóm ester bằng 1-ethyl-3- (3-dimethylaminopropyl) carbodiimide (EDC) với sự hiện diện của N-hydroxysulfosuccinimide (sulfo-NHS). Các nhóm amin chính trên các kháng nguyên sau đó phản ứng với các nhóm ester trên các hạt để tạo liên kết cộng hóa trị amide.

Mẫu máu có thể lấy theo cách thông thường hoặc bằng giọt máu khô

3. Dụng cụ, trang thiết bị cần thiết

Dụng cụ	Nhà sản xuất
Hệ thống máy Bio-Rad Bio-Plex® 200 với HTF	Bio-Rad
Phần mềm Bio-Rad Bio-Plex® Manager 6.1	Bio-Rad

Máy hút Millipore* MultiScreen*HTS Manifold	Fisher
1L bình Erlenmeyer có tay cầm ở cạnh	Fisher
Tủ đông/lạnh dạng phối hợp	
Pipette nhiều kênh 20µl - 200µl LTS	Rainin
pipette 0.1µl – 2.5µl	Eppendorf
pipette 1µl – 20µl	Eppendorf
pipette 20µl – 200µl	Eppendorf
pipette 100µl – 1000µl	Eppendorf
Bàn lắc	
Máy lắc đĩa xét nghiệm (Multiplate Genie)	SciCal Plus
Waterbath (analog 10L)	Fisher
Sonicator Branson 1510	Fisher
Máy ly tâm ống nghiệm nhỏ để bàn	Fisher
Dụng cụ quay vòng mini	Fisher
Dung dịch và môi trường	Nhà sản xuất
Dung dịch Sheath	Luminex
Bộ hiệu chuẩn Bio-Rad Bio-Plex	Bio-Rad
Bộ thẩm định Bio-Rad Bio-Plex® 4.0	Bio-Rad
0.02% NaN ₃	Sigma
PVA	Sigma
PVP	Sigma
1x PBS pH 7.2	CDC (PBS)
Casein	Sigma
Tween-20	Sigma
BSA	Sigma
EDC	Calbiochem
Sulfo-NHS	Pierce
Kháng IgG của người lấy từ chuột có gắn Biotin	SouthernBiotech/Fisher

Kháng IgG4 của người lấy từ chuột có gắn Biotin	Invitrogen
GST chứng (từ dê)	Amersham
Kháng IgG của dê lấy từ thỏ gắn Biotin-XX (H+L)	Invitrogen
SAPE	Invitrogen
Pefabloc	Roche
Leupeptin	Sigma
Pepstatin-A	Sigma
EDTA	Sigma
NaP pH 6.2	Sigma
Chiết xuất (GST/HB101 cells) từ E. coli	In house
Prep kháng nguyên (cho mỗi kháng thể)	In house, commercial
Hạt SeroMAP™	Luminex
Các vật dụng khác	Nhà sản xuất
Dung dịch Sheath	Luminex
Giá đỡ đĩa 96 giếng	USA Scientific
Ống ly tâm cỡ 0.5ml nắp vận	USA Scientific
Ống ly tâm cỡ 1.5ml nắp vận	USA Scientific
Ống gắn hạt có thể ly tâm 1.5ml	USA Scientific
Đầu pipette cỡ 0.1-10 µl	USA Scientific
Đầu pipette cỡ 200 µl	USA Scientific
Đầu pipette cỡ 1ml	Rainin
Đầu pipette LTS 200 µl	Rainin
Bình lọc 0.1 micron	Fisher
Hồ chứa reagent	
Đĩa 96 giếng MultiScreen* của Millipore*	Millipore

4. Các mẫu xét nghiệm

- Mẫu chứng dương
- Mẫu chứng âm
- Mẫu xét nghiệm DBS
- Các mẫu chứng kháng GST hoặc kháng HIS

5. Chuẩn bị giọt máu khô

Ngày 1

- Lấy ra các ống ly tâm 1,5 ml có nắp vặn có nhãn chứa các giọt máu khô và đặt 43 hoặc 45 ống trên mỗi giá đỡ. Số lượng ống thay đổi theo số lượng giếng chứng dương sẽ làm.

- Thêm 500 PVI bộ đệm PVA / PVP / Casein vào mỗi ống được đánh số để pha loãng 1: 100.

- Giấy thấm chứa máu khô cần chìm trong dung dịch.
- Đặt cả giá đỡ trên máy rung ở 4°C qua đêm

Ngày 2

- Dán nhãn ống 0,5 ml với ID tương ứng với ống pha loãng 1: 100.

- Với mỗi ống cho 300 µl PVA / PVP / Casein + E. coli. Nồng độ cuối cùng EC 3g/ ml.

- Chuyển 100 µl độ pha loãng 1: 100 vào ống chứa 300 µl PVA / PVP / Casein + E.coli để pha loãng 1: 400.

- Lưu trữ pha loãng 1: 400 ở 4°C.

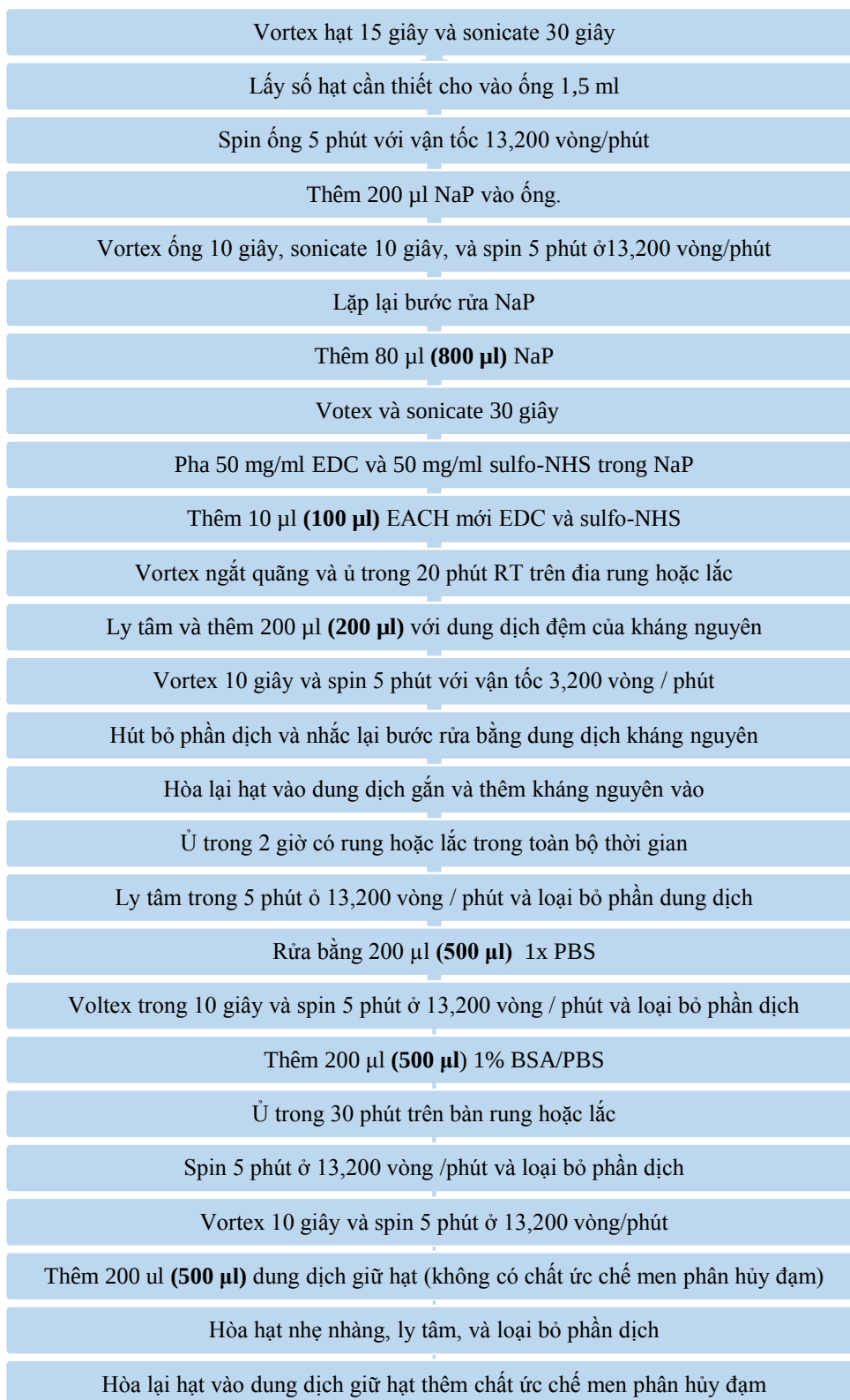
- Lưu trữ độ pha loãng 1: 100 còn lại ở 4°C.

○ Lưu trữ giọt máu khô

- Các vết máu khô (DBS) được bảo quản ở -20°C trong túi ziplock với các gói hút ẩm và chỉ báo độ ẩm.

6. Chuẩn bị mặt Luminex: Gắn kháng nguyên vào hạt

Vortex hạt 15 giây và sonicate 30 giây
Lấy số hạt cần thiết cho vào ống 1,5 ml
Spin ống 5 phút với vận tốc 13,200 vòng/phút
Thêm 200 μ l NaP vào ống.
Vortex ống 10 giây, sonicate 10 giây, và spin 5 phút ở 13,200 vòng/phút
Lặp lại bước rửa NaP
Thêm 80 μ l (800 μl) NaP
Vortex và sonicate 30 giây
Pha 50 mg/ml EDC và 50 mg/ml sulfo-NHS trong NaP
Thêm 10 μ l (100 μl) EACH mới EDC và sulfo-NHS
Vortex ngắn quãng và ủ trong 20 phút RT trên đĩa rung hoặc lắc
Ly tâm và thêm 200 μ l (200 μl) với dung dịch đệm của kháng nguyên
Vortex 10 giây và spin 5 phút với vận tốc 3,200 vòng / phút
Hút bỏ phần dịch và nhắc lại bước rửa bằng dung dịch kháng nguyên
Hòa lại hạt vào dung dịch gắn và thêm kháng nguyên vào
Ủ trong 2 giờ có rung hoặc lắc trong toàn bộ thời gian
Ly tâm trong 5 phút ở 13,200 vòng / phút và loại bỏ phần dung dịch
Rửa bằng 200 μ l (500 μl) 1x PBS
Vortex trong 10 giây và spin 5 phút ở 13,200 vòng / phút và loại bỏ phần dịch
Thêm 200 μ l (500 μl) 1% BSA/PBS
Ủ trong 30 phút trên bàn rung hoặc lắc
Spin 5 phút ở 13,200 vòng /phút và loại bỏ phần dịch
Vortex 10 giây và spin 5 phút ở 13,200 vòng/phút
Thêm 200 μ l (500 μl) dung dịch giữ hạt (không có chất ức chế men phân hủy đạm)
Hòa hạt nhẹ nhàng, ly tâm, và loại bỏ phần dịch
Hòa lại hạt vào dung dịch giữ hạt thêm chất ức chế men phân hủy đạm



7. Xét nghiệm MBA



Lưu ý:

- Mẫu chứng dương, mẫu chứng âm và kiểm soát tiêu cực và bộ đệm PVA / PVP trông pha loãng, cần có trong mỗi lần chạy Luminex. Nếu các giá trị FI-Bkgd chứng dương không nằm trong phạm vi dự kiến, thì xét nghiệm sẽ được lặp lại. Các chứng dương phải là huyết thanh đối chứng nuôi cấy dương tính hoặc huyết thanh đã được thử nghiệm trước đó bằng các xét nghiệm miễn dịch khác.

- Các chứng thể Anti-GST hoặc Anti-HIS nên được đưa vào khi xác nhận lần đầu của một kháng nguyên mới nếu nó được tái tổ hợp. Những điều khiển này rất hữu ích trong việc xác định việc gắn kháng nguyên vào hạt có hiệu quả hay không.

- Các hạt kết hợp GST được đưa vào để xác định các mẫu có thể phản ứng với thể GST thay vì với kháng nguyên.

- Các mẫu cần được phân tích lại nếu giá trị trùng lặp của chúng có % CV lớn hơn 15.

8. Đọc kết quả

- Luminex được trang bị hai tia laser.

+ Laser đầu tiên là laser diode đỏ phân loại các hạt (vùng) dựa trên màu sắc và từ đó xác định protein nào đang được đo.

+ Laser thứ hai là laser YAG màu xanh lá cây định lượng các tia fluorophore (R-Phycoerythrin, RPE) liên kết với bề mặt hạt và xác định lượng kháng thể liên kết với hạt.

- Các hạt đi qua hệ thống với tốc độ vài nghìn mỗi giây, được kích thích đầu tiên bởi tia laser đỏ và sau đó là tia laser màu xanh lá cây.

- Các kết quả thu được cho thấy nhận dạng protein và cường độ của tín hiệu, tương ứng. Cường độ của tín hiệu tỷ lệ thuận với nồng độ chất phân tích thu được trong mẫu.

- Cường độ huỳnh quang thường được định lượng bằng Đơn vị huỳnh quang tương đối hay RFU. Nồng độ của kháng thể được đo bằng Đơn vị quốc tế International Unit (IU) cho mỗi mililit hay IU/ml.

- Với mỗi kháng thể được phân tích, một bộ các mẫu huyết thanh theo tiêu chuẩn sinh học quốc tế của WHO với nồng độ kháng thể đã được xác định pha loãng dần sẽ được chạy trong cùng điều kiện xét nghiệm và trên cùng một máy MAGPIX như các mẫu sẽ được phân tích. Kết quả từ các mẫu chuẩn này giúp tạo ra đường cong hồi quy về sự tương đương giữa cường độ huỳnh quang và nồng độ kháng thể đo bằng IU/ml trong mỗi mẫu huyết thanh chuẩn, tạo ra một đường cong chuẩn. Đường cong này sẽ được sử dụng để đối chiếu và quy đổi cường độ huỳnh quang của mẫu cần phân tích thành đơn vị nồng độ kháng thể IU/mL

VIỆN VỆ SINH DỊCH TỄ TRUNG ƯƠNG
Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học
IRB -VN01057/ IORG 0008555

No: HDĐĐ - 02/2020

Hà Nội, ngày 10 tháng 4 năm 2020

GIẤY CHỨNG NHẬN
Chấp thuận của Hội đồng đạo đức cơ sở

Hồ sơ mới [x]

Hồ sơ chỉnh sửa[]

Hồ sơ gia hạn []

Đề cương sau đây đã được Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương xem xét và chấp thuận theo Quy tắc chung và các quy định của pháp luật hiện hành về đạo đức trong nghiên cứu y sinh học.

- Tên nghiên cứu: Đánh giá tồn lưu kháng thể kháng bạch hầu, uốn ván, sởi, rubella, tỷ lệ nhiễm HBsAg ở trẻ từ 5-7 tuổi và nữ tuổi sinh đẻ. Đánh giá đáp ứng miễn dịch với vắc xin Td ở trẻ 7 tuổi tại tỉnh Yên Bái
- Chủ nhiệm đề tài: PGS.TS. Dương Thị Hồng
- Đồng chủ nhiệm: TS. Đặng Thị Thanh Huyền
- Tổ chức chủ trì: Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương
- Đơn vị tài trợ: CDC Hoa Kỳ
- Địa điểm triển khai: Tỉnh Yên Bái, Bình Thuận
- Đối tượng: Trẻ em 5, 6, 7 tuổi và phụ nữ tuổi sinh đẻ từ 15-44 tuổi
- Cỡ mẫu: 1.800 mẫu
- Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 3/2020 đến tháng 4/2021
- Các tài liệu sau đây đã được chấp thuận để sử dụng trong nghiên cứu:

TT	Tên tài liệu	Phiên bản	Ngày
1.	Đề cương nghiên cứu	01	10/4/2020

Thời gian có giá trị của giấy chứng nhận từ ngày ký đến ngày 10 tháng 4 năm 2021.

CHỦ TỊCH HỘI ĐỒNG



GS. TS. Vũ Sinh Nam

XÁC NHẬN CỦA VIỆN



CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Hà Nội, ngày 24 tháng 10 năm 2023

GIẤY XÁC NHẬN

Kính gửi: Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương

Tôi là: Dương Thị Hồng Học hàm, học vị: phó giáo sư, tiến sĩ

Cơ quan công tác: Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương

Là chủ nhiệm/đồng chủ nhiệm Đề tài: “Đánh giá đáp ứng miễn dịch, thực trạng triển khai và phản ứng sau tiêm chủng vắc xin Td ở trẻ 7 tuổi tại tỉnh Yên Bái năm 2020”.

Đơn vị chủ trì: Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương

Thời gian nghiên cứu: 2020-2023

Thay mặt nhóm nghiên cứu thực hiện đề tài, tôi đồng ý cho Ths. Bs. Trần Thị Lan Anh sử dụng bộ số liệu của đề tài làm kết quả nghiên cứu của luận án tiến sĩ: “Thực trạng an toàn và đáp ứng kháng thể của chiến dịch tiêm nhắc vắc xin bạch hầu cho trẻ 7 tuổi tại một huyện miền núi phía Bắc Việt Nam năm 2020”, ngành: Y học Dự phòng, mã số: 9 72 01 63.

Trân trọng./.

Xác nhận của
Cơ quan chủ trì đề tài
PHÓ VIỆN TRƯỞNG

★ Dương Thị Hồng