

bệnh cho rằng suất ăn nấu chưa ngon, không hợp khẩu vị; 40,7% người bệnh cảm thấy không ngon miệng, do người mệt, đau hoặc cố ăn giữ sức khỏe không có cảm giác thèm ăn và 33,4% người bệnh có ý kiến thức ăn chưa đa dạng,... Kết quả này là cơ sở để Khoa Dinh dưỡng và bộ phận nhà bếp nghiên cứu, cải tiến và đầu tư nhiều hơn về đa dạng thực phẩm, cũng như chất lượng suất ăn để thu hút người bệnh, người nhà người bệnh và đội ngũ y, bác sĩ trong bệnh viện.

## V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ người bệnh được sàng lọc, đánh giá tư vấn dinh dưỡng trước phẫu thuật khá cao. Tuy nhiên tỷ lệ người bệnh được tư vấn dinh dưỡng sau phẫu thuật thấp hơn so với trước phẫu thuật. Đa phần người bệnh cảm thấy công tác tư vấn dinh dưỡng của NVYT bệnh viện dễ hiểu, thiết thực. Người bệnh chủ yếu sử dụng dịch vụ tại căng tin bệnh viện và tỉ lệ phản hồi tốt cao.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Lương Thị Nghĩa Vân (2022)**. Tình trạng dinh dưỡng, chế độ nuôi dưỡng người bệnh phẫu thuật hàm mặt tại Bệnh viện Răng Hàm Mặt Trung ương Hà Nội năm 2021-2022. *Y học Việt Nam*, 517(1), 248–252.

2. **Pressoir M., Desné S., Berchery D., et al. (2010)**. Prevalence, risk factors and clinical implications of malnutrition in French Comprehensive Cancer Centres. *Br J Cancer*, 102(6), 966–971.
3. **Bộ Y tế (2020)**. Thông tư số 18/2020/TT-BYT Quy định về hoạt động dinh dưỡng trong bệnh viện.
4. **Bộ Y tế (2016)**. Bộ tiêu chí chất lượng bệnh viện Việt Nam (phiên bản 2.0) theo Quyết định số 6858/QĐ-BYT.
5. **Nguyễn Văn Khang và Nguyễn Đỗ Huy (2013)**. Hiểu biết và quan điểm về dinh dưỡng của cán bộ y tế bệnh viện đa khoa tỉnh Hải Dương. *Tạp chí Y học thực hành*, 878(8), 17–20.
6. **Hội nghị Khoa học Dinh dưỡng - Tăng cường chất lượng nguồn nhân lực dinh dưỡng tại Việt Nam - Tin liên quan - Cổng thông tin Bộ Y tế.** <[https://moh.gov.vn/tin-lien-quan/-/asset\\_publisher/vjYyM7O9aWnX/content/hoi-nghi-khoa-hoc-dinh-duong-tang-cuong-chat-luong-nguon-nhan-luc-dinh-duong-tai-viet-nam?inheritRedirect=false](https://moh.gov.vn/tin-lien-quan/-/asset_publisher/vjYyM7O9aWnX/content/hoi-nghi-khoa-hoc-dinh-duong-tang-cuong-chat-luong-nguon-nhan-luc-dinh-duong-tai-viet-nam?inheritRedirect=false)>, accessed: 03/15/2023.
7. **Nguyễn Thị Hà Thu (2017)**. Thực trạng tư vấn dinh dưỡng, cung cấp suất ăn bệnh lý và mức độ hài lòng của bệnh nhân về việc sử dụng suất ăn bệnh lý tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. Khóa luận tốt nghiệp Cử nhân Dinh dưỡng, Đại học Y Hà Nội.
8. **Đỗ Thị Lan (2015)**. Đánh giá nhu cầu khám, tư vấn dinh dưỡng và cung cấp suất ăn điều trị cho bệnh nhân tại bệnh, Luận văn Cử nhân Y khoa, Đại học Y Hà Nội.

## SỰ KHÁC BIỆT ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH GIỮA CÁC VACCINE COVID-19 VÀ THỜI GIAN BÁN HỦY CỦA KHÁNG THỂ KHÁNG GAI SARS-COV-2

Lê Ngọc Hùng<sup>1,2</sup>, Nguyễn Hữu Tùng<sup>1,2</sup>, Cao Hùng Phú<sup>1</sup>, Nguyễn Văn Bắc<sup>1</sup>, Nguyễn Mạnh Hòa<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Nghiên cứu đáp ứng miễn dịch đối với vaccine SARS-CoV-2 trên người Việt Nam khỏe mạnh, sự giảm nồng độ và thời gian bán hủy kháng thể kháng gai theo thời gian. **Phương pháp:** Khảo sát trên 312 người bình thường nồng độ kháng thể kháng gai sau liều thứ hai vaccine SARS-CoV-2 của 6 phác đồ vaccine: AstraZeneca, Pfizer, Moderna, Verocell, kết hợp lại AstraZeneca-Pfizer và Moderna-Pfizer. **Kết quả:** Xếp hạng vaccine có mức kháng thể từ cao đến thấp là Pfizer>Moderna>AstraZeneca>Verocell. Verocell có nồng độ kháng thể thấp nhất, trung vị 26 U/mL. Kết hợp lại AstraZeneca-Pfizer tốt nhất. Có sự giảm nồng độ kháng thể theo thời gian, nồng độ

kháng thể nhóm AstraZeneca 91-120 ngày sau tiêm mũi thứ 2<sup>nd</sup> thấp hơn nồng độ tại 1-30 ngày ( $p<0.05$ ). Thời gian bán hủy ước tính của kháng thể kháng gai dao động từ 2.2 đến 2.5 tháng đối với AstraZeneca, AstraZeneca-Pfizer và Moderna, 3.2 tháng Pfizer, dài nhất là 6.4 tháng đối với Pfizer-Moderna, và ngắn nhất 1.9 tháng đối với Verocell. **Kết luận:** Có khác biệt về đáp ứng kháng thể giữa các vaccine COVID-19 thể hệ đầu. Thời gian bán hủy của kháng thể kháng gai đã được ghi nhận.

**Từ khóa:** vaccine COVID-19, thời gian bán hủy, kháng thể kháng gai SARS-CoV-2, kết hợp lại vaccine.

### SUMMARY

#### DIFFERENCE IN IMMUNE RESPONSE BETWEEN COVID-19 VACCINES AND ESTIMATED HALF-LIFE OF ANTI-SPIKE SARS-COV-2 ANTIBODIES

**Aims:** The purpose of study was to provide information on the immune response to the SARS-CoV-2 vaccine in healthy Vietnamese, the decrease of anti-spike antibody levels over time and the half-life.

<sup>1</sup>Bệnh viện Đa khoa Tâm Trí Sài Gòn

<sup>2</sup>Đại học Phan Chu Trinh

Chịu trách nhiệm chính: Lê Ngọc Hùng

Email: hung.le.d12@ttmhealthcare.com

Ngày nhận bài: 01.3.2023

Ngày phản biện khoa học: 21.4.2023

Ngày duyệt bài: 8.5.2023

**Methods:** Investigation on 312 healthy persons anti-spike antibody levels after the 2nd dose of SARS-CoV-2 vaccine of 6 vaccine regimens: AstraZeneca, Pfizer, Moderna, Verocell, AstraZeneca-Pfizer, and Moderna-Pfizer. **Results:** Rank vaccines from high to low antibody level as Pfizer>Moderna> AstraZeneca> Verocell. Verocell had the lowest antibody concentration, 26 U/mL (median). Hybrid combination AstraZeneca-Pfizer was the best. There was a decrease in antibody levels over time, in AstraZeneca vaccine anti-spike antibody in 91-120 days after the 2nd dose vaccine being lower than those in 1-30 days ( $p < 0.05$ ). The estimated half-lives of anti-spike antibodies varied from 2.2 to 2.5 months for AstraZeneca, AstraZeneca-Pfizer and Moderna, 3.2 months for Pfizer, and longest as 6.4 months for Pfizer-Moderna combination, and shortest 1.9 months for Verocell. **Conclusion:** There was a difference in anti-spike antibody responses between first-generation COVID-19 vaccines. The half-life of the anti-spike antibody of vaccine was documented.

**Keywords:** COVID-19 vaccines; half-life; Anti-SARS-CoV-2 Spike Antibody; hybrid combination of vaccines

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Virus Corona-2 hội chứng hô hấp cấp tính nặng (SARS-CoV-2) ghi nhận đầu tiên tháng 12 năm 2019 tại Trung quốc, gây bệnh Coronavirus 2019 (COVID-19), một hội chứng hô hấp nặng, cấp tính với nhiều biến thái phức tạp và trên 5 triệu người tử vong theo thông tin năm 2021.

Vào cuối năm 2020, các chương trình vaccine dựa trên dân số với vaccine mRNA thế hệ mới đã triển khai trên toàn thế giới và được cấp phép sử dụng khẩn cấp của Quản lý Thuốc và Thực phẩm của Mỹ. Khi việc sử dụng vaccine phát triển nhanh tạo yêu cầu đánh giá đáp ứng miễn dịch đối với vaccine.

Có 10 vaccine thế hệ đầu được cấp danh sách sử dụng khẩn cấp (EUL) bởi WHO là Nuvaxovid (Novavax), Covovax (Serum Institute of India), Spikevax (Moderna), Comirnaty (Pfizer/BioTech), AD 26.VOV2S (Jassen), Vaxzevria (Oxford/AstraZeneca), Covishield (Serum Institute of India), Covaxin (Bharat BioTech), Covilo (Sinopharm) và Coronavac (Sinovac). Có 3 vaccine thế hệ đầu được phê chuẩn bởi FDA bao gồm Comirnaty (Pfizer/BioTech), Spikevax (Moderna) và Janssen (Johnson & Johnson) [1].

Đại dịch COVID-19 tại Việt Nam là một phần của đại dịch xảy ra toàn cầu do virus SARS-CoV-2. Tiêm chủng đã bắt đầu ngày 8/3/2021 với tổng số 51,968,108 liều vaccine đã được thực hiện theo báo cáo ngày 8 tháng 10 năm 2021 [4].

Mục tiêu của nghiên cứu của chúng tôi là góp thông tin về đáp ứng miễn dịch đối với các

vaccine SARS-CoV-2 khác nhau trên người Việt Nam khỏe mạnh, và đánh giá thời gian bán hủy của kháng thể kháng gai của các vaccine.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Bệnh viện Tâm Trí Sài Gòn là bệnh viện tư nhân tại Quận 12, thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam, với các khoa lâm sàng như Ngoại tổng quát, Nội tổng quát, khoa Nhi, khoa Phụ Sản, khoa lọc thận, khoa khám bệnh ngoại chấn với tổng số 150 giường nội trú.

Bệnh viện nhận điều trị bệnh nhân COVID-19 trong giai đoạn đại dịch tại thành phố Hồ Chí Minh, từ tháng 6 đến tháng 10 năm 2021. Tần suất xét nghiệm test nhanh kháng nguyên SARS-CoV-2 dương tính rất cao trong tháng 6 đến tháng 8, khoảng 5.56% đến 16.28%, sau đó giảm xuống 1-2% vào đầu tháng 10.

**Mục tiêu nghiên cứu:** (1) khảo sát nồng độ của kháng thể kháng gai sau liều vaccine thứ hai trên người khỏe mạnh đối với các vaccine AstraZeneca, Pfizer, Moderna và Verocell và phối hợp các vaccine này với nhau, (2) thay đổi động học nồng độ kháng thể theo thời gian và ước tính thời gian bán hủy của kháng thể kháng gai theo từng phác đồ vaccine.

Có 6 loại phác đồ vaccine: AstraZeneca đơn thuần (2 liều vaccine AZ), Pfizer đơn thuần (2 liều vaccine PF), Moderna đơn thuần (2 liều vaccine Moderna), Verocell đơn thuần (2 liều vaccine Verocell), AstraZeneca – Pfizer phối hợp (liều 1<sup>st</sup> AZ và liều 2<sup>nd</sup> Pfizer), và Moderna-Pfizer phối hợp (liều 1<sup>st</sup> Moderna và liều 2<sup>nd</sup> Pfizer).

**Tiêu chuẩn chọn vào** là người khỏe mạnh không bị nhiễm COVID-19 đã nhận đủ 2 liều của các phác đồ đơn độc hay phối hợp vaccine, đồng ý tự nguyện tham gia vào nghiên cứu.

**Tiêu chuẩn loại trừ** bao gồm người có tiền sử nhiễm SARS-CoV-2, đang bị sốt với nhiệt độ cơ thể lớn hơn 37°C, xét nghiệm test nhanh kháng nguyên COVID-19 dương tính.

**Nghiên cứu đã được phê duyệt** bởi Hội đồng Đạo đức Nghiên cứu của bệnh viện ngày 12 tháng 9 năm 2021, với mã số tham khảo là 64B/2021/QĐ-TTSG. Một bảng khảo sát ngắn về tiền sử chủng ngừa và nhiễm bệnh COVID-19 được khảo sát ngay khi tham gia vào nghiên cứu.

Mẫu máu được lấy vào tube heparine và được ly tâm ngay khi đến phòng xét nghiệm ở nhiệt độ phòng, tốc độ 1200 x g, trong 10 phút để thu thập mẫu huyết tương. Nồng độ kháng thể kháng gai trong huyết tương được đo trong vòng 30 phút sau khi lấy mẫu trong cùng một ngày.

Kháng thể kháng gai SARS-CoV-2 trong

huyết tương được đo bằng phương pháp Elecsys anti-SARS-CoV-2 S trên máy Cobas e-411 (hãng Roche Diagnostics) để định lượng kháng thể đối với protein gai SARS-CoV-2 tại vùng gắn kết thụ thể trong tiểu đơn vị S1 (RBD-S1).

Độ tái lập của phương pháp được khảo sát với mẫu kiểm chứng từ nhà sản xuất được đo lặp lại 8 lần trong thời gian 14 ngày. Mẫu QC thấp (trung bình là 0.4 U/mL) đều có kết quả là 0.4 U/mL. Mẫu QC cao (trung bình 9.16 U/mL) có độ dao động là 3.71%, độ chệch 2.1%.

**Phân tích thống kê.** Dữ liệu được trình bày ở dạng số đếm (%) đối với các biến định tính, và trung bình  $\pm$  độ lệch chuẩn ( $\Delta$ LC), trung vị và min-max đối với các biến định lượng. Phép kiểm Chi-square hoặc Fisher's exact sử dụng cho kiểm tra phân tích khác biệt đối với biến định tính. Phép kiểm Mann-Whitney U test sử dụng cho so sánh trung bình giữa 2 nhóm và Kruskal-Wallis cho nhiều nhóm ( $n \geq 3$  nhóm) biến định lượng. Giả thuyết kiểm định dạng đuôi 2 bên và trị số p

$< 0.05$  cho sự khác biệt có ý nghĩa thống kê được áp dụng. Giá trị chuyển đổi log tự nhiên của nồng độ kháng thể kháng gai được áp dụng để khảo sát sự thay đổi tuyến tính theo các nhóm thời gian 1-30, 31-60, 61-90, 91-120 và trên 121 ngày tính từ ngày tiêm liều vaccine thứ 2. Thời gian bán hủy của kháng thể được tính toán theo phương trình tuyến tính trong phần mềm Excel.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Có 312 người tham gia vào nghiên cứu, phân chia thành 6 nhóm: AstraZeneca ( $n=182$ ), AstraZeneca-Pfizer ( $n=42$ ), Moderna ( $n=9$ ), Pfizer ( $n=16$ ), Moderna-Pfizer ( $n=25$ ) và Verocell ( $n=38$ ). Các đặc điểm cơ bản của người tham gia được trình bày trong Bảng 1. Tuổi của người tham gia là 36.5 (trung vị), thay đổi từ 14 đến 84 tuổi. Thời gian từ liều tiêm ngừa thứ 2<sup>nd</sup> cho đến ngày khảo sát là 63 ngày (trung vị) thay đổi từ 2 đến 176 ngày.

**Bảng 1. Đặc điểm đối tượng tham gia nghiên cứu phân phối theo 6 nhóm phác đồ vaccine**

	AstraZeneca	AstraZeneca-Pfizer	Moderna	Pfizer	Moderna-Pfizer	Verocell	Tổng cộng
N	182	42	9	16	25	38	312
<b>Phái tính</b>							
Phái nam	119	25	7	11	9	20	191
Phái nữ	63	17	2	5	16	18	121
<b>Tuổi (năm)*</b>							
$\leq 20$ (n,%)	9	1	0	5	0	2	17
21-40 (n,%)	116	20	5	5	8	27	181
41-60 (n,%)	48	13	1	3	8	9	82
61-80 (n,%)	9	8	2	2	9	0	30
$\geq 81$ (n,%)	0	0	1	1	0	0	2
TB $\pm \Delta$ LC	36.15 $\pm$ 11.4	42.3 $\pm$ 14.5	47.3 $\pm$ 29	37.7 $\pm$ 21.6	52.1 $\pm$ 16.0	32.2 $\pm$ 10.8	38.2 $\pm$ 14.1
Trung vị	35	40	40	36	53	29	36.5
Tối thiểu-tối đa	19 - 79	20 - 72	22 - 84	14 - 84	21 - 77	18 - 59	14 - 84
<b>Thời gian từ liều vaccine thứ 1<sup>st</sup> cho đến ngày nghiên cứu (ngày)*</b>							
TB $\pm \Delta$ LC	121 $\pm$ 30	110 $\pm$ 23	136 $\pm$ 33	97 $\pm$ 50	125 $\pm$ 17	88 $\pm$ 25	115 $\pm$ 31
Trung vị	116	111	143	97	127	90	113
Tối thiểu-tối đa	57 - 240	48 - 148	89 - 204	26 - 183	74 - 149	45 - 182	26 - 240
<b>Thời gian từ liều vaccine thứ 2<sup>nd</sup> cho đến ngày nghiên cứu (ngày)*</b>							
TB $\pm \Delta$ LC	65 $\pm$ 29	58 $\pm$ 23	110 $\pm$ 34	59 $\pm$ 40	86 $\pm$ 17	55 $\pm$ 28	65 $\pm$ 30
Trung vị	62	64	113	56	85	59	63
Tối thiểu-tối đa	9 - 170	11 - 100	57 - 176	2 - 129	41 - 110	3 - 152	2 - 176
$\leq 30$	14	6	0	5	0	8	33
31-60	72	14	1	3	1	14	105
61-90	62	18	1	4	12	14	111
91-120	27	4	3	3	12	1	50
$\geq 121$	7	0	4	1	0	1	13

\* Khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 6 nhóm (Kiểm định Kruskal-Vallis)

Bảng 2 trình bày nồng độ kháng thể SARS-CoV-2 giữa các nhóm vaccine. Verocell có nồng

độ kháng thể thấp nhất so với các nhóm khác. Pfizer đơn độc tương đương Moderna đơn độc (p

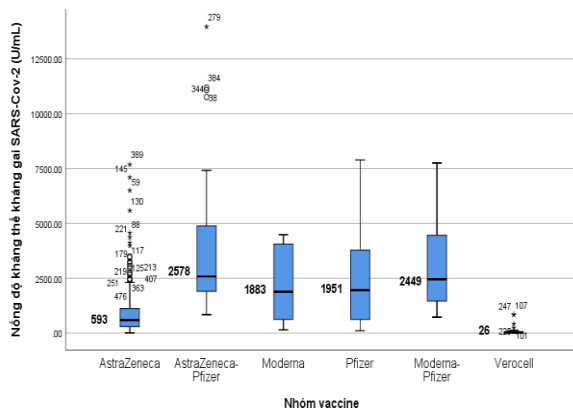
= 0.91). Nồng độ kháng thể của kết hợp lai AstraZeneca-Pfizer cao hơn so với AstraZeneca đơn độc (p = 0.000), và Pfizer đơn độc (p = 0.037), nhưng không khác biệt so sánh với Moderna đơn độc (p = 0.093) và nhóm lai Moderna-pfizer (p = 0.45). Moderna đơn độc

tương đương với Pfizer đơn độc và các kết hợp lai AstraZeneca-Pfizer, Moderna-Pfizer. Pfizer đơn độc kém hiệu quả hơn nhóm lai AstraZeneca-Pfizer (p = 0.037). Hình 1 trình bày nồng độ kháng thể SARS-CoV-2 sau tiêm liều vaccine thứ 2 giữa các phác đồ vaccine.

**Bảng 2. Nồng độ kháng thể kháng gai anti-SARS-CoV2 (U/mL) giữa các nhóm vaccine**

	AstraZeneca	AstraZeneca-Pfizer	Moderna	Pfizer	Moderna-Pfizer	Verocell
N	182	42	9	16	25	38
TB ±ĐLC	1073±1344	3880±3092	2134±1759	2444 ± 2291	3082±2018	89±195
Trung vị	593	2578	1883	1951	2449	26
25 <sup>th</sup> – 75 <sup>th</sup>	289 - 1193	1879 - 4909	441 - 4101	523 - 3800	1430 - 4687	9.7 – 66.3
Tối thiểu-tối đa	8 - 7682	839-13961	144 – 4480	103 – 7888	724 – 7750	3.4 – 849
Giá trị p của so sánh cặp AZ với các nhóm vaccine khác		0.000*	0.075	0.01*	0.000*	0.000*
Giá trị p của so sánh cặp AZ-P với các nhóm vaccine khác	0.000*		0.093	0.037*	0.45	0.000*
Giá trị p của so sánh cặp Moderna với các nhóm vaccine khác	0.069	0.093		0.91	0.19	0.000*
Giá trị p của so sánh cặp Pfizer với các nhóm vaccine khác	0.009*	0.037*	0.91		0.21	0.000*
Giá trị p của so sánh cặp Moderna-Pfizer với các nhóm vaccine khác	0.000*	0.45	0.19	0.21		0.000*
Giá trị p của so sánh cặp Verocell với các nhóm vaccine khác	0.000*	0.000*	0.000*	0.000*	0.000*	

\* Khác biệt có ý nghĩa thống kê Mann-Whitney U test



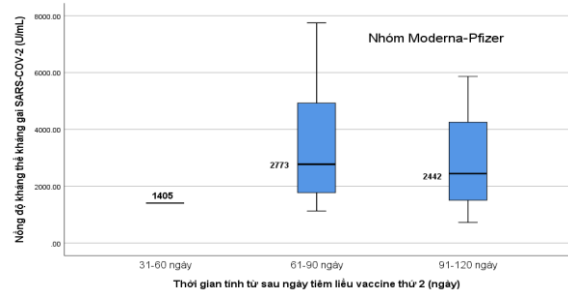
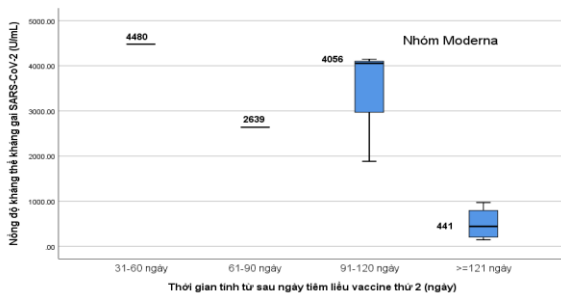
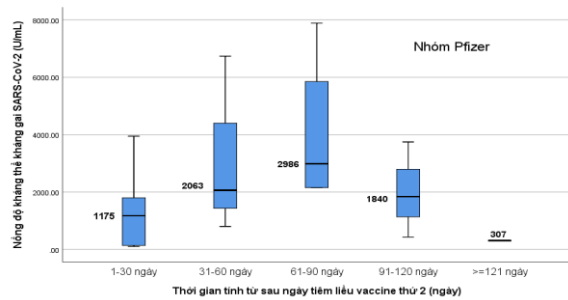
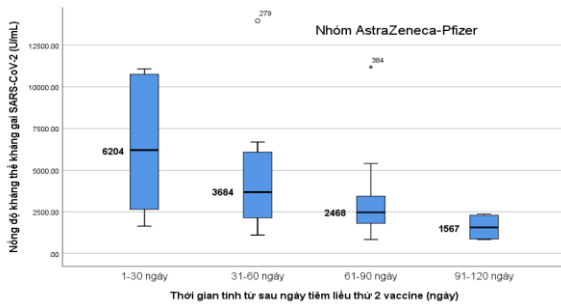
**Hình 1: So sánh nồng độ kháng thể kháng gai SARS-CoV-2 giữa 6 phác đồ: AstraZeneca (n=182), AstraZeneca-Pfizer (n=42); Moderna (n=9), Pfizer (n=16), Moderna-Pfizer (n=25), và Verocell (n=38). Số liệu trình bày dưới dạng trung vị (25<sup>th</sup> – 75<sup>th</sup>)**

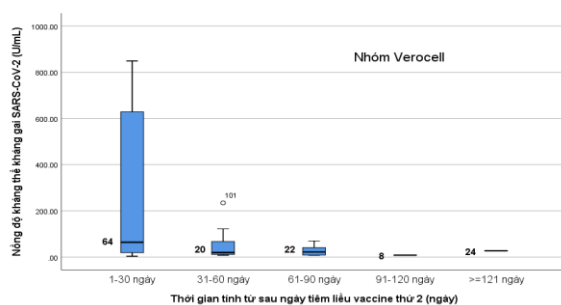
Bảng 3 trình bày thay đổi động học nồng độ kháng thể SARS-CoV-2 giữa các phác đồ vaccine, xếp theo thời gian tính từ ngày vaccine thứ 2 đến ngày khảo sát, 5 nhóm: <= 30, 31-60, 61-90, 91-120 và >= 121 ngày. Có khác biệt quan trọng nồng độ kháng thể giữa 5 nhóm thời gian trong AstraZeneca đơn độc (p = 0.007) và nhóm lai AstraZeneca-Pfizer (p = 0.036). Phân tích dưới nhóm để tìm nguồn gốc khác biệt, ghi nhận nồng độ kháng thể 30 ngày cao hơn so với nồng độ kháng thể 91-120 ngày trong AstraZeneca đơn độc (p = 0.017) và tương tự ghi nhận trong Astra-Zeneca phối hợp lai (p = 0.03). Thời gian bán hủy ước tính của kháng thể kháng gai SARS-CoV-2 thay đổi từ 2.3 đến 3.2 tháng trong các nhóm vaccine, ngắn nhất 1.9 tháng của Verocell và dài nhất 6.4 tháng của Moderna-Pfizer. Hình 2 trình bày thay đổi động học của kháng thể kháng gai SARS-CoV-2 theo thời gian sau tiêm liều vaccine thứ 2 của các phác đồ vaccine.

**Bảng 3. Nồng độ kháng thể kháng gai SARS-CoV2 (U/mL) phân bố theo thời gian từ ngày tiêm liều vaccine thứ 2**

Thời gian tính từ ngày tiêm liều vaccine thứ 2 (ngày)	AstraZeneca N = 182	AstraZeneca-Pfizer N = 42	Moderna N = 9	Pfizer N = 16	Moderna-Pfizer N = 25	Verocell N = 38
<= 30						
N	14	6	0	5	0	8
Trung vị	1590	6204	NA	1175	NA	63.8
25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup>	373 - 2234	2398 - 10838	NA	120 - 2874		13.4-732.6
31 – 60						
N	72	14	1	3	1	14
Trung vị	804	3684	4480	2063	1405	19.5
25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup>	378 - 1344	2126 - 6312		801	NA	11.1 – 68.9
61 – 90						
N	62	18	1	4	12	14
Trung vị	511	2468	2639	2986	2773	21.7
25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup>	326 - 898	1772 - 3683	NA	2152 – 6870	1613 – 5160	8.2 – 43.1
91 – 120						
N	27	4	3	3	12	1
Trung vị	339	1569	4056	1840	2443	8.0
25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup>	154 - 696	859 - 2334	1883-4142	431	1402 – 4583	
>=121						
N	7	0	4	1	0	1
Trung vị	453	NA	441	307	NA	26.9
25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup>	284 – 678	NA	174 - 883	NA	NA	
Giá trị p #	0.007*	0.036*	0.08	0.219	0.452	0.385
Thời gian bán hủy ước tính của kháng thể kháng gai (tháng)	2.2	2.47	2.28	3.2	6.4	1.89

\* Khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 5 nhóm thời gian (Kiểm định Kruskal-Vallis)



**Hình 2E**

**Hình 2: Thay đổi động học của kháng thể SARS-CoV-2 theo thời gian tính từ sau tiêm liều vaccine thứ 2 trong 6 nhóm vaccine, số liệu trình bày dưới dạng trung vị (25<sup>th</sup>–75<sup>th</sup>):**

Hình 2A: nhóm AstraZeneca (n=182); Hình 2B: nhóm lai AstraZeneca-Pfizer (n=42); Hình 2C: nhóm Moderna (n= 9); Hình 2D: nhóm Pfizer (n= 16); Hình 2E: nhóm lai Moderna – Pfizer (n= 25); Hình 2F: nhóm Verocell (n= 38).

#### IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu này là một trong vài nghiên cứu so sánh nồng độ kháng thể kháng gai SARS-CoV-2 giữa các vaccine phòng ngừa bệnh COVID-19 trên đối tượng người khỏe mạnh.

Điểm phát hiện đầu tiên là sự khác biệt nồng độ kháng thể giữa các phác đồ vaccine. Verocell có nồng độ kháng thể thấp nhất. Nồng độ kháng thể của AstraZeneca tương đương Moderna nhưng thấp hơn so với Pfizer ( $p = 0.01$ ) có thể do số trường hợp Moderna (n=9) ít hơn so với Pfizer (n=16). Đáp ứng nồng độ kháng thể kháng gai xếp từ cao đến thấp là Pfizer > Moderna > AstraZeneca > Verocell.

Kết quả nghiên cứu tương tự báo cáo của Naranjargal J. et al, 2021 trong nghiên cứu trên 196 người Mongolia (47, 50, 45 và 54 người với vaccine Pfizer/BioNTech, AstraZeneca, Sputnik V, và Sinopharm, theo thứ tự). Đáp ứng kháng thể kháng gai ghi nhận từ cao đến thấp là Pfizer/BioNTech > AstraZeneca > Sputnik V > Sinopharm [2]. Sinopharm (Wuhan) là vaccine Verocell bị bất hoạt. Không có sự khác biệt giữa 2 vaccine, Pfizer và Moderna, về đáp ứng miễn dịch kháng gai [5].

Phát hiện thứ hai là sự đồng vận kết hợp lai vaccine. Kết hợp lai AstraZeneca và Pfizer có nồng độ kháng thể cao hơn AZ đơn độc, và Pfizer đơn độc. Kết hợp lai Moderna-Pfizer có giá trị kháng thể tương tự kết hợp lai AZ-Pfizer ( $p = 0.45$ ) và không khác biệt so sánh với Moderna đơn độc hoặc Pfizer đơn độc ( $p = 0.19$  và  $p = 0.21$ , theo thứ tự). Kết hợp lai AstraZeneca-

Pfizer là kết hợp lai có hiệu quả cao nhất trong các kết hợp vaccine.

Một nghiên cứu phase II Com-COV-2 đánh giá hiệu quả của liều lai vaccine AstraZeneca, Pfizer, Moderna hoặc Novavax sau khi liều tiêm đầu tiên là AstraZeneca hoặc Pfizer trên 1072 người tại United Kingdom. Kết quả nghiên cứu cho thấy vaccine Moderna sau liều khởi đầu AstraZeneca hoặc Pfizer tạo ra kháng thể gắn kết và trung hòa cao hơn nhiều so với ghi nhận với cùng 2 liều đơn độc của AstraZeneca hoặc Pfizer [6].

Các kết quả ban đầu của nghiên cứu trên 600 người tại Tây Ban nha, thông tin on-line ngày 18-May 2021, cho thấy lợi ích của kết hợp lai Oxford–AstraZeneca hoặc Pfizer–BioNTech COVID-19 tạo đáp ứng miễn dịch cao hơn so với 2 liều vaccine AstraZeneca đơn độc [7]. Nghiên cứu của Đại học Oxford phát hiện sự phối hợp vaccine đầu tiên Pfizer hoặc AstraZeneca với vaccine thứ hai Moderna tạo ra nồng độ kháng thể cao hơn [8].

Hiện nay có nhiều nghiên cứu trên các phác đồ trộn và phù hợp vaccine thể hệ đầu COVID-19, các kết quả ban đầu cho thấy sự kết hợp 2 loại vaccine khác nhau tạo ra đáp ứng miễn dịch cao hơn so với 2 liều của vaccine đơn độc.

Phát hiện thứ ba trong nghiên cứu là sự giảm dần nồng độ kháng thể theo thời gian sau tiêm liều vaccine thứ hai. Trong AstraZeneca đơn độc, nồng độ kháng thể (trung vị) 1590 U/ml ( $\leq 30$  ngày sau liều vaccine 2) khác biệt với các nồng độ 804, 511, 339 và 453 U/mL theo thứ tự các khoảng thời gian 31-60, 61-90, 91-120 và > 121 ngày, với  $p = 0.007$ . Phân tích dưới nhóm ghi nhận nồng độ kháng thể 91-120 ngày thấp hơn có ý nghĩa thống kê so sánh với nồng độ 30 ngày ( $p = 0.017$ ). Sự giảm dần nồng độ kháng thể tương tự ghi nhận trong phác đồ lai AstraZeneca-Pfizer. Các phát hiện này đến khảo sát thời gian bán hủy ước tính của kháng thể phác đồ vaccine.

Áp dụng phương thức động học dân số để tính toán thời gian bán hủy của kháng thể kháng gai SARS-CoV-2. Đây là phát hiện thứ 4 trong nghiên cứu của chúng tôi. Thời gian bán hủy thay đổi từ 2.2 đến 2.5 tháng đối với AstraZeneca đơn độc, AstraZeneca-Pfizer và Moderna đơn độc, thời gian dài hơn Pfizer đơn độc (3.2 tháng), dài nhất Pfizer-Moderna kết hợp lai (6.4 tháng) và ngắn nhất là 1.9 tháng Verocell đơn độc.

Với thời gian bán hủy ước tính của kháng thể kháng gai SARS-CoV-2, có thể ước tính được khoảng thời gian bảo vệ hiệu quả của vaccine

đối với từng cá thể mỗi người nếu đo được nồng độ kháng thể của người đó và nếu biết được ngưỡng nồng độ kháng thể bảo vệ cần có được. Vấn đề này càng có giá trị khi ước tính thời gian cần thiết để tái tiêm ngừa vaccine trong cộng đồng để bảo đảm nồng độ kháng thể không bị giảm thấp hơn ngưỡng nồng độ bảo vệ.

Sarah EW và cs, 2021 ghi nhận sự giảm dần nồng độ kháng thể theo thời gian của vaccine mRNA, Pfizer và Moderna [5]. Nồng độ kháng thể trong tuần lễ thứ 2 sau tiêm liều vaccine thứ 2 (trung vị, 4320 U/mL) so với "45 ngày" (2419 U/mL) ( $p < 0.001$ ) và "75 ngày" (1514 U/mL) ( $p < 0.001$ ). Với các dữ liệu này, thời gian bán hủy ước tính của mRNA vaccine trong nghiên cứu Sarah EW là 2.3 tháng, tương đương thời gian bán hủy trong nghiên cứu chúng tôi. Thời gian bán hủy của kháng thể kháng gai SARS-CoV-2 gấp đôi thời gian bán hủy của kháng thể kháng nucleocapsid trên người khỏe mạnh [3].

## V. KẾT LUẬN

Có khác biệt về đáp ứng kháng thể giữa các vaccine COVID-19 thế hệ đầu. Thời gian bán hủy của kháng thể kháng gai đã được ghi nhận.

Kết luận trên nêu ra các gợi ý (1) tính quan trọng của sàng lọc nồng độ kháng thể sau tiêm liều vaccine thứ 2 trên từng cá nhân, (2) sự áp dụng thời gian bán hủy của kháng thể kháng gai để ước tính thời gian bảo vệ hiệu quả của kháng thể kháng gai trên từng cá nhân, và (3) hỗ trợ ước tính thời gian tái tiêm chủng trong cộng đồng để đạt hiệu quả nồng độ kháng thể bảo vệ hiệu quả.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **USC Student Health.** List of Accepted vaccines/boosters, 2021. <https://studenthealth.usc.edu/list-of-accepted-vaccines>.
2. **Naranjargal J. Dashdorj, Oliver F. Wirz, Katharina Roltgen, Emily Haraguchi, et al.** Direct comparison of antibody responses to four SARS-CoV-2 vaccines in Mongolia. *Cell Host & Microbe* 29, 1738–1743, December 8, 2021.
3. **Jan Van Elslande, Lien Gruwier, Lode Godderis, Pieter Vermeersch.** Estimated Half-Life of SARS-CoV-2 Anti-Spike Antibodies More Than Double the Half-Life of Anti-nucleocapsid Antibodies in Healthcare Workers. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 73, Issue 12, 15 December 2021, Pages 2366–2368, <https://doi.org/10.1093/cid/ciab219>.
4. **Wikipedia.** COVID-19 pandemic in Viet Nam. [https://en.wikipedia.org/wiki/COVID-19\\_pandemic\\_in\\_Vietnam](https://en.wikipedia.org/wiki/COVID-19_pandemic_in_Vietnam)
5. **Sarah E. Wheeler, Galina V. Shurin, Mary Yost, Adam Anderson, Lisa Pinto, Alan Wells, Michael R. Shurina.** Differential Antibody Response to mRNA COVID-19 Vaccines in Healthy Subjects. *Microbiol Spectr* 9:e00341-21. <https://doi.org/10.1128/Spectrum.00341-21>.
6. **Stuart ASV, Shaw RH, Liu X, et al.** Immunogenicity, safety, and reactogenicity of heterologous COVID-19 primary vaccination incorporating mRNA, viral-vector, and protein-adjuvant vaccines in the UK (Com-COV2): a single-blind, randomised, phase 2, non-inferiority trial. *Lancet* 2021 (published online 6 Dec 2021)..
7. **Ewen Callaway.** Mix-and-match COVID vaccines trigger potent immune response. <https://www.nature.com/articles/d41586-021-01359-3>.
8. **Reuters.** Mixing Pfizer, AstraZeneca COVID-19 shots with Moderna gives better immune response-UK study. <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/mixing-pfizer-astraz-covid-19-shots-with-moderna-gives-better-immune-response-uk-2021-12-06/>.

## ĐỘC TÍNH CỦA XI MĂNG TRÁM BÍT ỐNG TỦY CALCIUM SILICATE LÊN TẾ BÀO GỐC DÂY CHẰNG NHA CHU NGƯỜI

Lâm Thị Quỳnh Mai<sup>1</sup>, Trần Phạm Thuỳ Nhung<sup>2</sup>, Trần Xuân Vĩnh<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Nghiên cứu đánh giá độc tính của xi măng trám bít ống tủy calcium silicate BioRoot™ RCS (Septodont, Saint- Maur-des-Fosses, Pháp) và xi măng trám bít ống tủy calcium silicate CeraSeal (Meta-

Biomed, Hàn Quốc). **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Tế bào gốc dây chằng nha chu người được tiếp xúc trực tiếp với dịch chiết ở các nồng độ pha loãng khác nhau của mỗi loại xi măng. Xác định phần trăm tế bào sống (%) bằng thử nghiệm MTT. **Kết quả:** Nồng độ an toàn (phần trăm tế bào sống >70%) của xi măng BioRoot™ RCS là từ nồng độ 50% trở đi, xi măng CeraSeal an toàn ở mọi nồng độ. **Kết luận:** Xi măng trám bít ống tủy BioRoot™ RCS và CeraSeal là hai vật liệu tương hợp sinh học với tế bào gốc dây chằng nha chu người.

**Từ khóa:** Độc tính, xi măng trám bít ống tủy nền calcium silicate, BioRoot™ RCS, CeraSeal, tế bào gốc dây chằng nha chu người

<sup>1</sup>Đại học Y Dược TP.HCM

<sup>2</sup>Bệnh viện Răng hàm mặt Trung ương TP.HCM

Chịu trách nhiệm chính: Trần Xuân Vĩnh

Email: vinhdentist@yahoo.com

Ngày nhận bài: 2.3.2023

Ngày phản biện khoa học: 19.4.2023

Ngày duyệt bài: 5.5.2023