

V. KẾT LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 93,2% đối tượng có kiến thức đúng về phòng, chống SXHD. Có mối liên quan giữa độ tuổi; trình độ học vấn; đơn vị công tác; thời gian công tác và được tập huấn về SXH với kiến thức phòng chống SXH ($p < 0,05$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **S. Bhatt et al.**, "The global distribution and burden of dengue," (in eng), *Nature*, vol. 496, no. 7446, pp. 504-7, Apr 25 2013, doi: 10.1038/nature12060.
2. **W. H. Organization.** "Dengue and severe dengue." <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue> (accessed 19/06, 2023).
3. **N. V. Kình**, Bệnh sốt xuất huyết dengue (Bệnh Học Truyền Nhiễm). (in Vi), 2019.
4. **N. T. T. Thủy**, "Tình hình dịch bệnh sốt xuất huyết Dengue tại Hà Nội, 2000-2015," (in vi), *Tạp chí Y học Dự phòng*, vol. 10, no. 183, pp. 83-88, 2016.
5. **N. H. V. Đức and T. Q. Cảnh**, "Thực trạng kiến thức, thực hành và một số yếu tố liên quan đến phòng chống bệnh sốt xuất huyết của người dân phường Trần Hưng Đạo, Hải Dương," (in vi), *Tạp chí khoa học kiểm định vắc xin và sinh phẩm y tế*, vol. 2, no. 1, pp. 98-105, 04/22 2022, doi: 10.56086/jcvb.v2i1.28.
6. **V. T. Thơm, T. T. Lộc, N. T. Thắm, N. Q. Hùng, C. M. Đức, and H. T. H. Lê**, "Thực trạng kiến thức, thực hành phòng chống bệnh sốt xuất huyết dengue của người dân phường Đăng Giang, Ngô Quyền, Hải Phòng năm 2019," (in vi), *Tạp chí Y học Dự phòng*, vol. 31, no. 1, pp. 181-188, 2021.
7. **T. Q. Vo and P. P. TT**, "Revisiting dengue-related knowledge, attitudes and practices: A cross-sectional study in Ho Chi Minh City, Vietnam, 2018," (in eng), *JPM. The Journal of the Pakistan Medical Association*, vol. 69, no. 6, pp. S108-S117, 2019.
8. **D. Fernandez-Guzman, B. Caira-Chuquineyra, P. M. Calderon-Ramirez, S. Cisneros-Alcca, and R. M. Benito-Vargas**, "Sociodemographic factors associated to knowledge and attitudes towards dengue prevention among the Peruvian population: findings from a national survey," (in eng), *BMJ Open*, vol. 13, no. 3, p. e071236, Mar 21 2023, doi: 10.1136/bmjopen-2022-071236.

ẢNH HƯỞNG CỦA ĐA HÌNH GEN CYP3A5 ĐẾN DƯỢC ĐỘNG HỌC TACROLIMUS Ở BỆNH NHÂN NĂM ĐẦU TIÊN SAU GHÉP THẬN TẠI BỆNH VIỆN QUÂN Y 103

Vũ Quang Hợp^{1,3}, Phạm Văn Trân¹,
Hoàng Xuân Sửu², Ngô Thu Hằng³

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá ảnh hưởng của đa hình gen CYP3A5 lên dược động học của tacrolimus năm đầu tiên sau ghép thận. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu kết hợp tiến cứu theo dõi dọc, khảo sát 95 bệnh nhân ghép thận tại Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 3/2020 đến tháng 3/2023, thu thập thông tin liều sử dụng tacrolimus, xét nghiệm đa hình gen CYP3A5, định lượng nồng độ đáy tacrolimus. **Kết quả:** Bệnh nhân mang kiểu gen CYP3A5*1/*1 và CYP3A5*1/*3 dùng liều tacrolimus trung bình cao hơn bệnh nhân mang kiểu gen CYP3A5*3/*3. Nồng độ đáy tacrolimus trung bình của bệnh nhân ghép thận có kiểu gen CYP3A5*1/*1 và CYP3A5*1/*3 thấp hơn bệnh nhân có kiểu gen CYP3A5*3/*3. Tỷ lệ nồng độ/liều (C/D) tacrolimus trung bình của bệnh nhân có kiểu gen CYP3A5*1/*1, CYP3A5*1/*3 thấp hơn

CYP3A5*3/*3. **Kết luận:** Tính đa hình gen CYP3A5 ảnh hưởng mạnh đến liều tacrolimus. Những bệnh nhân biểu hiện CYP3A5 cần liều tacrolimus trung bình cao hơn bệnh nhân không biểu hiện (CYP3A5*3/*3), trong khi nồng độ và tỷ lệ nồng độ trên liều (C/D) tacrolimus trung bình thấp hơn ở năm đầu tiên sau ghép thận. **Từ khóa:** Đa hình gen CYP3A5, ghép thận, tacrolimus.

SUMMARY

INFLUENCE OF CYP3A5 GENE POLYMORPHISM ON TACROLIMUS PHARMACOKINETICS IN PATIENTS IN THE FIRST YEAR AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION AT 103 MILITARY HOSPITAL

Objective: To evaluate the impact of CYP3A5 gene polymorphisms on the pharmacokinetics of tacrolimus in the first year after kidney transplantation. **Subjects and methods:** Retrospective study combined with prospective longitudinal follow-up, surveying 95 kidney transplant patients at Military Hospital 103 from March 2020 to March 2023, collecting information on tacrolimus dosage, CYP3A5 gene polymorphism test, tacrolimus trough concentration quantification. **Result:** Patients with the CYP3A5*1/*1 and CYP3A5*1/*3 genotypes received a higher mean dose of tacrolimus than patients with the CYP3A5*3/*3 genotype. Mean

¹Bệnh viện Quân Y 103 - Học viện Quân y

²Viện nghiên cứu Y dược học Quân sự- Học viện Quân y

³Học viện Quân y

Chịu trách nhiệm chính: Vũ Quang Hợp

Email: vuquanghop1979@gmail.com

Ngày nhận bài: 22.4.2024

Ngày phản biện khoa học: 13.6.2024

Ngày duyệt bài: 5.7.2024

tacrolimus trough concentrations in renal transplant patients with CYP3A5*1/*1 and CYP3A5*1/*3 genotypes were lower than in patients with the CYP3A5*3/*3 genotype. The mean tacrolimus concentration/dose (C/D) ratio for patients with CYP3A5*1/*1, CYP3A5*1/*3 genotypes was lower than CYP3A5*3/*3. **Conclusion:** CYP3A5 gene polymorphisms strongly influence tacrolimus dose. Patients expressing CYP3A5 required a higher median tacrolimus dose than nonexpressing patients (CYP3A5*3/*3), while median tacrolimus concentrations and concentration-to-dose (C/D) ratios were lower in five patients. first after kidney transplant. **Keywords:** CYP3A5 genetic polymorphisms, Kidney transplant, tacrolimus.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thuốc ức chế calcineurin Tacrolimus là thuốc ức chế miễn dịch được sử dụng phổ biến nhất hiện nay tại các trung tâm ghép thận. Mặc dù được sử dụng thường xuyên nhưng điều quan trọng là phải đạt được nồng độ đáy (C₀) tối ưu sớm và duy trì ổn định. Thuốc có dài điều trị hẹp và có sự khác biệt lớn về dược động học giữa các cá thể liều điều trị thấp sẽ làm tăng nguy cơ đào thải thận ghép, trong khi liều cao quá mức sẽ gây độc cho thận [1].

Isoenzym Cytochrome P450 (CYP) 3A5 được xác định là enzym chính chịu trách nhiệm chuyển hóa Tacrolimus. Tính đa hình gen CYP3A5 (rs776746; 6986A>G) dẫn đến sự thay đổi hoạt động trao đổi chất của protein CYP3A5 mà cuối cùng ảnh hưởng đến nồng độ Tacrolimus. Alen tham chiếu CYP3A5-A (còn được gọi là *1) mã hóa protein CYP3A5 chức năng. Các cá nhân mang kiểu gen CYP3A5 đồng hợp tử AA (*1/*1) hoặc dị hợp tử AG (*1/*3) biểu hiện chuyển hóa nhanh Tacrolimus. Cả hai kiểu gen AA và AG được gọi là là những người biểu hiện gen CYP3A5. Kiểu gen GG (*3/*3) đồng hợp tử có protein CYP3A5 cho thấy chuyển hóa Tacrolimus kém, do đó còn được gọi là không biểu hiện gen CYP3A5. Các nghiên cứu trước đây cho thấy chủng tộc đóng vai trò trong tác động tới các biến thể di truyền, trong khi đó dược động học của Tacrolimus có thể thay đổi tùy theo sự hiện diện của các đa hình gen CYP3A5 [2].

Turolo và cộng sự. (2010) đã thực hiện một nghiên cứu ở thanh thiếu niên được ghép thận và phát hiện ra rằng những người mang alen CYP3A5*1 (biểu hiện CYP3A5) cần liều Tacrolimus cao hơn 1,5 lần so với người không biểu hiện CYP3A5 [3].

Liều khởi đầu của tacrolimus chủ yếu dựa theo khuyến cáo của các trung tâm ghép tạng lớn trên thế giới từ 0,1 mg/kg/ngày đến 0,15 mg/kg/ngày [4].

Vì vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm khảo sát tần suất đa hình gen CYP3A5, đánh giá ảnh hưởng của tính đa hình gen CYP3A5 đối với dược động học Tacrolimus bằng cách đánh giá các yếu tố liều lượng, nồng độ đáy tacrolimus (C₀) và tỷ lệ nồng độ trên liều (C₀/D) nhằm theo dõi và duy trì liều lượng thuốc Tacrolimus tối ưu cho bệnh nhân năm đầu sau ghép thận tại Bệnh viện Quân y 103.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: Nghiên cứu được thực hiện trên 95 bệnh nhân ghép thận từ người cho sống tại Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 3/2020 đến 3/2023.

Tiêu chuẩn chọn: Cả nam và nữ giới được ghép thận tại Bệnh viện Quân y 103, hồ sơ bệnh án được ghi chép đầy đủ. Có tình trạng toàn thân tốt, bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu. Tiêu chuẩn loại trừ: mắc các bệnh lý ác tính, cấp tính, mạn tính nặng đe dọa tính mạng, không được theo dõi đầy đủ, không hợp tác nghiên cứu.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu kết hợp tiến cứu theo dõi dọc.

- Chỉ tiêu nghiên cứu: Tuổi, giới, mẫu máu thu thập được bằng kit tách chiết DNA từ máu toàn phần Gene All Exgene Blood SV Mini (Gene All, Hàn Quốc) theo hướng dẫn của nhà sản xuất, sau đó xác định đa hình gen CYP3A5 (rs776746, 6986A >G) bằng kỹ thuật PCR-RFLP có giải trình tự gen để so sánh đối chiếu, định lượng nồng độ đáy đáy tacrolimus trong máu theo nguyên lý miễn dịch hóa phát quang trên máy Architect Abbot Hoa Kỳ, xác định liều lượng, tỉ lệ nồng độ trên liều tacrolimus tại các thời điểm ngày thứ nhất sau ghép (T₀), 1 tháng (T₁), 3 tháng (T₃), 6 tháng (T₆), 12 tháng (T₁₂). Công thức tính tỉ lệ nồng độ/liều: C₀/D=Nồng độ đáy tacrolimus (ng/ml)/liều (mg).

Xử lý số liệu: thu thập được bằng các thuật toán thống kê y học theo chương trình Excel 2010 và SPSS version 22.0, so sánh trung bình của các nhóm độc lập bằng phép toán Mann Whitney U test và Kruskal Wallis test đối với biến số không tuân theo phân phối chuẩn. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 1. Phân bố BN theo nhóm tuổi giới (n=95)

Nhóm tuổi	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
< 30 tuổi	19	20,0
30 đến < 40 tuổi	38	40,0

40 đến < 50 tuổi	26	27,4
50 đến < 60 tuổi	8	8,4
≥ 60 tuổi	4	4,2
Tuổi trung bình(X±SD)	38,27 ± 10,06	
Nam	68,4%	
Nữ	31,6%	

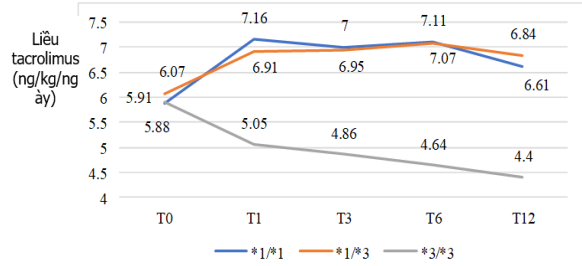
Bệnh nhân ghép thận có tuổi trung bình là 38,27, phân bố theo nhóm tuổi không đồng đều, cao nhất ở nhóm tuổi 30 - 40 (35,5%), lứa tuổi > 60 chiếm tỷ lệ thấp nhất (4,2%). Bệnh nhân nhận thận chủ yếu là nam giới chiếm 68,4%, gấp hơn 2 lần nữ giới (31,6%).

3.2. Mối liên quan giữa kiểu gen CYP3A5 với dược động học tacrolimus

Bảng 2. Tỷ lệ kiểu gen CYP3A5 ở bệnh nhân ghép thận (n=95)

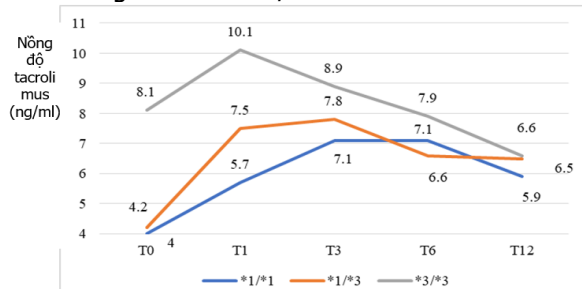
Gen	Kiểu gen	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
CYP3A5 (6986 A>G)	*1/*1	9	9,5
	*1/*3	41	43,1
	*3/*3	45	47,4

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân ghép thận mang kiểu gen CYP3A5 *1/*3 và CYP3A5 *3/*3 là chủ yếu, chiếm tỷ lệ tương ứng là 43,1% và 47,4%. Chỉ có 9 bệnh nhân mang gen kiểu dại CYP3A5 *1/*1 chiếm 9,5%.



Biểu đồ 1. Dược động học liều Tacrolimus trung bình theo kiểu gen

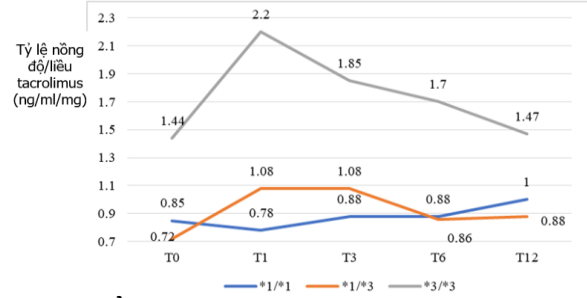
Thời điểm ngày thứ nhất sau ghép thận, liều tacrolimus trung bình của bệnh nhân có kiểu gen CYP3A5*1/*1, CYP3A5*1/*3 và CYP3A5*3/*3 lần lượt là 5,88 mg; 6,07 mg và 5,91 mg. Các thời điểm còn lại liều tacrolimus trung bình cá thể mang kiểu gen CYP3A5*1/*1 và CYP3A5*1/*3 luôn cao hơn kiểu gen CYP3A5*3/*3.



Biểu đồ 2. Dược động học nồng độ Tacrolimus theo kiểu gen

Tacrolimus trung bình theo kiểu gen

Nồng độ đáy tacrolimus trung bình của những bệnh nhân kiểu gen CYP3A5*1/*1, CYP3A5*1/*3 luôn thấp hơn bệnh nhân có kiểu gen CYP3A5*3/*3. Đến tháng thứ 12, nồng độ đáy tacrolimus trung bình của bệnh nhân ở cả 3 kiểu gen CYP3A5*1/*1, CYP3A5*1/*3 và CYP3A5*3/*3 gần tương đương nhau lần lượt là 5,9 ng/ml; 6,5 ng/ml và 6,6 ng/ml.



Biểu đồ 3. Dược động học tỷ lệ C/D Tacrolimus theo kiểu gen

Tỷ lệ nồng độ/liều (C/D) tacrolimus trung bình của bệnh nhân ghép thận có kiểu gen CYP3A5*1/*1, CYP3A5*1/*3 luôn nhỏ hơn những bệnh nhân có kiểu gen CYP3A5*3/*3.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu. Theo Bảng 1. Độ tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 38,27 ± 10,06. Đa số bệnh nhân lứa tuổi 30-40 (40%), nhóm tuổi 40-50 chiếm 27,4%, trên 60 tuổi có 4 trường hợp (4,2%). Kết quả này tương tự kết quả trong nghiên cứu của X Luo và cộng sự (2016), tuổi trung bình của 101 bệnh nhân ghép thận người Trung Quốc trong khảo sát là 37,4 ± 9,9 [5].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân nam giới ghép thận chiếm đa số với tỷ lệ nam/nữ lần lượt lần lượt là 68,4% và 31,6%. Kết quả này tương đồng với kết quả của tác giả Barbora Kostalova nghiên cứu 243 bệnh nhân ghép thận tại Cộng hòa Séc (2022), tỷ lệ nam/nữ là 67,9/32,1 [6].

4.2. Đặc điểm tỷ lệ kiểu gen. Bảng 2. Trong số 95 bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân mang gen CYP3A*1/*3, CYP3A*3/*3 tương ứng lần lượt là 41(43,1%) và 45 (47,4%), trong khi chỉ có 9 (9,5%) bệnh nhân mang kiểu gen đồng hợp tử kiểu dại CYP3A*1/*1. Tần số biến thể alen kiểu dại CYP3A*1 được xác định là 31,1%, tần số biến thể alen CYP3A*3 là 69,9%. Theo tác giả Cristina Rodriguez-Antona và cộng sự (2022), tần số alen CYP3A*3 cao nhất ở người châu Âu và thấp nhất ở người Mỹ gốc Phi và người châu Phi cận

Sahara, tỷ lệ lần lượt là 92%, 32% và 24%. Tần suất CYP3A5*3 ở người châu Á (67-75%) hay người La tinh (77%) và người vùng cận đông (84%) [7].

4.3. Đặc điểm liều Tacrolimus sau ghép.

Các đa hình di truyền trong đó có gen CYP3A4, CYP3A5 đóng vai trò quan trọng trong sự biến đổi dược động học của tacrolimus. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng những cá thể biểu hiện CYP3A5 (CYP3A5*1/*1, CYP3A5*1/*3) cần liều tacrolimus trung bình cao hơn và nồng độ đáy Tacrolimus thấp hơn so với những cá thể không biểu hiện CYP3A5 (CYP3A5*3/*3).

Biểu đồ 1. Ở thời điểm sau ghép ngày thứ nhất liều tacrolimus trung bình theo kiểu gen CYP3A5*1/*1, CYP3A5*1/*3 và CYP3A5*3/*3 lần lượt là 5,88 mg/ngày; 6,07 mg/ngày và 5,91 mg/ngày. Ngày thứ nhất sau ghép, bệnh nhân vẫn đang dùng liều tiêu chuẩn nên liều lượng tacrolimus giữa các cá thể không có sự chênh lệch lớn. Ở các thời điểm tiếp theo cá thể biểu hiện CYP3A5 cần liều tacrolimus trung bình cao hơn so với thời điểm ngay sau ghép, liều dao động từ 6,61 mg/ngày đến 7,16 mg/ngày. Trong khi đó các cá thể không biểu hiện CYP3A5 dùng liều giảm dần, đến tháng thứ 12 với liều trung bình 4,4 mg/ngày. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp một số tác giả như: tác giả Liang Li và cộng sự khi nghiên cứu bệnh nhân ghép thận người Trung Quốc trong thời gian 3 năm từ 1/2007 đến 5/2010 thấy rằng liều tacrolimus trung bình ở những bệnh nhân có kiểu gen CYP3A5*1/*3 ($9,35 \pm 2,86$ mg/ngày) hoặc CYP3A5*1/*1 ($10,68 \pm 3,49$ mg/ngày) cao hơn so với những bệnh nhân có kiểu gen CYP3A5*3/*3 ($5,79 \pm 2,16$ mg/ngày) [8].

4.3. Đặc điểm về nồng độ Tacrolimus.

Biểu đồ 2. Ngày đầu tiên sau ghép nồng độ đáy tacrolimus trung bình của bệnh nhân kiểu gen CYP3A5*3/*3 (8,1 ng/ml) cao gấp 2 lần nồng độ đáy tacrolimus trung bình của bệnh nhân kiểu gen CYP3A5*1/*3 (4,2 ng/ml) hay CYP3A5*1/*1 (4 ng/ml). Các thời điểm tiếp theo nồng độ đáy tacrolimus trung bình của kiểu gen CYP3A5*3/*3 vẫn luôn duy trì cao hơn so với bệnh nhân có kiểu gen CYP3A5*1/*3 hay CYP3A5*1/*1, đến tháng thứ 12 nồng độ đáy tacrolimus trung bình của bệnh nhân mang kiểu gen CYP3A5*3/*3; CYP3A5*1/*3 và CYP3A5*1/*1 tương ứng lần lượt là 6,6 ng/ml, 6,5 ng/ml và 5,9 ng/ml. Kết quả của chúng tôi ở thời điểm 12 tháng phù hợp với nghiên cứu của tác giả In-Wha Kim báo cáo nồng độ tacrolimus trung bình của các kiểu gen CYP3A5*3/*3; CYP3A5*1/*3 và CYP3A5*1/*1 tương ứng lần lượt là 7,52 ng/ml; 6,89 ng/ml và

6,83 ng/ml [9].

4.4. Đặc điểm C/D Tacrolimus tại các thời điểm sau ghép. Biểu đồ 3. Thể hiện tỷ lệ nồng độ trên liều (C/D) tacrolimus trung bình của bệnh nhân mang kiểu gen CYP3A5*3/*3 ở tất cả các thời điểm đều cao hơn bệnh nhân mang kiểu gen CYP3A5*1/*1 và CYP3A5*1/*3. Ở thời điểm ngày thứ nhất sau ghép tỷ lệ C/D tacrolimus trung bình của bệnh nhân có kiểu gen CYP3A5*3/*3 (1,44) cao gấp 2 lần so với những bệnh nhân mang kiểu gen CYP3A5*1/*1 (0,85) hay CYP3A5*1/*3 (0,72). Tỷ lệ nồng độ/liều (C/D) tacrolimus trung bình của bệnh nhân mang kiểu gen CYP3A5*3/*3 đạt cao nhất ở tháng thứ nhất (2,2) sau đó giảm dần ở các thời điểm tiếp theo, đến tháng thứ 12 tỷ lệ C/D trung bình là 1,47. Những bệnh nhân mang kiểu gen CYP3A5*1/*1, CYP3A5*1/*3 có tỷ lệ C/D tacrolimus trung bình ít dao động giữa các thời điểm sau ghép. Đến tháng thứ 12 tỷ lệ C/D trung bình tacrolimus của những bệnh nhân mang kiểu gen CYP3A5*1/*1 và CYP3A5*1/*3 lần lượt là 1 và 0,88.

Kết quả của chúng tôi cũng tương đồng với tác giả Lekshmy Srinivas và cộng sự nghiên cứu tỷ lệ C/D tacrolimus (ng/ml per mg/kg- khác cách quy đổi đơn vị trong nghiên cứu) của 156 bệnh nhân ghép thận người Ấn Độ ở 3 thời điểm ngày thứ 6, tháng thứ 6 và tháng thứ 12. Ở thời điểm ngày thứ 6, C/D tacrolimus của kiểu gen CYP3A5*3/*3; CYP3A5*1/*3 và CYP3A5*1/*1 lần lượt là 145.45 ± 54.99 ; 77.1 ± 38.43 và 66.46 ± 36.09 . Tháng thứ 6, C/D tacrolimus của kiểu gen CYP3A5*3/*3; CYP3A5*1/*3 và CYP3A5*1/*1 lần lượt là 163.06 ± 74.29 ; 107.38 ± 50.61 và 87.18 ± 53.18 . Tháng thứ 12, C/D tacrolimus của kiểu gen CYP3A5*3/*3; CYP3A5*1/*3 và CYP3A5*1/*1 tương ứng 176.1 ± 64.65 ; 114.07 ± 57.21 và 62.38 ± 33.75 , $p < 0,001$ [10].

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 95 bệnh nhân ghép thận ở năm đầu tiên sau ghép, chúng tôi thấy tính đa hình gen CYP3A5 ảnh hưởng rõ rệt đến liều lượng, nồng độ đáy tacrolimus. Những bệnh nhân biểu hiện CYP3A5 cần liều Tacrolimus trung bình cao hơn bệnh nhân không biểu hiện (CYP3A5*3/*3), trong khi nồng độ và tỷ lệ nồng độ trên liều (C/D) Tacrolimus trung bình thấp hơn ở năm đầu tiên sau ghép thận.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hà Phan Hải An (2021). Sử dụng thuốc có của số điều trị hẹp trong ghép tạng. Tạp chí nghiên cứu Y học
2. Zaltzman Alina SR, Glick Lauren A, Zaltzman