

## V. KẾT LUẬN

Tại vùng dự án, mức độ chính xác của công tác khám sàng lọc do giáo viên và nhân viên y tế học đường thực hiện được thể hiện bởi 60,92% độ nhạy và 93,76% độ đặc hiệu. Kết quả này thấp hơn so với kết quả của một số nghiên cứu trước đây thực hiện tại Việt Nam và một số nước Châu Á khác. Kết quả của nghiên cứu này cho thấy để cải thiện tình trạng này, cán bộ nhà trường cần được tập huấn và trang bị kiến thức, kỹ năng khám kỹ càng hơn trong việc khám sàng lọc. Các trường tại khu vực thành thị nên có nhiều giáo viên được tập huấn kỹ năng khám sàng lọc hơn và phân bổ nhiều thời gian hơn cho công tác khám.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lê Thị Thanh Xuyên, Bùi Thị Thu Hương, Phí Duy Tiến, Nguyễn Hoàng Cần, Trần Huy Hoàng, Huỳnh Chí Nguyên, Nguyễn Thị Diễm Uyên (2009). Prevalence of Refractive error and Knowledge, Attitudes and Self Care Practices Associated with Refractive Error in Ho Chi Minh City. Y Hoc TP. Ho Chi Minh. 13(1). 13-25
2. Vũ Thị Thanh, Đoàn Duy Hậu, Hoàng Thị Phúc (2009). Nghiên cứu đặc điểm cận thị học đường ở học sinh tiểu học và trung học cơ sở Hà Nội năm 2009. Y học thực hành, 905, 92-94
3. Paudel, P., Ramson, P., Naduvilath, T., Wilson, D., Phuong, H. T., Ho, S. M., & Giap, N. V. (2014). Prevalence of vision impairment and refractive error in school children in Ba Ria-Vung Tau province, Vietnam. Clinical & experimental ophthalmology, 42(3), 217-226.
4. Murthy, G.V.S, (2000). Vision testing for Refractive Errors in Schools. Community Eye Health, Vol 13 No.13, pp.3-5
5. OstadiMoghaddam, H., Fotouhi, A., Hashemi, H., Yekta, A., Heravian, J., Ghalandarabadi, M., ... & Khabazkhoob, M. (2012). Validity of vision screening tests by teachers among school children in Mashhad, Iran. Ophthalmic epidemiology, 19(3), 166-171.
7. Sharma, A., Li, L., Song, Y., Choi, K., Lam, D. S., Zhang, M., ... & Congdon, N. (2008). Strategies to improve the accuracy of vision measurement by teachers in rural Chinese secondary schoolchildren: Xichang Pediatric Refractive Error Study (X-PRES) report no. 6. Archives of ophthalmology, 126(10), 1434-1440.
8. Teerawattananon, K., Myint, C. Y., Wongkittirux, K., Teerawattananon, Y., Chinkulkitnivat, B., Orprayoon, S., ... & Jenchitr, W. (2014). Assessing the accuracy and feasibility of a refractive error screening program conducted by school teachers in pre-primary and primary schools in Thailand. PloS one, 9(6), e96684.

## NGHIÊN CỨU TÌNH TRẠNG NHIỄM MỘT SỐ VIRUS VÀ MỐI LIÊN QUAN ĐẾN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG SAU GHÉP THẬN

Nguyễn Đức Thuận<sup>1</sup>, Đặng Thành Chung<sup>2</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Phân tích tỉ lệ nhiễm một số virus đánh giá mối liên quan đến đái tháo đường sau ghép trên đối tượng 3 tháng sau ghép thận. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Gồm 508 bệnh nhân có thời gian sau ghép thận  $\geq 3$  tháng được theo dõi và điều trị sau ghép tại BV Việt Đức, từ 09/2017 đến 04/2018. Tất cả các bệnh nhân đều tự nguyện tham gia nghiên cứu. Bệnh nhân được lấy máu, và nước tiểu vào buổi sáng trước khi ăn và uống thuốc ức chế miễn dịch. Xét nghiệm sinh học phân tử (Realtime PCR) phát hiện sự có mặt của các loại virus viêm gan B (hepatitis B virus - HBV), virus viêm gan C (hepatitis C virus - HCV), cytomegalovirus (CMV), BK polyomavirus (BK) trong máu của bệnh nhân, riêng virus BK còn được đánh giá sự có mặt trong nước tiểu. Chẩn đoán đái tháo đường sau ghép tạng dựa

trên tiêu chuẩn của Hiệp hội Đái tháo đường Hoa Kỳ (ADA - American Diabetes Association). **Kết quả:** Trong 508 đối tượng nghiên cứu, trong máu có: 28/436 bệnh nhân (6,42%) có HBV-DNA dương tính; 24/444 (5,54%) bệnh nhân HCV-RNA dương tính; 35/395 (8,86%) bệnh nhân CMV dương tính; 30/493 (6,09%) BK máu dương tính; Trong nước tiểu có 150/500 (30%) BK dương tính; 40/508 (7,87%) bệnh nhân đồng nhiễm ít nhất 2 loại virus. Không có sự khác biệt về tỉ lệ NODAT giữa những người bị nhiễm các loại virus kể trên với người không bị nhiễm. **Kết luận:** Kết quả của nghiên cứu này cung cấp số liệu về tỉ lệ nhiễm các loại virus HBV, HCV, CMV và BK trên một số lớn đối tượng và cho thấy chưa có mối liên quan với NODAT ở bệnh nhân 3 tháng sau ghép thận.

**Từ khóa:** nhiễm virus sau ghép, đái tháo đường sau ghép thận.

### SUMMARY

#### POST-TRANSPLANT VIRUS INFECTION STATUS AND IMPLICATIONS FOR NEW-ONSET DIABETES AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

**Objectives:** Analysis of infection incidence of some viruses and the association with new-onset diabetes after renal transplantation (NODAT) in

<sup>1</sup>Bệnh viện Quân y 103

<sup>2</sup>Học viện Quân y

Chịu trách nhiệm chính: Đặng Thành Chung

Email: dangthanhchung@vmmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 9.3.2021

Ngày phản biện khoa học: 28.4.2021

Ngày duyệt bài: 11.5.2021

subjects three months post-transplantation. **Subjects and methods:** including 508 patients with kidney post-transplant more than three months who are followed up and treated at Viet Duc University Hospital from September 2017 to April 2018. All patients volunteered to participate in the study. Collect blood and urine in the morning before eating and taking immunosuppressants. Using Realtime PCR to detect the presence of hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV), cytomegalovirus (CMV), and BK polyomavirus (BK) in the patient's blood; BK virus is also assessed for the presence in the urine. Patients were diagnosed with new-onset diabetes after renal transplantation based on the American Diabetes Association (ADA). **Results:** n 508 subjects, in blood, there were: 28/436 patients (6.42%) positive for HBV-DNA; 24/444 (5.54%) positive for HCV-RNA; 35/395 (8.86%) patients positive for CMV; 30/493 (6.09%) patients positive for BK; In urine 150/500 (30%) patients positive for BK; 40/508 (7.87%) patients were co-infected with at least two viruses. There is no difference in the rates of NODAT between those infected with the viruses and those who are not infected. **Conclusion:** The results of this study provide data on infection rates of HBV, HCV, CMV and BK viruses in a large number of subjects and show no association with NODAT in recipients three months after kidney transplantation.

**Key words:** post-transplant virus infection, new-onset diabetes after renal transplantation.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ghép thận là lựa chọn điều trị tốt nhất cho bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối [1]. Tuy nhiên, do phải sử dụng các dụng thuốc ức chế miễn dịch mạnh kéo dài người ghép tạng có nguy cơ mắc cao hơn so với đối tượng khỏe mạnh các bệnh tim mạch, khối u ác tính, và khả năng nhiễm trùng cao hơn đặc biệt là một số loại virus như: virus viêm gan B (hepatitis B virus - HBV), virus viêm gan C (hepatitis C virus - HCV), cytomegalovirus (CMV), BK polyomavirus (BK) [2], và là các nguyên nhân hàng đầu gây suy giảm chức năng thận ghép và nguy cơ thải ghép. Đái tháo đường mới mắc sau ghép thận (New-onset diabetes after transplantation - NODAT) xảy ra ở một số lượng lớn bệnh nhân sau ghép thận. NODAT có liên quan đến việc tăng tỷ lệ tử vong và tỷ lệ mắc bệnh tim mạch và nhiễm trùng, và là một số nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở những người ghép thận.

Sự liên quan giữa nhiễm virus và NODAT đã được đề xuất từ lâu, mặc dù cơ chế bệnh sinh về mối liên quan này vẫn chưa được hiểu rõ và cần phải được nghiên cứu sâu hơn nữa để làm sáng tỏ vấn đề này. Người bị nhiễm virus viêm gan C gây tăng nguy cơ phát triển NODAT ở năm đầu tiên có ý nghĩa thống kê so với những người âm tính với virus này [3]. Hơn nữa, Kamar và cộng

sự đã chứng minh rằng nếu điều trị thành công viêm gan C với interferon trước khi ghép có thể làm giảm tỉ lệ phát triển NODAT sau ghép thận [4]. Cơ chế phát triển đái tháo đường do nhiễm virus viêm gan C có thể được giải thích là do nhiễm HCV gây lên sự kháng insulin, chủ yếu là làm giảm sự nhạy cảm của gan với insulin của gan cùng với sự gia tăng sản xuất glucose tại gan. Hơn nữa HCV dường như còn có tác động trực tiếp lên hoạt động tế bào của tế bào beta tuyến tụy, góp phần gây ra rối loạn tiết insulin. Bên cạnh HCV, vai trò của nhiễm cytomegalovirus như là một yếu tố nguy cơ đối với NODAT vẫn đang được tranh cãi. Trong nghiên cứu của Hjelmeaeth và cộng sự cho thấy những người nhiễm cytomegalovirus có triệu chứng và không có triệu chứng có nguy cơ cao hơn cho phát triển NODAT. Ức chế miễn dịch được coi là yếu tố nguy cơ quan trọng nhất của nhiễm BK sau ghép. Tuy nhiên cho đến nay mối liên quan giữa nhiễm BK và NODAT vẫn chưa được rõ.

Nghiên cứu này nhằm phát hiện tỉ lệ nhiễm một số loại virus sau ghép và phân tích mối liên quan giữa nhiễm các loại virus này với NODAT.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1 Đối tượng nghiên cứu:** 508 bệnh nhân có thời gian sau ghép thận  $\geq 3$  tháng được theo dõi và điều trị sau ghép tại BV Việt Đức. Thời gian nghiên cứu từ 09/2017 đến 04/2018. Tất cả các bệnh nhân đều tự nguyện tham gia nghiên cứu.

**2.2 Phương pháp nghiên cứu:** Bệnh nhân được lấy máu, và nước tiểu vào buổi sáng trước khi ăn và uống thuốc ức chế miễn dịch.

Xét nghiệm sinh học phân tử (Realtime PCR) phát hiện sự có mặt của các loại virus viêm gan B (hepatitis B virus - HBV), virus viêm gan C (hepatitis C virus - HCV), cytomegalovirus (CMV), BK polyomavirus (BK) trong máu của bệnh nhân, riêng virus BK còn được đánh giá sự có mặt trong nước tiểu.

Tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo đường sau ghép tạng: dựa trên tiêu chuẩn của Hiệp hội Đái tháo đường Hoa Kỳ (ADA - American Diabetes Association) đối với đái tháo đường tuýp 2 [8], như sau: Glucose huyết tương lúc đói (nhịn ăn trước thời điểm xét nghiệm ít nhất 8 tiếng)  $\geq 7,0$  mmol/ L (126 mg/dL)/ hoặc Glucose huyết tương trong 2 giờ sau Nghiệm pháp gây tăng đường huyết theo đường uống (OGTT - Oral glucose tolerance test)  $\geq 11.1$  mmol/ L (200 mg/dL)/ hoặc Glucose huyết tương bình thường  $\geq 11.1$  mmol/L (200 mg/dL), ở 3 lần đo khác nhau.

Sau khi các thông tin và số liệu đã được thu

thập đầy đủ tiến hành phân tích trình bày dưới dạng tần suất và tỷ lệ phần trăm. So sánh trung bình giữa các biến phân nhóm và biến nhị phân. Tính chỉ số nguy cơ OR (Odds Ratio): bảng tiếp liên 2 x 2. Số liệu được xử lý theo các thuật toán thống kê y học sử dụng phần mềm Stata 12.0 với  $p < 0,05$  sẽ được chấp nhận là sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

**Bảng 1. Phân bố đối tượng nghiên cứu theo tình trạng nhiễm VR.**

Loại virus	Dương tính	Số BN được XN	Tỷ lệ (%)
HBV	28	436	6,42

**Bảng 2: Liên quan giữa nhiễm HBV và NODAT**

HBV-DNA	NODAT (n, %)	Không NODAT (n, %)	Tổng số	P	OR
Có	4 (14,29)	24 (85,71)	28 (100)	1,000	0,83
Không	68 (16,67)	340 (83,33)	408 (100)		

**Nhận xét:** Trong 28 bệnh nhân có HBV-DNA dương tính, có 4 bệnh nhân có NODAT, chiếm 14,29%. Tỷ lệ NODAT giữa nhóm HBV-DNA dương tính và âm tính là như nhau. Khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p=1,000$ .

**Bảng 3: Liên quan giữa nhiễm HCV và NODAT.**

HCV-RNA	NODAT (n, %)	Không NODAT (n, %)	Tổng số	P	OR
Có	2 (8,33)	22 (91,67)	24 (100)	0,398	0,44
Không	70 (17,11)	339 (82,89)	409 (100)		

**Nhận xét:** Trong 24 bệnh nhân có mắc viêm gan C, có 2 bệnh nhân có NODAT, chiếm 8,33%. Tỷ lệ NODAT giữa nhóm HCV-RNA dương tính và âm tính là như nhau, khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p=0,398$ .

**Bảng 4: Liên quan giữa nhiễm CMV và NODAT.**

CMV	NODAT (n, %)	Không NODAT (n, %)	Tổng số	P	OR
Có	5 (14,29)	30 (85,71)	35 (100)	0,778	0,87
Không	58 (16,11)	302(83,89)	360 (100)		

**Nhận xét:** Trong 35 bệnh nhân CMV nhân lên, có 5 bệnh nhân có NODAT, chiếm 14,29%. Tỷ lệ bệnh nhân NODAT trong nhóm CMV máu âm tính và dương tính là như nhau. Khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p=0,778$ .

**Bảng 5: Liên quan giữa nhiễm BK máu với NODAT.**

BK máu	NODAT (n, %)	Không NODAT (n, %)	Tổng số	P	OR
Có	5 (16,67)	25 (83,33)	30 (100)	0,798	1,068
Không	72 (15,55)	391 (84,45)	463 (100)		

**Nhận xét:** Trong 30 bệnh nhân có nhiễm BK máu, có 5 bệnh nhân có NODAT, chiếm 16,67%. Tỷ lệ bệnh nhân NODAT trong nhóm có nhiễm và không nhiễm BK máu là như nhau, khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p=0,798$ .

**Bảng 6: Liên quan giữa nhiễm BK niệu và NODAT.**

BK niệu	NODAT (n, %)	Không NODAT (n, %)	Tổng số	P	OR
Có	18 (16,67)	132 (83,33)	150 (100)	0,192	0,69
Không	58 (15,55)	292 (84,45)	350 (100)		

**Nhận xét:** Trong 150 bệnh nhân có BK niệu, có 18 bệnh nhân có NODAT, chiếm 16,67%. Tỷ lệ bệnh nhân có NODAT trong nhóm có và không có BK niệu là như nhau. Khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p=0,192$ .

### IV. BÀN LUẬN

Tình trạng nhiễm trùng nói chung và nhiễm trùng cơ hội riêng là phổ biến sau khi ghép tạng. Có quan điểm cho rằng bệnh nhân bị đái tháo

HCV	24	444	5,54
CMV	35	395	8,86
BK máu	30	493	6,09
BK niệu	150	500	30
Đồng nhiễm ít nhất 2 loại	40	508	7,87

**Nhận xét:** Trong 508 đối tượng nghiên cứu, trong máu có: 28/436 bệnh nhân (6,42%) có HBV-DNA dương tính; 24/444 (5,54%) bệnh nhân HCV-RNA dương tính; 35/395 (8,86%) bệnh nhân CMVdương tính; 30/493 (6,09%) BK máu dương tính; Trong nước tiểu có 150/500 (30 %) BK dương tính; 40/508 (7,87%) bệnh nhân đồng nhiễm ít nhất 2 loại virus.

đường sẽ tăng nguy cơ mắc bệnh truyền nhiễm do liên quan đến nồng độ đường trong máu cao tạo điều kiện sự phát triển của mầm bệnh. Mặc dù chưa có bằng chứng rõ ràng về mối quan hệ

này [5], nhưng một số nghiên cứu đã chỉ ra có sự tăng nguy cơ nhiễm một số vi sinh vật nhất định ở những người bệnh này [6, 7]. Ngược lại, những người bị nhiễm một số virus như virus viêm gan C, cytomegalovirus (CMV) làm tăng nguy cơ thất bại sau ghép và nguy cơ tử vong, đặc biệt làm tăng nguy cơ phát triển NODAT [8]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, kết quả phân tích cho thấy có tỉ lệ nhất định đối tượng nghiên cứu nhiễm một số virus cụ thể nhiễm virus viêm gan C (5,54%); CMV (8,86%); BK virus (29,53%); đặc biệt có những đối tượng đồng nhiễm trên hai loại virus (7,87%). Trong số những virus kể trên Virus viêm gan C (HCV) và CMV đã có những nghiên cứu chỉ ra chúng làm tăng nguy cơ phát triển NODAT ở bệnh nhân sau ghép thận. Việc nhiễm HCV được cho là kích hoạt tổng hợp TNF- $\alpha$  là yếu tố liên quan đến cơ chế bệnh sinh đái tháo đường. Gần đây trong nghiên cứu của Zhang và cộng sự trên 75 bệnh nhân ghép gan có nhiễm CMV và bản thân người nhận có nhiễm HBV trước đó, kết quả cho thấy tỉ lệ người phát triển đái tháo đường sau ghép ở đối tượng đồng nhiễm cả hai loại virus là 23,1% cao hơn rất nhiều so với người không nhiễm CMV (4,3%), qua đó cho thấy vai trò của CMV trong cơ chế phát sinh NODAT, ngoài ra kết quả nghiên cứu cũng chỉ ra vai trò của HBV tham gia vào cơ chế phát triển NODAT. Mặc dù cho đến nay chưa thấy có bằng chứng rõ ràng chỉ ra sự nhiễm HBV đơn thuần làm tăng nguy cơ phát triển NODAT ở những người sau ghép tạng đặc biệt là ghép thận, tuy nhiên HBV cũng có thể là yếu tố nguy cơ để phát triển NODAT và đây cũng có thể là một trong những virus cần được nghiên cứu làm rõ vai trò trong NODAT. Đáng chú ý trong đối tượng tham gia nghiên cứu tỉ lệ nhiễm BK virus khá cao, vai trò của virus này liệu có tham gia vào cơ chế phát sinh NODAT đến nay vẫn chưa được nghiên cứu nào chỉ ra. Một số giả thuyết đưa ra là do sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch có thể làm tăng nguy cơ nhiễm các loại virus (đặc biệt là CMV và BK virus). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phát hiện nhiễm nhiều loại virus khác nhau trên đối tượng nghiên cứu có thể là yếu tố nguy cơ tham gia vào cơ chế phát triển NODAT (CMV, HCV, HBV) nhưng cũng có thể là sự tăng miễn cảm với nhiễm virus do sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch sau ghép thận (BK).

Tuy nhiên trong phân tích mối liên quan giữa tình trạng nhiễm các virus kể trên với NODAT, kết quả từ phân tích thống kê thu được đều không có sự khác biệt về tỉ lệ NODAT giữa

những người bị nhiễm các loại virus kể trên với người không bị nhiễm. Như vậy yếu tố nhiễm virus ở các đối tượng tham gia vào trong nghiên cứu của chúng tôi không ảnh hưởng đến việc làm tăng tỉ lệ mắc NODAT sau ghép thận, nguyên nhân và cơ chế dẫn đến sự khác biệt này so với các nghiên cứu trước đây cần được phát triển làm rõ trong một nghiên cứu tiếp theo.

## V. KẾT LUẬN

Kết quả của nghiên cứu này cung cấp số liệu về tỉ lệ nhiễm các loại virus HBV, HCV, CMV và BK trên một số lớn đối tượng và cho thấy chưa có mối liên quan với NODAT ở bệnh nhân 3 tháng sau ghép thận.

Trong 508 đối tượng nghiên cứu, trong máu có: 28/436 bệnh nhân (6,42%) có HBV-DNA dương tính; 24/444 (5,54%) bệnh nhân HCV-RNA dương tính; 35/395 (8,86%) bệnh nhân CMV dương tính; 30/493 (6,09%) BK máu dương tính; Trong nước tiểu có 150/500 (30 %) BK dương tính; 40/508 (7,87%) bệnh nhân đồng nhiễm ít nhất 2 loại virus. Không có sự khác biệt về tỉ lệ NODAT giữa những người bị nhiễm các loại virus kể trên với người không bị nhiễm.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Wolfe, R.A., et al., Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med*, 1999. **341**(23): p. 1725-30.
2. Ashton-Chess, J., et al., Can immune monitoring help to minimize immunosuppression in kidney transplantation? *Transpl Int*, 2009. **22**(1): p. 110-9.
3. Kasiske, B.L., et al., Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant*, 2003. **3**(2): p. 178-85.
4. Kamar, N., et al., Evidence that clearance of hepatitis C virus RNA after alpha-interferon therapy in dialysis patients is sustained after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*, 2003. **14**(8): p. 2092-8.
5. Joshi, N., et al., Infections in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1999. **341**(25): p. 1906-12.
6. Muller, L.M., et al., Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Infect Dis*, 2005. **41**(3): p. 281-8.
7. Kornum, J.B., et al., Diabetes, glycemic control, and risk of hospitalization with pneumonia: a population-based case-control study. *Diabetes Care*, 2008. **31**(8): p. 1541-5.
8. Davidson, J., et al., New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003. *Transplantation*, 2003. **75**(10 Suppl): p. Ss3-24.