

- Lê Văn Quảng** (2021). Ung thư tuyến giáp, Nhà xuất bản y học, 19-29.
- Mai Thế Vương** (2019). Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị phẫu thuật vi ung thư tuyến giáp thể nhú tại Bệnh viện K, Tạp chí Y học Việt Nam, tháng 8, số 2/2019.
- Mc Henry CR** (2009). Am-J-Surgery the utility of routine frozen section examination for intraoperative diagnosis of thyroid cancer, 6, 658-661.
- American joint committee on cancer** (2018). AJCC cancer staging manual; Springer, eighth edition.
- Nguyễn Anh Tuấn** (2012). Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của ung thư tuyến giáp tại bệnh viện K, Luận văn thạc sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
- Chữ Quốc Hoàn** (2013). Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, tỷ lệ các nhóm mô bệnh học và kết quả điều trị ung thư tuyến giáp tại Bệnh viện K, Luận văn Bác sĩ nội trú bệnh viện, Đại học Y Hà Nội.

## NGHIÊN CỨU ẢNH HƯỞNG CỦA MỨC LIỀU MYCOPHENOLATE ĐẾN TỶ LỆ BIẾN CHỨNG NHIỄM TRÙNG Ở NGƯỜI BỆNH SAU GHÉP THẬN

Nguyễn Thị Kim Dung<sup>1</sup>, Đỗ Gia Tuyền<sup>1</sup>, Nguyễn Thế Cường<sup>2</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Khảo sát liều mycophenolate mofetil (MMF) thường dùng cho bệnh nhân ghép thận trong vòng 3 năm đầu sau ghép và tìm hiểu mối liên quan với biến chứng nhiễm trùng. **Đối tượng và phương pháp:** Phương pháp nghiên cứu mô tả, hồi cứu 200 bệnh nhân sau ghép thận sử dụng phác đồ ức chế miễn dịch duy trì 3 thuốc gồm Prednisolone, Tacrolimus, MMF ở các thời điểm 6 tháng, 12 tháng, 24 tháng, 36 tháng sau ghép thận. **Kết quả:** Liều MMF có xu hướng giảm dần theo thời gian. Liều MMF  $\geq 31.83$  mg/kg/ngày trong 6 tháng đầu có khả năng gây nhiễm trùng với độ nhạy 57.5% và độ đặc hiệu 68.2%. **Kết luận:** Liều MMF trong 6 tháng đầu có mối liên quan với biến chứng nhiễm trùng. **Từ khóa:** Mycophenolate, nhiễm trùng, ghép thận.

### SUMMARY

#### EFFECTS OF MAINTENANCE DOSES OF MYCOPHENOLATE ON INFECTION COMPLICATION RATES IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS

**Objectives:** To examine the usual maintenance dose of mycophenolate mofetil (MMF) in kidney transplant recipients treated in renal clinic of Vietduc University Hospital within the first 3 years after transplantation and to investigate the relationship between the maintenance dose of MMF with infectious complications in kidney transplant recipients. **Methods:** A retrospective, descriptive study included 200 kidney transplant recipients using a triple drug immunosuppressive regimen including Prednisolone, Tacrolimus (Prograf®), and MMF. Data was collected at 6 months, 12 months, 24 months, and 36 months after transplantation including immunosuppressive drugs doses, infection episodes and graft function.

**Results:** After kidney transplantation, the dose of MMF tends to decrease gradually over time. MMF doses  $\geq 31.83$  mg/kg/day in the first 6 months have the potential to cause infection with a sensitivity of 57.5% and a specificity of 68.2%. **Conclusion:** MMF dose in the first 6 months is associated with infectious complications. **Keywords:** Mycophenolate, infection, kidney transplant.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ghép thận là phương pháp điều trị tối ưu cho những bệnh nhân giai đoạn cuối do đem lại chất lượng cuộc sống tốt hơn, tăng tỷ lệ sống và hiệu quả kinh tế cao hơn. Tuy việc sử dụng thuốc ức chế miễn dịch sau ghép thận đóng vai trò quan trọng trong việc bảo vệ khỏi sự thải ghép thận cấp tính nhưng nó cũng làm giảm phản ứng miễn dịch bình thường đối với các tác nhân lây nhiễm. MMF hiện nay là một thuốc quan trọng của phác đồ ức chế miễn dịch sau phẫu thuật ghép thận nhưng cũng được chứng minh có liên quan đến biến chứng nhiễm trùng sau ghép thận so với Azathioprine<sup>1</sup>. Do đó chúng tôi tiến hành đề tài "Nghiên cứu ảnh hưởng của mức liều Mycophenolate đến tỷ lệ biến chứng nhiễm trùng ở người bệnh sau ghép thận" với hai mục tiêu:

1. *Khảo sát liều Mycophenolate trên bệnh nhân trong vòng 3 năm đầu sau ghép thận tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức*
2. *Tìm hiểu mối liên quan giữa liều Mycophenolate với biến chứng nhiễm trùng ở bệnh nhân trong vòng 3 năm đầu sau ghép thận.*

### II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. Đối tượng

**Tiêu chuẩn lựa chọn:** Bệnh nhân ghép thận và theo dõi định kỳ đủ 36 tháng đầu sau ghép tại khoa Thận – Lọc máu, Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức từ tháng 12/2022 trở về trước; sử dụng phác đồ thuốc ức chế miễn dịch 3 thuốc

<sup>1</sup>Trường Đại Học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Bệnh viện hữu nghị Việt Đức

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thế Cường

Email: cuongicu@gmail.com

Ngày nhận bài: 5.9.2023

Ngày phản biện khoa học: 23.10.2023

Ngày duyệt bài: 8.11.2023

gồm Prednisolone, Prograf, MMF.

**Tiêu chuẩn loại trừ:** Bệnh nhân chuyển đổi phác đồ điều trị mà nguyên nhân không do nhiễm trùng.

**2.2. Phương pháp nghiên cứu**

**Nghiên cứu mô tả cắt ngang, nghiên cứu hồi cứu**

**Cỡ mẫu:** Ước tính cỡ mẫu theo công thức ước lượng một trung bình là 144<sup>2</sup>. Trong nghiên cứu này chúng tôi đã thu thập được 200 trường hợp đủ điều kiện theo tiêu chuẩn chọn mẫu.

**Xử lý số liệu:** Nhập và xử lý số liệu thu thập được bằng phần mềm SPSS 20.03.

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

Nghiên cứu 200 bệnh nhân ghép thận và theo dõi định kỳ sau ghép tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ.

**Bảng 1. Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu với biến chứng nhiễm trùng**

	Nhóm không NT	Nhóm NT	p
<b>Giới</b>			
Nam	117	26	0.309
Nữ	43	14	
<b>Tuổi ghép thận</b>			
Trong độ tuổi lao động	129	31	0.659

**Bảng 2. Đặc điểm về liều thuốc ức chế miễn dịch, một số xét nghiệm và biến chứng nhiễm trùng trong vòng 3 năm đầu sau ghép thận**

	6 tháng	12 tháng	24 tháng	36 tháng	p
Prednisolone (mg/ngày)	5.76±2.92	4.08±1.35	3.95±1.31	4.04±1.39	0.000
Tacrolimus (mg/ngày)	5.77±2.41	4.86±2.19	4.19±2.06	3.84±2.89	0.000
MMF (mg/ngày)	1669.6±271.4	1497.5±213.2	1355.3±257.6	1286.9±285.7	0.000
MMF (mg/kg/ngày)	30.39±6.68	26.77±5.10	23.95±5.65	22.68±6.15	0.000
Co	9.24±2.44	7.90±2.13		6.49±1.52	0.000
Creatinin	112.4±25.90 <sup>a</sup>	106.3±24.90	102.1±28.66	100.3±27.39	0.01 <sup>a</sup>
Nhiễm trùng hô hấp	5 (2.5%)	8	5 (2.5%)	4 (2%)	
Nhiễm trùng tiết niệu	3 (1.5%)	2 (1%)	3 (1.5%)	5 (2.5%)	
Nhiễm trùng tiêu hóa	0	1 (0.5%)	0	0	
Nhiễm CMV	5 (2.5%)	1 (0.5%)	3 (1.5%)	2 (1%)	
Nhiễm BKV máu	8 (4%)	17 (8.5%)	9 (4.5%)	7 (3.5%)	
Nhiễm BKV niệu	21 (10.5%)	32 (16%)	27 (13.5%)	35 (17.5%)	
Nhiễm trùng khác	3(1.5%)	4(2%)	4(2%)	3(1.5%)	

<sup>a</sup>: Test Mann - Whitey U giữa các dưới nhóm: nhóm 6 tháng và 12 tháng, nhóm 12 tháng và 24 tháng, nhóm 24 tháng và 36 tháng

**Nhận xét:** Liều thuốc ức chế miễn dịch giảm theo thời gian có ý nghĩa thống kê với p= 0.000. Nồng độ creatinin máu tại một số thời điểm khác biệt có ý nghĩa thống kê nhưng theo dõi lâu dài, các BN đều ổn định.

Nhiễm BKV chiếm phần lớn tỉ lệ trong số các

(20-50)			
Ngoài độ tuổi lao động	31	9	
<b>Nguyên nhân gây bệnh thận</b>			
Viêm cầu thận mạn	131	33	0.674
Tăng huyết áp	4	0	
Thận đa nang	3	1	
Khác	16	2	
<b>Nhóm máu</b>			
Cùng nhóm	119	30	0.693
Khác nhóm	10	1	
<b>Hòa hợp HLA</b>			
≤ 3/6	106	23	0.227
>3/6	14	6	
<b>Mối quan hệ cho – nhận</b>			
Người hiến sống cùng huyết thống	23	2	0.206
Người hiến sống không cùng huyết thống	108	27	
Người hiến chết não	22	5.8	
<b>Thuốc dẫn nhập</b>			
ATG	1	0	0.745
Không dùng	82	21	
Simulect	75	19	

**Nhận xét:** Không có mối liên quan giữa giới tính, tuổi ghép thận, nguyên nhân gây bệnh thận, nhóm máu, mức độ hòa hợp HLA, mối quan hệ cho nhận, thuốc dẫn nhập với biến chứng nhiễm trùng.

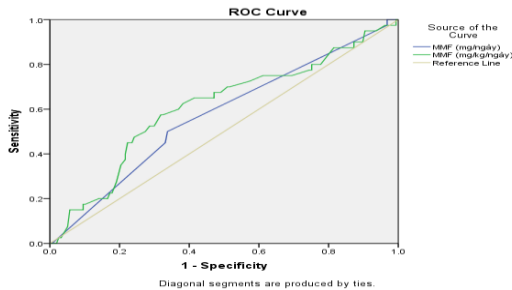
nhiễm trùng sau ghép. Các nhiễm trùng khác chiếm tỉ lệ thấp

**Bảng 3. Mối liên quan giữa liều MMF và biến chứng nhiễm trùng sau ghép thận**

	Liều MMF (mg/kg/ngày)		P (Mann Whitney U)
	Có nhiễm trùng	Không nhiễm trùng	
6 tháng	32.41±6.93	29.87±6.54	0.103
12 tháng	26.34±5.97	26.91±4.81	0.403

24 tháng	21.61±5.81	24.66±5.42	0.001
36 tháng	21.37±7.13	23.10±5.77	0.107

**Nhận xét:** Liều MMF (mg/kg/ngày) trong 6 tháng đầu của nhóm có nhiễm trùng lớn hơn nhóm không nhiễm trùng có ý nghĩa thống kê với  $p = 0.103$



**Biểu đồ 1. Diện tích dưới đường cong và điểm cut off của liều MMF trong tiên lượng nguy cơ nhiễm trùng**

Liên quan của liều MMF (mg/kg/ngày) trong 6 tháng đầu với biến chứng nhiễm trùng, thấy: diện tích dưới đường cong ROC = 0.61 với  $p = 0.03$ . Liều MMF cao có khả năng gây nhiễm trùng cho bệnh nhân sau ghép thận trong vòng 6 tháng đầu. MMF  $\geq 31.83$ mg/kg/ngày có khả năng gây nhiễm trùng với độ nhạy 57.5% và độ đặc hiệu 68.2%.

**Bảng 5: Mối liên quan giữa nồng độ thuốc Tacrolimus và liều MMF trong 6 tháng đầu với biến chứng nhiễm trùng**

	Co >7 và MMF $\geq 31.83$	Nhóm còn lại	p - OR (95CI)
Nhiễm trùng trong 6 tháng đầu	31.9%	13.7%	0.002-2.939 (1.445-5.975)
Nhiễm BKV niệu trong 6 tháng đầu	18.8%	6.1%	0.005-3.569 (1.400-9.098)
Ure	6.48 $\pm 1.93$	6.29 $\pm 2.05$	0.464
Creatinin	111.2 $\pm 26.32$	113.07 $\pm 25.75$	0.521

**Nhận xét:** Trong 6 tháng đầu sau ghép, tỷ lệ nhiễm trùng và tỷ lệ nhiễm BK niệu của nhóm có nồng độ Co > 7 và MMF  $\geq 31.83$  cao hơn với nhóm còn lại có ý nghĩa thống kê; Chỉ số ure và creatinin không có sự khác biệt giữa nhóm bệnh nhân có nồng độ thuốc Tacrolimus >7 và liều MMF  $\geq 31.83$ mg/kg/ngày với nhóm còn lại.

#### IV. BÀN LUẬN

Nhóm nghiên cứu của chúng tôi bao gồm 200 bệnh nhân ghép thận và theo dõi sau ghép tại bệnh viện Hữu nghị Việt Đức, với độ tuổi trung bình khi ghép thận là  $37.96 \pm 10.64$ , bệnh

nhân ghép nhỏ tuổi nhất năm 12 tuổi, lớn tuổi nhất là năm 69 tuổi, tuy nhiên độ tuổi lao động (từ 20-50 tuổi) chiếm đa số, điều này gây gánh nặng bệnh tật lớn đến kinh tế - xã hội. Tỷ lệ nam : nữ trong nhóm nghiên cứu có sự khác biệt lớn, trong đó nam giới chiếm đến 71.5%. Nguồn hiến thận từ người chết não là 15.8%, ít hơn so với nghiên cứu ở Mỹ và châu Âu<sup>3</sup>. Không có mối liên quan giữa giới tính, tuổi ghép thận, nguyên nhân gây bệnh thận, nhóm máu, mức độ hòa hợp HLA, mối quan hệ cho nhận, thuốc dẫn nhập với biến chứng nhiễm trùng.

Nghiên cứu 200 bệnh trong vòng 3 năm đầu sau ghép thận, liều MMF trong 6 tháng đầu, 12 tháng, 24 tháng, 36 tháng lần lượt là:  $1669.6 \pm 271.44$ ;  $1497.49 \pm 213.19$ ;  $1355.33 \pm 257.56$ ;  $1286.99 \pm 285.72$  mg/ngày. Hầu hết các bệnh nhân đều khởi đầu điều trị với liều 2000mg/ngày theo hướng dẫn ghép thận Việt Nam<sup>4</sup>, sau đó giảm dần theo thời gian, nguyên nhân giảm liều bao gồm do nhiễm trùng, tác dụng phụ của thuốc: rối loạn tiêu hóa, giảm bạch cầu hạt. Liều MMF (mg/ngày) trung bình 6 tháng đầu; 12 tháng cao hơn so với liều MMF của người châu Á và có sự tương đương ở mốc 36 tháng<sup>5</sup>. Liều MMF (mg/kg/ngày) cao hơn so với nghiên cứu của Yamada. Yamada và cộng sự cho thấy liều MMF 10-16mg/kg có thể dự đoán AUC MMF 30-60mcg.h/mL<sup>6</sup>.

Trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi, biến chứng nhiễm trùng hay gặp nhất là nhiễm BK. Chúng tôi cũng nhận thấy có mối liên quan giữa liều MMF (mg/kg/ngày) trong 6 tháng với biến chứng nhiễm trùng. MMF  $\geq 31.83$ mg/kg/ngày có khả năng gây nhiễm trùng với độ nhạy 57.5% và độ đặc hiệu 68.2%. Trong 6 tháng đầu sau ghép, tỷ lệ nhiễm trùng của nhóm có nồng độ Co > 7 và MMF  $\geq 31.83$  cao gấp 2.939 (95 CI: 1.445-5.975) lần so với nhóm còn lại với  $p = 0.002$ . Tỷ lệ nhiễm BK niệu trong 6 tháng đầu của nhóm có nồng độ Co > 7 và MMF  $\geq 31.83$  lớn hơn nhóm còn lại có ý nghĩa thống kê với  $p = 0.005$ , OR = 3.569, (95CI: 1.400-9.098). Trong nghiên cứu của Claire Borni- Duval và cộng sự, AUC MMF >50 hr mg/L cũng là nguy cơ mắc BKV với AHR = 3.6;  $p = 0.001$ .<sup>7</sup>

Theo bảng 4, liều MMF trung bình tại các thời điểm 24 tháng, 36 tháng của nhóm nhiễm trùng và không nhiễm trùng có sự khác biệt, tuy nhiên kết quả không có ý nghĩa do những bệnh nhân không nhiễm trùng thường có xu hướng giữ nguyên liều khi không có tác dụng phụ của thuốc.

## V. KẾT LUẬN

Liều mycophenolate ở bệnh nhân trong vòng 3 năm đầu có xu hướng giảm dần theo thời gian, tuy nhiên creatinin vẫn ở mức ổn định. Liều MMF  $\geq 31.83$  mg/kg/ngày trong 6 tháng đầu có khả năng gây nhiễm trùng với độ nhạy 57.5% và độ đặc hiệu 68.2%. Nồng độ Tacrolimus  $>7$  và liều MMF  $\geq 31.83$ mg/kg/ngày làm tăng nguy cơ nhiễm trùng gấp 2.939 (1.445-5.975) lần và tăng nguy cơ nhiễm BK niệu gấp 3.569 (1.400-9.098) lần với  $p < 0.05$  nhưng không làm thay đổi chỉ số creatinine trong 6 tháng đầu.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Hanvesakul R, Kubal C, Jham S, et al.** Increased incidence of infections following the late introduction of mycophenolate mofetil in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2008.;4049-4053.
2. **Hoàng Thị Diễm.** Nghiên Cứu Tình Hình Nhiễm Cytomegalovirus ở Bệnh Nhân Sau Ghép Thận.; 2016.
3. **Lewis A, Koukoura A, Tsianos GI, Gargavanis AA, Nielsen AA, Vassiliadis E.** Organ donation in the US and Europe: The supply vs demand imbalance. *Transplantation Reviews*. 2021; 35(2): 100585. doi: 10.1016/ j.trre.2020.100585
4. **Hướng dẫn ghép thận Việt Nam.** 2017.
5. **Li P, Shuker N, Hesselink DA, van Schaik RHN, Zhang X, van Gelder T.** Do Asian renal transplant patients need another mycophenolate mofetil dose compared with Caucasian or African American patients? *Transpl Int*. 2014;27(10):994-1004. doi:10.1111/tri.12382
6. **Yamada S, Shiohira H, Uehara H, Hokama N, Saitou S, Ooshiro Y.** Implications of Clinical Mycophenolate Mofetil Dose According to Individual Body Weight in Japanese Renal Transplant Recipients. *Transplantation Proceedings*. 2016; 48(1): 35-41. doi: 10.1016/ j.transproceed. 2015.11.014
7. **Borni-Duval C, Caillard S, Olagne J, et al.** Risk Factors for BK Virus Infection in the Era of Therapeutic Drug Monitoring. *Transplantation*. 2013; 95(12): 1498-1505. doi: 10.1097/ TP.0b013e3182921995

## NGHIÊN CỨU TỔNG QUAN HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ BỔ TRỢ BẰNG CIDOFOVIR TRONG U NHÚ ĐƯỜNG HÔ HẤP TÁI PHÁT

Nguyễn Thị Ngọc<sup>1</sup>, Đào Đình Thi<sup>2</sup>, Nguyễn Đình Phúc<sup>3</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Mô tả đặc điểm các nghiên cứu về hiệu quả của cidofovir trong điều trị bổ trợ u nhú đường hô hấp tái phát (UNĐHHTP), về hiệu quả điều trị và các tác dụng không mong muốn. **Đối tượng và phương pháp:** Các bài báo, các nghiên cứu tại 2 cơ sở dữ liệu Pubmed, Cochrane, đạt các tiêu chí nghiên cứu. **Kết quả:** Tìm được 90 tài liệu. Sau khi phân tích, 21 bài báo được đưa vào nghiên cứu: hiệu quả điều trị của cidofovir 19/21 tài liệu đề cập trong đó 94,74% nghiên cứu kết luận cidofovir có hiệu quả trong điều trị bổ trợ bệnh UNĐHHTP. Có 52,5% bệnh nhân thuyên giảm bệnh hoàn toàn, 34,25% bệnh nhân thuyên giảm bệnh một phần. Có 9/19 nghiên cứu nhận thấy có giảm số lần thực hiện phẫu thuật trong một năm. Tác dụng không mong muốn của thuốc có 3(20%) tài liệu đề cập nhưng đều được mô tả nhẹ và tự hết, 12(80%) nghiên cứu không có tác dụng phụ nào xảy ra. Về kết quả giải phẫu bệnh, có 7(58,33%) nghiên cứu báo cáo không quan sát thấy loạn sản

hoặc ung thư biểu mô, 3(25%) nghiên cứu mô tả có dấu hiệu loạn sản, 2(16,67%) nghiên cứu quan sát thấy có ung thư biểu mô vảy.

**Từ khóa:** u nhú đường hô hấp tái phát, điều trị bổ trợ, kết quả điều trị, tác dụng không mong muốn, cidofovir

### SUMMARY

#### EFFECTS OF ADJUVANT THERAPY BY CIDOFOVIR IN RECURRENT RESPIRATORY PAPILLOMATOSIS

**Objectives:** Describe the characteristics of the research on the efficacy of cidofovir in the adjuvant treatment of recurrent respiratory papillomatosis, Treatment Outcome and Drug-Related Side Effects and Adverse. **Subjects and methods:** Articles, studies textbooks in 2 databases PubMed, Cochrane met the research criteria. **Result:** Found 90 documents. After analysis, 21 articles were included in the study: the treatment effect of cidofovir 19/21 documents mentioned in which 94.74% of the studies concluded that cidofovir is effective in adjuvant treatment of RPP. There are 52.5% patients in complete remission, 34.25% of patients in partial remission. 9 out of 19 studies found a reduction in the number of surgeries performed per year. Side effects of the drug are mentioned in 3(20%) documents, but they are described as mild and self-limiting, in 12(80%) of the studies, no side effects occurred. Regarding the pathological results, there were 7 (58.33%) studies reporting no dysplasia or carcinoma, 3 (25%)

<sup>1</sup>Bệnh viện hữu nghị đa khoa Nghệ An

<sup>2</sup>Bệnh viện Tai mũi họng Trung ương

<sup>3</sup>Trường đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Ngọc

Email: ngocnguyen31051994@gmail.com

Ngày nhận bài: 6.9.2023

Ngày phản biện khoa học: 24.10.2023

Ngày duyệt bài: 10.11.2023