

Xin gửi đến

*Những tấm lòng cao cả đầy nhân đạo và vô tư
trong hiến và ghép tạng vì người bệnh*

VSOT



HƯỚNG DẪN **GHÉP THẬN VIỆT NAM**



NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC 2017

LỜI NÓI ĐẦU



Trong y học, do lượng thông tin khổng lồ nhưng đa dạng và có nhiều mức độ tin cậy khác nhau về chuyên môn của mỗi chuyên ngành, nên mỗi lĩnh vực cần có sự đồng thuận trong phạm vi của mình dưới hình thức các bản hướng dẫn cho chuyên khoa của mình. Điều đó rất bức thiết cho quyền lợi người bệnh và cho sức mạnh của học thuật trong thực hành chuyên môn.

Sự đồng thuận (dựa vào y học chứng cứ, còn gọi là y học trên cơ sở thực chứng) ở phạm vi cục bộ hay toàn bộ rất quan trọng trong y học. Sự đồng thuận đó hiện nay trên thế giới và ở các lĩnh vực người ta thực hiện qua các hội chuyên ngành. Chính phủ hay các cơ quan quản lý y tế có pháp quyền rất mong muốn có điều đó trong tay, nhưng họ có thể thực hiện điều đó mang tính pháp lệnh, khó tìm sự đồng thuận thực sự. Do đó, tính pháp lý muốn mạnh phải dựa vào sự đồng thuận về chuyên môn của các hội chuyên ngành. Nước nào có các hội chuyên ngành mạnh và uy tín, ở đó ngành Y tế mạnh.

Vì vậy, những thành viên sáng lập Hội Ghép tạng Việt Nam (VSOT) kiên trì theo đuổi mục tiêu thành lập được hội quốc gia cho ngành ghép tạng. Được Chính phủ cho phép, việc đầu tiên của Hội là thực hiện sự đồng thuận trong nước về chẩn đoán, chỉ định và điều trị trong ghép tạng; đồng thời theo ý kiến của Bộ Y tế, VSOT sẽ giúp ngành ghép mô và bộ phận cơ thể người phát triển, trước khi nó có thể hoạt động một cách độc lập.

Với sự cố gắng của Thường vụ Ban chấp hành VSOT và các hội viên, bản sơ thảo lần hai của bản HƯỚNG DẪN GHÉP THẬN VIỆT NAM đã được chỉnh sửa sau góp ý lần thứ nhất của Hội đồng soạn thảo do Thường vụ Ban chấp hành VSOT chủ trì. Những ý kiến đã được thường vụ thống nhất sẽ được phổ biến cho Ban chấp hành Hội Ghép tạng Việt Nam và toàn thể hội viên để vận động áp dụng một cách thống nhất trong cả nước.

Qua việc xây dựng bản hướng dẫn này, có một sản phẩm quý giá khác đạt được là thống nhất được một số danh từ, thuật ngữ chuyên môn, nhờ sự đồng thuận của các giáo sư, chuyên viên đầu ngành.

Qua việc xây dựng bản hướng dẫn này, đã đạt được một sản phẩm quý giá khác là thống nhất được một số danh từ, thuật ngữ chuyên môn, nhờ sự đồng thuận của các giáo sư, chuyên viên đầu ngành.

Qua những đồng thuận về chuyên môn của lần xuất bản này, Hội Ghép tạng Việt Nam hy vọng đây là một tài liệu chuyên môn tốt về ghép tạng có thể tư vấn về chuyên môn cho Bộ Y tế.

Theo thông lệ quốc tế, những bản hướng dẫn sẽ không ngừng được cập nhật, Thường vụ và Ban chấp hành Hội sẽ cập nhật hàng năm và xin nhận ý kiến đóng góp để luôn hoàn thiện hướng dẫn này theo những chứng cứ mới có được từ những nghiên cứu được công bố trong và ngoài nước.

TM. Ban Chấp hành Hội Ghép Tạng Việt Nam
Chủ tịch

Minh





HƯỚNG DẪN GHEP THẬN VIỆT NAM

DANH SÁCH ỦY BAN SOẠN THẢO HƯỚNG DẪN GHEP TANG VIỆT NAM cấp quốc gia (Ban Thường vụ Hội Ghép tạng Việt Nam, mời mở rộng)

STT	Họ và tên	Chức danh VSOT	Địa chỉ
GS.TS.	Phạm Gia Khánh	Chủ tịch Hội Ghép tạng VN Chủ tịch HECDDGSNN ngành Y.	khanhhvqy1@yahoo.com 0913288155
GS.TS.	Trần Đình Long	CT Hội Thận-Tiết niệu-Lọc máu-ghep thận trẻ em	Trandinhlonggs@yahoo.com 0913506149
GS.TS.BS.	Nguyễn Thanh Liêm	Phó Chủ tịch VSOT P.TGD Bv Vimec Hà Nội	liemnhp@hotmail.com v.liemnt-ceo@vinmec.com 0986565015
GS.TS.	Bùi Đức Phú	Phó Chủ tịch Hội Ghép tạng VN GD Bv Vinmec Times City Hà Nội	buiducphu@gmail.com 0903502515
PGS. TS.BS.	Nguyễn Trường Sơn	Phó Chủ tịch Hội Ghép tạng VN GD Bv Chợ Rẫy	BV Chợ Rẫy 0905050509 truongson_cr@yahoo.com.vn
GS.TS.	Trần Ngọc Sinh	Phó Chủ tịch và TTK VSOT Tổng Thư ký VUNA, CT HUNA BM Tiết niệu học ĐHYD TP HCM	trnsinh@hotmail.com 0983723493
PGS.TS	Hoàng Mạnh An	Phó Chủ tịch Hội Ghép Tạng VN Nguyên GD Bv Quận Y 103	0913283632 anhoangmanh@yahoo.com
GS.TS.	Đỗ Tấn Cường	Ủy viên Thường vụ BCH VSOT Phó TGD Bv VINMEC Hà Nội	dtcuong103@gmail.com 0913297348

GS.TS.BS.	Lê Trung Hải	Thiếu tướng, Phó Chủ nhiệm Cục Quản Y, Bộ Quốc Phòng	mgprof.lthai@gmail.com 0903258204
GS.TS.BS.	Trịnh Hồng Sơn	Ủy viên Thường vụ BCH VSOT GD Trung Tâm Điều phối QG Ủy viên Thường vụ BCH VSOT PGĐ BV Việt Đức	thsonvd@yahoo.com 0913056779
PGS TS	Đinh Thị Kim Dung	TK Thận Nội BV Bạch Mai	dungdtk@gmail.com 0912023013
GS.TS	Võ Tam	Hiệu Phó Đại Học YD Huế Ủy viên Thường vụ BCH	votamdr@yahoo.com 0914042433
GS.TS.	Đỗ Doãn Lợi	GD TT Tim mạch BV Bạch Mai Ủy viên Thường vụ BCH VSOT	dodoanloi@bachmai.edu.vn 0943431888
PGS TS	Nguyễn Hữu Ước	Trương khoa PT Tim mạch, Phó Tổng Thư Ký VSOT	ĐT: 0903239788 haphanhaian@yahoo.com 0913546992
PGS.TS	Hà Phan Hải An	TK Thận – Lọc Máu BV Việt Đức	nhuieppham@yahoo.com.vn 0903580046
PGS TS.BS	Phạm Như Hiệp	Phó TTK Hội Ghép Tạng VN GD BV TW Huế	huongtrandr@yahoo.com 0938817358
PGS.TS	Trần Thị Bích Hương	Ủy viên Thường vụ BCH Phó Khoa Nội Thận BVCR	taphuongdung@yahoo.com 0903365722
BS CKII	Tạ Phương Dung	TK Nội thận-Lọc máu-Miến dịch ghép BV 115	duthingocthubvcr@gmail.com 0916191016
TS.BS.	Dur Thị Ngọc Thu	Đơn vị Điều phối Ghép tạng BVCR Ủy viên Thường vụ BCH & Thủ Quỹ VSOT	drmanhbui@gmail.com 0903246471
PGS.TS.	Bùi Văn Mạnh	Ủy viên Thường vụ BCH TK Nội Thận BV 103	dogiatuyen70@gmail.com 0969746969
PGS TS	Đỗ Gia Tuyền	Trưởng khoa Thận – Tiết niệu – BV Bạch Mai	

PGS.TS.	Thái Minh Sâm	Trưởng Khoa Ngoại Tiết Niệu, BV CR	thaiminhsam@gmail.com 0918136666
BS CKII	Phạm Quốc Cường	PGĐ BV 19/8 Trưởng khoa Thận-Lọc máu, BV 19/8, Hà Nội	Phamquoccuong2@yahoo.com.vn 0913218163
BSCKII	Hoàng Khắc Chuẩn	Phó Khoa Ngoại Tiết niệu BVCR	hoangkhacchuan@gmail.com 0913846817
TS. BS.	Lê Đình Hiếu	Bộ Môn Ngoại BV 115	ledinhhiu@pnt.edu.vn 0918274653
TS.BS.	Hoàng Thị Diễm Thủy	Trưởng Khoa Thận- Nội Tiết- Bv Nhi Đồng 2 tp HCM	thuydiemhoang@yahoo.com.vn 0908235287
BS CKII	Nguyễn Đình Vũ	TK Nội Thận BV TW Huế	dr.dinhvu@gmail.com 0983820127
PSG.TS.BS.	Nguyễn Tấn Cường	DHYD, Trưởng Đơn vị Ghép Gan BVCR	tancuongng@yahoo.com 0946600655
TS.BS.	Phạm Hữu Thiện Chí	Phó TK Ngoại BVCR	phamhuuthienchi@yahoo.com 0918357820
BSCKII	Đoàn Tiến Mỹ	TK Ngoại BVCR	myquan67@yahoo.com.vn 0918042555
TS.BS.	Hồ Tấn Phát	TK Nội Tiêu hoá –Gan mật BVCR	BVCR bsphatbvcr@gmail.com 0908223478
ThS BS	Đặng Ngọc Tuấn Anh	Phó Khoa Nội thận BV TW Huế	01275540425 dangngoctuananh@yahoo.com
BS	Đoàn Đức Hoàng	Trung tâm Tim Mạch Bv TW Huế	duchoanglyon@yahoo.com 0914050412
BS	Nguyễn Lương Tấn	Trung tâm Tim Mạch Bv TW Huế	luongtannguyen@gmail.com 01226208540



HƯỚNG DẪN GHEP THẬN VIỆT NAM

DANH SÁCH PHÂN BAN SOẠN THẢO

HƯỚNG DẪN GHEP THẬN VIỆT NAM cấp ngành

STT	Họ và tên	Chức danh VSOT	Địa chỉ
GS.TS.	Phạm Gia Khánh	Chủ tịch Hội Ghép tạng VN Chủ tịch HPCDGSNN ngành Y.	khanhvay1@yahoo.com 0913288155
GS.TS.	Trần Đình Long	CT Hội Thận-Tiết niệu-Lọc máu-Ghép thận trẻ em	Trandinhlonggs@yahoo.com 0913506149
GS.TS.	Bùi Đức Phú	Phó Chủ tịch Hội Ghép tạng VN GD BV Vinmec Times City Hà Nội	buiducphu@gmail.com 0903502515
GS.TS.	Trần Ngọc Sinh	Phó Chủ tịch kiêm Tổng Thư ký Hội Ghép tạng VN BM Tiết Niệu học ĐHYD TP HCM	tnsinh@hotmail.com 0983723493
PGS.TS.	Hoàng Mạnh An	Phó Chủ tịch Hội Ghép tạng VN Nguyên GD Bv Quân Y 103	0913283632 anhoangmanh@yahoo.com
GS.TS.	Đỗ Tất Cường	Ủy viên Thường vụ BCH Phó TGD BV VINMEC Hà Nội	ducuong103@gmail.com 0913297348
PGS.TS.	Hà Phan Hải An	Phó Tổng Thư ký VSOT TK Thận – Lọc Máu BV Việt Đức	haphanhaian@yahoo.com 0913546992
PGS.TS.	Võ Tam	Hiệu Phó Đại học YD Huế Ủy viên Thường vụ BCH	votamdr@yahoo.com 0914042433

PGS. TS	Trần Thị Bích Hương	Ủy viên Thường vụ BCH Phó Khoa Nội Thận BVCR	huongtrandr@yahoo.com 0938817358
PGS TS	Đình Thị Kim Dung	TK Thận Nội BV Bạch Mai	dungdtk@gmail.com 0912023013
PGS.TS.	Bùi Văn Mạnh	Ủy viên Thường vụ BCH TK Nội Thận BV 103	drmanhbui@gmail.com 0903246471
BS CKII	Tạ Phương Dung	TK Nội thận-Lọc máu-Miền dịch ghép BV 115	taphuongdung@yahoo.com 0903365722
TS.BS.	Dư Thị Ngọc Thu	Đơn vị Điều phối Ghép tạng BVCR Ủy viên Thường vụ BCH Thủ quỹ VSOT	duthingocthubvcr@gmail.com 0916191016
PGS. TS.	Thái Minh Sâm	Trưởng Khoa Ngoại Tiết niệu, BV CR	thaiminhsam@gmail.com 0918136666
BS CKII	Phạm Quốc Cường	PGĐ BV 19/8 Trưởng khoa Thận-Lọc máu, BV 19/8, Hà Nội	Phamquoccuong2@yahoo.com.vn 0913218163
BSCKII	Hoàng Khắc Chuẩn	Phó Khoa Ngoại Tiết niệu BVCR	hoangkhaacchuan@gmail.com 0913846817
PGS TS	Đỗ Gia Tuyền	Trưởng khoa Thận – Tiết niệu – BV Bạch Mai	dogiatuyen70@gmail.com 0969746969
TS. BS.	Lê Đình Hiếu	Bộ môn Ngoại BV 115	ledinhhiieu@pnt.edu.vn 0918274653
TS.BS.	Hoàng Thị Diễm Thuý	Trưởng Khoa Thận- Nội tiết- BV Nhi Đồng 2 TP HCM	thuydiemhoang@yahoo.com.vn 0908235287
BS CKII	Nguyễn Đình Vũ	TK Nội Thận BV TW Huế	dr.dinhvu@gmail.com 0983820127
ThS BS	Đặng Ngọc Tuấn Anh	Phó Khoa Nội thận BV TW Huế	01275540425 dangngoctuananh@yahoo.com

PHƯƠNG PHÁP SOẠN THẢO

Nguyên tắc:

1. Lập nhóm chuyên môn theo phân ngành Ghép Thận - Tụy, Ghép Gan, Ghép Tim... Soạn các sơ thảo bản hướng dẫn. Họp lấy ý kiến đồng thuận trong nhóm, sau đó trình uỷ ban soạn thảo của VSOT do ban Thường vụ chủ trì, lấy ý kiến. Nhóm phân chuyên ngành họp lần hai, hoàn thiện bản hướng dẫn, trình lần hai lấy ý kiến cuối cùng trước khi phát hành.
2. Phát hành trong hội nghị và qua mạng của VSOT (<http://www.vсот.com.vn>), các uỷ ban soạn thảo thu nhận ý kiến qua thảo luận trên mạng và các hình thức khác để hoàn thiện trong lần xuất bản 2017.
3. Dẫn giải tương đương theo độ tin cậy về y học chứng cứ của Đại học Oxford (đính kèm bản dịch). Những đánh giá theo y học chứng cứ trong bản hướng dẫn ghép thận này, có thể dựa vào cách đánh giá theo bảng dẫn giải này, nhưng thực hiện bởi các Hội đồng quốc tế (Thí dụ: dựa vào Bản hướng dẫn Ghép thận của Hội Tiết niệu châu Âu-2014, EAU, do một hội đồng gồm các chuyên viên quốc tế do EAU chọn ra và thực hiện).

Tổng hợp và lấy ý kiến đồng thuận của các nhà chuyên môn, thông qua ban thường vụ VSOT.

Quá trình thực hiện

Bản sơ thảo lần hai này đã được Nhóm soạn thảo Phác đồ hướng dẫn Ghép thận phân công và thảo luận về hình thức và nội dung lần thứ nhất vào ngày 2/4/2016 vừa qua, sau khi lấy ý kiến thường vụ lần này, nhóm ghép thận sẽ họp lần cuối vào 2 ngày 4 và 5/6/2016, trước khi trình lần hai cho Ban Thường vụ và Ban soạn thảo VSOT vào ngày 29 tháng 6 năm 2016 trước khi cho phát hành.

Phụ trách và liên lạc

Mọi ý kiến của quý vị sẽ được thư ký ghi nhận và thể hiện qua phác đồ qua các lần chỉnh sửa. Những ý kiến chưa thống nhất sẽ được trình qua phiên họp thường vụ lấy ý kiến qua biểu quyết (như thống nhất danh từ, thống nhất phương hướng chẩn đoán và điều trị).

Những ý kiến đã được thống nhất bởi thường vụ sẽ được phổ biến cho BCH Hội Ghép tạng VN và toàn thể hội viên để vận động áp dụng một cách thống nhất cả nước.

Phác đồ những sản phẩm có được như thống nhất danh từ... sẽ làm cơ sở cho Hội Ghép tạng Việt Nam tư vấn về chuyên môn với Bộ Y tế.

Liên hệ thường trực: Tổng Thư ký VSOT: GS.TS. Trần Ngọc Sinh
ĐT: 0983 723 493, email : vsot@outlook.com.vn

Trụ sở VSOT: BV Chợ Rẫy
201B, Nguyễn Chí Thanh, Q5, TP. HCM
Email: vsot@outlook.com.vn
Điện thoại: (+84) (8) 38 554 138
Website : VSOT.com.vn hoặc Hoigheptangvietnam.com.vn
Tài khoản:101214851030070, Eximbank

Thư ký về bài vở: TS.BS. Lê Đình Hiếu,
ĐT: 0918274653, email: ledinhhieus@pnt.edu.vn (miền Nam)
ThS.BS. Đặng Ngọc Tuấn Anh, ĐT: 01275540425,
Email: dangngoctuananh@yahoo.com (miền Trung và
miền Bắc).

Y HỌC CHỨNG CỨ

Bảng diễn giải tương đương theo độ tin cậy về y học chứng cứ của Đại học Oxford

Mức độ chứng cứ (LE)*

Mức độ	Loại chứng cứ
1a	Chứng cứ thu được từ phân tích gộp của các thử nghiệm ngẫu nhiên
1b	Chứng cứ thu được từ ít nhất một thử nghiệm ngẫu nhiên
2a	Chứng cứ thu thập từ một nghiên cứu có đối chứng được thiết kế tốt nhưng không ngẫu nhiên
2b	Chứng cứ thu thập từ ít nhất một loại nghiên cứu bán thực nghiệm được thiết kế tốt
3	Chứng cứ thu thập từ nghiên cứu không thực nghiệm được thiết kế tốt, chẳng hạn như nghiên cứu so sánh, nghiên cứu tương quan và báo cáo các trường hợp
4	Chứng cứ thu thập từ các báo cáo của ban chuyên gia, ý kiến hoặc kinh nghiệm lâm sàng của các tác giả đầu ngành

Mức độ khuyến cáo (GR)*

Cấp độ	Loại khuyến cáo
A	Dựa trên các nghiên cứu lâm sàng có chất lượng tốt và tính thống nhất của các khuyến cáo và bao gồm ít nhất là một thử nghiệm ngẫu nhiên
B	Dựa trên các nghiên cứu lâm sàng được thực hiện tốt, nhưng không có thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên
C	Không có các nghiên cứu lâm sàng chất lượng tốt

* Diễn giải tương đương theo độ tin cậy về y học chứng cứ của Đại học Oxford

Nguồn: Sackett et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (May 2001). Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998. [access date January 2011]

BẢNG CÁC THUẬT NGỮ VIỆT - ANH

Tiếng Việt	Anh ngữ	Chữ viết tắt
Bộ phận cơ thể không tái sinh *	là bộ phận sau khi lấy ra khỏi cơ thể người thì cơ thể không thể sản sinh hoặc phát triển thêm bộ phận khác thay thế bộ phận đã lấy	Bộ phận cơ thể không tái sinh*
Bệnh gút	Gout	
Bệnh lý thận ghép mạn tính [©]	chronic allograft nephropathy ^[2]	CAN ^[2]
Bệnh lý thận ghép mạn tính [©]	chronic allograft nephropathy [©]	CAN [©]
Bệnh thận mạn	chronic kidney disease	CKD
Bệnh thận tái phát sau ghép	De Novo nephropathy	
Bệnh thận tái phát sau ghép	De novo nephropathy after transplantation	
Bộ phận cơ thể người*	là một phần của cơ thể được hình thành từ nhiều loại mô khác nhau để thực hiện các chức năng sinh lý nhất định.	Bộ phận cơ thể người*
Chết não	Brain death	BD
Chết não*	là tình trạng toàn não bộ bị tổn thương nặng, chức năng của não đã ngừng hoạt động và người chết não không thể sống lại được*	
Đái tháo đường mới khởi phát sau ghép thận	New onset diabetes after transplantation	NODAT
Đái tháo đường sau ghép	Post-transplant diabetes mellitus	
Điều trị ức chế miễn dịch duy trì	Maintenance immunosuppressive therapy	
Điều trị ức chế miễn dịch khởi đầu	Induction therapy	
Ghép dị loài*	Xenograft, xenotransplantation	
Ghép đồng gen [©]		
Ghép đồng loài*	Allograft, allotransplantation	
Ghép lại	Retransplantation	
Ghép tự thân*	Autograft, autotransplantation	

Ghép thận*	Kidney transplantation or renal transplantation	
Hiến mô, bộ phận cơ thể người*	là việc cá nhân tự nguyện hiến mô, bộ phận cơ thể của mình khi còn sống hoặc sau khi chết.	Hiến mô, bộ phận cơ thể người*
Hiến tạng sau chết tuần hoàn hoặc	Donation after brain death or	DBD hoặc
Hiến tạng sau chết tim hoặc	Donation after brain death or	DBD hoặc
Người hiến (tặng) tim ngừng đập	Donation after brain death	DBD
Hiến tạng sau chết não	Donation after brain death	DBD
Hiến thận	Kidney donation	
Hiến thận hoặc cho thận	Kidney donation	
Hiến*	Donation	
Hiến* (cho)	Donation	
Hòa hợp HLA*	HLA matching	
Hòa hợp mô*	Histocompatibility	
Không tuân thủ điều trị	Nonadherence	
Lấy mô, bộ phận cơ thể người *	là việc tách mô, bộ phận từ cơ thể người hiến khi còn sống hoặc sau khi chết. 8. Ghép mô, bộ phận cơ thể người là việc cấy ghép mô, bộ phận tương ứng của cơ thể người hiến vào cơ thể của người được ghép.	Lấy mô, bộ phận cơ thể người*
Mổ lấy thận*	Nephrectomy	
Mô*	là tập hợp các tế bào cùng một loại hay nhiều loại khác nhau để thực hiện các chức năng nhất định của cơ thể người	Mô*
Người chết hiến tạng	Deceased donors	
Người hiến sống*	Living donor or live donor	
Người hiến không tương hợp nhóm máu ABO	ABO-incompatible donors	
Người nhận thận	Kidney recipients	
Người nhận thận*	Recipient	

Người sống hiến tạng	Living donors	
Nhiễm trùng sau ghép	Post-transplant infection	
Rửa thận và bảo quản thận [♥]	Washing and preservation of the kidney	
Tế bào trình kháng nguyên	antigen-presenting cells.	APC
Tiêm chủng	Vaccination	
Tổn thương thận ghép mạn tính [⊕]	chronic allograft injury ^[3] or	CAI ^[3]
hoặc	Chronic rejection	
Thải ghép mạn (từ ngữ cũ)		
Tổn thương thận ghép mạn tính [⊕]	Chronic allograft injury [⊕]	CAI [⊕]
Tương hợp người hiến và người nhận	Matching of donors and recipients	
Thải ghép cấp	Acute rejection	
Thải ghép mạn	chronic rejection	
Thời gian sống của bệnh nhân	Patient survival	
Thời gian sống của thận ghép	Graft survival	
Thuốc ức chế miễn dịch [♥]	Immunosuppressive agents	

⊗ Từ ngữ dùng trong Quy định “Danh mục bệnh mà người mắc bệnh đó không được lấy mô, bộ phận cơ thể để ghép cho người bệnh”, Thông tư số 28 /2012/ TT-BYT Hà Nội, ngày 4/12/2012.

⊙ Từ ngữ hiện ít dùng dần.

⊕ Từ ngữ hiện đang dùng.

*Quốc hội nước Cộng hòa Xã Hội Chủ Nghĩa Việt Nam (2006). Luật Hiến, lấy, ghép mô, bộ phận cơ thể người và hiến, lấy xác, số: 75/2006/QH11, ngày 29 tháng 11 năm 2006.

♥Bộ Y tế (2006): Quy trình kỹ thuật ghép thận từ người hiến sống, (Ban hành kèm theo Quyết định số 43 /2006/QĐ-BYT ngày 29 tháng 12 năm 2006 của Bộ trưởng Bộ Y tế)

MỤC LỤC

	Trang
Lời nói đầu	V
Danh sách ủy ban soạn thảo	VII
Danh sách phân ban soạn thảo	X
Phương pháp soạn thảo	XII
Y học chứng cứ	XIV
Bảng các thuật ngữ Việt - Anh	XV
Phần I. NGUYÊN TẮC VỀ SỰ TƯƠNG HỢP MIỄN DỊCH GHÉP Ở NGƯỜI HIẾN VÀ NGƯỜI NHẬN THẬN	1
Chương 1. Nguyên tắc về sự tương hợp miễn dịch ghép ở người hiến và người nhận thận	2
Phần II. HIẾN THẬN	9
Chương 2. Đạo đức và y đức trong ghép tạng	10
Chương 3. Hiến thận từ người hiến còn sống	13
Chương 4. Hiến thận từ người hiến đã chết	15
Chương 5. Chỉ định và chống chỉ định hiến thận	24
Chương 6. Kỹ thuật lấy thận	31
Chương 7. Bảo quản và vận chuyển thận ghép	44
Phần III. NGƯỜI NHẬN THẬN	51
Chương 8. Chọn lựa người nhận thận và kỹ thuật ghép thận	52
Chọn người nhận thận	52
Điều trị trước ghép	58
Chỉ định và chống chỉ định nhận thận	60
Gây mê và hồi sức trong ghép thận	76
Biến chứng sớm sau ghép thận	83
Biến chứng muộn sau ghép thận	86
Chương 9. Theo dõi và điều trị sau ghép thận	92
Điều trị dẫn nhập	92
Điều trị ức chế miễn dịch duy trì sau ghép, theo dõi dùng thuốc ức chế miễn dịch sau ghép	96
Thải ghép cấp	125
Điều trị tổn thương thận ghép mạn	130
Theo dõi chức năng thận ghép	133

Sinh thiết thận ghép	135
Bệnh thận tái phát sau ghép	144
Bệnh nhiễm sau ghép thận	156
Đái tháo đường trong ghép thận	180
Bệnh tim mạch sau ghép thận	190
Bệnh xương ở bệnh nhân ghép thận	195
Biến chứng huyết học	197
Tăng acid uric máu và bệnh gout trên bệnh nhân ghép thận	208
Bệnh lý ác tính sau ghép	213
Tiêm chủng sau ghép thận	229
Tuần thủ điều trị	236
Chương 10. Đời sống và sinh hoạt sau ghép thận	242
Đời sống và tái hòa hợp cuộc sống sau ghép	242
Lối sống sau ghép thận	242
Đời sống tình dục sau ghép thận ở phụ nữ	245
Thai kỳ sau ghép thận	247
Khám định kỳ sau ghép	254
Tiền lượng thời gian sống của thận ghép và người nhận thận	255
Phần IV. GHÉP THẬN TRÊN NHỮNG ĐỐI TƯỢNG ĐẶC BIỆT	267
Chương 11. Tăng trưởng sau ghép thận ở trẻ em	268
Chương 12. Ghép trao đổi người hiến thận	270
Chương 13. Ghép không tương hợp nhóm máu	274
Chương 14. Các dạng ghép thận khác	277
PHẦN PHỤ LỤC	283
Phụ lục 1: Luật hiến, lấy, ghép mô, bộ phận cơ thể người và hiến, lấy xác, của Quốc hội khóa XI, kỳ họp thứ 10 số 75/2006/QH11 ngày 29 tháng 11 năm 2006	284
Phụ lục 2: Quy trình kỹ thuật ghép thận từ người hiến sống của Bộ Y tế-2006	304
Phụ lục 3: Danh mục bệnh mà người mắc bệnh đó không được lấy mô, bộ phận cơ thể để ghép cho người bệnh	340

Phần I

NGUYÊN TẮC VỀ SỰ TƯƠNG HỢP MIỄN DỊCH GHÉP Ở NGƯỜI HIẾN VÀ NGƯỜI NHẬN THẬN

Chương 1. Nguyên tắc về sự tương hợp miễn dịch ghép ở người hiến và người nhận thận

Chương 1

NGUYÊN TẮC VỀ SỰ TƯƠNG HỢP MIỄN DỊCH GHÉP Ở NGƯỜI HIẾN VÀ NGƯỜI NHẬN THẬN

Khuyến cáo về chẩn đoán miễn dịch

Định nhóm máu ABO và các phenotype của HLA-A, HLA-B, HLA-C và HLA-DR, HLA-DQ cần thực hiện cho tất cả bệnh nhân đang chờ ghép thận.

Người hiến và người nhận cần tương hợp nhóm máu ABO. Trong trường hợp không tương hợp nhưng nồng độ kháng thể thấp, có thể ghép thận nhưng thực hiện ở đơn vị có kinh nghiệm và có khả năng xử trí khi tai biến xảy ra.

Định danh HLA ở người hiến và người nhận cần làm sớm trong trường hợp người hiến sống để tránh làm những xét nghiệm xâm lấn khác khi xuất hiện không tương hợp không chấp nhận được.

Tương hợp HLA là một trong những điều cần xem xét khi chọn lựa giữa những người hiến sống (giảm khả năng miễn cảm xảy ra sau này, điều này đặc biệt quan trọng ở những bệnh nhân ghép thận trẻ tuổi vì khả năng có thể ghép lại).

Tầm soát kháng thể đặc hiệu người hiến ở người nhận là rất quan trọng để đảm bảo chọn được người hiến tối ưu và sống còn mảnh ghép sau này.

Để tránh thải ghép tối cấp, xét nghiệm độ chéo tế bào lympho (lymphocyte cross-match test) phải được thực hiện trong vòng 14 ngày trước khi tiến hành ghép thận hoặc ghép thận tụy kết hợp và không tiến hành ghép nếu kết quả dương tính.

Báo cáo tương hợp người hiến và người nhận dựa trên số HLA bất tương hợp, tình trạng miễn cảm của người nhận (% PRA) và kết quả độ chéo, đánh giá nguy cơ miễn dịch cho từng cặp ghép.

Tương hợp HLA: tương hợp HLA rất quan trọng trong ghép thận do dự hậu của mảnh ghép liên quan với số lượng HLA không tương hợp (mismatches). Bất tương hợp HLA có thể gây tăng sinh và hoạt hóa tế

bào T CD4, T CD8 của người nhận cùng lúc hoạt hóa tế bào B sản xuất kháng thể. Việc này dẫn đến thải ghép tế bào và qua trung gian kháng thể. Trong ghép thận, tương hợp HLA-DR có ảnh hưởng trên sống còn mảnh ghép nhiều hơn so với tương hợp HLA-A, HLA-B (HLA-DR > HLA-B > HLA-A). Ảnh hưởng của tương hợp HLA-DR trên mảnh ghép là vào những tháng đầu tiên sau ghép, trong khi tương hợp HLA-B, HLA-A ảnh hưởng trên cả những tháng đầu sau ghép lẫn về lâu dài (hơn 10 năm sau).

Xét tương hợp nên tập trung vào kháng nguyên HLA, vì ảnh hưởng trên tỷ lệ thải ghép. Các phenotype của HLA-A, HLA-B, HLA-C và HLA-DR, HLA-DQ nên được thực hiện ở tất cả người hiến và nhận thận. Thận từ người hiến chết não nên được điều phối cho người nhận có số HLA không tương hợp ít nhất. Điều này cũng phù hợp đối với người hiến sống, mặc dù tương hợp HLA ở người hiến sống không quan trọng bằng ở người hiến chết, khi ghép thận từ người hiến sống, những yếu tố nguy cơ khác của thải ghép như thời gian thiếu máu lạnh, chết não, hoặc tuổi người hiến,... được giảm thiểu.

Mức độ tương hợp HLA giữa người hiến và người nhận thường thể hiện bằng sự bất tương hợp của HLA-A, HLA-B và HLA-DR (số kháng nguyên HLA có ở mỗi locus ở người hiến mà không có ở người nhận). Người hiến và người nhận không có bất tương hợp nào sẽ thể hiện là “0-0-0”, trong khi bất tương hợp hoàn toàn là “2-2-2”.

Chọn một người hiến phù hợp nhất đối với người nhận là một việc phức tạp và mức độ không hòa hợp HLA chỉ là một trong những yếu tố cần xem xét (ngoài ra còn có tuổi người hiến và người nhận, những cơ hội được ghép khác ở hiện tại và tương lai,...).

Thực tế của xét nghiệm HLA: Phòng xét nghiệm của trung tâm ghép (làm HLA và độ chéo) cần có giấy xác nhận đạt chuẩn để đảm bảo kết quả chính xác và đáng tin cậy. Cần theo tiêu chuẩn của quốc gia hoặc một tổ chức quốc tế có liên quan nào đó. Những điều cần lưu ý bao gồm:

Lấy tế bào định HLA từ máu ngoại biên của người nhận phải dùng chất chống đông phù hợp (amonium heparin, ethylene diamine tetra-acetic acid – EDTA, acid citrate dextrose – ACD). Đa số các phòng xét nghiệm HLA dùng 20 ml máu ngoại biên heparin hóa để định HLA mức độ huyết thanh và 10 ml máu ngoại biên EDTA để định ở mức phân tử.

Ở người hiến dùng tế bào lymphocyte ở hạch lympho, lách hoặc máu ngoại biên.

Dùng bộ thuốc thử có khả năng phát hiện ra tất cả các kháng nguyên HLA thường gặp trong cộng đồng, chủng tộc đó.

Định kháng nguyên nhóm HLA-A, HLA-B, dùng phương pháp huyết thanh (mức độ kháng nguyên hoặc độ phân giải thấp) hoặc phân tử (mức độ allele hoặc độ phân giải cao) đều được. Với nhóm HLA-DR, chỉ phương pháp phân tử được chấp nhận. Báo cáo kết quả dựa theo cách đặt danh pháp mới nhất của WHO.

Độ chéo (cross-matching)

Để tránh thải ghép tối cấp xảy ra, độ chéo phải được thực hiện trước khi tiến hành ghép thận hoặc ghép thận tụy kết hợp. Bệnh nhân có nguy cơ là người có kháng thể đặc hiệu chống lại người hiến, hình thành khi mang thai, truyền máu hoặc đã ghép trước đó. Độ chéo phát hiện kháng thể có sẵn trong huyết thanh người nhận chống lại tế bào lympho ở người hiến. Thường cho xét nghiệm độc tế bào lympho lệ thuộc bổ thể (CDC). Xét nghiệm dùng nhiều tế bào lympho không phân loại hoặc nhiều tế bào lympho nhưng giàu tế bào T của người hiến. Độ chéo tế bào B phải thực hiện nếu cần thiết tùy vào chương trình ghép của từng đơn vị. Tế bào lympho T trình diện chỉ kháng nguyên HLA nhóm I, trong khi tế bào lympho B trình diện kháng nguyên của cả HLA nhóm I và II, độ chéo tế bào B nhạy hơn độ chéo tế bào T. Lách chứa nhiều tế bào B hơn máu ngoại biên. Độ chéo giữa những tế bào lympho không phân loại lấy từ lách sẽ nhạy hơn nếu những tế bào lympho không phân loại lấy từ máu ngoại vi. Độ chéo tế bào T dương tính là chống chỉ định của ghép. Độ chéo tế bào B dương tính thường do nhiều nguyên nhân gồm kháng thể kháng HLA nhóm I/II, phức hợp miễn dịch, thuốc chống tế bào B (rituximab, alemtuzumab) và kháng thể không phải HLA. Đối với độ chéo tế bào B dương tính, quyết định tùy từng trường hợp, dựa trên tình trạng kháng thể của bệnh nhân, bệnh sử miễn dịch của họ.

Cần lưu ý kết quả độ chéo dương tính giả, đặc biệt trong bệnh tự miễn, thể hiện bằng các tự kháng thể IgM không liên quan. Bất hoạt tự kháng thể IgM bằng dithiothreitol (DTT) có thể làm giảm kết quả độ chéo dương tính giả. Tuy nhiên, cần lưu ý kháng thể kháng HLA IgM

cũng nhạy với DDT. Kháng thể kháng HLA dạng IgM hiếm gặp và độ chéo dương tính do IgM-antiHLA có khả năng liên quan.

Độ chéo bằng phương pháp lưu bào kế (flow cytometry) có thể được thực hiện ở bệnh nhân tiền mãn cảm có nguy cơ cao thải ghép qua trung gian kháng thể. Tuy nhiên, độ nhạy cảm cao của phương pháp này có thể loại trừ lượng lớn bệnh nhân không được ghép không cần thiết. Phương pháp độ chéo ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), dùng kỹ thuật hạt rắn phát hiện kháng thể kháng HLA đặc hiệu người hiến, không là chống chỉ định ghép mà dùng đánh giá nguy cơ thải ghép ở những bệnh nhân mãn cảm cao.

Kháng thể kháng HLA đặc hiệu (DSA) có trước ghép

Người nhận có kháng thể đặc hiệu kháng HLA người hiến trước ghép là một yếu tố nguy cơ quan trọng cho cuộc ghép sắp tới, có thể gây thải ghép tối cấp hoặc cấp. Do đó, bắt buộc tầm soát những kháng thể này trước ghép. Những kháng thể này hình thành do truyền máu trước đây, mang thai hay đã ghép trước đó. Cần thông báo phòng xét nghiệm miễn dịch những sự kiện xảy ra xuyên suốt ở bệnh nhân có khả năng tăng nhạy cảm miễn dịch, gồm cả nhiễm trùng gần đây. Kháng thể này cần được làm ít nhất mỗi ba tháng và nếu có truyền máu và chế phẩm từ máu thì làm sau 14 và 28 ngày truyền. Đối với bệnh nhân đang dùng ức chế miễn dịch nếu có tăng hoặc giảm hoặc ngưng thuốc, cần thử kháng thể lại sau 4 tuần.

Kết quả xét nghiệm kháng thể kháng HLA trong huyết thanh người nhận thể hiện bằng tỷ lệ phần trăm kháng thể phản ứng (%PRA) và đặc hiệu kháng nguyên phản ứng lại những kháng thể này. Để phát hiện kháng thể của kháng nguyên HLA nhóm II, có kỹ thuật được dùng để phân biệt chúng với kháng thể của kháng nguyên HLA nhóm I. Trong xét nghiệm CDC chuẩn, panel tế bào lympho sử dụng phủ hầu hết các allele thường gặp trong cộng đồng người hiến và tối ưu là chứa ít nhất 50 tế bào có HLA khác nhau.

Nếu xét nghiệm không đủ nhạy, những kháng thể kháng HLA nhóm I và II có liên quan không thể phát hiện bởi phương pháp CDC truyền thống. Kháng thể không kết hợp bổ thể không thể phát hiện tất cả. Kỹ thuật hạt rắn nhạy và đặc hiệu hơn, gồm lưu bào kế và ELISA, dùng phân tử HLA tái tổ hợp và hòa tan được thay vì tế bào lympho. Kháng

thể không phải HLA có trước ghép cũng ảnh hưởng trên dự hậu mảnh ghép. Phương pháp hạt rấn rất nhạy với kháng thể HLA nhưng không thể phát hiện kháng thể không phải HLA. Cũng chưa rõ là những kháng nguyên không HLA có liên quan này được trình diện trên tế bào B và do đó có thể nhận ra bằng phương pháp CDC. Không có phương pháp phát hiện kháng thể nào đủ độ tin cậy để nhận diện tất cả các kháng thể có liên quan, do đó cần linh động sử dụng từng phương pháp hoặc kết hợp nhiều phương pháp khi cần.

Bệnh nhân tiền miễn cảm có PRA cao có hai bất lợi chính:

Do phản ứng thường dương tính, họ phải đợi một thời gian dài mới được ghép so với bệnh nhân không miễn cảm.

Nồng độ kháng thể quá ngưỡng hoặc PRA cao có tác động bất lợi trên sống còn của mảnh ghép.

Chọn lựa cặp người hiến – người nhận phù hợp

Xuất hiện kháng thể kháng HLA đặc hiệu người hiến hoặc độ chéo dương tính ở bệnh nhân bị miễn cảm là chống chỉ định ghép trừ khi họ đã được chuẩn bị protocol giải miễn cảm. Đối với bệnh nhân bị miễn cảm, cần người hiến tương hợp tốt về mặt kháng nguyên. Ghép giữa những anh chị em ruột thường tương hợp tốt do thường hưởng cùng gene của gia đình. Tuy nhiên, cần thận trọng thận ghép từ con ruột cho mẹ hoặc từ chồng cho vợ (đã sinh con), nhưng nếu không có kháng thể kháng HLA đặc hiệu người hiến hoặc độ chéo âm tính, tiên lượng thận ghép tương tự như những cặp không tương hợp HLA khác.

Một điều đáng lưu ý là khi bệnh nhân đã từng ghép thận từ người hiến tương hợp kém bị suy do thải ghép, bệnh nhân này trở thành người có nguy cơ cao do bị miễn cảm, gây khó khăn cho việc ghép lại. Điều này đặc biệt quan trọng ở bệnh nhi và bệnh nhân trẻ tuổi do nhu cầu ghép lại, nên tránh bị miễn cảm, đặc biệt đối với những kháng nguyên thường gặp trong cộng đồng. Trẻ em được đăng ký trên danh sách chờ ghép cùng với những đặc hiệu kháng nguyên HLA của ba mẹ, những kháng nguyên nào không tương hợp trong danh sách là những kháng nguyên không thể chấp nhận và cần tránh ghép thận của những người hiến có kháng nguyên này. Ngược lại, nguy cơ bị miễn cảm không phải là vấn đề lớn ở những cặp cho – nhận không huyết thống lớn tuổi, ghép lần hai.

Tương hợp ABO

Tương hợp kháng nguyên nhóm máu ABO rất quan trọng trong ghép thận. Do kháng nguyên nhóm máu là kháng nguyên mạnh trong ghép tạng (biểu hiện trên tế bào nội mô mạch máu thận), bất tương hợp kháng nguyên ABO giữa người hiến và người nhận có thể gây thải ghép tối cấp và cần phải tránh. Tuy nhiên, có những phương pháp loại bỏ kháng thể gần đây được giới thiệu và những thuốc chống tế bào B, số lượng trung tâm thực hiện ghép bất tương hợp ABO thành công ngày càng tăng, thậm chí không cần cắt lách.

Mặc dù nguy cơ bệnh lý tán huyết tăng cao sau ghép do tồn tại tế bào B của người hiến trong mảnh ghép, những thận của người hiến tiềm năng nhóm máu O trên lý thuyết có thể ghép cho người nhận nhóm máu A, B, AB. Để tránh việc gia tăng tình trạng mất cung cầu trong ghép từ người hiến chết não cho người nhận nhóm máu O, đồng nhất về nhóm máu ABO là điều kiện mà các tổ chức điều phối tạng đưa ra với rất ít ngoại lệ, ngay cả thận từ người hiến không có bất tương hợp HLA-A+B+DR- nào mà lại không cùng nhóm máu. Ghép từ người hiến sống, tương hợp ABO được chấp nhận là khi đồng nhất về nhóm máu ABO.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **G. Karam, T. Kalble et al.** Guidelines on Renal Transplantation. European Association of Urology 2014.
2. **A Joint Working Party of The British Transplantation Society and The Renal Association.** United Kingdom Guidelines for Living Donor Kidney Transplantation. Third edition, 2011.
3. **Delordson Kallon.** Histocompatibility and Immunogenetics, a collection of brief revision notes. 2011.

HƯỚNG DẪN GHÉP THẬN VIỆT NAM

Phần II

HIẾN THẬN

Chương 2. Đạo đức và y đức trong ghép tạng

Chương 3. Hiến thận từ người hiến chết

Chương 4. Hiến thận từ người hiến sống

Chương 5. Chỉ định và chống chỉ định hiến thận

Chương 6. Kỹ thuật lấy thận

Chương 7. Bảo quản và vận chuyển thận ghép

Chương 2

ĐẠO ĐỨC VÀ Y ĐỨC TRONG GHÉP TẠNG

VẤN ĐỀ ĐẠO ĐỨC TRONG GHÉP THẬN VÀ GHÉP TẠNG NÓI CHUNG: là phạm trù đạo đức, ở đây bao gồm hai nội dung:

- Đạo đức thể hiện qua sự hiến tặng nhân đạo, vô tư của người hiến tạng cho người bệnh, là hành vi có nội hàm đạo đức cao trong cộng đồng xã hội. Điều kiện cần có là cộng đồng xã hội phải có đời sống văn hóa và nhận thức nhất định để tiếp nhận tốt những vấn đề khoa học trong hiến và nhận tạng.
- Y đức thể hiện qua việc tiếp nhận việc hiến tạng, phân phối tạng hiến tặng một cách vô tư và nhân đạo, phù hợp với những nguyên tắc y học (y học chứng cứ), chống lại việc buôn bán trong ghép tạng dưới mọi hình thức.

KHUYẾN CÁO CHUNG

1. Tất cả các bệnh nhân bị suy thận giai đoạn cuối đều có quyền được xem xét ghép thận nếu không có chống chỉ định (chứng cứ A)[2].
2. Tiêu chuẩn quyết định ghép thận dựa vào cơ sở chuyên môn nội và ngoại khoa. Tiêu chuẩn chọn ghép phải minh bạch và được công bố rộng rãi cho bệnh nhân và cộng đồng. Tiêu chuẩn chọn ghép không được dựa vào các đặc điểm xã hội, giới tính, chủng tộc (chứng cứ C)[2].
3. Một bệnh nhân được chọn ghép thận cần được đánh giá lại về lợi ích và nguy cơ ghép bởi một hội đồng y khoa độc lập (chứng cứ C)[2].
4. Một bệnh nhân có khả năng là người nhận cần được tiến hành thực hiện các xét nghiệm chuẩn bị ghép thận 12 tháng trước khi được đưa vào chương trình thay thế thận (chứng cứ C)[2].
5. Bệnh nhân đang chạy thận nhân tạo hoặc lọc màng bụng ngay khi tình trạng ổn định nên được đưa vào chương trình ghép thận (chứng cứ C)[2].
6. Việc mua bán thận dưới mọi hình thức là việc làm nghiêm cấm bởi pháp luật[1,4].

CƠ SỞ CHỨNG CỨ

Ghép thận là biện pháp điều trị tối ưu cho đa số bệnh nhân bị suy thận giai đoạn cuối. Mặc dù còn nhiều biến chứng ngắn hạn và dài hạn có liên quan đến ghép thận nhưng đây là phương thức mang lại thời gian sống còn và chất lượng sống tốt nhất trong các phương thức điều trị thay thế thận. Lợi ích của ghép thận được thấy rõ nhất ở nhóm người trẻ tuổi, không mắc bệnh đái tháo đường. Tuy nhiên, ở nhóm người 60-74 tuổi vẫn cho thấy còn nhiều lợi ích. Vì vậy, cơ sở lựa chọn chỉ định ghép thận phải dựa vào lợi ích của người bệnh cùng với nền tảng nội và ngoại khoa.

Thường có ít chống chỉ định trong ghép thận. Các chống chỉ định thường thuộc về nhóm bệnh lý nhiễm trùng - nhiễm siêu vi hoạt động, bệnh ác tính tiến triển, không tuân thủ điều trị, bệnh lý đi kèm làm hạn chế kì vọng sống cũng như lợi ích từ ghép thận. Đa số các rào cản này đều có thể khắc phục với các phương pháp thích hợp và qua một quá trình quan sát bệnh nhân. Các bệnh nhân bị suy thận giai đoạn cuối khi chuẩn bị ghép cần được đánh giá tình trạng suy chức năng các cơ quan khác để có kế hoạch ghép đa tạng cùng lúc hoặc sau đó.

ĐỐI VỚI NGƯỜI HIẾN SỐNG

1. Cơ sở chọn người hiến sống là dựa trên các kết quả khả quan trên thận ghép và việc thiếu hụt nguồn thận từ người hiến chết. Người hiến sống có thể là đồng huyết thống hoặc không đồng huyết thống trên tinh thần nhân đạo, tự nguyện và không mua bán. Người hiến sống phải ký giấy đồng ý và chịu trách nhiệm độc lập về việc cho tạng.
2. Người hiến sống phải được tư vấn về nguy cơ sức khỏe khi cho tạng. Người hiến phải tuân thủ chặt chẽ các quy trình sàng lọc để đánh giá nguy cơ sức khỏe và tâm lí khi cho tạng.
3. Người hiến sống phải được bảo đảm về chăm sóc y khoa và tâm lý sau khi cho tạng.

ĐỐI VỚI NGƯỜI HIẾN CHẾT

1. Việc phân phối thận hiến từ người hiến chết cần minh bạch và công khai.
2. Luật pháp Việt Nam được xây dựng trên tinh thần của hệ thống chủ động đồng ý. Nếu là người hiến chết phải có sự đồng ý của thân nhân. Theo Điều 37 chương 3 của Luật hiến ghép cơ quan tại Việt Nam, nguyên tắc điều phối ghép mô, bộ phận cơ thể người dựa trên:
 - Nguyên tắc hòa hợp giữa người hiến và người được ghép và bảo đảm công bằng giữa những người được ghép.
 - Ưu tiên ghép mô, bộ phận cơ thể người hiến trẻ em và các trường hợp cấp cứu.
3. Việc điều phối tạng hiến từ người hiến chết còn dựa vào các tiêu chuẩn khác bao gồm: thời gian chờ, đặc tính tiền miễn cảm, tuổi người nhận.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Quốc hội Nước Cộng Hòa Xã Hội Chủ Nghĩa Việt Nam khóa XI.** Kỳ họp thứ 10 năm 2007. “*Luật hiến lấy ghép mô bộ phận cơ thể người và hiến lấy xác*” - Nhà xuất bản Lao động Hà Nội.
2. **Canadian Society of Transplantation:** consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation. CMAJ • November 8, 2005 • 173(10) | S1.
3. **Guidelines of Renal Transplantation. European Urology Association 2009.**
4. **Ethical and Legal Issues Surrounding Kidney Transplantation.** Handbook of Kidney Transplantation 4th edition- 2005.

Chương 3

HIẾN THẬN TỪ NGƯỜI HIẾN CÒN SỐNG

Xét về khía cạnh đạo đức, cách tiếp cận đối với hiến tạng cần được định hướng theo các quy tắc nhân đạo. Người ta có thể cảm thấy tiếc nuối khi nhìn nhận lại việc ghép tạng từ nguồn hiến khi sống, do những thành công thu được khi ghép tạng từ nguồn hiến này (xét theo tỷ lệ sống của tạng ghép và của bệnh nhân) và số tạng từ nguồn hiến sau chết nghèo nàn. Sự thiếu hụt tạng thường xuyên từ nguồn hiến sau chết đã thúc đẩy việc chấp nhận nguồn hiến khi sống. Tuy nhiên, trong tình huống này, tình trạng sức khỏe về thể lực và tinh thần của người hiến là điều quan trọng đầu tiên. Thông thường ở những cơ sở được tổ chức chuẩn mực trên thế giới, người hiến có người tư vấn và bảo vệ quyền lợi (ví dụ các chuyên gia tâm thần và chuyên gia thận học trong đội đánh giá người hiến) để đảm bảo rằng họ được nhận những lời khuyên không sai lệch về quá trình hiến tạng và có hai nhóm đánh giá riêng biệt người hiến và người nhận.

Người hiến thận có thể có quan hệ huyết thống hoặc không cùng huyết thống với người nhận, chẳng hạn vợ chồng, bè bạn, người quen biết, hay người hiến tình nguyện (người dẫu tên), hay trong chương trình hoán đổi để ghép cặp. Người hiến cần được một chuyên gia về sức khỏe tâm thần đánh giá về tâm lý - xã hội (người này không được có bất cứ quan hệ nào với người nhận) và được đánh giá năng lực ra quyết định. Cần đảm bảo việc bảo mật thông tin của người hiến, việc đánh giá cần được thực hiện vắng mặt người nhận. Nếu cần người phiên dịch, phải chọn người không quen biết với cả người hiến và người nhận. Người hiến phải được thông báo về lợi ích đối với sức khỏe người nhận (thể lực và tâm thần) và các nguy cơ đối với sức khỏe người hiến (thể lực và tinh thần).

Cần đánh giá động cơ của người hiến tạng. Không được ép buộc hiến tạng hay giao ước về lợi ích thứ cấp (tiền bạc hay các lợi ích cá nhân khác) với người hiến. Các kết quả phải được thảo luận rõ ràng: lợi ích về tâm lý sau khi ghép thành công (tăng sự tự trọng và tự tin), sự oán giận hay trầm cảm sau khi ghép thất bại...

Khuyến cáo
Việc hiến tạng hay nhận tạng là quyền của mỗi người.
Ghép thận với mục đích thương mại là điều không thể được chấp nhận. Luật pháp ở rất nhiều nơi nghiêm cấm điều này và Hội Ghép tạng quốc tế cũng phản đối mạnh mẽ việc làm này.
Tỷ lệ thành công của việc ghép tạng từ nguồn hiến khi sống ngày càng tăng, dựa theo dữ liệu về tỷ lệ sống của tạng ghép và của bệnh nhân, đồng thời nguồn hiến sau chết rất nghèo nàn, do vậy ghép tạng từ nguồn hiến khi sống nên được khuyến khích. Sự kêu gọi sử dụng tạng từ nguồn hiến khi sống một phần là do thiếu hụt tạng từ nguồn hiến sau chết.
Người hiến tạng tình nguyện khi sống phải ký giấy cam đoan, điều này phải được thực hiện khi người hiến thực sự hiểu hết các nguy cơ liên quan đến hành động này.
Bệnh nhân phải được đối xử như một “mục đích” chứ không phải là “phương tiện”. Phải đảm bảo các quyền con người cơ bản cho họ, như tôn trọng nhân phẩm, sự toàn vẹn và sự đích thực của mỗi con người.
Người hiến sống không cùng huyết thống chỉ có thể được chấp nhận sau khi hội đồng đạo đức ở cơ sở cho phép, dựa trên các điều luật của quốc gia nơi thực hiện hiến tạng.

Do các giá trị về đạo đức không thể đo được dựa trên cơ sở “khoa học” về mức độ chứng cứ, chúng tôi không thể đưa ra các cấp độ khuyến cáo cho vấn đề này.

Chương 4

HIẾN THẬN TỪ NGƯỜI HIẾN ĐÃ CHẾT

Ghép tạng tại Việt Nam khởi đầu năm 1992 với trường hợp ghép thận đầu tiên (em ruột cho anh) và sau đó năm 2004 ghép gan đầu tiên (bố ruột cho con gái), tại BV Quân Y 103. Từ 1992 đến 2009, > 300 trường hợp ghép thận và 18 ghép gan đã được tiến hành tại 12 trung tâm ghép trên cả nước với nguồn hiến tạng duy nhất là từ người hiến sống[1].

Luật hiến, lấy và ghép mô - bộ phận cơ thể người được Quốc hội thông qua ngày 29/11/2006 và có hiệu lực thi hành từ ngày 1/7/2007. Từ nguồn người hiến chết não, ghép thận đầu tiên được thực hiện ngày 23/4/2008 tại BV Chợ Rẫy, ghép gan ngày 22/05/2010 tại BV Việt Đức, ghép tim ngày 17/06/2010 và ghép tụy ngày 01/3/2014 tại BV Quân Y 103 và ghép tim phổi ngày 20/7/2015 tại BV Trung ương Huế. Từ nguồn người hiến tim ngưng đập, ghép thận đầu tiên ngày 18/6/2015 tại BV Chợ Rẫy. Từ 2010 đến 2015, đã có > 1.200 trường hợp ghép thận, 34 ghép gan và 14 ghép tim được thực hiện tại 16 trung tâm ghép trên toàn quốc, trong đó 37 người hiến chết não dẫn tới 71 trường hợp ghép thận, 33 ghép gan, 14 ghép tim và 1 ghép tụy và 1 người hiến tim ngừng đập dẫn tới 2 trường hợp ghép thận[1].

Ghép tạng đã phát triển nhanh chóng những năm gần đây nhưng chỉ đáp ứng được rất ít nhu cầu của bệnh nhân suy cơ quan giai đoạn cuối. Hậu quả là nhiều bệnh nhân đã tử vong khi đang chờ ghép hoặc phải ra nước ngoài để ghép với nguồn tạng không rõ ràng và tiềm ẩn nhiều rủi ro và nguy hiểm hơn là thương mại hóa tạng ghép và du lịch ghép tạng[2]. Các đường dây buôn bán thận được các phương tiện truyền thông phát hiện gần đây là minh chứng cho vấn nạn nhức nhối này. Nguyên nhân là do thiếu hụt nghiêm trọng nguồn người hiến tạng, đặc biệt người hiến chết não và điều này được cho là trở ngại lớn nhất đối với sự phát triển ghép tạng ở Việt Nam. Bài viết này tập trung phân tích tiềm năng hiến tạng từ người hiến chết não, nguyên nhân chưa khai thác được tiềm năng rất lớn này và các giải pháp y tế khả thi để tăng số người hiến chết não.

Tiềm năng hiến tạng từ người hiến chết não tại Việt Nam

Trên thế giới, nguồn tạng ghép được lấy phần lớn từ người hiến chết não. Tỷ lệ chết não tại các nước phương Tây là 4 – 6% số tử vong tại bệnh viện. Trung bình có 20 - 40 người hiến chết não/triệu dân. Từ 1 người hiến chết não lý tưởng, có thể cứu sống hoặc cải thiện chất lượng cuộc sống của 9 bệnh nhân suy cơ quan giai đoạn cuối. Trung bình 3,6 tạng có thể được lấy và 3,1 tạng có thể được ghép từ 1 người hiến chết não và 60 - 90 tạng có thể được lấy và ghép trên 1 triệu dân. Từ 100 người hiến chết não, có thể có 190 bệnh nhân được ghép thận, 80 ghép gan, 7 ghép tụy[3]... Người chết não có thể hiến tạng mô và tạng nhiều nhất vì dù não đã chết nhưng tim vẫn còn đập nhờ các điều trị hỗ trợ và do đó, vẫn đảm bảo cung cấp máu đến các mô và tạng (ngoại trừ não).

Việt Nam với hơn 90 triệu dân nhưng từ 2010 đến 2015 chỉ có chưa đến 40 người hiến chết não. Đây thật sự là con số đáng suy ngẫm nếu nhìn vào thực tế mỗi năm, nước ta có khoảng 10.000 người chết vì tai nạn giao thông (Ủy ban An toàn giao thông Quốc gia), số chết não vì chấn thương sọ não tại các BV lớn như Chợ Rẫy, Việt Đức ước tính khoảng 1.000 người/năm. Nếu chỉ 10% số người này đồng ý hiến tạng thì đã có thêm rất nhiều tạng để cứu chữa bệnh nhân. Như vậy, chúng ta thiếu tạng không phải vì không có nguồn tạng mà chưa khai thác được tiềm năng rất lớn này.

Nguyên nhân không khai thác được nguồn người hiến chết não

Nguyên nhân khách quan, được cho là rào cản lớn nhất hiện nay khiến hiến tạng chưa được chấp nhận rộng rãi, là *nhận thức của người dân về chết não và quan niệm chết toàn thân*. Một bộ phận người dân tin rằng chết não có thể cứu sống được. Thực tế, người chết não không thể sống lại. Các chức năng sinh tồn nhanh chóng mất đi (trong vài giờ) nếu không có các thiết bị y tế và thuốc men đặc biệt hỗ trợ. Trong y văn, thời gian dài nhất mà các chức năng sinh tồn của người chết não có thể được duy trì là 48 ngày[4]. Quan niệm tâm linh ‘chết toàn thân’, nguồn gốc từ Khổng giáo xa xưa, đã ăn sâu trong suy nghĩ của nhiều người, gây lãng phí lớn đối với sự sống và chưa đúng tinh thần nhân văn. Hơn nữa, không có tôn giáo nào nói ‘chết phải toàn thân’ hay phản đối hiến mô - tạng khi còn sống hay đã chết vì mục đích cứu người. Các tôn giáo đều ủng hộ hiến mô - tạng vô vụ lợi như là nghĩa cử cao đẹp và phù hợp với giáo lý tôn giáo.

Nghiên cứu trên 1.063 người dân TP. HCM, với $\geq 80\%$ có trình độ đại học/sau đại học và là sinh viên - học sinh/công nhân viên chức, cho thấy tỷ lệ hiểu sai về chết não là 16,6%, không đồng ý hiến thận của người thân và bản thân khi chết lần lượt là 36,2% và 23%. Kết quả khả quan và ngoài mong đợi do đối tượng nghiên cứu chọn lọc. Một điều tra khác trên 1.781 hộ gia đình ở Hà Nội, Đà Nẵng và TP. HCM với kết quả ít lạc quan hơn, cho thấy tỷ lệ không đồng ý hiến mô - tạng của người thân và bản thân khi chết là 49,5% và 56,5% tương ứng. Các lý do không đồng ý người thân hiến tạng gồm cảm giác có lỗi với người chết (70,1%), không phù hợp tâm linh (36,7%), sợ dư luận xã hội (13,3%) và trái với đạo đức truyền thống (11,7%). Điều này cho thấy *dù người thân trước khi chết có nguyện vọng hiến tạng, gia đình cũng khó chấp nhận*. Các lý do không đồng ý bản thân hiến tạng gồm không phù hợp tâm linh (61%), sợ người thân không đồng ý (59%), sợ dư luận xã hội (16,6%) và trái với đạo đức truyền thống (16,6%)[6].

Các nguyên nhân thuộc về trách nhiệm của ngành Y tế cũng không kém phần quan trọng. Các nghiên cứu dịch tễ tại châu Âu, Hoa Kỳ và Úc chỉ ra rằng mất người hiến chết não tiềm năng chủ yếu là do *những thiếu sót xảy ra trong quy trình hiến tạng ở bệnh viện*, từ tổ chức đến trình độ chuyên môn của nhân viên y tế tham gia trong quy trình này, hơn là các nguyên tắc (luật) chi phối quy trình này hay thái độ của người dân[7].

*Hiện tại chưa có khảo sát nào về kiến thức - thái độ - hành vi của nhân viên y tế đối với hiến tạng chết não ở nước ta, ngoại trừ một điều tra trên 456 sinh viên y khoa tại Đại học Y Hà Nội cho thấy 62,7% cho rằng chết não giống với sống thực vật và hôn mê, 44% cho rằng có thể cứu sống người chết não và 70,3% không biết về tiêu chuẩn chết não. Đây là sự nhầm lẫn đáng tiếc vì nếu bác sĩ/điều dưỡng tin rằng có thể cứu sống người chết não thì không thể vận động hiến tạng chết não, thậm chí phản tác dụng[8]. Theo Amaral và cs., hiệu quả của hoạt động ghép tùy thuộc sự hiểu biết của nhân viên y tế đối với chết não. Hiểu biết kém về chết não và hồi sức người chết não sẽ dẫn đến *mất người hiến chết não tiềm năng vì không nhận diện được người chết não và không duy trì được chất lượng các tạng để có thể lấy*. Khoảng 20 - 47% người hiến chết não tiềm năng không bao giờ được phát hiện và 17 - 30% bị từ chối vì các tiêu chuẩn khắt khe được bác sĩ trực tiếp chăm sóc

người bệnh áp dụng mà không tham vấn ê kíp ghép. Hơn nữa, 10 – 25% người hiến chết não tiềm năng bị ngưng tim không hồi phục trước khi lấy tạng và một tỷ lệ chưa được biết chính xác người hiến chết não được lấy tạng để ghép nhưng chất lượng và khả năng sống của tạng và kết quả ghép xấu do không duy trì tốt tình trạng người chết não. Duy trì tình trạng người chết não, tim còn đập là yếu tố quyết định số người hiến và số tạng có thể lấy và cũng là yếu tố quyết định chất lượng tạng và sống còn của người nhận và của tạng sau ghép[7].

*Tuy nhiên, khó khăn nhất vẫn là thuyết phục gia đình người chết não đồng ý hiến tạng. Kỹ năng quan trọng này chưa được chú ý và huấn luyện cho bác sĩ/điều dưỡng. Bước đầu, tỷ lệ thuyết phục thành công của nhóm tư vấn hiến tạng tại BV Việt Đức tuy thấp (8,6%, chỉ 3/35 gia đình đồng ý hiến tạng,) nhưng rất đáng khích lệ. Nguyên nhân từ chối vì hầu hết gia đình cho rằng chết não vẫn còn hy vọng sống[9]. Khảo sát tại BV Chợ Rẫy cũng cho kết quả tương tự (3,3%, chỉ 1/30 gia đình đồng ý hiến tạng)[10]. Tại các nước Âu – Mỹ, tỷ lệ từ chối hiến tạng từ 30% đến 56% với lý do gia đình không đồng ý, không biết chắc tạng hiến tặng sẽ đi đâu, sợ làm đau và biến dạng cơ thể người thân và không chấp nhận chết não[11]. Rõ ràng, *tỷ lệ cao từ chối hiến tạng là nguyên nhân quan trọng gây mất tạng ghép.*

**Chúng ta chưa được đầu tư các thiết bị cần thiết cho bảo quản và vận chuyển tạng từ bệnh viện, người hiến đến trung tâm ghép.* Điều này khiến khó bảo quản các tạng được lấy từ người hiến tiêu chuẩn mở rộng và có thể kéo dài thời gian thiếu máu lạnh không cần thiết do trở ngại giao thông hoặc liên lạc, dẫn tới mất tạng ghép hoặc kết quả ghép xấu. Vấn đề này trở nên quan trọng hơn khi hiện tại tỷ lệ người hiến tiêu chuẩn mở rộng ngày càng được sử dụng nhiều trên thế giới (30 - 40% người hiến chết não) do tử vong vì tai nạn giao thông đã giảm đáng kể nhờ tăng cường các biện pháp an toàn đường bộ.

Nhìn lại trường hợp vận chuyển tạng (tim và gan) đầu tiên ở nước ta ngày 4/9/2015, từ Nam ra Bắc, dài hơn 1.700 km, với các phương tiện bảo quản tạng thô sơ (thùng xốp tự mua ở chợ rồi hấp tiệt trùng, túi nylon nhiều lớp), không có máy bay riêng để chủ động thời gian vận chuyển, không có cảnh sát dẫn đường cho xe chở tạng để tránh bị tắc nghẽn đường sá,... Điều may mắn, người hiến tạng là người chết não tiêu chuẩn qui ước và sự nỗ lực, quyết tâm của tất cả các ê kíp từ Bộ Y tế đến Bộ Công an và Bộ Giao thông vận tải.

Giải pháp để tăng số lượng người hiến chết não hiến tạng

Đối với các nguyên nhân khách quan, nhiều giải pháp đã được đề xuất và thực hiện, chẳng hạn các chiến dịch truyền thông đại chúng nhằm tăng cường nhận thức của người dân và các tổ chức chính trị - xã hội về ý nghĩa nhân đạo - nhân văn cao quý của hiến tạng khi còn sống và khi chết; xây dựng mạng lưới cung cấp thông tin, tư vấn và đăng ký hiến tạng; phát hành thẻ người hiến tạng; tổ chức các hoạt động tri ân người hiến tạng và gia đình họ (tặng thẻ bảo hiểm y tế và chăm sóc y tế suốt đời, tặng kỷ niệm chương/bằng khen, được ưu tiên ghép tạng,...). Gần đây nhất, là sự ra đời của các tổ chức Nhà nước đảm trách những hoạt động nêu trên, như Trung tâm Điều phối quốc gia về ghép bộ phận cơ thể người ngày 29/6/2013, Hội Vận động hiến mô và bộ phận cơ thể người và Hội Ghép tạng Việt Nam ngày 26/6/2015.

"Giờ là lúc xã hội nên thay đổi nếp nghĩ, quan niệm, nhận thức và *cần đưa vấn đề hiến và ghép tạng vào giáo dục trong nhà trường*. Có như thế thì 20 năm sau, mới cơ bản đáp ứng được 2/3 nguồn tạng hiến". Cantarovich và cs. cho thấy giáo dục về hiến và ghép tạng từ tuổi học trò có vai trò lớn thúc đẩy sự phát triển ghép tạng, nhất là hiến tạng từ người hiến chết não vì giúp học sinh và sinh viên hiểu đúng về chết não cũng như ý nghĩa cao đẹp của hành động hiến tạng[12].

Đối với các nguyên nhân thuộc về trách nhiệm của ngành y tế, có nhiều cơ hội để tăng số người hiến chết não và số tạng ghép, bao gồm tối ưu hóa quy trình hiến tạng, cải tiến kỹ thuật bảo quản và ghép tạng, cải thiện hệ thống phân phối tạng ghép và thay đổi một số điều khoản luật.

Tối ưu hóa quy trình hiến tạng

Phát triển mạng lưới các BV người hiến chết não từ tuyến quận/huyện đến tỉnh/thành phố trực thuộc các trung tâm ghép: phân vùng quản lý dựa trên khoảng cách địa lý từ BV người hiến đến trung tâm ghép nhằm đảm bảo thời gian thiếu máu lạnh ngắn nhất.

Nâng cao nhận thức của nhân viên y tế về nhu cầu hiến tạng từ người chết não, đặc biệt là bác sĩ/điều dưỡng làm việc tại các khoa săn sóc tích cực và cấp cứu, nơi xảy ra hầu hết các trường hợp chết não. Muốn tăng số tạng ghép, bác sĩ phải có khả năng chẩn đoán chết não, từ đó nhận diện

sớm người hiến chết não tiềm năng, tiến hành các biện pháp hồi sức nhằm duy trì chất lượng các tạng để có thể lấy[13]. Sự tham gia tích cực của đội ngũ y bác sĩ các khoa săn sóc tích cực và cấp cứu vào quy trình hiến tạng là yếu tố then chốt cho sự thành công của bất cứ chương trình ghép nào. DA (Donor Action) là chương trình trợ giúp các y bác sĩ khoa săn sóc đặc biệt và cấp cứu trả lời các câu hỏi tại sao, khi nào và ở đâu người hiến chết não tiềm năng bị mất và việc áp dụng các phương pháp của DA đã giúp tăng số hiến tạng từ 70% đến 160%.

Phát triển đội ngũ điều phối viên hiến tạng tại chỗ: Thông thường đây là các bác sĩ hoặc điều dưỡng làm việc tại các khoa hồi sức tích cực và cấp cứu, giữ vai trò cầu nối giữa BV người hiến và trung tâm ghép, có nhiệm vụ: theo dõi những người bệnh có tiên lượng sống dè dặt, kiểm tra không trì hoãn chẩn đoán chết não, đánh giá lâm sàng người hiến chết não tiềm năng, chọn lựa các tạng đủ tiêu chuẩn để lấy, thuyết phục gia đình người chết não hiến tạng và trong một số trường hợp, tư vấn pháp lý khi tử vong liên quan đến chấn thương, duy trì các chức năng sinh tồn ở người hiến chết não, phân phối tạng giữa các ê kíp ghép, tổ chức lấy và vận chuyển tạng[14]. Mô hình TPM (Transplant Procurement Management) sử dụng điều phối viên hiến tạng tại chỗ đã giúp Tây Ban Nha trở thành nước dẫn đầu thế giới về tỷ lệ người hiến chết não.

Cần huấn luyện kỹ năng giao tiếp cho bác sĩ/điều dưỡng để thảo luận về chết não và hiến tạng với gia đình người hiến vì có tính quyết định hành động hiến tạng: địa điểm và thời điểm để cập hiến tạng, nội dung và khoảng thời gian trao đổi, khả năng của bác sĩ và nhân viên điều phối hiến tạng giải quyết các câu hỏi và yêu cầu của gia đình đều là các yếu tố ảnh hưởng đến quyết định hiến tạng. Do đó, đòi hỏi nhân viên y tế phải có kinh nghiệm để giảm tỷ lệ từ chối hiến tạng[7]. Các khóa đào tạo như vậy với tên gọi EDHEP (European Donor Hospital Education Programme) đã được tổ chức hàng trăm lần tại 35 nước trên thế giới bằng 15 ngôn ngữ khác nhau[15].

Áp dụng các kỹ thuật tiên tiến trong bảo quản và ghép tạng

Duy trì khả năng sống của tạng sau khi lấy và cho đến khi ghép là chìa khóa để đảm bảo chức năng và sống còn của tạng được tối ưu sau ghép. Bảo quản lạnh tĩnh là kỹ thuật phổ biến nhất hiện nay nhưng không thích hợp với các tạng được lấy từ người hiến tiêu chuẩn mở rộng hoặc người hiến tim ngừng đập. Trường hợp này, truyền rửa lạnh

bằng máy cho kết quả tốt hơn[16]. Sau những bất cập được bộc lộ trong trường hợp vận chuyển tạng đầu tiên từ Nam ra Bắc, BV Việt Đức đã được giao đề tài khoa học cấp nhà nước về bảo quản tạng. "Trong tương lai, nếu có nhiều người hiến tạng hơn thì phải nghĩ tới việc trang bị phương tiện chuyên dụng vận chuyển tạng, do vậy, về lâu dài Trung tâm điều phối quốc gia về ghép bộ phận cơ thể người phải tìm nguồn lực xã hội hóa để giải quyết vấn đề này", ý kiến của Bộ trưởng Bộ Y tế.

Các kỹ thuật ghép gan ‘phân tách’, ghép gan ‘domino’ và ghép một thay vì hai phổi giúp tăng số bệnh nhân được ghép với kết quả ghép ngắn và dài hạn chấp nhận được.

Cải thiện hệ thống phân phối tạng ghép

Cần cập nhật và hoàn chỉnh danh sách bệnh nhân chờ ghép để hạn chế tình huống có người hiến tạng mà không có người nhận hoặc người nhận ở tình trạng chống chỉ định ghép. Hơn nữa, chất lượng tạng thay đổi tùy phân loại người hiến và do đó, cần được phân phối đến người nhận thích hợp và đồng ý chấp nhận tạng đó. Các hệ thống phân phối tạng hợp lý dựa trên sự trao đổi (chia sẻ) tạng sẽ giúp giảm tỷ lệ bỏ tạng sau khi lấy và cải thiện kết quả ghép.

Thay đổi một số quy định trong Luật hiến, lấy và ghép mô - bộ phận cơ thể người

Luật nước ta áp dụng nguyên tắc ‘đồng ý báo trước’ (opting-in), nghĩa là người muốn hiến tạng, khi còn sống và ở tình trạng sức khỏe tốt, phải thể hiện sự đồng ý trước và do đó, khi chết, ngành Y tế mới được phép lấy mô - tạng để ghép. Để xác nhận điều này, người muốn hiến tạng phải đăng ký qua mạng vì tính lưu trữ dữ liệu người hiến tạng hoặc mang thẻ người hiến tạng và nhà nước phải tổ chức liên tục và thường xuyên các chiến dịch quảng bá hiến tạng. Tuy nhiên, gia đình những người này mới là người đưa ra quyết định sau cùng khi người hiến tạng đã chết và nhân viên y tế luôn tôn trọng quyết định này. Do đó, để tâm nguyện hiến mô - tạng sau khi chết được thành tựu, người đăng ký hiến tạng nên chia sẻ với gia đình để có sự đồng thuận cao. Ngược lại, một số nước áp dụng nguyên tắc ‘đồng ý giả định’ (opting-out), nghĩa là mọi người được giả định là đồng ý hiến tạng, cho đến khi bản thân người đó hoặc gia đình người đó phản đối. Hệ thống opting-in tạo ra số người chết hiến tạng ít hơn hệ thống opting-out.

Luật nước ta chưa cho phép lấy tạng từ người chết não < 18 và > 60 tuổi (gọi là người hiến tiêu chuẩn mở rộng) để ghép. Đây là sự lãng phí rất lớn nguồn tạng vì tạng từ người hiến < 18 tuổi cứu sống rất nhiều bệnh nhân nhi bị suy cơ quan giai đoạn cuối và tạng từ người hiến > 60 tuổi, đặc biệt thận và gan, sẽ cứu sống nhiều bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối > 60 tuổi (gọi là chương trình ghép thận hoa niên, Eurotransplant Senior Program) và bệnh nhân bệnh gan giai đoạn cuối.

Luật nước ta cũng chưa cho phép sử dụng người hiến tim ngừng đập. Đây là nguồn người hiến chết có tiềm năng rất lớn[17]. Trường hợp ghép thận đầu tiên thành công từ người hiến tim ngừng đập có kiểm soát - Maastricht III, ở BV Chợ Rẫy ngày 18/6/2015, là minh chứng cho tính khả thi của việc khai thác nguồn tạng này để giải quyết phần nào sự thiếu hụt tạng ở nước ta. Hệ thống opting-out cho phép bảo quản lạnh các tạng trong cơ thể trước khi thân nhân người chết đến, vì thế, cho phép lấy được tạng để ghép, trong khi truyền rửa lạnh người chết không được phép của thân nhân là điều xâm phạm và không được khuyến cáo ở hệ thống opting-in.

Kết luận

Thiếu tạng là trở ngại chính hạn chế ghép tạng. Số tạng được ghép có thể tăng đáng kể nếu quy trình hiến tạng được tổ chức chuyên nghiệp và nhân viên y tế tham gia trong quy trình này được đào tạo bài bản. Thiếu tạng không phải do vấn đề pháp lý, mặc dù nhận thức của người dân về chết não và nhu cầu ghép tạng hiện tại là vấn đề cần quan tâm. Ngoài ra, chất lượng của tạng được lấy và do đó, kết quả ghép sẽ được cải thiện nếu tình trạng người hiến chết não tiềm năng được duy trì tốt. Điều này giúp giảm chi phí lấy tạng nhờ tăng số người hiến chết não tiềm năng có thể hiến tạng được, cải thiện khả năng sống của tạng, giảm tử vong và biến chứng ở người nhận, giảm thời gian nằm viện, tăng sống còn của tạng ghép và người nhận, góp phần giảm số bệnh nhân chờ ghép. Tất cả những điều này sẽ làm giảm chi phí cho hệ thống y tế công.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Phạm Gia Khánh.** Quá trình phát triển ghép tạng Việt Nam - Những suy nghĩ và bài học. Hội nghị Ghép tạng toàn quốc lần I, 2015.
2. **Ledinh H.** Landmarks in clinical solid organ transplantation in Vietnam. *Transplantation proceedings.* 2011;43:3408-3411.

3. **Tuttle-Newhall JE, Krishnan SM, Levy MF, McBride V, Orlowski JP, Sung RS.** Organ donation and utilization in the United States: 1998-2007. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2009;9:879-893.
4. **Nagareda T, Kinoshita Y, Tanaka A, et al.** Clinicopathology of kidneys from brain-dead patients treated with vasopressin and epinephrine. *Kidney international*. 1993;43:1363-1370.
5. **Hoàng Thị Diễm Thúy, Trần Ngọc Sinh, Lê Hoàng Ninh.** Kiến thức - Thái độ - Hành vi về hiến thận khi chết và hiệu quả của can thiệp ở một số cộng đồng tại thành phố Hồ Chí Minh. Hội nghị ghép tạng toàn quốc lần I, 2015.
6. **Phan Hồng Vân, Vũ Thị Minh Hạnh, Đàm Viết Cương.** Sự chấp nhận của cộng đồng đối với việc hiến ghép mô - bộ phận cơ thể người *Y Học Thực hành*. 2010;732:25-27.
7. **Lopez-Navidad A, Domingo P, Caballero F.** Organ shortage: viability of potential organ donors and possible loss depend on health care workers who are responsible for the organ procurement program. *Transplantation proceedings*. 1997;29:3614-3616.
8. **Đông Văn Hệ, Nguyễn Thị Lý, Trịnh Hồng Sơn.** Khảo sát kiến thức của sinh viên y khoa về chết não. Hội nghị ghép tạng toàn quốc lần I, 2015.
9. **Đông Văn Hệ, Nguyễn Tiến Quyết, Hà Phan Hải An, et al.** Hiến tạng ở bệnh nhân chết não: kinh nghiệm của BV Việt Đức. *Y Học Thực hành*. 2011;751:83-86.
10. **Dur Thị Ngọc Thu.** Vận động hiến tạng cứu người khi chết: khó khăn và thuận lợi bước đầu tại BV Chợ Rẫy. Hội nghị ghép tạng toàn quốc lần I, 2015.
11. **Sotillo E, Montoya E, Martinez V, et al.** Identification of variables that influence brain-dead donors' family groups regarding refusal. *Transplantation proceedings*. 2009;41:3466-3470.
12. **Cantarovich F.** The role of education in increasing organ donation. *Annals of transplantation*. 2004;9:39-42.
13. **Citerio G, Cypel M, Dobb GJ, et al.** Organ donation in adults: a critical care perspective. *Intensive care medicine*. 2016;42:305-315.
14. **Teixeira JF, Maio R, Immer F, et al.** The certification of transplant coordinators in Europe. *Transplantation proceedings*. 2014;46:1265-1273.
15. **Blok GA, van Dalen J, Jager KJ, et al.** The European Donor Hospital Education Programme (EDHEP): addressing the training needs of doctors and nurses who break bad news, care for the bereaved, and request donation. *Transplant international: official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 1999;12:161-167.
16. **Maathuis MH, Leuvenink HG, Ploeg RJ.** Perspectives in organ preservation. *Transplantation*. 2007;83:1289-1298.
17. **Le Dinh H.** *Extending Donor Pool with Donation after Cardiac Death in Kidney and Liver Transplantation: What is the Price to Pay?* [Medical Sciences]. Liège-Belgium: Department of Abdominal Surgery and Transplantation, University of Liège; 2012.

Chương 5

CHỈ ĐỊNH VÀ CHỐNG CHỈ ĐỊNH HIẾN THẬN

Tiêu chuẩn của người hiến thận

Nguồn thận ghép được chọn từ người hiến thận sống hoặc từ người chết não, hoặc tim ngừng đập.

- Hoàn toàn tự nguyện: có giấy cam đoan của bản thân, sự đồng ý của gia đình và sự chứng nhận của chính quyền địa phương.
- Đủ sức khỏe để thực hiện cuộc phẫu thuật.
- Có chức năng thận bình thường và nguy cơ mắc bệnh thận sau này thấp nhất.
- Không có yếu tố nguy cơ truyền các bệnh truyền nhiễm hoặc ác tính sang người nhận.
- Không có các yếu tố nguy cơ ảnh hưởng đến chức năng thận còn lại của người hiến.
- Phản ứng chéo giữa người hiến và nhận là âm tính.
- Tuổi người hiến thận nên tương đương hoặc lớn hơn người nhận. Không nên lấy thận của người hiến trên 60 tuổi[1]. Tuổi càng cao sẽ làm tăng nguy cơ phẫu thuật nhưng chưa có giới hạn rõ ràng cho giới hạn trên của tuổi cho thận. Tại Mỹ, khoảng 25% các trung tâm đồng ý giới hạn trên là 65, song vẫn có những trường hợp người hiến thận trên 70 tuổi nhưng hiếm[2]. Các kết quả ngắn hạn của việc ghép thận từ người hiến tạng trên 65 tuổi hầu như tương tự đối với những người nhận thận từ người hiến thận trẻ tuổi. Tuy nhiên, sự sống còn của thận ghép dài hạn thấp hơn[3]. Ngoài ra, yếu tố nguy cơ sinh lý chính trong thận ‘già’ là thời gian thiếu máu lạnh kéo dài[4,5]. Do đó ngày nay, các hướng dẫn ít nhấn mạnh vào độ tuổi người hiến tạng nhưng chú ý nhiều hơn về thể trạng của người hiến, đặc biệt là các cơ quan được hiến tạng.

Người hiến thận tiêu chuẩn mở rộng (người hiến thận ở giới hạn giáp biên)[6]

Tiêu chuẩn

- Tuổi trên 70 không có yếu tố nguy cơ.
- 60-70 tuổi có bệnh sử đái tháo đường, tăng huyết áp, tiểu đạm 1g/24 giờ, hay có thay đổi mạch máu võng mạc.
- Độ thanh thải creatinine 50 ml/phút và tạng vẫn còn giá trị cho ghép một thận.
- Độ thanh thải creatinine < 50 ml/phút – nên được ghép hai thận cùng nhau hoặc loại bỏ nếu mô học bất thường.
 - + 5-20% cầu thận bị xơ hóa khi sinh thiết với ít nhất 25 cầu thận lấy từ cả hai quả thận - thận vẫn có thể ghép đơn hay hai thận.
 - + Hơn 20% cầu thận bị xơ hóa - quyết định dựa trên chức năng thận.

Ý nghĩa lâm sàng thực sự của mỗi tiêu chuẩn đến nay vẫn chưa rõ vì chưa được đánh giá một cách nghiêm túc, ví dụ vấn đề sinh thiết thận trước khi cấy ghép[7,8].

Chống chỉ định hiến thận

- Thận móng ngựa, thận đa nang, thận bệnh lý.
- Bệnh hệ thống, ung thư, bệnh lao, giang mai, nghiện ma túy, phụ nữ có thai.
- Chống chỉ định tương đối: bất thường mạch máu thận, bệnh béo phì (BMI > 30), tiền sử sỏi thận.

Bệnh lây nhiễm

- Người hiến tạng tiềm năng phải được kiểm tra các bệnh nhiễm:
 - + HIV
 - + Viêm gan virus C
 - + Viêm gan virus B
 - + Cytomegalovirus (CMV)
 - + Epstein-Barr virus (EBV)
 - + Giang mai
 - + Nhiễm virus, nhiễm trùng huyết, lao,...

- Nguy cơ lây nhiễm HIV cao từ người hiến tạng tiềm năng nghi ngờ lạm dụng thuốc gây nghiện tiêm tĩnh mạch. Ngoài ra, xét nghiệm huyết thanh trong thời gian ủ bệnh của HIV (2 tháng) hoặc viêm gan (lên đến 6 tháng) có thể âm tính. Bên cạnh đó, một lượng lớn dịch truyền sử dụng trong quá trình hồi sức có thể dẫn đến một phản ứng huyết thanh bình thường do tác động pha loãng[9]. Xét nghiệm huyết thanh học do đó phải được lặp đi lặp lại và kiểm tra bổ sung thực hiện (ví dụ PCR) để loại trừ tình trạng nhiễm các virus trên.
- Trường hợp ngoại lệ đặc biệt đối với bệnh nhiễm virus HIV hoặc viêm gan virus.

Người hiến tạng viêm gan virus C

- Người nhận bị viêm gan virus C được ghép thận sau khi giải thích và có đồng ý của bệnh nhân
- Người nhận không viêm gan virus C, có nguy cơ cao lây nhiễm bệnh. Tuy nhiên, ghép thận có thể thực hiện trong trường hợp khẩn cấp sau khi giải thích và có sự đồng ý của bệnh nhân.

Người hiến tạng HBsAg(+)

- Người nhận có HBsAg(+) (nếu kháng nguyên HDV (-)), ghép thận có thể thực hiện sau khi giải thích và có sự đồng ý của bệnh nhân.
- Người nhận có HBsAg(-) với hiệu giá kháng thể anti-HBs cao và anti-HBc(+), ghép thận có thể thực hiện sau khi giải thích và có sự đồng ý của bệnh nhân.
- Người nhận có HBsAg(-) với hiệu giá kháng thể anti-HBs trung bình/cao đơn thuần (anti-HBc(-)), ghép thận có thể gây lây nhiễm cao nhưng vẫn có thể thực hiện sau khi giải thích và có sự đồng ý của bệnh nhân.
- Người nhận có HBsAg(-), không có kháng thể anti-HBs, ghép thận chỉ thực hiện trong tình trạng bệnh nhân không còn đường lọc máu, khi kháng nguyên HDV âm tính và sau khi giải thích và có sự đồng ý của bệnh nhân.

Người hiến tạng có kháng thể HBc (+)

- Trong ghép gan, nguy cơ lây truyền viêm gan virus B từ người hiến tạng có kháng thể anti-HBc(+) cho người nhận rất cao

(50%). Trong tình huống này, ghép gan được cho phép sau khi giải thích và có sự đồng ý của bệnh nhân. Ghép thận, tim và phổi có nguy cơ lây truyền viêm gan virus B thấp hơn, nhưng không phải không có. Do đó, ghép thận được cho phép ở người nhận HBsAg dương tính, hoặc người nhận HBsAg âm tính với anti-HBs hiệu giá kháng thể > 10 mIU/ml, sau khi giải thích và có sự đồng ý của bệnh nhân.

- Người nhận HBsAg âm tính không có kháng thể kháng HBsAg, chỉ cho phép ghép thận trong tình trạng bệnh nhân không còn đường lọc máu, sau khi giải thích và có sự đồng ý của bệnh nhân.

Bệnh lý ác tính

Chống chỉ định tuyệt đối: bệnh ung thư hoạt động hoặc có tiền sử ung thư di căn (với một số ngoại lệ, chẳng hạn như ung thư tinh hoàn) và ung thư có tỷ lệ tái phát cao, chẳng hạn như ung thư vú tiến triển, u tế bào hắc tố, bệnh bạch cầu, hoặc ung thư hạch.

Với những bệnh ung thư khác, nếu ít hơn 10 năm kể từ khi kết thúc điều trị, việc đánh giá nguy cơ - lợi ích phải được thực hiện cẩn thận, cân nhắc nguy cơ lây nhiễm bệnh so sánh với tỷ lệ tử vong trong danh sách chờ. Chính vì vấn đề thiếu hụt tạng ghép đã dẫn đến nhiều chương trình ghép chấp nhận người hiến tạng chỉ sau 5 năm không có bệnh lý ác tính tái phát. Cho đến nay, chỉ một tỷ lệ thấp của bệnh lý ác tính lây nhiễm từ người hiến tạng được báo cáo[10]. Ghép thận thành công đã được thực hiện với ung thư thận độ ác thấp (low-grade renal carcinoma) được cắt bỏ bước. Người nhận tạng từ người hiến tạng có tiền sử mắc bệnh lý ác tính phải được thông báo và theo dõi cẩn thận[11].

Điều kiện mạch máu và chức năng thận

Tiền sử đái tháo đường lâu dài hoặc tăng huyết áp nghiêm trọng với tổn thương mạch máu võng mạc là những yếu tố nguy cơ quan trọng cho ghép cơ quan thất bại. Các yếu tố để loại bỏ người hiến tạng tiềm năng hoặc để xem xét lấy một tạng chứ không phải đa tạng bao gồm:

- Nhồi máu cơ tim trước đây
- Đau thắt ngực và phẫu thuật bắc cầu mạch vành
- Bệnh mạch máu hệ thống nghiêm trọng
- Hạ huyết áp kéo dài

- Thiếu niệu
- Nằm tại khoa chăm sóc đặc biệt kéo dài.

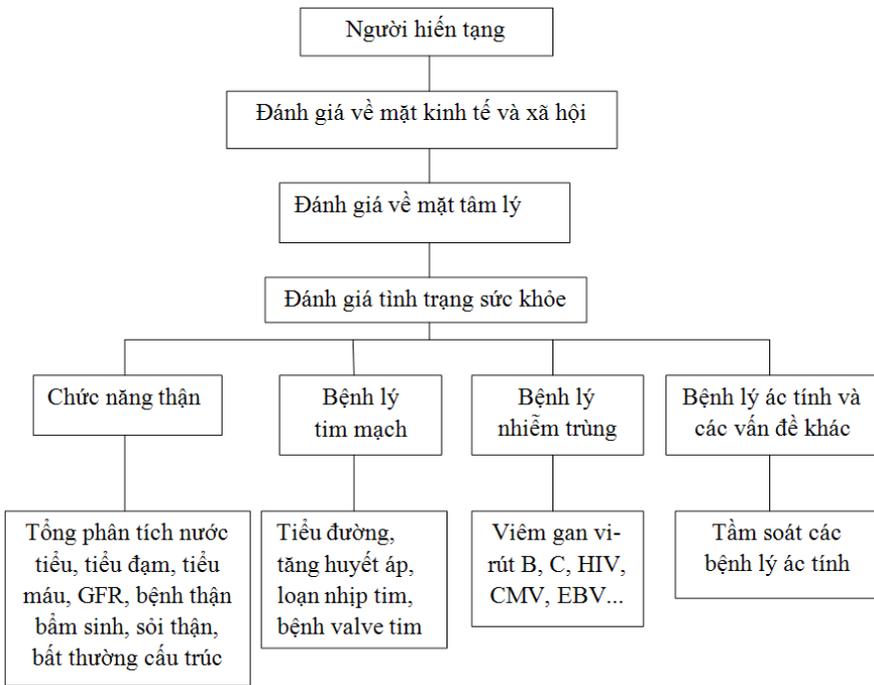
Ở nhiều trung tâm ghép tạng, độ thanh thải creatinine 50 mL/phút là ở giới hạn thấp có thể sử dụng cho hai người nhận, không phụ thuộc vào độ mô học của cơ quan, nhưng tùy thuộc vào tiền sử của người hiến tạng. Trong khi đó, các trung tâm khác đánh giá mức độ xơ hóa cầu thận và động mạch từ sinh thiết thận[12].

Tổn thương thận cấp không phải là chống chỉ định. Thận có thể được sử dụng sau khi đánh giá cẩn thận.

Ghép một hay hai thận cho một bệnh nhân

Lý do để ghép hai thận đồng thời trên cùng một người dựa trên hai khái niệm mâu thuẫn. Thứ nhất, thận có khối lượng cầu thận nhỏ phải siêu lọc làm tăng huyết áp ở cầu thận, gây xơ hóa cầu thận tiến triển[13]. Một thận theo tiêu chuẩn mở rộng đơn thuần có khối lượng thận giảm và một số cầu thận không nhiều, bị giảm thêm do thời gian thiếu máu lạnh, chấn thương thận ghép và điều trị thuốc ức chế miễn dịch tiềm năng gây độc cho thận. Ghép đồng thời hai thận cho cùng người nhận có thể tăng số lượng cầu thận và ngăn ngừa tổn thương thận. Thứ hai, thận lấy theo tiêu chuẩn mở rộng có chức năng hay không chỉ có thể kiểm chứng sau khi ghép. Ngoài ra, độ lọc cầu thận của thận ghép thường gia tăng sau ghép[14-16]. Ghép hai thận không cần thiết vì thiếu nguồn tạng ghép.

Hai khái niệm đối lập dường như cho thấy rằng đánh giá thận không phù hợp dựa trên chức năng hoặc mô học nên hoặc là cả hai được cấy vào một người nhận hoặc cả hai bị loại bỏ[17]. Tuy nhiên, một nghiên cứu tiền cứu đa trung tâm[18] đã kết luận rằng việc ghép hai thận đều an toàn, dung nạp tốt và không có biến chứng phẫu thuật nhiều hơn các kỹ thuật ghép một thận.



Hình 1. Các bước đánh giá cơ bản trên người hiến thận.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế (2006)**, Quy trình kỹ thuật ghép thận từ người hiến sống.
2. **Danovitch, G.M.**, Handbook of Kidney Transplantation, Chapter 6 “Living Donnor Kidney Transplantation”. Lippincott Williams & Wilkins, 2009, 5th edition: p. 128-149.
3. **Alexander JW, B.L., Breen TJ**, Effect of donor age on outcome of kidney transplantation. A twoyear analysis of transplants reported to the United Network for Organ Sharing Registry. Transplantation, 1994. 57(6):871-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8154034>.
4. **Wyner LM, M.J., Hodge EE, et al** Use of kidneys from older cadaver donors for renal transplantation. Urology, 1993. 41(2):107-10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8497979>.
5. **Cicciarelli J, I.Y., Mendez R**, The influence of donor age on kidney graft survival in the 1990s. Clin Transpl 1999. 335-40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11038652>.
6. **G. Karam, T.K., A. Alcaraz, F.T. Aki, K. Budde, U. Humke, F. Kleinclauss, G. Nicita, J.O. Olsburgh, C. Süsal**, Kidney donor selection and refusal criteria

- European Association of Urology 2014: p. 18-21.
7. **Andrés A, H.J., Morales E, et al**, The double or single renal graft depending on the percentage of glomerulosclerosis in the preimplant biopsy reduces the number of discarded kidneys from donors older than 60 years. *Transplant Proc* 1999. 31(6):2285-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10500580>.
 8. **Pokorná E, V.S., Chadimová M, et al**, Proportion of glomerulosclerosis in procurement wedge renal biopsy cannot alone discriminate for acceptance of marginal donors. *Transplantation* 2000. 69(1):36-43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10653377>.
 9. **Scheinkestel CD, T.D., Cooper DJ, et al**, Medical management of the (potential) organ donor. *Anaesth Intensive Care*, 1995. 23(1):51-9.[No abstract available] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7778748>.
 10. **Taioli E, M.D., Palmieri S, et al**, A population-based study of cancer incidence in solid organ transplants from donors at various risk of neoplasia. *Transplantation*, 2007. 83(1):13-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17220783>.
 11. **I, P.**, Precautions to be taken to prevent transmission of neoplastic diseases in the grafting process. In: *Organ and Tissue Transplantation in the European Union*. London: Graham and Trotman, 1994: 33-41.
 12. **Karpinski J, L.G., Cattran D, et al**, Outcome of kidney transplantation from high-risk donors is determined by both structure and function. *Transplantation*, 1999. 67(8):1162-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10232568>.
 13. **Brenner BM, C.R., Milford EL**, In renal transplantation, one size may not fit all. *J Am Soc Nephrol*, 1992. 3(2):162-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1391717>.
 14. **Halloran PF, M.A., Barth C**, Rethinking chronic allograft nephropathy: the concept of accelerated senescence. *J Am Soc Nephrol*, 1999. 10(1):167-81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9890324>.
 15. **Berardinelli L, B.C., Raiteri M, et al**, Long-term results of 211 single necrokidney transplantations from extreme-age donors: why dual allograft? *Transplant Proc* 2001. 33(7-8):3774-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11750606>.
 16. **Beckurts UT, S.D., Pollok M, et al**, Single-centre experience with the 'old for old' program for renal transplantation. *Transplant Proc*, 2001. 33(7-8):3779-80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11750608>.
 17. **Alfrey EJ, L.C., Scandling JD, et al**, Expanded criteria for donor kidneys: an update on outcome in single versus dual kidney transplants. *Transplant Proc*, 1997. 29(8):3671-3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9414884>.
 18. **Remuzzi G, G.J., Ruggenti P, et al**, Early experience with dual kidney transplantation in adults using expanded donor criteria. Double Kidney Transplant Group (DKG). *J Am Soc Nephrol*, 1999. 10(12):2591-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10589699>.

Chương 6

KỸ THUẬT LẤY THẬN

Người hiến sống

Người hiến sống là nguồn hiến thận quan trọng, hiện tại chiếm khoảng 20% số thận ghép trong khu vực EuroTransplant và khoảng 40% tại Hoa Kỳ. Tại Việt Nam, hầu hết thận ghép là từ người hiến sống. Đa số người hiến sống là các thành viên trong gia đình, nhưng người hiến sống không có quan hệ di truyền càng nhiều, gọi là người hiến sống có quan hệ tình cảm, chẳng hạn vợ chồng hoặc bạn bè. Trong khu vực EuroTransplant, gần 50% người hiến sống không có quan hệ di truyền (42,2%). Tại Hoa Kỳ, tỷ lệ này là 37,2%. Tại Việt Nam, hầu hết người hiến sống là cùng quan hệ huyết thống.

Ghép thận từ người hiến sống có nhiều ưu điểm hơn từ người hiến chết, bao gồm kết quả ghép (ngắn và dài hạn) tốt hơn, hồi phục chức năng thận ghép tức thì, ức chế miễn dịch ít hơn, thời gian chờ ghép ngắn hơn, thậm chí bệnh nhân có thể được ghép đón đầu (trước khi lọc máu) và tạo được quan hệ tình cảm với người hiến.

Các hướng dẫn y đức bắt buộc rằng người hiến sống không bị cưỡng ép và không được chi trả cho việc hiến tặng. Hiến tặng từ người hiến sống cần được xem là món quà vô giá và nên được tạo điều kiện bất cứ khi nào có người hiến thích hợp.

Chăm sóc tiền phẫu

Bệnh nhân phải được bác sĩ gây mê và ê kíp xử trí đau thăm khám trước mổ.

Chọn lựa thận

Nếu thăm khám mạch máu thận và đường niệu có bất thường, phải xác định nguy cơ đối với người hiến hoặc người nhận. Khi một thận nhỏ hơn hoặc có bất thường nhẹ, thận tốt hơn luôn cần để lại với người hiến. Khi hai thận tương đương về giải phẫu, chọn cắt thận phải hay trái qua nội soi ổ bụng vẫn còn tranh cãi. Cắt thận phải đi kèm với tĩnh mạch thận ngắn hơn và nguy cơ huyết khối tĩnh mạch thận ở người nhận.

Một vấn đề khác là sử dụng thận với nhiều động mạch vì đi kèm các biến chứng mạch máu và niệu quản, đặc biệt các động mạch thận phụ cực dưới. Tuy nhiên, cũng như những tranh cãi về sử dụng thận phải, nhiều trung tâm có xu hướng cắt thận trái ngay cả khi có nhiều động mạch.

Chọn lựa phẫu thuật cắt thận

Hiến thận từ người hiến sống chỉ được chấp nhận khi nguy cơ tức thì và lâu dài đối với người hiến là tối thiểu và lợi ích mang lại đối với người nhận là tối đa. An toàn và sức khỏe người hiến là ưu tiên hàng đầu, do đó, các kỹ thuật ngoại khoa phải được tối ưu hóa liên tục. Kỹ thuật cắt thận đã tiến triển từ mổ mở đường hông lưng sang mổ mở tách cơ đường rạch da tối thiểu, đến các kỹ thuật can thiệp tối thiểu, gồm nội soi ổ bụng quy ước, nội soi ổ bụng với tay trợ giúp, nội soi sau phúc mạc đơn thuần, nội soi sau phúc mạc với tay trợ giúp và cắt thận người hiến sống với robot trợ giúp. Hiện tại, các kỹ thuật can thiệp tối thiểu đang được đánh giá và so sánh dựa trên kết quả ngoại khoa, chất lượng cuộc sống, theo dõi lâu dài và biến chứng đối với người hiến, người nhận và thận ghép. Chọn lựa kỹ thuật nào tùy thuộc kinh nghiệm của phẫu thuật viên và chọn lựa của bệnh nhân.

Bảng 1. Kỹ thuật lấy thận từ người hiến sống.

Kỹ thuật	Mô tả
Mổ mở qua phúc mạc	Đường giữa bụng hoặc đường dưới sườn phải hoặc trái
Mổ mở ngoài phúc mạc	Đường lưng – thắt lưng trên hoặc dưới sườn, bên phải hoặc bên trái
Nội soi ổ bụng	Qua phúc mạc hoặc sau phúc mạc

Các bước phẫu thuật tương tự như cắt thận qua nội soi ổ bụng được thực hiện đối với các bệnh thận lành tính hay ác tính. Đường qua phúc mạc đi kèm với tỷ lệ cao hơn các biến chứng ruột (như liệt ruột cơ năng hoặc thậm chí cơ học) và ở 2,3% trường hợp, phải cắt lách đồng thời vì tổn thương lách xảy ra khi bóc tách đại tràng.

Trước khi cắt thận, cần tăng cường lợi tiểu ở người hiến bằng cách truyền dịch và dùng mannitol (25 g). Co thắt động mạch thận có thể ngăn ngừa bằng papaverine sử dụng tại chỗ.

Cắt thận người hiến sống qua nội soi ổ bụng hiện đang chiếm ưu thế vì ít xâm hại hơn và kết quả thận lấy ra tốt như mổ mở. Vai trò thay thế mổ mở của nội soi ổ bụng được khẳng định qua trường hợp thứ 1.000 của Hoa Kỳ tại Hội nghị Ghép tạng Thế giới 2006 tại Boston. Hiệu quả đó làm cho số người hiến thận tăng lên từ 50% đến 100% tại các nước Âu - Mỹ.

Bảng 2. Những điểm cần lưu ý khi lấy thận qua nội soi ổ bụng.

Chuẩn bị bệnh nhân	Trong khi lấy thận, đặc biệt khi phẫu tích rốn thận, bệnh nhân cần được truyền dịch và mannitol thích hợp để tối ưu hóa chức năng thận trong quá trình lấy thận và sau ghép.
Vị trí bệnh nhân trên bàn phẫu thuật	Đặt bệnh nhân trên bàn mổ ở vị trí trái hay phải với dụng cụ nâng thận. Thận trái thường được chọn vì tĩnh mạch thận dài hơn. Bên phải, gan có thể khiến phẫu tích khó khăn ở đường qua phúc mạc.
Nội soi ổ bụng qua phúc mạc	Đường qua phúc mạc có không gian thao tác rộng hơn. Thận được tiếp cận bằng cách phẫu tích đại tràng và phúc mạc ở những chiều dài khác nhau. Tiếp cận động mạch thận phức tạp hơn vì vị trí nằm sau tĩnh mạch thận. Tuy nhiên, sau cắt cuống thận, thận có thể lấy ra ngoài dễ dàng hơn qua đường rạch da dưới rốn.
Nội soi ổ bụng sau phúc mạc	Đường sau phúc mạc cho phép nhận diện dễ dàng và ngay từ đầu động mạch thận và tiếp cận trực tiếp các nhánh tĩnh mạch thận. Nhược điểm chính của đường tiếp cận này là không gian thao tác hạn chế, khiến khó khăn cho việc sử dụng các túi nội soi để lấy thận ra ngoài nhanh chóng.

Chăm sóc hậu phẫu

Giảm đau hậu phẫu đầy đủ là yếu tố then chốt để ngăn ngừa biến chứng hậu phẫu, đặc biệt xẹp phổi và viêm phổi. Kháng sinh dự phòng cũng cần sử dụng. Heparin tiêm dưới da, sử dụng liên tục vớ chân và các dụng cụ băng ép chân được khuyến cáo nhằm ngăn ngừa huyết khối tĩnh mạch sâu chi dưới. Đa số bệnh nhân có thể ăn uống từ hậu phẫu ngày 2 hoặc 3 và người hiến có thể được xuất viện từ ngày hậu phẫu 2 đến 6. Chức năng thận sau mổ cần được đánh giá định kỳ. Mặc dù người

hiển có thể bị tăng 25% trị số creatinine huyết thanh, nồng độ creatinine sẽ trở về gần mức ban đầu trong vòng 3 tháng.

Không có bằng chứng thuyết phục là người hiển sống bị tăng nguy cơ lâu dài do hiển thận. Tuy nhiên, đánh giá theo dõi lâu dài một cách định kỳ được khuyến cáo đối với người hiển.

Khuyến cáo	Cấp độ
Sử dụng người hiển sống đi kèm với tỷ lệ thành công cao hơn người hiển chết và cho phép một số bệnh nhân tránh được thời gian chờ đợi kéo dài và thậm chí tránh được lọc máu.	B
Phẫu thuật viên có trách nhiệm đảm bảo rằng người hiển thận thích hợp về phương diện y khoa và tâm lý đối với cuộc mổ; thận hiển tặng bình thường; và xác suất thành công ở người nhận là có thể chấp nhận.	B
Thận tốt hơn phải luôn được để lại với người hiển	B
Lấy thận qua đường phúc mạc có tỷ lệ biến chứng ruột non và lách cao hơn so với các phương pháp phẫu thuật khác	B
Cắt thận qua mổ mở nên thực hiện qua đường ngoài phúc mạc	B
Cắt thận qua nội soi ổ bụng chỉ nên thực hiện bởi phẫu thuật viên đã được đào tạo kỹ thuật này	B
Cắt thận qua nội soi ổ bụng với trợ giúp của bàn tay giúp giảm thiểu thời gian thiếu máu nóng so với phẫu thuật nội soi ổ bụng quy ước	B

Ghép thận từ người hiển sống tại Việt Nam

Việt Nam hiện có 18 trung tâm ghép thận từ người hiển sống. Mổ mở cắt thận là kỹ thuật phổ biến nhất. Nội soi ổ bụng cắt thận được thực hiện ở BV Quân Y 103 và BV Việt Đức và nội soi sau phúc mạc đơn thuần cắt thận tại BV Chợ Rẫy. Nội soi sau phúc mạc đơn thuần so sánh với mổ mở cắt thận cho thấy chức năng thận ghép tương đương nhưng ít hơn về biến chứng và di chứng. Nội soi sau phúc mạc đơn thuần, do đó, ít xâm hại, an toàn và hiệu quả hơn mổ mở kinh điển[1]. Nghiên cứu so sánh cắt thận sau phúc mạc và qua phúc mạc cho thấy đường ngoài phúc mạc là kỹ thuật hợp lý với tỷ lệ tai biến và biến chứng ít hơn so với qua phúc mạc[2].

Người hiến chết não (người hiến chết - tim còn đập)

Chuẩn bị

Các bước sau đây được áp dụng đối với lấy thận đơn thuần cũng như lấy thận trong bối cảnh lấy đa cơ quan: nhận diện người hiến (điều phối viên ghép), bệnh sử, chứng thực chết não, cam kết đồng ý hiến tạng, nhóm máu, tình trạng virus học, xét nghiệm cận lâm sàng (công thức máu, điện giải đồ, creatinine, urea, khí máu), xét nghiệm hình ảnh học, thuốc sử dụng trong hồi sức (đặc biệt catecholamine), số lượng nước tiểu.

Tư thế người hiến

Nằm ngửa, hai tay dọc thân mình, cạo sạch lông từ cổ đến khớp mu, sát trùng và trải khăn vô khuẩn.

Kỹ thuật lấy thận

- Đường rạch da là đường giữa từ mũi kiếm đến khớp mu, có thể mở lòng ngực nếu cần thiết (đặc biệt ở người béo phì)
- Thăm dò các tạng trong ổ bụng (quan sát và sờ nắn) để loại trừ bệnh lý ác tính, nhiễm trùng hoặc chấn thương và đánh giá các tạng về giải phẫu và chất lượng.
- Chuẩn bị đặt ống thông vào động mạch chủ và tĩnh mạch chủ dưới
- Thực hiện thủ thuật Cattell–Braasch và thủ thuật Kocher để bộc lộ động mạch chủ và động mạch chậu chung cũng như tĩnh mạch chủ từ chỗ hợp lưu đến tĩnh mạch thận. Lưu ý 1-3% động mạch thận cực dưới bắt nguồn từ động mạch chậu chung.
- Nhận diện niệu quản về số lượng, chiều dài và kích thước.
- Phẫu tích động mạch chủ trên động mạch mạc treo tràng trên nếu lấy thận đơn thuần (lưu ý tĩnh mạch thận trái) hoặc trên động mạch thân tạng nếu lấy thận kèm các tạng khác (di động thùy trái gan sau khi cắt dây chằng tam giác và cắt cơ hoành để tiếp cận động mạch chủ ngay sau thực quản).
- Đặt hai lacet trên và dưới động mạch chủ (hoặc động mạch chậu chung) và hai lacet trên và dưới tĩnh mạch chủ.

- Cột lacet dưới động mạch chủ và lacet dưới tĩnh mạch chủ để ngăn lưu thông máu ở hai chi dưới và vùng chậu.
- Đặt ống thông vào động mạch chủ (hoặc động mạch chậu chung) và tĩnh mạch chủ dưới: sau khi kẹp động mạch chủ, luôn ống thông truyền rửa vào động mạch chủ (dưới động mạch mạc treo tràng dưới) hoặc động mạch chậu chung. Cảnh giác sự hiện diện của động mạch thận cực dưới bất thường. Ống thông truyền rửa có đường kính lớn (22–24 F), được kết nối sẵn với hệ thống truyền rửa và đã được đui sạch khí bằng dung dịch truyền rửa. Cố định ống thông quanh động mạch chủ để tránh rò rỉ máu. Ở người hiến ≤ 5 tuổi, phẫu thuật viên phải thận trọng không để ống thông động mạch chủ làm tắc các lỗ động mạch thận. Tương tự, sau khi kẹp tĩnh mạch, luôn ống thông lớn (22-24F) vào tĩnh mạch chủ để dẫn lưu máu tĩnh mạch. Cố định ống thông quanh tĩnh mạch chủ để tránh rò rỉ máu. Cũng có thể cắt tĩnh mạch chủ dưới tĩnh mạch thận để dẫn lưu máu tĩnh mạch trực tiếp vào ổ bụng.

Nếu đoạn xa động mạch chủ bụng không thể sử dụng vì xơ vữa nặng hoặc phình động mạch, động mạch chủ ngực có thể dùng để truyền rửa để tránh tắc mạch huyết khối hoặc đặt ống thông sai đường.

- Truyền rửa thận tại chỗ trong cơ thể: tiêm heparin tĩnh mạch (300 IU/kg hay 25.000 IU) và chờ đợi ít nhất 3 phút trước khi đặt ống thông vào động mạch chủ hoặc động mạch chậu chung. Cột hoặc kẹp động mạch chủ trên động mạch mạc treo tràng trên hoặc trên động mạch thân tạng. Tiến hành truyền rửa bằng dung dịch bảo quản lạnh qua động mạch chủ hoặc động mạch chậu chung (áp lực 150 mmHg, nhiệt độ 4°C). Đồng thời, cần làm lạnh tại chỗ tức thì bề mặt các tạng trong ổ bụng với Ringer's Lactate hoặc nước muối sinh lý lạnh và đá bào. Lưu ý kiểm tra chất lượng truyền rửa các tạng.

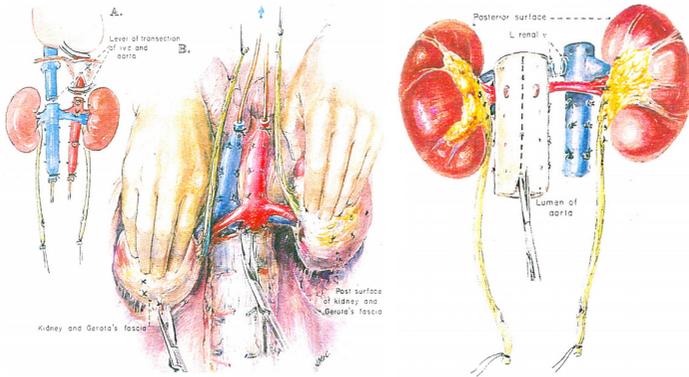
- Kỹ thuật lấy thận

Trong quy trình lấy đa tạng, thận là cơ quan được lấy sau cùng, sau gan, tụy, tim và phổi. Thận có thể được lấy riêng lẻ hay nguyên khối (en bloc).

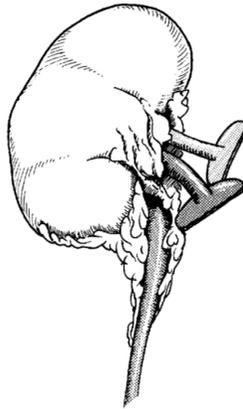
Lấy thận riêng lẻ: ngay khi kết thúc truyền rửa tạng, mở dọc thành trước tĩnh mạch chủ từ chỗ đặt ống thông đến tĩnh mạch thận. Lưu ý sự hiện diện của động mạch thận bất thường trước tĩnh mạch chủ. Xé dọc thành sau tĩnh mạch chủ bụng. Lưu ý vị trí động mạch thận phải. Một cách khác là sau khi xác định các tĩnh mạch thận chính, tĩnh mạch thận trái được cắt ngay chỗ hợp lưu với tĩnh mạch chủ kèm patch tĩnh mạch chủ và để lại tĩnh mạch chủ gần như nguyên vẹn đi kèm tĩnh mạch thận phải. Tiếp theo, phẫu tích các patch tĩnh mạch thận về hai bên. Sau đó, mở dọc thành trước động mạch chủ bụng từ chỗ đặt ống thông (hay từ chỗ chia động mạch chủ bụng) đến ngay trên động mạch mạc treo tràng trên. Xác định vị trí các lỗ động mạch thận (lưu ý các lỗ động mạch thận bất thường giữa động mạch mạc treo tràng trên và động mạch chậu chậu). Xé dọc thành sau động mạch chủ bụng giữa các lỗ động mạch thất lưng. Tiếp theo, phẫu tích các patch động mạch thận về hai bên. Niệu quản được phẫu tích và cắt sát bong đái. Thận được lấy nguyên vẹn gồm mạc Gerota, mỡ quanh thận, các patch mạch máu và niệu quản.

Lấy hai thận nguyên khối (en bloc): Niệu quản được phẫu tích và cắt sát bong đái. Phẫu tích lớp mỡ cạnh thận cho phép di động hai thận. Cả hai niệu quản được nâng lên cùng với đầu xa tĩnh mạch chủ và động mạch chủ. Tiếp tục phẫu tích mô sau phúc mạc cho phép lấy hai thận nguyên khối. Tách rời hai thận được tiến hành tại bàn phẫu tích (back table) với cắt rời tĩnh mạch thận trái kèm patch tĩnh mạch chủ. Điều này cho phép để lại phần lớn tĩnh mạch chủ đi kèm tĩnh mạch thận phải. Nguyên khối thận được lật lại để cắt dọc thành sau động mạch chủ giữa các động mạch thất lưng. Phân chia động mạch chủ được hoàn tất nhờ cắt dọc thành trước dưới sự quan sát rõ ràng các lỗ động mạch thận và các động mạch bất thường thêm vào, bảo toàn các patch động mạch cho cả hai thận.

Đối với người hiến ≤ 5 tuổi, hai thận nên được lấy nguyên khối bao gồm nguyên vẹn động mạch chủ và tĩnh mạch chủ bụng.



Hình 1. Lấy thận nguyên khối.



Hình 2. Thận từ người hiến chết được lấy đúng cách: động mạch thận kèm patch động mạch chủ và tĩnh mạch thận kèm patch tĩnh mạch, mô mỡ rốn thận và quanh niệu quản được bảo tồn.

- Đánh giá thận tại bàn phẫu tích: bộc lộ bề mặt thận tại bàn phẫu tích là bắt buộc để loại trừ u thận và đánh giá chất lượng truyền rửa (nên bắt đầu từ bờ ngoài thận). Lưu ý tránh phẫu tích vùng rốn thận và vùng giữa cực dưới thận và niệu quản (tươi máu bề thận và niệu quản). Cuối cùng, nên truyền rửa bổ sung để đánh giá chất lượng truyền rửa và tình trạng mạch máu của từng thận (dịch truyền rửa chảy ra từ tĩnh mạch thận trong và không có tổn thương mạch máu thận).

Bảng 3. Những lưu ý khi lấy thận

<p>Mở mạc Gerota bọc lộ thận để làm lạnh bề mặt</p> <ul style="list-style-type: none"> - Không đẩy ống thông động mạch chủ vượt quá lỗ động mạch thận nhằm tránh nguy cơ rửa thận không đầy đủ, dẫn tới thiếu máu nóng có hại không cần thiết. - Nếu động mạch mạc treo tràng trên không lấy cùng động mạch thân tạng cho gan, phần trên của động mạch chủ còn lại có thể được kẹp lại để tiếp tục truyền rửa thận và làm lạnh trong khi lấy gan. Mặc dù điều này có thể cho phép tiếp tục truyền rửa thận, có nguy cơ làm tắc lỗ động mạch thận, đặc biệt bên phải.
<p>Khi cắt ngang tĩnh mạch chủ giữa gan và thận, tránh làm tổn thương tĩnh mạch thận phải. Tĩnh mạch thận phải thường mở rộng lên trên trước khi đổ vào tĩnh mạch chủ và có thể bị cắt ngang vô tình. Vì đoạn tĩnh mạch chủ dưới gan cần cho ghép gan, ê kíp lấy thận cần để lại phần tĩnh mạch chủ dưới gan đủ dài để đi với gan đồng thời tránh làm tổn thương tĩnh mạch thận.</p>
<p>Tổn thương động mạch hoặc tĩnh mạch thận trái có thể xảy ra trong khi phẫu tích tụy. Thông thường, tụy được lấy nguyên khối với gan và sau đó được tách rời trên bàn phẫu tích (back table).</p>
<p>Không cần thiết phẫu tích thận nhiều trước khi lấy thận, đặc biệt trong lấy đa tạng. Phẫu tích sau phúc mạc nhiều có thể vô tình gây tổn thương các động mạch thận bất thường, dẫn tới truyền rửa thận không đầy đủ và thiếu máu nóng thận (cấp độ chứng cứ: 2a). Phẫu tích được thực hiện phía trên thận và càng xa về phía sau càng tốt; giới hạn phẫu tích giữ ở sát cơ cạnh sống. Mạc Gerota được giữ cùng với thận. Ở cực trên thận, tuyến thượng thận được giữ nguyên vẹn cùng với thận. Không cần nhận diện các cấu trúc rốn thận.</p>
<p>Có lợi nếu truyền rửa lại thận trên bàn phẫu tích cho đến khi dịch chảy ra từ tĩnh mạch thận không còn máu trước khi đóng gói bảo quản.</p>

Với sự phát triển kỹ thuật lấy đa tạng, điều phối và hợp tác tốt giữa các ê kíp phẫu thuật viên khác nhau là then chốt để lấy thành công các tạng có thể ghép được. Tổ chức hậu cần và kế hoạch lấy tạng cần được thực hiện thường quy bởi điều phối viên ghép tại chỗ.

Chăm sóc người chết sau khi lấy tạng

Đóng lại cơ thể người hiến là bước can thiệp ngoại khoa cuối cùng trong quá trình lấy tạng. Cần lấy hết dịch và vật lạ (các loại thông ống) trong lòng ngực và ổ bụng. Quan sát lần cuối các khoang và tạng còn lại. Cơ thể người hiến được làm đầy bằng chất liệu có thể hấp thu và được đóng cẩn thận theo cùng các nguyên tắc được áp dụng sau phẫu

thuật. Tránh để rò dịch qua vết thương trong quá trình vận chuyển hoặc tiến hành nghi thức tang lễ. Băng kín vết thương.

Đóng cơ thể người hiến cần thận thể hiện sự tôn trọng đối với thể xác người hiến tạng và gia đình họ.



Khuyến cáo	Cấp độ
Thận là cơ quan được lấy sau cùng trong phẫu thuật lấy đa tạng. Đặt ống thông động mạch chủ thích hợp để truyền rửa lạnh tại chỗ là điều then chốt.	C
Trong phẫu thuật lấy đa tạng, điều quan trọng là sự điều phối và hợp tác tốt giữa các ê kíp phẫu thuật viên.	C

Ghép thận từ người hiến chết não tại Việt Nam

Trong 18 trung tâm ghép thận tại Việt Nam, hiện tại, ba trung tâm, là BV Chợ Rẫy, BV Quân Y 103 và BV Việt Đức, đã tiến hành ghép thận từ người hiến chết não. Trường hợp ghép thận chết não đầu tiên trong cả nước là ngày 23/4/2008 (không điển hình vì hiến cho người nhà) sau đó là 2 người hiến chết não trong ngày 11 tháng 2 năm 2010, tại BV Chợ Rẫy, sau đó là tại BV Việt Đức ngày 22/5/2010[3]. Từ 2010 đến 4/2015, đã có 37 người hiến chết não dẫn tới 71 trường hợp ghép thận, 33 ghép gan, 14 ghép tim và 1 ghép tụy[18].

Người hiến chết tim (người hiến chết - tim ngừng đập)

Cải tiến kỹ thuật lấy tạng từ người hiến tim ngừng đập đã cho phép sử dụng các cơ quan mà trước đây không được xem xét để ghép. Các báo cáo về chức năng khả quan của tạng ghép đã được công bố theo sau những phát triển về kỹ thuật truyền rửa trong động mạch chủ. Người

hiển tim ngừng đập chiếm 11,06% trong khu vực Eurotransplant và 6,5% tại Hoa Kỳ.

Tại Việt Nam, trường hợp ghép thận đầu tiên thành công từ người hiến tim ngừng đập có kiểm soát - Maastricht III ở tại BV Chợ Rẫy ngày 18/6/2015[7,8].

Biến chứng của người hiến thận sống

Phẫu thuật cắt thận để ghép, như các điều trị can thiệp khác, có thể có biến chứng và tử vong. Tuy nhiên, trong điều kiện hiện nay, nhất là với phẫu thuật nội soi, mức độ xâm hại ít và biến chứng phẫu thuật thấp, nhất là thời kỳ cắt thận qua nội soi. Phẫu thuật nội soi qua ổ bụng cắt thận để ghép thực hiện lần đầu tại BV Chợ Rẫy năm 2004; cùng năm, nhanh chóng chuyển sang phẫu thuật nội soi sau phúc mạc cắt thận để ghép, đến nay (2016), đã thực hiện hơn 500 trường hợp, không có tỷ lệ tử vong do phẫu thuật, trường hợp biến chứng chu phẫu không đáng kể (1 trường hợp chuyển mổ mở, 1 tuột Weck® Hem-olok® clip), chưa có trường hợp suy thận sau mổ; trong loạt trên có thực hiện quan điêm để lạ thận có chức năng tốt hơn cho người hiến dù đó là thận dễ lấy (thí dụ thận trái nếu tốt hơn, các tác giả giữ lại cho người hiến)[10,14,15,16].

Tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân trong 90 ngày trong một nghiên cứu của Hoa Kỳ (80.347 người hiến từ năm 1994-2009) là khoảng 1/3.000 (0,03%) dựa trên 25 ca tử vong[23]. Tỷ lệ tương tự cũng đã được báo cáo trong các nghiên cứu khác[23].

Đánh giá qua dữ liệu hành chính, tại Hoa Kỳ, tỷ lệ biến chứng phẫu thuật là 7,9% giảm từ 10,1% (năm 1998) xuống còn 7,6% (năm 2010). Theo hồ sơ hành chính của 98 BV (2008-2012, n = 14.964) và thấy rằng 16,8% số người hiến bị biến chứng, đường tiêu hóa (4,4%), chảy máu (3,0%), hô hấp (2,5%) và chấn thương liên quan đến phẫu thuật / gây mê (2,4%)[23].

Các biến chứng chính, có đến 2,5% số người hiến bị biến chứng phẫu thuật cấp 4 hoặc 5 theo hệ thống phân loại Clavien. Một nghiên cứu Na Uy, trên 1022 người hiến thận sống (1997- 2008) có 2,9% biến chứng lớn và 18% biến chứng nhẹ theo phân loại Clavien[23].

Lựa chọn bên thận lấy để ghép

Cần kiểm tra sự bất thường của hệ thống mạch máu để dùng áp đặt sự rủi ro quá lớn cho người hiến hay người nhận thận.

Khi một thận nhỏ hơn hoặc có một bất thường nhỏ, chức năng chênh lệch một ít giữa hai thận, thận tốt hơn nên luôn luôn được để lại với người hiến thận[24].

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tài liệu trong nước

1. **Châu Quý Thuận, Trần Ngọc Sinh, Chu Văn Nhuận, et al.** Phẫu thuật nội soi sau phúc mạc và mổ mở cắt thận để ghép từ người hiến sống tại BV Chợ Rẫy. Y Học TP. Hồ Chí Minh 2013; Tập 17:51-58.
2. **Trần Văn Hình, Đỗ Ngọc Thế.** Phẫu thuật lấy thận ghép từ người hiến sống: một số bất thường mạch máu thận ghép và tai biến trong mô. Y Học TP. Hồ Chí Minh. 2013 Tập 17:65-68.
3. **Dur Thị Ngọc Thu, Nguyễn Trọng Hiền, Nguyễn Thị Thái Hà, et al.** Ghép thận từ người chết não: một số kinh nghiệm ban đầu và những việc cần tiếp tục phát triển tại BV Chợ Rẫy. Y học TP. Hồ Chí Minh. 2011; Tập 15.
4. **Phạm Gia Khánh.** Quá trình phát triển ghép tạng Việt Nam - những suy nghĩ và bài học. Hội nghị ghép tạng toàn quốc lần I, 2015.
5. **Bộ Y tế (2014):** Chẩn đoán và điều trị bệnh viêm gan virus B. Quyết định số: 5448/QĐ-BYT ngày 30 tháng 12 năm 2014 của Bộ trưởng Bộ Y tế).
6. **Dur Thị Ngọc Thu, Thái Minh Sâm, Hoàng Khắc Chuẩn, Nguyễn Thị Thái Hà, Châu Thị Hoa, Phạm Đình Thy Phong, Bùi Đức Cẩm Hồng, Trần Ngọc Sinh (2010):** Khó khăn trong điều trị bệnh Cytomegalovirus sau ghép thận. Y Học Việt nam, tập 375, tr. 516-520.
7. **Nguyễn Trường Sơn và Cs (2016):** Ghép thận từ người hiến Tim Ngừng đập. Đề tài cấp nhà nước (KC10- 2013-2015).
8. **Nguyễn Trường Sơn và Cs (2016):** Ghép thận từ người hiến Tim Ngừng đập. Nhà xuất bản Y Học 2016
9. **Quốc Hội Nước Cộng Hòa Xã Hội Chủ Nghĩa Việt Nam:** Luật Hiến, Lấy, Ghép mô, Bộ phận cơ thể người và Hiến xác. Nhà xuất bản chính trị quốc gia, Hà Nội 2007.
10. **Trần Ngọc Sinh (1995):** Les formes cliniques de rejet aigu dans transplantation rénale. mémoire de fin de stage, CHRU de Lille, France, 1995.
11. **Trần Ngọc Sinh (1995):** Les voies d'abord dans transplantation rénale (à propos 92 cas), mémoire de stage, CHRU de Lille, France, 1995.

12. **Trần Ngọc Sinh (2008):** Ghép Tạng. Trong Bệnh học ngoại khoa cơ sở, Nguyễn Đình Hồi Chủ Biên, nhà xuất bản Y Học.
13. **Trần Ngọc Sinh và Cs (2005):** Kết quả 100 trường hợp ghép thận tại BV Chợ Rẫy. Y học Thành Phố Hồ Chí Minh, số, 2005
14. **Trần Ngọc Sinh và Cs: (2005):** Cắt thận nội soi để ghép. Y học Thành Phố Hồ Chí Minh, số, 2007
15. **Trần Ngọc Sinh, Trần Thị Bích Hương, Dư Thị Ngọc Thu, Nguyễn Thị Thái Hà, Nguyễn Trọng Hiền (2010):** Quy trình kỹ thuật ghép thận”, *Kỹ yếu công trình ghép thận BV Chợ Rẫy 1992-2010*, Nxb Y học chi nhánh TPHCM, tr. 44-49.
16. **Châu Quý Thuận, Trần Ngọc Sinh, Chu Văn Nhuận, et al.** Phẫu thuật nội soi sau phúc mạc và mổ mở cắt thận để ghép từ người hiến sống tại BV Chợ Rẫy. Y Học TP. Hồ Chí Minh 2013;Tập 17:51-58.
17. **Trần Văn Hình, Đỗ Ngọc Thế.** Phẫu thuật lấy thận ghép từ người hiến sống: một số bất thường mạch máu thận ghép và tai biến trong mổ. Y Học TP. Hồ Chí Minh. 2013 Tập 17:65-68.
18. **Dư Thị Ngọc Thu, Nguyễn Trọng Hiền, Nguyễn Thị Thái Hà, et al.** Ghép thận từ người chết não: một số kinh nghiệm ban đầu và những việc cần tiếp tục phát triển tại BV Chợ Rẫy. Y Học TP. Hồ Chí Minh. 2011;Tập 15.
19. **Phạm Gia Khánh.** Quá trình phát triển ghép tạng Việt Nam - những suy nghĩ và bài học. Hội nghị ghép tạng toàn quốc lần I, 2015.

Tài liệu nước ngoài

20. **Maathuis MH, Leuvenink HG, Ploeg RJ.** Perspectives in organ preservation. *Transplantation.* 2007;83:1289-1298.
21. **Ploeg RJ.** Strategies in Preservation of Abdominal Organs. In: Oniscu GC, Forsythe JL, Fung J, eds. *Abdominal Organ Retrieval and Transplantation Bench Surgery*: Wiley-Balckwell; 2013:9-23.
22. **Yuan X, Theruvath AJ, Ge X, et al.** Machine perfusion or cold storage in organ transplantation: indication, mechanisms, and future perspectives. *Transplant international: official journal of the European Society for Organ Transplantation.* 2010;23:561-570.
23. **Lentine KL, Kasiske LB, Levey SA, Adams LP, Alberú J, Bakr AM, Gallon L, Garvey AC, Guleria S, MBBS, Li P, Segev LD, Taler JS, Tanabe K, Wright L, Zeier GM, MD, Cheung M, and Garg XA (2017):** KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5540357/>
24. **Karam G, Kälble T, Alcaraz A, Aki FT, Budde K, Humke U, leinclauss FK, Nicita G, Olsburgh JO, Süsal C (2014):** EAU Guidelines on Renal Transplantation. European Association of Urology 2014

Chương 7

BẢO QUẢN VÀ VẬN CHUYỂN THẬN GHÉP

Dung dịch bảo quản tạng

Để bảo quản tạng hiệu quả, dung dịch bảo quản cần có các thành phần sau:

- Chất đại phân tử hoặc chất không thấm thấu để chống lại phù nề tế bào
- Chất đệm để ngăn ngừa toan hóa tế bào
- Thành phần điện giải cân bằng natri và kali để duy trì khuynh độ điện giải giữa trong và ngoài tế bào
- Chất chống oxy hóa để trung hòa các gốc oxy tự do được phóng thích chủ yếu trong giai đoạn tái tưới máu
- Các chất cung cấp nguồn năng lượng dự trữ

Trong vài thập niên qua, nhiều dung dịch bảo quản tạng khác nhau đã được phát triển nhưng chỉ một số ít được áp dụng lâm sàng. Tác dụng bảo vệ của các dung dịch bảo quản ngày càng trở nên quan trọng khi tỷ lệ người hiến lý tưởng ngày càng ít đi, trong khi người hiến nguy cơ cao (còn gọi là người hiến với tiêu chuẩn mở rộng) ngày càng phổ biến. Dường như việc thay đổi thành phần các dung dịch bảo quản không mang lại thêm lợi ích đối với các tạng chất lượng giới hạn và thay đổi phương pháp bảo quản từ bảo quản lạnh ‘tĩnh’ sang bảo quản lạnh ‘động’ (nghĩa là bảo quản bằng máy) có ý nghĩa quan trọng hơn. Bảng 1 liệt kê các dung dịch bảo quản đã hoặc đang sử dụng, kể các các dung dịch gần đây nhất kèm theo các thành phần hiệu quả nhất.

Dung dịch bảo quản lạnh tĩnh đầu tiên được phát triển bởi Collins G.M. năm 1969, gọi là dung dịch C2. Dung dịch này sau đó được Eurotransplant Foundation biến đổi năm 1976, bằng cách loại bỏ Mg và trở thành dung dịch EuroCollins (EC), để bảo quản tất cả các tạng. EC là dung dịch bảo quản ‘dạng nội bào’, đơn giản và có giá thành thấp, với phosphate là chất đệm và glucose là chất thẩm thấu. Cuối thập niên 1970, Ross H. và Marshall V.C. tại Úc, giới thiệu một dung dịch rất thú vị và được thử nghiệm trên nhiều mô hình thực nghiệm, gọi là dung dịch HOC (hyperosmolar citrate) hay dung dịch Marshall, được dùng rất phổ biến ở Vương quốc Anh và Úc để bảo quản thận. Dung

dịch này hiệu quả đến 72 giờ trong bảo quản thận ở chó và hiện vẫn được sử dụng trên lâm sàng. Một dung dịch bảo quản đơn giản khác là PBS (phosphate-buffered sucrose), được phát triển bởi Coffey A.K. và Andrews P.M. đầu thập niên 1980. Đây là cải biên của dung dịch C2 và EC, với sucrose là chất không thấm thấu thay vì glucose và hiệu quả hơn trong chống phù nề tế bào.

Một bước ngoặt trong bảo quản lạnh tĩnh là sự ra đời dung dịch UW (University of Wisconsin) năm 1987. Các chất không thấm thấu (raffinose, lactobionate) hiệu quả nhất, chất keo (hydroxyethyl starch, HES) và chất đệm (phosphate) đã được thử nghiệm trên hàng loạt động vật nhỏ và lớn. Ngoài ra, lần đầu tiên vai trò quan trọng của các chất chống oxy hóa được biết đến, với việc bổ sung glutathione và allopurinol vào dung dịch UW. Adenosine, tiền chất của ATP, cũng được đưa vào trong dung dịch bảo quản. Dung dịch UW đã được thực nghiệm ở tất cả các tạng, kể cả tim và phổi, nhưng hiệu quả nhất trong bảo quản các tạng bụng (thận, gan, tụy, ruột non). Các thử nghiệm lâm sàng so sánh các dung dịch UW và EC đã khẳng định tính ưu việt của UW, do đó, chấm dứt kỷ nguyên dung dịch EC trong bảo quản tạng. Ngày nay, UW-CSS vẫn được xem là dung dịch bảo quản tiêu chuẩn vàng đối với thận, gan, tụy và ruột non. Thể tích chuẩn để truyền rửa các tạng bụng là 4-5 L dung dịch UW.

Dung dịch HTK ra đời không lâu sau dung dịch UW với mục đích ban đầu là gây liệt tim trong phẫu thuật tim mở. Các thực nghiệm ở động vật cho thấy HTK cũng có thể sử dụng để bảo quản các tạng khác và liên quan khả năng đệm của dung dịch này. Thành phần căn bản của dung dịch này là histidine, một chất đệm rất mạnh, kết hợp với hai amino acid. Tryptophan đóng vai trò là chất ổn định màng tế bào trong khi ketoglutarate là cơ chất cho chuyển hóa kỵ khí trong quá trình bảo quản. HTK có độ nhớt thấp và để đạt cân bằng hoàn toàn với mô, cần truyền rửa một thể lớn (khoảng 10-15 L) qua các cơ quan ở tốc độ lưu lượng thấp. Sử dụng < 10 L do lo ngại về giá thành có thể làm giảm hiệu quả và làm các tạng dễ tổn thương hơn và ít được bảo vệ. Một nghiên cứu đa trung tâm ngẫu nhiên tiến cứu so sánh UW-CSS và HTK trong bảo quản thận cho thấy hiệu quả tương đương về tỷ lệ DGF (33% so với 33%). Không có nhiều dữ liệu về sử dụng HTK trong trường hợp thời gian thiếu máu lạnh kéo dài (> 24 giờ). Một nghiên cứu đơn trung tâm

cho thấy tỷ lệ DGF tăng gấp đôi sau bảo quản thận bằng HTK so với UW-CSS khi thời gian thiếu máu lạnh > 24 giờ. Trong bảo quản gan, HTK có thuận lợi do nồng độ kali thấp. Do đó, nhu cầu truyền rửa lại để loại bỏ dung dịch UW-CSS giàu kali ra khỏi gan trước khi tái tưới máu có thể sẽ ít hơn. Các nghiên cứu sử dụng HTK trong bảo quản gan với thời gian thiếu máu lạnh ngắn cho thấy tương đương với UW-CSS về ngắn hạn. HTK hiện được sử dụng ở nhiều trung tâm ghép để bảo quản tất cả các tạng bụng, kể cả gan và tụy.

Celsior là dung dịch bảo quản ‘dạng ngoại bào’, được phát triển năm 1994 để bảo quản lạnh tĩnh tim ghép. Dung dịch này cũng được chứng minh hiệu quả trong bảo quản các tạng bụng. Celsior kết hợp nguyên lý dùng chất thẩm thấu trơ ((lactobionate, mannitol) của UW-CSS với khả năng đệm mạnh của HTK (histidine). Glutathione được thêm vào như là chất bắt các gốc tự do. Hiện tại, Celsior được sử dụng hiệu quả trong bảo quản tim, phổi, thận, gan, tụy và ruột non. Các nghiên cứu so sánh Celsior với UW-CSS trong bảo quản thận cho thấy tỷ lệ DGF và sống còn của thận ghép tương tự.

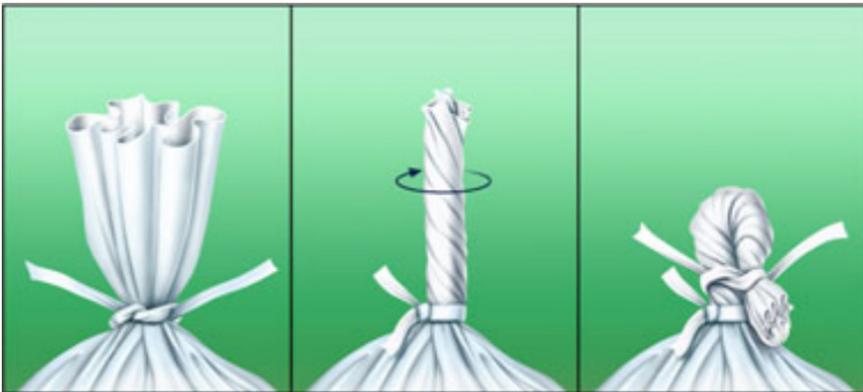
Một dung dịch bảo quản mới khác vừa xuất hiện gần đây trên thị trường là IGL-1 (Institut George Lopez), được phát triển bởi nhóm nghiên cứu tại Lyon, Pháp. IGL-1 được thiết kế trên cơ sở thừa kế các nguyên lý của UW-CSS và Celsior, kết hợp thành phần ngoại bào của Celsior với sự hỗ trợ chất keo của UW-CSS bằng việc sử dụng PEG (polyethylene glycol) thay vì HES. Trong mô hình ghép thận tự thân ở heo với IGL-1, PEG có khả năng hạn chế sự xâm nhập của đại thực bào khoảng 50%. Các polymer, như PEG, gắn kết trên bề mặt mô và tế bào, giúp ổn định về phương diện hóa lập thể lớp bề mặt bên dưới khỏi sự tương tác với các thành phần khác. Lợi điểm của sự nguy trang miễn dịch ‘immunocamouflage’ này là làm thay đổi tính sinh miễn dịch nguyên thủy của mô người hiến. PEG không gây kết tụ hồng cầu và khi kết hợp với thành phần ngoại bào của IGL-1, tác dụng rửa trôi hồng cầu trong quá trình truyền rửa tạng ở người hiến tốt hơn UW-CSS. Các kết quả nghiên cứu lâm sàng trong ghép thận với IGL-1 cho thấy giảm tỷ lệ DGF so với UW-CSS (5,7% so với 13,8%), ít chết lập trình tế bào hơn và chức năng thận ghép hồi phục nhanh hơn. Với những tính chất nói trên, IGL-1 được xem là dung dịch bảo quản hứa hẹn tiếp nối UW-CSS.

Phương pháp bảo quản thận

Có hai phương pháp bảo quản thận là bảo quản lạnh tĩnh và truyền rửa bằng máy.

Bảo quản lạnh tĩnh

Mỗi quả thận được giữ trong ba túi riêng biệt: (1) túi thứ nhất: thận được giữ trong dung dịch bảo quản lạnh (500 ml, 4°C); (2) túi thứ hai chứa Ringer's lactate hoặc nước muối sinh lý lạnh (1.000 ml, 4°C); (3) túi thứ ba để trống và dán nhãn thận phải hay trái. Tất cả các túi đều không có khí. Thận sau đó được đặt trong thùng vận chuyển đầy đá bào đi kèm với các mẫu máu và một mẫu lách (8-10 cm³) hoặc tổ chức hạch lympho được để trong một lọ nước muối sinh lý hoặc Ringer's lactate lạnh. Đóng gói thận đúng quy cách, không có khí bao xung quanh thận, cho phép làm lạnh thận tốt, đảm bảo nhiệt độ tối ưu trong quá trình vận chuyển và bảo quản thận.



Hình 1. Cách thức buộc kín các túi bảo quản thận.

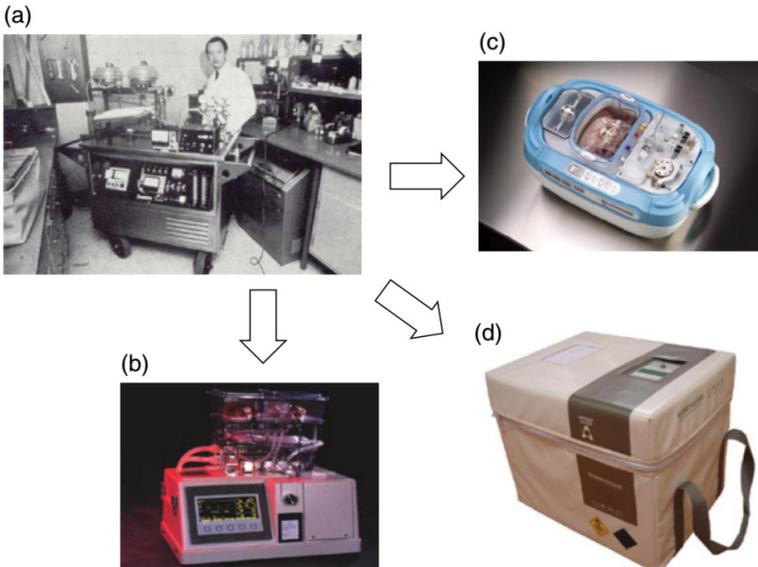
Mặc dù bảo quản lạnh tĩnh đã tạo điều kiện thuận lợi cho sự phát triển của nhiều chương trình ghép tạng trên thế giới, dường như thách thức ngày càng lớn trong việc duy trì khả năng sống (viability) của các tạng từ người hiến tiêu chuẩn mở rộng đã chạm tới những giới hạn không thể vượt qua của kỹ thuật này. Ngay cả với sự thêm vào các thành phần có lợi, bảo quản lạnh tĩnh trong điều kiện tốt nhất cũng chỉ làm chậm các tổn thương thiếu máu. Hơn nữa, các xét nghiệm đánh giá khả năng sống của các cơ quan trước ghép bị giới hạn và thời gian bảo quản vẫn chỉ tính bằng giờ thay vì là ngày. Để cải thiện hơn nữa khả năng

sống của các cơ quan, các phương pháp bảo quản động là cần thiết để đáp ứng tốt hơn nhu cầu chuyển hóa của các cơ quan bị tổn thương.

Truyền rửa bằng máy

Quan trọng đối với thận lấy từ người hiến tiêu chuẩn mở rộng và người hiến tim ngừng đập.

Kravitz's LifePort Kidney Transporter (Organ Recovery) là thiết bị phổ biến nhất và đã được dùng thường quy tại nhiều trung tâm ghép trên thế giới. Các thử nghiệm lâm sàng so sánh bảo quản bằng máy và bảo quản lạnh tĩnh cho thấy tính ưu việt của kỹ thuật này (Hình 2).



Hình 2. Các thế hệ nối tiếp nhau của máy bảo quản thận: (a). 'máy Belzer' nguyên thủy năm 1967, (b). RM3 (Waters Medical systems, Birmingham, AL, USA), (c). LifePort Kidney Transporter (Organ Recovery Systems, Itasca, IL, USA) và (d). Kidney Assist (Organ Assist, Groningen, the Netherlands).

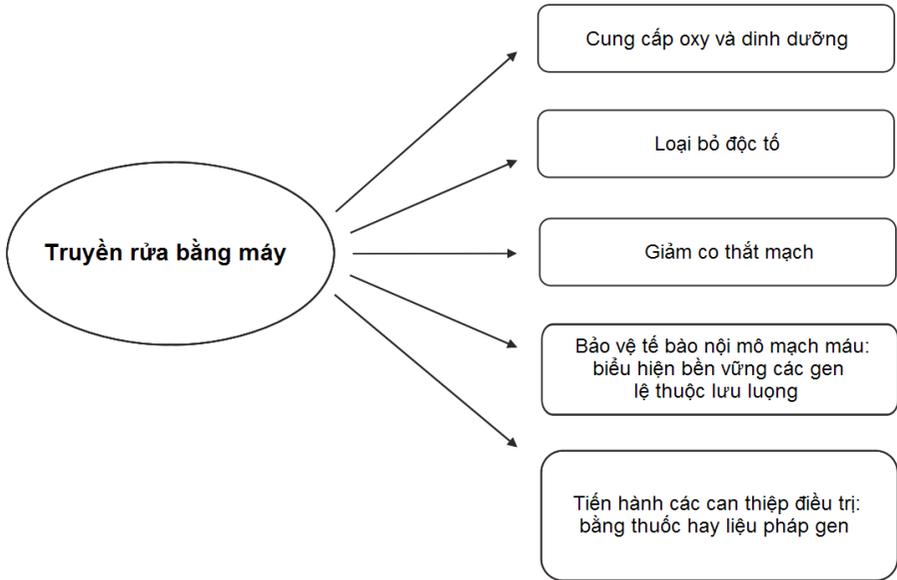
Khoảng thời gian bảo quản thận

Khoảng thời gian thiếu máu lạnh cần ngắn đến mức tối đa. Thận từ người hiến lớn tuổi (> 55 tuổi) và người hiến tiêu chuẩn mở rộng nhạy cảm với tình trạng thiếu máu hơn thận từ người trẻ. Bảo quản tạng chủ yếu dựa trên nhiệt độ thấp, giúp giảm tốc độ chuyển hóa, bảo tồn dự trữ ATP (adenosine triphosphate) và ngăn ngừa hình thành các gốc oxy tự do trong giai đoạn tái tưới máu.

Bảng 1. So sánh thành phần các dung dịch bảo quản lạnh tĩnh[1,2]

		EC	HOC	PBS	UW- CSS	HTK	Celsior	IGL- 1	UW- MPS
Năm xuất hiện		1976	Cuối 1970s	Đầu 1980s	1987	Cuối 1980s	1994		
Chất keo (mM)	HES	-	-	-	0,25	-	-	-	0,25
	PEG-35	-	-	-	-	-	-	0,03	-
Chất không thẩm thấu (mM)	Citrate	-	80	-	-	-	-	-	-
	Glucuronate	-	-	-	-	-	-	-	85
	Glucose	195	-	-	-	-	-	-	10
	Histidine	-	-	-	-	198	30	-	-
	Lactibionate	-	-	-	100	-	80	100	-
	Mannitol	-	185	-	-	38	60	-	30
	Raffinose	-	-	-	30	-	-	30	-
	Ribose	-	-	-	-	-	-	-	5
Sucrose	-	-	140	-	-	-	-	-	
Chất đệm (mM)	HEPES	-	-	-	-	-	-	-	10
	K ₂ PO ₄	15	-	-	-	-	-	-	-
	KH ₂ PO ₄	43	-	-	25	-	-	25	25
	NaHCO ₃	10	10	-	-	-	-	-	-
	NaH ₂ PO ₄	-	-	13	-	-	-	-	-
	Na ₂ HPO ₄	-	-	56	-	-	-	-	-
Điện giải (mM)	Ca	-	-	-	-	0,0015	0,25	-	0,5
	Cl	15	-	-	20	32	42	20	1
	Mg	-	40	-	5	4	13	5	5
	K	115	84	-	120	9	15	25	25
	Na	10	84	125	30	15	100	120	100
Các chất bắt 'gốc oxy tự do' (mM)	Allopurinol	-	-	-	1	-	-	1	-
	Glutathione	-	-	-	3	-	3	3	-
	Tryptophane	-	-	-	-	2	-	-	-
Chất dinh dưỡng (mM)	Adenine	-	-	-	-	-	-	-	5
	Adenosine	-	-	-	5	-	-	5	-
	Glutamate	-	-	-	-	-	20	-	-
	Ketoglutarate	-	-	-	-	1	-	-	-
Độ thẩm thấu (mOsm)		406	400		320	310	255	320	300

EC: Euro-Collins, HOC: hyperosmolar citrate (hoặc Marshall's solution), PBS: phosphate-buffered sucrose, HTK: histidine-tryptophan-ketoglutarate, IGL-1: Institut-George Lopez-1 solution, UW-CS: University of Wisconsin cold storage solution, UW-MPS: University of Wisconsin machine perfusion solution, HES: hydroxyethyl starch, PEG: polyethylene glycol, HEPES: 4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid.



Hình 3. Cơ chế bảo vệ tạng của truyền rửa bằng máy[3]

Khuyến cáo	Cấp độ
Dung dịch UW và HTK là các dung dịch bảo quản chuẩn và hiệu quả ngang nhau đối với người hiến lấy đa tạng hoặc người hiến chỉ lấy thận.	A
Dung dịch Celsior dường như có cùng hiệu quả.	B
Giữ thời gian thiếu máu nóng và lạnh ngắn đến mức tối đa đối với bất kỳ thận ghép nào.	A

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Maathuis MH, Leuvenink HG, Ploeg RJ.** Perspectives in organ preservation. *Transplantation*. 2007;83:1289-1298.
2. **Ploeg RJ.** Strategies in Preservation of Abdominal Organs. In: Oniscu GC, Forsythe JL, Fung J, eds. *Abdominal Organ Retrieval and Transplantation Bench Surgery*: Wiley-Balckwell; 2013:9-23.
3. **Yuan X, Theruvath AJ, Ge X, et al.** Machine perfusion or cold storage in organ transplantation: indication, mechanisms, and future perspectives. *Transplant international: official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2010;23:561-570.

Phần III

NGƯỜI NHẬN THẬN

Chương 8. Chọn lựa người nhận thận và kỹ thuật ghép thận

Chọn người nhận thận.

Điều trị trước ghép.

Chỉ định và chống chỉ định nhận thận.

Kỹ thuật ghép thận ở người lớn.

Gây mê và hồi sức trong ghép thận.

Biến chứng sớm sau ghép thận.

Biến chứng muộn sau ghép thận.

Chương 9. Theo dõi và điều trị sau ghép thận

Điều trị dẫn nhập.

Điều trị ức chế miễn dịch duy trì và theo dõi dùng thuốc ức chế miễn dịch sau ghép.

Thải ghép cấp.

Điều trị tổn thương thận ghép mạn.

Theo dõi chức năng thận ghép.

Sinh thiết thận ghép.

Bệnh thận tái phát sau ghép.

Bệnh nhiễm sau ghép thận.

Đái tháo đường trong ghép thận.

Bệnh tim mạch sau ghép thận.

Bệnh xương ở bệnh nhân ghép thận.

Biến chứng huyết học.

Tăng acid uric máu và bệnh gout.

Bệnh lý ác tính sau ghép.

Tiêm chủng sau ghép thận.

Tuần thủ điều trị.

Chương 10. Đời sống và sinh hoạt sau ghép thận

Đời sống và tái hòa hợp cuộc sống sau ghép.

Lối sống sau ghép thận.

Đời sống tình dục sau ghép thận.

Tầm soát hàng năm.

Khám định kỳ sau ghép.

Tiên lượng thời gian sống của thận ghép và người nhận thận.

Chương 8

CHỌN LỰA NGƯỜI NHẬN THẬN VÀ KỸ THUẬT GHÉP THẬN

CHỌN NGƯỜI NHẬN THẬN

Khuyến cáo

- Định nhóm máu ABO và các phenotype của HLA-A, HLA-B, HLA-C và HLA-DR, HLA-DQ cần thực hiện cho tất cả bệnh nhân đang chờ ghép thận.
- Người hiến và người nhận cần tương hợp nhóm máu ABO. Trong trường hợp không tương hợp nhưng nồng độ kháng thể thấp, có thể ghép thận nhưng thực hiện ở đơn vị có kinh nghiệm và có khả năng xử trí khi tai biến xảy ra.
- Định danh HLA ở người hiến và người nhận cần làm sớm trong trường hợp người hiến sống để tránh làm những xét nghiệm xâm lấn khác khi xuất hiện không tương hợp không chấp nhận được.
- Tương hợp HLA là một trong những điều cần xem xét khi chọn lựa giữa những người hiến sống (giảm khả năng miễn cảm xảy ra sau này, điều này đặc biệt quan trọng ở những bệnh nhân ghép thận trẻ tuổi vì khả năng có thể ghép lại).
- Tầm soát kháng thể đặc hiệu người hiến ở người nhận là rất quan trọng để đảm bảo chọn được người hiến tối ưu và sống còn mảnh ghép sau này.
- Để tránh thải ghép tối cấp, xét nghiệm độ chéo tế bào lympho (lymphocyte cross-match test) phải được thực hiện trong vòng 14 ngày trước khi tiến hành ghép thận hoặc ghép thận tụy kết hợp và không tiến hành ghép nếu kết quả dương tính.
- Báo cáo tương hợp người hiến và người nhận dựa trên số HLA bất tương hợp, tình trạng miễn cảm của người nhận (% PRA) và kết quả độ chéo, đánh giá nguy cơ miễn dịch cho từng cặp ghép.

Tương hợp HLA

Tương hợp HLA rất quan trọng trong ghép thận do dự hậu của mảnh ghép liên quan với số lượng HLA không tương hợp (mismatches).

Bất tương hợp HLA có thể gây tăng sinh và hoạt hóa tế bào T CD4, T CD8 của người nhận cùng lúc hoạt hóa tế bào B sản xuất kháng thể. Việc này dẫn đến thải ghép tế bào và qua trung gian kháng thể. Trong ghép thận, tương hợp HLA-DR có ảnh hưởng trên sống còn mảnh ghép nhiều hơn so với tương hợp HLA-A, HLA-B (HLA-DR > HLA-B > HLA-A). Ảnh hưởng của tương hợp HLA-DR trên mảnh ghép là vào những tháng đầu tiên sau ghép, trong khi tương hợp HLA-B, HLA-A ảnh hưởng trên cả những tháng đầu sau ghép lẫn về lâu dài (hơn 10 năm sau).

- Xét tương hợp nên tập trung vào kháng nguyên HLA, vì ảnh hưởng trên tỷ lệ thải ghép. Các phenotype của HLA-A, HLA-B, HLA-C và HLA-DR, HLA-DQ nên được thực hiện ở tất cả người hiến và nhận thận. Thận từ người hiến chết não nên được điều phối cho người nhận có số HLA không tương hợp ít nhất. Điều này cũng phù hợp đối với người hiến sống, mặc dù tương hợp HLA ở người hiến sống không quan trọng bằng ở người hiến chết, khi ghép thận từ người hiến sống, những yếu tố nguy cơ khác của thải ghép như thời gian thiếu máu lạnh, chết não, hoặc tuổi người hiến,... được giảm thiểu.
- Mức độ tương hợp HLA giữa người hiến và người nhận thường thể hiện bằng sự bất tương hợp của HLA-A, HLA-B và HLA-DR (số kháng nguyên HLA có ở mỗi locus ở người hiến mà không có ở người nhận). Người hiến và người nhận không có bất tương hợp nào sẽ thể hiện là “0-0-0”, trong khi bất tương hợp hoàn toàn là “2-2-2”.
- Chọn một người hiến phù hợp nhất đối với người nhận là một việc phức tạp và mức độ không hòa hợp HLA chỉ là một trong những yếu tố cần xem xét (ngoài ra còn có tuổi người hiến và người nhận, những cơ hội được ghép khác ở hiện tại và tương lai,...).

Thực tế của xét nghiệm HLA: phòng xét nghiệm của trung tâm ghép (làm HLA và độ chéo) cần có giấy xác nhận đạt chuẩn để đảm bảo kết quả chính xác và đáng tin cậy. Cần theo tiêu chuẩn của quốc gia hoặc một tổ chức quốc tế có liên quan nào đó. Những điều cần lưu ý bao gồm:

- Lấy tế bào định HLA từ máu ngoại biên của người nhận phải dùng chất chống đông phù hợp (amonium heparin, ethylene diamine tetra-acetic acid – EDTA, acid citrate dextrose – ACD).

Đa số các phòng xét nghiệm HLA dùng 20 ml máu ngoại biên heparin hóa để định HLA mức độ huyết thanh và 10 ml máu ngoại biên EDTA để định ở mức phân tử.

- Ở người hiến dùng tế bào lymphocyte ở hạch lympho, lách hoặc máu ngoại biên.
- Dùng bộ thuốc thử có khả năng phát hiện ra tất cả các kháng nguyên HLA thường gặp trong cộng đồng, chủng tộc đó.
- Định kháng nguyên nhóm HLA-A, HLA-B, dùng phương pháp huyết thanh (mức độ kháng nguyên hoặc độ phân giải thấp) hoặc phân tử (mức độ allele hoặc độ phân giải cao) đều được. Với nhóm HLA-DR, chỉ phương pháp phân tử được chấp nhận. Báo cáo kết quả dựa theo cách đặt danh pháp mới nhất của WHO.

Độ chéo (cross-matching)

Để tránh thải ghép tối cấp xảy ra, độ chéo phải được thực hiện trước khi tiến hành ghép thận hoặc ghép thận tụy kết hợp. Bệnh nhân có nguy cơ là người có kháng thể đặc hiệu chống lại người hiến, hình thành khi mang thai, truyền máu hoặc đã ghép trước đó. Độ chéo phát hiện kháng thể có sẵn trong huyết thanh người nhận chống lại tế bào lympho ở người hiến. Thường cho xét nghiệm độc tế bào lympho lệ thuộc ổ thể (CDC). Xét nghiệm dùng nhiều tế bào lympho không phân loại, hoặc nhiều tế bào lympho nhưng giàu tế bào T của người hiến. Độ chéo tế bào B phải thực hiện nếu cần thiết tùy vào chương trình ghép của từng đơn vị. Tế bào lympho T trình diện chỉ kháng nguyên HLA nhóm I, trong khi tế bào lympho B trình diện kháng nguyên của cả HLA nhóm I và II, độ chéo tế bào B nhạy hơn độ chéo tế bào T. Lách chứa nhiều tế bào B hơn máu ngoại biên. Độ chéo giữa những tế bào lympho không phân loại lấy từ lách sẽ nhạy hơn nếu những tế bào lympho không phân loại lấy từ máu ngoại vi. Độ chéo tế bào T dương tính là chống chỉ định của ghép. Độ chéo tế bào B dương tính thường do nhiều nguyên nhân gồm kháng thể kháng HLA nhóm I/II, phức hợp miễn dịch, thuốc chống tế bào B (rituximab, alemtuzumab) và kháng thể không phải HLA. Đối với độ chéo tế bào B dương tính, quyết định tùy từng trường hợp, dựa trên tình trạng kháng thể của bệnh nhân, bệnh sử miễn dịch của họ.

Cần lưu ý kết quả độ chéo dương tính giả, đặc biệt trong bệnh tự miễn, thể hiện bằng các tự kháng thể IgM không liên quan. Bất hoạt tự

kháng thể IgM bằng dithiothreitol (DTT) có thể làm giảm kết quả độ chéo dương tính giả. Tuy nhiên, cần lưu ý kháng thể kháng HLA IgM cũng nhạy với DDT. Kháng thể kháng HLA dạng IgM hiếm gặp và độ chéo dương tính do IgM-antiHLA có khả năng liên quan.

Độ chéo bằng phương pháp lưu bào kế (flow cytometry) có thể được thực hiện ở bệnh nhân tiền mãn cảm có nguy cơ cao thải ghép qua trung gian kháng thể. Tuy nhiên, độ nhạy cảm cao của phương pháp này có thể loại trừ lượng lớn bệnh nhân không được ghép không cần thiết. Phương pháp độ chéo ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), dùng kỹ thuật hạt rắn phát hiện kháng thể kháng HLA đặc hiệu người hiến, không là công cụ định ghép mà dùng đánh giá nguy cơ thải ghép ở những bệnh nhân mãn cảm cao.

Kháng thể kháng HLA đặc hiệu (DSA) có trước ghép

Người nhận có kháng thể đặc hiệu kháng HLA người hiến trước ghép là một yếu tố nguy cơ quan trọng cho cuộc ghép sắp tới, có thể gây thải ghép tối cấp hoặc cấp. Do đó, bắt buộc tầm soát những kháng thể này trước ghép. Những kháng thể này hình thành do truyền máu trước đây, mang thai hay đã ghép trước đó. Cần thông báo phòng xét nghiệm miễn dịch những sự kiện xảy ra xuyên suốt ở bệnh nhân có khả năng tăng nhạy cảm miễn dịch, gồm cả nhiễm trùng gần đây. Kháng thể này cần được làm ít nhất mỗi ba tháng và nếu có truyền máu và chế phẩm từ máu thì làm sau 14 và 28 ngày truyền. Đối với bệnh nhân đang dùng ức chế miễn dịch nếu có tăng hoặc giảm hoặc ngưng thuốc, cần thử kháng thể lại sau 4 tuần.

Kết quả xét nghiệm kháng thể kháng HLA trong huyết thanh người nhận thể hiện bằng tỷ lệ phần trăm kháng thể phản ứng (%PRA) và đặc hiệu kháng nguyên phản ứng lại những kháng thể này. Để phát hiện kháng thể của kháng nguyên HLA nhóm II, có kỹ thuật được dùng để phân biệt chúng với kháng thể của kháng nguyên HLA nhóm I. Trong xét nghiệm CDC chuẩn, panel tế bào lympho sử dụng phủ hầu hết các allele thường gặp trong cộng đồng người hiến và tối ưu là chứa ít nhất 50 tế bào có HLA khác nhau.

Nếu xét nghiệm không đủ nhạy, những kháng thể kháng HLA nhóm I và II có liên quan không thể phát hiện bởi phương pháp CDC truyền thống. Kháng thể không kết hợp bổ thể không thể phát hiện tất cả. Kỹ

thuật hạt rấn nhạy và đặc hiệu hơn, gồm lưu bào kế và ELISA, dùng phân tử HLA tái tổ hợp và hòa tan được thay vì tế bào lympho. Kháng thể không phải HLA có trước ghép cũng ảnh hưởng trên dự hậu mảnh ghép. Phương pháp hạt rấn rất nhạy với kháng thể HLA nhưng không thể phát hiện kháng thể không phải HLA. Cũng chưa rõ là những kháng nguyên không HLA có liên quan này được trình diện trên tế bào B và do đó có thể nhận ra bằng phương pháp CDC. Không có phương pháp phát hiện kháng thể nào đủ độ tin cậy để nhận diện tất cả các kháng thể có liên quan, do đó cần linh động sử dụng từng phương pháp hoặc kết hợp nhiều phương pháp khi cần.

Bệnh nhân tiền miễn cảm có PRA cao có hai bất lợi chính:

- Do phản ứng thường dương tính, họ phải đợi một thời gian dài mới được ghép so với bệnh nhân không miễn cảm
- Nồng độ kháng thể quá ngưỡng hoặc PRA cao có tác động bất lợi trên sống còn của mảnh ghép.

Chọn lựa cặp người hiến - người nhận phù hợp

Xuất hiện kháng thể kháng HLA đặc hiệu người hiến hoặc độ chéo dương tính ở bệnh nhân bị miễn cảm là chống chỉ định ghép trừ khi họ đã được chuẩn bị protocol giải miễn cảm. Đối với bệnh nhân bị miễn cảm, cần người hiến tương hợp tốt về mặt kháng nguyên. Ghép giữa những anh chị em ruột thường tương hợp tốt do thường hưởng cùng gen của gia đình. Tuy nhiên, cần thận trọng thận ghép từ con ruột cho mẹ hoặc từ chồng cho vợ (đã sinh con), nhưng nếu không có kháng thể kháng HLA đặc hiệu người hiến hoặc độ chéo âm tính, tiên lượng thận ghép tương tự như những cặp không tương hợp HLA khác.

Một điều đáng lưu ý là khi bệnh nhân đã từng ghép thận từ người hiến tương hợp kém bị suy do thải ghép, bệnh nhân này trở thành người có nguy cơ cao do bị miễn cảm, gây khó khăn cho việc ghép lại. Điều này đặc biệt quan trọng ở bệnh nhi và bệnh nhân trẻ tuổi do nhu cầu ghép lại, nên tránh bị miễn cảm, đặc biệt đối với những kháng nguyên thường gặp trong cộng đồng. Trẻ em được đăng ký trên danh sách chờ ghép cùng với những đặc hiệu kháng nguyên HLA của ba mẹ, những kháng nguyên nào không tương hợp trong danh sách là những kháng nguyên không thể chấp nhận và cần tránh ghép thận của những người hiến có kháng nguyên này. Ngược lại, nguy cơ bị miễn cảm không phải

là vấn đề lớn ở những cặp cho – nhận không huyết thống lớn tuổi, ghép lần hai.

Tương hợp ABO

Tương hợp kháng nguyên nhóm máu ABO rất quan trọng trong ghép thận. Do kháng nguyên nhóm máu là kháng nguyên mạnh trong ghép tạng (biểu hiện trên tế bào nội mô mạch máu thận), bất tương hợp kháng nguyên ABO giữa người hiến và người nhận có thể gây thải ghép tối cấp và cần phải tránh. Tuy nhiên, có những phương pháp loại bỏ kháng thể gần đây được giới thiệu và những thuốc chống tế bào B, số lượng trung tâm thực hiện ghép bất tương hợp ABO thành công ngày càng tăng, thậm chí không cần cắt lách.

Mặc dù nguy cơ bệnh lý tán huyết tăng cao sau ghép do tồn tại tế bào B của người hiến trong mảnh ghép, những thận của người hiến tiềm năng nhóm máu O trên lý thuyết có thể ghép cho người nhận nhóm máu A, B, AB. Để tránh việc gia tăng tình trạng mất cung cầu trong ghép từ người hiến chết não cho người nhận nhóm máu O, đồng nhất về nhóm máu ABO là điều kiện mà các tổ chức điều phối tạng đưa ra với rất ít ngoại lệ, ngay cả thận từ người hiến không có bất tương hợp HLA-A+B+DR- nào mà lại không cùng nhóm máu. Ghép từ người hiến sống, tương hợp ABO được chấp nhận là khi đồng nhất về nhóm máu ABO.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **G. Karam, T. Kalble et al.** Guidelines on Renal Transplantation. European Association of Urology 2014.
2. **A Joint** Working Party of The British Transplantation Society and The Renal Association. United Kingdom Guidelines for Living Donor Kidney Transplantation. Third edition, 2011.
3. **Delordson Kallon.** Histocompatibility and Immunogenetics, a collection of brief revision notes. 2011.

ĐIỀU TRỊ TRƯỚC GHÉP

Chạy thận nhân tạo ở người suy thận mạn giai đoạn cuối có tiềm năng ghép thận

Chạy thận nhân tạo ngay trước khi phẫu thuật

Khuyến cáo: Khi cần điều trị sự mất cân bằng nước và điện giải ngay trước ghép khi không thể dùng các biện pháp bảo tồn nội khoa khác (mức độ 2, cấp độ B).

Chạy thận nhân tạo ngay trước mổ không là biện pháp thường quy vì nguy cơ chảy máu do heparin tồn dư.

Chỉ định ngay trước mổ: khi có tăng kali máu.

Chỉ định cân nhắc giữa nguy cơ chảy máu trong mổ do thận nhân tạo và các việc cho thuốc, dịch truyền làm tăng nguy cơ tăng gánh thể tích: có thể gây phù phổi cấp, mất thăng bằng điện giải, kiểm - toan ngay trên bàn mổ.

Khi ghép thận từ người hiến tử thi, chạy thận nhân tạo ngay trước mổ có bất lợi vì có thể làm dẫn dắt một quá trình viêm nhiễm, chậm trễ cuộc mổ, kéo dài thời gian thiếu máu lạnh, tăng nguy cơ chậm chức năng sau ghép.

Bệnh nhân có bất thường đường tiết niệu

Ở bệnh nhân bị suy thận giai đoạn cuối do các bất thường bẩm sinh (ví dụ bất thường van niệu đạo sau, thoát vị màng não tủy, khiếm khuyết cơ thành bụng, trào ngược bàng quang niệu quản, bàng quang lạc chỗ, hội chứng Vater), những bất thường về thận - dị sản nguyên phát hoặc những dị tật mắc phải, (ví dụ bệnh lao, các bất thường về thận kinh, phẫu thuật nhiều lần trào ngược bàng quang niệu quản, rối loạn chức năng đường tiểu dưới). Bệnh nhân cần được đánh giá niệu động học như một thăm dò cơ bản và những bất thường cần được sửa chữa trước ghép[1,2]. Những bệnh nhân có bàng quang dung tích nhỏ mà có áp lực trong bàng quang cao và/hoặc lượng nước tiểu tồn dư nhiều, nên được dùng một số thuốc (ví dụ thuốc đối giao cảm) và/hoặc đặt catheter ngắt quãng. Nếu những phương pháp này thất bại hoặc việc đặt catheter là bất khả thi, cần tiến hành dẫn lưu nước tiểu[2,3,4,5]. Không nên cấy niệu quản vào một thành bàng quang dày, xơ hóa (ví dụ tiếp theo sau van niệu đạo) vì có nguy cơ mất chức năng thận ghép[1]. Nên chỉ định

cắt thận trước ghép cho bệnh nhân bị bệnh thận đa nang di truyền trội, tăng huyết áp kháng trị, nhiễm trùng thận mạn tính, ung thư thận hoặc ung thư đường tiết niệu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Adams J, Gudemann C, Mohring K, Mehls O, Wiesel M. Renal transplantation in children with malformations of the urinary tract. *Transplant Proc* 2002;34:726–7.
2. Crowe A, Cairns HS, Wood S, Rudge CJ, Woodhouse CR, Neild GH. Renal transplantation following renal failure due to urological disorders. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2065–9.
3. Ebert A, Boswald M, Schott G, Rosch WH. Transplantation in children with congenital anomalies of the lower urinary tract. *Akt Urol* 2001;32:266–72.
4. Hatch DA, Koyle MA, Baskin LS, Zaontz MR, Burns MW, Tarry WF, et al. Kidney transplantation in children with urinary diversion or bladder augmentation. *J Urol* 2001;165:2265–8.
5. Koo HP, Bunchman TE, Flynn JT, Punch JD, Schwartz AC, Bloom DA. Renal transplantation in children with severe lower urinary tract dysfunction. *J Urol* 1999;161:240–5.
6. Power RE, Calleary JG, Hickey DP. Pre-transplant bilateral native nephrectomy for medically refractory hypertension. *Ir Med J* 2001;94:214–6.

CHỈ ĐỊNH VÀ CHỐNG CHỈ ĐỊNH NHẬN THẬN

Chỉ định ghép thận

- Suy thận mạn giai đoạn cuối có nguyện vọng được ghép thận.
- Tuổi không phải là một chống chỉ định cho việc ghép thận. Ghép thận cải thiện sống còn và chất lượng cuộc sống ở bệnh nhân trẻ mắc bệnh thận mạn giai đoạn cuối, nhưng vẫn còn nhiều tranh luận về việc ghép thận cho bệnh nhân lớn tuổi. Bệnh nhân cần được đánh giá toàn diện trước ghép, cân nhắc giữa rủi ro và lợi ích có được. Bệnh nhân phải được thông báo về những mối nguy hiểm tiềm tàng của việc ghép thận, gia tăng nguy cơ khi ghép thận ở người lớn tuổi, trong đó có tỷ lệ tử vong cao trong năm đầu tiên sau khi ghép[1-6], do đó, sức khỏe bệnh nhân phải bảo đảm để phẫu thuật ghép thận và phục hồi sau ghép[7]. Ở bệnh nhân trên 65 tuổi, ghép thận làm giảm tỷ lệ tử vong so với bệnh nhân trong danh sách chờ và các kết quả tốt đã được báo cáo ở nhóm bệnh nhân lớn tuổi này[1-2]. Ở những bệnh nhân lọc máu lớn tuổi chuẩn bị ghép thận, cần chú ý đến bệnh lý tim mạch kèm theo và cả ung thư có thể có từ trước[3].
- Có tình trạng toàn thân và tình trạng mạch máu vùng chậu tốt để có thể tiến hành phẫu thuật ghép thận.
- Tình trạng tim mạch ổn định. Huyết áp được kiểm soát tốt.

Chống chỉ định của ghép thận

Bệnh lý ác tính

Điều trị thuốc ức chế miễn dịch sau ghép có thể làm nặng nề thêm tình trạng các bệnh lý ác tính, do đó đe dọa đời sống của bệnh nhân cũng như ảnh hưởng lâu dài lên thành công của cuộc ghép^[8-10]. Vì vậy, bệnh nhân có tiền sử bệnh ác tính nên được chữa khỏi trước ghép.

Nhiễm khuẩn cấp chưa kiểm soát

Nhiễm khuẩn cấp chưa kiểm soát là một nguyên nhân chính gây bệnh tật và tử vong ở bệnh nhân được ghép thận, đặc biệt khi điều trị bằng ức chế miễn dịch mạnh. Ngược lại, nhiễm khuẩn mạn tính không gây ra nguy cơ ngay sau ghép, cần tư vấn và điều trị trước khi ghép hoặc có biện pháp dự phòng sau khi ghép cho bệnh nhân.

Tầm soát các bệnh nhiễm khuẩn còn nhằm phát hiện tình trạng lây truyền các bệnh lý này từ người hiến tạng. Tầm soát các bệnh lý nhiễm khuẩn, virus quan trọng trước khi ghép bao gồm: HBV, HCV, HIV, lao, CMV và giang mai.

- Xét nghiệm huyết thanh học của HBV và HCV đặc biệt quan trọng vì viêm gan virus là nguyên nhân chính gây bệnh gan và góp phần vào tỷ lệ mắc bệnh và tử vong sau ghép thận của bệnh nhân[11-13]. Nếu cần thiết có thể sinh thiết gan để đánh giá tình trạng dương tính với viêm gan virus B hoặc C trên bệnh nhân trước khi ghép. Cần nhắc điều trị kháng virus trước ghép theo hướng dẫn hiện nay[14-16].
- Tất cả bệnh nhân trước khi ghép thận phải xét nghiệm CMV vì sử dụng thuốc ức chế miễn dịch sau ghép có thể gây bệnh CMV, ảnh hưởng đến tính mạng của bệnh nhân. Tuy nhiên, CMV có thể được dự phòng bằng chiến lược ngăn ngừa thích hợp[8-10].
- Bệnh AIDS là một chống chỉ định cho ghép thận[8-10]. Tuy nhiên, các nghiên cứu hồi cứu cho thấy rằng ghép thận có thể thành công nếu được kiểm soát tốt (không có tải lượng virus được phát hiện) và người nhận dương tính với HIV được điều trị tốt[10].
- Hỏi kỹ tiền sử lao cũ cũng rất quan trọng để có biện pháp dự phòng thích hợp nhằm tránh để vi trùng lao tái hoạt khi sử dụng thuốc ức chế mạnh sau ghép[2-4].

Tình trạng nhiễm khuẩn của người nhận có thể có ý nghĩa trong vấn đề phân phối tạng. Nếu bệnh nhân có tiền sử hay thăm khám cho thấy có nhiễm khuẩn tiềm ẩn, nên hội chẩn với các chuyên khoa khác, để chắc chắn loại trừ các ổ nhiễm trùng[8-10].

Bệnh lý tim mạch

Tử vong khi chức năng thận còn tốt thường gặp ở bệnh nhân sau ghép thận, trong đó bệnh lý tim mạch là nguyên nhân chính[17]. Bệnh nhân có bệnh lý tim mạch đi kèm có nguy cơ chu phẫu cao hơn[18,19]. Tuy nhiên, sống còn ở bệnh nhân tăng urê huyết có bệnh tim mạch dài hơn ở bệnh nhân ghép thận so với chạy thận nhân tạo[20, 21]. Tất cả bệnh nhân chuẩn bị ghép thận nên được hỏi bệnh sử cẩn thận, khám tim mạch, đo điện tim và chụp X-quang ngực[22]. Vấn đề đánh giá bao gồm[23-24]:

- Siêu âm tim để phát hiện bệnh van tim, bệnh cơ tim, tăng huyết áp tâm thu và rối loạn chức năng tâm thu hoặc tâm trương thất trái[25].
- Điện tâm đồ gắng sức và/hoặc xạ hình tưới máu cơ tim bằng thalium hoặc siêu âm tim gắng sức trên bệnh nhân có khả năng vận động kém[23-24].
- Chụp động mạch vành trong mọi trường hợp nghi ngờ, đặc biệt là ở những bệnh nhân lọc máu cao tuổi và/hoặc đái tháo đường, hoặc ở những bệnh nhân có bệnh sử bệnh thận lâu dài[26].
- Phẫu thuật hoặc can thiệp mạch vành nên thực hiện tùy theo dạng bệnh lý tim mạch[21-27] trước khi ghép thận.

Bệnh lý động mạch ngoại biên, bệnh tắc nghẽn mạch máu não

Bệnh động mạch ngoại biên là bệnh lý thường gặp ở bệnh nhân suy thận mạn[28]. Bệnh mạch máu vùng chậu rất nghiêm trọng có thể chống chỉ định ghép thận, do dễ dẫn đến thất bại và có thể làm tăng nguy cơ bị cắt cụt chi. Tắc mạch máu não có thể dẫn đến bệnh tật hậu phẫu và tử vong[29-30].

Đánh giá cẩn thận các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh nhân có bệnh lý tắc mạch máu. Chụp X-quang vùng chậu nên được thực hiện thường xuyên trước khi ghép thận[31-32]. Nếu có vôi hóa mạch máu, các dấu hiệu và triệu chứng hoặc các yếu tố nguy cơ (ví dụ như tuổi tác, bệnh đái tháo đường, thời gian lọc máu) của bệnh tắc mạch máu, cần siêu âm mạch máu ngoại vi và mạch máu não[33] và/hoặc chụp CT scan vùng bụng - chậu không cản quang. Chụp động mạch và sửa chữa động mạch trước khi ghép thận có thể được chỉ định. Tránh chụp MRI với thuốc cản từ vì nguy cơ xơ hóa hệ thống thận[34].

Bệnh đái tháo đường

Bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường có tỷ lệ tử vong tăng và kết quả dài hạn của mảnh ghép giảm so với bệnh nhân không đái tháo đường sau ghép thận[35]. Tuy nhiên, bệnh đái tháo đường không phải là chống chỉ định cho ghép thận[8-10]. Hơn nữa, ghép thận hoặc ghép tụy thận kết hợp sẽ làm giảm tỷ lệ mắc bệnh lâu dài và tỷ lệ tử vong của bệnh nhân đái tháo đường tăng urê so với chạy thận nhân tạo[36,37].

Như vậy, ghép thận nên được xem xét ở mỗi bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối do đái tháo đường không có chống chỉ định tuyệt đối khác, đặc biệt là bệnh lý tim mạch. Ở bệnh nhân đái tháo đường type I, ghép thận - tụy kết hợp được ưa thích vì cải thiện kiểm soát đường huyết và làm chậm tiến triển của bệnh tim mạch[38,39].

Vì bệnh lý tim mạch chiếm tỷ lệ đặc biệt cao trên bệnh nhân suy thận mạn do đái tháo đường[22-24], do đó chụp động mạch ngoại vi hoặc các phương pháp chẩn đoán hình ảnh không xâm lấn (ví dụ CT scan)[26] để loại trừ những bệnh nhân có nguy cơ tim mạch cao. Bằng quang hồn loại thần kinh là một biến chứng thường gặp ở bệnh nhân đái tháo đường[40], vì vậy, nên đo niệu động học ở bệnh nhân chuẩn bị nhận thận.

Béo phì

Các biến chứng do phẫu thuật và không do phẫu thuật chiếm tỷ lệ cao trên bệnh nhân béo phì[41,42]. Béo phì là một yếu tố nguy cơ cho bệnh đái tháo đường, tăng huyết áp và bệnh lý tim mạch. Tuy nhiên, ghép thận mang đến sự sống còn và chất lượng cuộc sống tốt hơn ở bệnh nhân lọc máu thừa cân[43,44]. Không có đủ bằng chứng để chống chỉ định ghép thận cho bệnh nhân dựa trên chỉ số khối cơ thể (BMI).

Bệnh lý đông máu

Rối loạn đông máu có tác động xấu đến sống còn của mảnh ghép, dẫn đến biến chứng huyết khối mảnh ghép[45,46]. Sử dụng thuốc kháng đông sớm sau ghép có thể ngăn ngừa huyết khối và mất mảnh ghép[47,48]. Ở những bệnh nhân có huyết khối tái phát hoặc có tiền sử huyết khối, cần xét nghiệm trước ghép: ATIII, protein C, protein C hoạt hóa (yếu tố V Leiden), protein S và kháng thể kháng phospholipid. Bệnh nhân đang điều trị chống đông (ví dụ: warfarin, acetylsalicylic acid, clopidogrel) không phải chống chỉ định ghép thận.

Nguy cơ bệnh thận tái phát

Bệnh thận tái phát là vấn đề thường gặp sau ghép thận. Mặc dù tỷ lệ tái phát cao trong một số bệnh, nhưng nhìn chung mất mảnh ghép do bệnh thận tái phát ít hơn 10% sau 10 năm[49-50]. Tỷ lệ tái phát cao hơn xảy ra trong ở người hiến tạng sống cùng huyết thống, do , vấn đề cần được xem xét một cách nghiêm túc, đặc biệt là trong các bệnh có tỷ lệ tái phát sớm và rất cao.

Một số bệnh thận hiếm với tỷ lệ tái phát cao, có thể dẫn đến mất mảnh ghép sớm là chống chỉ định ghép: các bệnh bệnh lắng đọng chuỗi nhẹ (LCDD- light chain deposition disease), nhiễm oxalat nguyên phát và viêm cầu thận có kháng thể kháng màng đáy cầu thận (anti-GBM)[8-10]. Tuy nhiên, ghép thận vẫn có thể thực hiện trong một số trường hợp:

- Bệnh nhân có bệnh kháng màng đáy cầu thận có thể ghép thận sau khi không còn anti-GBM.
- Ghép thận kết hợp với ghép gan ở bệnh nhân nhiễm oxalate nguyên phát[8-10].
- Ở bệnh nhân amyloidosis hay bệnh bệnh lắng đọng chuỗi nhẹ (LCDD) chưa có hướng dẫn điều trị.

Ở những bệnh nhân có bệnh lý hệ thống (ví dụ lupus, viêm mạch máu, hội chứng tán huyết tăng urê máu), các bệnh tiềm ẩn cần điều trị thuyên giảm trước ghép[8-10]. Đối với hầu hết bệnh nhân bị viêm cầu thận, không có biện pháp phòng ngừa đặc biệt[8-10]. Xơ chai cầu thận và khu trú từng vùng (FSGS) có thể tái phát sớm sau khi ghép[51,52] có thể được điều trị bằng thay huyết tương và/hoặc sử dụng kháng thể anti-CD20 (rituximab)[53,54]. Khi lần ghép thận trước bị thất bại vì viêm cầu thận tái phát, đặc biệt là FSGS, bệnh nhân cần được tư vấn về nguy cơ mất mảnh ghép cao trong lần ghép thứ hai. Tuy nhiên, kết quả dài hạn thành công đã xảy ra ở những bệnh nhân này[51,52].

Bệnh nhân đã ghép thận trước đây

Đánh giá bệnh nhân bị mất thận ghép lần trước một cách cẩn thận các yếu tố: bệnh lý ác tính, tim mạch[8-10] và tăng nguy cơ miễn dịch do sự phát triển của các kháng thể chống lại mảnh ghép đầu tiên[55]. Ngừng dần thuốc ức chế miễn dịch sau khi suy chức năng thận ghép, do điều trị ức chế miễn dịch liên tục có nguy cơ biến chứng cao trong điều trị thay thế thận[56,57]. Nếu mảnh ghép có triệu chứng, thực hiện cắt thận ghép ngay[60]. Nút mạch thận ghép[59] có thể là điều trị thay thế. Tuy nhiên, cắt thận ghép dự phòng dường như không có lợi[60-62].

Bệnh nhân ghép tạng (không phải ghép thận trước đó), bị bệnh thận mạn giai đoạn cuối[63,64], cũng có lợi khi ghép thận. Cần chú ý đến bệnh lý ác tính, tim mạch, tiêm chủng.

Chống chỉ định ghép thận khác

- Bệnh nhân có kỳ vọng đời sống ngắn.
- Phản ứng độ chéo với người hiến thận trước ghép dương tính.
- Các bệnh lý ngoài thận nghiêm trọng (nhồi máu cơ tim, tai biến mạch máu não,...). Những bệnh lý có thể ảnh hưởng đến diễn tiến sau ghép nên được chẩn đoán trong giai đoạn chuẩn bị và điều trị nếu có thể trước khi mổ ghép thận.
- Một số điều kiện hoặc bệnh lý có thể làm tình trạng lâm sàng trầm trọng hơn sau khi ghép do điều trị ức chế miễn dịch và/hoặc có thể đặt quả thận ghép có nguy cơ bị biến chứng cao[8-10], ví dụ túi thừa, bệnh cường giáp chưa điều trị ổn định, cường cận giáp, loét dạ dày nặng, xơ gan, hoặc viêm gan mạn hoạt động, nghiện rượu, sử dụng chất gây nghiện.
- Chậm phát triển tâm thần và bệnh tâm thần không phải là chống chỉ định tuyệt đối trong ghép thận[8-10]. Nếu bệnh nhân có thể hiểu được những quy trình và có thể tuân thủ sử dụng thuốc thì có thể tiến hành ghép thận.

Điều trị chuẩn bị trước mổ

Bất thường về đường niệu

Những bệnh nhân ESRD gây ra bởi bẩm sinh nên được sửa chữa trước khi ghép. Ví dụ: van niệu đạo sau, nứt ống niệu, thành bụng mỏng (bụng quả mận), ngược dòng bàng quang - niệu quản, bàng quang lộ ngoài cơ thể, hội chứng VATER, teo bàng quang hoặc bàng quang do bệnh lý thần kinh (bàng quang hỗn loạn thần kinh).

Chuyển lưu nước tiểu

Những bệnh nhân có tổn thương hệ thần kinh trung ương với bàng quang do bệnh lý thần kinh bàng quang hỗn loạn thần kinh hoặc không có bàng quang, dẫn lưu bàng quang trên xương mu là bắt buộc.

Thời gian dẫn lưu bàng quang trên xương mu ít nhất 10-12 tuần trước khi ghép. Tuy nhiên, việc dẫn lưu, mở rộng bàng quang hoặc có bất thường giải phẫu đều làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn đường tiết niệu.

Chỉ định cắt thận trước ghép

- Bệnh thận đa nang đột biến gen trội (ADPKD): cắt một hoặc hai thận nếu không đủ không gian cho thận ghép, hoặc nang nhiễm khuẩn, nang bị vỡ, có hoặc không có đái máu. Việc cắt thận thực hiện trước ghép.
- Tăng huyết áp kháng trị: thường ít thực hiện vì hiệu quả thấp, mất khác do thuốc điều trị huyết áp ngày càng được cải thiện.
- Thận nhiễm khuẩn mạn tính
- Ung thư thận, niệu mạc hoặc bàng quang
- Sỏi đường tiết niệu: nếu cần thiết khi sỏi có nguy cơ nhiễm khuẩn cao.

Chuẩn bị trước mổ cho người nhận thận

- Chạy thận nhân tạo cho người nhận ngay trước ghép với chế độ không sử dụng heparin nếu ngày trước đó bệnh nhân không được chạy thận nhân tạo định kỳ.
- Xét nghiệm thường quy: công thức máu, đông máu toàn bộ, đường huyết, BUN, creatinin huyết thanh, ion đồ (sau chạy thận), men gan, đạm máu, khí máu động mạch,...
- Phản ứng độ chéo nhóm máu, tiền mẫn cảm ghép giữa người hiến và người nhận. Nếu độ chéo dương tính không được ghép, phải chọn lựa bệnh nhân khác.
- Chuẩn bị tâm lý cho người nhận, nếu thận ghép chậm chức năng, phải chạy thận nhân tạo sau ghép một thời gian, kể cả khả năng thất bại phải lấy thận ra.
- Thụt tháo, tắm rửa vệ sinh thân thể, sát khuẩn vùng mổ.
- Không cho ăn uống trong khoảng 6 giờ trước mổ.
- Làm bệnh án ghép thận (mới) và ghi chép trước mổ.
- Chuẩn bị đủ bệnh án cũ và tư liệu hình ảnh chẩn đoán X-quang kèm theo để chuẩn bị chuyển lên buồng phẫu thuật.
- Thực hiện các thủ tục hành chính chuyên môn:
 - + Mời bác sĩ gây mê, bác sĩ hồi sức khám trước phẫu thuật.
 - + Ghi vào bệnh án các y lệnh khám và điều trị.

- + Mời phẫu thuật viên khám trước phẫu thuật, làm sơ kết trước phẫu thuật.
- + Dự trữ máu truyền (máu cùng nhóm hệ ABO, máu truyền cho người nhận là hồng cầu khối đã lọc bỏ khối lượng bạch cầu và loại bỏ huyết tương).
- + Người nhận và người thân ký giấy cam kết phẫu thuật.
- + Thử các test thuốc với cephalosporin, lidocain...
- Sử dụng thuốc ức chế miễn dịch trước ghép:
 - + Tacrolimus: 1mg 3-4 viên (0,05-0,1 mg/kg) uống 1 liều trước ghép (tùy trọng lượng cơ thể và yếu tố nguy cơ).
 - + Mycophenolat mofetil: 1g hay mycophenolic acid: 0,72 g uống
 - + Basiliximab 20 mg 01 lọ tiêm tĩnh mạch/30 phút, 2 giờ trước rạch da hoặc sử dụng anti-thyro-globulin (ATG): 1,5 mg/kg.
 - + Methyl-prednisolone: 500 mg tiêm tĩnh mạch trước khi tháo kẹp (declamp) mạch máu.

Chuẩn bị nhân sự cho: kíp mổ, kíp gây mê - hồi sức, săn sóc đặc biệt hậu phẫu...

Chuẩn bị dụng cụ và các trang thiết bị cần thiết: phòng mổ, phòng hồi sức cách ly, bộ dụng cụ ghép thận, bộ vi phẫu, kính lúp cho kíp mổ...

Quy trình mổ ghép thận

A. Tư thế bệnh nhân: nằm ngửa, độn gối ở vùng lưng để làm nông hóa vùng mổ.

B. Chuẩn bị bàng quang: đặt thông Foley 20Fr qua niệu đạo vào bàng quang, bơm rửa bàng quang. Bơm từ 100-200 ml nước muối sinh lý có pha kháng sinh phổ rộng vào bàng quang và kẹp ống thông Foley lại.

D. Đường mổ ghép thận: đường mổ Gibson bên phải hoặc bên trái.

E. Bộc lộ mạch máu vùng chậu

- **Trường hợp ghép thận theo kỹ thuật cổ điển** (Hình 4.A và Hình 5B): nếu thận ghép là thận trái thì chọn hốc chậu phải để ghép; nếu thận ghép là thận phải thì chọn hốc chậu trái để ghép. Điều kiện là phải có đủ độ dài và vùng sau phúc mạc bên chọn mổ không có cuộc mổ trong tiền căn. Trình tự chung như sau:

- + Tĩnh mạch chậu ngoài được bộc lộ vừa đủ ngay vị trí dự kiến làm miệng nối. Trong trường hợp thận cho có tĩnh mạch ngắn, cần cắt các nhánh tĩnh mạch chậu trong. Bộc lộ động mạch chậu ngoài; động mạch chậu trong được bộc lộ nếu phải dùng để nối. Trong quá trình bộc lộ chú ý cắt và cột kỹ lưỡng các nhánh bạch mạch cũng như buộc thắt hoặc đốt cầm máu các nhánh nhỏ mạch máu.
 - + Thận ghép lấy từ tử thi thường kèm theo các mảnh động mạch chủ và tĩnh mạch chủ bụng (patch) với lỗ động mạch và lỗ tĩnh mạch còn tốt. Cần dự kiến đối với động mạch, nên ghép vào động mạch chậu chung (trái hoặc phải); đối với tĩnh mạch sẽ ghép vào tĩnh mạch chậu chung hay tĩnh mạch chậu ngoài tùy độ dài, ngắn.
 - + Trường hợp lỗ bị các mảnh xơ vữa làm tổn thương, lấy mảnh xơ vữa phải chịu nguy cơ tắc mạch sau mổ; cắt bỏ thì phải ghép vào động mạch chậu trong.
 - + Bộc lộ mặt trước bên phải bàng quang, ghép niệu quản theo kỹ thuật Lich-Gregoir cải biên có thông JJ (loại 15 cm) làm nòng.
- **Trường hợp ghép thận phải vào hốc chậu phải theo kinh nghiệm BV Chợ Rẫy** (Hình 4 và Hình 5): theo kinh nghiệm BV Chợ Rẫy[3-11] và qua thực hiện hai trường hợp ghép thận từ người hiến tim ngừng đập đầu tiên. Ghép bên phải cho thận phải với kỹ thuật chuyển vị giúp tránh những khó khăn khi phải ghép bên trái.

Từ kinh nghiệm ghép với kỹ thuật chuyển vị tại Viện trường Lille với 92 trường hợp ghép từ tử thi và các báo cáo và kinh nghiệm sau 20 năm ghép từ người hiến sống tại BV Chợ Rẫy.

Chỉ định: tất cả các thận phải từ người hiến tử thi: hoặc người hiến sống (tĩnh mạch thận ngắn).

Chống chỉ định: tiền căn phẫu thuật vùng sau phúc mạc hốc chậu phải.

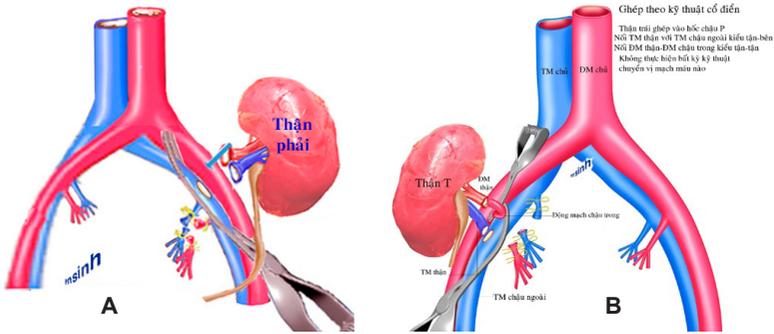
Kỹ thuật: gồm hai kỹ thuật kết hợp hoặc chỉ dùng một trong hai: chuyển vị trên - dưới mạch máu thận ghép và kéo dài tĩnh mạch; chuyển vị mạch máu chậu, bóc tách và di dời tĩnh mạch chậu phải sang cạnh phải động mạch chậu ngoài phải (Hình 4B và Hình 5A).

F. Chuẩn bị và kiểm tra thận ghép: thận ghép luôn được che phủ bởi gạc tẩm dung dịch làm lạnh 4°C. Để chọn vị trí nối mạch máu cần “ướm thử” bằng cách đặt thận ghép vào ổ ghép. Kiểm tra và chuẩn bị các miệng động mạch và tĩnh mạch thận, cắt tỉa “patch” vừa đủ trước khi kẹp và cắt mở mạch máu.

G. Phối phợp với vòng ngoài

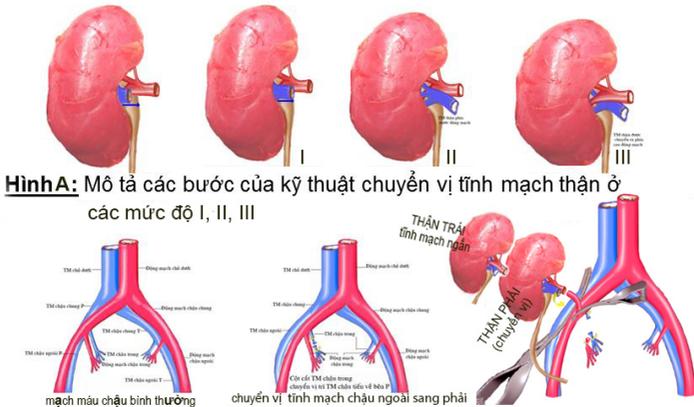
- Chuẩn bị methyl-prednisolone tiêm truyền cho “liều bolus” (250-500 mg pha trong 50 ml nước muối 0,9%, dùng trước khi mở kẹp 15 phút.
- Người ghi thời gian: ghi thời gian thiếu máu ấm (các tác giả Pháp hay dùng, temps ischemique tiède) tính từ khi lấy thận ra khỏi thùng bảo quản lạnh đến khi mở kẹp mạch máu (declampage). Ghi giờ bắt đầu và chấm dứt khâu tĩnh mạch, khâu động mạch. Ghi giờ khâu nối niệu quản.

H. Nối tĩnh mạch: Đặt thận ghép vào hố chậu phải, ướm thử tĩnh mạch thận ghép với vị trí sẽ nối trên tĩnh mạch chậu ngoài, mở một lỗ trên tĩnh mạch chậu ngoài tương ứng với đường kính tĩnh mạch thận, chú ý tránh vị trí van tĩnh mạch. Tĩnh mạch nối trước, động mạch nối sau. Nối tĩnh mạch thận với tĩnh mạch chậu ngoài kiểu tận – bên bằng chỉ tổng hợp không tan (đơn sợi, monofilament), như Prolene® 6.0 hoặc 7.0 tùy theo kích thước mạch máu. Khâu vắt (2 hemi-surjets) từ một bên (trong và ngoài) hay hai bên (ngoài và ngoài). Khâu mũi rời chỉ dùng bổ sung sau khi xả kẹp (bulldog). Trường hợp patch bị hỏng có thể cắt và nối không patch, theo như kinh nghiệm trên người hiến sống.



Hình 4. Kỹ thuật “cổ điển”: chọn hốc chậu phải (P) cho thận trái (T) và hốc chậu T cho thận P. A: Trường hợp thận T- ghép bên P, nếu tĩnh mạch thận đủ dài (không cần chuyển vị các mạch máu); B: Trường hợp thận P-ghép bên T, nếu tĩnh mạch thận đủ dài. Trường hợp các tĩnh mạch thận ngắn (do giải phẫu hay do phẫu thuật), người ta sẽ phải tạo hình làm dài tĩnh mạch thận (kỹ thuật cổ điển). Xử trí động mạch tùy có “patch” hay không, số động mạch, độ dài, ngắn...

GHÉP THẬN CÓ MẠCH MÁU NGẮN



Dư Thị Ngọc Thu, Trần Ngọc Sinh và Cs (2010). Kỹ Thuật Chuyển Vị Mạch Máu Chậu-Thận Ghép Trong Ghép Thận tại Bệnh Viện Chợ Rẫy (2010). Y Học Việt Nam, tháng 11, số 2, tập 375, trang 512-515

Hình 5. Kỹ thuật ghép thận của BV Chợ Rẫy (kỹ thuật chuyển vị mạch máu): thận ghép tại hốc chậu phải (là thận trái hay thận phải). **Hình A:** chuyển vị mạch máu thận phải: bóc tách làm dài tĩnh mạch ngắn (do phẫu thuật), chuyển vị trí tĩnh mạch thận phải từ trước ra sau động mạch, để tương ứng với vị trí mạch máu chậu.

Hình B: cắt các nhánh bên của tĩnh mạch chậu ngoài, chuyển vị trí sang bên phải của động mạch chậu ngoài. Khâu nối các mạch máu như cách thông thường, không cần tạo hình làm dài tĩnh mạch thận.

I. Nối động mạch

- Chọn vị trí thích hợp theo chiều huyết động học tại động mạch chậu chung. Dùng máy bấm lỗ động mạch chậu ngoài hoặc cắt mở động mạch chậu ngoài, kích thước tương xứng với đầu tận động mạch thận ghép, sau khi kẹp bằng các kẹp mạch máu.
- Nối động mạch thận ghép với động mạch chậu ngoài của người nhận kiểu tận - bên. Chỉ khâu nối là chỉ tổng hợp không tan (đơn sợi, monofilament), như Prolene® 5.0 hoặc 6.0 tùy theo kích thước mạch máu. Nên khâu vắt theo kỹ thuật Carrel (3 mũi khâu giữ hoặc hai nửa khâu vắt nếu patch dài). Khâu mũi rời chỉ dùng bổ sung sau khi xả kẹp (bulldog). Trường hợp patch bị hỏng có thể cắt và nối tận - tận vào động mạch chậu trong, theo như kinh nghiệm trên người hiến sống.

Động mạch thận cho thường dài và có thể có mảnh động mạch chủ kèm (mảnh Carrel) nên được nối tận - bên vào động mạch chậu ngoài người nhận hoặc nối động mạch thận ghép với động mạch chậu trong của người nhận kiểu tận - tận bằng một, hai hoặc ba loạt khâu liên tục (kỹ thuật Carrel với ba mũi chỉ chờ), với các nhánh động mạch thận có kích thước nhỏ kỹ thuật khâu mũi rời sẽ được áp dụng.

Trước khi mở kẹp động mạch 15 phút, nhắc nhở bác sĩ gây mê truyền “methyl prednisolone bolus”.

Quan sát tình trạng tưới máu (màu sắc và độ căng của thận), nước tiểu chảy ra ở niệu quản và xử trí các tình huống: chảy máu, tắc mạch, thải ghép tối cấp,...

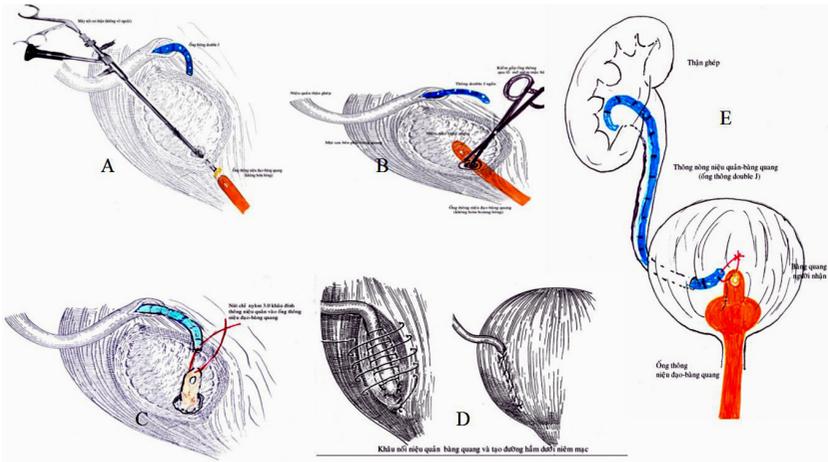
Nếu các miệng nối thông tốt nhưng chưa có nước tiểu tại bàn: thường là tình trạng chậm chức năng thận trên người hiến tử thi, đối với tim ngừng đập điều này được ghi nhận là có tỷ lệ cao. Ngoài ra, có thể có thể bệnh nhân bị thiếu nước (dựa vào áp lực tĩnh mạch trung ương (CVP), áp lực động mạch xâm lấn), nhưng cần cẩn thận việc cho nước dư dẫn tới biến chứng chết người là phù phổi cấp, nếu đủ nước có thể dùng thêm thuốc lợi tiểu.

K. Xử trí những bất thường của mạch máu thận

Nếu thận ghép có hai động mạch gần nhau, kỹ thuật khi lấy thận là lấy một mảnh động mạch chủ có hai động mạch, sẽ nối tận bên với

động mạch chậu ngoài người nhận. Trường hợp có một động mạch chính và một động mạch phụ xa nhau, thì nên nối vào động mạch chậu trong lấy với nhiều nhánh. Nếu hai động mạch thận có đường kính gần bằng nhau thì nên rạch mở lòng động mạch và nối lại kiểu nòng súng, hoặc nối tận - bên động mạch phụ vào thân động mạch chính hoặc nối tùy trường hợp. Trường hợp có nhiều hơn hai động mạch thì có thể phối hợp nhiều kỹ thuật hoặc nối các động mạch với các nhánh của động mạch chậu trong,...

L. Nối niệu quản-bàng quang: Nối niệu quản bàng quang theo kỹ thuật Lich – Gregoir có đặt thông niệu quản (loại thông JJ số 6 hoặc 7 Fr, dài 15 cm làm nòng). Có thể khâu dính thông JJ và đầu thông Foley niệu đạo để khi rút thông niệu đạo sẽ rút bỏ thông JJ cùng một lần, theo kinh nghiệm BV Chợ Rẫy[7,8,9] (Hình 6 A, B, C, D, E).



Hình 6 (A, B, C, D, E): kỹ thuật Lich-Gregoir cải biến bởi BV Chợ Rẫy, có thông niệu quản JJ làm nòng. Có thể khâu dính thông JJ và đầu thông Foley để khi rút thông niệu đạo sẽ rút bỏ thông JJ cùng một lần[7,8,9].

M. Kết thúc cuộc mổ: Kiểm tra cầm máu, đặt dẫn lưu vùng mổ cạnh bàng quang. Khi đóng bụng lưu ý khâu cầm máu lớp cơ, tái tạo lớp cần chú ý không gây đè ép vào thận ghép gây đè ép mạch máu có thể gây tắc mạch máu thận ghép.

O. Theo dõi sau ghép: Ống dẫn lưu vùng mổ sẽ được rút ra khi hết ra dịch, thường sau 48 - 72 giờ, thông Foley niệu đạo bàng quang rút

sau 5 - 7 ngày. Cắt chỉ vết mổ sau 10 - 12 ngày. Thông JJ niệu quản sẽ được rút cùng thông niệu đạo nếu có khâu dính vào đầu thông Foley niệu đạo hoặc 4 tuần sau mổ nếu không khâu dính.

P. Săn sóc hậu phẫu: sau ghép nếu thận chậm chức năng, cần chạy thận nhân tạo hỗ trợ một thời gian. Đối với người làm thẩm phân phúc mạc, sử dụng thẩm phân trong thời gian chức năng thận chưa hồi phục.

Q. Theo dõi các biến chứng ngoại khoa

- Chảy máu: chảy máu vết mổ hoặc quanh thận ghép. Thường xảy ra ở bệnh nhân có dùng thuốc kháng đông hoặc thận ghép có nhiều động mạch và tĩnh mạch tối cấp. Nếu khối máu tụ lớn hay chảy máu nhiều ảnh hưởng huyết động hay các chỉ số về máu, cần mổ cầm máu và dẫn lưu.
- Tiểu máu: có thể từ nơi cắm niệu quản vào bàng quang hay từ thận ghép sau sinh thiết thận trong lúc mổ, đặc biệt ở những bệnh nhân sử dụng kháng đông. Nếu tình trạng nặng có thể gây nghẹt thông, bí tiểu,... cần xử trí phối hợp giữa nội ngoại khoa.
- Biến chứng tiết niệu: rò nước tiểu là biến chứng thường xảy ra nhất 3-5%. Có thể rò từ chỗ cắm niệu quản - bàng quang hay do hoại tử thành niệu quản sau mổ do sử dụng đốt điện không đúng trong lúc lấy thận. Đây là nguyên nhân thường gặp nhất.
- Biến chứng mạch máu: biến chứng nguy hiểm, tỷ lệ mất thận ghép cao. Huyết khối động mạch chiếm tỷ lệ 0,5%, thường xảy ra trên những bệnh nhân có xơ vữa động mạch hay thận ghép có nhiều động mạch,... cần nghĩ đến nếu sau ghép thận không có nước tiểu hoặc vô niệu đột ngột và có thể phát hiện sớm nhờ siêu âm Doppler, CT scan, MRI và xạ hình thận.
- Mổ cắt bỏ khi thận không còn khả năng hồi phục do thận chết hoặc tĩnh mạch tối cấp. Thời gian xác định tùy theo diễn tiến lâm sàng, cận lâm sàng (siêu âm và giải phẫu bệnh qua sinh thiết thận nếu cần).

Kết luận

Các tiêu chuẩn xác định chết tim (tức tim ngừng đập, chết tuần hoàn) sao cho có thể lấy tạng nói riêng, lấy thận để ghép nói riêng, hiện

đã được công nhận ở nhiều nước trên thế giới và ngày càng được cập nhật với nhiều tiến bộ nhằm tăng nguồn hiến tạng để ghép.

Tuy còn một số dị biệt, dị biệt đó là sự mâu thuẫn giữa một bên muốn tận dụng khoảng thời khắc vàng sau khi tuần hoàn ngưng tức thời gian thiếu máu nóng cho làm sao tạng của người chết có thể tái sinh được sau khi ghép trên người bệnh.

Do đó, nhiều tiêu chuẩn tương đối táo bạo được đưa ra, dần dần được chấp nhận là: sẽ ngưng mọi điều trị khi áp huyết tâm thu còn 50 mmHg hoặc 55 mmHg, tức lúc tim còn đập nhưng tuần hoàn đến mô, tạng đã ngưng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế (2006):** Quy trình kỹ thuật ghép thận từ người hiến sống. 2006.
2. **Du T, Chu V, Duong Q, Thai M, Chau Q, Hoang K, Tran T, Nguyen T, Sinh T (2012):** A Procedure To Transplant a Kidney with Short Vein Removing by Laparoscopy. *Urology*, volume 78, supplement 3A, Septembre 2011 (31 th Congress of the Société Internationale d'Urologie) Elsevier's publisher, p s352
3. **Dur Thị Ngọc Thu (2006):** Rút kinh nghiệm về kỹ thuật ghép thận tại BVCR với người hiến có quan hệ huyết thống, *Luận án tốt nghiệp CKII chuyên ngành Tiết Niệu*, Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh, tr. 50-60.
4. **Dur Thị Ngọc Thu, Chu Văn Nhuận, Dương Quang Vũ, Thái Minh Sâm, Châu Quý Thuận, Hoàng Khắc Chuẩn, Trần Trọng Trí, Đỗ Quang Minh, Nguyễn Thị Thái Hà, Nguyễn Trọng Hiền, Nguyễn Minh Quang, Trần Ngọc Sinh (2010):** Ghép thận vào hốc chậu phải với kỹ thuật chuyển vị mạch máu trong ghép thận tại BVCR. *Kỷ yếu Công trình Ghép thận BV Chợ Rẫy 1992-2010*. Chủ biên: Nguyễn Trường Sơn, nhà xuất bản Y Học, chi nhánh thành phố Hồ Chí Minh, trang 151-156.
5. **Dur Thị Ngọc Thu, Chu Văn Nhuận, Dương Quang Vũ, Thái Minh Sâm, Châu Quý Thuận, Hoàng Khắc Chuẩn, Trần Trọng Trí, Đỗ Quang Minh, Nguyễn Thị Thái Hà, Nguyễn Trọng Hiền, Nguyễn Minh Quang, Trần Ngọc Sinh (2009):** Ghép thận vào hốc chậu phải: Kỹ thuật chuyển vị mạch máu: *Tạp chí Y Học thực hành: Hội Nghị khoa học công nghệ toàn quốc – Trường đại học Y Dược Cần Thơ*. Tập 682 + 683, trang 236 – 239
6. **Dur Thị Ngọc Thu, Trần Ngọc Sinh (2012):** Ghép thận vào hốc chậu phải: Có thể là giải pháp chủ yếu của ghép thận hay không? *Tạp chí Y Học TP HCM- Hội Nghị khoa học Trường đại học Y Dược lần thứ 29 6/1/2012, chuyên đề Ngoại khoa*, tập 16, phụ bản của số 1, trang 375-379.
7. **Hoàng Khắc Chuẩn (2009):** Đánh giá kết quả kỹ thuật Lich-Grégoir cải biên trên bệnh nhân ghép thận. *Luận án tốt nghiệp CKII chuyên ngành Tiết Niệu*, Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh, 2009.

8. **Hoàng Khắc Chuẩn, Trần Trọng Trí, Nguyễn Thị Thái Hà, Châu Quý Thuận, Đỗ Quang Minh, Dư Thị Ngọc Thu, Dương Thị Kim Cúc, Dương Quang Vũ, Chu Văn Nhuận, Thái Minh Sâm, Trần Ngọc Sinh (2010):** Nội soi hỗ trợ kỹ thuật Lich- Gregoir cải biên trên ghép thận tại BVCR. *Tạp chí Y Học Việt Nam*. 375, 2, 520-527
9. **Sinh T, Chuan H, Ngoc Thu D (2012):** Modified Lich-Gregoir Technique in Renal
10. **Sinh T, Thu, D (2012):** A Vascular Disposition Technique For Short Vein Of Graft In Kidney Transplantation. *International Journal of Urology*, volume 19, Supplement 1. Abstract of The 11th Asian Congress of Urology of The Urological Association of Asia, Pattaya, Thailand 2012, p 162.
11. **Thuận, Dư Thị Ngọc Thu, Trần Trọng Trí, Hoàng Khắc Chuẩn, Nguyễn Thị Thái, Tran N S, Chu V Nh, Duong Q V, Thai M S, Du Th Ng Th, Chau Q Th, Hoang Kh Ch, Tran Tr Tr, Nguyen Th Th H (2009):** Right Iliac Vein Positioning in Right Renal Grafts. *Urology, 30th Congress of the Société Internationale d’Urologie in Shanghai*, vol. 74, supp. 4A, pp. S221.
13. **Trần Ngọc Sinh, Chu Văn Nhuận, Dương Quang Vũ, Thái Minh Sâm, Châu Quý Thuận, Dư Thị Ngọc Thu, Trần Trọng Trí, Hoàng Khắc Chuẩn, Nguyễn Thị Thái Hà (2010):** Kết quả phẫu thuật các ghép thận tại BV Chợ Rẫy. *Kỷ yếu công trình ghép thận BV Chợ Rẫy 1992-2010*, Nxb Y học chi nhánh TPHCM, tr. 81-96.
14. **Trần Ngọc Sinh, Chu Văn Nhuận, Dương Quang Vũ, Thái Minh Sâm, Châu Quý Thuận, Dư Thị Ngọc Thu, Trần Trọng Trí, Hoàng Khắc Chuẩn, Nguyễn Thị Thái Hà (2010):** Kỹ thuật chuyển vị mạch máu chậu – thận ghép trong ghép thận tại BVCR. *Tạp chí Y Học Việt Nam*, tập 375, trang 512 – 515.
15. **Trần Ngọc Sinh, Dư Thị Ngọc Thu et al (2012):** A Vascular Disposition Technique For Short Vein Of Graft In Kidney Transplantation. *International Journal of Urology (ISSN 0919-8172)– Supplement of The 11th Asian Congress of Urology of The Urological Association of Asia, Pattaya, Thailand 2012*.

TÀI LIỆU THAM KHẢO NƯỚC NGOÀI

16. **EBPG (European Expert Group on Renal Transplantation);** European Renal Association (ERA-EDTA); European Society for Organ Transplantation (ESOT). European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation (part 1). *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(Suppl 7):1-85.
17. **Kasiske BL, C.C., Hariharan S, et al,** The evaluation of renal transplantation candidates: clinical practice guidelines. *Am J Transplant* 2001. 1(Suppl 2): p. 3-95.
18. **Knoll G, C.S., Blydt-Hansen T, et al,** Kidney Transplant Working Group of the Canadian Society of Transplantation. Canadian Society of Transplantation consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation. *CMAJ* 2005 Nov. 173(10): p. 1181-
19. **Kotton CN, F.J.,** Viral infection in the renal transplant recipient. *J Am Soc Nephrol* 2005. 16(6): p. 1758-74.

GÂY Mê VÀ Hồi SỨC TRONG GHÉP THẬN

Bảo đảm cơ sở, thiết bị, đồ tiêu hao, thuốc cho gây mê hồi sức cho ghép thận theo quy định của Bộ Y tế

Quy trình gây mê hồi sức với người hiến thận

Bệnh nhân không có chống chỉ định, gây mê toàn thân với ống nội khí quản hoặc gây tê tủy sống kết hợp với gây tê ngoài bao cứng.

Chuẩn bị bệnh nhân trước mổ

- Người thực hiện: bác sĩ gây mê hồi sức có chứng chỉ hành nghề và được đào tạo về gây mê hồi sức cho phẫu thuật lấy thận.
- Khám gây mê: động viên và giải thích cho bệnh nhân.
- Bệnh nhân được chuẩn bị: vệ sinh cơ thể, ăn nhẹ chiều hôm trước mổ (sáng ngày mổ nhịn ăn).
- Seduxen 5 mg × 2 viên uống trước khi ngủ (ngày trước mổ).
Hoặc atarax 25 mg uống 1 viên buổi tối trước mổ và 1 viên uống trước mổ 1 giờ.

Chuẩn bị tại phòng mổ

- Thiết lập monitoring: ECG, SpO₂, huyết áp động mạch không xâm lấn, đo EtCO₂
- Luồn kim G18- G16 tĩnh mạch
- Đặt catheter tĩnh mạch trung ương theo dõi áp lực tĩnh mạch trung tâm (nếu cần)
- Mổ mở: đặt tư thế bệnh nhân theo yêu cầu bên lấy thận (ngiêng phải hoặc trái) sau khởi mê, giữ ấm cho bệnh nhân bằng chăn điện. Nếu mổ nội soi lấy thận: thì tư thế tương tự như mổ mở lấy thận.

Tiền mê

Tại phòng mổ: midazolam 0,04mg/kg tiêm tĩnh mạch.

Khởi mê

- Propofol theo phương pháp có kiểm soát nồng độ đích (propofol TCI) liều 2,5 – 4 mg/ml huyết tương (tùy thể trạng bệnh nhân).
- Fentanil 2 mcg/kg, hoặc sufentanil 0,2 mg/kg.

- Esmeron 0,6 – 0,8 mg/kg (tùy thể trạng bệnh nhân).
- Kháng sinh dự phòng: ceftriaxone 20mg/kg tiêm tĩnh mạch chậm trước rạch da 60 phút.

Duy trì mê

- Propofol TCI duy trì theo độ mê, isofluran hoặc sevorane duy trì MAC theo tuổi
- Giảm đau: fentanil (hoặc sufentanil).
- Giãn cơ: esmeron.
- Dịch truyền: natriclorid 0,9%; Ringerfundin.
- Nếu mổ lấy thận nội soi: thở máy PCV, duy trì Ppl < 30 cmH₂O, EtCO₂ 35 - 40 mmHg bằng cách điều chỉnh thông khí phút và giãn cơ đủ sâu, điều chỉnh FiO₂ thấp nhất để giữ SpO₂ > 95%, áp lực bơm hơi càng thấp càng tốt và dưới 12-15 mmHg
- Truyền dịch đủ đảm bảo tưới máu thận: truyền duy trì dịch tinh thể (tốt nhất là dịch cân bằng) 10 - 15 ml/kg trọng lượng cơ thể (nếu mổ mở) và 6 – 8 ml/kg TLCT (nếu mổ nội soi) + lượng dịch bù cho máu mất nếu có. Không dùng dịch hydroxylethyl starch, có thể sử dụng gelofusin.
- Sau mổ có thể khử giãn cơ bằng neostigmin 40 mcg/kg pha lẫn atropin 15 mcg/kg khi đủ điều kiện và không có chống chỉ định, rút nội khí quản và theo dõi tại phòng hồi tỉnh, chuyển buồng bệnh khi thang điểm Adrete 9 – 10 điểm.

Bảo vệ thận

- Mannitol 20%: 60 ml trước khi bóc lộ thận, 60 ml trước khi kẹp động mạch thận.
- Heparin 0,5 mg/kg tiêm tĩnh mạch khi cặp động mạch thận
- Lasix 10 - 20 mg tiêm tĩnh mạch trước khi cặp động mạch thận 10 phút.

Giảm đau sau mổ

- Khi bệnh nhân tỉnh đủ tiêu chuẩn rút nội khí quản đưa bệnh nhân về bệnh phòng
- Fentanyl 1-2 mcg/kg/24 giờ.
- Nên kết hợp nhiều cách khác nhau

- + Chú ý không dùng thuốc chống viêm giảm đau không steroid (NSAIDs)
- + Paracetamol 15 mg/kg TLCT truyền trong 15 phút trước khi kết thúc mổ 30 phút và 15 mg/kg/lần × 4 lần/ngày
- + Kết hợp nefopam 20 mg/ống × 4 ống/500 ml G5%/truyền trong 24 giờ
- + PCA Morphine: 1 mg liều bolus và thời gian khóa 15 phút (có thể thay morphine bằng fentanyl với liều tương đương về độ mạnh giảm đau). Nếu mổ nội soi, nên thêm gậy tê tại chỗ mỗi lỗ đặt trocar bằng 3 ml bupivacain 0,5%.
- + Giảm đau ngoài màng cứng sau mổ nhưng phải theo dõi nguy cơ tụt huyết áp và thiếu thể tích tuần hoàn.

Quy trình gây mê cho người nhận thận

Có thể lựa chọn một trong hai phương pháp: gây mê nội khí quản, hoặc gây tê tủy sống kết hợp với gây tê ngoài màng cứng, cũng có thể gây tê ngoài màng cứng kết hợp gây mê nội khí quản.

Gây mê nội khí quản

Chuẩn bị bệnh nhân

Tôn trọng nguyên tắc vô khuẩn khi thao tác hoặc làm thủ thuật

- Trước mổ cho tiêm ranitidine 50 mg để giảm tiết pH dạ dày
- Thời điểm tối ưu để ghép thận là 24 giờ sau lọc máu chu kỳ, kali máu $\leq 5,5$ mmol/L.
- Lắp monitoring theo dõi: ECG, SpO₂, ET CO₂, huyết áp động mạch không xâm lấn (đo ở tay không có shunt). Thở mask oxy 3 l/phút.
- Đặt đường truyền tĩnh mạch ngoại vi ở tay không có shunt bằng kim 18 G.
- Chọc kim luôn vào động mạch theo dõi huyết áp động mạch liên tục bằng kim G20 (nếu cần).
- Luồn catheter vào tĩnh mạch trung ương theo dõi áp lực tĩnh mạch trung tâm.
- Theo dõi nhiệt độ khoang miệng hoặc thực quản
- Đặt sonde dạ dày qua mũi, sonde bàng quang.

- Chú ý:
 - + Không dùng thuốc độc với thận: hydorxylethyl starch, voluven, NSAIDs, kháng sinh độc với thận.
 - + Băng che phủ vị trí có shunt và khi nằm không tì đè cản trở máu lưu thông qua shunt.

Tiền mê

Midazolam 0,04mg/kg tĩnh mạch.

Khởi mê (phối hợp thời điểm phù hợp với bên lấy thận)

- Fentanil 2 mcg/kg hoặc sufentanil 0,2 mcg/kg tĩnh mạch chậm.
- Etomidate 0,3 mg/kg hoặc propofol 1,5-2 mg/kg tĩnh mạch chậm. Nếu có điều kiện dùng TCI propofol nồng độ đích 2,5-3 mcg/ml.
- Giãn cơ: esmeron 0,6 mg/kg, hoặc atracurium 0,3 mg/kg.
- Kháng sinh dự phòng: ceftriaxone 20 mg/kg tĩnh mạch chậm trước khi rạch da 60 phút.
- Đặt nội khí quản qua miệng có cuff, có file lọc khuẩn, thở máy CMV (Vt 10ml/kg, f 14 l/phút, FiO₂ 0,4 - 0,6. Duy trì SpO₂ > 95% và EtCO₂ 30 - 35 mmHg).
- Dán, băng bảo vệ mắt.

Duy trì mê

Isofluran < 1,5 MAC, sevorane hoặc propofol TCI 2,5 – 4 mcg/ml, fentanil (hoặc sufentanil).

Dịch truyền trong mổ

- Theo tỷ lệ 1 glucose 5%/2 natriclorid 0,9%, gelofusin (nếu cần). Không dùng voluven và heas.
- Hồng cầu khối (loại bạch cầu) nếu mất máu và hemoglobin < 8 g/dl.
- Không dùng dịch haes steril 6%.

Duy trì thân nhiệt

- Đảm bảo không để bệnh nhân bị hạ nhiệt độ: cho dùng máy sưởi thổi khí ấm toàn thân (trừ trường mổ) và các dịch truyền đều được ủ ấm.

Các thì đặc biệt

- Solu-medrol 500 mg tĩnh mạch lúc bắt đầu khâu nối động mạch thận.
- Mannitol 20% 200 ml và Lasix 20 - 40 mg trước lúc mở kẹp động mạch thận từ 5 - 10 phút.
- Duy trì áp lực tĩnh mạch trung ương khoảng 10 - 15 mmHg (với bệnh nhân suy tim duy trì từ 8 -12 mmHg) và đảm bảo huyết áp tâm thu khoảng 120 - 150 mmHg, huyết áp trung bình từ 70-90 mmHg.
- Theo dõi nước tiểu hàng giờ từ thời điểm nối xong niệu quản – bàng quang, duy trì nước tiểu 2ml/kg trọng lượng/giờ.
- Nếu nước tiểu dưới 1,5ml/kg/giờ: kiểm tra sonde tiểu, bù dịch duy trì áp lực tĩnh mạch trung ương 12 - 15 mmHg, huyết áp tâm thu 120 - 150 mmHg (tùy theo huyết áp nền của bệnh nhân). Cho lasix 20 - 40mg tĩnh mạch, hoặc dopamin liều thận 3 - 5 mcg/kg/phút (nếu cần).
- Chú ý không dùng thuốc co mạch kích thích hệ α làm giảm dòng máu đến thận.

Xét nghiệm và theo dõi

Năm phút sau thả kẹp động mạch thận ghép: thử khí máu, Hct, đường máu, điện giải đồ, ure, creatinin máu, chức năng gan, thận, CRP (nếu cần).

Sau mổ

Tùy tình hình có thể giải giãn cơ (neostigmin 30 mcg/kg + atropin 15 mcg/kg tĩnh mạch chậm) nếu bệnh nhân tỉnh táo hoàn toàn, thở tốt chỉ định rút NKQ, hoặc để NKQ chuyển bệnh nhân thở máy tiếp tại phòng hồi sức tích cực đảm bảo chế độ vô khuẩn (tốt nhất có áp lực dương trong phòng Hồi sức sau ghép).

Dịch truyền sau mổ: căn cứ theo lượng nước tiểu:

- Cứ 1 ml nước tiểu bù 1 ml dịch vào (chủ yếu là NaCl 0,9% hoặc Ringerfundin). Khi nước tiểu giảm đột ngột cần tìm nguyên nhân để xử lý ngay.

Giảm đau sau mổ:

- Dùng fentanyl giảm đau gây tê ngoài màng cứng.

Chú ý: không dùng morphin vì có thể ảnh hưởng đến hô hấp. Không dùng NSAIDs vì có thể gây độc với thận ghép.

Quy trình gây tê tủy sống kết hợp với gây tê ngoài màng cứng

Các bước chuẩn bị bệnh nhân, theo dõi trong, sau mổ tương tự như gây mê toàn thân.

Chuẩn bị thuốc gây tê

- Thuốc gây tê tủy sống: marcain 0,5% liều 8 - 12 mg (tùy theo chiều cao của bệnh nhân), hoặc anaropin (ropivacain) có phối hợp fentanil 0,5 mcg/kg.
- Thuốc gây tê ngoài màng cứng: marcain 0,5% hoặc anaropin (ropivacain).

Các bước tiến hành

- Tiền mê: midazolam 0,04 mg/kg tĩnh mạch.
- Gây tê: bác sĩ gây mê sau khi rửa tay, mặc áo đi găng vô trùng, sát trùng vị trí gây tê, trải sẵn vô khuẩn.
- Xác định vị trí gây tê tủy sống: khe liên đốt sống L2-3 hoặc L3-4.
- Tiến hành gây tê tủy sống bằng marcain 0,5% liều 8 - 12 mg (tùy theo chiều cao của bệnh nhân), có phối hợp fentanil 0,5 mcg/kg.
- Sau đó gây tê ngoài màng cứng L2-3 hoặc L3-4 có lưu catheter.
- Sau khoảng 120 phút tác dụng của gây tê tủy sống giảm dần, tiến hành bơm thuốc gây tê ngoài màng cứng phối hợp.
- Liều thuốc gây tê ngoài màng cứng:
 - + Liều test: lidocain 2% 80 mg có pha adrenalin 1/100.000 sau khi tiêm liều test khoảng 10 phút mạch, bệnh nhân ổn thì gây tê ngoài màng cứng.
 - + Liều gây tê ngoài màng cứng: marcain (0,5%) 25 - 50 mg/1 lần tiêm. Có thể nhắc lại sau 90 phút tùy tình trạng bệnh nhân.

BIẾN CHỨNG SỚM SAU GHÉP THẬN

Biến chứng chung

Áp-xe thành bụng

Xảy ra vào khoảng 5%, thường gặp ở những bệnh nhân béo phì hay lớn tuổi. Yếu tố nguy cơ bao gồm tiểu đường, tụ máu vết mổ, rò nước tiểu sau mổ, béo phì, thải ghép cấp, hoặc quá liều ức chế miễn dịch[15,16]. Áp-xe thành bụng có thể được ngăn ngừa bằng cách giảm thiểu đốt điện và sử dụng hệ thống dẫn lưu dưới da bằng hút chân không ở những bệnh nhân béo phì. Về điều trị, với một áp-xe bề mặt (nông) có thể được điều trị đơn giản bằng cách cắt bỏ một vài mỗi chỉ khâu của vết mổ để thoát lưu, trong khi một áp xe nằm sâu đòi hỏi phải thoát lưu bằng phẫu thuật. Điều quan trọng là phải tìm và xử lý rò tiết niệu nếu có (LE; 3).

Chảy máu sau mổ

Các yếu tố nguy cơ bao gồm sử dụng acid acetylsalicylic, chuẩn bị rốn thận ghép trong lúc mổ không tốt, nhiều động mạch thận, sinh thiết thận trong mổ và thải ghép tối cấp (HAR)[17-19]. Trường hợp máu tụ lớn hoặc xuất huyết đang diễn tiến đòi hỏi phải phẫu thuật lấy bỏ máu tụ và cầm máu. Kiểm tra miệng nối niệu quản - bàng quang, thông JJ niệu quản và dẫn lưu vùng mổ.

Tiểu máu

Thường xảy ra sau khi sinh thiết thận ghép. Xử trí bằng cách tìm lỗ rò động - tĩnh mạch (AVF)[20], làm thuyên tắc đường rò bằng can thiệp nội mạch qua da cho những trường hợp có lỗ rò lớn và đái ra máu kéo dài hoặc tái phát. Máu đông có thể gây tắc nghẽn niệu quản, làm tăng nguy cơ đái máu. Lọc máu có thể cần nếu phương pháp đặt nòng niệu quản hoặc mở thận ra da mà không hiệu quả.

Thoát vị vết mổ

Chiếm tỷ lệ 3-5%. Các yếu tố nguy cơ bao gồm tuổi tác, béo phì, tiểu đường, tụ máu, bị thải ghép, mổ lại qua đường mổ cũ và cuối cùng là sử dụng chất ức chế m-TOR (LE; 3). Xử trí tương tự như một thoát vị “cổ điển” có hoặc không có sử dụng lưới tổng hợp[15,16,21,22].

Rò đường tiết niệu

Rò đường tiết niệu là biến chứng sớm thường gặp nhất. Xảy ra vào khoảng 3-5% các trường hợp, trong đó một lý do thường gặp là không sử dụng thông JJ làm nóng niệu quản trong mổ[24-25]. Rò có thể xảy ra trên niệu quản, bàng quang hoặc nhu mô thận. Nguyên nhân thường gặp nhất là hoại tử do thiếu máu nuôi niệu quản[24,26].

Nếu rò nhỏ có thể điều trị bằng dẫn lưu đường rò, nội soi đặt thông JJ và đặt thông bàng quang nếu thất bại có thể kèm mở thận ra da. Cắm lại niệu quản vào bàng quang và đặt thông JJ nếu hoại tử đầu xa của niệu quản, thông JJ cần đặt đủ lâu. Cắm niệu quản thận ghép vào niệu quản gốc cùng bên của bệnh nhân có thể được thực hiện[27]. Rò bàng quang có thể được điều trị bằng mở bàng quang ra da hoặc đặt thông niệu đạo. Rò đài thận có thể được điều trị bằng cách đặt JJ niệu quản và thông bàng quang. Trong hầu hết các trường hợp, cắt thận cực là cần thiết[28].

Khuyến cáo	Cấp độ
Sử dụng niệu quản ngắn và giữ mô mỡ quanh niệu quản và rốn thận[29]	C
Tránh cột động mạch cực dưới thận vì nguy cơ hoại tử nhu mô và niệu quản	C
Đặt JJ dự phòng ngăn ngừa phần lớn các biến chứng tiết niệu	A

Huyết khối động mạch

Tỷ lệ huyết khối động mạch vào khoảng 0,5% xảy ra trong tuần đầu sau mổ. Yếu tố nguy cơ bao gồm xơ vữa động mạch, vỡ lớp nội mạc không được xác định, kỹ thuật khâu nối kém, gập góc nếu động mạch dài hơn tĩnh mạch hoặc các miệng nối được bố trí không đúng vị trí, nhiều động mạch[30] và ghép thận ở trẻ em[31-33]. Phải nghĩ đến nếu thận ghép không chức năng sớm hoặc vô niệu đột ngột. Chẩn đoán bằng siêu âm Doppler hoặc đồng vị phóng xạ và bằng CT scan.

Phẫu thuật luôn cần thiết. Một can thiệp nội mạch có thể được thực hiện thành công trong vòng 12 giờ đầu. Tuy nhiên, khả năng hồi phục kém do thiếu máu kéo dài và hầu hết các trường hợp phải lấy bỏ thận ghép.

Khuyến cáo	Cấp độ
Tầm quan trọng về chất lượng của quy trình kỹ thuật	C
Giữ một phần động mạch chủ (patch) nếu được; sử dụng dụng cụ đục lỗ (punch) để mở lỗ trên thành động mạch	C
Cần xác định tổn thương lớp nội mạc trên thành động mạch	C
Tránh gây gập, xoắn cho động mạch	C
Vô niệu đột ngột nên chỉ định siêu âm Doppler	C

Huyết khối tĩnh mạch

Huyết khối tĩnh mạch hiếm khi xảy ra, chiếm tỷ lệ khoảng 0,5% các ca ghép thận ở người lớn và 2,5% ở trẻ em[33,34]. Nó được nghi ngờ khi thận ghép không chức năng sớm, đái máu, hoặc vô niệu và được chẩn đoán bằng siêu âm Doppler hoặc đồng vị phóng xạ. Salvage thrombectomy cho tỷ lệ thành công thấp và cắt bỏ thận ghép thường cần thiết.

Khuyến cáo	Cấp độ
Kéo dài tĩnh mạch thận bằng tĩnh mạch chủ (người hiến chết não)	C
Thực hiện miệng nối tĩnh mạch lớn	C
Tránh để tụt huyết áp sau mổ	C
Nếu có tiền sử huyết khối, kiểm tra vấn đề tăng đông hoặc đột biến yếu tố V Leiden	C
Vô niệu đột ngột nên chỉ định siêu âm Doppler	C

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Barry JM, Fuchs EF.** Right renal vein extension in cadaver kidney transplantation. Arch Surg 1978 Mar;113(3):300.
2. **Brekke IB.** Management of multiple renal transplant arteries. Transpl Int 1990 Dec;3(4):241.
3. **Bakirtas H, Guvence N, Eroglu M, et al.** Surgical approach to cases with multiple renal arteries in renal transplantation. Urol Int 2006;76(2):169-72.
4. **Musquera M, Peri LL, Alvarez-Vijande R, et al.** Orthotopic kidney transplantation: an alternative surgical technique in selected patients. Eur Urol 2010 Dec;58(6):927-33.
5. **Thrasher JB, Temple DR, Spees EK.** Extravesical versus Leadbetter-Politano ureteroneocystostomy: a comparison of urological complications in 320 renal transplants. J Urol 1990 Nov;144(5):1105-9.

6. **Butterworth PC, Horsburgh T, Veitch PS, et al.** Urological complications in renal transplantation: impact of a change of technique. *Br J Urol* 1997 Apr;79(4):499-502.
7. **Wilson C, Bathi A, Rix D, et al.** Routine Intraoperative stenting for renal transplant recipients. *Transplantation* 2005 Oct;80(7):877-82.
8. **Wilson C, Bathi A, Rix D, et al.** Routine Intraoperative stenting for renal transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 Oct;(4):CD004925.
9. **Lapointe SP, Charbit M, Jan D, et al.** Urological complications after renal transplantation using ureteroureteral anastomosis in children. *J Urol* 2001 Sep;166(3):1046-8.
10. **Pampaloni F, Sanchez LJ, Bencini L, et al.** Simultaneous aortoiliac reconstruction and renal transplantation: is it safe? *Chir Ital* 2002 Jan-Feb;54(1):115-20.
11. **George P, Tan HP, Beebe H, et al.** Successful renal transplantation after endovascular bifurcated stent graft repair of an abdominal aortic aneurysm. *Transplantation* 2001 Aug;72(3):533-4.
12. **Osman Y, Kamal M, Soliman S, et al.** Necessity of routine postoperative heparinization in non-risky live donor renal transplantation: results of a prospective randomized trial. *Urology* 2007 Apr;69(4):647-651.
13. **Furness PD 3rd, Houston JB, Grampsas SA, et al.** Extraperitoneal placement of renal allografts in children weighing less than 15 kg. *J Urol* 2001 Sep;166(3):1042-5.
14. **Humar A, Arrazola L, Mauer M, et al.** Kidney transplantation in young children: should there be a minimum age? *Pediatr Nephrol* 2001 Dec;16(12):941-5.
15. **Dean PG, Lund WJ, Larson TS, et al.** Wound-healing complications after kidney transplantation: a prospective, randomized comparison of sirolimus and tacrolimus. *Transplantation* 2004 May;77(10):1555-61.

BIẾN CHỨNG MUỘN SAU GHÉP THẬN

CÁC BIẾN CHỨNG NGOẠI KHOA MUỘN SAU GHÉP THẬN

Hẹp niệu quản thận ghép

Tần suất gặp: hẹp niệu quản gặp từ 2-7,5%, có thể xuất hiện muộn sau 1-10 năm sau ghép thận.

Yếu tố nguy cơ: thận ghép có nhiều động mạch, tuổi người hiến cao, thời gian thiếu máu lạnh dài, chậm phục hồi chức năng thận, nhiễm CMV.

Phương pháp chẩn đoán: siêu âm, chụp X-quang có thể đánh giá được vị trí hẹp, mức độ hẹp, chiều dài đoạn hẹp.

Điều trị:

- Điều trị ban đầu: đặt thông JJ (JJ bể thận - bàng quang) qua nội soi bàng quang hoặc qua da. Nếu khó khăn hoặc không đặt được stent thì đặt dẫn lưu bể thận qua da tạm thời để tránh ảnh hưởng xấu đến chức năng thận.
- Nếu không hiệu quả cần đánh giá kỹ vị trí hẹp, mức độ hẹp, chiều dài đoạn hẹp để chỉ định phẫu thuật: khâu nối niệu quản thận ghép với niệu quản của chính bệnh nhân hoặc khâu nối bể thận ghép với bàng quang.

Kết quả điều trị phụ thuộc vào vị trí hẹp, mức độ hẹp, chiều dài đoạn hẹp và thời gian phát hiện sớm hay muộn.

Khuyến cáo:

- Nên sử dụng đoạn niệu quản ghép có độ dài thích hợp, có mạch nuôi dưỡng tốt, có tổ chức mỡ bao quanh niệu quản
- Cần bảo tồn tổ chức mỡ bao quanh vùng bể thận và niệu quản đoạn gần
- Khâu nối không được làm hẹp niệu quản và không nên tạo đường hầm chống trào ngược.

Ngoài ra, nếu có giãn niệu quản cần tìm các nguyên nhân khác:

- Áp lực trong bàng quang cao do thành bàng quang dày, cứng hoặc ứ trệ nước tiểu trong bàng quang

- Trào ngược bàng quang - thận: không gây tắc nghẽn
- Hẹp niệu quản - bàng quang do tạo sẹo hoặc lỗi kỹ thuật khâu nối niệu quản - bàng quang, chiếm khoảng 80% trường hợp chít hẹp niệu quản. Hầu hết biến chứng này hình thành trong năm đầu sau ghép, tuy nhiên nguy cơ hẹp tăng theo thời gian sau ghép.

Trào ngược bàng quang - niệu quản thận ghép và viêm bể thận cấp

Tần suất gặp: viêm bể thận - thận cấp sau ghép là biến chứng hiếm gặp trong khi trào ngược bàng quang - niệu quản thận ghép lại gặp phổ biến hơn. Biến chứng trào ngược bàng quang - niệu quản gặp tới 30% số ca khâu nối niệu quản - bàng quang theo phương pháp Leadbetter. Với phương pháp Lich - Gregoir, tỷ lệ có thể gặp tới 80% nếu đường hầm lớp dưới niêm mạc bàng quang ngắn và khoảng 10% nếu đường hầm này dài. Khi có nhiễm trùng tiết niệu thấp nguy cơ dẫn đến viêm bể thận cấp có thể tới 80% nếu có trào ngược bàng quang - niệu quản, trong khi nếu không có trào ngược nguy cơ chỉ khoảng 10%.

Điều trị: bệnh nhân có viêm bể thận cấp cần được điều trị ngay khi đã được chẩn đoán xác định:

- Can thiệp nội soi: tỷ lệ thành công đạt tới 30-78%
- Nếu can thiệp nội soi thất bại:
 - + Nếu niệu quản của bệnh nhân không có trào ngược: khâu nối niệu quản thận ghép với niệu quản bệnh nhân.
 - + Nếu niệu quản của bệnh nhân có trào ngược hoặc không còn sử dụng được: trồng lại niệu quản - bàng quang theo phương pháp Lich - Gregoir với đường hầm dài.

Khuyến cáo

- Đường hầm chống trào ngược khi khâu nối niệu quản - bàng quang nên dài khoảng 3 - 4 cm
- Phòng tránh không để xảy ra nhiễm trùng tiết niệu dưới
- Can thiệp nội soi nên được lựa chọn đầu tiên để điều trị biến chứng trào ngược bàng quang - niệu quản có triệu chứng lâm sàng.

Sỏi thận

Tần suất gặp: sỏi thận có thể đã có sẵn trong thận từ khi ghép hoặc mắc phải. tỷ lệ mới mắc sau ghép dưới 1%.

Triệu chứng: sỏi thận có thể gây đái máu, nhiễm trùng hoặc tắc nghẽn đường niệu.

Chẩn đoán: CT (không cần dùng thuốc cản quang).

Điều trị

- Một số trường hợp sỏi có thể đái ra một cách tự nhiên
- Nếu cần can thiệp:
 - + Đầu tiên nên đặt thông sonde JJ hoặc dẫn lưu bể thận ra da dưới hướng dẫn siêu âm
 - + Sỏi ở các đài thận hoặc sỏi nhỏ: có thể tán sỏi ngoài cơ thể
 - + Sỏi lớn hơn: nên lấy sỏi qua da hoặc mổ mở
 - + Sỏi niệu quản: nên điều trị bằng tán sỏi ngoài cơ thể hoặc lấy sỏi niệu quản qua nội soi

Khuyến cáo

- Điều trị tốt tình trạng cường chức năng tuyến cận giáp ở người nhận thận
- Nên dùng chỉ tự tiêu để khâu nối niệu quản
- Giải quyết hiệu quả các tắc nghẽn và nhiễm trùng đường tiết niệu
- Định kỳ kiểm tra canxi niệu.

Hẹp động mạch thận ghép

Tần suất gặp: hẹp động mạch thận sau ghép gặp trung bình khoảng 10% (dao động 1 - 23%). Yếu tố nguy cơ gây hẹp động mạch thận sau ghép bao gồm: tuổi người hiến và nhận thận, thận cho mở rộng tiêu chuẩn, chậm phục hồi chức năng thận, bệnh tim thiếu máu cục bộ và sử dụng thuốc ức chế miễn dịch dẫn nhập.

Triệu chứng: nghi ngờ hẹp động mạch thận ghép khi có tăng huyết áp kháng trị và hoặc tăng creatinine nhưng không có biểu hiện ứ nước thận ghép.

Điều trị

- Điều trị bằng thuốc giãn động mạch
- Điều trị can thiệp thủ thuật khi hẹp > 70% khẩu kính động mạch:
 - + Nong động mạch có đặt hoặc không đặt stent: đơn giản, hiệu quả khoảng 70% và là lựa chọn đầu tiên đối với hẹp động mạch đoạn xa.
 - + Phẫu thuật mở: tái tạo lại đoạn hẹp/chỗ hẹp. Chỉ định khi có hẹp động mạch do gấp khúc hoặc hẹp tại miệng khâu nối động mạch, nong qua da thất bại. Không dùng tĩnh mạch hiến để tái tạo động mạch bị hẹp.

Khuyến cáo

- Sử dụng vạt động mạch của người hiến, nếu cần
- Kiểm tra kỹ lớp nội mạc trước khi khâu nối, cắt bỏ hoặc chỉnh sửa nếu cần
- Nếu thận ghép là thận trái cần giữ lại đoạn tĩnh mạch thận đủ dài; nếu thận ghép là thận phải thì nên nối dài tĩnh mạch bằng việc sử dụng tĩnh mạch chủ
- Tránh khâu nối miệng nối quá chặt.

Thông động - tĩnh mạch thận và giả phình mạch sau sinh thiết thận

Tần suất: thông động - tĩnh mạch thận có thể gặp khoảng 10% (7-17%)

Triệu chứng gợi ý: đái máu tái phát nhiều lần

Chẩn đoán: dựa vào siêu âm Doppler, chẩn đoán chính xác hơn bằng chụp cộng hưởng từ hoặc chụp mạch máu thận. Chụp mạch máu thận ghép nên được lựa chọn đầu tiên.

Điều trị

- Lỗ thông động - tĩnh mạch thận có thể tự bịt lại
- Khi đái máu dai dẳng hoặc khi đường kính lỗ thông > 15 mm: nên lựa chọn phương pháp gây tắc chọn lọc lỗ thông động - tĩnh mạch

Giả phình động mạch thận thường do nhiễm nấm và có thể gây tử vong.

Khuyến cáo: Tránh sinh thiết sâu vào vùng rốn thận (**cấp độ C**).

Nang bạch huyết

Tần suất gặp: Nang bạch huyết gặp 1 - 20% số trường hợp, do tác động vào các hệ thống bạch huyết vùng chậu hoặc của thận ghép.

Nguy cơ: người nhận béo phì hoặc sử dụng thuốc ức chế miễn dịch nhóm m-TOR.

Triệu chứng

- Hầu hết không có triệu chứng lâm sàng
- Khi có chèn ép niệu quản hoặc nhiễm trùng: có thể đau vùng thận ghép.

Điều trị

- Không cần can thiệp nếu u nang bạch mạch nhỏ hoặc không có biểu hiện chèn ép mạch máu vùng chậu hoặc niệu quản thận ghép
- Mở thông cửa sổ phúc mạc bằng nội soi: thường được lựa chọn
- Chỉ định phẫu thuật mở khi không có phương tiện nội soi hoặc nội soi có thể gây nguy hiểm.

Khuyến cáo: Kiểm soát kỹ hệ thống bạch mạch vùng chậu khi phẫu thuật bằng kẹp hoặc thắt các bạch mạch của thận ghép trong quá trình phẫu tích mạch máu vùng chậu (**cấp độ C**).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Barry JM, Fuchs EF.** Right renal vein extension in cadaver kidney transplantation. Arch Surg 1978 Mar;113(3):300.
2. **Brekke IB.** Management of multiple renal transplant arteries. Transpl Int 1990 Dec;3(4):241.
3. **Bakirtas H, Guvence N, Eroglu M, et al.** Surgical approach to cases with multiple renal arteries in renal transplantation. Urol Int 2006;76(2):169-72.
4. **Musquera M, Peri LL, Alvarez-Vijande R, et al.** Orthotopic kidney transplantation: an alternative surgical technique in selected patients. Eur Urol 2010 Dec;58(6):927-33.
5. **Thrasher JB, Temple DR, Spees EK.** Extravesical versus Leadbetter-Politano ureteroneocystostomy: a comparison of urological complications in 320 renal transplants. J Urol 1990 Nov;144(5):1105-9.

6. **Butterworth PC, Horsburgh T, Veitch PS, et al.** Urological complications in renal transplantation: impact of a change of technique. Br J Urol 1997 Apr;79(4):499-502.
7. **Wilson C, Bathi A, Rix D, et al.** Routine Intraoperative stenting for renal transplant recipients. Transplantation 2005 Oct;80(7):877-82.

Chương 9

THEO DÕI VÀ ĐIỀU TRỊ SAU GHÉP THẬN

ĐIỀU TRỊ DẪN NHẬP

Điều trị khởi đầu triệt tiêu tế bào T

Trong quá trình điều trị ức chế miễn dịch dự phòng, ở nhiều quốc gia đặc biệt là tại Mỹ đã hình thành việc “điều trị khởi đầu”, sử dụng các tác nhân sinh học triệt tiêu tế bào T. Các tác nhân này bao gồm globulin kháng tế bào tuyến ức (anti-thymocyte globulin - ATG), OKT3 và gần đây nhất là kháng thể anti-CD52 (Campath1-H) sau ghép thận.

Một số trung tâm sử dụng các tác nhân này để dự phòng thải ghép một cách hiệu quả và chỉ bắt đầu dùng CNI sau khi tạng ghép hồi phục từ những thương tổn do thiếu máu cục bộ, mặc dù chưa có nhiều bằng chứng ủng hộ giả thuyết này (LE: 1b). Tỷ lệ thải ghép đầu tiên là thấp hơn khi có điều trị khởi đầu. Tuy nhiên, một số nghiên cứu cho thấy tỷ lệ thải ghép tăng lên sau khi ngừng điều trị triệt tiêu tế bào lympho. Chưa có bằng chứng về tỷ lệ sống của thận ghép được cải thiện ở những bệnh nhân được điều trị khởi đầu so với những bệnh nhân không được điều trị (LE:3). Ngược lại, một điều rất rõ ràng là điều trị khởi đầu với các tác nhân triệt tiêu tế bào T gây tăng nguy cơ nhiễm trùng cơ hội và ung thư sau phẫu thuật, đặc biệt là bệnh tăng sinh tế bào lympho sau ghép (LE: 3).

Khuyến cáo	Cấp độ
Các tác dụng không mong muốn có nguy cơ đe dọa tính mạng của điều trị khởi đầu bằng tác nhân sinh học triệt tiêu tế bào T bao gồm các bệnh nhiễm trùng cơ hội nặng, nguy cơ bệnh ác tính, đặc biệt là bệnh tăng sinh tế bào lympho sau ghép.	B
Sử dụng các kháng thể triệt tiêu tế bào T không cải thiện được kết quả ở quần thể chung.	B
Không nên sử dụng thường quy các kháng thể triệt tiêu tế bào T cho bệnh nhân ghép thận lần đầu có nguy cơ thấp.	B
Nếu có sử dụng điều trị khởi đầu, cần giải thích cho bệnh nhân về nguy cơ nhiễm trùng và ung thư trước khi bắt đầu tiến hành	B

Kháng thể kháng thụ thể interleukin-2

Hai kháng thể đơn dòng có ái lực cao với thụ thể của interleukin-2 (IL-2) (daclizumab và basiliximab) đã được phê duyệt để sử dụng trong dự phòng thải ghép sau ghép tạng. Các tác nhân này được sử dụng ngắn hạn sau khi ghép tạng một cách an toàn và làm giảm được khoảng 40% tần suất thải ghép cấp qua trung gian tế bào như kết quả của các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng cho thấy (LE: 1a). Cả hai kháng thể này đều có hiệu quả như nhau, dù chưa có nghiên cứu so sánh chính thức nào được thực hiện. Một phân tích tổng hợp đã khẳng định hiệu quả của các tác nhân này, dù không chứng minh được tác dụng tích cực lên tỷ lệ sống của tạng ghép hay của bệnh nhân (LE: 1a), nhưng có những nghiên cứu hồi cứu theo chiều dọc lớn và một nghiên cứu tiến cứu lớn gần đây có đề cập đến lợi điểm này. Hiệu quả của các kháng thể này khi sử dụng phối hợp với tacrolimus và/hoặc mycophenolate chưa được tìm hiểu trong phân tích tổng hợp. Một vài thử nghiệm có đối chứng trên số lượng lớn bệnh nhân được công bố gần đây ủng hộ tính hiệu quả và sự an toàn của việc sử dụng phác đồ bao gồm loại thuốc có sử dụng các tác nhân này (LE: 1b). Sử dụng kháng thể kháng thụ thể interleukin-2 có thể cho phép ngừng corticoid sớm (LE: 1b), mặc dù có thể làm tăng tỷ lệ thải ghép. Quan trọng nhất là khi sử dụng kháng thể kháng thụ thể IL-2, có thể giảm liều CNI một cách đáng kể mà vẫn duy trì hiệu quả điều trị và chức năng thận tốt (LE: 1b).

Khuyến cáo	Cấp độ
Sử dụng kháng thể kháng thụ thể IL-2 để chống thải ghép là hiệu quả và an toàn, giúp giảm đáng kể tỷ lệ thải ghép cấp, cho phép không sử dụng CNI và corticoid trong điều trị.	A
Còn thiếu bằng chứng chính thức chứng minh sự cải thiện về kết quả của bệnh nhân và của thận ghép, tuy nhiên các thử nghiệm lâm sàng lớn gần đây đều gợi ý về những lợi ích này.	A

CNI = ức chế Calcineurin

Điều trị khởi đầu

Chúng tôi khuyến cáo việc bắt đầu sử dụng phối hợp các thuốc ức chế miễn dịch trước hay ngay tại thời điểm ghép thận (1A)

Chúng tôi khuyến cáo sử dụng điều trị khởi đầu bằng một tác nhân sinh học trong phác đồ ức chế miễn dịch ban đầu cho bệnh nhân ghép thận (1A)

- Chúng tôi khuyến cáo sử dụng kháng thụ thể IL-2 (IL2-RA) làm tác nhân đầu tay trong điều trị khởi đầu (1B)
- Chúng tôi đề xuất sử dụng tác nhân triệt tiêu lympho bào thay cho IL2-RA cho những bệnh nhân ghép thận có nguy cơ miễn dịch cao (2B).

Ức chế miễn dịch là điều quyết định cho thành công của ghép tạng và việc sử dụng phối hợp các thuốc là cần thiết. Đối với điều trị khởi đầu, một phân tích tổng hợp trên hơn 5.000 bệnh nhân tham gia vào các thử nghiệm tiến cứu ngẫu nhiên đã đưa ra kết quả khẳng định rằng điều trị khởi đầu với IL2-RA làm giảm được tỷ lệ thải ghép cấp và cải thiện được tỷ lệ sống của thận ghép và không có khác biệt lớn nào giữa basiliximab và daclizumab. Trong các thử nghiệm đánh giá sơ đồ điều trị phối hợp với hai loại thuốc nói trên không thấy thuốc nào có lợi ích vượt trội rõ rệt. Gralla và cs. phân tích dữ liệu hồi cứu từ 28.686 bệnh nhân từ Hệ thống Dữ liệu về Thận học Hoa Kỳ (USRDS) được ghép thận trong giai đoạn 2000 đến 2008, được điều trị bằng tacrolimus và MPA. Mặc dù tỷ lệ thải ghép cấp ở nhóm bệnh nhân được điều trị thêm IL2-RA chỉ thấp hơn ở mức giới hạn so với nhóm bệnh nhân không được điều trị, tỷ lệ sống nói chung ở thời điểm 1, 3 và 5 năm sau ghép là tương đương. Tương tự, Willoughby nhận thấy việc bổ sung thêm IL2-RA cho những bệnh nhân dùng tacrolimus và MPA chỉ có tác động tối thiểu lên tỷ lệ thải ghép cấp và tỷ lệ mất thận ghép ở thời điểm 6 tháng sau ghép nếu bệnh nhân vẫn duy trì corticoid.

Như vậy, với phác đồ ức chế miễn dịch có tacrolimus và MPA, lợi ích của IL2-RA có lẽ chưa biện hộ được cho sự tăng giá thành điều trị đối với tất cả mọi trường hợp. Hơn nữa, cần hết sức thận trọng khi áp dụng khuyến cáo này cho những bệnh nhân trên 65 tuổi do các đối tượng này đều bị loại ra khỏi hầu hết các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng về ức chế miễn dịch. Như vậy, chúng tôi nghĩ nên hạ cấp độ khuyến cáo ở mục 1.2 từ 1A xuống 1B. Trong một phân tích tổng hợp mới đây, các tác giả so sánh IL2-RA với globulin kháng tế bào tuyến ức (ATG) (16 nghiên cứu, 2.211 đối tượng tham gia). Các bệnh nhân được lựa chọn vào nghiên cứu ban đầu thuộc diện nguy cơ miễn

dịch thấp (ghép lần đầu, không có kháng thể kháng HLA). Không thấy có sự khác biệt rõ rệt về tỷ lệ mất thận ghép tại bất kỳ thời điểm nào, hay về tỷ lệ thải ghép cấp trên lâm sàng. ATG có tác dụng hơn IL2-RA trong việc làm giảm tỷ lệ thải ghép cấp được chứng minh bằng sinh thiết ở thời điểm 1 năm nhưng chỉ ở mức ranh giới và phải trả giá bằng việc tăng 75% tỷ lệ bệnh ác tính (bệnh tăng sinh tế bào lympho sau ghép) và tăng 32% tỷ lệ mắc bệnh do CMV. Các bệnh nhân dùng ATG hay bị sốt, hội chứng phóng thích cytokine và các phản ứng không mong muốn khác khi dùng thuốc nhiều hơn đáng kể so với IL2-RA; các bệnh nhân này cũng hay bị giảm bạch cầu hơn nhưng không có sự khác biệt về tình trạng giảm tiểu cầu. Không có khác biệt rõ rệt về kết quả chung giữa nhóm dùng CsA hay tacrolimus, dùng azathioprin hay MPA, hay về nguy cơ thải ghép cấp nền ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu. Không có bằng chứng về hiệu quả khác biệt giữa ATG của thỏ hay của ngựa. Do vậy, ở những bệnh nhân có nguy cơ thấp, điều trị khởi đầu được ưu tiên là IL2-RA.

Đối với bệnh nhân có nguy cơ cao, có hai thử nghiệm ngẫu nhiên tiến cứu được thực hiện, một thử nghiệm tuyển lựa chủ yếu là những bệnh nhân có nguy cơ thận ghép chậm hoạt động cao và một thử nghiệm tuyển lựa những bệnh nhân có nguy cơ miễn dịch cao. Kết quả của các thử nghiệm cho thấy dùng ATG làm nguy cơ thải ghép cấp giảm thấp hơn đáng kể so với IL2-RA. Theo khuyến cáo về thực hành tốt của châu Âu, các bệnh nhân có nguy cơ cao có thể gồm những người có tiền miễn cảm cao (nhiều kháng thể phản ứng có sẵn), ghép thận khi có hàng rào kháng thể đặc hiệu với người hiến, đã ghép nhiều lần trước đó hay đã mất tạng ghép trước đó do nguyên nhân miễn dịch, 5-6 kháng nguyên HLA không tương hợp, người hiến sau ngừng tim và thời gian thiếu máu lạnh > 24 giờ.

ĐIỀU TRỊ ỨC CHẾ MIỄN DỊCH DUY TRÌ VÀ THEO DÕI DÙNG THUỐC ỨC CHẾ MIỄN DỊCH SAU GHÉP

Giới thiệu

Nguyên tắc cơ bản để đảm bảo ức chế miễn dịch thành công là “sự cân bằng để sống sót”. Bác sĩ cần cho bệnh nhân một liều thuốc đủ cao để chống thải ghép mà không gây nguy hiểm đến sức khỏe của họ. Với sự hiểu biết ngày càng tăng về hoạt động thải ghép của hệ miễn dịch, nhiều thuốc ức chế miễn dịch mới và an toàn hơn đã được phát triển, nhằm ức chế hoạt động của các tế bào lympho được miễn dịch chống lại tạng ghép. Ức chế miễn dịch đặc biệt quan trọng trong giai đoạn đầu ngay sau ghép, khi tỷ lệ mắc mới tình trạng thải ghép sớm sau ghép rất cao.

Trong giai đoạn hậu phẫu muộn hơn, quá trình “thích ứng với tạng ghép” diễn ra; điều này dẫn đến tỷ lệ thải ghép rất thấp ở các bệnh nhân giai đoạn duy trì. Dự phòng thải ghép, do vậy cần được giảm thiểu theo thời gian bằng cách giảm corticoid và giảm dần thuốc ức chế calcineurin (CNI) (LE: 1b).

Các tác dụng không mong muốn không đặc hiệu của ức chế miễn dịch bao gồm tăng nguy cơ mắc các bệnh ác tính và nhiễm trùng, nhất là những bệnh nhiễm trùng cơ hội. Tất cả các thuốc ức chế miễn dịch đều có tác dụng không mong muốn phụ thuộc liều. Các phác đồ ức chế miễn dịch hiện tại đều nhằm giảm thiểu các tác dụng không mong muốn đặc hiệu của thuốc với một phác đồ thuốc hiệp đồng. Một phác đồ thuốc hiệp đồng tốt cho phép bác sĩ giảm thiểu đáng kể liều thuốc ức chế miễn dịch, nhờ đó giảm các tác dụng không mong muốn, đồng thời vẫn duy trì được hiệu quả nhờ tác dụng hiệp đồng, cộng hưởng của các thuốc ức chế miễn dịch (LE: 1b).

Phác đồ ức chế miễn dịch ban đầu chuẩn hiện nay đều có hiệu quả rất tốt và khả năng được dung nạp tốt. Phác đồ này được dùng cho hầu hết các bệnh nhân và bao gồm:

- Thuốc ức chế calcineurin (CNIs) (cyclosporine hoặc tacrolimus)
- Mycophenolate (MMF hoặc mycophenolate sodium dạng viên bao và tan trong ruột, EC-MPS)
- Corticoid (prednisolone hoặc methylprednisolone)

- Có hoặc không có điều trị khởi đầu.

Phác đồ nhiều thuốc hiện đang là phác đồ chuẩn được toàn thế giới áp dụng cho hầu hết các bệnh nhân ghép tạng (LE: 1b).

Phác đồ chuẩn này có khả năng sẽ thay đổi vì thuốc ức chế miễn dịch mới và các phác đồ mới đang được phát triển. Ngoài ra, bất kỳ phác đồ thuốc ban đầu nào cũng cần được điều chỉnh phù hợp với nhu cầu của từng cá thể bệnh nhân tùy theo biểu hiện tác dụng không mong muốn, thiếu hiệu quả trong điều trị và theo yêu cầu của phác đồ.

Dự phòng với ức chế miễn dịch cơ bản

Các thuốc ức chế calcineurin (CNIs)

Cả cyclosporine và tacrolimus đều có các tác dụng không mong muốn đáng kể có thể gây nguy hiểm cho bệnh nhân và tạng ghép. Cần phải nhấn mạnh rằng cả hai thuốc đều độc cho thận (LE: 1a) và việc sử dụng hai thuốc này lâu dài là nguyên nhân chính gây rối loạn chức năng thận ghép mạn tính, thường dẫn đến mất tạng ghép hoặc bệnh thận mạn tính nặng ở những bệnh nhân ghép tạng khác ngoài thận.

Cyclosporine A

Dược động học của cyclosporine A dạng vi nhũ tương (CsA-ME; Neoral) tốt hơn và thuốc được bệnh nhân tiếp nhận tốt hơn so với dạng bào chế trước đó (Sandimmune). Quan trọng hơn, phổ hấp thu của CsA-ME rộng hơn của Sandimmune, cho phép bác sĩ có thể giảm liều cyclosporine mà không ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị. Điều trị với CsA-ME cũng giảm tỷ lệ thải ghép 1 năm sau ghép (LE: 1b).

Mặc dù CsA-ME đã chứng minh được hiệu quả và tính an toàn, thuốc này vẫn có đặc tính “nguy hiểm về liều”, vì vậy việc chỉ định thuốc không phù hợp có thể dẫn đến ngộ độc nặng hoặc làm mất hiệu quả điều trị. Ngay cả việc chứng minh được sự tương đương sinh học trên người tình nguyện khỏe mạnh theo đúng chuẩn mực vẫn chưa phải là bằng chứng đầy đủ để quyết định sử dụng cyclosporine dạng công thức chung cho tất cả các bệnh nhân ghép thận. Cho đến khi có thêm nghiên cứu và số liệu, bệnh nhân và bác sĩ kê đơn thuốc dạng công thức cần phải ý thức được những khác biệt tiềm tàng về liều hấp thu được, nồng độ thuốc tối đa, sự biến động và tác động của thức ăn đối với cyclosporine. Cần hết sức thận trọng (ví dụ theo dõi chặt chẽ và xác

định nồng độ thuốc) khi chuyển từ công thức cyclosporine này sang một công thức khác (LE: 2a).

Các công ty dược phẩm và các nhà nghiên cứu đều phải cung cấp đủ dữ liệu, thông số cơ bản về dược động học ở các quần thể đích, bao gồm cả các bệnh nhân ghép tạng lần đầu. Các cơ quan quản lý dược phẩm nên thiết lập tiêu chuẩn nghiêm ngặt hơn cho các thuốc có đặc tính “nguy hiểm về liều” (LE: 4).

Cyclosporine gây tăng cholesterol máu, tăng huyết áp, phì đại lợi, táo bón, chứng rậm lông, mụn trứng cá (LE: 1a). Theo dõi nồng độ thuốc điều trị là bắt buộc (LE: 3) vì cửa sổ điều trị hẹp và khả năng tương tác với các thuốc khác. Nồng độ thuốc 2 giờ sau khi uống (C2) có thể tương quan tốt hơn với độ phơi nhiễm với thuốc; nhiều nghiên cứu hồi cứu cho thấy mối tương quan cao hơn giữa C2 và các chỉ số kết quả (LE: 3). Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu tiền cứu so sánh nào được thực hiện và nồng độ C2 đơn độc có thể không phản ánh đầy đủ độ phơi nhiễm với cyclosporin trong giai đoạn đầu ngay sau ghép [17,18]. (LE: 2b). Hơn nữa, việc xác định nồng độ C2 có thể gây ra một số vấn đề về hậu cần. Quan trọng nhất là các kết quả chung tương tự vẫn đạt được với các cách theo dõi thường quy. Tóm lại, cả hai chiến lược theo dõi cyclosporine đều hữu ích để đánh giá độ phơi nhiễm với cyclosporine. Việc đo thêm nồng độ tối thiểu ở những bệnh nhân được theo dõi C2 hoặc đo thêm C2 ở những bệnh nhân được theo dõi nồng độ tối thiểu có thể giúp đánh giá chính xác hơn về độ phơi nhiễm với thuốc. (LE: 4).

Tacrolimus

Tacrolimus là thuốc ức chế miễn dịch mạnh hơn cyclosporine, với khả năng phòng ngừa thải ghép cao hơn. Tuy nhiên, tacrolimus có khả năng gây tiểu đường, các tác dụng không mong muốn lên thần kinh (run, nhức đầu), rụng tóc, tác dụng không mong muốn lên đường tiêu hóa (ví dụ tiêu chảy, buồn nôn, nôn mửa) và giảm magie máu (LE: 1a). Nếu được kết hợp với mycophenolate, tacrolimus thường hay gây ức chế miễn dịch quá mức hơn và có thể gây bệnh thận do virus polyoma (LE: 1b).

Advagraf là một công thức mới có điều chỉnh sự phóng thích, cho phép dùng tacrolimus một lần một ngày, vừa được cho phép lưu hành ở châu Âu, dù chưa được phép tại Mỹ. Advagraf đáp ứng các tiêu chuẩn

tương đương sinh học, dù thuốc này có độ phơi nhiễm, nồng độ đỉnh và nồng độ tối thiểu thấp hơn chút ít, do đó đòi hỏi dùng liều cao hơn để duy trì độ phơi nhiễm (LE: 1b). Nồng độ thuốc quá thấp có thể gây nguy hiểm, nhất là giai đoạn sớm ngay sau ghép.

Cả hai công thức tacrolimus đều có khả năng dự phòng thải ghép hiệu quả và thường mang lại kết quả tương tự cyclosporine (LE: 1b). Do thuốc có cửa sổ điều trị hẹp và khả năng tương tác với các thuốc khác cao, cần theo dõi nồng độ tối thiểu của tacrolimus; điều này sẽ cho phép có thể ước tính được độ phơi nhiễm một cách hợp lý (LE: 3).

Tóm tắt

Phân tích tổng hợp về tacrolimus và cyclosporine cho thấy hai thuốc cho kết quả tương tự về tỷ lệ sống của bệnh nhân và tạng ghép nói chung (LE: 1a). Một số phân tích nhận thấy tacrolimus có tác dụng phòng thải ghép tốt hơn và cho tỷ lệ sống của tạng ghép cao hơn chút ít khi kiểm duyệt cả số ca tử vong. Chức năng thận có vẻ tốt hơn ở nhóm bệnh nhân dùng tacrolimus, tuy nhiên, tỷ lệ này không đạt ý nghĩa thống kê trong hầu hết các phân tích. Một số thử nghiệm gần đây đã xác nhận rằng tacrolimus phòng ngừa thải ghép tốt hơn, nhưng không cho thấy lợi ích của thuốc này lên tỷ lệ sống của bệnh nhân và của tạng ghép. Vì vậy, để tóm tắt, cả hai thuốc ức chế calcineurin (CNI) đều có thể phòng ngừa thải ghép cấp một cách hiệu quả (LE: 1a).

Trong trường hợp xuất hiện tác dụng không mong muốn đặc hiệu của CNI (ví dụ chứng rụng lông, rụng tóc, phì đại lợi, tiểu đường, bệnh thận do virus polyoma), có thể chuyển từ thuốc CNI này sang một CNI khác để giảm tác dụng không mong muốn (LE: 1b). Do sự khác biệt về hiệu quả và tính an toàn của các thuốc, nên lựa chọn thuốc CNI theo nguy cơ và lợi ích của từng bệnh nhân (LE: 4).

Mặc dù có nhiều tác dụng không mong muốn, các thuốc CNI đã là nền tảng trong các phác đồ ức chế miễn dịch hiện đại của hơn 20 năm qua, vì các thuốc này đã mang lại sự cải thiện đáng kể về tỷ lệ sống của tạng ghép. Điều này đã mang lại thành công trong ghép tụy, tim, gan và phổi (LE: 1a). Các quy trình tương lai hướng đến việc giảm thiểu hoặc thậm chí loại bỏ CNI khỏi phác đồ. Tuy nhiên, cho đến khi các phác đồ này chứng minh được kết quả vượt trội, các thuốc CNI vẫn nằm trong phác đồ chăm sóc chuẩn ở giai đoạn đầu tiên sau phẫu thuật. (LE: 1b).

Khi xuất hiện các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng của CNI, có thể cần xem xét việc loại bỏ, thay thế, hoặc giảm mạnh liều thuốc (LE: 2b). Cần chú ý đặc biệt đến các bệnh nhân ở giai đoạn duy trì, vì họ có thể cần ít CNI hơn so với dự định (LE: 1b).

Khuyến cáo	Cấp độ
Dự phòng thải ghép với CNI hiện đang là chuẩn thực hành thường quy khi còn chờ các công bố về kết quả dài hạn của các thuốc mới hơn	A
Việc lựa chọn CNI dựa vào các nguy cơ miễn dịch, đặc điểm của bệnh nhân nhận tạng, ức chế miễn dịch đồng thời và các yếu tố kinh tế xã hội	A
Theo dõi nồng độ cyclosporine và tacrolimus trong máu là bắt buộc để tránh ức chế miễn dịch không đủ (tăng nguy cơ thải ghép) và nồng độ quá cao (dẫn đến tăng nguy cơ có các tác dụng không mong muốn mạn, đặc biệt là gây độc cho thận).	A

Mycophenolates

Các mycophenolates, MMF và EC-MPS, là dẫn chất từ acid mycophenolic (MPA), chất ức chế inosine monophosphate dehydrogenase. Đây là bước giới hạn tốc độ trong quá trình sinh tổng hợp guanosine monophosphate qua đường purine từ đầu.

Do chức năng và sự tăng sinh của các tế bào lympho phụ thuộc vào sự tổng hợp của nucleotide purine nhiều hơn các loại tế bào khác, chất ức chế inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) có thể ức chế miễn dịch với đích đặc hiệu là các tế bào lympho (1). Acid mycophenolic không gây độc cho thận. Tuy nhiên, thuốc gây ức chế tủy xương và có thể gây ra các tác dụng không mong muốn về đường tiêu hóa, nhất là tiêu chảy. Cả hai công thức MPA đều có hiệu quả tương đương và độ an toàn hầu như tương đương (LE: 1b), mặc dù một số nghiên cứu tiền cứu cho thấy EC-MPS có ít tác dụng không mong muốn về đường tiêu hóa hơn trên các bệnh nhân đã có vấn đề về tiêu hóa liên quan đến MMF nhưng vẫn còn thiếu bằng chứng chắc chắn từ những nghiên cứu ngẫu nhiên tiền cứu (LE: 2a).

Sử dụng đồng thời mycophenolate với prednisolone và CNI đã làm giảm đáng kể tỷ lệ thải ghép xác nhận bằng sinh thiết (LE: 1b). Một nghiên cứu hồi cứu khác cho thấy mycophenolate mofetil làm giảm

được 27% tỷ lệ thải ghép mạn tính tương đối so với azathioprine, kết quả này độc lập và không liên quan đến sự giảm tỷ lệ thải ghép cấp qua trung gian tế bào trên các bệnh nhân sử dụng MMF (LE: 3). Các nghiên cứu hồi cứu gần đây cũng gợi ý rằng các kết quả chung kém hơn khi giảm liều MPA (LE: 3).

Các tác dụng không mong muốn khác bao gồm việc ức chế miễn dịch quá mức, thể hiện qua tần suất mắc mới CMV và bệnh do CMV nặng tăng lên, tần suất mắc mới bệnh thận do virus polyoma tăng lên, đặc biệt là khi dùng phối hợp mycophenolate với tacrolimus (LE: 1b). Khi dùng phối hợp với cyclosporine, liều chuẩn của MMF là 1 g 2 lần/ngày hoặc EC-MPS 720 mg 2 lần/ngày (LE: 1b), nhưng có thể bắt đầu với liều cao hơn theo một số khuyến cáo gần đây (LE: 2b). MPA không được phê duyệt chính thức để sử dụng phối hợp với tacrolimus, mặc dù phác đồ phối hợp này lại hay được áp dụng nhất ở rất nhiều quốc gia. Mặc dù thuốc thường được phối hợp với tacrolimus, hiện chưa có đủ bằng chứng về liều tối ưu khi dùng phối hợp. Tacrolimus không ảnh hưởng đến nồng độ của MPA và làm tăng nồng độ của MPA lên khoảng 30% so với cyclosporine (LE: 2a). Hầu hết các trung tâm ghép tạng sử dụng liều ban đầu cho nhóm bệnh nhân dùng tacrolimus tương tự như cho nhóm bệnh nhân dùng cyclosporine (LE: 2b), nhưng thường hay phải giảm liều chủ yếu là do các tác dụng không mong muốn lên đường tiêu hóa của thuốc. Sau 6-12 tháng, hầu hết các bệnh nhân đều sử dụng MMF liều 1.000-1.500 mg/ngày, hoặc EC-MPS liều 720-1.080 mg/ngày. Vì tần suất mắc mới các tác dụng không mong muốn cao, một số trung tâm giảm liều MPA định hướng theo quy trình đối với các bệnh nhân sử dụng tacrolimus (LE: 3). Khuyến cáo theo dõi định kỳ tình trạng virus polyoma cho các bệnh nhân dùng MPA phối hợp tacrolimus (LE: 3).

Do tỷ lệ mắc mới bệnh do cytomegalovirus (CMV) cao hơn ở bệnh nhân dùng MPA, nên điều trị dự phòng CMV hoặc điều trị đón đầu kèm theo sàng lọc thường xuyên tải lượng virus máu (LE: 1a). Dự phòng CMV với thuốc kháng virus (ví dụ valganciclovir) nên được áp dụng thường quy cho những bệnh nhân nhận thận có CMV dương tính hay cho người nhận thận có CMV âm tính từ người hiến có CMV dương tính, vì việc điều trị dự phòng CMV có thể làm giảm tỷ lệ mắc bệnh do CMV, tỷ lệ tử vong liên quan đến CMV ở người nhận tạng và tăng tỷ lệ sống dài hạn của tạng ghép ở bệnh nhân ghép thận (LE: 1a).

Lợi ích của việc theo dõi nồng độ MPA máu còn chưa rõ ràng và hiện chưa được khuyến cáo cho đa số bệnh nhân (LE: 1b).

Đối với các bệnh nhân được điều trị duy trì, độ mạnh của MPA có thể cho phép loại bỏ thành công corticoid khỏi phác đồ cho hầu hết bệnh nhân (LE: 1a) hoặc giảm đáng kể liều các CNI độc cho thận, giúp cải thiện chức năng thận (LE: 1b).

Mặc dù đã có một số nghiên cứu sử dụng phác đồ với MPA và corticoid mà không có CNI, việc không dùng hay cắt bỏ hoàn toàn CNI trong 3 năm đầu cho thấy nguy cơ thải ghép tăng đáng kể, thậm chí một số nghiên cứu ngẫu nhiên tiến cứu còn cho thấy kết quả chung bị xấu đi (LE: 1b). Ngược lại, việc cắt bỏ CNI khi sử dụng MPA và corticoid có vẻ như an toàn trên những bệnh nhân điều trị duy trì dài hạn sau ghép từ 5 năm trở lên và điều này giúp cải thiện chức năng thận (LE: 1b). Hiện nay, các nghiên cứu về sự an toàn và hiệu quả của việc cắt bỏ CNI sớm với phác đồ phối hợp MPA, steroid và ức chế m-TOR đang được thực hiện.

Khuyến cáo	Cấp độ
Mycophenolates hiện là điều trị chuẩn. Liều MMF chuẩn kết hợp với cyclosporine là 1g 2 lần/ngày hoặc EC-MPS 720 mg 2 lần/ngày.	A
Kết hợp mycophenolates với tacrolimus chưa được phê duyệt chính thức. Liều mycophenolate tối ưu hiện chưa rõ, vì các bệnh nhân được điều trị phối hợp với tacrolimus có nồng độ thuốc MPA cao hơn các bệnh nhân sử dụng phối hợp với cyclosporine. Liều chuẩn bắt đầu khi phối hợp với tacrolimus với MMF là 1g 2 lần/ngày, còn với EC-MPS là 720 mg 2 lần/ngày. Hầu hết các trung tâm ghép tạng đều áp dụng mức liều này và thường giảm 30-50% liều tại thời điểm sau ghép 1 năm.	A
Hiện chưa thể khuyến cáo việc theo dõi nồng độ mycophenolate máu do bằng chứng về lợi ích của sự theo dõi này còn hạn chế.	A

EC-MPS = mycophenolate sodium dạng viên bao tan trong ruột;

MMF = mycophenolate mofetil

Azathioprine

Mycophenolate hiện được sử dụng thường quy trong phác đồ cơ bản thay cho azathioprine gần như trên toàn thế giới. Nếu so sánh với azathioprine, theo các thử nghiệm tiến cứu ngẫu nhiên thì MPA làm

giảm được tỷ lệ thải ghép rõ rệt (LE: 1b). Mặc dù có một nghiên cứu tiến cứu lớn gần đây cho thấy azathioprin có thể cho kết quả chấp nhận được ở quần thể có nguy cơ thấp, azathioprine thường chỉ được dùng cho những bệnh nhân không thể dung nạp được MPA. Khi được kết hợp với cyclosporine và corticoid, một phân tích tổng hợp cho thấy azathioprine không mang lại lợi ích gì đáng kể theo các thông số kết quả chính (LE: 1a).

Khuyến cáo	Cấp độ
Azathioprine có thể được sử dụng trong phác đồ ức chế miễn dịch ban đầu cho quần thể có nguy cơ thấp, nhất là cho những đối tượng không dung nạp được MPA.	A
Chưa có bằng chứng chắc chắn nào về hiệu quả của azathioprine trong phác đồ phối hợp với CNI và steroid.	A

MPA = acid mycophenolic

Corticoid

Corticoid có rất nhiều tác dụng không mong muốn, nhất là khi được sử dụng dài hạn. Nhiều bác sĩ vẫn coi prednisolone là một thuốc hỗ trợ ức chế miễn dịch cơ bản trong phác đồ ban đầu, mặc dù trong nhiều thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên tiến cứu người ta đã cắt bỏ thành công prednisolone đối với rất nhiều bệnh nhân (LE: 1a). Những thử nghiệm này cho thấy nguy cơ của việc cắt bỏ corticoid phụ thuộc vào các thuốc ức chế miễn dịch được sử dụng đồng thời, nguy cơ miễn dịch và thời gian sau ghép. Mặc dù nguy cơ thải ghép giảm theo thời gian, các lợi ích tiềm năng cũng có thể giảm sau một thời gian điều trị với corticoid kéo dài (LE: 3).

Khuyến cáo	Cấp độ
Sử dụng corticoid trong giai đoạn đầu tiên vẫn là điều trị tiêu chuẩn trong và ngay sau phẫu thuật.	A
Càng ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy có thể ngừng corticoid một cách an toàn sau 3-12 tháng với phác đồ phối hợp ức chế calcineurin và acid mycophenolic.	A
Phác đồ dài hạn không có corticoid gắn liền với giảm thiểu các tác dụng không mong muốn do corticoid gây ra.	A

Ức chế protein đích của rapamycin (m-TOR)

Các thuốc ức chế miễn dịch sirolimus và everolimus ức chế protein m-TOR và hạn chế sự tăng sinh và biệt hóa của tế bào lympho. Các thuốc này ức chế các con đường phụ thuộc canxi và không phụ thuộc canxi và chặn các tín hiệu từ cytokine trong quá trình tăng sinh của tế bào T. Tác dụng tương tự cũng được nhận thấy trên các tế bào B, tế bào nội mô, nguyên bào sợi và các tế bào ung thư. Ức chế m-TOR có hiệu quả tương tự như MPA khi phối hợp với CNI trong phòng ngừa thải ghép (LE: 1b).

Tác dụng không mong muốn

Các thuốc ức chế m-TOR gây độc cho tủy xương theo liều lượng. Một số tác dụng không mong muốn khác gồm tăng lipid máu, phù, gây tụ dịch bạch huyết, ảnh hưởng đến quá trình liền vết thương, viêm phổi, tăng protein niệu và suy giảm khả năng sinh sản (LE: 1b). Khi kết hợp với CNI bắt buộc phải điều trị dự phòng viêm phổi, ví dụ với cotrimoxazole liều thấp (LE: 3). Cần hết sức lưu ý rằng việc phối hợp ức chế m-TOR với CNI làm tăng độc tính của CNI cho thận, mặc dù bản thân thuốc ức chế m-TOR không gây độc thận (LE: 1b). Một số nghiên cứu đưa ra những kết quả ít khả quan hơn khi dùng phác đồ phối hợp này, nhất là khi duy trì CNI ở mức liều chuẩn (LE: 3). Do vậy, cần giảm đáng kể liều thuốc ức chế calcineurin khi dùng phối hợp với ức chế m-TOR; điều này dường như không ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị, nhờ vào khả năng hiệp đồng, cộng hưởng cao của phác đồ phối hợp giữa hai thuốc này (LE: 1b).

So sánh dược động học và giấy phép sử dụng

Cho đến nay, chưa có nghiên cứu tiên cứu so sánh nào được thực hiện để so sánh sirolimus và everolimus. Cả hai thuốc ức chế m-TOR này đều có những tác dụng không mong muốn gần như tương tự, chỉ khác nhau về tính chất dược động học. Sirolimus có thời gian bán hủy khoảng 60 giờ, được dùng một lần mỗi ngày và chỉ dùng cho bệnh nhân ghép thận. Everolimus có thời gian bán hủy 24 giờ, được cấp phép sử dụng cho bệnh nhân ghép thận và tim và dùng hai lần/ngày. Everolimus được cấp phép sử dụng với cyclosporine (LE: 1b) và có thể được sử dụng cùng thời điểm với cyclosporine, trong khi sirolimus phải được sử dụng 4 giờ sau khi đã cho bệnh nhân cyclosporine. Sirolimus còn được cấp phép sử

dụng phối hợp với corticoid khi dùng cyclosporine trong phác đồ đã có cyclosporine (LE: 1b).

Vì cửa sổ điều trị hẹp và nguy cơ tương tác thuốc cao nên cần theo dõi nồng độ tối thiểu của thuốc trong máu (LE: 3).

Chuyển đổi từ CNI sang ức chế m-TOR

Dù kết quả từ phân tích tổng hợp có vẻ rất đáng khích lệ, các nghiên cứu gần đây cho thấy rằng ức chế m-TOR không thể thay thế CNI trong giai đoạn ban đầu ngay sau ghép, vì hiệu quả kém hơn và khả năng tác dụng không mong muốn cao hơn, nhất là các vấn đề về liền vết thương và tụ dịch bạch huyết. (LE: 1a). Một nghiên cứu khác cho thấy thuốc ức chế m-TOR có thể thay thế CNI một cách an toàn trong các giai đoạn muộn hơn sau ghép, ví dụ 3 tháng sau ghép và điều này sẽ cải thiện chức năng thận cho bệnh nhân (LE: 1a). Khả năng thải ghép có tăng nhẹ ở giai đoạn ngay sau ghép, tuy nhiên, có thể cân nhắc điều này vì thuốc ức chế m-TOR không gây độc cho thận. Mặc dù tỷ lệ thải ghép cao hơn, một nghiên cứu cho thấy khi điều trị bằng phác đồ hai thuốc sirolimus và corticoid thì tỷ lệ sống dài hạn cao hơn, chức năng thận tốt hơn và khả năng mắc bệnh ác tính thấp hơn, nếu so sánh với điều trị bằng cyclosporine, steroid và sirolimus gây độc thận nhiều hơn (LE: 1b).

Tăng protein niệu và chức năng thận kém thường kèm theo kết quả chung xấu hơn. Chuyển CNI sang ức chế m-TOR không được khuyến cáo khi protein niệu của bệnh nhân > 800 mg/ngày (LE: 1b). Cần có cách tiếp cận thận trọng và tùy theo từng cá thể nếu bệnh nhân có MLCT < 30 mL/phút (LE: 3).

Do có tác dụng chống tăng sinh và tỷ lệ mắc mới các bệnh ác tính thấp hơn ở các bệnh nhân điều trị với sirolimus, chuyển đổi từ CNI sang ức chế m-TOR có thể có lợi cho một số bệnh nhân phát bệnh ác tính sau ghép hoặc có nguy cơ phát triển bệnh ác tính sau ghép cao (LE: 3). Tuy nhiên, chưa có thử nghiệm có đối chứng nào công bố kết quả chung tốt hơn sau khi chuyển đổi từ CNI sang ức chế m-TOR. Cho đến nay số liệu về bệnh nhân được điều trị lâu dài với ức chế m-TOR còn ít được báo cáo. Nên thận trọng và cân nhắc từng trường hợp với những tác dụng không mong muốn như tăng protein niệu, vô sinh (LE: 3).

Khuyến cáo	Cấp độ
Thận ghép cấp có thể được ngăn ngừa với các thuốc ức chế m-TOR như sirolimus và everolimus trong điều trị phối hợp với CNI. Phác đồ điều trị phối hợp này gây tăng tính độc cho thận và làm kết quả chung xấu đi. Liều CNI cần phải được giảm đáng kể để tránh độc tính cho thận.	A
Các phác đồ không sử dụng CNI mà chỉ dùng ức chế m-TOR phối hợp với MPA và corticoid ngay từ đầu không đủ hiệu quả để ngăn ngừa thải ghép cấp khi so với phác đồ chuẩn.	A
Sử dụng các thuốc ức chế m-TOR gây ảnh hưởng đến quá trình liền vết thương. Các biện pháp dự phòng trong phẫu thuật cần phải được thực hiện nếu bệnh nhân có chỉ định dùng ức chế m-TOR giai đoạn trong và ngay sau phẫu thuật.	A
Ức chế m-TOR có thể thay thế cho CNI an toàn sau khi đã qua giai đoạn đầu sau phẫu thuật ghép. Đây là một biện pháp thay thế đã được xác nhận để thay thế cho CNI khi bệnh nhân có biểu hiện tác dụng không mong muốn do CNI nghiêm trọng, ví dụ như độc tính đến thận.	A
Nồng độ sirolimus và everolimus trong máu cần phải được đo đều đặn.	A

CNI = ức chế calcineurin; MPA = acid mycophenolic

Thuốc ức chế miễn dịch duy trì ban đầu

Thuốc

- Chúng tôi khuyến cáo sử dụng kết hợp nhiều thuốc ức chế miễn dịch, bao gồm một CNI, một thuốc ức chế tăng sinh kèm hoặc không kèm với corticoid để điều trị duy trì. (1B)*
- Chúng tôi khuyến cáo CNI được sử dụng đầu tay nên là tacrolimus. (2A). Chúng tôi khuyến cáo nên bắt đầu sử dụng tacrolimus hoặc CsA trước hoặc vào thời điểm ghép, thay vì trì hoãn đến khi tạng ghép bắt đầu có chức năng (2D cho tacrolimus; 2B cho CsA)*
- Chúng tôi đề xuất mycophenolate nên là thuốc ức chế tăng sinh được sử dụng đầu tay. (2B)*
- Chúng tôi đề xuất rằng đối với những bệnh nhân có nguy cơ miễn dịch thấp và được sử dụng điều trị khởi đầu, có thể ngừng corticoid trong tuần đầu tiên sau ghép. (2B)*

5. *Chúng tôi khuyến cáo rằng nếu sử dụng thuốc ức chế m-TOR thì nên bắt đầu sử dụng sau khi tạng ghép có chức năng và các vết thương đã liền. (1B)*

CNI, ức chế calcineurin; CsA, cyclosporine A; mTORi, ức chế protein đích của rapamycin.

Thông tin cơ bản

Thuốc ức chế miễn dịch duy trì là điều trị dài hạn để phòng ngừa thải ghép cấp và suy giảm chức năng tạng ghép. Điều trị duy trì được bắt đầu trước hoặc vào thời điểm ghép và các thuốc ban đầu có thể phối hợp hoặc không phối hợp với điều trị khởi đầu. Các tác nhân được sử dụng phối hợp để đạt ức chế miễn dịch đúng mức, đồng thời giảm thiểu được độc tính của từng tác nhân. Do nguy cơ thải ghép cấp là cao nhất trong 3 tháng đầu sau ghép, trong giai đoạn này liều thuốc sẽ cao hơn và sau đó giảm dần ở những bệnh nhân ổn định để hạn chế độc tính. Trong hướng dẫn này, các thuốc ức chế tăng sinh được đề cập chủ yếu là azathioprine hoặc mycophenolate (MMF hoặc mycophenolate sodium dạng viên bao tan trong ruột EC-MPS).

Corticoid theo truyền thống là nền tảng trong ức chế miễn dịch duy trì ở bệnh nhân ghép thận. Tuy nhiên, vì các tác dụng không mong muốn của corticosteroid, đã có rất nhiều nỗ lực để tìm kiếm các phác đồ điều trị duy trì không có corticoid. Các thuật ngữ thường gây nhầm lẫn, tuy nhiên ‘tránh dùng steroid’ được sử dụng trong hướng dẫn này để chỉ các phác đồ có sử dụng corticosteroid lúc ban đầu, sau đó ngừng sử dụng trong tuần đầu sau ghép. Ngược lại, ‘không dùng steroid’ chỉ các phác đồ không sử dụng corticosteroid thường quy ngay từ ban đầu hoặc trong giai đoạn duy trì. ‘Cắt bỏ steroid’ chỉ các phác đồ ngừng corticosteroid muộn hơn tuần đầu sau ghép. Các định nghĩa tương tự cũng được áp dụng cho việc sử dụng CNI.

Phân tích lý do

Khi được sử dụng phối hợp và ở liều thấp, các thuốc có cơ chế tác dụng khác nhau sẽ có thêm hiệu quả và hạn chế được độc tính.

Đối với CNI, càng sớm đạt được nồng độ điều trị trong máu thì thuốc sẽ càng có hiệu quả phòng ngừa thải ghép cấp.

Không có lý do để trì hoãn việc sử dụng CNI, cũng không có bằng chứng nào chứng minh rằng việc trì hoãn dùng CNI có thể phòng ngừa hoặc cải thiện được tình trạng thận ghép chậm hoạt động (DGF).

So với CsA, tacrolimus giảm nguy cơ thải ghép cấp và cải thiện tỷ lệ sống của tạng ghép tốt hơn trong năm đầu sau ghép.

Tacrolimus liều thấp giảm thiểu được nguy cơ tiểu đường mới khởi phát sau ghép (NODAT) so với tacrolimus ở liều cao hơn.

So với giả dược và azathioprine, mycophenolate giảm nguy cơ thải ghép cấp tốt hơn, có một số bằng chứng cho thấy mycophenolate cải thiện tỷ lệ sống dài hạn của tạng ghép tốt hơn so với azathioprine.

Tránh sử dụng corticoid duy trì từ sau tuần đầu tiên sau ghép thận làm giảm tác dụng không mong muốn mà không ảnh hưởng đến tỷ lệ sống của tạng ghép.

Chưa chứng minh được các thuốc ức chế m-TOR (mTORi) cải thiện được kết quả ghép chung của bệnh nhân khi được sử dụng như một tác nhân ức chế tăng sinh hoặc thay cho CNI, hoặc như điều trị bổ sung thêm. Các thuốc này có những tác dụng không mong muốn ngắn hạn và dài hạn đáng kể.

Các thuốc ức chế calcineurin

Thời điểm bắt đầu sử dụng

Về lý thuyết, càng đạt được nồng độ mục tiêu của CNI trong máu sớm thì thuốc có vẻ sẽ càng có hiệu quả trong phòng ngừa thải ghép cấp. Tuy nhiên, cũng có nhiều lý thuyết cho rằng việc bắt đầu sử dụng CNI sớm có thể làm tăng tần suất mắc mới và mức độ nặng của tình trạng thận ghép chậm hoạt động (DGF). Vì vậy, đã có những thử nghiệm ngẫu nhiên so sánh việc bắt đầu sử dụng CNI sớm so với việc bắt đầu sử dụng muộn sau ghép. Trong 3 thử nghiệm (N = 338), không có sự khác biệt về tần suất mắc mới tình trạng thận ghép chậm hoạt động. Trong 5 thử nghiệm (N = 620), không có sự khác biệt về tỷ lệ thải ghép cấp, suy chức năng tạng ghép hoặc chức năng thận. Tổng hợp lại, tất cả các thử nghiệm này cho thấy không có lý do gì để trì hoãn việc bắt đầu sử dụng CsA. Không có nghiên cứu tương tự nào được thực hiện với tacrolimus, nhưng với phác đồ có điều trị khởi đầu và giảm liều tacrolimus, có lẽ nguy cơ độc thận của CNI được giảm thiểu mà có thể

phòng ngừa được thải ghép tối ưu. Với các phác đồ sử dụng CsA, không thấy có khác biệt rõ rệt nào về lợi ích hay tác hại của việc bắt đầu dùng CsA sớm hay muộn và bằng chứng ở cấp độ trung bình; bằng chứng với CNI nói chung chỉ ở mức chất lượng thấp, do thiếu dữ liệu về các phác đồ sử dụng tacrolimus (xem Tập hợp bằng chứng và các bằng chứng đi kèm ở Bảng 11-13 tại <http://www3.interscience.wiley.com/journal/118499698/toc>).

Tacrolimus so với cyclosporine

Một phân tích tổng hợp các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên cho thấy tỷ lệ thải ghép cấp giảm và tỷ lệ sống của tạng ghép tốt hơn khi sử dụng tacrolimus so với CsA. Cứ 100 bệnh nhân được điều trị với tacrolimus trong năm đầu tiên thay cho CsA, 12 bệnh nhân sẽ có thể phòng ngừa được thải ghép cấp, 2 bệnh nhân sẽ phòng ngừa được suy giảm chức năng tạng ghép, nhưng 5 bệnh nhân sẽ bị đái tháo đường khởi phát sau ghép (NODAT).

Các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên trong phân tích tổng hợp này kết hợp các nghiên cứu trên bệnh nhân được điều trị với CsA dạng bào chế đầu tiên và cyclosporine A dạng vi nhũ tương (CsA-ME). Nghiên cứu này cũng cho thấy giảm liều tacrolimus đi kèm với tăng nguy cơ mất tạng ghép tương đối, còn tăng liều tacrolimus lại đi kèm với tăng nguy cơ đái tháo đường khởi phát sau ghép.

Các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng so sánh tacrolimus với CsA-ME sử dụng azathioprin và corticoid phối hợp, không dùng điều trị khởi đầu, đã cho thấy tỷ lệ thải ghép cấp giảm khi dùng tacrolimus; ví dụ, 22% (tacrolimus) vs 42% (CsA-ME) tại thời điểm 12 tháng, ($p < 0,0001$). Sự khác biệt về tỷ lệ thải ghép cấp của hai CNI này mất đi khi có sử dụng điều trị khởi đầu và sử dụng MMF thay cho azathioprine; ví dụ 4% (tacrolimus) vs 6% (CsA-ME) (24), hoặc 7% (tacrolimus) vs 10% (CsA-ME) tại thời điểm 6 tháng, nhất là khi sử dụng thêm C2 của CsA để theo dõi. Hơn nữa, cũng có bằng chứng rằng thải ghép dưới ngưỡng lâm sàng (các thay đổi do thải ghép cấp phát hiện được trên tiêu bản sinh thiết thận theo quy trình và không có thay đổi chức năng thận) được ngăn ngừa hiệu quả hơn với tacrolimus và MMF khi so với CsA và MMF; 15% (tacrolimus) vs 39% (CsA) ($p < 0,05$).

Một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đa trung tâm lớn được thực hiện trên bệnh nhân được ghép thận lần đầu ($n = 1.645$; nghiên cứu Symphony) cho thấy chức năng thận ghép cấp tốt hơn (12,3%) và tỷ lệ sống của tạng ghép cao hơn (96,4%) tại thời điểm 12 tháng với phác đồ có sử dụng điều trị khởi đầu với daclizumab và tacrolimus liều thấp (C_0 3–7 ng/mL). Các nhóm so sánh bao gồm các nhóm điều trị với CsA liều thấp và sirolimus liều thấp đều có sử dụng điều trị khởi đầu với daclizumab và CsA liều chuẩn không sử dụng liệu pháp điều trị khởi đầu. Tất cả các bệnh nhân đều sử dụng MMF (2 g/ngày) và corticoid.

Không có định nghĩa thống nhất về đái tháo đường mới khởi phát sau ghép (NODAT) trong y văn. Vì vậy, tần suất mắc mới đái tháo đường mới khởi phát sau ghép rất dao động. Các nghiên cứu báo cáo về tần suất mắc mới NODAT, rối loạn dung nạp glucose, hoặc sử dụng thuốc điều trị đái tháo đường, thường ủng hộ CsA; ví dụ 17% (tacrolimus) vs 9% (CsA) ($p < 0,01$). Những nghiên cứu khác thấy tần suất mắc mới thấp hơn hoặc không khác biệt rõ rệt. Một nguyên nhân làm kết quả dao động có thể là sự khác biệt trong sử dụng corticoid trong phác đồ điều trị duy trì và điều trị thải ghép cấp. Việc áp dụng phác đồ không có corticoid sẽ làm giảm tần suất mắc mới NODAT.

Nhìn chung, bằng chứng về lợi ích vượt trội của tacrolimus so với CsA (xem Tập hợp bằng chứng và các bằng chứng đi kèm trong Bảng 8-10) là ở mức trung bình. Không có bằng chứng rõ về sự khác biệt đối với tỷ lệ tử vong của bệnh nhân, tần suất mắc mới các bệnh ác tính, nhiễm trùng, thận ghép chậm có chức năng hay HA. Có bằng chứng về việc tăng tỷ lệ tăng cholesterol, tăng cholesterol tỷ trọng thấp (LDL-C) (nhưng không phải là cholesterol tỷ trọng cao[HDL-C]), thải ghép cấp và mất thận ghép khi dùng CsA so với tacrolimus. Tuy nhiên, cũng có bằng chứng về việc đái tháo đường mới khởi phát sau ghép ở nhóm dùng tacrolimus cao hơn so với CsA, như vậy cần có sự cân nhắc chọn lựa hai thuốc này trong nhóm CNI dựa trên các kết quả chung sau ghép của các bệnh nhân khác nhau.

Liều của CNI

Xác định liều CNI là điều quan trọng, nhưng còn chưa được nghiên cứu đầy đủ. Có ít thử nghiệm lâm sàng được thiết kế để so sánh hiệu quả của các mức liều khác nhau hay các mức liều đích của cùng một

loại thuốc trên nền ức chế miễn dịch cơ bản cố định trong cả hai nhánh. So sánh gián tiếp và loạt ca bệnh cho thấy dùng liều cao có vẻ làm tăng các biến cố không mong muốn và dùng liều thấp có vẻ làm tăng thải ghép cấp. Liều tacrolimus chuẩn có thể được coi là liều mà nhà sản xuất khuyến cáo (Astellas Pharma, Tokyo, Japan); là liều để đạt được nồng độ thuốc sau 12 giờ (C_0) 10 (5–15) ng/mL. Liều tacrolimus thấp mới được đưa vào sử dụng trong nghiên cứu Symphony và được xác định với C_0 là 5 (3–7) ng/mL (27). Liều CsA chuẩn có thể được xác định dựa vào C_0 đạt 200 (150–300) ng/mL hay C_2 đạt 1.400–1.800 ng/mL giai đoạn sớm và 800–1.200 ng/mL giai đoạn muộn hơn sau ghép. Liều CsA thấp được sử dụng trong một vài nghiên cứu lâm sàng gần đây và được xác định với C_0 đạt 75 (50–100) ng/mL.

Mycophenolate Mofetil

Các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên cho thấy MMF (2 hay 3 g, nhưng không phải là 1 g/ngày) tốt hơn rõ rệt trong phòng ngừa thải ghép cấp so với placebo. Điều này được quan sát thấy trong các nghiên cứu có sử dụng corticoid đồng thời kèm theo tacrolimus hay CsA. Ví dụ, thải ghép cấp 6 tháng sau ghép giảm từ 55% với placebo xuống 30% và 26% với MMF 2 và 3 g/ngày. Tỷ lệ sống của thận ghép cải thiện được 5–7% ở thời điểm 12 tháng khi dùng MMF, nhưng nghiên cứu không đủ lực để đánh giá sự khác biệt này. Không có khác biệt rõ rệt về tỷ lệ sống của bệnh nhân, chức năng thận ghép, tỷ lệ bệnh ác tính, đái tháo đường mới khởi phát sau ghép, nhiễm trùng hay rối loạn tiêu hóa như tiêu chảy, mặc dù có vẻ như có bằng chứng về việc dùng MMF liều cao gây tiêu chảy nhiều hơn so với liều thấp. Ức chế tủy xương nặng hơn ở nhóm dùng MMF so với placebo. Nhìn chung, có bằng chứng về lợi ích của MMF rõ rệt so với placebo trong phòng ngừa thải ghép cấp ở mức độ trung bình, nhưng bằng chứng về kết quả chung đối với thận ghép và bệnh nhân chỉ ở cấp độ thấp.

Các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên so sánh kết quả ghép thận chung giữa MMF vs. azathioprine có sự không nhất quán quan trọng về kết quả. Trong một phân tích tổng hợp tổng hợp 19 thử nghiệm trên 3.143 bệnh nhân, sử dụng MMF cho tỷ lệ thải ghép cấp thấp hơn (RR 0,62, khoảng tin cậy 95% [CI] 0,55–0,87) và tỷ lệ sống của thận ghép được cải thiện (RR 0,76; 0,59–0,98). Tuy nhiên, không có khác biệt về tỷ lệ sống của bệnh nhân hay chức năng thận. Cũng không có

khác biệt đáng kể nào về tác dụng không mong muốn quan trọng (như nhiễm trùng, CMV, giảm bạch cầu, thiếu máu và bệnh ác tính) khi so sánh MMF với azathioprine, nhưng bệnh nhân dùng MMF hay bị tiêu chảy hơn so với azathioprin (RR 1,57; 95% CI 1,33–28,6). Trong một số thử nghiệm lâm sàng, MMF làm giảm được tần suất mắc mới của thải ghép cấp sau 6 tháng; ví dụ từ 36% với azathioprine (100–150 mg/day) xuống 20% với MMF (2 g/ngày) có sử dụng CsA và steroid như các thuốc phối hợp và từ 38% xuống 20% với việc bổ sung thêm một liệu trình điều trị khởi đầu. Tương tự, tỷ lệ thải ghép cấp giảm từ 29% xuống còn 7% khi dùng phối hợp tacrolimus, corticoid và điều trị khởi đầu khi dùng MMF 2 g, chứ không phải 1 g. Ngược lại, một nghiên cứu khác lại cho thấy tỷ lệ thải ghép cấp giảm nhẹ 6 tháng sau ghép từ 23% khi dùng azathioprine (100–150 mg/ngày) xuống còn 18% khi dùng MMF (2 g/ngày), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Các bệnh nhân này cũng được điều trị bằng CsA-ME và corticoid. Tuy nhiên, với phác đồ thuốc tương tự, trong đó có CsA-ME, các nghiên cứu viên khác lại thấy giảm đáng kể tỷ lệ thải ghép cấp sau ghép 12 tháng, từ 27% với azathioprine xuống 17% với MMF 2 g. Các bệnh nhân thuộc nhánh thứ ba trong nghiên cứu này được dùng MMF từ ngày 0 đến ngày 90 và sau đó dùng azathioprine và tỷ lệ thải ghép cấp quan sát được là tương tự, 17%, cũng như nhóm dùng MMF suốt 12 tháng nghiên cứu. Như vậy, bằng chứng về tác dụng vượt trội của MMF so với azathioprine trong phòng ngừa thải ghép cấp là ở cấp độ cao, nhưng đối với kết quả chung của bệnh nhân thì chỉ ở cấp độ trung bình. Do giá thành của MMF luôn cao hơn so với azathioprine và tác dụng không mong muốn cũng nhiều hơn, chưa thấy lợi ích chung rõ rệt của thuốc này, nên việc quyết định cần dựa vào sự cân bằng các yếu tố.

Các phân tích dữ liệu thống kê quan sát cho thấy chỉ có cải thiện chút ít tỷ lệ sống của thận ghép khoảng 4% khi dùng MMF thay cho azathioprine hoặc gần đây hơn là không thấy cải thiện về tỷ lệ sống của thận ghép. Tuy nhiên, do nhiều lý do, các kết quả phân tích hồi cứu dữ liệu thống kê quan sát cần được xem xét một cách thận trọng.

MMF so với EC-MPS

Một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên so sánh MMF liều 2 g/ngày với EC-MPS 1,44 g/ngày phối hợp CsA-ME, corticoid, có hoặc không

có điều trị khởi đầu. Không thấy có khác biệt rõ rệt về tỷ lệ thải ghép cấp (24% vs. 23%), tỷ lệ sống của bệnh nhân và thận ghép hay tỷ lệ bệnh ác tính hoặc nhiễm trùng. Không có khác biệt về tỷ lệ rối loạn tiêu hóa (80% vs. 81%) mặc dù rõ ràng là EC-MPS được phát triển nhằm mục tiêu giảm các biểu hiện rối loạn tiêu hóa. Một nghiên cứu khác đã thử nghiệm bắt chéo so sánh hai dạng sản phẩm và cũng không thấy khác biệt về bất kỳ thông số kết quả nào. Tổng hợp các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên so sánh MMF vs. EC-MPS được trình bày trong bảng 25–26.

Tránh dùng corticoid hay cắt bỏ corticoid

Lập luận về việc giảm liều corticoid có sức thuyết phục và dựa vào nguy cơ đã được xác lập về tình trạng loãng xương, hoại tử vô mạch, đục thủy tinh thể, tăng cân, đái tháo đường, tăng huyết áp và rối loạn lipid máu. Nguy cơ này không cố định và thay đổi tùy theo các bệnh lý đi kèm như hội chứng chuyển hóa đã có và tuổi. Bên cạnh đó, corticoid đã từng là thuốc ức chế miễn dịch cơ bản cho bệnh nhân ghép thận trong nhiều thập niên, dữ liệu từ thử nghiệm đánh giá việc giảm thiểu liều corticoid còn ít ỏi so với một số lượng lớn các thử nghiệm lâm sàng đánh giá các phác đồ có dùng corticoid. Hơn nữa, nhiều tác dụng không mong muốn do corticoid được quan sát thấy khi dùng liều cao. Liều việc dùng liều thấp (ví dụ 5 mg/ngày) như thường được sử dụng trong các phác đồ ức chế miễn dịch duy trì dài hạn có gây các tác dụng không mong muốn nguy hiểm hay không hiện còn chưa rõ.

Các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên cho thấy việc cắt bỏ corticoid ra khỏi phác đồ ức chế miễn dịch duy trì gây tăng nguy cơ thải ghép cấp, nếu thực hiện sau ghép thận nhiều tuần đến nhiều tháng. Các nghiên cứu gần đây đã xem xét liệu tránh dùng corticoid (ngừng thuốc trong tuần đầu sau ghép) có thể được thực hiện một cách an toàn hay không. Các nghiên cứu này nhìn chung cho thấy có tỷ lệ thải ghép cấp cao hơn, nhưng tỷ lệ bị các tác dụng không mong muốn dài hạn thấp hơn. Nhưng do các thử nghiệm này có nhiều hạn chế trong thiết kế nên việc nhận định kết quả gặp khó khăn.

Nhìn chung, bằng chứng về việc tránh dùng hay cắt bỏ corticoid so với duy trì corticoid chỉ ở mức vừa, với tỷ lệ bị thải ghép cấp nhạy corticoid cao hơn nhưng tránh được các tác dụng không mong muốn liên quan đến corticoid.

Ức chế protein đích của rapamycin

Các phác đồ sử dụng ức chế mTOR sirolimus và everolimus đã được so sánh với nhiều phác đồ khác trong thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên trên bệnh nhân ghép thận, ví dụ thay cho azathioprine, MMF hay CNI và trong các phác đồ phối hợp với CNI (cả liều cao và liều thấp). Sử dụng ức chế mTOR trong tình trạng tổn thương thận ghép mạn được trình bày ở Chương 7. Ức chế mTOR có một loạt tác dụng không mong muốn gây hạn chế sử dụng, trong đó có rối loạn lipid máu và ức chế tủy xương. Mặc dù các thuốc này được so sánh với nhiều phác đồ khác trong thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, chưa thấy cải thiện được tỷ lệ sống của thận ghép hay của bệnh nhân trong các thử nghiệm này.

Ức chế mTOR thay cho các thuốc chống tăng sinh

Trong một phân tích tổng hợp của 11 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên trên 3.966 bệnh nhân ghép thận đánh giá ức chế mTOR khi thay thế cho azathioprine hay MMF, không thấy khác biệt về tỷ lệ sống của thận ghép hay của bệnh nhân. Các ức chế mTOR có vẻ làm giảm nguy cơ thải ghép cấp (RR 0,84; 95% CI 0,71–0,99; $p = 0,04$), nhưng chức năng thận ghép và LDL-C nói chung là tốt hơn khi dùng azathioprine hay MMF.

Ức chế mTOR thay cho CNI

Trong một phân tích tổng hợp tổng hợp 8 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên trên 750 bệnh nhân để đánh giá việc dùng ức chế mTOR thay thế cho CNI, không thấy có khác biệt về tỷ lệ thải ghép cấp, bệnh thận ghép mạn, tỷ lệ sống của thận ghép hay của bệnh nhân. Nhóm dùng ức chế mTOR có MLCT tốt hơn, nhưng cũng có nguy cơ ức chế tủy xương và rối loạn lipid máu cao hơn.

Ức chế mTOR phối hợp với CNI

Nên tránh sử dụng phối hợp ức chế mTOR và CNI, do các thuốc này làm tăng độc tính lên thận, đặc biệt là khi sử dụng ở giai đoạn sớm sau ghép. Khi sử dụng để duy trì dài hạn, ức chế mTOR được dùng trong hai phác đồ khác nhau phối hợp với CNI. Tám thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên trên 1.360 bệnh nhân đánh giá ức chế mTOR liều thấp phối hợp CNI liều chuẩn so với ức chế mTOR liều chuẩn phối hợp

với CNI liều thấp. Nhìn chung, phác đồ ức chế mTOR liều thấp phối hợp CNI liều chuẩn làm tăng nguy cơ thải ghép lên 30% và không có khác biệt gì về tỷ lệ sống của thận ghép. Ngoài ra, có 10 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên trên 3.175 bệnh nhân đã đánh giá tác dụng của ức chế mTOR liều cao so với liều thấp khi dùng phối hợp với liều CNI cố định, kết quả cho thấy tỷ lệ thải ghép thấp hơn nhưng MLCT thấp hơn ở nhóm dùng liều cao và không có cải thiện về kết quả ghép của bệnh nhân. Bằng chứng về tác dụng có hại của sirolimus mà không cải thiện được tỷ lệ sống của thận ghép hay của bệnh nhân ở mức trung bình; độc tính của CNI bị tăng lên khi dùng phối hợp với sirolimus.

Các khuyến cáo cho nghiên cứu

Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên dài hạn với lực thống kê đủ để xác định sự khác biệt về tỷ lệ thải ghép cấp và các tác dụng không mong muốn quan trọng cần được tiến hành để xác định liệu lợi ích của việc tránh dùng corticoid có vượt trội nguy cơ hay không.

Thuốc ức chế miễn dịch duy trì dài hạn

Chúng tôi đề xuất sử dụng liều duy trì theo kế hoạch ở mức thấp nhất từ thời điểm sau ghép 2-4 tháng, nếu trước đó không có thải ghép cấp. (2C)

Chúng tôi đề xuất tiếp tục dùng CNI chứ không cắt bỏ. (2B)

Nếu đã sử dụng prednisone kéo dài hơn 1 tuần sau ghép, chúng tôi đề xuất tiếp tục dùng prednisone chứ không cắt bỏ. (2C)

Có rất ít dữ liệu về ức chế miễn dịch được duy trì dài hạn và thường không phản ánh được các tình huống thực tế. Hơn nữa, theo thực hành tại chỗ, các nguy cơ, các dạng người hiến tạng và điều trị khởi đầu thường rất khác nhau, khuyến cáo 2.1 và 2.2 hợp lý nhưng không mạnh. Tuy nhiên, với khuyến cáo 2.3, Khuyến cáo thực hành tốt của châu Âu (ERBP) tin rằng không có nguy cơ đặc biệt nào khi ngừng corticoid sau tuần đầu tiên, như đã được nêu ra ở trên, trong trường hợp đang điều trị kết hợp tacrolimus - MPA. Dựa trên một phân tích tổng hợp mới, ngừng corticoid tại bất kỳ thời điểm nào sau ghép đều làm tăng nguy cơ thải ghép tức thì. Tuy nhiên, dường như điều này không ảnh hưởng đến chức năng tạng ghép hoặc tỷ lệ sống của tạng ghép về lâu dài. Nguy cơ thải ghép dường như cao hơn ở các

bệnh nhân được điều trị với cyclosporine so với tacrolimus. Vì việc ngừng corticoid đồng nghĩa với việc giảm các tác dụng không mong muốn, có nhiều lý do để bác sĩ ngừng corticoid ngay cả sau tuần đầu tiên. Mặt khác, có những bệnh nhân phụ thuộc corticoid để tránh thải ghép. Tuy nhiên, do thiếu dữ liệu mô tả kiểu hình của các bệnh nhân, chúng tôi giả định đó là những bệnh nhân có nguy cơ cao (xem ở trên) hoặc những bệnh nhân đã từng bị thải ghép nặng.

Vì vậy, ERBP cho rằng ngừng corticoid ở bất kỳ thời điểm nào sau ghép có thể mang lại lợi ích cho một số bệnh nhân nhất định và không có lý do nghiêm ngặt nào để tuân thủ tuyệt đối khuyến cáo 2.3, nhấn mạnh vào sự cần thiết của việc ngừng steroid trong tuần đầu sau ghép.

Thông tin cơ bản

Sử dụng thuốc ức chế miễn dịch liều cao giai đoạn mới ghép khi nguy cơ thải ghép cấp ở mức cao nhất, sau đó giảm liều khi nguy cơ thải ghép cấp giảm là một chiến lược nền tảng dựa theo kinh nghiệm khi dùng thuốc ức chế miễn dịch dài hạn kể từ khi có ghép thận. Tuy nhiên, chưa có thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên để đánh giá chiến lược điều trị này.

Phân tích lý do

Nếu CNI liều thấp chưa được áp dụng ở thời điểm ghép, việc giảm liều CNI sau ghép 2-4 tháng có thể làm giảm độc tính mà vẫn phòng ngừa được thải ghép cấp.

Các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên cho thấy việc cắt bỏ CNI chỉ gây tăng thải ghép cấp mà không làm ảnh hưởng đến tỷ lệ sống của thận ghép.

Các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên cho thấy cắt bỏ corticoid sau khi đã dùng từ 3 tháng trở lên sau ghép làm tăng nguy cơ thải ghép cấp,

Các thuốc ức chế miễn dịch khác nhau có bình diện độc tính khác nhau và bệnh nhân cũng có sự nhạy cảm khác nhau đối với các tác dụng không mong muốn.

Giảm liều CNI

Mặc dù chưa có thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên để so sánh việc giảm liều với giữ nguyên liều cao ban đầu và các mức liều đích, chiến lược giảm liều đã được áp dụng thành công trong hầu hết các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên. Giả định là hệ thống miễn dịch làm quen

dẫn với kháng nguyên lạ trong tạng ghép và nhu cầu về ức chế miễn dịch do vậy giảm dần. Có sự dao động lớn giữa các cá thể và một số bệnh nhân có nguy cơ bị biến chứng miễn dịch cao (thải ghép cấp và mạn tính) có thể tiếp tục cần liều ức chế miễn dịch cao hơn so với hầu hết các bệnh nhân khác.

Một loạt các thử nghiệm lâm sàng đã so sánh trực tiếp hay gián tiếp các tác dụng của CNI ở nhiều mức liều khác nhau, thường là các mức liều đích khác nhau. Trong các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên so sánh CNI với ức chế mTOR (8 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, 1.178 bệnh nhân), như ức chế mTOR liều thấp với CNI liều chuẩn hay ức chế mTOR liều cao hơn và CNI liều thấp hơn, dùng CNI liều chuẩn cho tỷ lệ thải ghép cấp thấp hơn (RR 0,67) nhưng MLCT lại thấp hơn (9 mL/phút/1,73 m²). Các thử nghiệm như vậy rõ ràng là có nhầm lẫn, nhưng gợi ý rằng mức phơi nhiễm với CNI khác nhau dẫn đến các lợi ích và nguy hại cạnh tranh. Chức năng thận ghép có thể tốt hơn khi giảm thiểu liều CNI, giảm tổn thương thận ghép mạn nhưng chức năng thận có thể xấu đi nếu thải ghép cấp xảy ra.

Bằng chứng mạnh nhất thu được từ các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên so sánh trực tiếp CNI liều thấp với liều cao (4 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, 1.256 bệnh nhân). Trong các thử nghiệm này, các kết quả thu được không khác biệt (kể cả tỷ lệ sống của thận ghép) loại trừ MLCT, với 2 trong số 4 nghiên cứu ủng hộ CNI liều thấp. Bằng chứng gợi ý không có lợi ích hay nguy hại rõ ràng giữa CNI liều thấp so với liều chuẩn chỉ ở cấp độ thấp (xem Tập hợp bằng chứng và các bằng chứng đi kèm trong các Bảng 27-29 tại <http://www3.interscience.wiley.com/journal/118499698/toc>).

Các thử nghiệm so sánh gián tiếp các mức liều CNI khác nhau cho thấy nguy cơ tiểu đường và mất chức năng thận ghép giảm khi sử dụng liều thấp hơn. Tuy nhiên, còn có ít dữ liệu về tác dụng tương đối của các giá trị liều CNI đích cụ thể trong những thử nghiệm đối đầu, bên cạnh một nhóm lớn nghiên cứu so sánh liều cao với liều thấp.

CNI liều thấp giai đoạn duy trì

Ý kiến về việc ngừng hoàn toàn CNI sau giai đoạn đỉnh điểm của các biến chứng qua trung gian miễn dịch (3 tháng) có vẻ rất hấp dẫn, xét về các biến chứng của tình trạng phơi nhiễm CNI dài hạn. Tuy

nhiên, các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên về việc ngừng hoàn toàn CNI cho thấy, mặc dù có thể có chút ít lợi ích đối với chức năng thận ghép, nguy cơ thải ghép cấp tăng lên đáng kể và không cải thiện được tỷ lệ sống của thận ghép rõ rệt (8 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, trên 1.891 bệnh nhân). Như mô tả trên đây, tính độc của CNI có thể được làm giảm bằng cách dùng CNI liều thấp và đảm bảo sự ức chế miễn dịch đủ. Đã có bằng chứng về sự nguy hại của việc ngừng CNI ở cấp độ vừa.

Ngừng corticoid

Dùng corticoid dài hạn có thể dẫn đến tăng huyết áp, tiểu đường khởi phát sau ghép, loãng xương, gãy xương và rối loạn lipid máu, tất cả đều gây ảnh hưởng đến tỷ lệ sống của thận ghép. Tuy nhiên, dùng corticoid dài hạn lại phòng ngừa được thải ghép cấp và tổn thương gây mất thận ghép qua trung gian miễn dịch. Trong 6 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên trên 1.519 bệnh nhân ghép thận, việc ngừng corticoid gây tăng thải ghép cấp mà không đạt được sự cải thiện rõ rệt về các chỉ số đánh giá kết quả ghép thận dành cho thận ghép và bệnh nhân, ngoại trừ việc làm giảm được cholesterol toàn phần ở nhóm bỏ corticoid. Có bằng chứng về sự nguy hại của việc ngừng corticoid ở cấp độ thấp.

Điều chỉnh sự ức chế miễn dịch dựa theo tình trạng nguy cơ của mỗi cá thể

Mặc dù thực hành lâm sàng chuẩn đòi hỏi việc điều chỉnh mức độ điều trị ức chế miễn dịch tùy theo tình trạng nguy cơ của mỗi cá thể bệnh nhân (nguy cơ thải ghép cấp và nguy cơ bị các tác dụng không mong muốn), hiện có ít nghiên cứu đề xuất được cách thực hiện phải như thế nào. Có một số dữ liệu về tần suất mắc mới tương đối và mức độ của các tác dụng không mong muốn thu thập được từ các thử nghiệm lâm sàng và các nghiên cứu quan sát. Tuy nhiên, người ta chưa sử dụng định nghĩa chuẩn để xác định các tác dụng không mong muốn của thuốc ức chế miễn dịch. Việc thu thập dữ liệu nói chung là dựa vào thông báo tự phát của người nghiên cứu và có thể thông báo còn rất không đầy đủ. Vì những lý do này và cả những lý do khác nữa, chất lượng các dữ liệu về tác dụng không mong muốn của thuốc còn rất thấp.

Việc cắt bỏ một loại thuốc cụ thể nào đó ở một cá thể bị tác dụng không mong muốn có thể cải thiện được tình trạng lâm sàng hoặc không. Mặc dù vậy, ngừng hoặc đổi thuốc là một quyết định hợp lý nếu lợi ích (giảm triệu chứng) vượt trội nguy hại (thải ghép cấp).

Tiểu đường có thể khởi phát sau ghép hoặc có thể bị nặng lên do sử dụng corticoid, tacrolimus, thuốc ức chế mTOR và ở mức thấp hơn là do CsA. Đối với bệnh nhân bị rối loạn dung nạp đường hay mắc đái tháo đường khởi phát sau ghép, giảm liều hay ngừng corticoid có thể có ích. Nếu làm như thế mà vẫn chưa đủ, có thể xem xét việc chuyển tacrolimus sang CsA.

Corticoid, CsA và đặc biệt là các thuốc ức chế mTOR có thể gây ra hoặc làm nặng thêm tình trạng rối loạn lipid máu. Những bệnh nhân bị rối loạn lipid rõ trước hay sau ghép có lẽ nên tránh dùng ức chế mTOR.

Corticoid, CsA và, ở mức độ ít hơn là tacrolimus có thể gây ra hoặc làm nặng thêm tình trạng tăng huyết áp. Đối với những bệnh nhân không đưa được huyết áp về bình thường sau ghép mặc dù đã điều trị hạ áp phù hợp, có thể xét giảm liều hay ngừng hẳn corticoid hoặc ức chế calcineurin.

Corticoid và có thể cả CsA và tacrolimus có thể gây ra hoặc làm nặng thêm tình trạng mất xương. Giảm liều hoặc ngừng corticoid có thể giúp cải thiện.

MMF, azathioprine và ức chế mTOR có thể gây ra hoặc làm nặng thêm tình trạng ức chế tủy xương. Theo dõi nồng độ MPA (đo bằng diện tích dưới đường cong nồng độ theo thời gian-AUC) và có thể giảm liều MMF hay azathioprine là động tác đầu tiên được đề cập đến khi có thiếu máu hay giảm bạch cầu.

Ức chế mTOR có thể gây ra hay làm nặng thêm tình trạng chậm liền vết thương. Những bệnh nhân bị chậm liền vết thương khi dùng mTOR có thể được cải thiện khi chuyển đổi từ ức chế mTOR sang CNI.

MMF và tacrolimus có thể gây ra hay làm nặng thêm tình trạng tiêu chảy, buồn nôn và nôn. Theo dõi AUC của MPA và C₀ của tacrolimus có thể giúp làm giảm những biến chứng này. Bên cạnh đó cần loại trừ

các nguyên nhân tiềm tàng có thể điều trị được khác trước khi kết luận do thuốc ức chế miễn dịch. Trong một nghiên cứu mới đây, khoảng một nửa số bệnh nhân được chữa khỏi nhờ điều trị nhiễm khuẩn[58]. Chỉ sau khi đã loại trừ các nguyên nhân tiềm tàng khác mới nên xem xét việc giảm liều MMF, hay chuyển MMF sang azathioprine.

Ức chế mTOR có thể gây ra hay làm tăng protein niệu. Nên tránh sử dụng ức chế mTOR đối với những bệnh nhân có protein niệu dai dẳng trên 500-1.000 mg/ngày.

CsA và tacrolimus có thể gây ra hay làm nặng thêm tình trạng giảm chức năng thận. Xem Chương 7 về phương pháp điều trị tình trạng độc thận do thuốc ức chế calcineurin mạn tính.

Theo dõi sử dụng thuốc ức chế miễn dịch

- Khuyến cáo nên đo nồng độ thuốc ức chế calcineurin trong máu (1B) ở những thời điểm sau:
 - + Ngay sau ghép, cần đo nồng độ thuốc CNI cách ngày đến khi nồng độ trúng đạt mục tiêu (2C)
 - + Khi cần thay đổi thuốc, hoặc bệnh nhân có bệnh lý có thể ảnh hưởng lên nồng độ thuốc (2C)
 - + Khi có suy thận mà chưa rõ do nguyên nhân thải ghép cấp hoặc ngộ độc CNI (2C)
- Với cyclosporine, chúng tôi đề nghị theo dõi nồng độ trúng 12 giờ sau uống thuốc (C0), 2 giờ sau uống thuốc (C2), hoặc sử dụng diện tích dưới đường cong để chỉnh liều (AUC) (2D).
- Với tacrolimus, chỉ cần theo dõi nồng độ trúng 12 giờ sau uống thuốc (C0) (2C)
- Với mycophenolate mofetil, chúng tôi đề nghị theo dõi nồng độ MMF (2D)
- Với thuốc ức chế mTORi, chúng tôi đề nghị theo dõi nồng độ mTORi (2C)

Cơ sở lý luận

Do cyclosporine A (CsA) có cửa sổ điều trị hẹp (khoảng cách hẹp giữa liều điều trị hiệu quả và liều độc) nên cần điều chỉnh liều cyclosporine A cho từng bệnh nhân. Sự hấp thu thuốc giao động nhiều nhất trong 4 giờ

đầu sau uống và trong 2 tuần đầu sau ghép, nên cần theo dõi sát nồng độ thuốc trong giai đoạn này. Không có nghiên cứu mù đôi có chứng so sánh giữa việc theo dõi nồng độ với không theo dõi nồng độ, nhưng bằng chứng cho thấy hiệu quả và độc tính của CsA xuất hiện ở những nồng độ đích khác nhau cho thấy lợi ích của việc theo dõi nồng độ thuốc.

Thời điểm C0 là thời điểm đo 12 giờ sau uống thuốc (nếu khoảng cách liều là 12 giờ), C2 là thời điểm 2 giờ sau uống thuốc và AUC0-4 là diện tích dưới đường cong trong 4 giờ đầu tiên sau uống thuốc. Ít có dữ liệu về theo dõi nồng độ tacrolimus hơn CsA.

MPA là dạng chuyển hóa hoạt tính của MMF, cũng là phân tử dùng để theo dõi nồng độ MMF.

Với mTORi, thời gian bán hủy của mTORi trên 48 giờ làm cho việc theo dõi bằng C0 không hiệu quả. Không có biện pháp lâm sàng nào để theo dõi nồng độ corticosteroid. Có nhiều biện pháp được nghiên cứu để đánh giá dược động học của thuốc bằng theo dõi nồng độ thuốc ức chế miễn dịch và chỉnh liều thuốc. Tuy nhiên, vẫn chưa đủ dữ liệu để chứng minh hiệu quả của việc đo dược động học này.

Theo dõi nồng độ CsA

Sự hấp thu CsA tăng nhanh trong 1-2 tuần sau ghép và trong ghép thận, sự hấp thu thuốc ổn định vào cuối tháng 1 sau uống thuốc. Có nhiều yếu tố ảnh hưởng lên nồng độ CsA như việc dùng các thuốc ảnh hưởng lên men cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) và/hoặc P-glycoprotein, khẩu phần và vận chuyển của ruột. Không nghiên cứu so sánh giữa các chương trình theo dõi nồng độ thuốc nên việc tiếp cận dự đoán những thay đổi do hấp thu thuốc vẫn theo kinh nghiệm. Không có dữ liệu chứng minh việc theo dõi nồng độ thuốc ở bệnh nhân đã ổn định 2 tuần sau ghép là có lợi. Có ít nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên có chứng, xác định nồng độ thuốc cần đạt tối ưu. Nồng độ thuốc cần đạt cũng thay đổi tùy theo phác đồ phối hợp thuốc ức chế miễn dịch. Ví dụ, trong giai đoạn sớm ngay sau ghép, khi dùng thuốc ức chế miễn dịch dẫn nhập, cần giảm nồng độ CsA mục tiêu.

Trong mọi trường hợp, cần xác định trước nồng độ thuốc cần đạt để cân bằng giữa nguy cơ thải ghép và độc tính của CsA. Nồng độ C0 của CsA thường được dùng để theo dõi hiệu quả điều trị, nhưng

C0 không liên quan chặt với AUC0-4. C2 là nồng độ CsA 2 giờ sau uống thuốc, thường được dùng để theo dõi điều trị CsA khi dùng loại CsA-ME. Mặc dù C2 liên quan chặt chẽ với việc đo AUC0-4, trong hai nghiên cứu RCT, không có sự khác biệt về tỷ lệ mới mắc thải ghép cấp, mất chức năng thận ghép, hoặc tác dụng phụ ở bệnh nhân theo dõi bằng AUC0-4 hoặc C2 hoặc C0.

Tóm lại, rất ít bằng chứng đủ mạnh để đề nghị việc dùng C0 hoặc C2, do vậy, việc đo C0 hoặc C2 đều chấp thuận trên lâm sàng (Xem chứng cứ ở Phụ lục 34-36).

Theo dõi nồng độ tacrolimus

Có ít nghiên cứu về theo dõi nồng độ thuốc của tacrolimus hơn CsA. Tuy nhiên, KDIGO 2009, đề nghị lợi ích và tác hại của việc theo dõi nồng độ thuốc của hai thuốc CNI đều như nhau.

Do C0 của tacrolimus có tương quan chặt ($r > 0,8$) với AUC của tacrolimus và sự tương quan này sẽ rõ trong tháng đầu tiên sau ghép. Tuy nhiên, nồng độ thuốc vẫn giao động cao giữa các bệnh nhân khi dùng cùng một liều và nồng độ này cũng dao động ngay cả với cùng một liều trên cùng một bệnh nhân. Tương tự như trong CsA, không nghiên cứu so sánh giữa các biện pháp theo dõi nồng độ tacrolimus; nên việc tiếp cận tiên đoán hiệu quả thuốc vẫn còn theo kinh nghiệm. Nồng độ mục tiêu của tacrolimus sẽ tùy thuộc vào phác đồ ức chế miễn dịch chung và cân nhắc giữa hiệu quả và nguy cơ thải ghép, như liều cao ngay sau ghép và giảm dần sau đó.

Theo dõi nồng độ MMF

Đo AUC là biện pháp tối ưu để đánh giá liều hiện quả của MPA. Các nghiên cứu về dược động học cho thấy ít có tương quan giữa C0 và AUC. Không có một thời điểm nào, nhất là trong giai đoạn sớm sau ghép, được chứng minh là có hiệu quả thay thế cho việc đo AUC, khiến các nghiên cứu về nồng độ MMF tập trung vào giới hạn số lượng mẫu máu lấy để đánh giá AUC. Thường dùng nhiều điểm tập trung giữa giờ thứ 2 và 4 sau uống thuốc để dự đoán AUC. Theo kinh điển, mycophenolate mofetil được dùng ở liều cố định không cần theo dõi thường xuyên nồng độ thuốc, do vậy, việc theo dõi hiệu quả điều trị khi dùng MMF vẫn còn tranh cãi. Những nghiên cứu về chỉnh liều MMF

cho thấy nhiều nhược điểm và kết quả mâu thuẫn. Trong giai đoạn sớm sau ghép, dùng MPA AUC có thể liên quan đến giảm nguy cơ của thải ghép cấp hơn dùng C₀, nhưng chỉ có một nghiên cứu RCT. Có hai nghiên cứu RCT và nghiên cứu quan sát cho thấy với những mức MPA AUC khác nhau dẫn đến những tỷ lệ thải ghép cấp khác nhau. Tuy nhiên, hầu hết các nghiên cứu cho thấy ít có sự liên hệ giữa các thông số dược động học MPA với tác dụng ngoại ý. Ngoài ra, có một thay đổi quan trọng của dược động học MPA trên cùng một bệnh nhân, cùng với việc gia tăng phối hợp nhiều thuốc khác nhau, ảnh hưởng đến sinh học khả dụng MPA. Cửa sổ điều trị của MPA được đề nghị là AUC₀₋₁₂ (30-60 lg·h/mL) chỉ ở giai đoạn sớm sau ghép và khi dùng MMF phối hợp với CsA. Tóm lại, MPA C₀ 1- 3,5 mg/L liên quan với MPA AUC₀₋₁₂ (30-60 lg·h/mL) ở bệnh nhân dùng CsA.

Theo dõi nồng độ mTORi

Dược động học của mTORi như sirolimus và everolimus khác biệt nhau. Mặc dù thời gian đạt nồng độ đỉnh tương tự giữa hai thuốc này, thời gian bán hủy của sirolimus 60 giờ ở người trưởng thành (10-24 giờ ở trẻ em), trong khi everolimus là 28-35 giờ. C₀ liên quan chặt chẽ với AUC₀₋₁₂. Do vậy, C₀ đủ để theo dõi nồng độ mTORi. Một số dữ liệu nghiên cứu quan sát cho thấy C₀ mTORi liên quan đến tác dụng ngoại ý. Không có nghiên cứu ngẫu nhiên mù đôi về việc theo dõi nồng độ mTORi giúp giảm thải ghép cấp hoặc giảm tác dụng ngoại ý của thuốc.

Vấn đề thuốc ức chế miễn dịch loại “generic”

Thuốc theo công thức gốc (generic drug) là thuốc tương đương sinh học với biệt dược gốc về các tính chất dược động học và dược lực học, được sản xuất khi quyền sở hữu công nghiệp của biệt dược đã hết hạn, nhờ đó thường được bán với giá rẻ.

Hiện nay hầu hết các dòng thuốc ức chế miễn dịch bên cạnh thuốc chính hãng đều có thuốc tương đương sinh học (generics), có thuốc đúng chuẩn. Do tầm quan trọng của việc duy trì hiệu quả tình trạng ức chế miễn dịch, nên luôn cần có sự kiểm tra xuất xứ và uy tín của nhà sản xuất.

Hội Ghép tạng châu Âu (ESOT) đã đưa ra hướng dẫn như sau về thay thế các thuốc generics:

1. Các chế phẩm thuốc ức chế miễn dịch generics cần đảm bảo tương đương sinh học chặt chẽ theo quy định mới của Cục Quản lý Dược châu Âu (EMA) dành cho thuốc có giới hạn trị liệu hẹp.
2. Việc quyết định thay đổi kê toa các thuốc phát minh hoặc generics phải được quyết định bởi bác sĩ lâm sàng và đảm bảo hệ thống xét nghiệm theo dõi nồng độ thuốc tương thích.
3. Tránh chuyển đổi nhiều lần giữa các loại generics khác nhau.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

van Gelder, T. (2011). European Society for Organ Transplantation Advisory Committee Recommendations on Generic Substitution of Immunosuppressive Drugs. *Transplant International*, 24(12), 1135-1141. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1432-2277.2011.01378.x>

THẢI GHÉP CẤP

Khuyến cáo nên sinh thiết thận trước khi điều trị thải ghép cấp, ngoại trừ việc sinh thiết thận làm trì hoãn điều trị (1C). Đề nghị điều trị thải ghép cấp thể dưới lâm sàng và thải ghép cấp tới hạn (borderline) (2D). Khuyến cáo dùng corticosteroid cho điều trị khởi đầu thải ghép cấp tế bào (1D).

1. Chúng tôi đề nghị dùng tăng liều hoặc sử dụng lại prednisone duy trì ở những bệnh nhân không được dùng steroid khi bị thải ghép cấp (2D).
2. Đề nghị dùng kháng thể diệt lympho bào hoặc OKT3 (muromonab, kháng thể kháng tế bào T) trong thải ghép cấp tế bào, nếu không đáp ứng với corticosteroid và cho thải ghép cấp tế bào tái phát (2C).
3. Đề nghị thải ghép cấp qua trung gian kháng thể bằng dùng/hoặc không dùng corticosteroid kết hợp với các biện pháp (2C) như thay huyết tương, dùng immunoglobuline tĩnh mạch, kháng thể kháng-CD20 và kháng thể triệt tiêu lympho bào.
4. Với các bệnh nhân thải ghép cấp, đề nghị dùng mycophenolate nếu bệnh nhân chưa được dùng mycophenolate hoặc azathioprine trước đó, hoặc chuyển bệnh nhân từ azathioprine sang mycophenolate, nếu bệnh nhân đang dùng azathioprine (2D).

Cơ sở của khuyến cáo

Thải ghép cấp là hậu quả đáp ứng miễn dịch của người nhận thận gây phá hủy thận ghép. Thải ghép cấp bao gồm thải ghép cấp tế bào (qua lympho bào) và/hoặc thải ghép cấp dịch thể (qua kháng thể lưu hành). Trên lâm sàng, thải ghép cấp được nghĩ đến nếu có tăng creatinine huyết thanh, sau khi loại trừ các nguyên nhân khác gây suy chức năng thận ghép (thường dựa vào sinh thiết thận ghép). Từ những ngày đầu khởi đầu trong lịch sử ghép thận, trước khi có các biện pháp điều trị thải ghép có hiệu quả, nếu không điều trị thải ghép cấp sẽ dẫn đến mất thận ghép. Do vậy, trừ khi việc điều trị được tiên đoán có thể ảnh hưởng lên tính mạng của bệnh nhân hoặc gây hại cho bệnh nhân, còn lại, cần điều trị mọi loại thải ghép cấp.

Thải ghép cấp đặc trưng bằng giảm chức năng thận ghép kèm theo những đặc điểm chuyên biệt được chẩn đoán dựa vào sinh thiết thận. **Thải ghép dưới ngưỡng lâm sàng** được định nghĩa là sự hiện diện của những thay đổi mô học đặc hiệu cho thải ghép cấp khi tầm soát thải ghép qua sinh thiết hoặc khi bệnh nhân được sinh thiết thận theo phác đồ, trong khi bệnh nhân không có các biểu hiện cơ năng hoặc thực thể của suy chức năng thận ghép. **Thải ghép cấp tế bào** là thải ghép cấp qua trung gian tế bào lympho T và đáp ứng với corticosteroid. **Thải ghép cấp tới hạn (borderline)** là những thay đổi mô bệnh học theo phân loại Banff cho thấy chỉ nghi ngờ “thải ghép cấp”. **Thải ghép cấp không đáp ứng với điều trị** khi chức năng thận không trở về chức năng thận nên sau khi đã chấm dứt điều trị chống thải ghép.

Thải ghép qua trung gian kháng thể là thải ghép mà những thay đổi mô học gây ra do kháng thể lưu hành kháng HLA đặc hiệu cho người hiến tạng. Những tiêu chuẩn sau thường được dùng để xác định liệu thải ghép cấp qua trung gian kháng thể đặc hiệu cho người hiến tạng:

- Nhuộm C4d dương tính với mao mạch quanh ống
- Kháng thể lưu hành, kháng HLA, đặc hiệu cho người hiến tạng
- Thay đổi mô học của tế bào đa nhân ở vùng mao mạch quanh ống liên quan hằng định với thải ghép qua trung gian kháng thể.

Nguồn gốc tư liệu

Thải ghép cấp được phân biệt với nhiều nguyên nhân khác gây suy chức năng thận ghép qua sinh thiết thận.

Do suy chức năng thận ghép không chỉ do thải ghép cấp, nên việc tùy tiện thêm thuốc ức chế miễn dịch có thể gây hại cho bệnh nhân.

Điều trị thải ghép cấp dưới mức lâm sàng phát hiện qua sinh thiết thận định kỳ theo phác đồ giúp cải thiện chức năng thận ghép.

Hầu hết thải ghép tế bào đáp ứng với điều trị corticosteroid.

Trong thải ghép tế bào cấp không đáp ứng với corticosteroid hoặc thải ghép cấp tái phát, việc dùng kháng thể kháng tế bào T giúp kéo dài đời sống thận ghép.

Để phòng ngừa thải ghép, cần tăng số lượng thuốc ức chế miễn dịch sau thải ghép cấp.

Điều trị thải ghép cấp tới hạn có thể kéo dài đời sống thận ghép.

Một số biện pháp có thể có hiệu quả trong điều trị thải ghép cấp quan trọng gian kháng thể như thay huyết tương, immunoglobulin tĩnh mạch, kháng thể kháng-CD20 và kháng thể kháng tế bào T.

Không có nghiên cứu mù đôi có chứng (RCT) chứng minh việc sinh thiết thận ghép cải thiện kết quả của những trường hợp nghi ngờ thải ghép, khi nguyên nhân suy thận ghép không phải do thải ghép cấp. Ví dụ suy chức năng thận ghép cấp do polyomavirus (BK virus) được điều trị bằng cách giảm thuốc ức chế miễn dịch, khác với thải ghép cấp (tăng thuốc ức chế miễn dịch). Do vậy, nên hợp lý nhất là cần phải sinh thiết thận ghép khi cần xác định chẩn đoán nguyên nhân suy chức năng thận ghép, để tránh điều trị không cần thiết.

Một số trung tâm dùng sinh thiết thận theo phác đồ để phát hiện sớm và điều trị thải ghép cấp dưới ngưỡng lâm sàng. Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có chứng, cho thấy việc phát hiện và điều trị thải ghép cấp dưới ngưỡng lâm sàng ở bệnh nhân dùng CsA, MMF và steroid (N = 72) giúp bảo vệ chức năng thận tốt hơn. Tuy nhiên, một nghiên cứu đa trung tâm với mẫu lớn hơn (N = 218) dùng tacrolimus, MMF, corticosteroid, sinh thiết thận theo protocol và điều trị thải ghép cấp dưới ngưỡng phát hiện bằng lâm sàng không mang lại lợi ích thêm. Trong một nghiên cứu RCT của 102 người ghép thận từ người hiến thận còn sống (điều trị bằng CsA) (N = 96), hoặc tacrolimus (N = 6), MMG (N = 55), hoặc azathioprine (N = 47) và corticosteroid, việc sinh thiết thận theo protocol và điều trị thải ghép cấp dưới ngưỡng phát hiện bằng lâm sàng giúp cải thiện chức năng thận ghép. Dữ liệu không kiểm soát đề nghị, khi tần suất của thải ghép cấp lâm sàng thấp, số lượng bệnh nhân thải ghép cấp dưới ngưỡng phát hiện lâm sàng có thể quá thấp dẫn đến sự bất tiện và tăng chi phí khi áp dụng sinh thiết thận theo protocol.

Corticosteroid là điều trị đầu tiên, quan trọng nhất trong điều trị thải ghép cấp tế bào. Mặc dù hầu hết bệnh nhân đáp ứng với corticosteroids, nhưng cũng chưa có nghiên cứu RCT nghiên cứu về liều dùng và thời gian dùng. Điều trị thường dùng solumedrol 250-500 mg truyền tĩnh mạch mỗi ngày trong 3 ngày.

Điều trị thải ghép cấp tế bào với kháng thể kháng tế bào T nguồn gốc từ chuột (muromonab [OKT3], ATG hoặc ALG) có hiệu quả trong

hồi phục chức năng thận và phòng ngừa mất chức năng thận hơn là đơn trị liệu bằng corticosteroid. Tổng quan đã đúc kết lại việc điều trị bằng kháng thể kháng lympho bào liên quan đến việc tăng tác dụng ngoại ý, nhưng nhìn chung cần cân nhắc giữa lợi ích và tác hại của điều trị giữa kháng thể kháng lympho bào và corticosteroid. Chưa có nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có chứng nào khảo sát so sánh giữa kháng thể kháng tế bào T và corticosteroid trong khởi đầu điều trị thải ghép cấp phân loại Banff IIA hoặc IIB (thải ghép cấp mạch máu). Một nghiên cứu không đủ mạnh cho thấy không có sự khác biệt giữa lợi ích và tác hại của việc chỉ dùng kháng thể hoặc steroid. Các nghiên cứu đề nghị dùng kháng thể kháng tế bào T đa dòng hoặc đơn dòng khi bệnh nhân thải ghép cấp đề kháng steroid hoặc thải ghép qua trung gian tế bào T tái phát. Việc bổ sung MMF trong chương trình điều trị ức chế miễn dịch duy trì, hoặc điều trị thay azathioprine bằng MMF, giúp phòng ngừa thải ghép cấp.

Một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có chứng (N = 221) so sánh MMF với azathioprine trong điều trị thải ghép cấp lần đầu, 130 bệnh nhân dùng MMF ít bị thải ghép cấp hơn khi hoàn tất nghiên cứu. Tóm tắt các nghiên cứu mù đôi, có chứng dùng thay thế azathioprine bằng MMF. Vẫn còn bàn cãi về liệu việc điều trị hoặc không điều trị thải ghép cấp loại tới hạn có hiệu quả kéo dài đời sống thận ghép không và liệu lợi ích của điều trị có vượt hơn những tác hại do điều trị mang lại. Nếu chức năng thận không hồi phục về giá trị nền trước thải ghép, hoặc nếu có sự giảm chức năng thận sau khi điều trị thành công thải ghép cấp, cần xem xét sinh thiết thận giúp phân biệt thải ghép cấp khác tiếp nối, với bệnh thận do BK virus và những nguyên nhân khác gây suy chức năng thận ghép.

Kháng thể kháng tế bào T (OKT3, ATG, ALG) có thể dùng khi bệnh nhân không đáp ứng với corticosteroid, hoặc dùng cho thải ghép tái phát. Trong trường hợp này, lợi ích thường vượt trội hơn tác hại. Tuy nhiên, vẫn không đủ chứng cứ từ các nghiên cứu RCT để đúc kết điều trị nào là tối ưu trước các bệnh nhân thải ghép cấp đề kháng steroid hoặc thải ghép cấp tái phát.

Hầu hết các nghiên cứu so sánh OKT3 với ATG hoặc ALG đều không đủ sức mạnh thống kê để xác định sự khác biệt. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có chứng, ATG dễ dung nạp hơn

OKT3. Khi thải ghép cấp đề kháng steroid hoặc thải ghép cấp tái phát không đáp ứng với kháng thể triệt tiêu lympho bào hoặc OKT3, cần xem xét sinh thiết thận lại để loại trừ nguyên nhân suy thận ghép do nguyên nhân không phải thải ghép cấp.

Các chiến lược điều trị bao gồm phối hợp thay huyết tương để lấy bỏ kháng thể HLA đặc hiệu của người hiến thận và/hoặc truyền tĩnh mạch immunoglobuline và kháng thể đơn dòng kháng CD-20 (rituximab) để ức chế sản xuất kháng thể đặc hiệu HLA người hiến tạng được dùng để điều trị thành công thải ghép thể dịch cấp. Tuy nhiên, vẫn chưa có protocol tối ưu để điều trị thải ghép thể dịch cấp, vẫn chưa có nghiên cứu RCT với thống kê đủ mạnh để so sánh giữa tính an toàn và hiệu quả của những chiến lược điều trị trên. Trong nghiên cứu RCT ở bệnh nhân 20 trẻ em, việc dùng rituximab có hiệu quả hơn trong cải thiện chức năng thận ghép và thang điểm đánh giá sinh thiết thận sau ghép so với điều trị kháng thể kháng tế bào T và/hoặc corticosteroid. Cần thêm nhiều nghiên cứu xác định điều trị tối ưu của thải ghép cấp thể dịch

TÀI LIỆU THAM KHẢO

KDIGO 2012, Kidney transplantation.

ĐIỀU TRỊ TỔN THƯƠNG THẬN GHÉP MẠN (chronic allograft injury)

Khuyến cáo

Khuyến cáo sinh thiết thận ở mọi bệnh nhân suy giảm chức năng thận ghép chưa rõ căn nguyên, để tầm soát những nguyên nhân có thể hồi phục được chức năng thận (1C).

Ở bệnh nhân có tổn thương thận ghép mạn, kèm tổn thương mô học của ngộ độc thuốc ức chế calcineurin, đề nghị giảm liều, ngưng thuốc hoặc thay thế CNI bằng thuốc khác (2C).

Với bệnh nhân có tổn thương thận ghép mạn, eGFR > 40 mL/phút/1,73 m² và tỷ lệ protein niệu/creatinine niệu < 500 mg/g (hoặc protein niệu bằng kỹ thuật tương đương), đề nghị thay thế CNI bằng mTORi (2D).

Cơ sở của khuyến cáo

Theo lịch sử, “thải ghép mạn” (chronic rejection) hoặc “bệnh thận ghép mạn” (chronic allograft nephropathy) được dùng cho suy chức năng thận ghép dần theo thời gian kèm theo xơ hóa mô kẽ và teo ống thận. Tuy nhiên, những thuật ngữ trên đều không thích hợp và từ Hội thảo Banff 2005 đề nghị thuật ngữ “tổn thương thận ghép mạn” (chronic allograft injury, CAI) để tránh hiểu lầm với những trường hợp suy chức năng thận ghép mà về cơ chế bệnh sinh và điều trị chưa biết rõ.

Các nguyên nhân của CAI bao gồm tăng huyết áp, ngộ độc thuốc ức chế calcineurin, thải ghép mạn qua trung gian kháng thể và nguyên nhân khác. 50% bệnh nhân ghép thận tử vong do suy chức năng thận ghép. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân quay trở lại chạy thận nhân tạo hoặc ghép thận lại, nguyên nhân thường gặp là suy chức năng thận ghép mạn, kế tiếp là thải ghép cấp và bệnh thận tái phát sau ghép. Tổn thương thận ghép mạn trung bình và nặng gặp trong 1/4 bệnh nhân trong khoảng 1 năm sau ghép và 90% trong 10 năm. Tổn thương thận ghép mạn được chẩn đoán, dựa vào loại trừ mọi trường hợp suy chức năng thận ghép mạn không do bệnh thận tái phát hoặc những nguyên nhân khác. Về mô học, CAI được định nghĩa bằng xơ hóa mô kẽ/teo ống thận. Những thể lâm sàng khác bao gồm thải ghép dưới mức lâm sàng, bệnh cầu thận ghép hoặc bệnh mạch máu ghép.

Nguồn gốc tư liệu

Kết quả chức năng thận ở thời điểm 6-12 tháng sau ghép, là kết quả ghi nhận trong hầu hết các nghiên cứu RCT về ức chế miễn dịch. Tương tự, việc dùng các thuốc khác (thuốc huyết áp, thuốc hạ lipid máu, thuốc giảm protein niệu) để phòng ngừa CAI hoặc làm chậm tiến triển của CAI (được trình bày ở các chương khác trong khuyến cáo).

Một số nguyên nhân của CAI có thể hồi phục được. Các bệnh nhân có thải ghép cấp, bệnh thận do BK virus, hoặc bệnh thận tái phát có đáp ứng với điều trị thích hợp. Do vậy, những bệnh nhân nghi ngờ CAI, nếu không có chống chỉ định, cần tiến hành sinh thiết thận. Hầu hết các trường hợp, khi nguyên nhân suy chức năng thận không hồi phục được, sinh thiết thận ghi nhận xơ hóa mô kẽ/teo ống thận, kèm hoặc không kèm những dữ kiện liên quan đến CAI, do vậy, chẩn đoán CAI vẫn là chẩn đoán loại trừ. Vai trò của ngộ độc CNI, thải ghép mạn qua trung gian thể dịch và các cơ chế miễn dịch và không miễn dịch vẫn chưa rõ. Điều trị CAI vẫn còn tranh cãi.

Ngưng CNI và/hoặc thay thế CNI

Tuy có nhiều nghiên cứu, nhưng chủ yếu là nghiên cứu không có lô chứng, chỉ có hai nghiên cứu RCT, mô tả hiệu quả của ngưng CNI ở bệnh nhân ghép thận có kèm CAI. Mặc dù có nhiều nghiên cứu với mẫu nghiên cứu lớn trình bày hiệu quả của ngưng CNI ở bệnh nhân ghép thận kèm CAI, chỉ có hai nghiên cứu RCT. Trong cả hai nghiên cứu này, CNI được thay thế bằng thuốc ức chế miễn dịch khác. Trong nghiên cứu “Creeping Creatinine” ở 143 người ghép, CsA được thay thế bằng MMF và ghi nhận kết quả 12 tháng sau ghép. Không có khác biệt về tử vong, mất thận ghép, thải ghép cấp, nhiễm trùng hoặc huyết áp giữa hai nhóm. Những bệnh nhân được ngẫu nhiên chuyển sang MMF, có sự tăng nhẹ độ thanh lọc creatinine (+ 5ml/ph vs -0,7ml/ph) 12 tháng sau ghép, nhưng độ thanh lọc creatinine không thay đổi quá mức 20% và tầm quan trọng của việc thay đổi này lâu dài vẫn chưa biết được. Nghiên cứu “Chronic Renal Allograft Failure”, thay thế CsA bằng tacrolimus ở 186 bệnh nhân (ngẫu nhiên tỷ lệ 2:1), với CKD ở mức độ trung bình. Creatinine nền tăng 220 umol/L và kết quả báo cáo ở thời điểm 5 năm cho thấy không khác biệt về tử vong, mất chức năng thận ghép, ngưng điều trị, đái tháo đường sau ghép, tăng huyết

áp, nhiễm trùng hoặc ung thư giữa hai nhóm. Tuy nhiên, những bằng chứng về tim mạch, cho thấy lợi ích nghiêng về nhóm tacrolimus. Trong 5 năm, creatinine huyết tương tăng ở nhóm CsA 60umol/L so với nhóm tacrolimus. Nhìn chung, các bằng chứng về thay thế CNI ở những bệnh nhân có CAI đều có chất lượng thấp và chưa khẳng định được sự khác biệt giữa lợi ích và tác hại.

Thay thế CNI bằng mTORi

Không có nghiên cứu RCT khảo sát việc chuyển đổi thuốc từ CNI sang mTOR ở bệnh nhân đã được chẩn đoán CAI. Tuy nhiên, một nghiên cứu RCT ngẫu nhiên phân 830 bệnh nhân ghép thận thành các nhóm có chức năng thận khác nhau như $eGFR \geq 20$ mL/phút/1,73 m² tiếp tục dùng CNI (N = 275) so với nhóm chuyển sang sirolimus (N = 555). Bệnh nhân được phân tầng thành hai nhóm dựa vào $eGFR$ 20–40 mL/phút/1,73 m² (N = 87) và $eGFR > 40$ mL/phút/1,73 m² (N = 743). Hội đồng theo dõi số liệu và tính an toàn của nghiên cứu đã ngưng nghiên cứu ở nhóm $eGFR$ 20–40 mL/phút/1,73m² khi điểm kết thúc nguyên phát an toàn của nghiên cứu (thải ghép cấp, suy chức năng thận ghép cấp hoặc tử vong ở thời điểm 12 tháng sau ghép) xảy ra ở 8/48 bệnh nhân dùng sirolimus, so với 0/25 bệnh nhân dùng CNI (p = 0,045). Trong nhóm phân tầng $eGFR > 40$ mL/phút/1,73 m², điểm kết thúc nguyên phát của nghiên cứu (thay đổi $eGFR$ nền tảng ở thời điểm 12 tháng) không khác biệt giữa hai nhóm nhưng nhóm sirolimus có tiểu protein nhiều hơn so với CNI. Từ đó, khi phân tích sau khi kết thúc nghiên cứu, ở nhóm phân tầng nhỏ, nếu $eGFR$ 20–40 mL/phút/1,73 m² việc chuyển CNI sang sirolimus có thể có hại cho bệnh nhân hoặc khi nếu $eGFR > 40$ ml/phút/1,73 m², việc chuyển đổi cũng không có lợi. Tuy nhiên, bệnh nhân tham gia nghiên cứu đã bị loại bỏ nếu có CAI, nên chúng tôi nghĩ là những bệnh nhân CAI, bảo tồn chức năng thận ghép và protein niệu thấp, vẫn có thể có lợi khi chuyển đổi. Cần tiến hành thêm các nghiên cứu về vấn đề này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

KDIGO 2012, Kidney transplantation.

THEO DÕI CHỨC NĂNG THẬN GHÉP

Các yếu tố có liên quan đến tiên lượng đời sống thận ghép

Xin xem các Chương có liên quan.

Các yếu tố khác ảnh hưởng đến chức năng thận ghép về lâu dài xin xem thêm Chương: Biến chứng sớm, muộn, Thuốc ức chế miễn dịch, Bệnh thận tái phát, không tuân thủ điều trị.

Theo dõi chức năng thận ghép (KDIGO)

Xét nghiệm	Yêu cầu khảo sát	Khuyến cáo
Phối hợp CNI, MMF ± Steroid		1B
Creatinin-huyết thanh	Chức năng thận	1B
Nồng độ thuốc CNI	Kiểm soát liều lượng thuốc	1B
Nồng độ thuốc mTOR	Kiểm soát liều lượng thuốc	2C
Mycophenolate Mofetil	Kiểm soát liều lượng thuốc	2D
Cytomegalovirus	Kiểm soát tình trạng virus	2C
BK virus	Kiểm soát tình trạng virus	2C
Nhiễm trùng, siêu vi trùng khác	Nấm, lao, nhiễm trùng tiêu	1B, 2B
Sinh thiết thận ghép	Chẩn đoán xác định nguyên nhân suy chức năng thận ghép	1C
Đái tháo đường	HbA1c trong giới hạn bình thường	2D, 1C
Huyết áp	Trong giới hạn bình thường	1C
Bệnh tim mạch	Sự vôi hóa mạch máu, suy tim	not grade
Rối loạn lipid máu	Trong giới hạn bình thường	not grade
Béo phì	Kiểm soát cân nặng	not grade
Rượu, thuốc lá	Kiêng	not grade
Acid uric, gout	Chế độ ăn, nước uống, thuốc thải uric	2D
Đạm niệu/24 giờ	Bệnh thận tái phát, độc thận do CNI	2C
Nước tiểu/24 giờ	Theo dõi mỗi giờ, 2 giờ, 24 giờ	2C
Siêu âm thận ghép	RI, sự tưới máu, tụ dịch và những bất thường khác	2C

Xét nghiệm đề nghị bổ sung

Xét nghiệm	Khuyến cáo
Tổng phân tích nước tiểu	Phát hiện sớm các yếu tố có liên quan đến bệnh lý thận, ống thận
Ion đồ niệu	
Urê, creatinin niệu	
Cặn lắng nước tiểu	
Ion đồ máu	

Kết luận

Hiệu chỉnh liều thuốc ức chế miễn dịch thích hợp với từng cá thể, kiểm soát ổn định các bệnh lý kèm theo, các rối loạn nước, điện giải, virus,... phát hiện sớm, điều trị sớm các bệnh lý của thận ghép thì có thể kéo dài được đời sống thận ghép và đời sống người bệnh sau ghép thận.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Heemann U., Abramowicz D., Spasovski G., Vanholder R., (2011),** “*Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines on kidney transplantation: a European Renal Best Practice (ERBP) position statement*”, *Nephrol Dial Transplant* 26: 2099–2106.
2. **KDIGO Clinical Practise Guideline for the care of Kidney Transplant Recipients (2009),** *American Journal of Transplantation*; 9 (Suppl 3): S106–S109
3. **Knoll G.A., Blydt-Hansen T.D., Campbell P., Cantarovich M., Cole E, Fairhead T., Gill J.S., Gourishankar S., Hebert D., Hodsman A., House A.A., Humar A., Karpinski M., Kim S. J., Mainra R. và Prasad G.V. R., (2010),** “*Canadian Society of Transplantation and Canadian Society of Nephrology Commentary on the 2009 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients*”, *American Journal of Kidney Diseases*, Vol 56, No 2 (August), pp 219-246.
4. **Kalblea T., Lucan M., Nicitac G., Sellsd R., Burgos Revillae F.J., Wieself M. (2004),** “*Eau Guidelines on RenalTransplantation*”, *European Urology* 47 (2005) 156–166.

SINH THIẾT THẬN GHÉP

Chỉ định sinh thiết thận ghép[1]

- Creatinin-huyết thanh thay đổi không rõ nguyên nhân (1C)
- Creatinin-huyết thanh không trở về bình thường sau điều trị thải ghép cấp (2D)
- Sinh thiết thận ghép mỗi 7-10 ngày trong thời gian chức năng thận ghép bị trì hoãn (2C)
- Khi chức năng thận ghép không đạt đến mức mong đợi trong 1-2 tháng đầu tiên sau ghép (2D).
- Khi có đạm niệu mới xuất hiện sau ghép (2C).
- Khi không giải thích được nguyên nhân của đạm niệu > 3 g/24 giờ (2C)

Tiêu chuẩn Banff trong ghép thận

Năm 1991, các nhà Giải phẫu bệnh học, thận học và phẫu thuật viên đã xây dựng nên tiêu chuẩn chẩn đoán cho thận ghép tại Banff, Canada và lấy tên của vùng này đặt tên “The Banff classification”.

Phân loại thải ghép[1]

- 1) *Hyperacute rejection*: Thải ghép tối cấp, xảy ra ngay tức khắc (vài phút hay vài giờ) sau ghép.
- 2) *Acute rejection*: Thải ghép cấp, xảy ra sau 5-7 ngày sau ghép do hoạt động của tế bào T.
- 3) *Accelerated acute rejection*: Thải ghép cấp, xảy ra trong vòng 5 ngày liên quan đến sự hình thành kháng thể ở người bệnh có tiền căn truyền máu, mang thai, ghép thận trước đó.
- 4) *Chronic rejection*: Thải ghép mạn, làm thận mất chức năng từ từ, bắt đầu từ tháng thứ ba. Sinh lý bệnh của thải ghép mạn có liên quan đến miễn dịch và không liên quan đến miễn dịch qua trung gian tế bào.

Nhóm chuyên gia có bốn lần cập nhật các tiêu chuẩn của bảng xếp loại Banff được tóm tắt theo bảng sau[1]:

HƯỚNG DẪN GHÉP THẬN VIỆT NAM

Trước Banff	Banff đầu tiên	Banff 97	Banff 97 cập nhật	Banff 051	Banff 07
1. Normal	1. Normal	1. Normal	1. Normal	1. Normal	1. Normal
2. Hyperacute	2. Hyperacute	2. Antibody mediated rejection immediate - Hyperacute Delayed - Accelerated acute	2. Antibody mediated rejection	2. Antibody mediated rejection	2. Antibody mediated rejection
			- Type I: C4d+, ATN, min. inflamm - Typell: C4d+, leukocytes in ptc - Typelll: C4d+, transmural arteritis Chronic active AMR	Acute AMR Type I: C4d+, ATN, min. inflamm Type II: C4d+, leukocytes in ptc Typelll: C4d+, transmural arteritis Chronic active AMR	Acute AMR Type I: C4d+, ATN, min. inflamm Type II: C4d+, leukocytes in ptc Typelll: C4d+, transmural arteritis Chronic active AMR
3. Accelerated acute	3. Borderline Mild <i>tubulitis:</i> t ₀ , t ₁ <i>interstitial inflamm:</i> i ₀ , i ₁	3. Borderline Mild <i>tubulitis:</i> t ₀ , t ₁ <i>interstitial inflamm:</i> i ₀ , i ₁	3. Borderline Mild <i>tubulitis:</i> t ₀ , t ₁ <i>interstitial inflamm:</i> i ₀ , i ₁	3. Borderline Mild <i>tubulitis:</i> t ₀ , t ₁ <i>interstitial inflamm:</i> i ₀ , i ₁	3. Borderline Mild <i>tubulitis:</i> t ₀ , t ₁ <i>interstitial inflamm:</i> i ₀ , i ₁
4. Acute rejection	4. Acute rejection Grade I: i ₂ , i ₃ and/or t ₂ Grade II: t ₃ and/or intimal arteritis: v ₁ , v ₂ Grade III: Transmural arteritis v ₃	4. Acute/Active rejection Type IA: i ₂ , i ₃ , t ₂ Type IB: severe tubulitis t ₃ Type IIA: mild mod Intimal arteritis v ₁ Type IIB: severe intimal arteritis v ₂ Type III: transmural arteritis v ₃	4. Acute/Active cellular rejection Type IA: i ₂ , i ₃ , t ₂ Type IB: severe tubulitis t ₃ Type IIA: mild mod intimal arteritis v ₁ Type IIB: severe intimal arteritis v ₂ Type III: transmural arteritis v ₃	4. T cell mediated rejection Acute TCR Type IA: i ₂ , i ₃ , t ₂ Type IB: severe tubulitis t ₃ Type IIA: mild mod intimal arteritis v ₁ Type IIB: severe intimal arteritis v ₂ Type III: transmural arteritis v ₃ Chronic active TCR	4. T cell mediated rejection Acute TCR Type IA: i ₂ , i ₃ , t ₂ Type IB: severe tubulitis t ₃ Type IIA: mild mod intimal arteritis v ₁ Type IIB: severe intimal arteritis v ₂ Type III: transmural arteritis v ₃ Chronic active TCR
5. Chronic rejection	5. Chronic allograft nephropathy Grade I: mild Grade II: moderate Grade III: severe	5. Chronic allograft nephropathy Grade I: mild Grade II: moderate Grade III: severe	5. Chronic allograft nephropathy Grade I: mild Grade II: moderate Grade III: severe	5. Interstitial fibrosis and tubular atrophy (IFTA) Grade I: mild Grade II: moderate Grade III: severe	5. Interstitial fibrosis and tubular atrophy (IFTA) Grade I: mild Grade II: moderate Grade III: severe

Mononuclear cell interstitial inflammation ("i") score; i₀ No or trivial inflammation (<10% of unscarred parenchyma); i₁ 10–25% of parenchyma inflamed; i₂ 26–50% of parenchyma inflamed; i₃ more than 50% of parenchyma inflamed; Tubulitis ("t") score; t₀ No mononuclear cells in tubules; t₁ 1–4 cells/tubular cross section; t₂ 5–10 cells/tubular cross section; t₃ > 10 cells/tubular cross section; or tubular basement membrane destruction with i₂/i₃ inflammation Intimal arteritis ("v") score; v₀ No arteritis; v₁ Mild to moderate intimal arteritis; v₂ Severe intimal arteritis; v₃ Transmural arteritis and/or fibrinoid necrosis.

Tiêu chuẩn chẩn đoán thải ghép mạn tính qua trung gian kháng thể[4]

Mô bệnh học

Xơ hóa mô kẽ và teo ống thận có liên quan với bệnh cầu thận ghép

- Màng đáy cầu thận đôi
- Gia tăng chất nền trung mô
- Gia tăng số lượng tế bào chất nội mô
- Gia tăng chất nền màng đáy cuộn mao mạch
- Bệnh mao mạch thận ghép.

Xếp loại thải ghép theo phân loại Banff[1]

Tiêu chuẩn yêu cầu cho mẫu sinh thiết phải có tối thiểu 7 cầu thận, 1 động mạch; tốt nhất là có ≥ 10 cầu thận và > 2 động mạch (có 2 mẫu sinh thiết hay có 2 vùng võ trên cùng một mẫu). Nhuộm H&E, PAS, hoặc bạc và trichome.

Xếp loại chẩn đoán Banff 97 cho sinh thiết thận ghép:

1. Bình thường (normal)

2. Thải ghép qua trung gian kháng thể: (Antibody mediated rejection)

- Ngay tức khắc (thải ghép tối cấp, hyper-acute)
- Chậm (accelerated acute)

3. Borderline changes: Thải ghép giáp biên.

Phân loại này sử dụng khi không có viêm nội mạc động mạch, nhưng có viêm ống thận mức độ nhẹ (1-4 TB ống thận/lát cắt ngang) và ít nhất là i_1 .

4. Thải ghép cấp/hoạt động

Loại	Mô bệnh học
IA	Sự thâm nhập tế bào viêm vào mô kẽ (> 25% nhu mô bị ảnh hưởng) và viêm ống thận trung bình (> 4 tế bào đơn nhân/phần cắt ngang của ống thận hoặc nhóm 10 tế bào ống thận)
IB	Sự thâm nhập tế bào viêm vào mô kẽ (> 25% nhu mô bị ảnh hưởng) và viêm ống thận trung bình (> 10 tế bào đơn nhân/phần cắt ngang của ống thận hoặc nhóm 10 tế bào ống thận)
IIA	Viêm nội mạc động mạch mức độ trung bình - nhẹ (v_1)
IIB	Viêm nội mạc động mạch mức độ nặng > 25% khẩu kính động mạch (v_2)
III	Viêm động mạch xuyên thành/xơ hóa động mạch và hoại tử tế bào cơ trơn mức độ trung bình kèm theo tế bào lympho (V_3)

5. Bệnh thận mạn tính/xơ hóa

Loại	Mô bệnh học
Grade I (nhẹ)	Xơ hóa mô kẽ mức độ nhẹ và không teo ống thận (a)/(nhẹ) với những thay đổi đặc thù gợi ý đến thải ghép mạn (b)
Grade I (trung bình)	Xơ hóa mô kẽ mức độ trung bình và teo ống thận (a)/(b)
Grade I (nặng)	Xơ hóa mô kẽ mức độ nặng và teo ống thận và mất ống thận nặng (a)/(b)

6. Khác: Các thay đổi không được xem là thải ghép có thể trùng lặp với loại 2, 3, 4, 5.

Cập nhật xếp loại Banff 2007

- Bệnh học của antibody mediated rejection (AMR) và T-cell mediated rejection (TCMR) có sự khác biệt và có liên quan đến nhuộm C4d. Cả hai AMR và TCMR được xác nhận là nguyên nhân của thải ghép cấp và mạn.
- Thải ghép qua trung gian kháng thể được xếp loại thành “*thải ghép cấp qua trung gian kháng thể*” với C4d (+), hiện diện của kháng thể lưu hành và chứng minh của tổn thương mô cấp như: hoại tử ống thận cấp như hiện tượng viêm, viêm mao mạch quanh ống thận, viêm cầu thận hoặc viêm động mạch xuyên

thành và “*thải ghép mạn qua trung gian kháng thể*” với những tiêu chuẩn tương tự nhưng với chứng minh của thương tổn mạn tính như màng đáy cầu thận là màng đôi, màng đáy của mao mạch quanh cầu thận nhiều lớp, xơ hóa mô kẽ, teo ống thận, dày và xơ hóa nội mạc động mạch.

- Tương tự với thải ghép qua trung gian tế bào T được xếp loại thành “*thải ghép cấp qua trung gian tế bào T*” (trương tự IA, IB, IIA, IIB và III) và “*thải ghép mạn qua trung gian tế bào T*” (bệnh lý động mạch thận ghép mạn tính) với xơ hóa nội mạc động mạch mạn tính với sự thâm nhập của tế bào đơn nhân trong quá trình xơ hóa và sự hình thành tân sinh nội mạc.
- Bệnh học của thận ghép mạn tính/xơ hóa được thay thế bằng xếp loại mới và “*xơ hóa mô kẽ và teo ống thận*” được xem như là một thể riêng bao gồm xơ hóa cầu thận và mạch máu không đặc hiệu, nhưng mức độ nặng đã được xếp loại bởi mô kẽ - ống thận như:
 - + Xơ hóa mô kẽ và teo ống thận mức độ nhẹ (< 25% vùng vỏ).
 - + Xơ hóa mô kẽ và teo ống thận mức độ trung bình 26-50% vùng vỏ).
 - + Xơ hóa mô kẽ và teo ống thận mức độ nặng/mất > 50% vùng vỏ).

Cập nhật xếp loại Banff 2007-2013

- Lắng đọng C4d được xem như điểm đặc trưng của ABMR, nhưng với chứng minh của sự phát triển của ABMR (với thương tổn của vi mạch máu và kháng thể đặc hiệu của người hiến, DSA) khi vắng mặt Cd4, xếp loại đã được xem lại năm 2013, dưới kính hiển vi điện tử (EM, electron microscopic) tìm thấy mối liên quan chặt chẽ với bệnh thận mạn tính (cg, chronic glomerulopathy). Nên tiêu chuẩn EM được yêu cầu thực hiện đối với các mẫu sinh thiết thận ghép trong khoảng thời gian từ 3- 6 tháng khi nguyên nhân nghi ngờ là bệnh lý cầu thận giai đoạn sớm sau ghép. Ngoài ra còn có sự nhận biết trùng lặp giữa viêm động mạch của ABMR và TCMR ở mức độ từ nhẹ đến trung bình (v_1) và nặng (v_2), mà đây chỉ là một phần đơn độc trong bảng xếp loại 2007, cũng có tính năng trong phân loại Banff ABMR cấp/hoạt động năm 2013.

- Trong việc xét lại xếp loại, ABMR đã được xếp loại như là ABMR cấp tính/hoạt động và ABMR mạn tính, hoạt động. Để chẩn đoán ABMR cấp tính/hoạt động có 3 điểm yêu cầu phải có:
 - + Bằng chứng của tổn thương mô bệnh học cấp tính: viêm vi mạch, viêm nội mạc động mạch hay xuyên thành, huyết khối vi mạch cấp tính hoặc tổn thương ống thận cấp tính (khi vắng mặt các nguyên nhân khác).
 - + Bằng chứng nội mạc mạch máu bị ảnh hưởng của kháng thể: lắng đọng C4d trong mao mạch quanh ống thận, ít nhất có hình ảnh viêm vi mạch mức độ trung bình hoặc cho thấy tổn thương nội mô của mẫu sinh thiết do sự gia tăng của quá trình sao chép gen.
 - + Huyết thanh học của DSA
- Tương tự cho chẩn đoán của ABMR mạn tính, hoạt động: có 3 điểm yêu cầu phải có:
 - + Bằng chứng của tổn thương mô bệnh học mạn tính (bệnh học thận ghép) (nếu không có bằng chứng của huyết khối vi mạch mạn tính) hoặc tăng sinh của màng đáy mao mạch quanh ống thận nặng (dưới kính hiển vi điện tử) hoặc xơ hóa nội mạc động mạch mới xuất hiện (loại trừ những nguyên nhân khác)
 - + Bằng chứng nội mạc mạch máu bị ảnh hưởng của kháng thể (tiêu chuẩn tương tự như ABMR cấp tính/hoạt động).
 - + Huyết thanh học của DSA.

Thang điểm và xếp loại mô học mẫu sinh thiết thận ghép

Điểm số của viêm cầu thận

Loại	Mô bệnh học
g0	Không viêm cầu thận
g1	Viêm < 25% cầu thận
g2	Viêm từng phần hay toàn bộ 25-75% cầu thận
g3	Trên 75% cầu thận bị viêm toàn bộ

Tiêu chuẩn của bệnh học cầu thận

Loại	Mô bệnh học
cg0	Không có màng đáy đôi của cầu thận được phát hiện bởi LM hoặc EM
cg1	1a: Không có màng đáy đôi của cầu thận được phát hiện bởi LM hoặc EM (không hoàn toàn hoặc hoàn toàn trong: - Ít nhất là mao mạch của 3 cầu thận được phát hiện bằng EM có liên quan đến phù TB nội mô và/hoặc dưới nội mô 1b: ≥ 1 cầu thận không xơ hóa có màng đáy đôi của có màng đáy đôi của mao mạch được phát hiện bằng LM. Yêu cầu kiểm tra lại bằng EM nếu có thể
cg2	Màng đáy đôi có từ 26-50% ở cuộn mao mạch quanh cầu thận trên hầu hết các cầu thận không xơ hóa
cg3	Màng đáy đôi có trên 50% ở cuộn mao mạch quanh cầu thận trên hầu hết các cầu thận không xơ hóa

Điểm số của viêm ống thận

Loại	Mô bệnh học
T0	Không có tén bào đơn nhân trong ống thận
T1	Khu trú với 1-4 tế bào trên mặt cắt ngang ống thận (hoặc 10 TB ống thận)
T2	Khu trú với 5-10 tế bào trên mặt cắt ngang ống thận
T3	Khu trú với >10 tế bào trên mặt cắt ngang ống thận hoặc hiện diện của ít nhất 2 vùng của màng đáy ống thận bị phá hủy bởi hiện tượng viêm ống thận với i2/i3

Điểm số của viêm nội mạc động mạch

Loại	Mô bệnh học
v0	Không có viêm động mạch
v1	Viêm nội mạc của ít nhất một lát cắt ngang động mạch mức độ nhẹ đến trung bình
v2	Viêm nội mạc nặng với ít nhất 25% chu vi cắt ngang động mạch
v3	Viêm động mạch xuyên thành/xơ hóa động mạch, hoại tử cơ trơn với sự thâm nhập lympho trong mạch máu

Xếp loại của viêm mao mạch quanh ống thận (ptc)

Loại	Mô bệnh học
ptc0	Không có dấu hiệu viêm mao mạch quanh ống thận vùng vỏ, hoặc < 10%
ptc1	> 10% có dấu hiệu viêm mao mạch quanh ống thận vùng vỏ, với tối đa 3-4 TB viêm
ptc2	> 10% có dấu hiệu viêm mao mạch quanh ống thận vùng vỏ, với tối đa 5-10 TB viêm
ptc3	> 10% có dấu hiệu viêm mao mạch quanh ống thận vùng vỏ, với > 10 TB viêm

Điểm số của viêm mô kẽ

Loại	Mô bệnh học
i0	Không có viêm mô kẽ
i1	10-25% chủ mô bị viêm
i2	26-50% chủ mô bị viêm
i3	> 50% chủ mô bị viêm

Kết luận

Sinh thiết thận ghép là một xét nghiệm xâm hại đến người bệnh, nhưng sẽ cho chẩn đoán xác định tình trạng và tiên lượng đời sống thận ghép. Muốn thực hiện quy trình chẩn đoán giải phẫu bệnh thì cần phải có bác sĩ giải phẫu bệnh chuyên về thận học ghép và trang bị phòng xét nghiệm giải phẫu bệnh đủ tiêu chuẩn chẩn đoán.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bhowmik D. M., Dinda A. K., Mahanta P., Agarwal S. K. (2010),** “*The evolution of the Banff classification schema for diagnosing renal allograft rejection and its implications for clinicians*”, *Indian J Nephrol.*, 20 (1): 2–8.

2. **Goel N. (2014)**, “*Renal Allograft Rejection: Banff Classification*”, <http://kidneyscience.info/transplantnephrologist/pathology/banffclassification>.
3. **Heemann U., Abramowicz D., Spasovski G., Vanholder R., (2011)**, “*Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines on kidney transplantation: a European Renal Best Practice (ERBP) position statement*”, *Nephrol Dial Transplant* 26: 2099–2106.
4. **KDIGO (2009)**, “*Kidney Allograft Biopsy*”, ch.9, S30.
5. **Perkins DL, Carpenter CB. (1996)**, “*Immunobiology of transplantation*”. In: Brenner BM, editor. *Brenner and Rector’s The Kidney*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, pp. 2576–601.
6. **Racusen LC, Solez K, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MC, Cavallo T, et al. (1999)**, “*The Banff ‘97 working classification of renal allograft pathology*”, *Kidney Int.*;55:713–723.
7. **Racusen LC, Colvin RB, Solez K, Mihatsch MJ, Halloran PF, Campbell PM, et al. (2003)**, “*Antibody-mediated rejection criteria-an addition to the Banff ‘97 classification of renal allograft rejection*”. *Am J Transplant.*;3:706–14.
8. **Solez K, Axelsen RA, Benediktsson H, Burdick JF, Cohen AH, Colvin RB, et al. (1993)**, “*International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: The Banff working classification of kidney transplant pathology*”. *Kidney Int.*;44:411–22.
9. **Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Sis B, Halloran PF, Birk PE, et al. (2007)**, “*Banff ‘05 meeting report: Differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy (‘CAN’)*”, *Am J Transplant.*;7:518–26.
10. **Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Haas M, Sis B, Mengel M, et al. (2008)**, “*Banff ‘07 classification of renal allograft pathology: Updates and future directions*”, *Am J Transplant.*;8:753–60.

BỆNH THẬN TÁI PHÁT SAU GHÉP

Khuyến cáo

1. Đề nghị nên tầm soát protein niệu ở bệnh nhân ghép thận có bệnh thận gốc là xơ hóa cầu thận ổ cục bộ (2C), ít nhất:
 - Hàng ngày trong tuần đầu (2D).
 - Hàng tuần trong 4 tuần đầu (2D).
 - Mỗi 3 tháng trong năm đầu (2D).
 - Hàng năm trong những năm tiếp theo (2D).
2. Đề nghị nên tầm soát hồng cầu niệu vi thể để phát hiện bệnh thận (có thể điều trị được) tái phát ở bệnh nhân ghép thận có bệnh thận gốc là viêm cầu thận IgA, viêm cầu thận màng tăng sinh, bệnh kháng thể kháng màng đáy cầu thận hoặc viêm mạch liên quan đến ANCA (2C), ít nhất:
 - Một lần ở tháng đầu tiên để xác định mốc ban đầu (2D).
 - Mỗi 3 tháng trong năm đầu (2D).
 - Hàng năm trong những năm tiếp theo (2D).
3. Trong những đợt rối loạn chức năng thận ghép ở những bệnh nhân có hội chứng tan máu tăng ure máu (HUS) nguyên phát, chúng tôi đề nghị nên tầm soát tình trạng huyết khối vi mạch (ví dụ: số lượng tiểu cầu, hình thái các tế bào máu ngoại vi, haptoglobin và LDH máu) (2D).
4. Trong quá trình sàng lọc những bệnh thận (có thể điều trị được) tái phát, chúng tôi đề nghị nên sinh thiết thận ghép (2C).
5. Điều trị bệnh thận tái phát:
 - 5.1. Đề nghị nên thay huyết tương (plasma exchange, nếu kết quả sinh thiết thận là bệnh thay đổi tối thiểu hoặc xơ hóa cầu thận ổ cục bộ trên bệnh nhân có bệnh thận gốc là xơ hóa cầu thận ổ cục bộ nguyên phát (2D).
 - 5.2. Đề nghị nên dùng liều cao corticosteroid và cyclophosphamide ở những bệnh nhân ghép thận có tình trạng tái phát viêm mạch liên quan đến ANCA hoặc bệnh kháng thể kháng màng đáy cầu thận (2D).
 - 5.3. Đề nghị nên sử dụng thuốc ức chế men chuyển Angiotensin hoặc chẹn thụ thể Angiotensin cho bệnh nhân có viêm cầu thận tái phát và protein niệu (2C).

5.4. Đối với người nhận có tăng oxalate niệu nguyên phát, chúng tôi đề nghị nên dùng các biện pháp thích hợp dự phòng lắng đọng oxalate, cho đến khi mức oxalate máu hoặc bình thường (2C), bao gồm:

Pyridoxine (2C).

Chế độ ăn nhiều calci và ít oxalate (2C).

Tăng lượng nước uống vào nhằm pha loãng oxalate niệu (2C).

Natri citrate hoặc kali citrate để kiềm hóa nước tiểu (2C).

Muối phosphate (2C).

Magie oxid (2C).

Lọc máu tích cực để loại bỏ oxalate (2C).

Lý giải

Bệnh lý thận gốc thường được chẩn đoán xác định bằng sinh thiết thận tự thân của người nhận hoặc sinh thiết thận ghép lần trước. Chẩn đoán bệnh tái phát được đặt ra khi hình ảnh mô bệnh học thận ghép có liên quan đến bệnh lý thận gốc.

Một vài bệnh thận tái phát là nguyên nhân gây thải ghép.

Một số loại bệnh thận tái phát nếu được điều trị, sẽ giúp phòng ngừa hoặc trì hoãn thải ghép.

Việc tầm soát những bệnh thận (có thể điều trị được) tái phát giúp đưa ra chẩn đoán và chỉ định điều trị sớm, có thể mang lại những kết quả hữu ích.

Bệnh thận tái phát là một nguyên nhân quan trọng gây suy giảm và mất chức năng thận ghép, ở cả người lớn và trẻ em. Trong một nghiên cứu gồm 1.505 trường hợp mà trước đó đã từng được sinh thiết thận tự thân và sau này được sinh thiết thận ghép, người ta thấy rằng, 10 năm sau ghép, viêm cầu thận tái phát là nguyên nhân đứng hàng thứ 3 gây suy giảm chức năng thận[1]. Biểu hiện của bệnh thận tái phát có thể chỉ là creatinine huyết thanh tăng lên (mức lọc cầu thận giảm đi), protein niệu và/hoặc hồng cầu niệu mới xuất hiện hoặc tăng lên. Hậu quả của tình trạng tái phát rất khác nhau, tùy theo loại bệnh thận gốc. Không phải tất cả các bệnh đều tái phát với tần suất như nhau. Nguy cơ tái phát đặc biệt cao ở bệnh nhân bị xơ hóa cầu thận ổ cục bộ, bệnh thận IgA, viêm cầu thận màng tăng sinh, hội chứng tan máu tăng ure máu (HUS),

tăng oxalat máu và bệnh Fabry. Nguy cơ tái phát ít hơn ở bệnh nhân bị viêm thận lupus, bệnh kháng thể kháng màng đáy (GBM) và viêm mạch[2]. Ngoài ra, thời gian và biểu hiện lâm sàng của tái phát cũng rất khác nhau. Xơ hóa cầu thận ổ cục bộ, hội chứng tan máu tăng ure máu và bệnh tăng oxalat máu có thể tái phát trong vài ngày đầu đến vài tuần sau ghép, trong khi các bệnh lý khác có thể lâu hơn[3].

Bảng 1. Sàng lọc bệnh thận tái phát

Bệnh	Sàng lọc (ngoài creatinine máu)	Tần suất sàng lọc tối thiểu	Xét nghiệm chẩn đoán (ngoài sinh thiết thận)	Điều trị khuyến cáo
Xơ hóa cầu thận ổ cục bộ	Protein niệu	Hàng ngày trong tuần đầu, hàng tuần trong 4 tuần đầu, mỗi 3 tháng trong năm đầu, sau đó hàng năm		Lọc huyết tương (plasmapheresis)
Bệnh thận IgA	Protein niệu, hồng cầu niệu vi thể	Một lần trong tháng đầu, mỗi 3 tháng trong năm đầu, sau đó hàng năm		
Viêm cầu thận màng tăng sinh	Protein niệu, hồng cầu niệu vi thể		Nồng độ bổ thể máu	
Bệnh kháng thể kháng màng đáy cầu thận (Anti_GBMs)	Protein niệu, hồng cầu niệu vi thể		Kháng thể kháng màng đáy (anti-GBM)	Lọc huyết tương
Viêm mạch không lắng đọng miễn dịch (Pauci-immune vasculitis)	Protein niệu, hồng cầu niệu vi thể		ANCA	Cyclophosphamide và corticosteroid
Hội chứng tan máu tăng ure máu (HUS)	Protein niệu, số lượng tiểu cầu	Trong những đợt rối loạn chức năng thận ghép	Số lượng tiểu cầu, công thức máu ngoại vi, LDH máu	Lọc huyết tương

Trong hầu hết các trường hợp, những biểu hiện ban đầu của tái phát bệnh là protein niệu và/hoặc giảm mức lọc cầu thận. Do những thông số trên vẫn được đánh giá thường quy ở người nhận thận, vì vậy không cần thiết phải có một chiến lược riêng cho việc phát hiện bệnh thận tái phát.

Phương pháp sàng lọc các loại bệnh thận tái phát cũng rất khác nhau (Bảng 1). Ví dụ, bệnh xơ hóa cầu thận ổ cục bộ có thể tái phát sớm, vì vậy cần sàng lọc sớm và thường xuyên theo dõi nồng độ protein niệu. Chẩn đoán hội chứng HUS tái phát cần có bằng chứng của tan máu vi mạch. Một số bệnh như viêm cầu thận IgA, viêm cầu thận màng tăng sinh, bệnh kháng thể kháng màng đáy cầu thận và viêm mạch, ngoài protein cần xét nghiệm hồng cầu vi thể và/hoặc trụ protein trong nước tiểu. Nên sử dụng que thử để phát hiện protein niệu, sau đó định lượng tỷ lệ protein/creatinine trong nước tiểu một mẫu hoặc những mẫu nước tiểu được thu thập đủ thời gian. Tùy theo bệnh lý gốc, đánh giá mô bệnh học có thể cần thêm miễn dịch huỳnh quang và hiển vi điện tử ngoài hiển vi quang học, nhằm chẩn đoán xác định có hay không tình trạng tái phát, cũng như chẩn đoán loại trừ những nguyên nhân khác của protein niệu, hồng cầu niệu hoặc rối loạn chức năng thận ghép[4].

Cũng có một vài bằng chứng yếu (từ những nghiên cứu không đối chứng và những báo cáo trường hợp lâm sàng) cho rằng, việc điều trị đặc hiệu bệnh tái phát có thể mang lại lợi ích cho bệnh nhân.

Xơ hóa cầu thận ổ cục bộ (FSGS) nguyên phát

Xơ hóa cầu thận ổ cục bộ nguyên phát hay vô căn được đặc trưng bởi hiện tượng xơ hóa điển hình ở một phần của cuộn mao mạch cầu thận, dọc theo chỗ nối với tế bào có chân trên kính hiển vi điện tử. Ở những trường hợp tái phát sớm, trên kính hiển vi quang học có thể thấy cấu trúc cầu thận bình thường mà không thấy hình ảnh xơ hóa. Nên nghĩ tới khả năng tái phát trên bệnh nhân có bệnh lý gốc hoặc tổn thương thận ghép lần trước là xơ hóa cầu thận ổ cục bộ, khi trong giai đoạn sớm sau ghép thận có xuất hiện protein niệu và/hoặc tăng creatinin máu[3].

Xơ hóa cầu thận ổ cục bộ nguyên phát tái phát trong 20 – 50% bệnh nhân ghép thận (lên tới 80% nếu bệnh đã từng tái phát trên thận ghép trước đó)[5]. Cần phân biệt xơ hóa ổ cục bộ nguyên phát và thứ phát vì thường các trường hợp xơ hóa cầu thận ổ cục bộ thứ phát không tái phát trên thận ghép. Sự tái phát của xơ hóa cầu thận ổ cục bộ mang tính chất gia đình

cũng đã được ghi nhận, nếu người hiến mang gen gây bệnh nhưng không có biểu hiện lâm sàng. Những yếu tố được cho là nguy cơ của tái phát bao gồm tuổi khởi phát bệnh xơ hóa cầu thận ổ cục bộ (trong khoảng từ 6 – 15 tuổi)[6], tốc độ tiến triển của bệnh (ví dụ: < 3 năm từ khi chẩn đoán đến khi xuất hiện suy thận giai đoạn cuối), tăng sinh gian mạch lan tỏa trên mô bệnh học, chủng tộc người Mỹ không phải gốc Phi. Yếu tố nguy cơ mạnh nhất là bệnh nhân đã từng bị tái phát trên thận ghép lần trước.

Trên thí nghiệm, người ta thấy cầu thận được phân lập của chuột trở nên tăng tính thấm với albumin trong huyết thanh của bệnh nhân ghép thận bị xơ hóa cầu thận ổ cục bộ tái phát. Điều này có thể là một phương tiện giúp đưa ra tiên lượng chính xác hơn về khả năng tái phát bệnh[7]. Tuy nhiên, giả thuyết này vẫn trong giai đoạn thử nghiệm.

Xơ hóa cầu thận ổ cục bộ nguyên phát có thể xảy ra ở bất cứ thời điểm nào sau ghép thận, nhưng thường xảy ra trong giai đoạn sớm. Biểu hiện của tái phát thường là sự xuất hiện của protein niệu mức độ nhiều. Khoảng 80% các trường hợp xảy ra trong vòng 4 tuần đầu sau ghép[7]. Vì vậy, trong giai đoạn sớm ngay sau ghép, nên sàng lọc protein niệu thường xuyên ở những bệnh nhân có bệnh gốc là xơ hóa cầu thận ổ cục bộ, đặc biệt với những người có nguy cơ tái phát cao. Tần suất tái phát chính xác không được đưa ra. Để lý giải cho sự xuất hiện protein niệu, đặc biệt ở thời điểm sớm sau ghép, cần có những dữ liệu về tình trạng protein niệu trước ghép. Mặc dù protein bài tiết từ thận tự thân của người nhận sẽ giảm sau ghép[8], nhưng thời gian biến mất rất dao động. Nên so sánh protein niệu sau ghép với giá trị trước khi ghép.

Hiện chưa có thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng nào nghiên cứu về phác đồ điều trị xơ hóa cầu thận ổ cục bộ nguyên phát tái phát. Tuy nhiên, có một vài trường hợp riêng lẻ và nhiều khảo sát không đối chứng báo cáo rằng liệu pháp thay huyết tương có thể làm giảm protein niệu đáng kể[9,10]. Điều này xảy ra có thể do các yếu tố lưu hành (làm thay đổi tính thấm của cầu thận với protein) bị loại bỏ khỏi tuần hoàn. Những yếu tố dự báo khả năng đáp ứng với liệu pháp thay huyết tương bao gồm việc chỉ định điều trị sớm sau khi có tái phát và nguy cơ xuất hiện tái phát sớm của bệnh[10]. Không may là protein niệu có thể xuất hiện lại sau điều trị, đòi hỏi những đợt thay huyết tương tiếp theo, thậm chí, liệu trình định kỳ và liên tục đôi khi cũng được áp dụng. Giả thuyết đặt ra là, thay huyết tương có thể làm giảm protein

niệu và từ đó bảo tồn được chức năng thận ghép. Tuy nhiên, giả thuyết này chưa được kiểm chứng bằng các nghiên cứu.

Hiện chưa rõ phải cần bao nhiêu lần thay huyết tương để giảm protein niệu. Tuy nhiên, đã có một tổng kết báo cáo rằng, liệu trình trung bình 9 lần thay huyết tương sẽ làm giảm được protein niệu[9]. Một vài trường hợp lâm sàng nhỏ lẻ báo cáo về phác đồ dự phòng tái phát bằng thay huyết tương, nhưng các dữ liệu đưa ra không đủ độ thuyết phục về tính hiệu quả của phương pháp dự phòng này[11,12].

Sử dụng liều cao cyclosporin A có thể làm giảm protein niệu. Trong một báo cáo về loạt trường hợp lâm sàng, 14 trong số 17 bệnh nhi sử dụng cyclosporin A đã đạt được tình trạng thuyên giảm protein niệu kéo dài[13]. Nên duy trì nồng độ cyclosporin A cao trong máu nhằm làm giảm tình trạng tăng cholesterol máu- thường gặp ở bệnh nhân xơ hóa cầu thận ổ cục bộ tái phát- do lipoprotein gắn vào cyclosporin A. Có thể áp dụng phác đồ cyclosporin A liều cao phối hợp với lọc huyết tương. Kết quả một nghiên cứu cho thấy lọc huyết tương đơn độc ít hiệu quả hơn so với phác đồ phối hợp với cyclosporin A liều cao[14].

Với những bệnh nhân không đáp ứng với liệu pháp thay huyết tương hoặc những bệnh nhân có protein niệu dưới ngưỡng thận hư, có thể dùng thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE-I) và/hoặc thuốc chẹn thụ thể angiotensin II (ARB) nhằm làm giảm protein niệu.

Bệnh thận IgA

Bệnh thận IgA là loại viêm cầu thận phổ biến nhất và là nguyên nhân gây suy thận giai đoạn cuối của khoảng 20% bệnh nhân ghép thận ở nhiều vùng trên thế giới. Tái phát bệnh thận IgA là tình trạng thường gặp ở bệnh nhân sau ghép. Tần suất tái phát dao động từ 13-50%, tùy theo khoảng thời gian theo dõi, chỉ định sinh thiết thận của từng trung tâm. Tỷ lệ tái phát cao nhất được ghi nhận ở những trung tâm áp dụng sinh thiết thận thường quy[15]. Lắng đọng IgA một cách tiềm tàng trong cầu thận của người hiến (được xác định bằng sinh thiết trước ghép) là nguyên nhân gây tái phát ở một số bệnh nhân bị suy thận do viêm cầu thận IgA, tại những vùng địa lý có tần suất mắc bệnh cao[16]. Sự đa hình thái nucleotid đơn trên gen IL-10 và TNF- α được xác định là các yếu tố tiên lượng tái phát (203, 204). Ước tính tỷ lệ mất chức năng thận ghép do bệnh thận tái phát sau 10 năm là 9,7% (CI = 4,7 – 19,5%)[1]. Nguy cơ tái phát ở những lần

ghép thận sau tăng lên, nếu trong vòng 10 năm sau lần ghép đầu tiên, chức năng thận bị mất do tái phát bệnh thận IgA[17]. Không có liệu pháp nào hiệu quả trong việc dự phòng tái phát bệnh thận IgA. Thuốc ức chế men chuyển angiotensin và chẹn thụ thể angiotensin II được cho là làm giảm protein niệu, từ đó có thể bảo tồn chức năng thận ở bệnh nhân bị tái phát bệnh thận IgA[18]. Trong một nghiên cứu gồm 116 bệnh nhân bệnh thận IgA được ghép thận, sử dụng thuốc dẫn nhập là ATG làm giảm nguy cơ tái phát từ 41% xuống 9% so với thuốc đối kháng thụ thể IL2[19].

Viêm cầu thận màng tăng sinh

Nên chẩn đoán phân biệt những nguyên nhân thứ phát gây viêm cầu thận màng tăng sinh, ví dụ viêm gan C. Tỷ lệ tái phát trên mô bệnh học của viêm cầu thận màng tăng sinh là 20 – 30% với type I và trên 80% với typ II[6]. Những biểu hiện tái phát bao gồm hồng cầu niệu vi thể, protein niệu và suy giảm chức năng thận. Những yếu tố nguy cơ của tái phát bao gồm hình ảnh tổn thương nặng nề trên mô học nặng ở thận người nhận, HLA-B8DR3, người hiến sống cùng huyết thống và mất chức năng thận do tái phát bệnh ở lần ghép trước đó[20, 21]. Có những nghiên cứu báo cáo về hiệu quả của phác đồ sử dụng cyclophosphamide kéo dài[22], lọc huyết tương[23,24] và cyclosporin A trong điều trị viêm cầu thận màng tăng sinh tái phát trên thận ghép[25].

Hội chứng tan máu tăng ure máu (HUS)

Hội chứng HUS được xác định trên mô bệnh học là sự tăng sinh tế bào nội mạc mạch máu, dày lên và hoại tử thành mạch, huyết khối và hẹp lòng mạch ở cầu thận, tiểu động mạch hoặc động mạch gian tiểu thùy. Mức độ nặng của tổn thương có thể dao động từ sưng phồng các tế bào nội mô đến hoại tử hoàn toàn vùng vỏ thận. Biểu hiện lâm sàng của hội chứng HUS bao gồm thiếu máu tan máu trong các vi mạch và suy giảm chức năng thận nhanh chóng kèm theo hoặc không tổn thương của các cơ quan khác. Hội chứng HUS thường được phân loại thành loại không điển hình (phối hợp với tiêu chảy: D-HUS) và loại điển hình: D+HUS.

Hội chứng HUS tái phát xảy ra phổ biến ở bệnh nhân (người lớn và trẻ em) có bệnh thận gốc là hội chứng D-HUS. Nguy cơ tái phát dưới 10% ở trẻ em. Biến thể D+HUS thường không tái phát, trong biến thể D- HUS nguyên phát- hoặc HUS có tính chất gia đình có tỷ lệ tái phát ở trẻ em là 21-28%[26]. Tái phát xảy ra khoảng 80-100% những bệnh nhân có đợt

biến yếu tố H hoặc yếu tố I, trong khi những bệnh nhân có một đột biến trên protein đồng yếu tố màng thường không bị tái phát[27,28]. Người lớn có nguy cơ tái phát cao hơn, với 33 – 56%[29,30] có biểu hiện lâm sàng và 16 – 20% không có biểu hiện lâm sàng. Nguy cơ tái phát đặc biệt cao ở người lớn có hội chứng HUS di truyền trên gen lặn hoặc gen trội[26]. Ở hầu hết các trường hợp, tái phát xảy ra trong vòng 4 tuần sau ghép. Dấu hiệu tái phát ở phần lớn bệnh nhân thường là thiếu máu vi mạch, giảm tiểu cầu và rối loạn chức năng thận, trong khi một số bệnh nhân có biểu hiện suy chức năng thận ghép tiến triển nhanh mà không có tổn thương mô bệnh học điển hình. Nên đếm số lượng tiểu cầu trong những đợt rối loạn chức năng thận ghép ở những bệnh nhân bị suy thận giai đoạn cuối do hội chứng HUS. Ở những bệnh nhân có số lượng tiểu cầu giảm, cần soi lam kính máu ngoại tìm những mảnh vỡ tế bào (schistocytes), định lượng haptoglobin và LDH máu để chẩn đoán tình trạng tan máu. Những trường hợp tái phát có tỷ lệ giữ được thận ghép thấp hơn (khoảng 30%).

Chiến lược điều trị bao gồm lọc huyết tương, immunoglobulin đường tĩnh mạch và rituximab. Liệu pháp lọc huyết tương tích cực (bằng plasma tươi đông lạnh 40 – 80ml/kg mỗi lần) làm tăng nồng độ của các yếu tố thiếu hụt và mang lại những kết quả khả quan, thậm chí với những trường hợp có đột biến yếu tố H và I[31,32]. Do yếu tố H được tổng hợp tại gan, nên liệu pháp ghép đồng thời gan và thận (có lọc huyết tương bằng plasma tươi đông lạnh và heparin trọng lượng phân tử thấp trước và trong phẫu thuật) có thể làm giảm nguy cơ tái phát[33,34,35]. Phác đồ dùng Immunoglobulin đường tĩnh mạch và rituximab được báo cáo là giúp cứu sống những trường hợp HUS tái phát kháng trị với những liệu pháp trao đổi huyết tương nhiều đợt[36,37]. Không có bằng chứng cho thấy việc tránh sử dụng CNI, mTORi và OKT3 (là những thuốc có thể gây huyết khối vi mạch) làm giảm nguy cơ tái phát.

Viêm mạch liên quan đến ANCA và bệnh kháng thể kháng màng đáy cầu thận (anti-GBM)

Cả viêm mạch liên quan đến ANCA và bệnh kháng thể kháng màng đáy cầu thận đều có thể biểu hiện bằng bệnh thận mạn tính tiến triển nhanh và viêm cầu thận hình liềm. Tỷ lệ tái phát thấp nếu tại thời điểm ghép, bệnh đang trong giai đoạn ổn định. Một phân tích gồm những dữ liệu gộp từ 127 bệnh nhân bị viêm mạch ANCA (+) cho thấy, 17% bệnh nhân bị tái phát, 57,1% trong số đó có biểu hiện thận, 33% có suy thận

(229). Nhiều nghiên cứu gần đây[38] báo cáo tỷ lệ tái phát thấp hơn (7%), phần lớn xảy ra từ năm thứ hai sau ghép và không gây ảnh hưởng trực tiếp hoặc gián tiếp lên chức năng thận ghép. Viêm mạch liên quan đến ANCA tái phát ở thận ghép thường biểu hiện giống viêm cầu thận hoại tử không lắng đọng miễn dịch (pauci-immune), nhưng chức năng thận ghép cũng có thể bị ảnh hưởng bởi viêm động mạch cấp, hẹp niệu quản và tình trạng tắc nghẽn đường tiết niệu do viêm mạch dạng u hạt.

Các yếu tố như quá trình bệnh trước ghép, phân nhóm bệnh viêm mạch, loại ANCA hoặc nồng độ ANCA, thời gian ghép, các thông số liên quan đến người hiến không dự báo tái phát. Tổn thương thận do viêm mạch liên quan đến ANCA nhìn chung đáp ứng tốt với liều cao prednisolone và cyclophosphamide[39-41]. Những biện pháp điều trị khác bao gồm sử dụng MMF, lọc huyết tương kèm hoặc không kèm immunoglobulin tĩnh mạch và rituximab[42-48].

Bằng chứng mô bệnh học của bệnh kháng thể kháng màng đáy cầu thận có thể được tìm thấy ở 15-50% trường hợp bệnh. Biểu hiện lâm sàng của tái phát hiếm gặp và chỉ được báo cáo qua các trường hợp lâm sàng đơn lẻ[15,49]. Hiếm khi chức năng thận ghép bị suy do tái phát[1]. Tỷ lệ tái phát có lẽ cao hơn ở bệnh nhân có kháng thể kháng màng đáy cầu thận lưu hành trong máu tại thời điểm ghép. Điều trị bệnh kháng thể kháng màng đáy (loại có biểu hiện lâm sàng) có thể bao gồm steroid dạng đợt sóng (pulse steroids), cyclophosphamide và thay huyết tương, đặc biệt ở những bệnh nhân có triệu chứng phổi nghiêm trọng[49].

Tăng oxalate niệu nguyên phát

Nguyên nhân gây tăng oxalate niệu nguyên phát là do thiếu hụt alanine peroxisomal ở gan: glyoxylate aminotransferase, dẫn đến tăng tổng hợp và hậu quả là tăng bài tiết oxalate qua nước tiểu, tái đi tái lại sỏi calci oxalate đường tiết niệu, bệnh calci hóa thận không hồi phục và cuối cùng là bệnh thận mạn tính. Khi thận bị suy, oxalate không hòa tan được sẽ tích lũy trong cơ thể, đặc biệt ở xương và động mạch. Ghép thận không thể điều trị được căn nguyên thiếu hụt enzyme, tình trạng tăng sản xuất oxalate vẫn tồn tại và dẫn đến lắng đọng tái phát calci oxalate ở trên 90% thận ghép và thậm chí dẫn đến thải ghép[50], trừ khi enzyme này được thay thế bằng cách ghép gan đồng thời[51]. Lượng oxalate lắng đọng trong cơ thể rất cao ở những bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối và oxalate được bài tiết rất nhiều qua nước tiểu ngay sau khi

thận ghép có chức năng. Nồng độ oxalate máu và niệu có thể vẫn duy trì ở mức cao một khoảng thời gian sau ghép, thậm chí ở những bệnh nhân được ghép đồng thời cả thận và gan. Nồng độ oxalate niệu cao làm tăng lắng đọng những tinh thể calci oxalate, trước tiên ở ống lượn xa, dẫn đến rối loạn chức năng thận ghép. Tiếp theo, lắng đọng xảy ra ở vùng nhu mô thận ghép, dẫn đến suy chức năng thận ghép. Nguy cơ suy thận còn tăng lên rõ rệt nếu ngay từ đầu thận ghép đã không có chức năng. Các phác đồ điều trị được xây dựng nhằm giảm thiểu những biến chứng của tình trạng tái phát, bao gồm pha loãng nước tiểu giai đoạn sớm sau ghép bằng cách tăng cường truyền dịch, lọc máu sớm và tích cực ở những bệnh nhân chức năng thận ghép xuất hiện muộn.

Mặc dù việc ghép thận đơn độc không được khuyến cáo ở bệnh nhân tăng oxalate niệu nguyên phát, nhưng đôi khi vẫn được áp dụng ở những nước đang phát triển, nơi mà ghép gan chưa khả thi. Tình trạng tái phát luôn xảy ra với những bệnh nhân tăng oxalate niệu nguyên phát chỉ được ghép thận, đây cũng là nguyên nhân dẫn đến thải ghép. Những bệnh nhân có đột biến Gly170Arg nhạy cảm với pyridoxine, vì vậy họ nên được dùng liều cao pyridoxine nếu chỉ được ghép thận[52].

Bệnh này đôi khi được chẩn đoán lần đầu tiên sau ghép thận, khi tình trạng lắng đọng oxalate trên mô bệnh học thận ở bệnh nhân có rối loạn chức năng thận ghép được quan sát thấy. Những bệnh nhân đó nên được chuyển đến những trung tâm ghép gan ngay khi có thể. Ở giai đoạn ngay sau ghép, có thể lọc máu hỗ trợ nhằm kiểm soát nồng độ oxalate máu cho đến khi gan ghép hoàn toàn có chức năng[53].

Những phương pháp điều trị đặc hiệu (làm tăng thải trừ và giảm sản xuất oxalate) giúp giảm thiểu tình trạng tái phát nên được dùng cho tất cả bệnh nhân trong những năm đầu hoặc những tháng đầu sau ghép thận hoặc sau ghép đồng thời thận và gan[54]. Những phương pháp này bao gồm duy trì lượng nước tiểu trên 3 – 3,5 l/ngày, sử dụng citrate kiềm, phosphate trung tính và magie oxid. Chế độ ăn hạn chế oxalate nghiêm ngặt tỏ ra không có nhiều hiệu quả[55], tuy nhiên, cũng không nên sử dụng chế độ ăn giàu oxalate và vitamin C (một tiền chất của oxalate). Dùng pyridoxine liều thích hợp có thể làm giảm tình trạng tăng oxalate niệu ở một số bệnh nhân, đặc biệt là ở những người có đột biến Gly170Arg[52]. Một bệnh nhân sau ghép mà chưa sử dụng pyridoxine ở giai đoạn tiền lọc máu, được đánh giá là có đáp ứng với thuốc này, khi anh chị em họ (người bị bệnh thận nhẹ hơn) sử dụng pyridoxine với liều 10mg/kg/ngày[56] mà

oxalate niệu giảm hơn 30%. Kiểm hóa nước tiểu bằng citrate làm giảm nguy cơ quá bão hòa calci oxalate trong nước tiểu bằng cách tạo thành một phức hợp hòa tan với calci, từ đó hạn chế việc gắn và hình thành kết tủa với các chất khác như oxalate[57]. Liều lượng của natri hoặc kali citrate là 0,1 – 0,15 g/kg. Có thể kiểm chứng việc sử dụng tối ưu các biện pháp cũng như sự tuân thủ của bệnh nhân có thể được kiểm chứng bằng cách đo pH niệu citrate niệu. Có thể sử dụng orthophosphate (20 – 60 mg/ngày) kết hợp với pyridoxine nhằm hạn chế sự tạo thành tinh thể calci oxalate trong nước tiểu[58].

Bệnh Fabry

Bệnh Fabry là một bệnh hiếm gặp. Đây là bệnh di truyền trên nhiễm sắc thể giới tính X, đặc trưng bởi sự thiếu hụt men alpha-galactosidase A (alpha-Gal-A), dẫn đến tích tụ toàn thân và ngày càng nặng nề chất glycosphingolipids. Ghép thận là biện pháp điều trị được lựa chọn ở hầu hết các bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối do bệnh Fabry[59]. Mặc dù những bệnh có thể tái phát trên thận ghép (qua hình ảnh mô bệnh học), tuy nhiên hiện chưa rõ tỷ lệ bệnh nhân bị suy chức năng thận ghép do nguyên nhân tái phát. Ở một báo cáo gần đây của Trung tâm Điều phối tạng ghép Hoa Kỳ, trong số 197 bệnh nhân ghép thận bị suy thận do bệnh Fabry, tỷ lệ sống sót của thận ghép sau 5 năm là 74%, so với con số 64% trong số những bệnh nhân bị suy thận do nguyên nhân khác[60]. Hai dạng hoạt chất của alpha-Gal A người tái tổ hợp hiện đang được lưu hành: agalsidase alpha (Replagal, Transkaryotic Therapies, Cambridge, MA) và agalsidase (Fabrazyme, Genzyme, Cambridge, MA). Ở những người không ghép thận, điều trị bằng alpha-Gal-A người tái tổ hợp làm giảm tốc độ suy chức năng thận. Tuy nhiên, hiện chưa rõ việc điều trị có làm cải thiện thời gian sống của thận ghép hoặc giảm các biến chứng của bệnh Fabry hay không. Mặc dù các thuốc điều trị tỏ ra an toàn cho bệnh nhân ghép thận[61,62]; tuy nhiên chúng rất đắt đỏ và hiện cũng chưa có kết luận liệu rằng giá trị chúng mang lại có tương xứng với giá thành hay không.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ et al.** Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. *N Engl J Med* 2002; 347: 103–109.
2. **Hariharan S, Peddi VR, Savin VJ et al.** Recurrent and de novo renal diseases after renal transplantation: A report from the renal allograft disease registry. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 928–931.

3. **Ivanyi B.** A primer on recurrent and de novo glomerulonephritis in renal allografts. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4: 446–457.
4. **Hariharan S, Peddi VR, Savin VJ et al.** Recurrent and de novo renal diseases after renal transplantation: A report from the renal allograft disease registry. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 928–931.
5. **Vincenti F, Ghiggeri GM.** Newinsights into the pathogenesis and the therapy of recurrent focal glomerulosclerosis. *Am J Transplant* 2005; 5: 1179–1185.
6. **Seikaly MG.** Recurrence of primary disease in children after renal transplantation: An evidence-based update. *Pediatr Transplant* 2004; 8: 113–119.
7. **Newstead CG.** Recurrent disease in renal transplants. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(Suppl 6): vi68–74.
8. **Myslak M, Amer H, Morales P et al.** Interpreting post-transplant proteinuria in patients with proteinuria pre-transplant. *Am J Transplant* 2006; 6: 1660–1665.
9. **Davenport RD.** Apheresis treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation: Re-analysis of published case-reports and case-series. *J Clin Apher* 2001; 16: 175–178.
10. **Matalon A, Markowitz GS, Joseph RE et al.** Plasmapheresis treatment of recurrent FSGS in adult renal transplant recipients. *Clin Nephrol* 2001; 56: 271–278.
11. **Ghiggeri GM, Carraro M, Vincenti F.** Recurrent focal glomerulosclerosis in the era of genetics of podocyte proteins: Theory and therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1036–1040.
12. **Gohh RY, Yango AF, Morrissey PE et al.** Preemptive plasmapheresis and recurrence of FSGS in high-risk renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005; 5: 2907–2912.
13. **Cochat P, Schell M, Ranchin B et al.** Management of recurrent nephrotic syndrome after kidney transplantation in children. *Clin Nephrol* 1996; 46: 17–20.
14. **Mowry J, Marik J, Cohen A et al.** Treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis with high-dose cyclosporine A and plasmapheresis. *Transplant Proc* 1993; 25: 1345–1346.
15. **Choy BY, Chan TM, Lai KN.** Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6: 2535–2542.
16. **Moriyama T, Nitta K, Suzuki K et al.** Latent IgA deposition from donor kidney is the major risk factor for recurrent IgA nephropathy in renal transplantation. *Clin Transplant* 2005; 19 (Suppl 14): 41–48.
17. **Ohmacht C, Kliem V, Burg M et al.** Recurrent immunoglobulin A nephropathy after renal transplantation: A significant contributor to graft loss. *Transplantation* 1997; 64: 1493–1496.
18. **Oka K, Imai E, Moriyama T et al.** A clinicopathological study of IgA nephropathy in renal transplant recipients: Beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 689–695.

BỆNH NHIỄM SAU GHÉP THẬN

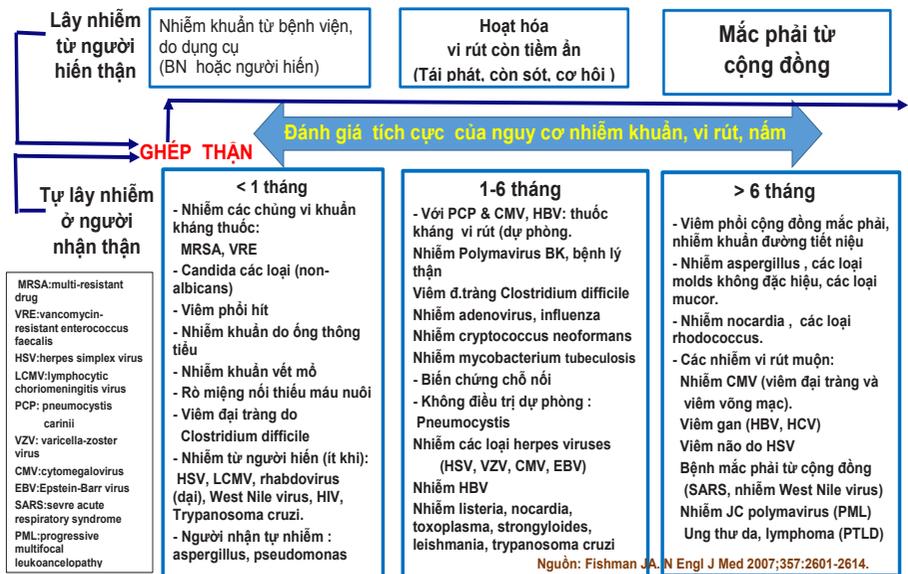
Nhiễm khuẩn và thuốc ức chế miễn dịch được sử dụng trong việc ghép tạng

Các tác nhân ức chế miễn dịch có 3 ảnh hưởng chính sau:

- Điều trị dự phòng nguy cơ thải ghép.
- Tình trạng suy giảm miễn dịch dẫn đến nguy cơ lây nhiễm và ung thư.
- Có độc tính trực tiếp hoặc gián tiếp đối với mô của người ghép thận.

Khung thời gian liên quan đến bệnh nhiễm sau ghép

Một trong những hậu quả quan trọng nhất của một giai đoạn từ chối nội tạng hoặc tăng áp lực miễn dịch (từ điều chỉnh chế độ) là khung thời gian tổng thể có xu hướng được đặt lại vào giai đoạn ban đầu dễ bị tổn thương so với bản thân ghép. Trong 6 tháng sau ghép gan, 3 giai đoạn cung cấp cách tiếp cận cấu trúc để quản lý bệnh truyền nhiễm (xem hình ảnh dưới đây).



Sơ đồ 1. Thời điểm của bệnh nhiễm sau ghép tạng (Theo Fishman J. NEJM. 2007;357(25):2601-14).

Trong vòng 30 ngày đầu sau khi ghép, bệnh nhân có nguy cơ cao nhất về các bệnh nhiễm trùng liên quan đến chăm sóc sức khỏe, thường do các sinh vật kháng kháng sinh và thường có nhiều vi khuẩn trong nguyên nhân.

Các nhiễm trùng này, như trường hợp nhiễm trùng do chăm sóc sức khỏe nói chung, thường liên quan đến các phương pháp điều trị hoặc liên quan đến thiết bị, thí dụ như các bệnh nhiễm trùng do catheter (đường niệu, nhiễm trùng đường máu), viêm phổi liên quan đến thở máy, ho khan, có liên quan với rò rỉ hậu môn và thiếu máu cục bộ. Thật không may, nhiễm trùng cũng có thể do việc thay đổi hệ thực vật vi khuẩn nội sinh ở người nhận hoặc tình trạng thuộc địa đang tồn tại hoặc mới (thường liên quan đến môi trường chăm sóc sức khỏe, bao gồm cả tay của nhân viên chăm sóc sức khỏe), chẳng hạn như *Clostridium difficile* và các chất độc do spore gây ra.

Các “siêu nhiễm” thậm chí còn có thể phát triển và những tiên đoán này có thể mang lại một dự báo xấu. Các sinh vật đặc biệt trong phạm vi các loại mầm bệnh (tức là các virus cơ hội, vi khuẩn, nấm, ký sinh trùng bắt nguồn từ người hiến, người nhận hoặc cả hai) có thể gây nhiễm trùng trong tháng đầu tiên này. Nhìn chung, các loại nhiễm trùng trong giai đoạn này chia sẻ các mẫu với những loại thường xảy ra sau các hoạt động tương tự.

Giai đoạn thứ hai (khoảng 1-6 tháng sau khi ghép gan) được đặc trưng bởi sự hiện diện hoặc vắng mặt của những mầm bệnh được lựa chọn bởi việc có hay không các kháng sinh dự phòng đang dùng đối với *P. jiroveci* hoặc các virus như CMV hay viêm gan B. Các tác nhân kháng khuẩn dự phòng được sử dụng cho những sinh vật này cũng có hiệu quả chống lại các mầm bệnh cơ hội khác, như vi khuẩn thông thường, *Listeria*, *Nocardia*, *Strongyloides* và herpesviruses như: virus herpes simplex, virus varicella-zoster và EBV. Quan trọng là, nhiễm CMV đồng thời trong 5 tháng này có thể có tác dụng ức chế miễn dịch độc lập, đưa những bệnh nhân ghép có nguy cơ mắc bệnh cơ hội cơ hội và đóng góp gần 2/3 giai đoạn sốt trong giai đoạn này.

Khung đánh giá nguy cơ lây nhiễm sau ghép

Công thức “CREDIT”

Luôn ghi nhớ về quan điểm bệnh nhân trong trạng thái ức chế miễn dịch, bác sĩ lâm sàng nên tiếp cận các bệnh nhiễm liên quan đến ghép tạng bằng cách sử dụng khung đánh giá nguy cơ lây nhiễm dựa trên sự tiếp xúc với các sinh vật có thể có được thông qua sáu con đường sau:

1. Mầm bệnh mắc phải từ cộng đồng.
2. Kích hoạt lại các mầm bệnh bị nhiễm trước đó (từ người hiến tạng hoặc người nhận).
3. Các hiện tượng dịch tễ cụ thể, bao gồm sở thích, thực phẩm và nước, công việc, các hoạt động giải trí, vật nuôi, lây nhiễm từ động vật nuôi, hoặc hoạt động tình dục.
4. Lây nhiễm đặc hiệu với tạng của người hiến.
5. Lây nhiễm do nhân viên y tế hoặc liên quan đến việc chăm sóc sức khỏe.
6. Các mầm bệnh đặc hiệu liên quan đến du lịch, bao gồm một loạt các bệnh nhiệt đới.

Khung đánh giá nguy cơ này hy vọng sẽ cho phép bác sĩ lâm sàng kết hợp thể loại vi sinh vật (vi khuẩn, virus, nấm, ký sinh trùng) với mỗi trong 6 nguồn tiềm ẩn tiếp xúc và nhiễm trùng.

Khung đánh giá rủi ro bệnh nhiễm ở người nhận ghép tạng được thảo luận dưới đây, với công thức “CREDIT” được sử dụng như một công cụ ghi nhớ, như sau:

C – Bệnh lây nhiễm từ cộng đồng (Community acquired)

R – Bệnh do hiện tượng kích hoạt lại (Reactivation).

E – Phơi nhiễm dịch tễ (Epidemiologic exposure).

D – Bệnh lây nhiễm từ người hiến thận (Donor derived).

I – Bệnh lây nhiễm do thầy thuốc, môi trường y khoa (Iatrogenic).

T – Bệnh lây nhiễm liên quan đến du lịch.

C – Bệnh lây nhiễm từ cộng đồng (Community acquired)

Bệnh nhiễm do cộng đồng gây ra là phổ biến và bao gồm: cảm lạnh,

nhiễm virus đường hô hấp và nhiễm khuẩn đường hô hấp và nhiễm trùng đường tiêu hóa. Với sự phức tạp ngày càng tăng của các mô hình dịch tễ ảnh hưởng đến cộng đồng, các mầm bệnh như *Staphylococcus aureus* kháng methicillin (MRSA) và *Streptococcus pneumoniae* kháng thuốc cũng có thể rơi vào nhóm tổng quát này.

Các vi sinh vật không điển hình như *Mycoplasma*, *Legionella* và *Chlamydia*, cũng như các bệnh có thể phòng ngừa bằng vắc xin phổ biến, cũng có thể gây bệnh ở người ghép tạng. Các mầm bệnh virus cụ thể bao gồm:

- Virus cúm
- Virus cúm lậu
- Vi khuẩn hợp bào tử hô hấp
- Adenovirus
- Human metapneumovirus
- Rhinoviruses
- Coronaviruses

R - Bệnh do hiện tượng kích hoạt lại (Reactivation)

Bệnh liên quan đến kích hoạt lại các mầm bệnh từ người hiến thận.

Các vi sinh vật, dưới điều kiện suy giảm miễn dịch, có thể được kích hoạt lại, dẫn đến bệnh nhiễm với triệu chứng lâm sàng và thậm chí còn tác động làm ức chế miễn dịch nội sinh (thí dụ như CMV), các mầm bệnh như:

- *Mycobacteria* lao phổi
- *Mycobacteria* không điển hình
- Ký sinh trùng (*Strongyloides stercoralis*, *Trypanosoma cruzii*, các loài *Leishmania*)
- Herpesviridae (CMV, EBV, virus herpes simplex, virus varicella-zoster)
- Các virus khác (HIV, viêm gan B, viêm gan C, papillomavirus, BK virus)
- Nấm đặc hữu (endemic fungi): *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis*.

E - Phơi nhiễm dịch tễ (Epidemiologic exposure)

Nhận thấy rằng đánh giá chính xác và kịp thời nguy cơ lây nhiễm của BN ghép liên quan trực tiếp đến sự tham gia của mình vào các hoạt động cụ thể có thể có ý nghĩa dịch tễ học to lớn trong việc đánh giá BN ghép bị sốt. Trên thực tế, việc đánh giá như vậy là có ý nghĩa quan trọng trên cơ sở dự phòng, vì việc xác định chủ động về sự tiếp xúc dịch tễ làm tăng nguy cơ của BN ghép có thể là một cách hiệu quả để giảm thiểu tình trạng lây nhiễm ở nơi đầu tiên. Điều này đặc biệt quan trọng trong bối cảnh ức chế miễn dịch, vì bệnh nhiễm trùng và bệnh cuối cùng có thể phụ thuộc vào tương tác năng động giữa các phơi nhiễm cụ thể và các khiếm khuyết miễn dịch cụ thể (ví dụ, giải phẫu, miễn dịch tế bào, hài hòa, bổ thể).

Dựa trên cách tiếp cận tiêu chuẩn trong việc đánh giá sốt không rõ nguồn gốc hoặc bệnh sốt ở bất kỳ người bị suy giảm miễn dịch nào, các bác sĩ lâm sàng được khuyến khích khám phá đầy đủ các lĩnh vực sau đây cho các đầu mối về dịch tễ:

- Nơi sinh (ví dụ sinh ra ở nước ngoài)
- Chỗ ở trước/gần đây (thí dụ, vô gia cư)
- Tình trạng việc làm và điều kiện làm việc
- Các thói quen giải trí (thí dụ: rượu, thuốc lá, thuốc “giải trí” khác (kể cả tiêm ma túy).
- Sở thích (thí dụ như thể thao dưới nước, làm vườn, ngắm chim)
- Lịch sử truyền tải
- Lịch sử giam giữ
- Bệnh sử tình dục (thí dụ, hiện tại/trước đây đối tác, phòng ngừa các biện pháp phòng ngừa, lịch sử của bệnh lây lan qua đường tình dục trước đó)
- Tiếp xúc tiềm ẩn với các động vật chân vệt (thí dụ, khám phá hang động, leo núi)
- Vật nuôi (thí dụ như chó và mèo[gần đây/cẩn từ xa], mèo con [bệnh catscratch], bò sát [nhiễm khuẩn ruột], chim [thí dụ, psittacine phơi nhiễm], động vật kỳ lạ, bao gồm cả nguồn thu nhận)
- Thuốc hiện dùng (thí dụ như thuốc giảm đau, chất ức chế bơm protein có nguy cơ giảm tiết acid dạ dày (achlorhydria)

- Thức ăn hoặc nước dùng (tiềm năng tiềm năng sinh vật truyền qua thực phẩm/chất độc)
- Bệnh phối hợp làm tăng nguy cơ lây nhiễm (thí dụ như đái tháo đường, bệnh phổi mạn tính)

D - Bệnh lây nhiễm từ người hiến thận (Donor derived).

Nhiễm trùng có nguồn gốc từ người hiến thận có ý nghĩa đặc biệt, chứng minh bằng một số báo cáo về các bệnh truyền nhiễm truyền qua các cơ quan ghép. Chúng bao gồm virus (virut viêm gan B và C, virus herpes, virut lymphotropic của tế bào T (HTLV) 1 và 2, virus West Nile, bệnh dại, LCMV, BK/JC, HPV, parvovirus B19, HIV), mycobacteria [bệnh sốt rét, Babesia, Toxoplasma gondii, Trypanosoma cruzi (bệnh Chagas), S stercoralis] và một số vi khuẩn nấm. Các vi khuẩn kháng thuốc có nguồn gốc từ các nhà cung cấp cũng có thể lây truyền, bao gồm các enterococci kháng vancomycin, MRSA và các loài Candida kháng fluconazol.

I - Bệnh lây nhiễm do thầy thuốc, môi trường y khoa (Iatrogenic).

Nhân viên y tế cần nỗ lực tăng cường an toàn cho bệnh nhân, giảm thiểu nguy cơ lây nhiễm do thiếu hiểu biết và biện pháp chống lây nhiễm từ nhân viên y tế và môi trường bệnh viện.

Tăng cường sự cảnh giác, giảm thiểu sai sót và tăng cường tuân thủ vệ sinh bàn tay của nhân viên chăm sóc: trang phục theo quy định (có khẩu trang), rửa tay, sát khuẩn bàn tay, mang bao tay (bao tay sạch hoặc vô khuẩn tùy trường hợp) trong mọi tiếp xúc với bệnh nhân và bệnh phẩm), để chống lây nhiễm trực tiếp và lây nhiễm chéo.

Cần có các quy trình theo dõi bệnh nhiễm, đặc biệt trong tháng đầu tiên sau khi ghép, đồng thời cần tiến hành trong suốt thời gian tiếp xúc với BV sau ghép.

T- Bệnh lây nhiễm liên quan đến du lịch (Travel related).

Đi lại của BN là yếu tố nguy cơ quan trọng trong đánh giá rủi ro lây nhiễm. Bệnh nhiễm có thể là mới mắc hay tái nhiễm. Một số mầm bệnh quan trọng phơi nhiễm có thể là:

- Escherichia coli (thí dụ độc tố đường ruột của E coli)
- Mycobacterium leprae (bệnh phong)

- Human T-Cell Leukemia Virus type 1 và type 2 2 (HTLV 1 và 2)
- *Penicillium marneffeii*
- *Plasmodium* sp
- *Filaria* sp
- *Echinococcus* sp
- *Schistosoma* sp
- *Clonorchis* sp
- *Trypanosoma brucei*
- *Taenia solium*
- *Entamoeba histolytica*.

3. Danh mục các vi sinh vật quan trọng (thông thường và không thông thường) có thể bị lây nhiễm thấy ở người nhận thận (Nguồn: Hội Vi sinh học Hoa Kỳ, ASM) về “Lây Nhiễm trên người ghép tạng đặc”.

Vi khuẩn

Các vi khuẩn gram âm: các loài *Acinetobacter*, *Burkholderia*, *Enterobacteriaceae* (*E coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter species*, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Salmonella* và các mầm bệnh tiềm ẩn khác trong thực phẩm (*Campylobacter*, *Plesiomonas*, *Shigella species*, *Vibrio*, *Yersinia*), *H. pylori* và các loài *Bacteroides*.

Các vi khuẩn gram dương: gồm *S. aureus* (bao gồm MRSA), *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococci*, *Spneumoniae*, *Streptococcus* nhóm B, *Streptococcus milleri*, *Streptococcus suis*, *Rhodococcus equi*, *Corynebacterium urealyticum*, Loài *Lactobacillus*, các loài *Rothia* (thí dụ *Rothia dentocariosa*), *C. difficile*, *M. tuberculosis*, *Mycobacterium bovis* và các chủng vi khuẩn không điển hình.

Các mầm bệnh hô hấp khác: *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma*, *Legionella* và *Bordetella*.

Các vi khuẩn khác: 09870 các loài *Listeria*, các loài *Nocardia*, *Borrelia*, *Neisseria meningitidis*, các loài *Treponema pallidum* (giang mai), các loài *Rickettsia*, *Anaplasma phagocytophilum*, *Bartonella*, *Coxiella burnetii*, các loài *Ehrlichia*, *Francisella tularensis* và *Leptospira*.

Virus

Họ Herpesviridae: CMV, EBV, HHV-6, HHV-7, HHV-8 và virus varicella-zoster.

Các virus gây bệnh từ động vật (Zoonotic): bao gồm virus Nipah, bệnh dại, arenavirus, LCMV, virus West Nile và các arbovirus khác và virus parapox.

Các virus viêm gan, virus viêm ruột: virus viêm gan C (HCV), viêm gan A (HAV), viêm gan B (HBV), viêm gan E (HEV), rotavirus và norovirus.

Các virus hô hấp: adenovirus, bocavirus, coronaviruses (hội chứng hô hấp cấp tính nghiêm trọng), cúm, H5N1, metapneumovirus, virus syncytial hô hấp, parainfluenza, enteroviruses, HIV, HTLV 1 và 2 và parvovirus B19.

Các loại virus khác (có thể tiêm chủng được): sởi, quai bị, rubella, bệnh bại liệt và siêu vi khuẩn viêm não Nhật B.

Nấm

Nấm cơ hội và hệ thống bao gồm Candida: các loài Candida và Cryptococcus.

Các loài nấm đặc hữu về mặt địa lý: coccidioidomycosis, histoplasmosis, blastomycosis và paracoccidioidomycosis.

Các loại nấm xâm hại: loài Aspergillus, các loài Fusarium, Scedosporium, zygomycosis, các loài Mucor, entomophthoromycosis (thí dụ Basidiobolus), P jiroveci (trước đây là carinii), penicilliosis (P marneffei), nấm bào mòn (nấm dematiaceous), Sporothrix schenckii, Malassezia, Trichosporon.

Ký sinh trùng

Protozoa: loài Toxoplasma, trypanosomiasis (T cruzi[bệnh Chagas], T brucei[bệnh ngủ][chủ yếu ở người nhận tim và phổi]), Acanthamoeba, nhiễm Cryptosporidium, loài Giardia, loài Microsporidia và Isospora.

Các mô và protozoa máu: leishmaniasis (nội tạng), các loài Plasmodia (sốt rét) và các loài Babesia.

Giun sán: *Strongyloides stercoralis*, *Clonorchis sinensis*, *Echinococcus*, *T solium*, amebiasis và *Schistosoma*.

Các mầm bệnh lây nhiễm thường gặp ở người sau ghép thận

Nhiễm khuẩn cơ hội

Vi khuẩn kháng thuốc MRSA, enterococci kháng vancomycin và Clostridium difficile, cùng với các vi khuẩn gram âm âm: đóng vai trò quan trọng, đặc biệt là trong giai đoạn hậu phẫu (<30 ngày sau ghép).

Pseudomonas aeruginosa: có nguy cơ nhiễm trùng huyết cao, với tỷ lệ tử vong cao.

Clostridium difficile (CDAD): liên quan đến tiêu chảy, việc dùng steroid làm nguy cơ tái phát cao hơn, bệnh viêm đại tràng do *Clostridium difficile* phức tạp (CCDC) có liên quan đến mất ghép, tổng thể cắt bỏ tử cung, hoặc tử vong, tần suất đỉnh của CDAD là giữa 6 và 10 ngày sau khi ghép. Các yếu tố nguy cơ độc lập cho CDAD: tuổi trên 55, có dùng ATG, ghép thận kết hợp ghép tạng khác (gan, tim, tụy). Xét nghiệm dự báo: hồng cầu > 25.000/ μ L, các bằng chứng về viêm tụy trên chụp cắt lớp vi tính.

Legionella: vẫn là một thách thức lớn sau ghép. Nguyên nhân có thể do việc khử trùng bằng nước hoặc hít phải bình xịt có chứa *Legionella* có thể dẫn đến sự bùng phát ở các trung tâm ghép tương tự như các cơ sở y tế khác. Giai đoạn từ 2 đến 6 tháng sau ghép là thời điểm quan trọng. Ngoài ra, nhiễm *Legionella* do cộng đồng có thể xảy ra bất cứ lúc nào.

Listeria monocytogenes: gây ra bệnh nhiễm trùng huyết, viêm màng não và nhiễm khuẩn huyết sau ghép, thường là vài tháng sau khi phẫu thuật; viêm nội tâm mạc, viêm nội nhãn (endophthalmitis), áp xe não và nhiễm khuẩn các tạng ghép (thí dụ như gan, tim).

Nhiễm khuẩn Nocardia: là những loại vi khuẩn hiếu khí, lây qua đường hô hấp, hít vào, gây viêm phổi, viêm não, xương hoặc da. Tương đối hiếm gặp. Liên quan đến dùng steroid liều cao, bệnh CMV và sử dụng chất ức chế calcineurin.

Mycobacterium tuberculosis (BK, AFB): Hầu hết tái hoạt động của bệnh lao ở người nhận. Chỉ có khoảng 4% số ca nhiễm lao ở người nhận là do người hiến tạng. tỷ lệ tử vong là 9,5% Đặc điểm:

- Biểu hiện nhiều qua các dạng lâm sàng không điển hình như lao ngoài phổi và bệnh lao tiềm ẩn hoặc lan tỏa ở người nhận
- Điều trị khó khăn vì: độc tính thuốc kháng lao và tương tác thuốc giữa liệu pháp lao và các thuốc ức chế miễn dịch. Lao phổi kháng thuốc đặc biệt quan trọng đối với người ghép thận vì phải điều trị trong tình trạng giảm miễn dịch.

Helicobacter pylori và bệnh tiêu hóa: liên hệ với bệnh loét dạ dày, viêm dạ dày mạn tính, ung thư biểu mô dạ dày, lymphoma mô bạch huyết đã được nghiên cứu nhiều. Tỷ lệ *H. pylori* dường như tương tự giữa các bệnh nhân sau ghép và người không ghép thận nhưng có xu hướng giảm sau ghép, có thể do ý nghĩa của gói điều trị kháng sinh sau ghép. Tuy nhiên, do liệu pháp ức chế miễn dịch hiện tại (ví dụ, chất ức chế calcineurin, mycophenolate mofetil, steroid), độc tính của *H. pylori* gia tăng, nên cần theo dõi sau ghép để can thiệp dự phòng sớm.

Các AFB khác (AFB modified) tức là các loài Cryptosporidium và Isospora: đã được xác định là nguyên nhân của tiêu chảy nặng ở những người bị suy giảm miễn dịch, nhưng chúng cũng có thể gây tiêu chảy ở người miễn dịch bình thường. Oocysts trong các mẫu bệnh phẩm lâm sàng có thể khó xác định bằng phương pháp nhuộm đặc biệt. Các thể giống Cyanobacterium (various cyanobacterium-like bodies, CLBS) cũng đã được báo cáo là có tính kháng axit-côn. Kỹ thuật kháng acid-côn cải biên (một phần AFB) được khuyến cáo để xác định những vi sinh vật này.

Virus lây nhiễm cơ hội sau ghép thận

Nhiều loại virus liên quan bệnh. Bao gồm: *CMV, EBV* (và *PTLD*) và *virus BK*, viêm gan E (trước đây được xem là không đáng kể), arenaviruses. Các mầm bệnh mới xuất hiện như có liên quan đến tử vong.

CMV: là mầm bệnh virut quan trọng nhất ở người sau ghép thận. Hơn một nửa số người nhận phát triển nhiễm *CMV* trong vòng 3 tháng đầu sau ghép. Tuy nhiên, giống như các mầm bệnh khác, *CMV* cũng có thể gây ra bệnh ở giai đoạn sau. Tần suất chung của huyết thanh dương tính của *CMV* là 80 -90%, hầu hết các trường hợp sơ nhiễm *CMV* ban đầu xảy ra ở trẻ em hoặc thanh thiếu niên. Cộng đồng người ghép thận Việt Nam có tỷ lệ huyết thanh dương tính là 93,7% (n = 757). Các vị trí nhiễm tiềm ẩn: hệ thống mô quanh màng phổi, các tế bào lympho ngoại biên và bạch cầu đơn nhân, dẫn đến việc kích hoạt lại điều kiện của liệu

pháp UCMD. Bệnh nhân điều trị bằng sirolimus có tỷ lệ nhiễm CMV thấp hơn, những bệnh nhân này thường được điều trị dẫn nhập với các loại thuốc triệt lympho bào T.

Nhiễm tự nhiên sau ghép từ những người nhận trước đó có xét nghiệm huyết thanh CMV âm tính.

Nhiễm CMV có thể do nhiễm di căn từ các sản phẩm máu.

Lâm sàng: thường yên lặng, hoặc chỉ biểu hiện qua cơn sốt lạnh run nhẹ không đặc hiệu nhưng khi bùng phát thành bệnh CMV xâm hại đến sinh mạng và làm tổn thương chức năng thận hoặc gây thải ghép.

CMV thường không xuất hiện với viêm võng mạc ở BN sau ghép, không giống như ở những người có HIV/AIDS.

CMV, trong điều kiện giảm miễn dịch trên BN sau ghép, có thể giúp gây bệnh nhiễm thứ phát với vi khuẩn và nấm.

Cần có quy trình theo dõi và điều trị phòng ngừa, phát hiện sớm bệnh CMV (điều trị đón đầu, điều trị bệnh khi đã có triệu chứng).

Nhanh chóng và hiệu quả quản lý việc loại bỏ mạn tính liên quan đến nhiễm CMV cần được ưu tiên.

Thải ghép mạn tính có liên quan để tác động CMV, có thể dẫn đến các hội chứng khác nhau, bao gồm hội chứng ống mật, biến chứng viêm tắc phế quản, xơ vữa động mạch vành và bệnh lý thận ở người nhận ghép gan, phổi, tim và thận.

CMV cũng có các tác động gián tiếp, ví dụ như sự khởi phát thứ phát của bệnh tiểu đường sau khi nhiễm CMV ở người nhận thận.

Cuối cùng, bội nhiễm siêu vi khuẩn cũng có thể dẫn đến hậu quả nghiêm trọng, ví dụ như truyền và kích hoạt lại CMV có nguồn gốc từ người hiến tặng ở người nhận huyết thanh dương tính.

Các khuyến cáo chẩn đoán và điều trị cụ thể về CMV có trong bài báo Cytomegalovirus của Medscape (nghiên cứu Kotton và cộng sự đã đưa ra những hướng dẫn đồng thuận quốc tế về việc quản lý nhiễm CMV ở người nhận thận. Tại Việt Nam, công trình nghiên cứu tại 6 trung tâm ghép thận trên 808 BN sau ghép.

Tuy nhiên, lưu ý rằng sự đề kháng đã được ghi nhận đối với valganciclovir (VGCV), do đột biến gen UL97 và UL54. Trong một

ngiên cứu, tỷ lệ và kết cục của virus CMV kháng virus Ganciclovir đã được điều tra ở 1.244 bệnh nhân. Liệu dùng của các nhà nghiên cứu đối với việc điều trị CMV dự phòng (VGCV 900 mg/ngày) có liên quan đến tỷ lệ đột biến gen kháng cao của CMV. Sau khi giảm điều trị ức chế miễn dịch của bệnh nhân, Foscarnet được dùng cho một số bệnh nhân, loại virus này nhanh chóng và an toàn; những người không được foscarnet tiếp tục điều trị VGCV và xóa sạch virus.

Nhiễm EBV: cũng rất phổ biến, với gần 95% dân số bị nhiễm bệnh (thường không triệu chứng) khi trưởng thành. Mặc dù hội chứng mononucleosis truyền nhiễm phổ biến, đã được lưu ý nhiều thập kỷ trước rằng EBV có thể được nuôi cấy từ các tế bào lymphoma Burkitt.

EBV có thể vẫn còn tiềm ẩn trong tế bào B và thường xuyên nhân lên trong mô thực quản. Mặc dù nhiều gen virus được biểu hiện trong vòng đời của nhiễm EBV, sự hiện diện của DNA EBV qua kháng nguyên hạt nhân EBV và protein màng tiềm ẩn EBV có thể được phát hiện trong các mô đặc trưng của Bệnh rối loạn tăng sinh lympho bào sau ghép (post-transplant lymphoproliferative disorders, PTLN).

PTLN

Trong các bài đánh giá của PTLN từ những năm 1990, thời gian trung bình cho biểu hiện của PTLN đã được công bố là khoảng 32 tháng sau khi ghép. PTLN có khuynh hướng phát triển nhanh hơn (<6 tháng) ở bệnh nhân dùng cyclosporine.

Tần số PTLN khác nhau tùy theo loại ghép nội tạng, từ khoảng 2% trong cấy ghép thận và gan đến 4,9 -13% trong cấy ghép tim (có thể do mức độ ức chế miễn dịch cần thiết nhiều hơn).

Một số biểu hiện lâm sàng của PTLN là: sốt không đặc hiệu, bệnh mononucleosis, xuất huyết tiêu hóa, nhiễm nấm xâm nhập và bệnh CNS. Khối u PTLN có khuynh hướng gây hưng phấn và mặc dù có phương pháp điều trị nhưng thường kết hợp với kết cục xấu.

BK virus: là một thách thức đặc biệt trong ghép thận, có họ virus Papovaviridae, virus BK được đặt tên theo tên của nó sau khi phát hiện ra trong nước tiểu người nhận ghép thận có họ bắt đầu bằng chữ BK. Nhiễm virus ban đầu thường không có triệu chứng và thận, nơi mà nó vẫn còn tiềm ẩn, được truyền sang người nhận qua thận ghép[66]

Khoảng 20 - 40% người nhận thận có thể bị nhiễm BK virus, với khoảng 12% với virus lưu hành. Các biểu hiện lâm sàng phần lớn có liên quan đến bệnh lý thận do polyomavirus. Hai yếu tố chính cần thiết là sự tồn tại của virut và các phác đồ ức chế miễn dịch tăng cường, thí dụ như tacrolimus, mycophenolate mofetil và prednisolone.

Mặc dù giảm ức chế miễn dịch được đảm bảo là một nỗ lực nhằm cải thiện đáp ứng miễn dịch chống lại nhiễm khuẩn BK, nhưng việc điều trị chống thái ghép cần cẩn thận ở những bệnh nhân nhiễm BKV hoạt tính, có thể dẫn đến việc thiếu đáp ứng lâm sàng, do đó làm cho nó khó phân biệt thái ghép và những biến đổi viêm virus gây ra trong các mô.

Chẩn đoán: phản ứng PCR tìm AND của BKV trong tình trạng rối loạn chức năng thận cấp, chẩn đoán chính xác dựa trên kết quả sinh thiết thận (ít nhất 2 mẫu sinh thiết với kim lõi đồng trục, lý tưởng lấy mẫu tủy thận, nơi virus có nhiều khả năng xảy ra); kết hợp các xét nghiệm hoá miễn dịch dương tính (sử dụng các kháng thể chống BKV) hoặc phản ứng chéo SV40. Điều trị bệnh thận do polyomavirus: dùng cidofovir, ở liều thấp, là tác nhân có hiệu quả, mặc dù có tác dụng độc thận.

Adenovirus: hoạt động như một copathogen, nó liên quan đến viêm bàng quang xuất huyết. Nó được chẩn đoán bằng sự trợ giúp của cấy tế bào hoặc phát hiện kháng nguyên/miễn dịch huỳnh quang.

Virus viêm gan E (HBE): nhiễm virus viêm gan E mạn, một virus có RNA tương tự như họ Caliciviridae (bao gồm norovirus), trên BN sau ghép. virus viêm gan E được truyền qua đường phân và đường miệng thai nhi vào tam cá nguyệt thứ ba thai kỳ, gây viêm gan tối cấp. Ở các nước công nghiệp hóa, virus viêm gan E có xu hướng có biểu hiện bệnh lây qua thú nuôi, bao gồm lợn, gia súc, cừu, vịt, dê và chuột bị nhiễm bệnh.

Người bệnh ghép gan, thận, thận và tụy tạng có thể bị viêm gan E mạn tính và HBE RNA dương tính có thể kéo dài trung bình 15 tháng sau giai đoạn cấp tính kết thúc. Các phát hiện mô học ở những bệnh nhân viêm gan virus C mạn tính bao gồm thâm nhiễm công lymphocytic với hoại tử từng phần.

Việc sử dụng các phác đồ ức chế miễn dịch mạnh bao gồm các chất ức chế mycophenolate mofetil và/hoặc mTOR dường như là các yếu tố nguy cơ cho sự phát triển và tiến triển nhiễm HBE mạn tính. Diễn

tiền sau đó có thể là hiện tượng đảo ngược kết quả huyết thanh sang âm tính. Trên thực tế, nhiễm HBE mạn tính ở người ghép thận được báo cáo sẽ nhanh chóng tiến triển thành xơ gan. Trường hợp này ghi nhận vì thiếu sự đảo ngược huyết thanh globulin miễn dịch viêm gan E, immunoglobulin M dương tính trước đó (và RNA HBE tăng cao trong giai đoạn viêm gan mạn tính), đã trở thành âm tính giả tìm kiếm, có thể là do tình trạng suy giảm miễn dịch của bệnh nhân. Ribavirin, đơn trị liệu có thể có hiệu quả, liệu trình kéo dài 3 tháng.

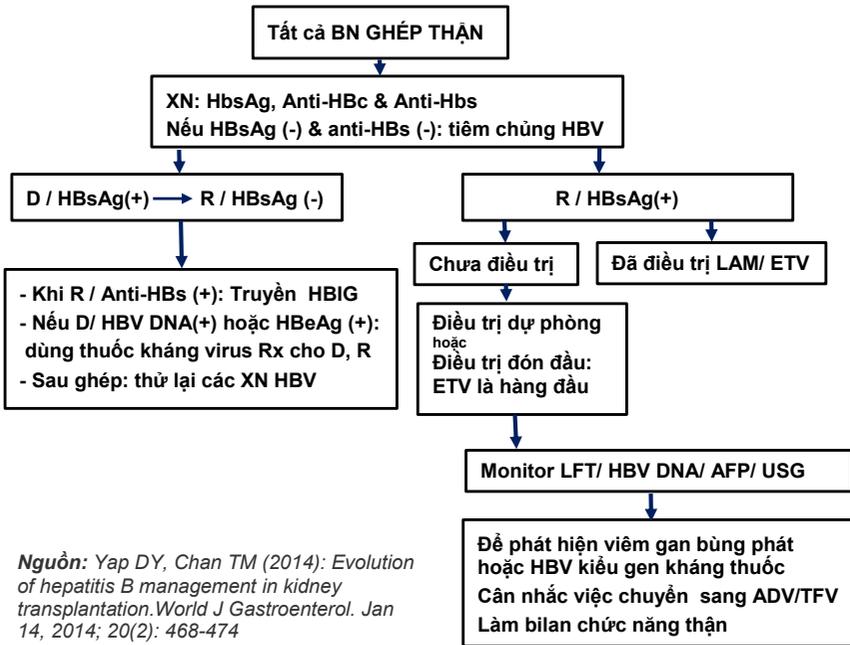
Virus lymphocytic choriomeningitis (LCMV): là một thành viên của gia đình Arenaviridae, gây viêm màng não lympho bào (LCM), như viêm màng não vô trùng, viêm não hoặc viêm màng não mạn tính, tác nhân gây bệnh của nó. LCMV có thể không có triệu chứng hoặc có thể liên quan đến bệnh nhẹ nhưng cũng có thể dẫn đến viêm màng não vô trùng hoặc viêm não. Tuy nhiên, hầu hết BN đều bình phục mà không có biến chứng.

Loại virus arenavirus mới: có liên quan đến một loạt các trường hợp tử vong, phát triển bệnh sốt nhanh tiến triển vài tuần sau ghép, tử vong trong vòng vài ngày; chẩn đoán bằng kỹ thuật phân tử mới “unbiased high-throughput sequencing” có độ đặc hiệu, sau đó được xác nhận bởi cấy tế bào và các xét nghiệm khác.

Các loại virus viêm gan (HBV, HCV):

Ảnh hưởng của kháng nguyên viêm gan B (HBsAg) và virút viêm gan siêu vi C (HCV, ARN) trên ghép thận vẫn còn nhiều tranh cãi. Một số nghiên cứu báo cáo tỷ lệ thái ghép, mất thận ghép và tỷ lệ tử vong cao hơn. Theo hướng dẫn điều trị bệnh viêm gan siêu vi B của Bộ Y tế Việt Nam (2014): “Những trường hợp nhiễm HBV (HBsAg dương tính hoặc anti-HBc dương tính) được ghép tạng, dùng thuốc ức chế miễn dịch, hóa trị liệu:

- Xét nghiệm HBV DNA để xác định tình trạng nhiễm HBV.
- Xem xét điều trị dự phòng viêm gan virus B mạn bùng phát bằng thuốc ETV, TDF. Thời gian điều trị trước, trong và tiếp tục ít nhất 12 tháng sau khi ngưng trị liệu thuốc ức chế miễn dịch, hóa trị liệu”[1].



Hình 1. Sơ đồ theo dõi và điều trị viêm gan siêu vi B ở người nhận ghép thận. ADV: Adefovir; AFP: Alpha-fetoprotein; ETV: Entecavir; HBV: Vi-rút viêm gan B; HBIG: globulin kháng HBV; HBsAg: kháng nguyên bề mặt viêm gan B; LAM: Lamivudine; LFT: Thử nghiệm chức năng gan; RRT: Liệu pháp thay thế thận; TFV: Tenofovir; USG: Siêu âm, D: người hiến thận, R: người nhận thận, (-): âm tính, (+): dương tính. *Nguồn: Yap DY, Chan TM (2014): Evolution of hepatitis B management in kidney transplantation. World J Gastroenterol. Jan 14, 2014; 20(2): 468-474.*

Nhiễm nấm

Nấm cơ hội: thường là các loài Candida, nấm mốc như aspergillus và cryptococci. Các bệnh nấm giới hạn về địa lý có thể gây bệnh nặng ở BN sau ghép gồm: coccidioidomycosis, blastomycosis và histoplasmosis.

Nhiễm nấm đặc hữu có thể biểu hiện như các hội chứng tiến triển nhanh tiên phát phát tán qua đường máu tới nhiều cơ quan khác nhau; ở người nhận, kết hợp với nấm, kích hoạt lại các mầm bệnh khác có thể xảy ra trong bối cảnh ghép tạng ức chế miễn dịch cũng có thể xảy ra.

Các mầm bệnh mới xuất hiện: Fusarium, Scedosporium và Trichosporon, có thể gây ra các hội chứng khác nhau tương tự như các

loài *Aspergillus*, cũng có khuynh hướng về mạch máu, gây ra một số bệnh. Nhiều bệnh nhân đã có sự di căn của các tế bào di căn vào thời điểm trình bày, có liên quan đến tỷ lệ tử vong cao - thường lên đến 50% mặc dù đã được tiêm tĩnh mạch.

Các loài Candida: là các mầm bệnh nấm phổ biến nhất, có liên quan đến một loạt các bài thuyết trình, bao gồm cả các dạng đau nhức mặc dù đau đớn như du dương, viêm niêm mạc và vô căn. Bệnh nặng có sự tham gia của cơ quan cũng có thể xảy ra, với các biểu hiện như candida lithium, viêm nội tâm mạc và hội chứng bộ phận sinh dục.

Nhiễm candida trong máu có thể do lây nhiễm từ dụng cụ y tế, nhất là các thiết bị và dụng cụ can thiệp xâm hại. Các quy trình phẫu thuật tiên tiến và điều chỉnh các phác đồ ức chế miễn dịch sau ghép, ít xâm hại hơn *Aspergillus* và *Candida*.

Cryptococcus: yếu tố nguy cơ: bệnh nhân lớn tuổi và sử dụng các chế độ UCMD có tacrolimus; cũng có thể, bệnh phổi hạn chế được ghi nhận với tần số cao hơn so với viêm màng não hoặc các dạng bệnh lan rộng hơn so với trước đây (có thể do giảm kháng thể OKT3 trong điều trị thải ghép tạng và sử dụng phác đồ ức chế miễn dịch có chứa chất ức chế calcineurin). Điều quan trọng là ở BN ghép, xét nghiệm kháng nguyên cryptococcus có thể cho kết quả dương tính giả vì phản ứng chéo của *Trichosporon beigeli*.

Pneumocystis pneumonia: nhiễm P.jirovi thường tiến triển đến viêm phổi gây tử vong ở BN ghép, đặc biệt ở người có suy giảm miễn dịch tế bào, như ở những người bị nhiễm HIV/AIDS. Những BN ghép trải qua phổi hoặc tim-phổi có nguy cơ cao, thường sốt và các triệu chứng phổi không bình thường trong vòng 2-6 tháng sau khi ghép. Biểu hiện lâm sàng thường kín đáo, X-quang và giải phẫu bệnh giúp chẩn đoán xác định.

Khuyến cáo cách tiếp cận với sau ghép thận bị sốt

Chiến lược tiếp cận người ghép thận bị sốt (kèm các biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng khác) gồm các bước như:

- Ứng dụng mô hình thời gian của bệnh lây nhiễm sau ghép
- Đánh giá tình trạng các tạng.

- Công nhận các bệnh kèm theo (điều này có thể đặc biệt hữu ích ở những người nhận bị sốt không đặc hiệu).
- Đánh giá lâm sàng toàn diện bằng cách sử dụng công thức “CREDIT”.
- Đánh giá, chú ý đặc biệt, đến bệnh sử và kiểm tra sức khỏe.
- Sau một đánh giá chẩn đoán ban đầu thích hợp.

Trước tiên, cần chú ý đến hội chứng (thí dụ: bệnh sốt, viêm phổi, đường tiết niệu, hội chứng hệ thần kinh trung ương, sau đó thu hẹp các chẩn đoán phân biệt, các vi sinh vật gây ra biểu hiện lâm sàng).

Thứ hai, bác sĩ lâm sàng nên lưu ý đến các bệnh nhiễm cụ thể có liên quan đến ghép thận hay loại ghép tạng cụ thể. Thí dụ, BN ghép thận có nguy cơ cao về nhiễm khuẩn hệ niệu-sinh dục, bao gồm viêm thận-thận (ống thông, ngược dòng). Nhiễm BK virus là mối quan tâm đặc biệt. Nhiễm khuẩn vết mổ, nhiễm khuẩn huyết, viêm phổi là các vấn đề thường gặp trong tháng đầu sau khi ghép. Sau đó, 6 tháng đầu, có thể là các hội chứng của mầm bệnh cơ hội, như CMV, các vi khuẩn, virus, nấm và ký sinh trùng.

Thứ ba, bệnh nhân sau ghép bị sốt với triệu chứng (thí dụ ho, đau bụng), bác sĩ lâm sàng nên xem xét các vi sinh vật trong danh mục phổ biến và không thường gặp. Bao gồm các vi khuẩn: Bartonella kết hợp với biểu hiện sẩn đỏ (bacillary angiomatosis); viêm nội tâm mạc; bệnh lao, nhiễm Nocardia ngấm ngấm (deep-seated *Nocardia* infection); virut herpes simplex, EBV, CMV và HHV-6; các biến chứng nấm như hội chứng Aspergillus; hoặc các bệnh nhiễm ký sinh trùng như leishmaniasis nội tạng. Các bệnh không nhiễm có thể kèm theo: thải ghép, PTLĐ, hoặc sốt ma túy cũng cần được xem xét. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng nguồn gốc của chứng sốt: không rõ ràng trong 25% trường hợp, cần tiếp tục tìm kiếm các đầu mối phụ.

Thứ tư, sử dụng công thức “CREDIT”: bác sĩ lâm sàng cần thu thập: đặc điểm bệnh sử quan trọng, bao gồm các mầm bệnh có nguồn gốc từ cộng đồng có hoặc không có đặc điểm theo mùa, khả năng kích hoạt của các mầm bệnh cụ thể hoặc của BN), các nguy cơ quan trọng về dịch tễ học, nhiễm trùng có nguồn gốc quan trọng, các biến chứng do nguyên nhân từ nhận viên y tế và di chuyển du lịch.

Cách tiếp cận chẩn đoán bệnh nhiễm ở bệnh nhân ghép thận có sốt

Bảng tóm tắt đánh giá chẩn đoán ban đầu, theo Fischer (2006).

Khuyến cáo về cách đánh giá ban đầu:

- Xét nghiệm nước tiểu và cấy nước tiểu.
- Chụp X-quang ngực.
- Cấy máu.
- CMV PCR
- Purified protein derivative (PPD) (kỹ thuật QuantiFERON dùng interferon gamma assays).
- Các xét nghiệm phát hiện kháng nguyên: adenovirus, influenza A, Respiratory syncytial virus (RSV) và rotavirus; dùng kỹ thuật PCR cũng được.

Khuyến cáo về cách đánh giá ban đầu đối với thâm nhiễm phổi (phế nang) như sau:

- PPD (kỹ thuật QuantiFERON dùng interferon gamma assays).
- Cấy máu.
- Nhuộm Gram đờm và cấy.
- Xét nghiệm nước tiểu tìm Legionella và kháng nguyên phế cầu (pneumococcal antigens).
- Xét nghiệm đờm tìm BK (AFB) và nuôi cấy tìm BK (định danh DNA, DNA Probe nếu có).
- Xét nghiệm nước tiểu tìm kháng nguyên Histoplasma ở các vùng lưu hành đặc biệt hoặc đã đi du lịch qua.
- Nội soi phế quản nếu sốt và thâm nhiễm còn tồn tại.

Khuyến cáo về cách đánh giá ban đầu đối với thâm nhiễm phổi (mô kẽ) như sau:

- Khâu xét nghiệm thâm nhiễm phổi (mẫu phế nang) cộng với CMV PCR
- Cococidioides huyết thanh học, nếu được bảo hành
- Phẫu thuật soi sinh thiết giáp xuyên nếu sốt và thâm nhiễm vẫn tồn tại

- Thuốc rửa chén bột (BAL) cho vi khuẩn, virus, nấm và vết bẩn AFB và các nền văn hoá; kháng thể huỳnh quang trực tiếp (DFA) và nuôi cấy Legionella; DFA cho P jiroveci; CMV PCR; tế bào học; sửa đổi AFB smear và văn hoá để xác định Nocardia

Khuyến cáo về cách đánh giá ban đầu đối với các triệu chứng của hệ thần kinh trung ương như sau:

- MRI não (với gadolinium)
- Chọc dò dịch não tủy (CSF): đếm tế bào và phân loại; glucose, protein; vi khuẩn, virus, nấm, tìm BK trực tiếp hoặc PCR và cấy, kháng nguyên cryptococcus, virus herpes simplex (kỹ thuật PCR) và xét nghiệm tế bào học.
- PCR và huyết thanh học đối với các mầm bệnh: CMV, EBV, WNV, xét nghiệm Arbovirus (IgM and IgG Antibodies & Nucleic Acid Amplification Tests).
- Sinh thiết tổn thương (khối u) và/hoặc leptomeninges, đặc biệt để xác định viêm màng não hạt (granulomatous meningitis).

Khuyến cáo về cách đánh giá ban đầu đối với bệnh tiêu chảy là như sau:

- Phân: đếm bạch cầu (WBC) và cấy (tìm Salmonella, Shigella, Campylobacter)
- Lấy ít nhất 2 mẫu phân riêng cho xét nghiệm C. difficile (kỹ thuật EIA)
- Ba mẫu phân riêng cho trứng hay ký sinh trùng
- Xét nghiệm máu: CMV PCR.
- Nếu xét nghiệm phân vô trùng và tiêu chảy vẫn tồn tại: nội soi (với sinh thiết niêm mạc); nhuộm hóa mô miễn dịch tìm CMV.

Khuyến cáo về cách đánh giá ban đầu đối với triệu chứng hạch to như sau:

- Xét nghiệm máu: EBV PCR, CMV PCR
- Huyết thanh chẩn đoán Bartonella (bệnh cat-scratch disease (CSD) thường Bartonella henselae gây ra.)
- Huyết thanh chẩn đoán Toxoplasma gondii.
- PPD (kỹ thuật QuantiFERON dùng gamma interferon)

- Sinh thiết hạch: giúp chẩn đoán phân biệt PTLD và nhiễm khuẩn ẩn như bệnh lao; mẫu mô sinh thiết được gửi để kiểm tra mô học để tìm các tế bào không điển hình, granulomata và cấy tìm các vi khuẩn hiếu khí, kỵ khí, AFB, nấm và các loài vi tương tự AFB (AFB modified).
- Chụp CT vùng cổ, ngực, bụng và xương chậu để xem mức độ ảnh hưởng của hạch.

Bệnh nhiễm sau ghép thận trên các đối tượng đặc biệt

Bệnh nhi sau ghép

Tuổi là yếu tố quyết định, đặc biệt là vì các nhóm tuổi trẻ hơn thường có nguy cơ mắc một số loại bệnh nhiễm tự nhiên và một loạt miễn dịch ban đầu có thể chưa hoàn thành vào thời điểm ghép thận.

Một nghiên cứu đoàn hệ trên bệnh nhi cho thấy các yếu tố nguy cơ đối với nhiễm khuẩn và nấm là: tuổi (nguy cơ cao nhất ở trẻ sơ sinh), chủng tộc (người da đen và người Mỹ gốc Tây Ban Nha), sử dụng cyclosporine như là tác nhân ức chế miễn dịch đầu tiên và tăng mức bilirubin. Các tác nhân vi rút phổ biến nhất gồm CMV, EBV, HHV-6, adenovirus parovovirus BN, gồm cả virus HHV-7,126, human metapneumovirus và polyomavirus.

Nhiễm virus có liên quan đến thải ghép thận, làm suy chức năng thận ghép, gây các bệnh lý mạch máu và làm tiên lượng xấu đi.

Sơ nhiễm virus varicella-zoster chính có thể lan truyền sang tạng ghép.

Các chủng vi khuẩn Mycobacter không phải lao (nontuberculous mycobacteria) được phân lập trong 8% mẫu dịch súc rửa phế quản ở một số nghiên cứu.

Theo khuyến cáo của Trung tâm Kiểm soát Bệnh và Phòng bệnh Hoa Kỳ (CDC): cần thực hiện tốt việc tiêm chủng các loại vắc-xin trước khi ghép thận ở trẻ em.

Hiệu giá vắc-xin có thể nhanh chóng giảm sau ghép, cần nghiên cứu thêm về cách duy trì hiệu giá miễn dịch. Vì phát ban ở trẻ em rất phổ biến trong quần thể nói chung, những bệnh nhân nhiễm sau ghép như vậy có thể có những biểu hiện tương tự. Còn các tổn thương da khác có thể là không điển hình và có thể lan tỏa do quá mẫn cảm với thuốc, hoặc do thải ghép.

Bệnh nhân nhiễm HIV

Nhu cầu ghép thận và gan ở người sống chung với HIV ngày càng gia tăng. Những tiến bộ đáng kể trong điều trị kháng retrovirus và xử trí các nhiễm trùng cơ hội, nhiễm HIV không còn là một chống chỉ định tuyệt đối trong ghép thận nói riêng, ghép tạng nói chung.

Dữ liệu từ một số nghiên cứu đoàn hệ nhiều trung tâm lớn cho thấy rằng ghép tạng ở những người nhiễm HIV được lựa chọn cẩn thận là an toàn.

Thách thức được xác định là ngăn ngừa thải ghép cấp, xử trí tương tác thuốc và điều trị viêm gan tái phát do các vi rút viêm gan[129]. Phương pháp điều trị chống thải ghép có thể thực hiện với điều kiện sau đó AIDS không nặng thêm.

Một số khuyến nghị ngăn ngừa bệnh nhiễm trùng sau ghép theo kinh nghiệm, trong đó có khuyến cáo điều trị dự phòng thứ phát ngay sau ghép, bất kể số lượng tế bào T. Việc sàng lọc các trường hợp lây nhiễm cơ hội cần được thực hiện mạnh mẽ, bao gồm theo dõi bệnh nhiễm liên quan đến HIV và các loại bệnh khác ở người nhận thận.

Chiến lược phòng chống nhiễm khuẩn

Chiến lược phòng ngừa chính ở BN sau ghép bao gồm cải thiện việc tuân thủ các tiêu chuẩn đủ điều kiện cho việc hiến tạng của người hiến tạng đã chết, (2) dự phòng ban đầu hoặc dự phòng trước với các thuốc chống vi trùng và tiêm chủng và thúc đẩy các hành vi lành mạnh và giảm nguy cơ ở những nơi khác nhau sau SOT (ví dụ như tuân thủ các cuộc tư vấn trước cho người nhận SOT, các khuyến cáo kiểm soát nhiễm trùng trong chăm sóc sức khỏe hoặc nhà ở).

Mặc dù có hai đánh giá xuất sắc về các khuyến cáo chung về các biện pháp phòng ngừa và tiêm chủng cẩn thận ở những người nhận SOT, có nhiều hướng dẫn cho bệnh nhân và người cung cấp dịch vụ trong các lĩnh vực này, bao gồm:

Hướng dẫn về liệu pháp kháng khuẩn ở Đại học Pennsylvania

Kotton CN, Ryan ET, Fishman JA. Phòng ngừa nhiễm trùng ở người lớn sau khi cấy ghép nội tạng. Am J ghép. Tháng 1 năm 2005, 5 (1): 8-14.[Medline]

Kotton CN, Hibberd PL. Y học du lịch và người nhận ghép tạng. Am J ghép. Tháng Mười Hai 2009, 9 Suppl 4: S273-81[Medline].

Trubiano JA, Johnson D, Sohail A, Torresi J. Các khuyến cáo tiêm phòng vắc xin và nguy cơ nhiễm bệnh đặc hữu trong người nhận ghép tạng. J Travel Med. 2016 Jun 23 [6][Medline].

Thực hành kiểm soát nhiễm trùng phải được tối ưu hóa cho người nhận và nhà cung cấp dịch vụ SOT. CDC cung cấp một số hướng dẫn về các biện pháp kiểm soát nhiễm khuẩn có hiệu quả ở đây. Mặc dù nhiều chính sách và thủ tục liên quan đến các thiết lập cụ thể và các loại phơi nhiễm, công cụ quan trọng và hiệu quả nhất có sẵn cho tất cả mọi người, đặc biệt là người nhận SOT và gia đình họ và người thân là vệ sinh bàn tay. Có rất nhiều thông tin về kỹ thuật phù hợp có sẵn từ CDC ở đây, ngoài việc hướng dẫn cho nhiều câu hỏi liên quan đến phương pháp vệ sinh tay, vật liệu và các phương pháp hay nhất.

TÀI LIỆU THAM KHẢO TIẾNG VIỆT

1. **Bộ Y tế (2014):** Chẩn đoán và điều trị bệnh viêm gan virus B. Quyết định số: 5448/QĐ-BYT ngày 30 tháng 12 năm 2014 của Bộ trưởng Bộ Y tế).
2. **Du Thi Ngọc Thu, Thái Minh Sâm, Hoàng Khắc Chuan, Nguyen Thi Thai Ha, Chau Thi Hoa, Phạm Đình Thy Phong, Bui Đức Cam Hong, Trần Ngọc Sinh (2009):** Cytomegalovirus infection after renal transplantation in Cho Ray Hospital: difficulty in the therapy, *Congress book FAUA 17th annual meeting*, D08, pp. 86.
3. **Dur Thị Ngọc Thu, Thái Minh Sâm, Hoàng Khắc Chuẩn, Nguyễn Thị Thái Hà, Châu Thị Hoa, Phạm Đình Thy Phong, Bùi Đức Cẩm Hồng, Trần Ngọc Sinh (2010):** Tình hình nhiễm CMV ở bệnh nhân sau ghép tạng theo dõi sau ghép tại BVCR, *Kỷ yếu công trình ghép thận BV Chợ Rẫy 1992-2010*, nxb Y Học chi nhánh TPHCM, tr. 131-140.
4. **Dur Thị Ngọc Thu, Thái Minh Sâm, Hoàng Khắc Chuẩn, Nguyễn Thị Thái Hà, Châu Thị Hoa, Phạm Đình Thy Phong, Bùi Đức Cẩm Hồng, Trần Ngọc Sinh (2010):** Khó khăn trong điều trị bệnh Cytomegalovirus sau ghép thận. *Y Học Việt nam*, tập 375, tr. 516-520.
5. **Dur Thị Ngọc Thu, Nguyễn Trọng Hiền, Nguyễn Thị Thái Hà, Hoàng Khắc Chuẩn, Thái Minh Sâm, Trần Ngọc Sinh, (2015):** Kết quả thực hiện kế hoạch điều trị dự phòng bùng phát bệnh Cytomegalovirus sau ghép thận tại BVCR 2009-2013. tập 19, số 1, tr 24-30.
6. **Dur Thị Ngọc Thu (2016):** Thuốc ức chế miễn dịch và bệnh Cytomegalovirus sau ghép thận”, *Y học TPHCM*, tập 20, số 3, tr. 206-214.

7. **Trần Ngọc Sinh, Trần Thị Bích Hương, Dư Thị Ngọc Thu, Nguyễn Thị Thái Hà, Nguyễn Trọng Hiền (2010):** Quy trình theo dõi và điều trị với thuốc ức chế miễn dịch sau ghép”, Kỹ yếu công trình ghép thận BV Chợ Rẫy 1992-2010, Nxb Y học chi nhánh TPHCM, tr. 44-49.
8. **Trần Ngọc Sinh, Trần Xuân Trường (2010):** Tình hình viêm gan siêu vi theo dõi sau ghép thận tại BV Chợ Rẫy. Y học Thành phố Hồ Chí Minh, tập 14, phụ bản của số 2, tr 444-451.
9. **Trần Thị Bích Hương, Dư Thị Ngọc Thu, Nguyễn Thị Thái Hà, Trần Ngọc Sinh (2010):** Quy trình theo dõi dài hạn và điều trị các biến chứng sau ghép thận”, Kỹ yếu công trình ghép thận BV Chợ Rẫy 1992-2010, Nxb Y học chi nhánh TPHCM, tr. 49-55.
10. **Thu Du Thi Ngoc, Dung Ta Phuong, Thuy Hoang Diem, Anh Dang Ngoc Tuan, Manh Bui Van, Cuong Pham Quoc, Sinh Tran Ngoc, Le Huong Nguyen Thi and Hung Le Ngoc (2016):** Prevalence rate of cmv infection in patients after kidney transplantation in Viet Nam. *Ejpmr*, 2016,3(5), 98-106

TÀI LIỆU THAM KHẢO TIẾNG ANH

11. **Levitsky J, Doucette K.** Viral hepatitis in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009 Dec. 9 Suppl 4:S116-30. [Medline].
12. **Grossi PA, Fishman JA.** Donor-derived infections in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009 Dec. 9 Suppl 4:S19-26. [Medline].
13. **Kotton CN, Hibberd PL.** Travel medicine and the solid organ transplant recipient. *Am J Transplant*. 2009 Dec. 9 Suppl 4:S273-81. [Medline].
14. **Kotton CN, Ryan ET, Fishman JA.** Prevention of infection in adult travelers after solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2005 Jan. 5(1):8-14. [Medline].
15. **Franco-Paredes C, Jacob JT, Hidron A, Rodriguez-Morales AJ, Kuhar D, Caliendo AM.** Transplantation and tropical infectious diseases. *Int J Infect Dis*. 2010 Mar. 14(3):e189-96. [Medline].
16. **Trubiano JA, Johnson D, Sohail A, Torresi J.** Travel vaccination recommendations and endemic infection risks in solid organ transplantation recipients. *J Travel Med*. 2016 Jun. 23 (6):[Medline].
17. **Martin-Davila P, Fortun J, Lopez-Velez R, et al.** Transmission of tropical and geographically restricted infections during solid-organ transplantation. *Clin Microbiol Rev*. 2008 Jan. 21(1):60-96. [Medline]. [Full Text].
18. **Coster LO.** Parasitic infections in solid organ transplant recipients. *Infect Dis Clin North Am*. 2013 Jun. 27(2):395-427. [Medline].
19. **Garzoni C.** Multiply resistant gram-positive bacteria methicillin-resistant, vancomycin-intermediate and vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA, VISA, VRSA) in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009 Dec. 9 Suppl 4:S41-9. [Medline].

20. **Munoz P.** Multiply resistant gram-positive bacteria: vancomycin-resistant enterococcus in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009 Dec. 9 Suppl 4:S50-6. [Medline].
21. **Dubberke ER, Riddle DJ.** Clostridium difficile in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009 Dec. 9 Suppl 4:S35-40. [Medline].
22. **Moreno A, Cervera C, Gavalda J, et al.** Bloodstream infections among transplant recipients: results of a nationwide surveillance in Spain. *Am J Transplant.* 2007 Nov. 7(11):2579-86. [Medline].
23. **Riddle DJ, Dubberke ER.** Clostridium difficile infection in solid organ transplant recipients. *Curr Opin Organ Transplant.* 2008 Dec. 13(6):592-600. [Medline].
24. **Boutros M, Al-Shaibi M, Chan G, Cantarovich M, Rahme E, Paraskevas S, et al.** Clostridium Difficile Colitis: Increasing Incidence, Risk Factors, and Outcomes in Solid Organ Transplant Recipients. *Transplantation.* 2012 Mar 21. [Medline].
25. **Yap DY, Chan TM (2014):** Evolution of hepatitis B management in kidney transplantation. *World J Gastroenterol.* Jan 14, 2014; 20(2): 468-474

ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TRONG GHÉP THẬN

Khuyến cáo tầm soát đái tháo đường mới khởi phát sau ghép thận (NODAT)

- Khuyến cáo tầm soát đái tháo đường cho tất cả những BN được ghép thận không có đái tháo đường trước đó, bằng glucose máu đói, nghiệm pháp dung nạp glucose bằng đường uống và/hoặc HbA1c, ít nhất:
 - + Mỗi tuần trong 4 tuần đầu.
 - + Mỗi 3 tháng trong năm đầu.
 - + Mỗi năm sau đó.
- Khuyến cáo tầm soát NODAT bằng glucose máu đói, nghiệm pháp dung nạp glucose bằng đường uống và/hoặc HbA1c khi bắt đầu hay tăng một cách đáng kể liều của CNIs, mTORi, hay corticosteroid.

CNI, ức chế calcineurin; HbA1c, hemoglobin A1c; KTRs bệnh nhân được ghép thận; mTORi, ức chế rapamycin ở động vật có vú; NODAT, đái tháo đường mới khởi phát sau ghép tạng.

Khái quát

Đái tháo đường được định nghĩa theo WHO và hội đái tháo đường Hoa Kỳ(ADA).

Đái tháo đường mới khởi phát sau ghép là đái tháo đường khởi phát lần đầu tiên sau ghép tạng.

Cơ sở

Phát hiện và can thiệp sớm có thể làm tăng cơ hội đảo ngược hay cải thiện NODAT.

Điều trị sớm NODAT có thể ngăn chặn biến chứng của đái tháo đường.

Tỷ lệ NODAT đủ cao đáng để tầm soát.

Glucose máu đói, Đường máu sau 2 giờ làm nghiệm pháp dung nạp (uống 75 g đường), hemoglobin A1c có thể thích hợp cho tầm soát để phát hiện NODAT ở KTRs. Tần suất tầm soát NODAT dựa trên tỷ lệ xuất hiện NODAT tại những thời điểm khác nhau sau ghép thận.

Tỷ lệ này thay đổi giữa các báo cáo bởi định nghĩa đái tháo đường và loại thuốc ức chế miễn dịch được sử dụng khác nhau. Tuy nhiên, tỷ lệ NODAT cao nhất trong 3 tháng đầu sau ghép. Tỷ lệ tích lũy của NODAT vào cuối năm đầu tiên khoảng 10-30% ở người trưởng thành được điều trị bằng CsA hoặc tacrolimus cộng với corticosteroid và 3-13% ở trẻ em. Tỷ lệ cao của NODAT chứng minh tại sao cần phải tầm soát thường xuyên trong năm đầu tiên. Một số yếu tố nguy cơ làm tăng tỷ lệ mắc NODAT (Bảng 20) và bệnh nhân với một hoặc nhiều các yếu tố nguy cơ có thể được hưởng lợi từ sàng lọc thường xuyên hơn. Do tacrolimus, CsA, mTORi và corticosteroid có thể gây NODAT, bởi vậy cần tầm soát NODAT sau khi bắt đầu, hoặc khi có tăng đáng kể liều của một trong những loại thuốc này. Ví dụ như cần nhanh chóng tầm soát NODAT khi điều trị thải ghép cấp bằng liều cao corticosteroid.

Tacrolimus và CsA có thể gây NODAT bởi giảm tiết trực tiếp insulin từ tế bào beta tụy. Việc giảm liều hoặc ngưng các thuốc này sớm có thể làm giảm thiểu sự hư hại tế bào beta, mặc dù chưa có bằng chứng lâm sàng cụ thể. Có những bằng chứng báo cáo những trường hợp NODAT có thể đảo ngược bởi giảm liều, thay thế hay ngưng CsA, tacrolimus hoặc corticosteroid. Có rất ít dữ liệu về tác động của việc giảm liều corticosteroid làm đảo chiều NODAT một khi nó đã xảy ra. Tương tự, có rất ít dữ liệu cho thấy việc ngừng mTORi sẽ đảo ngược NODAT.

Người ta nhận thấy khó xác định được hiệu quả tương đối của các tác nhân ức chế miễn dịch khác nhau đối với NODAT, bởi vì các thử nghiệm kiểm soát ngẫu nhiên sử dụng các phác đồ, liều lượng thuốc cũng như định nghĩa NODAT khác nhau, tất cả những điều đó làm cho rất khó để so sánh. Tuy nhiên, nguy cơ xuất hiện NODAT do Tacrolimus cao hơn CsA. Rõ ràng là sử dụng liều cao corticosteroid ngay sau ghép hay trong điều trị thải ghép cấp làm tăng nguy cơ cho NODAT. Sirolimus thì chưa có những nghiên cứu đủ tốt. Một số nghiên cứu quan sát cho thấy sử dụng sirolimus liên hệ với gia tăng Tỷ lệ NODAT. Thử nghiệm ngẫu nhiên đã tạo ra kết quả trái ngược. Không có bằng chứng cho thấy azathioprine hay MMF gây NODAT.

Tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo đường

- Glucose máu đói ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L). Đói được định nghĩa là không bổ sung năng lượng trong ít nhất 8 giờ. Hoặc,

- Có triệu chứng tăng glucose máu và glucose máu bất kỳ ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L). Bất kì được định nghĩa là bất kì thời điểm nào trong ngày mà không liên quan đến bữa ăn gần nhất. Triệu chứng tăng glucose máu bao gồm tiểu nhiều, uống nhiều và sụt cân không giải thích được.
- Glucose máu sau 2 giờ làm nghiệm pháp dung nạp glucose ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L). Nghiệm pháp nên thực hiện theo hướng dẫn của WHO, lượng glucose tương đương với 75g glucose khan hòa tan trong nước. Hoặc,

Nguy cơ NODAT từ thuốc ức chế miễn dịch cao hơn rõ rệt ở những người có kèm yếu tố nguy cơ khác, ví dụ như Mỹ gốc Phi hoặc Mỹ gốc Tây Ban Nha, béo phì và tuổi. Như vậy, sự lựa chọn của các thuốc ức chế miễn dịch có thể được cá nhân hóa với các nguy cơ NODAT do các yếu tố nguy cơ khác trên từng bệnh nhân. Ngoài ra, nguy cơ NODAT nên được xem xét dưới ánh sáng nguy cơ của thải ghép cấp. Thật vậy, sự xuất hiện của thải ghép cấp và điều trị với corticosteroid là một yếu tố nguy cơ NODAT. Thật không may, rất khó để cân nhắc những nguy cơ tương đối của sự thải ghép và NODAT ở mỗi bệnh nhân để xác định phác đồ thuốc ức chế miễn dịch tốt nhất.

Theo hầu hết các định nghĩa, béo phì làm tăng nguy cơ NODAT. Người Mỹ gốc Phi và Tây Ban Nha nhìn chung đều có nguy cơ này. Do các nghiên cứu trên người Mỹ gốc Phi và Tây Ban Nha được thực hiện rộng rãi chỉ trên lãnh thổ Hoa Kỳ, nên người ta vẫn chưa biết rõ ràng về việc có hay không nguy cơ tương tự của NODAT ở những chủng tộc khác hay các quốc gia khác. Tuổi cao là một yếu tố nguy cơ cho thấy có mối quan hệ tuyến tính với nguy cơ mắc NODAT, nhưng không có ngưỡng rõ ràng. Nhiễm HCV được xác định bởi sự hiện diện của kháng thể HCV tại thời điểm ghép tạng.

Một số yếu tố nguy cơ khác của bệnh đái tháo đường chưa được nghiên cứu chặt chẽ trong KTRs, nhưng có rất ít lý do để tin rằng chúng sẽ không còn là yếu tố nguy cơ sau khi ghép tạng. Những yếu tố nguy cơ bao gồm: tiền sử gia đình (bệnh đái tháo đường typ 2), bệnh đái tháo đường thai kỳ, rối loạn đường máu đói, dung nạp đường và rối loạn lipid máu (triglyceride lúc đói cao và/hoặc thấp HDL-C).

Dữ liệu từ các nghiên cứu quan sát đã chỉ ra NODAT có mối liên hệ với những kết quả tồi tệ hơn, bao gồm cả tăng mất chức năng tạng ghép,

tử vong và bệnh tim mạch. Có thể là có mối liên hệ giữa một số yếu tố nguy cơ không đo lường được với cả NODAT và một kết cục xấu. Tuy nhiên, chắc chắn là NODAT trực tiếp và gián tiếp góp phần vào kết quả tồi tệ hơn. Bệnh đái tháo đường không được điều trị có thể làm tăng nguy cơ biến chứng chuyển hóa, trong đó có tăng kali máu và thậm chí nhiễm ceton acid. Tuy nhiên, không có bằng chứng từ các nghiên cứu quan sát cho thấy mức độ thường xuyên các biến chứng xảy ra sau NODAT. Những RCT tương lai của các phác đồ thuốc ức chế miễn dịch nên đo đường máu lúc đói, HbA1c và/hoặc xét nghiệm dung nạp đường và bất kỳ điều trị bệnh đái tháo đường nào, để xác định hiệu quả của phác đồ thuốc trên tần suất NODAT.

Quản lý NODAT hay dự phòng đái tháo đường tại thời điểm ghép

- Khuyến cáo quản lý và dự phòng NODAT):
 - + Nếu NODAT xuất hiện, xem xét sửa đổi phác đồ thuốc ức chế miễn dịch để đảo ngược hoặc cải thiện đái tháo đường, sau khi cân nhắc những nguy cơ thải ghép và tác dụng phụ tiềm năng khác (không được phân loại).
 - + Xem xét mục tiêu HbA1c 7,0-7,5% và tránh mục tiêu HbA1c \leq 6,0%, đặc biệt là nếu phản ứng hạ đường huyết thường gặp (không được phân loại).
 - + Chúng tôi đề nghị rằng, ở những bệnh nhân bị bệnh đái tháo đường, aspirin (65-100 mg/ngày) sử dụng để dự phòng nguyên phát CVD dựa trên lợi ích và nguy cơ của bệnh nhân, cân bằng nguy cơ cho các biến cố thiếu máu cục bộ với nguy cơ chảy máu. (2D).
 - + Bệnh tim mạch; HbA1c, hemoglobin A1c; NODAT, đái tháo đường mới khởi phát sau ghép tạng.
 - + Nên tránh các liệu pháp can thiệp quá mức nhằm mục tiêu HbA1c $<$ 6,0%. Do việc quản lý bệnh đái tháo đường tại thời điểm ghép có thể khó khăn bởi bệnh lý thần kinh tự động nặng nề và các biến chứng lâu dài khác của bệnh đái tháo đường mà có thể làm cho kiểm soát ‘chặt’ đường máu khó để đạt được. Tuy nhiên, các biến chứng lâu dài của bệnh đái tháo đường làm cho việc quản lý bệnh đái tháo đường khó khăn thì dường như lại ít gặp ít gặp ở bệnh nhân NODAT và không rõ là liệu NODAT có thể được kiểm soát một cách an

- toàn và hiệu quả trong phạm vi hẹp của mục tiêu đường máu và HbA1c thấp hay không.
- + Những lợi ích và tác hại của việc thay đổi phác đồ thuốc ức chế miễn dịch để đáp ứng với sự phát triển của NODAT là chưa rõ ràng.
 - + Trong quần thể đái tháo đường nói chung, không có đủ bằng chứng cho thấy mục tiêu một mức độ HbA1c cụ thể để giảm bệnh tim mạch. Tuy nhiên, số liệu gần đây cho thấy tỷ lệ tử vong có thể tăng lên ở những bệnh nhân đái tháo đường typ 2 mà mục tiêu mức HbA1c đó là < 6,0%.
 - + Trên bệnh nhân sau ghép, cố gắng để làm giảm nồng độ HbA1c để giảm bệnh tim mạch có thể dẫn đến nhiều biến chứng hơn trong quần thể bệnh nhân đái tháo đường nói chung
 - + Thử nghiệm ngẫu nhiên trong dân số chung cho thấy dự phòng bằng thuốc aspirin có thể ngăn ngừa bệnh tim mạch ở bệnh nhân đái tháo đường.
 - + Những thay đổi các thuốc ức chế miễn dịch có thể đảo ngược hoặc cải thiện NODAT bao gồm:
 - Giảm liều tacrolimus, CsA hoặc corticosteroid
 - Ngừng tacrolimus, CsA hoặc corticosteroid
 - Thay thế tacrolimus bằng CsA, MMF hoặc azathioprine
 - Thay thế CsA bằng MMF hoặc azathioprine.

Chúng tôi chưa thấy báo cáo nào công bố cho thấy việc giảm liều hoặc ngưng một mTORi để đảo ngược hoặc cải thiện NODAT.

Không có báo cáo nào cho thấy liệu thay đổi phác đồ thuốc ức chế miễn dịch khác nhau đảo ngược hoặc cải thiện tình trạng NODAT. Có những báo cáo không kiểm soát được những ảnh hưởng của việc thay đổi tác nhân ức chế miễn dịch khi NODAT đã phát triển. Với mỗi liên hệ của NODAT với CsA, tacrolimus, mTOR và corticosteroid, là chính đáng nếu giảm hoặc loại bỏ các loại thuốc ức chế miễn dịch có thể đảo ngược hoặc cải thiện NODAT.

- + Kiểm soát đường huyết tối ưu nhằm ngăn chặn các biến chứng bệnh lý vi mạch đã được đề cập đến trong một số khuyến cáo dành cho quần thể. Một đánh giá hệ thống gần đây của những khuyến cáo này có chỉ ra rằng mục tiêu kiểm

soát đường máu nên càng thấp có thể được càng tốt mà không phải gặp những nguy cơ quá mức gặp biến chứng. Các tác giả kết luận rằng mức HbA1C < 7% là một mục tiêu hợp lý cho hầu hết các bệnh nhân đái tháo đường nói chung. Trong khi có bằng chứng trong quần thể bệnh nhân đái tháo đường cho thấy việc kiểm soát chặt đường máu giúp giảm các biến chứng bệnh lý vi mạch, thì lại có ít bằng chứng cho thấy nó làm giảm các bệnh lý tim mạch (CVD). Nghiên cứu United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) và thử nghiệm “Kiểm soát đái tháo đường và các biến chứng” (Diabetes Control and Complications) cho thấy sự giảm chưa có ý nghĩa bệnh lý tim mạch với HbA1c thấp. Một sự theo dõi lâu dài thử nghiệm này cho thấy rằng liệu pháp insulin tích cực làm giảm bệnh lý tim mạch. Tương tự, trong nghiên cứu quan sát theo dõi 10 năm của UKPDS, có một sự giảm tỷ lệ nhồi máu cơ tim trong các nhóm bệnh nhân được điều trị tích cực với liệu pháp sulfonylurea-insulin và metformine (so sánh với nhóm điều trị thông thường).

Gần đây, nhánh kiểm soát glucose của nghiên cứu ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) đã phải dừng nghiên cứu sớm, do những người tham gia trong nhóm điều trị tích cực có tỷ lệ tử vong tăng. Trong ACCORD, 10.251 người trưởng thành với đái tháo đường typ hệ 2 lâu năm (trung bình 10 năm) và có bệnh tim hoặc nhiều hơn một yếu tố nguy cơ của bệnh tim, được phân phối ngẫu nhiên để kiểm soát HbA1c mục tiêu < 6,0% với nhóm điều trị chuẩn có mục tiêu HbA1c 7,0 – 7,9%. Một nửa số người tham gia trong nhóm điều trị tích cực đạt HbA1c < 6,4% và một nửa trong nhóm điều trị chuẩn đạt HbA1c < 7,5%. Ủy ban Kiểm soát an toàn số liệu (The Data Safety Monitoring Board) đã ngừng nhánh kiểm soát đường máu trong thử nghiệm này sớm 18 tháng, do tỷ lệ tử vong cao trong nhóm đạt mục tiêu hạ thấp mức HbA1c. Trong nhóm điều trị tích cực có 257 trường hợp tử vong, còn nhóm điều trị chuẩn là 203 trường hợp. Điều này cho thấy khác biệt khi so sánh với 54 trường hợp tử vong, tỷ lệ 3 trên 1.000 người tham gia, trên mức trung bình của 4 năm điều trị. Trong cả hai nhóm điều trị tích cực và điều trị chuẩn của nghiên cứu ACCORD, các nhà lâm sàng có thể sử dụng tất cả những phân nhóm chính có sẵn của các thuốc đái tháo đường. Các phân tích mở rộng không xác định được nguyên

nhân đặc hiệu của việc tăng tử vong và không có bằng chứng cho thấy thuốc hay phối hợp thuốc nào chịu trách nhiệm cho vấn đề này. Tương tự, nghiên cứu ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease) đã thất bại trong việc cho thấy sự kiểm soát tích cực đường máu làm giảm các biến cố tim mạch so với điều trị chuẩn. Nghiên cứu ADVANCE đạt mức trung vị HbA1c 6,3% ở nhóm điều trị tích cực, còn ở nhóm điều trị chuẩn là 7,0%. Các kết quả của ACCORD và ADVANCE không áp dụng cho các bệnh nhân đái tháo đường typ 1, các bệnh nhân mới được chẩn đoán đái tháo đường typ 2 gần đây hay những bệnh nhân có nguy cơ tim mạch khác so với các bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu của ADVANCE và ACCORD.

Đặc biệt, các kết quả này cũng không áp dụng trên bệnh nhân có bệnh lý thận mạn hay những bệnh nhân ghép thận. Tuy nhiên, các kết quả của hai thử nghiệm này có giá trị cao cho việc đạt mục tiêu HbA1c thấp nhằm giảm bệnh lý tim mạch. Các thử nghiệm khác trong quần thể bệnh nhân đái tháo đường có thể sẽ giúp xác định chiến lược tối ưu kiểm soát bệnh.

Những người thận ghép có bệnh đái tháo đường, đặc biệt nếu đái tháo đường gây bệnh thận giai đoạn 5, thường là những bệnh nhân khó kiểm soát đường huyết, với bệnh lý thần kinh tự động gây liệt dạ dày và hạ glucose máu không triệu chứng. Trong một thử nghiệm kiểm soát ngẫu nhiên so sánh việc kiểm soát glucose tích cực với việc điều trị thông thường ở 99 bệnh nhân được ghép thận, tỷ lệ hiện mắc của hạ glucose máu nặng cao hơn có ý nghĩa ở nhóm kiểm soát glucose tích cực.

Tuy nhiên, sẽ khó hơn để đạt được HbA1c < 7% mà không làm tăng nguy cơ và tử vong ở nhiều bệnh nhân được ghép thận. Thêm vào đó, một vài thuốc sử dụng điều trị đái tháo đường có thể cần giảm liều, hoặc tránh sử dụng ở những bệnh suy thận (Bảng 21). Những bệnh nhân đái tháo đường typ 1 khó kiểm soát có thể là ứng viên cho việc ghép tụy. Chưa có thử nghiệm ngẫu nhiên nào về ghép tụy hay ghép thận đơn độc, nhưng có một câu hỏi được đặt ra là liệu ghép tụy thành công có thể cải thiện chất lượng cuộc sống ở những bệnh nhân đái tháo đường khó kiểm soát hay không. Việc ghép tụy chưa rõ là có làm giảm được bệnh lý tim mạch hay không. Ghép tụy được thực hiện tốt nhất là cùng lúc, hoặc theo sau ghép thận ở những bệnh nhân được sử dụng các chất ức chế miễn dịch. Ghép đảo tụy vẫn còn dựa trên kinh nghiệm và sự sống

sốt lâu dài của đảo tụy vẫn chưa đạt được. Thêm vào đó, đưa vào thêm các tế bào đảo có thể làm cho người nhận nhạy cảm với các kháng nguyên hòa hợp mô chính mà nó có thể khiến bệnh nhân gặp khó khăn trong việc tìm một tạng đặc phù hợp để ghép khi cần. Bằng chứng cho thấy lợi ích của aspirin (ngăn các biến cố tim mạch) vượt trên tác hại (các biến chứng chảy máu) trên bệnh nhân đái tháo đường không có bệnh lý tim mạch là chưa đủ mạnh. Tuy nhiên, trong khi một vài khuyến cáo trong quần thể chung gợi ý rằng aspirin được sử dụng trong ngăn ngừa tiên phát trên tất cả bệnh nhân đái tháo đường, thì một vài khuyến cáo khác lại không. Ví dụ, ADA gần đây đề nghị: Sử dụng aspirin (75-162 mg/ngày) như một chiến lược phòng ngừa tiên phát ở những bệnh nhân có kèm đái tháo đường typ 1 hoặc thể 2 có nguy cơ tim mạch cao, bao gồm những bệnh nhân > 40 tuổi hoặc có những yếu tố nguy cơ khác (tiền sử gia đình có bệnh lý tim mạch, tăng huyết áp, hút thuốc lá, rối loạn lipid máu hay alubmin niệu).

Sử dụng aspirin (75-162 mg/ngày) như chiến lược phòng ngừa thứ phát ở những bệnh nhân có kèm đái tháo đường với tiền sử bệnh lý tim mạch (A).

Aspirin không được khuyến cáo ở những người dưới 30 tuổi do thiếu bằng chứng cho thấy lợi ích của nó và chống chỉ định ở những bệnh nhân dưới 21 tuổi do nguy cơ đi kèm của hội chứng Reye. (E) Trong đó, A nghĩa là bằng chứng rõ ràng từ những thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, rộng khắp và mức chứng cứ mạnh; C nghĩa là có bằng chứng ủng hộ từ những nghiên cứu kiểm soát yếu hoặc không kiểm soát; và E là đồng thuận của các chuyên gia hoặc kinh nghiệm lâm sàng.

Một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên ở những bệnh nhân đái tháo đường typ 2 và bệnh lý mạch máu ngoại biên cho thấy dự phòng với aspirin không có hiệu quả trên các biến cố tim mạch. Một thử nghiệm nhỏ khác với aspirin liều thấp nhằm phòng ngừa tiên phát các biến cố xơ vữa động mạch ở những bệnh nhân đái tháo đường typ 2, người Nhật đã thất bại trong việc chỉ ra lợi ích rõ ràng của aspirin. Các kết quả của những nghiên cứu này có giá trị chú trọng việc sử dụng aspirin trên bệnh nhân đái tháo đường nhằm ngăn ngừa các biến cố tim mạch đầu tiên. Tuy nhiên, chúng chưa cho thấy rõ ràng liệu lợi ích của aspirin có vượt trên tác hại khi sử dụng ở những bệnh nhân đái tháo đường nhận thận ghép hay không. Các kết quả của những thử nghiệm đang tiến hành của việc sử dụng aspirin dự phòng trên quần thể có thể giúp làm sáng tỏ lợi ích và tác

hại của aspirin trong phòng ngừa tiên phát ở bệnh nhân đái tháo đường. Các khuyến cáo nghiên cứu. Một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có kiểm soát là cần thiết để xác định vai trò dự phòng của aspirin trên những bệnh nhân nhận thận ghép có kèm hoặc không bệnh đái tháo đường.

Bảng 1. Yếu tố nguy cơ của NODAT

Yếu tố nguy cơ	Kích thước mẫu	p < 0,05)	Số nghiên cứu
		p < 0,05)	
Tacrolimus (474–477,479,482–485)	100 418 (386–28 941)	7	2
CsA (479,484)	1066 (528–538)		2
Corticosteroids (477,478,484,486)	2035 (386–589)	2	2
Sirolimus (479,484,487,488)	22 525 (528–21 459)	2	2
Thải ghép cấp (477–479)	1436 (386–528)	3	
Béo phì/BMI cao (471,472,474,476–479,482,484,485,488)	97 702 (386–28 942)	9	2
Người Mỹ gốc Phi (471,472,474–476,479,482,485,488)	103 383 (528–28 942)	8	1
Người gốc Tây Ban Nha (US) (474)	15 787	1	
Tuổi cao (471,472,474–479,484,485,488)	94 487 (386–28 942)	9	2
Nam giới (471,474,476–479,484,485)	64 090 (386–28 942)		8
Không phù hợp HLA (474,476,478,485)	60 560 (522–28 942)	2	2
Người hiến thận chết (471,474,476–478,485)	63 024 (386–28 942)	1	5
Viêm gan C (474,477,478,482,485,488)	63 805 (386–21 459)	5	1
Nguy cơ viêm gan C (D+/R-) (476)	28 942	1	
Nguy cơ virus đại cự bào (CMV) (D+/R-) (477)	386		1
Các thuốc chẹn bê-ta	nd		
Các thuốc lợi tiểu thiazides	nd		
Tiền sử:			
Gia đình mắc đái tháo đường typ 2 (478,484)	1060 (522–538)	1	1
Đái tháo đường thai kì	nd		
Rối loạn dung nạp glucose máu đói	nd		

Bảng 2. Quản lý dược của bệnh đái tháo đường ở người nhận thận ghép

Lớp	Thuốc	Chỉnh liều	Tương tác thuốc
Sulfonylureas Thế hệ 1	Acetohexamide	Tránh dùng	↑ nồng độ CsA
	Chlorpropamide	↓50% nếu GFR 50–70 mL/phút/1,73 m ² Tránh dùng nếu GFR <50 mL/phút/1,73 m ²	↑ nồng độ CsA
	Tolazamide	Tránh dùng	↑ nồng độ CsA
	Tolbutamide	Sử dụng thận trọng	↑ nồng độ CsA
Sulfonylureas Thế hệ 2	Glipizide	Không cần chỉnh liều	↑ nồng độ CsA
	Gliclazide	Không cần chỉnh liều	↑ nồng độ CsA
	Glyburide (Glibenclamide) ^a	Tránh dùng nếu GFR <50 mL/phút/1,73 m ²	↑ nồng độ CsA
	Glimepiride	Liều bắt đầu 1 mg/ngày	↑ nồng độ CsA
	Gliquidone ^b	Không cần chỉnh liều	
	Glisentide ^b	Tránh dùng nếu bệnh thận mạn tiến triển	
Ức chế Alpha-glucosidase	Acarbose	Tránh dùng nếu Scr >177 μmol/L (2 mg/dL)	
	Miglitol	Tránh dùng nếu GFR <25 mL/phút/1,73 m ²	
Biguanides	Phenforphút	Chống chỉ định	
	Metforphút	Chống chỉ định nếu Scr ≥133 μmol/L (1,5 mg/dL) nam, ≥124 μmol/L (1,4 mg/dL) nữ	
Meglitinides	Repaglinide	Bắt đầu 0,5 mg khi ăn nếu GFR <40 mL/phút/1,73 m ² và theo dõi thận trọng	↑ nồng độ Repaglinide và CsA
	Nateglinide	Thận trọng với bệnh thận mạn tiến triển	
Thiazolidinediones ^c	Pioglitazone	Không chỉnh liều	
	Rosiglitazone	Không chỉnh liều	
Incretin mimetic	Exenatide	Tránh dùng nếu GFR <30 mL/phút/1,73 m ² (522)	
Tương tự Amylin	Pramlintide	Không cần chỉnh liều nếu GFR >20 mL/phút/1,73 m ²	
Ức chế DDP-4	Sitagliptin	↓50% nếu GFR 30–50 mL/phút/1,73 m ² ↓75% nếu GFR <30 mL/phút/1,73 m ²	
	Vildagliptine	Tránh dùng nếu bệnh thận mạn tiến triển đang lọc máu	

TÀI LIỆU THAM KHẢO

American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S106–S109

BỆNH TIM MẠCH SAU GHÉP THẬN

Ở nước ta hiện nay còn ít nghiên cứu được công bố về tần suất biến chứng tim mạch cũng như tỷ lệ tử vong do nguyên nhân tim mạch ở bệnh nhân sau ghép thận. Theo thống kê của một số nước thì tần suất bệnh lý tim mạch khá cao sau ghép thận với tỷ lệ biến cố tim mạch có hoặc không gây tử vong vào khoảng 3,5 – 5%, cao gấp 50 lần tỷ lệ trong dân số bình thường. Đa số các yếu tố nguy cơ tim mạch ở dân số bình thường như hút thuốc lá, đái tháo đường, tăng huyết áp, rối loạn lipid máu cũng được coi là yếu tố nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân sau ghép thận. Ghép thận cũng được coi như là một yếu tố nguy cơ tim mạch. Do vậy, quản lý tốt các yếu tố nguy cơ này, chẩn đoán và điều trị tốt, cần sử dụng aspirin (65 – 100 mg/ngày) ở tất cả bệnh nhân có bệnh lý tim mạch do xơ vữa, trừ khi có chống chỉ định là vấn đề được đề cập tới.

Một số yếu tố nguy cơ tim mạch như đái tháo đường, tăng huyết áp, rối loạn lipid máu, thuốc lá, béo phì. Quản lý bệnh tim mạch được đề cập tới và khuyến cáo trong KDIGO (Phần III, Chương 15-17) như sau:

- Tầm soát đái tháo đường mới mắc sau ghép thận và điều trị.
- Huyết áp mục tiêu là < 130/80 mmHg. Không có lựa chọn đặc biệt đối với thuốc huyết áp nào, trừ khi protein niệu vượt quá 1g/24h nên sử dụng thuốc ức chế hệ renin angiotensin.
- Đối với trường hợp có rối loạn lipid máu khuyến cáo cụ thể, dựa trên hướng dẫn của KDOQI về rối loạn lipid máu.
- Aspirin chỉ khuyến cáo cho dự phòng thứ phát của bệnh tim mạch (dự phòng cấp 2).
- Khuyến cáo ngừng hút thuốc lá
- Dự phòng và điều trị béo phì và bệnh tim mạch là thực hành lâm sàng thường quy.

Đái tháo đường (Theo KDOQI 2010 Vol 56, No2, tháng 8/2010: Khuyến cáo KDIGO – Chương 15).

Tầm soát đái tháo đường mới mắc

Khuyến cáo nên tầm soát tất cả các bệnh nhân ghép thận không do đái tháo đường: đường máu lúc đói, nghiệm pháp tăng đường huyết và/hoặc HbA1C (1C) và:

- Xét nghiệm hàng tuần trong 4 tuần (2D)

- Xét nghiệm mỗi 3 tháng trong 1 năm (2D)
- Xét nghiệm hàng năm sau đó (2D)

Đề nghị đối với người đái tháo đường mới mắc sau ghép thận (NODAT -New – Onset Diabetes after transplantation) xét nghiệm đường máu lúc đói, test dung nạp đường huyết và/hoặc sau khi bắt đầu hoặc khi tăng liều CNIs, mTORi, hoặc corticoid (2D).

Khuyến cáo chăm sóc người mới mắc đái tháo đường sau ghép (NODAT) hoặc người đái tháo đường ở thời điểm ghép

- Nếu phát hiện đái tháo đường cần điều chỉnh chế độ thuốc ức chế miễn dịch để giảm đường máu và cải thiện tình trạng đái tháo đường. Sau khi cân nhắc nguy cơ thải ghép và các tác dụng khác có thể gặp (not Grade).
- Cần giữ HbA1C < 7 – 7,5%, tránh hạ $\leq 6\%$, đặc biệt ở bệnh nhân có nguy cơ hạ đường huyết (not Grade).
- Đối với bệnh nhân đái tháo đường, aspirin (65 – 100 mg/ngày) sử dụng dự phòng cấp 1 bệnh tim mạch và cân đối nguy cơ nhồi máu cơ tim với nguy cơ chảy máu (2D).

Tăng huyết áp

Ở người ghép thận, huyết áp là yếu tố nguy cơ đối với bệnh lý tim mạch và tổn thương mạn tính mảnh ghép. Vì vậy, khuyến cáo:

Cần đo huyết áp mỗi lần bệnh nhân đến khám (1C)

Nếu bệnh nhân > 18 tuổi nên giữ huyết áp ở mức < 130/80 (2C)

Điều trị tăng huyết áp (not grade)

- Sử dụng bất kỳ nhóm thuốc hạ huyết áp hiện hành
- Theo dõi chặt các tác dụng phụ và các tương tác thuốc.
- Nếu protein niệu ≥ 1 g/24 giờ ở người ≥ 18 tuổi và $\geq 0,6$ g/m²/24 giờ ở người < 18 tuổi, thì thuốc ức chế men chuyển hoặc ức chế thụ thể nên được lựa chọn đầu tiên. Theo KDOQI việc sử dụng ức chế men chuyển và ức chế thụ thể có thể dẫn đến giảm phần nào GFR, sử dụng thuốc này có thể được tiếp tục nếu creatinin máu tăng không vượt quá 25 – 30% mức ban đầu. Cần lưu ý bệnh nhân uống đủ nước.

Rối loạn lipid máu (dựa vào KDOQI Dislipidemia Guideliné - Not Graded)

Trong quần thể bình thường, có bằng chứng về việc giảm LDL-C làm giảm được nguy cơ biến cố tim mạch. Tần xuất rối loạn lipid máu cao ở người ghép thận và cần thiết phải tầm soát, can thiệp. Ở người ghép thận có bằng chứng về việc rối loạn lipid liên quan đến bệnh lý tim mạch và điều trị tăng LDL-C bằng statin có thể làm giảm bớt biến cố tim mạch. Corticoid, CsA và mTORi là những tác nhân gây rối loạn lipid máu.

Khuyến cáo xét nghiệm đầy đủ thông số lipid máu cho tất cả người ghép thận ≥ 18 tuổi và vị thành niên

- 2-3 tháng sau ghép
- 2-3 tháng sau khi thay đổi thuốc hoặc biết nguyên nhân rối loạn lipid máu.
- Sau đó mỗi năm ít nhất 1 lần

Đánh giá rối loạn lipid máu thứ phát ở bệnh nhân ghép (dựa vào KDOQI rối loạn lipid 3)

Đối với thận ghép với TG lúc đói ≥ 500 mg/dl ($\geq 5,65$ mmol/l) mà không thể điều chỉnh được bằng việc loại bỏ nguyên nhân thì điều trị bằng:

- Người lớn: thay đổi lối sống và dùng thuốc hạ TG
- Vị thành niên: thay đổi lối sống

Đối với bệnh nhân ghép thận có tăng LDL-C

- Người lớn: nếu LDL-C ≥ 100 mg/dl ($\geq 2,59$ mmol/l) thì phải điều trị giảm xuống dưới mức đó.
- Vị thành niên: nếu LDL-C ≥ 130 mg/dl ($\geq 3,36$ mmol/l) thì phải điều trị để giảm xuống dưới mức đó.

Đối với bệnh nhân ghép thận có LDL-C bình thường, TG và non HDL-C tăng thì:

- Người lớn: nếu LDL-C < 100 mg/dl ($< 2,59$ mmol/l), TG ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,26$ mmol/l) và non HDL-C ≥ 130 mg/dl ($\geq 3,36$ mmol/dl) thì phải điều trị để giảm non HDL-C để giảm < 130 mg/dl ($< 3,36$ mmol/dl).

- Vị thành niên: nếu LDL-C < 130 mg/dl (< 3,36 mmol/l), TG ≥ 200 mg/dl (≥ 2,26 mmol/l) và non HDL-C > 160 mg/dl (≥ 4,14 mmol/l) thì điều trị giảm non HDL-C xuống dưới mức đó.

Hút thuốc lá: có thể làm giảm đời sống thận ghép cũng như làm tăng nguy cơ bệnh tim mạch sau ghép.

Sàng lọc và tư vấn cho tất cả bệnh nhân ghép thận về tai hại của thuốc lá, kể cả đối với vị thành niên và trẻ em (not graded)

- Sàng lọc trong thời điểm nằm viện ban đầu của quá trình ghép
- Sàng lọc hàng năm sau ghép

Điều trị cai thuốc cho tất cả bệnh nhân hút thuốc. Liều khởi đầu của varenicline có thể làm giảm ở bệnh nhân có GFR ≤ 30 ml/ph.

Béo phì

Đánh giá béo phì mỗi lần bệnh nhân đến khám

- Đo chiều cao và cân nặng mỗi lần đến khám cho cả người lớn và trẻ em
- Tính BMI mỗi lần đến khám
- Đo vòng bụng khi bệnh nhân có thể trạng béo phì nhưng BMI < 35 kg/m².

Tư vấn chế độ giảm cân cho tất cả bệnh nhân béo phì

Chăm sóc tim mạch (theo KDIGO khuyến cáo trong Chương 17, Theo KDOQI 2010 trong Vol 56, No2, tháng 8/2010). Bệnh lý tim mạch là nguyên nhân chính của mất tạng ghép sau ghép năm đầu tiên.

Coi chăm sóc tim mạch tích cực ở bệnh nhân ghép như quần thể dân cư với các test chẩn đoán và điều trị (Not grade)

Khuyến cáo sử dụng aspirin (65-100 mg/ngày) ở tất cả bệnh nhân có bệnh tim mạch xơ vữa (CVD vừa xơ), trừ khi có chống chỉ định (2B).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **KDIGO** Practice guideline for the Care of transplant recipient 2009: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): Svi–Svi.
2. **KDIGO** Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease 2012.
3. **Margaret Bia, Deborah B. Adey:** KDOQI US Commentary on the 2009 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipient. American Journal of kidney diseases Vol 56, No 2, August 2010.
4. **KDIGO** Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease: Journal Kidney international Supplements volume 3, issue 3, November 2013.
5. **Uwe Heemann, Daniel Abramowicz:** Endorsement of the kidney disease improving global outcomes (KDIGO) guideline on kidney transplantation: a European Renal Best Practice (ERBP) position statement: Nephron Dial Transplant (2011) 26: 2099 - 2106.
6. **Geg A Knoll, Tom D. Blydt- Hansen:** Canadian Society of Transplantation an Canadian Society of Nephrology Commentary on the 2009 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients . American Journal of kidney diseases Vol 56, No 2, August 2010.
7. **Khuyến cáo về chẩn đoán và điều trị tăng huyết áp 2015** của Hội Tim mạch học quốc gia Việt Nam.
8. **Khuyến cáo về chẩn đoán và điều trị rối loạn lipid máu 2015** của Hội Tim mạch học quốc gia Việt Nam.

BỆNH XƯƠNG Ở BỆNH NHÂN GHÉP THẬN

KHUYẾN CÁO CHUNG

Ở bệnh nhân trong giai đoạn ngay sau ghép thận, chúng tôi đề nghị đo canxi máu và phospho máu ít nhất 1 lần/tuần cho đến khi ổn định. (1B)

Ở bệnh nhân sau ghép thận, tần suất kiểm tra canxi, phospho và PTH cần dựa vào sự hiện diện và tầm quan trọng của những bất thường và mức độ tiến triển của suy thận (không phân loại).

Khoảng cách hợp lý để kiểm tra sẽ là

(Không phân loại):

- Suy thận mạn giai đoạn 1–3T, đối với canxi máu và phospho máu, mỗi 6–12 tháng và đối với PTH, một lần, với khoảng cách theo sau dựa vào mức cơ sở và sự tiến triển STM.
- Suy thận mạn giai đoạn 4T, đối với canxi máu và phospho máu, mỗi 3–6 tháng; và đối với PTH mỗi 6–12 tháng.
- Suy thận mạn giai đoạn 5T, đối với canxi máu và phospho máu, mỗi 1–3 tháng; và đối với PTH mỗi 3–6 tháng.
- Suy thận mạn giai đoạn 3–5T, đo phosphatase kiềm hằng năm hay tần suất nhiều hơn khi có tăng PTH.

Bệnh nhân suy thận mạn có điều trị rối loạn khoáng xương hoặc ở những người có bất thường về hoá sinh thì cần tăng tần suất đo để giám sát hiệu quả và tác dụng phụ (không phân loại).

Cần xử trí những bất thường này cho bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn 3–5. (Không phân loại).

Bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn 1–5T, chúng tôi đề nghị đo nồng độ 25(OH)D (calcidiol) và thử lặp lại được xác định bởi giá trị ban đầu và những điều trị. (2C)

Bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn 1–5T, chúng tôi đề nghị rằng sự thiếu vitamin D được điều chỉnh bằng những chiến lược điều trị như đối với người bình thường. (2C)

Ở bệnh nhân với eGFR cao hơn 30 mL/phút/1,73 m², chúng tôi đề nghị đo BMD trong 3 tháng đầu sau ghép thận nếu họ uống

corticosteroid hoặc có yếu tố nguy cơ loãng xương như ở người bình thường. (2D)

Ở bệnh nhân trong 12 tháng đầu sau ghép với eGFR cao hơn 30 mL/phút/1,73 m² và BMD thấp, chúng tôi đề nghị rằng cần xem xét việc điều trị vitamin D, calcitriol/alfacalcidol, hay bisphosphonates. (2D)

Chúng tôi đề nghị sự hiện diện của suy thận mạn - Bệnh khoáng xương ảnh hưởng đến sự chọn lựa điều trị, được chỉ định bởi nồng độ canxi, phospho, PTH, phosphatase và 25(OH)D bất thường. (2C).

Cần xem xét sinh thiết xương để hướng dẫn điều trị, đặc biệt trước khi sử dụng biphosphonates do tỷ lệ bệnh xương bất động cao (không phân loại).

Không có đủ dữ liệu để hướng dẫn điều trị sau 12 tháng đầu tiên. (Không phân loại).

Ở bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn 4–5T, chúng tôi đề nghị không đo mật độ khoáng xương một cách thường quy vì mật độ khoáng xương không tiên đoán nguy cơ gãy xương như ở người bình thường và mật độ khoáng xương không tiên đoán loại bệnh xương của người ghép thận. (2B)

Ở bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn 4–5T với mật độ khoáng xương thấp, chúng tôi đề nghị điều trị như ở bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn 4-5 không lọc máu. (2C)

TÀI LIỆU THAM KHẢO

American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S106–S109

BIẾN CHỨNG HUYẾT HỌC

Xét nghiệm tối thiểu công thức máu: (không phân độ khuyến cáo)

Mỗi ngày trong 7 ngày, hoặc cho đến khi xuất viện, có thể sớm hơn bất cứ khi nào cần thiết.

2 - 3 lần/1 tuần vào tuần thứ 2 đến thứ 4;

1 lần/1 tuần vào tháng thứ 2 đến tháng thứ 3;

1 lần/1 tháng vào tháng thứ 4 đến tháng thứ 12;

Sau đó ít nhất 1 lần/1 năm, sau bất kỳ thay đổi điều trị có thể gây giảm bạch cầu, thiếu máu hoặc giảm tiểu cầu.

Đánh giá và điều trị thiếu máu bằng cách loại bỏ các nguyên nhân tiềm ẩn bất cứ khi nào có thể và sử dụng tiêu chuẩn đánh giá dành cho bệnh thận mạn. (không phân độ khuyến cáo).

Đề điều trị tình trạng giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu, bao gồm điều trị bất cứ nguyên nhân tiềm ẩn nào có thể. (không phân độ khuyến cáo).

Khuyến cáo điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển hoặc ức chế thụ thể trong điều trị ban đầu tình trạng tăng khối lượng hồng cầu thứ phát (mức khuyến cáo 1C).

ACE-I, angiotensin-converting enzyme inhibitor: ức chế men chuyển.

ARB (angiotensin II receptor blocker): ức chế thụ thể angiotensin II.

CKD (chronic kidney disease): bệnh thận mạn.

Đại cương

Các bất thường về huyết học là tác dụng phụ thường gặp trong khi điều trị thuốc ức chế miễn dịch và là tình trạng đi kèm liên quan đến cấy ghép và ức chế miễn dịch. Hơn nữa, bất thường về huyết học có thể là nguyên nhân tiềm ẩn gây ra biến chứng nguy hiểm đến tính mạng. Vì vậy, cần phải tầm soát bất thường này. Ở các phòng xét nghiệm, xét nghiệm công thức máu bao gồm đếm số lượng hồng cầu, bạch cầu (với nhiều loại khác nhau) và tiểu cầu. Thiếu máu được xác định khi hemoglobin < 13,5 g/dl (135 g/L) ở nam giới, < 12,0 g/dL (120 g/L) ở

nữ giới và < bách phân vị thứ 5 ở trẻ em. Giảm bạch cầu được xác định khi số lượng bạch cầu < 1.500/1L ($1,5 \times 10^9/L$). Giảm tiểu cầu được xác định khi số lượng tiểu cầu < 150.000/1L ($1,5 \times 10^{11}/L$).

Tình trạng tăng hồng cầu thứ phát

Tình trạng tăng hồng cầu thứ phát hoặc đa hồng cầu được xác định khác nhau khi Hb > 16-18 g/dL, hoặc Hct > 50- 52%. Một số dữ liệu báo cáo về khoảng giới hạn của Hct theo giới tính (nam 53-55%, nữ 48-51%) và những dữ liệu khác đòi hỏi bằng chứng về tính liên tục khi xác định được khoảng thời gian cụ thể hay dựa trên nhiều yếu tố xác định. Nhóm làm việc đã lựa chọn định nghĩa tăng hồng cầu thứ phát khi Hb > 17 g/dL hoặc Hct > 51%.

Cơ sở lý luận:

Ở những bệnh nhân ghép thận:

Tình trạng thiếu máu, giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu thường gặp.

Tình trạng thiếu máu có liên quan đến nguy cơ mắc bệnh lý khác và nguy cơ tử vong, tình trạng giảm bạch cầu thì liên quan đến nguy cơ nhiễm trùng và tình trạng giảm tiểu cầu lại liên quan đến nguy cơ chảy máu. Hơn nữa, các bất thường về huyết học có thể là một dấu hiệu cho thấy các rối loạn và có thể điều trị được, nhưng có khả năng đe dọa tính mạng, hay các bất thường tiềm ẩn.

Theo dõi và xác định nguyên nhân tiềm ẩn và điều trị sẽ làm giảm tỷ lệ mắc và tử vong do tình trạng thiếu máu, giảm bạch cầu và tiểu cầu.

Thiếu máu

Nhóm làm việc đã xem lại Hướng dẫn của KDOQI về vấn đề thiếu máu trong bệnh thận mạn và kết luận rằng những hướng dẫn này có thể hỗ trợ trong kiểm soát vấn đề thiếu máu ở bệnh nhân ghép thận. Độc giả có thể tìm thấy thông tin chi tiết khi xem xét tài liệu hướng dẫn này. Thiếu máu trong giai đoạn ngay sau cấy ghép có thể xuất phát từ vấn đề thiếu máu trước cấy ghép và mất máu qua phẫu thuật. Việc điều chỉnh

thiếu máu sau khi ghép phụ thuộc vào việc đạt được sự đông cầm máu, sử dụng thuốc ức chế miễn dịch, tình trạng thiếu sắt, nguyên nhân khác gây ức chế tủy xương và các yếu tố ảnh hưởng đến chức năng thận (ví dụ DGF).

Giai đoạn ngay sau ghép tạng, tình trạng nhiễm trùng, sự thải ghép, các thuốc ức chế miễn dịch, các loại thuốc như thuốc ức chế men chuyển hay ức chế thụ thể, sự tán huyết và ít gặp hơn là ung thư, có thể gây ra hoặc góp phần gây thiếu máu. Một số bằng chứng cho thấy bệnh nhân ghép thận có thể có mức độ thiếu máu nhiều hơn mức được dự kiến, dựa trên mức độ chức năng thận, ngay cả khi không có nguyên nhân nào cụ thể. Đánh giá thiếu máu vào thời điểm nào và bằng cách nào cũng được nêu ra trong các hướng dẫn KDOQI dành cho bệnh nhân ghép thận mà không chảy máu do chủ ý và có chức năng thận ổn định. Điều trị cần được hướng vào các nguyên nhân tiềm ẩn. Tình trạng thiếu sắt thường phổ biến. Bằng chứng từ một thử nghiệm ngẫu nhiên có kiểm chứng (RCTs) quy mô nhỏ cho thấy nhóm được bổ sung sắt sẽ đạt được chỉ số Hct cao hơn (44%) so với nhóm không được bổ sung sắt (36%) ở những bệnh nhân ghép thận.

Thay đổi thuốc ức chế miễn dịch để điều trị thiếu máu cần được xem xét, nhưng có thể gặp khó khăn, đặc biệt là trong giai đoạn sớm sau ghép khi tỷ lệ thải ghép cấp là cao nhất và việc duy trì đầy đủ sự ức chế miễn dịch là rất quan trọng. Một số, nhưng không phải tất cả, các nghiên cứu đã xác định thiếu máu là một yếu tố dự báo độc lập cho nguy cơ tử vong trong giai đoạn ngay sau ghép tạng. Tuy nhiên, không có RCTs nào cho thấy việc điều trị với thuốc kích thích tạo máu (ESA) có lợi ích nhiều hơn so với tác hại hoặc các mục tiêu hemoglobin tối ưu ở bệnh nhân ghép thận.

Bảng 1. Nhóm thuốc điều trị liên quan đến bất thường huyết học

	Nhóm thuốc gây bất thường huyết học	
	Phổ biến	Không phổ biến
Thiếu máu	Azathioprine (714–717) MPA (718,719) Sirolimus (50) Leflunomide (720) ACE-I (721) ARB (721)	CNIs (722,723) OKT3 (722,723) Trimethoprim– sulfamethoxazole
Giảm bạch cầu	Azathioprine (714,715) MPA (718) Sirolimus (50) Leflunomide (720) LyLLymphocyte-depleting antibodies (8) Valganciclovir (724) Trimethoprim– sulfamethoxazole (725)	Rituximab (726) ACE-I (727) Ticlopidine/clopidogrel(728) Other antimicrobials (728)
Giảm tiểu cầu	Sirolimus (42) MPA (729) Azathioprine (729) Lymphocyte-depleting antibodies (8)	OKT3 (730) Valganciclovir (722,723) Ticlopidine/clopidogrel (731) Heparin (732)

ACE-I, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin II receptor blocker; CNI, calcineurin inhibitor; MPA, mycophenolic acid; OKT3, muromonab (anti-T-cell antibody).

Có hai thử nghiệm RCTs quy mô nhỏ nghiên cứu sử dụng ESAs trong giai đoạn sớm sau khi ghép, nhưng hiệu quả tổng thể về thiếu máu không nhiều. Một thử nghiệm nhỏ khác cho thấy những bệnh nhân đã đạt mức hemoglobin bình thường, sử dụng ESAs trước khi cấy ghép, có dự hậu không khác biệt so với nhóm có mức hemoglobin thấp. Không có bằng chứng ủng hộ việc sử dụng thường quy ESAs trong trường hợp dự phòng thiếu máu (xem Supporting Tables 54-55 tại <http://www3.interscience.wiley.com/journal/118499698/toc>).

Hiệp hội châu Âu khuyến cáo cần tầm soát thường xuyên và đánh giá cẩn thận tình trạng thiếu máu trên bệnh nhân ghép thận. Nhóm thuốc ức chế miễn dịch, thuốc ức chế men chuyển và ức chế thụ thể cũng được xác định là các tác nhân gây thiếu máu. Hiệp hội khuyên bạn nên đi theo Hướng dẫn thực hành châu Âu trong kiểm soát thiếu máu, trong đó khuyến cáo rằng ESA không nên thường lệ ngưng ở bệnh nhân trải qua phẫu thuật hoặc những người hay có bệnh tái phát. Không có khuyến cáo được đưa ra về việc có nên tiếp tục hay dừng sử dụng ESAs trong giai đoạn ngay sau cấy ghép. Bệnh nhân ghép thận không thành công nên được theo dõi như tất cả các bệnh nhân đang bị suy giảm chức năng thận.

Tình trạng giảm bạch cầu

Có nhiều các yếu tố tương tự như trên gây thiếu máu cũng gây giảm bạch cầu. Mặc dù không có những thử nghiệm RCTs về tầm soát những bất thường nhưng nếu không tầm soát sẽ gây nhiều hậu quả nghiêm trọng sau này. Nhiễm trùng là nguyên nhân thứ hai gây tử vong nhiều nhất, sau bệnh lý tim mạch ở những bệnh nhân ghép thận. Ở nhóm bệnh nhân không ghép tạng mà có tình trạng giảm bạch cầu do điều trị, (số lượng bạch cầu trung tính đếm được $< 500 /\mu\text{L}$ [$5 \times 10^8 /\text{L}$]), có sự tăng nguy cơ nhiễm trùng nghiêm trọng.

Một yếu tố lớn góp phần gây giảm bạch cầu ở bệnh nhân ghép thận là việc rối loạn chức năng thận có thể dẫn trì hoãn độ lọc các thuốc, điều này ức chế sinh bạch cầu của tủy xương.

Các thuốc điều trị là một nguyên nhân phổ biến gây bất thường về dòng bạch cầu. Một số thử nghiệm RCTs chỉ ra rằng tình trạng giảm bạch cầu xuất hiện trong 1-3 năm đầu tiên sau khi cấy ghép. Đáng tiếc, định nghĩa của tình trạng giảm bạch cầu lại khác nhau giữa các nghiên cứu; vì vậy, sự so sánh trực tiếp qua các thử nghiệm sẽ khó khăn. Các nhóm thuốc ức chế miễn dịch khác nhau sẽ có tác dụng khác nhau trên tế bào bạch cầu. Thuốc ức chế calcineurin (CNIs) nhìn chung không liên quan đến giảm bạch cầu. Ngược lại, thuốc ức chế tăng sinh lại là nguyên nhân quan trọng của giảm bạch cầu. Các thử nghiệm ban đầu cho thấy azathioprine có liên quan với giảm bạch cầu. Trong thử nghiệm so sánh giữa MMF (Mycophenolate mofetil) và giả dược gồm CsA (Cyclosporine A) và prednisone, có sự giảm bạch cầu nhiều hơn ở

nhóm điều trị với MMF 2g/ngày (14%, n = 165), so với giả dược (4%, n = 166). Trong thử nghiệm MMF với 3 châu lục, tỷ lệ giảm bạch cầu là thấp hơn ở nhóm điều trị với MMF 2g/ngày (19%, n = 171), so với nhóm sử dụng azathioprine 100 - 150 mg/ngày (30%, n = 162). Trong hai cuộc thử nghiệm đánh giá sự an toàn của EC-MPS (Enteric-coated mycophenolate sodium) so sánh với MMF, không ghi nhận sự khác biệt đáng kể trong giảm bạch cầu. Các quy ước nghiên cứu này bao gồm các quy định về việc phải giảm liều hoặc ngưng các thuốc này nếu có tình trạng giảm bạch cầu, điều đó có thể hạn chế mức độ và tỷ lệ tổng thể của việc giảm rất thấp số lượng bạch cầu.

Trong đánh giá tổng quan hệ thống Cochrane, mTORi (Mammalian target of rapamycin inhibitor(s)) có liên quan với giảm bạch cầu nhiều hơn (RR 2,02, 95% CI 1,12- 3,66, bằng phân tích cắt ngang) so với CNIs. Không ghi nhận về sự khác biệt trong giảm bạch cầu ở những bệnh nhân được điều trị bằng sirolimus so với giả dược gồm CsA và prednisone, hoặc trong phân tích so sánh sirolimus và các thuốc ức chế tăng trưởng khác. Thử nghiệm Symphony so sánh giữa bốn phương pháp can thiệp: CsA liều chuẩn với MMF (n = 384), CsA liều thấp với MMF (n = 408), liều thấp tacrolimus với MMF (n = 403) và sirolimus với MMF (n = 380). Sau 12 tháng, tỷ lệ giảm bạch cầu xảy ra ở 10,2%, 10,1%, 13,4% và 10,3% bệnh nhân, theo thứ tự của 4 phương pháp can thiệp trên ($p > 0,05$).

Không có bằng chứng cho thấy IL2-RAs gây ra những bất thường về huyết học đáng kể. Ngược lại, các kháng thể tế bào lympho có liên quan ($p < 0,001$) đến tình trạng giảm bạch cầu nhiều hơn (33%, n = 141) so với IL2-RA, basiliximab (14,6%, n = 137). Tình trạng giảm bạch cầu được mô tả trong nghiên cứu RCT ở nhóm điều trị có kháng thể làm suy giảm tế bào lympho với tacrolimus hoặc CsA lớn hơn so với nhóm điều trị bằng tacrolimus nhưng không kèm theo nhóm kháng thể làm suy giảm tế bào lympho. Thêm vào đó, việc điều trị với steroid cũng có tác động đến sự giảm bạch cầu. Trong một thử nghiệm, tỷ lệ giảm bạch cầu thường gặp hơn (không nêu ý nghĩa thống kê) ở nhóm không dùng steroid (17,9%) giảm liều dần steroid (16,5%) so với nhóm liều chuẩn steroid (13,8%).

Các thuốc điều trị bệnh lý đi kèm, thường được sử dụng ở bệnh nhân ghép thận cũng có liên quan đến sự giảm bạch cầu. Valganciclovir

gây giảm bạch cầu nhiều hơn so với ganciclovir (8,2% so với 3,2%) trong một thử nghiệm RCT tiến hành trên bệnh nhân được ghép tạng đặc nguy cơ cao. Tuy nhiên, thuốc thay thế valacyclovir trong điều trị kháng virus lại không làm tăng nguy cơ giảm bạch cầu so với giả dược trong một nghiên cứu RCT trên bệnh nhân ghép thận được điều trị dự phòng CMV, nhưng giảm bạch cầu do thuốc trong nhóm điều trị có thể bù đắp cho sự giảm bạch cầu do CMV gây ra trong nhóm chứng. Liệu pháp kết hợp thuốc kháng virus và thuốc ức chế tăng trưởng có thể làm nguy cơ giảm bạch cầu.

Nguy cơ giảm bạch cầu do trimethoprim-sulfamethoxazole ở bệnh nhân ghép thận là không rõ ràng. Đã có nhiều nghiên cứu RCTs quy mô nhỏ được tiến hành và không có báo cáo về sự khác biệt trong tỷ lệ giảm bạch cầu. Trong một nghiên cứu cấy ghép tủy xương, điều trị dự phòng với trimethoprim-sulfamethoxazole (so với ciprofloxacin) có liên quan đến sự phục hồi muộn sau 6 ngày của tình trạng giảm bạch cầu trung tính. Các trường hợp giảm bạch cầu hạt do trimethoprim-sulfamethoxazole đã được báo cáo.

Tình trạng giảm tiểu cầu

Nhiều yếu tố gây thiếu máu và giảm bạch cầu cũng gây giảm tiểu cầu. Ngoài ra, còn có các tình trạng tương đối ít gặp, như bệnh lý mạch máu nhỏ thuyên tắc tái phát hay mới khởi phát, điều đó có thể gây ra rối loạn chức năng thận, thiếu máu tán huyết và giảm tiểu cầu. Giảm tiểu cầu cũng có liên quan đến một số loại thuốc được sử dụng ở bệnh nhân ghép thận. Nguy cơ tương đối của giảm tiểu cầu ở nhóm sử dụng mTORi cao hơn nhiều lần so với nhóm sử dụng CNIs (RR 7.0, 95% CI 3,0-16,4). Sirolimus cũng gây giảm tiểu cầu nhiều hơn so với azathioprine và MMF (RR 1,95, 95% CI 1,29-2,97).

Giảm tiểu cầu cũng thường được quan sát trong các thử nghiệm MMF với 3 châu lục (5% ở nhóm sử dụng MMF 3g/ngày, 9% ở nhóm sử dụng MMF 2g/ngày; 12% ở nhóm sử dụng azathioprine, không đề cập đến mức độ trầm trọng). Trong một nghiên cứu so sánh dẫn xuất thymoglobulin với basiliximab, tỷ lệ giảm tiểu cầu (số lượng tiểu cầu < 80.000/IL) không khác biệt đáng kể giữa hai nhóm (10,6% so với 5,8%, $p = 0,19$). Giảm tiểu cầu cũng được quan sát thấy ở những bệnh nhân có bệnh huyết khối thuyên tắc mạch máu nhỏ liên quan CNIs và hiếm gặp ở các thuốc khác như clopidogrel và valacyclovir.

Các nguyên nhân khác gây giảm bạch cầu và tiểu cầu bao gồm nhiễm trùng huyết nặng, nhiễm virus (CMV, parvovirus B19) và các thuốc khác. Giảm tiểu cầu vô căn rất hiếm khi được mô tả sau phẫu thuật ghép tạng và có thể liên quan đến phản ứng tự miễn dịch chuyển từ người hiến tạng. Giảm tiểu cầu thoáng qua cũng được mô tả ở những bệnh nhân ghép đồng loại mà người hiến tạng mắc phải tình trạng đông máu nội mạch lan tỏa.

Bệnh nhân có số lượng tiểu cầu thấp sẽ tăng nguy cơ chảy máu. Điều trị tình trạng giảm tiểu cầu bao gồm việc loại bỏ các loại thuốc gây hại hoặc điều trị nguyên nhân tiềm ẩn. Ví dụ, một số trường hợp parvovirus B19 có liên quan đến bất thường về huyết học, có thể được điều trị với globulin miễn dịch. Hội chứng tán huyết urê huyết/bệnh lý mạch máu nhỏ thuyên tắc có thể gây giảm tiểu cầu, có thể được điều trị bằng cách lọc huyết tương. Nhiều trường hợp báo cáo việc sử dụng các yếu tố kích thích dòng (CSFs) trong điều trị giảm bạch cầu trung tính ở bệnh nhân ghép thận. Tuy nhiên, cách điều trị này có nguy cơ tiềm ẩn gây hại. Một trường hợp được báo cáo cho rằng CSFs có thể có liên quan đến tình trạng xấu đi của thận ghép. Hướng dẫn thực hành lâm sàng trong y văn về ung thư có nhắc đến việc sử dụng CSFs. Hiệp hội lâm sàng về Ung thư học Mỹ nhận thấy có nhiều bằng chứng cho rằng CSFs sẽ rút ngắn thời gian giảm bạch cầu trung tính. Tuy nhiên, không có đầy đủ dữ liệu để xác định có hay không có lợi ích ở các bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính không kèm sốt (số lượng bạch cầu trung tính $< 1.000/uL[1 \times 10^9/L]$). Nhưng có bằng chứng chỉ ra, trên nhóm bệnh nhân giảm bạch cầu có kèm sốt (số lượng bạch cầu trung tính $< 500/uL[5 \times 10^8/L]$) sẽ lợi ích khi CSFs điều trị đi kèm với kháng sinh nếu có viêm phổi, nhiễm nấm, hạ huyết áp, hội chứng nhiễm trùng huyết hoặc suy đa cơ quan.

Hướng dẫn thực hành châu Âu về cấy ghép thận khuyến cáo việc kiểm tra thường xuyên và đánh giá cẩn thận tình trạng giảm bạch cầu ở bệnh nhân ghép thận. Nên tránh phối hợp allopurinol và azathioprine để ngăn ngừa sự giảm bạch cầu. Dường như không có thử nghiệm RCTs xác định khi nào sử dụng CSFs ở bệnh nhân ghép thận. Hướng dẫn sử dụng CSFs chủ yếu dựa vào các hướng dẫn thực hành lâm sàng và ung thư học tại mỗi quốc gia. Có các hướng dẫn tương tự để điều trị giảm tiểu cầu bằng cách truyền tiểu cầu.

Tăng hồng cầu thứ phát

Tăng hồng cầu thứ phát là biến chứng thường gặp trong ghép thận.

Trong dân số nói chung, tăng hồng cầu liên quan đến một số bệnh lý (mệt mỏi, khó thở, vấn đề huyết khối,...) và tử vong.

Trong dân số nói chung, một số bằng chứng cho thấy việc điều chỉnh tăng hồng cầu thứ phát có liên hệ với giảm biến chứng liên quan đến huyết khối.

Ở bệnh nhân ghép thận, hệ quả bất lợi của tăng hồng cầu thứ phát ít gặp hơn so với dân số chung.

Ở bệnh nhân ghép thận, điều trị tăng hồng cầu thứ phát bằng ức chế angiotensin thường hiệu quả và an toàn.

Tỷ lệ tăng hồng cầu thứ phát thay đổi từ 8% đến 22% giữa các báo cáo đã được xác định từ các ấn phẩm hướng dẫn thực hành lâm sàng trước đây. Trong một số tài liệu nghiên cứu gần đây tăng hồng cầu thứ phát vẫn xuất hiện ở bệnh nhân ghép thận. Nhiều nghiên cứu không phân biệt giữa việc tăng số lượng tế bào hồng cầu với việc giảm thể tích huyết tương. Tăng hồng cầu thứ phát có xu hướng xảy ra trong vòng 2 năm đầu tiên, nhưng cũng có thể xuất hiện sau đó. Bệnh này cũng có thể trở lại ngẫu nhiên trong khoảng 20% các trường hợp.

Cơ chế của tăng hồng cầu thứ phát thì không rõ ràng và khả năng do nhiều yếu tố. Khả năng tăng liên tục erythropoietin không phải lúc nào cũng thấy, nhưng có vẻ tăng mức độ hematocrit rất nhiều ngoài mong đợi. Những chất trung gian khác liên quan đến tăng hồng cầu thứ phát như tăng androgen nội sinh, kích hoạt hệ renin-angiotensin, hoặc những tác nhân tăng trưởng. Những yếu tố nguy cơ lâm sàng đã được xác định và được báo cáo bao gồm nam giới, bệnh thận đa nang, hút thuốc lá, ức chế miễn dịch, suy giảm chức năng thận, không thải ghép, hẹp động mạch thận, thận ứ nước, tăng calci máu, lọc máu lâu dài, tăng hemoglobin trước ghép, vấn đề di truyền liên quan đến hệ angiotensin, tăng huyết áp và đái tháo đường.

Hậu quả của tăng hồng cầu thứ phát có thể nghiêm trọng. Chúng có cho kết quả bất lợi liên quan đến việc tăng hồng cầu thứ phát bắt nguồn chủ yếu từ những quan sát ở bệnh nhân bị tăng hồng cầu nguyên phát. Theo thời gian, các tài liệu quan sát thấy rằng 20% bệnh nhân bị đa hồng cầu nguyên phát có sự hiện diện của huyết khối và huyết khối

tiếp theo xuất hiện trong khoảng 50%. Tuy nhiên, yếu tố nguy cơ liên quan đến huyết khối thì rất khó để định lượng. Bệnh nhân bị tăng hồng cầu có tuổi thọ giảm, nhưng điều này cũng có một phần liên quan đến sự tiến triển bệnh lý ác tính. Thêm vào đó, một nghiên cứu lớn ở người cao tuổi không bị bệnh tăng hồng cầu nguyên phát trải qua phẫu thuật không phải tim mạch cho thấy rằng việc tăng hematocrit liên quan đến tỷ lệ tử vong trong ngắn hạn và tử vong do tim mạch.

Trong dân số chung, việc điều trị tăng hồng cầu thứ phát có hiệu quả. Trong nghiên cứu quan sát lớn về bệnh nhân trong dân số có bệnh đa hồng cầu nguyên phát và có sự hình thành ban đầu huyết khối, liệu pháp làm giảm tế bào hồng cầu có liên quan đến giảm 53% các biến cố do huyết khối tái phát. Rất nhiều trường hợp tái phát xuất hiện ở bệnh nhân điều trị không đầy đủ (hematocrit > 45%).

Ở bệnh nhân ghép thận, tăng hồng cầu thứ phát có thể không có triệu chứng, hoặc bệnh nhân hay phàn nàn bị mệt mỏi, nhức đầu, khó thở hay giảm thị lực. Những hậu quả nghiêm trọng hơn bao gồm tăng nguy cơ khối trong tĩnh mạch và động mạch. Một nghiên cứu bệnh chứng nhỏ đã thấy biến cố huyết khối ở bệnh nhân bị tăng hồng cầu (11 vấn đề ở 53 bệnh nhân) so với những người mà không bị tăng hồng cầu thứ phát (0 trong 49 người trong nhóm chứng). Phần lớn các nghiên cứu khác ở bệnh nhân ghép thận không thấy báo cáo những biến cố bất lợi, nhóm chứng được mô tả không cùng thời điểm, hoặc không tìm thấy tăng các yếu tố bất lợi. Trong một phân tích dữ liệu lớn ở bệnh nhân ghép thận, tăng hồng cầu thứ phát không được xem như là yếu tố gây nên đột quỵ. Kể từ khi tăng hồng cầu thứ phát có thể điều trị được và những hệ quả sau này trở nên nặng (huyết khối động, tĩnh mạch) khi không điều trị, dường như không có nghiên cứu RCTs nào trong thời gian dài so sánh hiệu quả của việc điều trị hay không điều trị.

Một số nghiên cứu RCTs tương đối có chất lượng và các ca lâm sàng cho thấy rằng việc sử dụng ACEIs hay ARBs để làm giảm hematocrit giá trị rõ khoảng từ 4% đến 15%. Với cỡ mẫu nhỏ và thiếu dữ liệu kết quả lâm sàng quan trọng, điều này cho thấy mức độ chứng cứ thấp. Trong một nghiên cứu RCT so sánh enalapril (2,5 mg/ngày, n = 15) với giả dược (n = 10), hematocrit giảm 6,6% ở nhóm điều trị so với chỉ 1,3% ở nhóm chứng (p = 0,004). Trong một thử nghiệm nhỏ, 15 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên dùng ACE-I (enalapril) và

12 bệnh nhân dùng ARB (losartan)(796). Nồng độ hemoglobin giảm đáng kể ở cả hai nhóm (174-149 g/L ở nhóm enalapril và 171-159 g/L ở nhóm losartan); tuy nhiên, mức giảm lớn hơn ($p = 0,05$) với enalapril (giảm được 32,6 g/L) so với losartan (giảm được 17,0 g/L). Theophylline đã được thấy có ích ở các bệnh nhân ghép với mức giảm ngoạn mục hematocrit 8-12% (798.799). Tuy nhiên, một số các thử nghiệm đã cho thấy ACE-Is vượt trội khi so sánh trực tiếp với theophylline. Trong nghiên cứu của Trivedi và cộng sự, hematocrit giảm được đến 7,6% nhóm ACEIs (lisinopril, $n = 9$) và không thay đổi đáng kể (lên đến 2,3%) ở nhóm theophylline ($n = 5$). Các chiến lược khác bao gồm trích máu và cắt thận song phương, nhưng đây là những xâm hại và có thể liên quan với tỷ lệ tử vong đáng kể sau này. Các nhà lâm sàng cũng nên lưu ý rằng cả hai ACE-Is và ARBs có liên quan với việc giảm chức năng thận ít, có thể hồi phục.

Hướng dẫn thực hành châu Âu về ghép thận khuyến cáo điều trị đầu tay tăng hồng cầu thứ phát ($> 52\%$ hematocrit ở nam giới và $> 49\%$ ở phụ nữ) là ACE-Is hoặc ARBs. Hội Ghép tạng Hoa Kỳ cho thấy vấn đề tăng hồng cầu thứ phát ($> 17-18$ g/dL hoặc hematocrit $> 51-52\%$) gây nên những biến chứng đe dọa tính mạng và tình trạng tăng hồng cầu này lúc nào cũng có thể chữa trị được.

Các nghiên cứu kiến nghị

- Cần có nhiều nghiên cứu RCT về sử dụng ESAs và mức hemoglobin tối ưu ở bệnh nhân ghép thận.
- Cần có nhiều nghiên cứu RCT về sử dụng CSFs và mục tiêu số lượng tế bào trong máu.
- Cần nhiều nghiên cứu ghi lại tỷ lệ mắc và mức độ nghiêm trọng của vấn đề tăng hồng cầu thứ phát với các thành phần thuốc điều trị.
- Cần nhiều nghiên cứu để ghi lại vai trò của ACE-Is và ARB trong việc giảm tỷ lệ tăng hồng cầu thứ phát.

TĂNG ACID URIC MÁU VÀ BỆNH GOUT TRÊN BỆNH NHÂN GHÉP THẬN

Đại cương

Tăng acid uric máu rất thường gặp trên bệnh nhân sau ghép với tỷ lệ khoảng 80% dân số ghép thận[1,2]. Nghiên cứu gần đây của Abbott KC và cộng sự trên 29.597 bệnh nhân tại Mỹ cho thấy tỷ lệ cộng dồn mắc gout 3 năm sau ghép là 7,6%[1]. Cơ chế gây tăng acid uric máu và gout phức tạp. Tăng acid uric máu làm tăng tỷ lệ mắc bệnh gout hoặc các biến chứng khác trên bệnh nhân sau ghép thận và có thể liên quan đến mất chức năng thận ghép và các bệnh lý tim mạch. Sự tương tác các nhóm thuốc quan trọng sẽ thay đổi chiến lược điều trị gout trên bệnh nhân sau ghép thận.

Định nghĩa

Có nhiều định nghĩa về tăng acid uric khác nhau do nồng độ này bị ảnh hưởng giới tính và tính chuyên biệt của xét nghiệm. Tăng acid uric máu khi nồng độ acid uric $>0,36$ mmol/L (6,0 mg/dL) ở nữ và $>0,42$ mmol/L (7,0 mg/dL) ở nam[2].

Nguyên tắc điều trị

Điều trị tăng acid uric máu trên bệnh nhân ghép thận khi có biến chứng (gout, nốt tophi hoặc sỏi urat) (2D)

Điều trị bằng colchicine trong cơn gout cấp với sự điều chỉnh giảm liều cho thích hợp với tình trạng suy giảm chức năng thận hay sử dụng CNI đồng thời. (2D)

Tránh sử dụng allopurinol trên bệnh nhân sử dụng azathioprine. (1B)

Tránh sử dụng NSAIDs và ức chế COX-2 khi có thể. (2D)

Lý do

Tăng acid uric máu rất thường gặp trên bệnh nhân sau ghép.

Tăng acid uric máu làm tăng tỷ lệ mắc bệnh gout hoặc các biến chứng khác trên bệnh nhân sau ghép thận và có thể liên quan đến mất chức năng thận ghép và các bệnh lý tim mạch.

Sự tương tác các nhóm thuốc quan trọng sẽ thay đổi chiến lược điều trị gout trên bệnh nhân sau ghép thận.

Cơ chế gây tăng acid uric máu và gout phức tạp. Nhiều nghiên cứu cho thấy tỷ lệ mắc tình trạng này cao hơn ở nhóm dùng CNI, nhất là CsA, khi so sánh với azathioprine. Tần suất tăng acid uric tăng cao hơn giống nhau ở nhóm có sử dụng CsA hoặc tacrolimus so với nhóm không có sử dụng CNIs. Ví dụ, một thử nghiệm đối chứng lâm sàng ngẫu nhiên gần đây cho thấy nồng độ acid uric giống nhau ở nhóm sử dụng CsA liều thấp và tacrolimus ở thời điểm sau 1 năm và cao hơn có ý nghĩa ở nhóm bệnh nhân sử dụng sirolimus và MMF. Một nghiên cứu khác trên 35 bệnh nhân cho thấy không có sự thay đổi nồng độ acid uric khi chuyển đổi từ CsA sang tacrolimus góp phần củng cố nhận định trên. Tuy nhiên, nếu chuyển đổi từ CNIs sang sirolimus trong một báo cáo khác lại chứng minh có sự giảm có ý nghĩa nồng độ acid uric. Tương tự, một thử nghiệm đối chứng lâm sàng trên một nhóm nhỏ (n = 28) bệnh nhân ghép gan cho thấy nồng độ acid uric giảm 15-20% khi chuyển đổi từ CNIs sang MMF.

Ngoài ra, các yếu tố nguy cơ khác liên quan đến tăng acid uric máu và gout là tiền sử trước đây, BMI cao, lợi tiểu, tuổi cao, tăng huyết áp, ghép tạng gần đây. Biểu hiện lâm sàng của tăng acid uric thường gặp nhất là gout, lắng đọng nhiều tinh thể urat ở tay,... đã có báo cáo cho thấy tổn thương thận cấp xảy ra khi nồng độ acid uric rất cao. Một nghiên cứu cohort lớn gần đây cho thấy có mối liên quan giữa gout với sự gia tăng tỷ lệ tử vong (tỉ số nguy cơ Hazard hiệu chỉnh 1,26, 95% CI 1,08–1,47) và mất mảnh ghép (tỉ số nguy cơ Hazard hiệu chỉnh 1,22, 95% CI 1,01–1,49). Tuy nhiên, vấn đề này không được chứng minh trong các nghiên cứu khác. Chưa tìm thấy nghiên cứu nào chứng minh nồng độ acid uric thấp hơn liên quan đến sống còn mảnh ghép, chức năng thận và sống còn của bệnh nhân tốt hơn.

Theo dõi bệnh nhân tăng acid uric đồng thời với xét nghiệm máu thường quy giúp kiểm soát nồng độ acid uric máu và nguy cơ mắc gout. Có bằng chứng cho thấy điều chỉnh chế độ ăn (giảm cân, giảm thịt và rượu), tránh sử dụng nhóm lợi tiểu có thể làm giảm nồng độ acid uric trong dân số chung. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu trên dân số ghép. Một số thuốc có thể làm giảm nồng độ acid uric trên bệnh nhân ghép thận. Ví dụ, một nghiên cứu ngẫu nhiên trên 26 bệnh nhân ghép thận cho thấy losartan có thể làm giảm nồng độ acid uric 8%. Theo dõi nồng độ acid uric giúp cung cấp thông tin cho bác sĩ lâm sàng đánh giá tốt

hơn các trường hợp gout không có triệu chứng điển hình. Do nồng độ acid uric được chỉ định ở những bệnh nhân bị nghi ngờ bệnh gút. Tuy nhiên, trong một đợt gout cấp, nồng độ acid uric có thể bình thường. Điều trị tăng acid uric máu không triệu chứng chưa được khuyến cáo trong dân số chung hoặc dân số ghép thận, nhưng nó được khuyến khích điều trị trên các bệnh nhân có triệu chứng tái phát của bệnh gout, tophi hoặc thay đổi hình ảnh X-quang của bệnh gout.

Theo dõi: đo nồng độ acid uric đồng thời với các xét nghiệm máu thường quy khác để nhằm phát hiện sớm các trường hợp tăng acid uric, hạn chế nguy cơ tiến triển bệnh gout[11].

Các nhóm thuốc điều trị tăng acid uric máu và gout trên bệnh nhân ghép thận

Điều trị cơn gout cấp

Colchicine: chú ý tăng nguy cơ các bệnh lý cơ và thần kinh, điều chỉnh liều thích hợp trên bệnh nhân suy thận, có thể gây tác dụng phụ nghiêm trọng trên dạ dày ruột, tương tác thuốc với CsA, statins và macrolides[3,4,5].

Corticoids: dung nạp tốt, chú ý trên bệnh nhân nhiễm trùng và/hoặc đái tháo đường[3,4,6].

Các yếu tố làm giảm nồng độ acid uric

Ức chế men xanthine oxidase

Allopurinol: hiệu quả trên bệnh nhân bài tiết kém hoặc sản xuất quá nhiều acid uric, chỉnh liều trên bệnh nhân có GFR <50ml/phút/1,73m², chống chỉ định kết hợp với AZA hay 6-mercaptopurine, có thể gây hội chứng nhạy cảm quá mức nguy hiểm tính mạng[3,4,6,7,8].

Febuxostat: chọn lựa trên bệnh nhân quá mẫn cảm hoặc không dung nạp với allopurinol. Không cần chỉnh liều trên bệnh nhân suy giảm chức năng thận, chống chỉ định kết hợp với AZA hoặc 6-mercaptopurine, và theophylline[3,9,10].

Chọn lựa thuốc trong tăng acid uric sau ghép

Colchicines đường uống và/hoặc các thuốc chống viêm không steroid được khuyến cáo như là lựa chọn hàng đầu đối với bệnh gout. Các thuốc chống viêm không steroid và cyclo-oxygenase-2 inhibitors

kết hợp với nhau có thể làm giảm đáng kể chức năng thận và tổn thương thận cấp tính. Bệnh nhân có chức năng thận bình thường có thể sử dụng các thuốc này với liều lượng vừa phải trong thời gian ngắn. Tuy nhiên, nhóm kháng viêm không steroid nên tránh sử dụng trên bệnh nhân ghép thận. Nồng độ colchicine có thể tăng lên ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận và ở những bệnh nhân được điều trị bằng CsA (và có lẽ tacrolimus). Ngộ độc colchicine đe dọa tính mạng ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận điều trị colchicine liều 1 mg/ngày chỉ trong 5-8 ngày. Do đó, nên tránh sử dụng colchicine kéo dài trên bệnh nhân có eGFR < 60 mL/phút/1,73m². Tuy nhiên, colchicine có thể dùng ít hơn trên 1 tuần với eGFR > 10 mL/phút/1,73m² mà không đòi hỏi lọc máu. Trên bệnh nhân có eGFR < 60 mL/phút/1,73m², tránh sử dụng liều colchicine > 0,6 mg/ngày. Sử dụng corticoid tiêm khớp hoặc corticoid đường toàn thân nếu các thuốc trên chống chỉ định hoặc không dung nạp.

Allopurinol là nhóm thuốc hạ acid uric thường dùng. Tuy nhiên, nếu kết hợp allopurinol và azathioprine sẽ làm suy tủy đe dọa tính mạng, vì vậy phải hết sức cảnh giác, tốt nhất là không kết hợp. Nếu kết hợp nên giảm 50% liều azathioprine và phải kiểm tra công thức máu thường xuyên. MMF không liên quan đến allopurinol và có thể thay thế cho azathioprine. Nếu bệnh nhân dị ứng với allopurinol, có thể sử dụng benzydaron.

Hướng dẫn của Hội Ghép tạng Mỹ đề nghị đo nồng độ acid uric, mỗi 2-3 tháng sau ghép, hoặc tầm soát trên bệnh nhân có suy chức năng thận ghép hoặc đang điều trị lợi tiểu. Theo Hướng dẫn chăm sóc bệnh thận của Úc cho rằng điều trị tăng acid uric máu không làm chậm tiến triển bệnh thận, bệnh nhân nên hạn chế ăn thịt và điều trị allopurinol giảm liều. Hướng dẫn thực hành châu Âu đề nghị tránh phối hợp allopurinol và azathioprine.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Abbott KC, K.P., Dharnidharka V et al**, *New-onset gout after kidney transplantation: Incidence, risk factors and implications*. Transplantation 2005. 80: 1383–1391.

2. **Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), Chapter 23: Hyperuricemia and Gout.** American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S102–S103.
3. **Clive DM,** *Renal transplant-associated hyperuricemia and gout.* J Am Soc Nephrol 2000. 11: 974–979.
4. **Stamp L, S.M., O'Donnell J, Chapman P,** *Gout in solid organ transplantation: a challenging clinical problem.* Drugs, 2005. 65(18):2593-2611.
5. **Ben Hmida M, H.J., Bahloul Z, et al** *Cyclosporine-induced hyperuricemia and gout in renal transplants.* Transplant Proc, 1995. 27(5):2722-2724.
6. **Baroletti S, B.G., Gabardi S,** *Treating gout in kidney transplant recipients.* Prog Transplant, 2004. 14(2):143-147.
7. **Gout, T.R.,** *Novel therapies for treatment of gout and hyperuricemia.* Arthritis Res Ther, 2009. 11(4):236.
8. **VenkatRaman G, S., Lee HA,** *Azathioprine and allopurinol: a potentially dangerous combination.* J Intern Med, 1990. 228(1):69-71.
9. **Becker MA, S.H.J., Wortmann RL et al,** *Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout.* N Engl J Med, 2005. 353(23):2450-2461.
10. **Dubchak N, F.G.,** *New and improved strategies for the treatment of gout.* Int J Nephrol Renovasc Dis, 2010. 3: 145-166.
11. **Zhang W, D.M., Pascual E et al,** *EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT).* Ann Rheum Dis 2006. 65: 1301–1311.

BỆNH LÝ ÁC TÍNH SAU GHÉP **NGUY CƠ BỆNH ÁC TÍNH SAU GHÉP THẬN**

Bệnh nhân ghép thận từ khắp nơi trên thế giới có nguy cơ phát triển ung thư so với dân số nói chung (Bảng 1). Điều này đặc biệt đúng đối với các bệnh ung thư liên quan đến nhiễm virus (ví dụ EBV liên quan đến u lympho). Một số bệnh ung thư rất phổ biến trong dân số nói chung và cũng xảy ra ở một tỷ lệ cao hơn ở bệnh nhân ghép thận (ung thư ruột kết). Một số rất phổ biến ở bệnh nhân ghép thận vì chúng phổ biến trong dân số nói chung và có một tỷ lệ tương tự ở bệnh nhân ghép thận (ví dụ ung thư vú). Những người khác là rất hiếm, nhưng xảy ra ở một tỷ lệ cao hơn đáng kể ở bệnh nhân ghép thận (ví dụ Kaposi sarcoma). Ngoài ra còn có các bệnh ung thư có thể gây ra bệnh thận mạn giai đoạn 5 và do đó thường thấy hơn ở bệnh nhân ghép thận (ví dụ u tủy và ung thư biểu mô tế bào thận). Nghiên cứu thuần tập đã chứng minh sự thay đổi của nguy cơ ung thư với cả tuổi và giới tính, với những bệnh nhân ghép thận trẻ có nguy cơ 15-30 lần so với dân số nói chung ở cùng độ tuổi, trong khi nguy cơ lớn chỉ có hai lần cho bệnh nhân 65 năm tuổi. Sau khi phát triển của ung thư, sự sống còn của nhân ghép là kém và sự lựa chọn điều trị điều trị được giới hạn bởi việc ghép hoặc các bệnh đi kèm. Vì thế, cần phải xem xét lựa chọn các biện pháp phòng ngừa và sàng lọc bệnh nhân ghép thận, mà về mặt lý thuyết có thể mang lại lợi ích về tỷ lệ mắc bệnh và tử vong thấp hơn thông qua việc giảm tỷ lệ mắc hoặc can thiệp sớm.

Bảng 1. Ung thư được phân loại theo SIR ở bệnh nhân ghép thận và tỷ lệ ung thư (a)

	Ung thư ở quần thể chung (b)	Ung thư thường gặp ở bệnh nhân ghép (ước tính) (c)	Các ung thư hiếm gặp (d)
SIR cao(e) (>5)	U Kaposi(cùng với HIV) (e)	U Kaposi(f) Âm đạo (f) U lympho Non Hodgkin Thận U da không ác tính(f) Môi(f) Tuyến giáp Dương vật(f) Ruột non(f)	Mắt
SIR trung bình (>1-5, p < 0,05)	Phổi	Mũi họng	U ác tính
	Ruột kết	Thực quản	Thanh quản
	Cổ tử cung	Bàng quang	Đa u tủy xương
	Dạ dày	Bệnh bạch hầu	Hậu môn
	Gan		U lympho Hodgkin
Không gia tăng nguy cơ(e)	Vú Tiền liệt tuyến Trực tràng(f)	Não Tinh hoàn	Buồng trứng Tử cung Tụy Não Tinh hoàn

HIV, virus suy giảm miễn dịch của con người; SIR, tỷ lệ mắc chuẩn hóa.

- a. Theo thứ tự giảm dần tương đối của tần số ước tính ($SIR \times$ tỷ lệ trong dân số nói chung).
- b. Tỷ lệ mắc bệnh ở cả hai nói chung và ghép dân số ≥ 10 trên 100.000 dân; dựa trên tỷ lệ thế giới. Tỷ lệ chuẩn hóa theo tuổi. Bình thường hóa dân số thế giới.
- c. Tỷ lệ mắc bệnh trong dân số nói chung $< 10/100.000$, nhưng tỷ lệ ước tính trong dân số ghép ($SIR \times$ tỷ lệ dân số nói chung) ≥ 10 trên 100.000 người. Tỷ lệ mắc bệnh ở cả dân nói chung và dân số ghép $< 10/100.000$ người.
- e. Trích từ Bảng 4 của Greulich et al.

f. Dựa trên tỷ lệ của Mỹ. Tỷ lệ tiêu chuẩn hóa tuổi (bình thường của dân số Mỹ).

Ung thư da và môi

- Chúng tôi khuyến cáo những bệnh nhân ghép thận, đặc biệt là những người da trắng, sống ở vùng khí hậu phơi nhiễm nắng cao, có ngành nghề đòi hỏi phải tiếp xúc với ánh nắng mặt trời, đã tiếp xúc với ánh nắng mặt trời có ý nghĩa như một đứa trẻ, hoặc có tiền sử ung thư da thì nguy cơ bị ung thư da và ung thư môi là rất cao. (1C)
- Chúng tôi khuyến cáo những bệnh nhân ghép thận giảm thiểu tiếp xúc với ánh nắng mặt trời suốt đời và sử dụng các tác nhân ức chế tia cực tím. (1D)
- Chúng tôi đề nghị những người ghép thận trưởng thành tự thực hiện kiểm tra da và môi và báo cáo các tổn thương mới cho bác sĩ điều trị. (2D)
- Đối với những bệnh nhân ghép thận trưởng thành, chúng tôi đề nghị một chuyên gia y tế có trình độ chuyên môn, có kinh nghiệm trong việc chẩn đoán bệnh ung thư da, thực hiện kiểm tra da và môi ở bệnh nhân ghép thận, có thể loại trừ những bệnh nhân ghép thận có màu da tối. (2D)
- Chúng tôi đề nghị rằng những bệnh nhân có tiền sử ung thư da hoặc môi, hoặc các tổn thương tiền ác tính, được nhắc đến và theo sau là một chuyên gia y tế có trình độ với kinh nghiệm trong việc chẩn đoán và điều trị ung thư da. (2D)
- Chúng tôi đề nghị những bệnh nhân có tiền sử ung thư da được cung cấp điều trị bằng acitretin uống, nếu không có chống chỉ định. (2B)

Tổng quan

Ung thư da bao gồm ung thư biểu mô tế bào đáy, ung thư biểu mô tế bào vảy và u hắc tố ác tính.

Những cá thể da sáng là người da trắng và đặc biệt là những người có mái tóc vàng và sáng.

Khí hậu bị phơi nhiễm cao ánh sáng mặt trời là các khu vực của thế giới gần với đường xích đạo và nơi có lớp bảo vệ - tầng ozon nghèo.

Tia cực tím thích hợp/tránh ánh nắng mặt trời bao gồm việc sử dụng các bóng mát và tránh ánh sáng mặt trời vào giờ cao điểm của bức xạ, mặc quần áo bảo hộ và sử dụng các tác nhân chống tia cực tím.

Tự kiểm tra da và môi được thực hiện bằng cách kiểm tra chặt chẽ của tất cả các vùng da, sử dụng một chiếc gương và/hoặc sự trợ giúp của một thành viên trong gia đình, chẳng hạn như người vợ.

Chuyên gia y tế có trình độ với kinh nghiệm trong việc chẩn đoán ung thư da bao gồm các bác sĩ, phụ tá bác sĩ hoặc y tá học viên có kinh nghiệm trong việc chẩn đoán bệnh ung thư da.

Chuyên gia y tế có trình độ với kinh nghiệm trong việc chẩn đoán ung thư và điều trị ung thư da bao gồm bác sĩ da liễu, bác sĩ hoặc bác sĩ phẫu thuật có kinh nghiệm trong chẩn đoán (bao gồm sinh thiết da và sự giải thích của họ) và điều trị các bệnh ung thư da.

Acitretin đã được sử dụng ở liều giữa 0,2 và 0,4 mg/kg/ngày trong RCT để ngăn ngừa ung thư da.

Nguyên tắc

- Bệnh nhân có nguy cơ cao có thể được xác định.
- Các hành vi của bệnh nhân có thể làm giảm nguy cơ.
- Giáo dục bệnh nhân có nguy cơ cao sẽ khuyến khích họ thực hiện hành vi mà điều đó sẽ làm giảm nguy cơ.
- Phơi nắng là một yếu tố nguy cơ ung thư da.
- Tránh tiếp xúc với ánh nắng mặt trời có thể làm giảm tỷ lệ mắc bệnh ung thư da.
- Tự kiểm tra sẽ phát hiện ung thư da ở giai đoạn sớm hơn so với các biện pháp khác.
- Phát hiện và điều trị sớm sẽ làm giảm tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong của ung thư da.
- Kiểm tra da và môi bởi một chuyên gia y tế có trình độ có thể phát hiện ung thư da sớm.
- Tư vấn thực hiện tự kiểm tra da thường xuyên.
- Acitretin có thể làm giảm nguy cơ ung thư da tế bào vảy tái phát ở bệnh nhân ghép thận.

- Mặc dù tác dụng phụ liên quan đến việc sử dụng các acitretin là phổ biến và thường đòi hỏi phải ngưng thuốc, những lợi ích có thể lớn hơn hại trong việc lựa chọn của bệnh nhân ghép thận.

Ung thư da xảy ra với một tỷ lệ cao hơn nhiều ở bệnh nhân ghép thận so với dân số nói chung. Ngoài ra, các yếu tố nguy cơ ung thư da trong dân số nói chung cũng có thể sẽ là yếu tố nguy cơ ung thư da ở bệnh nhân ghép thận. Bao gồm: da trắng, sống ở vùng khí hậu phơi nhiễm ánh nắng mặt trời cao, có ngành nghề tiếp xúc với ánh nắng mặt trời, vì đã có tiếp xúc với ánh nắng mặt trời có ý nghĩa như một đứa trẻ, hoặc có tiền sử ung thư da.

Hầu hết các biện pháp để giảm nguy cơ ung thư da (mô tả trong báo cáo hướng dẫn ở trên) đòi hỏi sự hợp tác của bệnh nhân. Mặc dù chỉ có dữ liệu nghiên cứu lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên (RCT) hạn chế chứng minh những người ghép thận về nguy cơ gia tăng ung thư da của họ và giúp giảm thiểu nguy cơ, lợi ích của giáo dục bệnh nhân.

Có bằng chứng là vị trí địa lý liên quan đến việc tăng tiếp xúc với ánh nắng mặt trời có liên quan với tăng nguy cơ ung thư da ở cả bệnh nhân ghép thận và dân số nói chung. Cũng có bằng chứng trong dân số chung rằng việc sử dụng kem chống nắng làm giảm tỷ lệ mắc ung thư tế bào vảy. Mặc dù không có bằng chứng các khi bệnh nhân ghép thận tránh tiếp xúc với ánh nắng mặt trời hoặc sử dụng các các tác nhân chặn ánh sáng mặt trời làm giảm ung thư da, lợi ích tiềm năng có khả năng lớn hơn hại. Ánh nắng mặt trời có thể bị chặn bởi việc ở trong môi trường bóng râm, mặc quần áo bảo hộ, đội mũ rộng vành và kính râm ngăn chặn tia cực tím. Có lo ngại cho rằng việc sử dụng kem chống nắng có thể dẫn đến hành vi gia tăng tổng số lần tiếp xúc với ánh nắng mặt trời.

Một cách chính đáng, tự kiểm tra sẽ dẫn đến phát hiện sớm ung thư da ít hơn tần suất kiểm tra bởi các chuyên gia sức khỏe. Đó cũng là chính đáng mà phát hiện sớm sẽ dẫn đến điều trị sớm và do đó làm giảm tỷ lệ mắc bệnh và tử vong. Tuy nhiên, tự kiểm tra da đã không được chứng minh là có hiệu quả trong việc giảm tỷ lệ mắc bệnh và tử vong do ung thư ở cả trong dân số chung và ở bệnh nhân ghép thận. Tuy nhiên, kể từ khi các chi phí và tác động bất lợi của tự sàng lọc thấp, việc sử dụng các chương trình giáo dục để khuyến khích tự kiểm tra, đặc biệt là ở các khu vực có tỷ lệ nhiễm cao của bệnh ung thư da, được biện minh.

Những hướng dẫn chuyên nghiệp về ghép của Mỹ và Châu Âu khuyến cáo sàng lọc bệnh ung thư da ở những bệnh nhân ghép thận, tự kiểm tra da hàng tháng và tổng kiểm tra da cơ thể ít nhất là hàng năm bởi một bác sĩ da liễu hoặc bác sĩ chuyên gia. USPSTF kết luận rằng không có đủ bằng chứng để khuyến cáo cho hay chống lại sàng lọc ung thư da trong dân số sử dụng khám da tổng thể, trong khi Trường Cao đẳng Mỹ Y tế dự phòng khuyến cáo sàng lọc cho các cá nhân có nguy cơ cao. Tư vấn để thực hiện kiểm tra da thường xuyên có phần hơi kém và thực hiện không đáng tin cậy. Tuy nhiên, trong một RCT dựa vào cộng đồng của sàng lọc da thường xuyên, nhóm can thiệp báo cáo tỷ lệ cao hơn đáng kể. Kiểm tra bằng mắt bởi bệnh nhân ghép thận cũng không đáng tin cậy để phát hiện ung thư da như việc khám da thường xuyên bởi các chuyên gia y tế có trình độ.

Các nghiên cứu trong dân số nói chung đã cho thấy rằng các cá nhân với việc đào tạo đầy đủ và kinh nghiệm, ví dụ như bác sĩ da liễu, phát hiện ung thư da sớm hơn so với các học viên nói chung. Các học viên nói chung với kinh nghiệm có thể thực hiện như bác sĩ da liễu tại một số khu vực. Sự vắng mặt của các học viên có kinh nghiệm, nguồn lực có thể không đủ để cho phép các bệnh nhân ghép thận được thăm khám hàng năm bởi bác sĩ da liễu. Vì vậy, một chiến lược kết hợp sàng lọc sơ cấp với giấy giới thiệu của các tổn thương nghi ngờ đến một bác sĩ da liễu có thể đạt được hiệu quả nhất. Những bệnh nhân đã có bệnh ung thư da có nhiều khả năng để phát triển một thương tổn thứ hai so với bệnh nhân không có tiền sử ung thư da. Do đó, bệnh nhân mắc bệnh ung thư da có thể được hưởng lợi nhiều hơn từ việc theo dõi thường xuyên bởi một bác sĩ da liễu, hoặc chuyên gia y tế với đào tạo tương đương. Chẩn đoán sớm và loại bỏ các loại ung thư da là cần thiết để giảm phẫu thuật gây mất thẩm mỹ và ngăn ngừa tử vong do tổn thương tiến triển hoặc di căn.

Một số ít nghiên cứu RCT đánh giá những lợi ích của việc thay đổi phác đồ thuốc ức chế miễn dịch để làm giảm nguy cơ ung thư da. Ví dụ, trong một RCT gần đây, bệnh nhân ghép thận 10-15 năm sau khi ghép được phân ngẫu nhiên để chuyển đổi từ CNI sang sirolimus (N = 555), so với nhóm vẫn duy trì CNI (N = 275). 2 năm theo dõi, 12 (2,2%) trong nhóm chuyển đổi so với 21 (7,7%) trong nhóm CNI bị ung thư da được báo cáo (p <0,001). Tuy nhiên, các tác dụng phụ ở nhóm chuyển

đôi sirolimus là cao hơn so với những người trong nhóm CNI. Thật vậy, Ban Giám sát An toàn Dược dừng nghiên cứu sớm đối với bệnh nhân có mức lọc cầu thận 20- 40 ml/phút/1,73 m² sớm, bởi vì trong tầng này (N = 77) điểm cuối an toàn hỗn hợp (xảy ra trong lần đầu tiên của sinh thiết đã chứng minh thải ghép cấp, suy tạng hoặc chết) là cao hơn đáng kể trong chuyển đổi so với nhóm đối chứng. Nhóm nghiên cứu kết luận rằng vẫn chưa rõ liệu có một nhóm có nguy cơ cao của bệnh nhân ghép thận, trong đó có lợi ích từ việc chuyển đổi một phác đồ điều trị ức chế miễn dịch khác để làm giảm ung thư da.

Trong ba nghiên cứu RCT, bao gồm tổng cộng 93 bệnh nhân ghép thận (10-15 năm sau khi cấy ghép), những người được điều trị bằng acitretin từ 6-12 tháng thấy giảm tốc độ hình thành của ung thư da mới so với nhóm chứng không được điều trị, không có sự khác biệt giữa các liều 0,2 và 0,4 mg/kg/ngày. Trong các thử nghiệm, một số cá nhân có tác dụng phụ do điều trị; Tuy nhiên, những tác dụng phụ thường được giải quyết sau khi ngưng điều trị. Các tác dụng phụ dẫn đến ngưng điều trị bao gồm: đau đầu (N = 3), rối loạn lipid máu (N = 2), than phiền về cơ xương (N = 2) và phát ban da (N = 2). Ngoài ra, thời gian điều trị và theo dõi tương đối ngắn trong các thử nghiệm. Nhìn chung, các Nhóm làm việc kết luận rằng có bằng chứng chất lượng trung bình là có sự cân bằng để dự phòng bằng acitretin (xem hồ sơ bằng chứng Hỗ trợ Bảng 52 tại <http://www3.interscience.wiley.com/journal/118499698/toc>); một số bệnh nhân ghép thận có thể cho rằng những lợi ích của điều trị không lớn hơn tác hại.

Các bệnh lý ác tính ngoài da

- Xây dựng kế hoạch sàng lọc cho mỗi bệnh nhân ghép thận, bổ sung vào hồ sơ bệnh sử của bệnh nhân và gia đình, hút thuốc lá, nguy cơ tử vong và hiệu quả hoạt động của các phương pháp sàng lọc. (Không được phân loại)
- Sàng lọc cho các bệnh ung thư sau theo hướng dẫn đối với cộng đồng chung (Không được phân loại):
 - + Phụ nữ: cổ tử cung, ung thư vú và ung thư đại tràng
 - + Nam giới: tuyến tiền liệt và ung thư đại tràng.
- Định kỳ siêu âm gan và AFP mỗi 12 tháng ở những bệnh nhân bị xơ gan còn bù. (Không được phân loại).

Tổng quan

Sàng lọc ung thư có cả lợi ích và tác hại. Đối với bệnh nhân ghép thận có nhiều bệnh đi kèm, cần thiết để xem xét mức độ và tầm quan trọng của những tác hại tiềm năng, vì vậy cần cân nhắc những tác hại này so với với rủi ro về bệnh tật và lợi ích của việc phát hiện sớm. Có lý do để tin rằng sàng lọc hiệu quả, thời gian sống còn ở những bệnh nhân sàng lọc sớm có sự khác nhau đáng kể giữa bệnh nhân ghép thận so với dân số chung. Do đó, cần cẩn thận đánh giá từng cá nhân khi tiến hành sàng lọc cho bệnh nhân ghép thận.

Nói chung, tiên lượng bệnh nhân càng tốt, tăng khả năng phát hiện bệnh lý và giảm nguy cơ tổn hại từ sàng lọc, do đó mang lại lợi ích lớn hơn. Nếu, mặt khác, những bệnh nhân có tiên lượng xấu do bệnh tim hoặc các bệnh lý đi kèm khác, nguy cơ bệnh lý được sàng lọc không cao và tác hại của việc sàng lọc là đáng kể. Ví dụ, tầm soát ung thư cổ tử cung của một bệnh nhân 45 tuổi chưa được tiêm chủng, thận ghép hoạt động tốt và không có bệnh đi kèm sẽ dễ dàng hơn tìm máu ẩn trong phân (FOBT) và nội soi đại tràng ở một bệnh nhân 69 tuổi có đái tháo đường typ 2 và bệnh mạch vành nặng. Tỷ lệ mắc bệnh cần bổ sung vào hồ sơ theo tỷ lệ mắc chuẩn hóa (SIR) như biểu diễn trong Bảng 29.

Nguyên tắc

Bệnh lý đi kèm và các nguy cơ ở bệnh nhân ghép thận có thể ảnh hưởng đến lợi ích và tác hại của sàng lọc đối với một số bệnh ung thư.

Các quyết định để tầm soát ung thư nên được cá nhân hóa.

Sàng lọc ung thư cổ tử cung

Trong dân số nói chung, có bằng chứng tốt cho thấy lợi ích của việc sàng lọc lớn hơn tác hại.

Đối với bệnh nhân ghép thận, ung thư cổ tử cung thường phổ biến hơn cộng đồng, do đó sàng lọc có thể có lợi hơn.

Đối với bệnh nhân ghép thận có chất lượng cuộc sống và tuổi thọ không giảm đáng kể, lợi ích của việc sàng lọc có thể lớn hơn tác hại.

Trong cộng đồng, có bằng chứng cho thấy lợi ích của vắc xin ung thư cổ tử cung lớn hơn tác hại.

Đối với bệnh nhân ghép thận, mặc dù việc chủng ngừa có thể kém hiệu quả, có rất ít lý do để tin rằng lợi ích không lớn hơn tác hại.

Khởi đầu tầm soát ung thư cổ tử cung được khuyến cáo cho phụ nữ trong 3 năm bắt đầu có quan hệ tình dục hoặc 21 tuổi (tùy theo cái nào đến trước) để phát hiện các tổn thương ác tính do nhiễm HPV kéo dài (www.ahrq.gov/clinic/uspstf/uspsscerv.htm; truy cập lần cuối ngày 17 Tháng 7 năm 2009). Ung thư cổ tử cung phổ biến hơn, phát triển nhanh hơn và có thể nặng hơn ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch, gợi ý rằng ở bệnh nhân ghép thận nên được kiểm tra thường xuyên hơn. Mỹ và châu Âu khuyến cáo sàng lọc hàng năm đối với ung thư cổ tử cung bằng khám phụ khoa và xét nghiệm Pap. Xét nghiệm HPV DNA vẫn chưa đạt được sự chấp nhận rộng rãi.

([Www.ahrq.gov/clinic/uspstf/uspsscerv.htm](http://www.ahrq.gov/clinic/uspstf/uspsscerv.htm); truy cập lần cuối 17 tháng 7 năm 2009).

Sàng lọc ung thư cổ tử cung cũng cho phép kiểm tra hậu môn, vùng âm đạo và âm hộ khi mà tỷ lệ ung thư phụ khoa cũng tăng lên ở bệnh nhân nữ ghép thận. Chi phí tầm soát ung thư cổ tử cung ở bệnh nhân ghép thận tại Mỹ là 12000\$ trên thời gian sống còn so sánh với dân số chung (25000\$ đến 50000\$ trên thời gian sống còn).

Trong dân số chung, có bằng chứng mạnh mẽ cho rằng lợi ích của việc tiêm chủng lớn hơn hại, nhưng khoảng thời gian theo dõi lâu nhất tính đến thời điểm hiện tại là 52 tháng. Tiêm phòng HPV ở nữ giới trước khi tiếp xúc với HPV (đối với các chủng gây ung thư 16 và 18, chiếm tỷ lệ khoảng 70% các ca ung thư cổ tử cung và đối với các chủng 6 và 11) đã được áp dụng ở một số nước. Vắc-xin bất hoạt và do đó có thể được sử dụng trước khi cấy ghép và sau khi ghép, nhưng không có bằng chứng về hiệu quả và an toàn ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch.

Sàng lọc ung thư vú

Trong cộng đồng, ít có bằng chứng rằng lợi ích của sàng lọc lớn hơn hại.

Ở bệnh nhân ghép thận, tỷ lệ mắc bệnh ung thư vú tương tự như trong cộng đồng.

Ở bệnh nhân ghép thận với chất lượng cuộc sống và tuổi thọ tương tự như dân số chung, lợi ích của việc sàng lọc có thể lớn hơn hại.

Chụp nhũ ảnh ở nữ giới độ tuổi 50-74 giảm tỷ lệ tử vong do ung thư vú 23% (95% CI 13-31%). Tỷ lệ mắc bệnh ung thư vú tương tự nhau giữa cộng đồng và bệnh nhân ghép thận. Không có đối chứng hoặc nghiên cứu làm cơ sở chống lại sàng lọc ung thư vú ở bệnh nhân ghép thận. Hai yếu tố có thể ảnh hưởng đến quyết định sàng lọc là hiệu quả sàng lọc và tuổi thọ tăng lên từ việc sàng lọc. Hiệp hội ghép Mỹ và châu Âu khuyến cáo sàng lọc bệnh nhân ghép thận độ tuổi 50 - 69 tuổi và một ý kiến khác cho rằng nên sàng lọc trên 40 tuổi. Kiểm tra độ chính xác của chụp nhũ ảnh thay đổi với kết quả tốt nhất ở phụ nữ lớn tuổi và kết quả chưa chính xác ở phụ nữ trẻ. Xem xét những thiệt hại về thể chất và tinh thần từ các kết quả xét nghiệm sàng lọc dương tính giả và âm tính giả. Mô hình sàng lọc ung thư vú ở bệnh nhân ghép thận gợi ý rằng có hiệu quả ở cộng đồng da trắng không bị tiểu đường.

Sàng lọc ung thư tuyến tiền liệt

Trong cộng đồng, có rất ít bằng chứng cho thấy những lợi ích của sàng lọc lớn hơn hại.

Ở bệnh nhân ghép thận, tỷ lệ mắc ung thư tuyến tiền liệt tương tự ở cộng đồng.

Ở bệnh nhân ghép thận, ít có bằng chứng cho rằng lợi ích của việc sàng lọc lớn hơn hại.

Sàng lọc ung thư tuyến tiền liệt, sử dụng kháng nguyên tuyến tiền liệt (PSA) và/hoặc chụp kỹ thuật số trực tràng, đang gây tranh cãi trong cộng đồng. Khuyến cáo mới nhất từ USPSTF là tránh sàng lọc ở nam giới 75 tuổi trở lên (www.ahrq.gov/clinic/uspstf/uspsprca.htm; truy cập lần cuối ngày 17 tháng 7 năm 2009). Khuyến cáo cũng chỉ ra rằng không có đủ bằng chứng để đánh giá sự cân bằng lợi ích và tác hại khi sàng lọc ở nam giới trẻ hơn 75 tuổi (www.ahrq.gov/clinic/uspstf/uspsprca.htm; truy cập lần cuối ngày 17 tháng 7 2009). Tỷ lệ mắc bệnh ung thư tuyến tiền liệt ở bệnh nhân ghép thận tương tự như trong dân số chung và là một trong những bệnh ung thư phổ biến nhất ở nam giới. Tuy nhiên, không có dữ liệu về hiệu quả sàng lọc, lợi ích ở bệnh nhân ghép thận. Có lý do để tin rằng hiệu quả của xét nghiệm PSA có thể khác nhau giữa bệnh nhân ghép thận so với dân số chung. Do đó, không có lời khuyên được đưa ra đồng tình hay chống lại tầm soát ung

thư tuyến tiền liệt ở bệnh nhân ghép thận, ngoài khuyến cáo tiêu chuẩn để sàng lọc ung thư tuyến tiền liệt trong cộng đồng.

Sàng lọc ung thư đại trực tràng

Trong cộng đồng, có bằng chứng tốt cho thấy lợi ích của việc sàng lọc lớn hơn tác hại đối với bệnh nhân từ 50 tuổi trở lên.

Ở bệnh nhân ghép thận, tỷ lệ mắc bệnh ung thư đại tràng cao hơn cộng đồng, đặc biệt ở bệnh nhân ghép thận dưới 50 tuổi.

Ở bệnh nhân ghép thận, có lý do để tin rằng xét nghiệm máu ẩn trong phân ít có giá trị đối với ung thư đại tràng so với cộng đồng, nhưng không có bằng chứng cho thấy nội soi đại tràng có độ nhạy, độ đặc hiệu thấp hơn.

Các nghiên cứu đã chứng minh rằng lợi ích của việc sàng lọc thường lớn hơn tác hại. Khuyến cáo cho cộng đồng ở Úc/New Zealand, Mỹ và châu Âu, đề nghị sàng lọc các cá nhân 50 năm tuổi trở lên, sử dụng FOBT và/hoặc nội soi đại tràng hàng năm. Tỷ lệ tiêu chuẩn của ung thư đại trực tràng tăng lên ở bệnh nhân ghép thận so với cộng đồng và có bằng chứng cho thấy ung thư đại tràng xảy ra ở độ tuổi trẻ hơn ở bệnh nhân ghép thận so với dân số chung. Hiệp hội Ghép Mỹ và châu Âu khuyến cáo nên sàng lọc hoặc ở độ tuổi 50, hoặc ở độ tuổi được khuyến cáo trong dân số chung ở mỗi nước.

Sàng lọc với FOBT có độ đặc hiệu thấp hơn ở bệnh nhân ghép thận, do tỷ lệ cao xét nghiệm dương tính từ nhiễm CMV và độc tính thuốc. Những tác hại của nội soi đại tràng phải được xem xét một cách cẩn thận ở mỗi cá nhân dựa trên các bệnh đi kèm, do hậu quả của biến chứng nội soi đại tràng trên bệnh nhân ức chế miễn dịch. Trong trường hợp không có số liệu về lợi ích và tác hại của sàng lọc ung thư đại tràng ở bệnh nhân ghép thận, việc sàng lọc cần được cá nhân hóa dựa trên tiên lượng và các bệnh đồng mắc. Một phân tích gần đây cho thấy rằng lợi ích có thể lớn hơn tác hại khi sàng lọc ở bệnh nhân ghép thận từ 35-50 tuổi.

Sàng lọc ung thư tế bào gan

Ở bệnh nhân ghép thận, tỷ lệ ung thư tế bào gan cao hơn trong cộng đồng.

Trong cộng đồng, không có bằng chứng cho thấy lợi ích sàng lọc lớn hơn tác hại.

Khuyến cáo sàng lọc trong nhóm nguy cơ cao (bệnh nhân bị xơ gan và bệnh nhân viêm gan B), bao gồm siêu âm bụng và kiểm tra AFP mỗi 6-12 tháng. Kiểm tra định kỳ 6 tháng được tính dựa trên thời gian tăng gấp đôi của khối u. Cả hai xét nghiệm này đều có những hạn chế về độ đặc hiệu và độ nhạy. Viện Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ không khuyến cáo sàng lọc chủ yếu là do mối quan ngại về tác hại thường gặp nhưng đáng kể do kết quả sàng lọc dương tính giả. Có hai nghiên cứu lớn ở châu Á ở đối tượng bị nhiễm HBV. Nghiên cứu lớn hơn cho thấy một số lợi ích, nhưng chất lượng kém và nghiên cứu thứ hai cho thấy không có lợi ích.

Ở bệnh nhân ghép thận, nhóm có nguy cơ cao nhất là những bệnh nhân xơ gan còn bù và viêm gan siêu vi mãn tính, đặc biệt là viêm gan B. Cho rằng các lợi ích là không thuyết phục ở bệnh nhân không cấy ghép, khuyến cáo của Viện Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ là không phân biệt ở bệnh nhân ghép thận so với cộng đồng.

Sàng lọc ung thư thận

Ở bệnh nhân ghép thận, tỷ lệ mắc ung thư biểu mô tế bào thận là cao hơn nhiều so với trong dân số chung; Tuy nhiên, không có bằng chứng cho thấy những lợi ích của sàng lọc lớn hơn hại.

Sàng lọc thường không được khuyến cáo trong cộng đồng. Cả hai rủi ro tương đối và tuyệt đối ung thư tế bào thận tăng lên đáng kể ở bệnh nhân ghép thận so với dân số chung. Mặc dù không có bằng chứng cho thấy tỷ lệ tử vong giảm, một số trung tâm tại Hoa Kỳ, châu Âu và châu Á thực hiện sàng lọc ung thư biểu mô tế bào thận sau khi ghép. Tỷ lệ ung thư biểu mô tế bào thận (số năm theo dõi) khó có thể xác định từ các báo cáo này, nhưng có sự thay đổi đáng kể. Hai yếu tố nguy cơ quan trọng đối với ung thư biểu mô tế bào thận trong các báo cáo này là ung thư biểu mô tế bào thận trước đó và sự hiện diện của các bệnh nang thận mắc phải. Một nghiên cứu phân thực hiện vài năm trước, chủ yếu ở bệnh nhân lọc máu với tỷ lệ sống còn thấp, cho rằng lợi ích của việc tầm soát thấp. Việc sàng lọc có khả năng phát hiện nhiều tổn thương không quan trọng và đòi hỏi các can thiệp, điều trị và do đó có thể có hại. Bệnh nhân ung thư tế bào thận có nguy cơ tái phát và cả mắc mới, dù họ đã được cấy ghép. Một số bệnh, như bệnh thận do thuốc giảm

đau, xơ cứng củ và các bệnh nang thận mắc phải làm tăng nguy cơ ung thư biểu mô tế bào thận. Hiệp hội ghép Mỹ khuyến cáo cho thấy không có bằng chứng lợi ích sàng lọc về hình ảnh hoặc tế bào học nước tiểu.

Khuyến cáo

Nghiên cứu quan sát là cần thiết để xác định rõ độ tuổi đặc hiệu cần sàng lọc đối với hầu hết các bệnh ung thư, với phân tích sơ bộ cho thấy rằng bệnh nhân ghép thận trẻ có sự tăng lên đáng kể nguy cơ so với bệnh nhân ghép thận lớn tuổi.

Nghiên cứu về hiệu quả của xét nghiệm máu ẩn trong phân ở bệnh nhân ghép thận giúp xác định vai trò tiềm năng của nó đối với sàng lọc bệnh nhân ghép thận.

RCT nên được thực hiện để đánh giá những lợi ích và tác hại của sàng lọc so với không tầm soát ung thư biểu mô tế bào thận. Dữ liệu sơ bộ cần thiết để xác định tỷ lệ tử vong từ ung thư biểu mô tế bào thận sau khi cấy ghép và xác định độ tuổi đặc hiệu mắc phải, cho thấy rằng bệnh nhân ghép thận trẻ có sự tăng lên đáng kể nguy cơ so với bệnh nhân ghép thận lớn tuổi.

Quản lý ung thư với giảm thuốc ức chế miễn dịch

Chúng tôi đề nghị xem xét được giảm thuốc ức chế miễn dịch cho những bệnh nhân ghép thận bị bệnh ung thư. (2C)

Yếu tố quan trọng để xem xét bao gồm (Chưa được phân loại):

- Các giai đoạn của ung thư, chẩn đoán;
- Liệu ung thư có thể trầm trọng hơn do thuốc ức chế miễn dịch;
- Các phương pháp điều trị có sẵn cho các bệnh ung thư;
- Liệu thuốc ức chế miễn dịch cản trở khả năng quản lý các hóa trị liệu chuẩn.

Đối với bệnh nhân Kaposi sarcoma, chúng tôi đề nghị sử dụng mTOR cùng với việc giảm thuốc ức chế miễn dịch tổng thể. (2C)

Nguyên tắc

- Ở bệnh nhân ghép thận, ung thư có một tỷ lệ cao hoặc vừa phải tăng SIR (ví dụ ≥ 3.0) đều có khả năng gây ra hoặc làm trầm trọng hơn khi dùng thuốc ức chế miễn dịch.

- Ở bệnh nhân ghép thận mà phát triển bệnh ung thư có thể được gây ra hoặc làm trầm trọng hơn khi dùng thuốc ức chế miễn dịch, giảm liều thuốc ức chế miễn dịch có thể kéo dài sự sống.
- Ở bệnh nhân ghép thận, ung thư có SIR thấp (ví dụ ≤ 1.5) không có khả năng đã được gây ra hoặc làm trầm trọng hơn khi dùng thuốc ức chế miễn dịch.
- Ở bệnh nhân ghép thận mà phát triển bệnh ung thư mà không có khả năng được gây ra hoặc làm trầm trọng hơn khi dùng thuốc ức chế miễn dịch, giảm thuốc ức chế miễn dịch là ít có khả năng để có một tác động đáng kể đến sự sống còn và có thể làm tăng nguy cơ bị thải ghép cấp.
- Giảm chất lượng cuộc sống từ mất tạng ghép được cân đối với khả năng kéo dài sự sống bằng cách giảm thuốc ức chế miễn dịch.
- Giảm các thuốc ức chế miễn dịch có thể làm giảm các biến chứng của điều trị ung thư.
- Ở bệnh nhân ghép thận với Kaposi sarcoma, giảm đáng kể kích thước tổn thương liên quan đến việc thay đổi thuốc ức chế miễn dịch mTORi.

Ở bệnh nhân ghép thận, ung thư tế bào ngoài thận có một SIR cao (ví dụ $\geq 3,0$) có khả năng gây ra hoặc làm trầm trọng hơn khi dùng thuốc ức chế miễn dịch. Có bằng chứng mạnh mẽ cho rằng thuốc ức chế miễn dịch làm tăng nguy cơ của một số loại hình đặc biệt của bệnh ung thư, đặc biệt là ung thư được gây ra bởi virus (Bảng 30). Có rất ít bằng chứng cho thấy các tác nhân ức chế miễn dịch cụ thể có nhiều khả năng hơn so với những cái khác để làm tăng nguy cơ ung thư. Có nhiều khả năng là tổng số lượng thuốc ức chế miễn dịch làm tăng nguy cơ ung thư, hơn là các loại thuốc ức chế miễn dịch riêng lẻ. Dữ liệu quan sát cho rằng có một mối liên hệ giữa PTLD và việc sử dụng các tác nhân sinh học ức chế tế bào T. Có bằng chứng từ phân tích post hoc của các RCT cho rằng có một giảm tỷ lệ mắc bệnh ung thư khi điều trị sirolimus. Tuy nhiên, số lượng những bệnh nhân phát triển ung thư ít và bài học tự nhiên của phân tích làm tăng khả năng rằng những kết quả là do ngẫu nhiên.

Để giảm các thuốc ức chế miễn dịch ở bệnh nhân ghép thận được chẩn đoán mắc bệnh ung thư là một quyết định khó khăn. Có bằng

chứng rằng nguy cơ ung thư đầu tiên (denovocancer) trở về ở mức như trước ghép sau khi mô ghép thất bại, gợi ý rằng giảm liều thuốc ức chế miễn dịch có thể cho phép. Nghiên cứu thực nghiệm đã chứng minh khả năng cụ thể của CNIs tăng di căn. Các nghiên cứu lâm sàng đã chỉ ra các tác nhân ức chế tăng sinh và mTORi liên quan đến giảm tương đối trong nguy cơ ung thư. Tuy nhiên, không có RCT kiểm tra tác động của việc giảm hoặc thu hồi các thuốc ức chế miễn dịch trong ung thư sau ghép và có thể là thành lập bệnh ung thư và denovocancer hành xử khác nhau do ảnh hưởng của suy giảm miễn dịch. Các tiêu chuẩn được điều trị cho PTLĐ và Kaposi sarcoma bao gồm việc giảm ức chế miễn dịch và điều này đã được chứng minh là đủ để kiểm soát hoặc loại bỏ các khối u ở một số bệnh nhân ghép thận.

Các quyết định giảm hoặc ngừng thuốc ức chế miễn dịch cũng phải cân bằng giữa chất lượng cuộc sống và không có thận ghép hoạt động nếu việc ngừng thuốc gây thải ghép. Nhìn chung, bằng chứng cho thấy việc xem xét rằng nên giảm thuốc ức chế miễn dịch trong mỗi cá nhân, nhưng kể từ khi bằng chứng này là yếu, các loại ung thư, giai đoạn bệnh và sở thích bệnh nhân nên được đưa vào tài khoản.

Ở bệnh nhân ghép thận, ung thư có SIR thấp (ví dụ $< 3,0$) không có khả năng được gây ra hoặc làm trầm trọng hơn khi dùng thuốc ức chế miễn dịch. Phân biệt với những bệnh ung thư trong đó SIR được nâng lên trong liệu pháp ức chế miễn dịch của bệnh nhân ghép thận, ung thư, trong đó không có bằng chứng cho việc gia tăng nguy cơ từ ức chế miễn dịch không có lý do để giảm hoặc ngừng điều trị.

Một số loạt trường hợp ở những bệnh nhân với thiết lập Kaposi sarcoma đã chứng minh lợi ích từ việc chuyển đổi từ liệu pháp ức chế miễn dịch tiêu chuẩn sang sirolimus hoặc everolimus. Các trường hợp mắc bệnh giới hạn ở da có độ phân giải của các tổn thương da, trong khi các câu trả lời của bệnh xâm nhập các tạng đặc phổ biến ít thuyết phục. Lợi ích mạnh mẽ thấy trong những trường hợp hàng loạt, cùng với số liệu thực nghiệm và cơ sở khoa học rõ ràng cho hiệu quả thông qua sự ức chế thụ thể tăng trưởng nội mô mạch máu, yếu tố-F, đã dẫn đến kết luận rằng các bệnh nhân với Kaposi sarcoma nên điều trị thuốc ức chế miễn dịch ưu tiên. Mặt khác, cũng có hàng loạt trường hợp đã thể hiện sự thoái lui của sarcoma Kaposi với việc giảm dùng thuốc ức chế miễn dịch đơn độc

Bảng 30. Virus liên quan đến ung thư

Virus	Vị trí ác tính/Loại ung thư	
	Bằng chứng đầy đủ	Bằng chứng giới hạn
HBV và HCV	gan	
Virut gây ung thư tế bào T typs 1 ở người	U lympho non-Hodgkin	
HPV 8	Kaposi sarcoma	
EBV	Mũi họng, u lympho non hodgkin, u lympho hodgkin	
HPV	Lưỡi, miệng, amidam, hậu môn, âm đạo, tử cung, dương vật	U hắc tố da, thanh quản

TIÊM CHỮNG SAU GHÉP THẬN

CHỮNG NGỪA

Chúng tôi khuyến cáo chủng ngừa cho tất cả các bệnh nhân ghép thận các loại vaccin bất hoạt, tùy theo chương trình khuyến cáo cho dân số chung, ngoại trừ chủng ngừa HBV. (1D)

- Chúng tôi đề nghị chủng ngừa HBV (lý tưởng là trước ghép) và định lượng HBsAb từ 6 – 8 tuần sau khi hoàn thành phác đồ chủng ngừa (2D)
 - + Chúng tôi đề nghị định lượng HBsAb hàng năm (2D)
 - + Chúng tôi đề nghị chủng ngừa lại nếu kháng thể thấp dưới 10 mUI/ml (2D)

Chúng tôi đề nghị tránh dùng vaccin sống trong ghép thận. (2C)

Chúng tôi đề nghị tránh chủng ngừa, ngoại trừ chủng ngừa cúm, trong 6 tháng đầu sau ghép thận. (2C)

- Chúng tôi đề nghị chủng ngừa lại một khi bệnh nhân được dùng liệu ức chế miễn dịch duy trì tối thiểu. (2C)
- Chúng tôi khuyến cáo cho tất cả các bệnh nhân ghép thận, những người sau ghép ít nhất 1 tháng, chích ngừa cúm trước khi khởi đầu mùa cúm mới, cho dù có đang trong tình trạng ức chế miễn dịch hay không. (1C)

Chúng tôi đề nghị chủng ngừa các loại vaccin sau đây cho bệnh nhân ghép thận, dựa theo tuổi tác, sự phơi nhiễm trực tiếp, thường trú hoặc đi đến vùng dịch tễ hay không, hoặc có các yếu tố nguy cơ khác về dịch tễ học cho các loại bệnh đặc biệt sau đây:

- Bệnh dại (2D)
- Viêm não màng não do ve cắn (2D)
- Viêm não nhật bản B - bất hoạt (2D)
- Viêm não mô cầu (2D)
- Phế cầu khuẩn (2D)
- Samonella typhi – bất hoạt (2D)

Tham vấn bác sĩ chuyên khoa Nhiễm, một phòng khám du lịch hoặc nhân viên y tế cộng đồng về hướng dẫn cho các trường hợp chủng ngừa đặc biệt (không phân loại).

NỀN TẢNG

Vaccin được khuyến cáo là vaccin đã được chấp thuận và đề xuất bởi bộ y tế và sở y tế tại địa phương cho dân số chung. Những vaccin này có thể khác nhau theo các quốc gia và vị trí địa lý. Hiệu quả của chủng ngừa viêm gan B được quyết định bởi việc phòng ngừa nhiễm viêm gan B, được đo một cách gián tiếp qua định lượng nồng độ kháng thể bề mặt của siêu vi B (HbsAb) > 10 mUI/ml. Những người có nguy cơ cao bao gồm người tiếp xúc trực tiếp, hoặc thường trú hoặc du lịch đến các vùng dịch tễ. Trong trường hợp nhiễm não mô cầu, những bệnh nhân đã bị cắt lách là những người có nguy cơ cao hơn.

CƠ SỞ LÝ LUẬN

Tác hại của các bệnh nhiễm trùng khác nhau và giống như lợi ích của vaccin thay đổi tùy theo khu vực địa lý.

Sử dụng vaccin được cấp phép, vaccin bất hoạt thì có rất ít tác hại hoặc vô hại.

Hầu hết các vaccin tạo ra đáp ứng kháng thể, cho dù có giảm về tương hợp miễn dịch ở từng cá nhân, bao gồm bệnh nhân ghép thận.

Chủng ngừa với vaccin bất hoạt ở bệnh nhân ghép thận có nhiều lợi ích hơn là nguy hại.

Nhiễm trùng nghiêm trọng có thể xảy ra khi dùng vaccin sống ở bệnh nhân đang bị ức chế miễn dịch, bao gồm bệnh nhân ghép thận.

Khi không có các số liệu về an toàn thích hợp, cần luôn nhớ rằng tác hại của vaccin sống lớn hơn nhiều so với lợi ích của nó trên bệnh nhân ghép thận.

Chủng ngừa có vẻ hiệu quả khi bệnh nhân ghép thận đang được dùng liều ức chế miễn dịch thấp nhất.

Chủng ngừa cúm nên thực hiện mỗi năm trước khi bắt đầu mùa cúm trong năm. Thậm chí khi bệnh nhân ghép thận đang được dùng thuốc ức chế miễn dịch liều cao, lợi ích của chủng ngừa vẫn vượt trội hơn so với tác hại của nó.

Một vài bệnh nhân ghép thận có nguy cơ cao mắc một hoặc nhiều bệnh do phổi nhiễm hoặc ở trong vùng dịch tễ, hoặc đi du lịch đến nơi có dịch. Mặc dù các số liệu về hiệu quả của chủng ngừa vaccin bất hoạt

cho các bệnh hiếm gặp còn ít, nhưng lợi ích của chúng ngừa vẫn nhiều hơn tác hại của nó.

VACCIN BẤT HOẠT

Guidelines của Hội Ghép tạng Hoa Kỳ cho việc phòng ngừa và điều trị các bệnh nhiễm trùng trong ghép tạng đặc cung cấp các hướng dẫn cho chủng ngừa. Trong khi các khuyến cáo này có vẻ thích hợp cho vùng Bắc Mỹ, nhưng không thể áp dụng cho toàn thế giới.

Cho dù chỉ có một số ít nghiên cứu về tính an toàn và hiệu quả của vaccine bất hoạt được thực hiện trên dân số ghép tạng đặc nói chung và đặc biệt là bệnh nhân ghép thận nói riêng, các bằng chứng cho thấy vaccine bất hoạt thì an toàn. Không có bằng chứng cho thấy việc chủng ngừa dẫn tới tăng nguy cơ thải ghép.

Tuy nhiên, các dữ liệu về hiệu quả của vaccine bất hoạt trên từng cá nhân thì rất ít. Nhìn chung các con số có sẵn cho thấy việc đáp ứng với chủng ngừa ở bệnh nhân ghép thận thì giảm hơn so với trước ghép. Theo đó, thời điểm tối ưu để chủng ngừa cho bệnh nhân ghép thận là chủng ngừa trước ghép. Tuy nhiên, điều này không phải lúc nào cũng thực hiện được và trong một vài trường hợp, việc chủng ngừa nhắc lại sau ghép là cần thiết. Một số nghiên cứu đã được thực hiện ở bệnh nhân ghép tạng cho thấy tính sinh miễn dịch của nhiều vaccine bất hoạt sau ghép tạng đặc. Chủng ngừa cúm là một trong những loại chủng ngừa được đánh giá kỹ càng ở bệnh nhân ghép tạng. Mặc dù đáp ứng với chủng ngừa cúm thay đổi khác nhau giữa các bệnh nhân ghép và thay đổi theo từng năm, 30 – 100% các bệnh nhân ghép thận đã được chủng ngừa sẽ đạt được nồng độ kháng thể trong huyết thanh. Theo ghi nhận, hiệu quả của chủng ngừa cúm ở trẻ em thường tốt hơn so với người lớn. Các số liệu cũng ủng hộ cho việc sử dụng vaccine ngừa phế cầu khuẩn dạng 23 polysaccharide ở bệnh nhân ghép thận > 2 năm. Ngược lại vaccine viêm gan B đã làm giảm đáng kể tính sinh miễn dịch ở bệnh nhân ghép tạng so với người chưa ghép. Các số liệu đặc biệt liên quan đến tính sinh miễn dịch của chủng ngừa các vaccine bất hoạt vẫn còn chưa có trên bệnh nhân ghép tạng đặc. Mặc dù thiếu dữ kiện, nhưng hầu hết các chuyên gia đều đồng ý rằng lợi ích của chủng ngừa thì vượt trội hơn so với nguy cơ khi chủng ngừa bằng vaccine bất hoạt.

Có những số liệu ở bệnh nhân ghép thận cho thấy nguy cơ của chủng ngừa bằng vaccine bất hoạt thì rất ít. Mặt khác, nguy cơ nhiễm trùng ở bệnh nhân ghép thận thì cao hơn so với dân số chung. Vì vậy, việc chủng ngừa với kháng sinh bất hoạt được đảm bảo (Bảng 12).

VACCIN SỐNG

Các vaccine sống được cấp phép hiện nay đều sử dụng hoặc là các dòng virus được pha loãng bằng tay để làm giảm độc lực trong khi vẫn cố gắng duy trì tính sinh miễn dịch, hoặc như trong chủng ngừa BCG (thay thế vi khuẩn có liên quan bằng vi khuẩn khác ít độc hơn, nhưng vẫn có khả năng cho phản ứng chéo sinh miễn dịch với bệnh muốn chủng ngừa). Trong khi các số liệu có ít, người ta vẫn còn lo lắng về việc sử dụng vaccine sống ở bệnh nhân có miễn dịch tốt. Ngày nay, chỉ có một số ít nghiên cứu đánh giá vaccine sống ở bệnh nhân ghép tạng. Tỷ lệ nhiễm trùng cao ở bệnh nhân ghép tạng là nguyên nhân của việc cho rằng vaccine sống có thể gây ra nhiễm trùng trên bệnh nhân ghép. Trong khi các ấn phẩm ít ỏi mô tả việc sử dụng một vài vaccine sống giảm độc lực ở bệnh nhân ghép tạng, một con số giới hạn và các cỡ mẫu nhỏ bao gồm các nghiên cứu này nêu lên quan điểm về tính an toàn và hiệu quả của các vaccine trong bệnh nhân ghép thận. Theo đó, hầu hết các chuyên gia đều đồng ý rằng, nhìn chung, nguy cơ của dùng vaccine sống thì nhiều hơn so với lợi ích của nó. Một số vaccine sống được cấp phép sử dụng trong dân số chung thì chống chỉ định trong bệnh nhân ghép thận (Bảng 13).

Bảng 12. Các vaccine được khuyến cáo sau ghép thận

Thương hàn, uốn ván, ho gà
Haemophilus influenza B
Viêm gan A (cho những người du lịch, nguy cơ bệnh nghề nghiệp và trong vùng dịch tễ). Xem xét chủng ngừa phế cầu khuẩn mỗi 3 - 5 năm)
Viêm gan B
Pneumovax
Vaccin bại liệt bất hoạt
Influenza types A và B (tiêm hàng năm)
Não mô cầu: tiêm nếu người nhận có nguy cơ cao
Thương hàn

Bảng 13. Các vaccine chống chỉ định sau ghép thận

Thủy đậu
BCG
Đậu mùa
Cúm trong xoang mũi
Vaccin sống thương hàn và các vaccine mới khác
Sởi
Quai bị
Rubella
Bại liệt uống
Viêm não Nhật Bản B sống
Sốt vàng

THỜI GIAN TIÊM VACCIN

Việc đáp ứng của kháng thể giảm đi với các vaccine khác nhau ở bệnh nhân ghép thận dường như do thuốc ức chế miễn dịch. Mặc dù chưa có các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng, thì vẫn có lý khi kết luận rằng tiêm vaccine khi lượng thuốc ức chế miễn dịch ở bệnh nhân đang ở mức thấp nhất sẽ tối ưu hóa đáp ứng với vaccine.

Lượng thuốc ức chế miễn dịch thường cao nhất trong vài tháng đầu sau ghép, khi nguy cơ thải ghép cấp cũng cao nhất. Đôi khi trong 6 – 12 tháng đầu tiên, lượng thuốc ức chế miễn dịch thường được giảm xuống liều thấp nhất để duy trì, nếu không có thải ghép cấp xảy ra, thì đây là

thời điểm tốt nhất cho chủng ngừa. Thời điểm dùng thuốc ức chế miễn dịch liều duy trì và thời điểm chích ngừa tối ưu có thể khác nhau ở các bệnh nhân được điều trị thải ghép cấp.

Nhiễm cúm là nguyên nhân quan trọng trong bệnh tật và tử vong ở bệnh nhân ghép thận. Việc sử dụng vaccine ngừa cúm được mô tả là an toàn và nhìn chung là có hiệu quả ở bệnh nhân ghép tạng, bao gồm cả bệnh nhân ghép thận. Đặc biệt, cần ghi nhớ rằng không có mối liên hệ giữa dùng vaccine ngừa cúm và thải ghép ở bệnh nhân ghép tạng. Theo đó, việc chủng ngừa cúm hàng năm được khuyến cáo cho cả bệnh nhân ghép thận và những người tiếp xúc trong nhà. Bởi vì việc nhiễm cúm thường xảy ra theo mùa trong năm nên không thể trì hoãn việc sử dụng vaccine cho đến khi bệnh nhân đã ghép lâu ngày hoặc liều thuốc ức chế miễn dịch thấp xuống. Cho vaccine những người này là vaccine uống bất hoạt, bất tiện chính của việc dùng quá sớm này là sự miễn dịch chưa hoạt động. Để đạt được tác động có lợi tiềm ẩn của việc dùng vaccine, người ta khuyến cáo sử dụng vaccine trước mùa cúm hàng năm, khi người nhận sau ghép ít nhất 1 tháng. Thời điểm được chọn là khi vaccine dường như ít hoạt động nhất trong tháng đầu sau ghép, đặc biệt nếu bệnh nhân ghép thận được điều trị dẫn nhập.

CHUNG NGỪA NHẮC VIÊM GAN B

Nhu cầu chủng ngừa viêm gan B còn đang bàn cãi và thực hành lâm sàng thay đổi theo từng đất nước. Các bệnh nhân với chức năng miễn dịch suy giảm có khuynh hướng đỉnh HBsAb thấp so với những người có miễn dịch đầy đủ. Có ít số liệu về sự kéo dài miễn dịch ghi nhớ trong ký chủ có miễn dịch tốt. Tuy nhiên, đã có những báo cáo về nhiễm trùng nặng trên lâm sàng do viêm gan virus B ở các bệnh nhân đã được chích ngừa trước ghép trong khi lọc máu, những người mà sự sản xuất ra HBsAb không còn đo được nữa.

Việc đo nồng độ HBsAb hàng loạt để cảnh báo cho việc chủng ngừa viêm gan B ở các bệnh nhân lọc máu đã được khuyến cáo bởi Hội đồng cố vấn về thực hành chủng ngừa ở Mỹ. Thêm vào đó, các khuyến cáo của châu Âu về viêm gan virus B cũng đã mở rộng các khuyến cáo này đến các bệnh nhân có chức năng miễn dịch kém. Ghi nhớ miễn dịch giảm nhanh hơn ở bệnh nhân ghép thận có dùng thuốc ức chế miễn dịch. Một mức > 10 mUI/ml thường có tác dụng bảo vệ, nhưng bệnh nhân ghép với ngưỡng < 100 mUI/l lại có khuynh hướng mất đi

nhanh chóng. Khả năng bảo vệ của mức HBsAb thấp khỏi nhiễm trùng nghiêm trọng (được cho là kháng nguyên bề mặt HBsAg) và sự giảm nhanh chóng lượng kháng thể đã thúc đẩy Hội đồng châu Âu nâng liều vaccine để đạt ngưỡng < 100 mUI/L. Mặc dù không có bằng chứng rõ ràng để ủng hộ cho khuyến cáo này, tỷ lệ giữa lợi ích và nguy cơ của tiêm ngừa viêm gan B cho thấy cần nhắc lại chủng ngừa viêm gan B hàng năm.

CÁC VACCIN KHÁC

Bệnh nhân ghép thận có thể có nguy cơ cao hơn đối với các tác nhân gây bệnh có thể ngừa được bằng vaccine trong lúc cư trú, đi du lịch qua vùng dịch tễ, hoặc do phơi nhiễm không cố ý. Các khuyến cáo cho bệnh nhân đi du lịch qua những vùng địa lý nhất định thường có được một hoặc nhiều miễn dịch với các tác nhân gây bệnh ở đó. Các khuyến cáo này nên áp dụng một cách hợp lý ở bệnh nhân ghép thận, cũng như dùng vaccine bất hoạt, ví dụ vaccine chủng ngừa Salmonella typhi Vi polysaccharide, hoặc vaccine phòng não mô cầu. Tham vấn với chuyên gia bệnh truyền nhiễm, phòng khám du lịch hoặc nhân viên y tế cộng đồng được khuyến cáo để làm rõ việc sử dụng vaccine thích hợp cho bệnh nhân.

Mặc dù các số liệu về tính hiệu quả thì không có sẵn trên bệnh nhân ghép thận, vaccin bất hoạt thường an toàn. Ngược lại, một vài chích ngừa thường được khuyến cáo cho khách du lịch thường có sẵn dưới dạng vaccine sống pha loãng. Việc sử dụng các vaccine này không thể được khuyến cáo, cho dù có các dữ liệu về tính an toàn và tính hiệu quả trên dân số chung.

TUÂN THỦ ĐIỀU TRỊ VIỆC KHÔNG TUÂN THỦ DÙNG THUỐC ỨC CHẾ MIỄN DỊCH

Nên cân nhắc việc giáo dục, phòng ngừa và điều trị để giảm thiểu tình trạng không tuân thủ điều trị ở bệnh nhân ghép thận và gia đình bệnh nhân (không phân tầng khuyến cáo)

Nên cân nhắc việc tầm soát khả năng không tuân thủ điều trị ức chế miễn dịch ở những bệnh nhân có nguy cơ cao không tuân thủ điều trị (không phân tầng khuyến cáo)

Cơ sở lý luận của khuyến cáo

Tuân thủ điều trị (adherence) được định nghĩa là tình trạng bệnh nhân tuân thủ theo liều thuốc trong toa kê của người thầy thuốc. Trong hội thảo đồng thuận gần đây, định nghĩa được thay đổi, bổ sung thêm mức độ ảnh hưởng của không tuân thủ lên kết quả điều trị.

Không tuân thủ (nonadherence) được định nghĩa là sự sai lệch giữa cách dùng thuốc và toa kê thuốc đến mức đủ để gây ra những tác hại lên mục tiêu điều trị ức chế miễn dịch. Không tuân thủ điều trị bao gồm không tuân thủ nguyên phát (lúc khởi đầu ghép) và thứ phát (một thời gian sau ghép), một phần và/hoặc toàn phần, cũng như việc không tuân thủ thời gian dùng thuốc.

Cơ sở lý luận của khuyến cáo

Không tuân thủ điều trị liên quan với nguy cơ cao của thải ghép cấp và mất thận ghép.

Không tuân thủ có thể xảy ra sớm và/hoặc trễ sau ghép.

Giai đoạn chuyển tiếp bệnh nhân ghép thận từ các sĩ nhi khoa sang chăm sóc tại người lớn, bệnh nhân dễ bị không tuân thủ điều trị.

Các biện pháp được áp dụng để giảm thiểu và cải thiện việc không tuân thủ điều trị.

Không tuân thủ thường gặp trong tháng đầu tiên sau ghép và gia tăng trong thời gian theo dõi. Mức độ tuân thủ ảnh hưởng lên kết quả lâm sàng và liên quan đến thải ghép sớm và trễ, để suy giảm chức năng thận và đời sống thận ghép. Không tuân thủ điều trị liên quan đến mất thận ghép bảy lần nhiều hơn so với tuân thủ điều trị. Trong một nghiên cứu khác, việc không tuân thủ điều trị (quên tái khám, nồng độ thuốc giao động) gây ra 50% mất chức năng thận ghép. Trong khuyến cáo này, chúng tôi tập trung chủ yếu vào tuân thủ thuốc ức chế miễn dịch. Trên thực tế, không tuân thủ là đa phương. Có nhiều yếu tố liên quan đến không tuân thủ như không tuân thủ khâu phần, không tuân thủ chế độ vận động; hút thuốc lá, nghiện rượu và dùng thuốc khác, không tuân thủ việc tự theo dõi dấu hiệu sinh tồn, ví dụ huyết áp, cân nặng và không tuân thủ ngày tái khám.

Tuân thủ điều trị thuốc khi sự khác biệt giữa liều thuốc uống và liều thuốc kê toa không ảnh hưởng lên kết quả điều trị. Định nghĩa về tuân thủ thuốc này, nhấn mạnh đến kết quả điều trị, khác với thái độ tuân thủ uống một loại thuốc uống nào hoặc tuân thủ đạt nồng độ thuốc, thường được tiến hành trong ghép. Những thông số về tuân thủ thuốc là (1) Thái độ chấp thuận của bệnh nhân (liệu bệnh nhân chấp thuận thuốc đã kê toa), (2) Việc chấp hành của bệnh nhân (bệnh nhân đã chấp hành việc dùng thuốc tốt đến mức nào) và (3) Việc ngưng thuốc (bệnh nhân ngưng dùng thuốc từ lúc nào). Đánh giá trực tiếp việc tuân thủ điều trị qua trực tiếp đánh giá thuốc đã dùng, như trực tiếp đếm lượng thuốc đã uống và do bệnh nhân thông báo (Bảng 9). Đánh giá gián tiếp tuân thủ điều trị thông qua nồng độ thuốc, các dấu ấn sinh học, dụng cụ theo dõi bằng điện tử, dụng cụ đếm viên thuốc và việc cấp toa thuốc khi bệnh nhân hết thuốc. Cho đến nay, vẫn chưa có biện pháp nào là tối ưu, để đo lường tuân thủ điều trị, nên cần dùng ít nhất hai biện pháp cùng để đánh giá tuân thủ điều trị.

Ở bệnh nhân ghép tạng nói chung, tỷ suất không tuân thủ cao nhất là về chế độ ăn (25 trường hợp trên 100 bệnh nhân mỗi năm), tiếp theo là không tuân thủ thuốc ức chế miễn (22,6 trường hợp trên 100 bệnh nhân mỗi năm), không tuân thủ theo dõi dấu hiệu sinh tồn (20,9 trường hợp trên 100 bệnh nhân mỗi năm) và không tuân thủ chế độ vận động (19,1 trường hợp trên 100 bệnh nhân mỗi năm). Riêng ở bệnh nhân

ghép thận, không tuân thủ thuốc ức chế miễn dịch là cao nhất (35,6 trường hợp trên 100 bệnh nhân mỗi năm). Ở các nước đã phát triển không tuân thủ thuốc khi sau ghép thận lâu năm lên đến 50% và cao hơn ở các nước đang phát triển.

Bảng 9. Các biện pháp đánh giá không tuân thủ thuốc

Bệnh nhân tự báo cáo về thuốc đang uống
Người thân, bạn bè, người chăm sóc báo cáo về việc dùng thuốc của bệnh nhân
Nhật ký của bệnh nhân
Bảng câu hỏi
Xét nghiệm đo nồng độ thuốc và các sản phẩm chuyển hóa thuốc
Hỏi cứu các báo cáo, kết quả điều trị
Số lần bệnh nhân đến nhà thuốc để lấy thuốc khi hết thuốc
Theo dõi đếm số thuốc đã uống
Dụng cụ điện tử theo dõi thuốc đã uống

Bảng 10. Các yếu tố nguy cơ của không tuân thủ điều trị

Thái độ không tuân thủ điều trị trước ghép
Bệnh tâm thần
Cá tính của bệnh nhân bất thường
Bệnh nhân không được hỗ trợ của xã hội
Dùng chất gây nghiện hoặc có những hành vi nguy hiểm
Trẻ vị thành niên
Người có học thức cao
Thời gian từ lúc ghép thận
Không được các chuyên gia về ghép theo dõi
Huấn luyện trước ghép không đầy đủ
Bệnh nhân có nhiều tác dụng phụ của thuốc
Phác đồ thuốc phức tạp

Các nghiên cứu phân tích gộp cho thấy nếu bệnh nhân tuân thủ điều trị, kết cục tốt có tỷ suất chênh cao gấp 2,9 lần so với không tuân thủ. Các yếu tố nguy cơ của không tuân thủ điều trị bao gồm ghép thận lâu năm (mức độ tuân thủ giảm dần theo thời gian), khó khăn trong liên lạc giữa bệnh nhân và bác sĩ và thiếu sự hỗ trợ của xã hội (Bảng 10). Các yếu tố nguy cơ của không tuân thủ có thể xếp thành 4 nhóm tương tác với nhau: bệnh nhân/môi trường, nhân viên y tế, bệnh lý và thuốc.

Bảng 11. Tóm tắt các biện pháp can thiệp nhằm cải thiện việc tuân thủ dùng thuốc

Giáo dục và can thiệp bằng thuốc

Đảm bảo bệnh nhân biết tên từng loại thuốc dùng, liều và lý do dùng thuốc; nhấn mạnh những điểm quan trọng này mỗi khi bệnh nhân tái khám
Thông báo cho bệnh nhân về các tác dụng ngoại ý của thuốc
Ghi thông tin thay đổi thuốc trên giấy, mỗi khi thay đổi liều thuốc, hoặc số lần dùng thuốc.

Giảm thiểu số lượng và số lần dùng thuốc trong ngày. Nếu được, nên dùng thuốc 1 lần hoặc nhiều lần 2 lần mỗi ngày

Đảm bảo bệnh nhân hiểu việc liên tục dùng thuốc ức chế miễn dịch là cần thiết ngay cả khi thận ghép hoạt động tốt.

Trình bày cho bệnh nhân biết thải ghép mạn xuất hiện chậm, khó chẩn đoán ở giai đoạn sớm và một khi xảy ra lại khó hồi phục

Kiểm soát các tác dụng ngoại ý bằng các biện pháp khác hơn là giảm liều thuốc

Hỏi bệnh nhân về các vấn đề này trong mỗi lần tái khám và giải quyết những vấn đề bệnh nhân quan tâm

Theo dõi việc tuân thủ xét nghiệm, tái khám lâm sàng và việc mua thuốc theo toa.

Tiếp cận thay đổi hành vi và tâm lý xã hội học

Hỗ trợ tích cực khuyến khích hành vi tuân thủ điều trị

Khuyến khích bệnh nhân trình bày hồ sơ theo dõi để chứng minh sự tuân thủ và hiểu biết của bệnh nhân về thuốc

Khuyến khích từng người trong nhóm cùng thiết lập quan hệ với bệnh nhân

Xác định và tham dự vào hệ thống hỗ trợ dự phòng cho bệnh nhân (gia đình hoặc bạn bè)

Điều trị trầm cảm, lo âu hoặc các vấn đề khác về tâm thần

Khêu gọi bệnh nhân tự hứa về tuân thủ điều trị (viết bản cam kết ra giấy)

Tiếp cận nhưng không phán xét, mà bàn luận về việc tuân thủ điều trị

Xác định những vấn đề xã hội ảnh hưởng lên bệnh nhân như thay đổi bảo hiểm y tế hoặc những khó khăn trong trường, hoặc nơi làm việc.

Điều chỉnh tận gốc các nguyên nhân của việc không tuân thủ.

Tích hợp việc dùng thuốc với những việc làm mỗi ngày.

Xem xét việc dùng những biện pháp nhắc nhở bằng công cụ báo thức hoặc báo động bằng kỹ thuật số

Cung cấp chương trình giáo dục thường xuyên, bản luận và sẵn sàng tư vấn cho bệnh nhân

Thay đổi hành vi nếu được phép

1. Các yếu tố liên quan giữa bệnh nhân/môi trường giữ vị trí trung tâm và tương tác với ba nhóm còn lại.

2. Các yếu tố liên quan giữa bệnh nhân và thuốc là tác dụng phụ của thuốc, phương thức dùng thuốc phức tạp, chi phí thuốc cao và khó khăn trong việc có được thuốc. Thái độ không tin tưởng vào thuốc và thiếu hiểu biết về thuốc có ảnh hưởng ở mức trung bình nên không tuân thủ dùng thuốc.
3. Các yếu tố liên quan giữa bệnh nhân và nhân viên y tế bao gồm không quan hệ liên lạc tốt và chương trình chăm sóc sau xuất viện kém hiệu quả.
4. Các yếu tố liên quan giữa bệnh nhân và bệnh tật bao gồm kém hiểu biết về bệnh tật, thời gian bệnh kéo dài và có bệnh tâm thần đồng mắc.

Một nghiên cứu phân tích gộp từ 164 nghiên cứu trong nhóm các nghiên cứu không liên quan bệnh tâm thần ghi nhận các yếu tố nguy cơ của không tuân thủ điều trị bao gồm: tuổi (trẻ vị thành niên ít tuân thủ điều trị), giới (nữ tuân thủ tốt hơn nam, kể cả bệnh nhi), trình độ học vấn (tuân thủ tốt ở bệnh nhân những bệnh nhân có bệnh mạn tính) và điều kiện kinh tế xã hội (tuân thủ ở người trưởng thành liên quan đến điều kiện kinh tế xã hội tốt). Như vậy, sự phối hợp giữa trình độ học vấn, thái độ và các biện pháp hỗ trợ của cộng đồng cung cấp kết quả tốt nhất cho việc tuân thủ điều trị (Bảng 11).

Để tránh việc quên uống một số liều thuốc, nên khuyên bệnh nhân kết nối việc uống thuốc vào lịch hoạt động mỗi ngày, sử dụng hộp đựng thuốc hỗ trợ cho những chế độ dùng thuốc phức tạp với nhiều loại thuốc kèm lịch dùng thuốc nhiều lần trong ngày. Các thiết bị hỗ trợ điện tử, bao gồm cả chế độ báo thức, dụng cụ có chương trình cài đặt sẵn tin nhắn theo giờ, hệ thống mobiphone trực tuyến hỗ trợ cải thiện tuân thủ điều trị. Tuy nhiên, ngoại trừ biện pháp quan sát (khó thực hiện), tất cả các biện pháp cải thiện tuân thủ đều bất lợi và không chính xác nên để đánh giá không tuân thủ, cần dùng nhiều hơn một biện pháp.

Cách tiếp cận chung để đo lường không tuân thủ là thay đổi tùy từng bệnh nhân. Nếu phác đồ nhiều thuốc phức tạp, uống thuốc 2 lần trong ngày sẽ gia tăng không tuân thủ điều trị. Do vậy, nên đơn giản hóa chiến lược dùng thuốc ức chế miễn dịch cũng như thuốc không ức chế miễn dịch (như thuốc hạ áp). Giảm số lượng thuốc, số lần dùng thuốc giúp đạt tuân thủ, như những phác đồ không dùng steroid hoặc CNI, cũng giúp giảm được thuốc và tác dụng phụ của thuốc. Trong một

nghiên cứu cho thấy tình trạng tuân thủ thuốc được cải thiện rõ 1 năm sau khi có được sĩ lâm sàng hỗ trợ giúp bệnh nhân hiểu biết hơn về lợi ích cũng như tác dụng ngoại ý của các thuốc. Các biện pháp như thay đổi hành vi qua tiếp xúc, giáo dục, huấn luyện kỹ năng, hỏi đáp và củng cố. Những dữ liệu cho thấy những can thiệp liên quan đến hành vi tùy thuộc từng cá nhân và động cơ của từng cá nhân trong việc tuân thủ thuốc và cần cập nhật thường xuyên. Nghiên cứu dùng hệ thống theo dõi thuốc - sự kiện để theo dõi hàng tháng việc tuân thủ với azathioprine cho thấy sự liên quan chặt chẽ giữa tuân thủ thuốc và tỷ lệ bệnh nhân không thải ghép trong 6 tháng sau ghép thận.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S106–S109

Chương 10

ĐỜI SỐNG VÀ SINH HOẠT SAU GHÉP THẬN

ĐỜI SỐNG VÀ TÁI HÒA HỢP CUỘC SỐNG SAU GHÉP LỐI SỐNG SAU GHÉP THẬN

Phong cách sống

Khuyến bệnh nhân nên thực hiện lối sống lành mạnh, tập thể dục, chế độ ăn uống hợp lý và giảm cân nếu cần. (1C) (Xem thêm Bệnh béo phì).

Lý do

- Có nhiều dữ liệu từ dân chúng nói chung bao gồm tập thể dục, chế độ ăn uống hợp lý và tránh bệnh béo phì cải thiện tuổi thọ và chất lượng cuộc sống.
- RCT bằng KTR, không có lý do để tin rằng KTRs có trong quần thể chung.
- CVD và các biến chứng khác trong KTRs như trong dân số nói chung.
- Có ít tác hại liên quan đến tập thể dục, chế độ ăn uống hợp lý và giảm cân. Do đó, bất kỳ lợi ích có thể sẽ lớn hơn thiệt hại.

Dữ liệu từ RCTs trong quần thể nói chung cho thấy tập thể dục, chế độ ăn uống hợp lý và giảm cân (ở bệnh nhân béo phì) cải thiện tuổi thọ, chất lượng cuộc sống và các kết quả sức khỏe quan trọng khác. Trong một RCT liên quan đến 100 KTR, nhóm được phân ngẫu nhiên để được tư vấn về điện thoại thường xuyên có thời gian dung nạp sau 1 năm sau khi cấy ghép so với nhóm đối chứng không được tư vấn. Nghiên cứu này không có khả năng thống kê đầy đủ để kiểm tra kết cục nặng của bệnh tim mạch.

Thực hiện các câu hỏi trực tiếp về trầm cảm và lo lắng là một phần của chăm sóc theo dõi thường quy sau khi ghép thận.

Lý do

- Trầm cảm và lo âu phổ biến hơn ở BN ghép thận so với dân số nói chung.
- Trầm cảm và lo lắng có thể liên quan đến việc không hợp tác điều trị (nonadherence), rối loạn giấc ngủ và các phản ứng phụ khác khiến chẩn đoán và điều trị trầm cảm và lo lắng quan trọng.
- Dùng các liệu pháp có sẵn để điều trị trầm cảm và lo lắng.

Lo lắng và trầm cảm thường gặp ở bệnh nhân lọc máu, nhiều hơn nữa trong dân số nói chung. Đối với nhiều bệnh nhân bị suy thận, cấy ghép thận là một liệu pháp thay thế thận tốt hơn là chạy thận. Tuy nhiên, cấy ghép thận không làm thay đổi các rối loạn cơ thể bên dưới hoặc đảo ngược sự tổn thương vật lý trước đó. Khi ghép thận không hoạt động tốt, các vấn đề y học mới có thể nảy sinh và khi ghép không thành công, bệnh nhân sẽ quay trở lại với một hình thức không mong muốn. Dù do tình trạng sức khỏe mới hoặc tồn tại trước đó, các thuốc như corticosteroid, tình trạng công việc trao đổi vàng, KTRS có nguy cơ đối với sự lo lắng và trầm cảm.

Có rất ít nghiên cứu về rối loạn sức khỏe tâm thần ở BN ghép thận. Nhiều người trong số các nghiên cứu tập trung là chất lượng cuộc sống, qui bao gồm các lĩnh vực tâm lý mục tiêu không nhất thiết phải kiểm tra sự lo lắng và trầm cảm, hoặc rối loạn sức khỏe tâm thần khác.

Các nghiên cứu về trầm cảm và lo lắng trong BN ghép thận báo cáo kết quả mâu thuẫn. Một số bệnh nhân báo cáo trầm cảm ở bệnh nhân bị lọc máu.

Đã báo cáo tình trạng trầm cảm ít hơn và ở những người khác, không có sự khác biệt so với các bệnh nhân chạy thận. Một nghiên cứu kiểm tra bệnh nhân ghép thận từ 5 đến 22 tuổi cho thấy 36% bị chấn thương tâm lý và/hoặc trầm cảm. Trở lại lọc máu sau khi cấy ghép đã được kết hợp với trầm cảm nghiêm trọng.

Lo lắng và trầm cảm trong BN ghép thận-đã-được kết hợp với một chất lượng kém của cuộc sống, các mối quan hệ hôn nhân nghèo, chức năng tình dục và chất lượng giấc ngủ. Trong một nghiên cứu, một mức độ cao sau ghép gan có liên quan đến giảm chức năng xã hội, có khiểu

nại về thể chất và nhiều vấn đề kinh tế. Mức độ lo lắng cao cũng liên quan đến trầm cảm. Trầm cảm cũng có liên quan đến sự không tuân thủ thuốc.

Liệu pháp tâm lý có thể hữu ích. Một nghiên cứu so sánh liệu pháp tâm lý cá thể và nhóm trong KTRs cho thấy cả hai cách tiếp cận này đều dẫn đến điểm số Dấu ấn Trầm cảm Beck thấp hơn. Liệu pháp cá nhân có kết hợp với một kết quả tốt hơn trong nghiên cứu này. Vì hầu hết các trung tâm cấy ghép có nhân viên xã hội, những cá nhân này có thể là nguồn tư liệu hữu ích cho tư vấn. Thuốc chống trầm cảm thường được sử dụng. Do đó, xét một số thuốc được chuyển hóa bởi CYP3A4 đường, nồng độ của thuốc ức chế miễn dịch chuyển hóa qua aussi con đường này có thể cần phải được điều chỉnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. EAU renal transplantation guideline 2016
2. DKIGO recipient of kidney transplantation guideline 2012
3. CANADA kidney transplantation guideline 2014

ĐỜI SỐNG TÌNH DỤC SAU GHÉP THẬN

ĐỜI SỐNG TÌNH DỤC SAU GHÉP THẬN Ở PHỤ NỮ

Tổng quan: Suy thận mạn giai đoạn cuối thường có liên quan đến sự khô và rối loạn chức năng tình dục. Sau ghép thì cuộc sống tình dục sẽ được cải thiện. Cả hai đối tượng cả nam lẫn nữ đều cần có lời khuyên về khả năng mang thai sau ghép thận[1,2]. Sự thành công của việc ghép thận đã có những thay đổi rất lớn làm cải thiện khả năng sinh sản của những phụ nữ bị suy thận mạn giai đoạn cuối.

Khuyến cáo về chức năng tình dục và khả năng sinh sản sau ghép thận

- Hoạt động tình dục nữ cho phép sau tháng thứ 3 sau mổ, nếu không có biến chứng.
- Đánh giá sự rối loạn chức năng tình dục ở người lớn sau ghép thận (không xếp loại)[2,3].
- Mang thai sau khi ghép thận được khuyến cáo vào giai đoạn dùng thuốc ức chế miễn dịch giai đoạn liều duy trì, chức năng thận bình thường vào khoảng 1-2 năm sau ghép. Cần được tư vấn về hoạt động tình dục và tư vấn các biện pháp tránh thai và an toàn trong hoạt động tình dục khi chưa có chỉ định mang thai[4,5].
- Tái hoạt động tình dục sau ghép thận là rất riêng cho từng cá thể, nhưng phải chờ ít nhất là 4 tuần cho sự lành của vết mổ bên trong và bên ngoài. Chức năng tình dục và sự ham muốn có thể được cải thiện sau ghép thận. Mặc dù vậy, có thể có một số người bị mất hay rối loạn chức năng tình dục sau ghép nên có sự trao đổi với bác sĩ hay điều dưỡng ghép[5].
- Hoạt động tình dục sẽ không gây tổn hại chức năng thận ghép.

Kết luận: 30-60% bệnh nhân sau ghép thận có rối loạn chức năng tình dục, là vấn đề thường hay bị bỏ quên[5]. Cần phải có đề cập và thảo luận vấn đề này với người bệnh sau ghép thận.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bia M., Adey D.B., Bloom R.D., Chan L., Kulkarni S., Tomlanovich S. (2010)**, “*KDOQI US Commentary on the 2009 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients*”, American Journal of Kidney Diseases, vol.56, n^o 2, ch. 25, pp. 214-218.
2. **Kasiske B.L., Zeier M.G., Chapman J.R., Craig J.C., Ekberg H., Garvey C.A., Green M.D., Jha V., Josephson M.A., Kiberd B.A., Kreis H.A., McDonald R. A., Newmann J.M, Obrador G.T., Vincenti F.G., Cheung M., Earley A., Raman G., Abariga S., Wagner M., Balk E.M. (2009)**, “*KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary*”, International Society of Nephrology, <http://www.kidney-international.org>.
3. **KaramG., Kälble T., Alcaraz A., Aki F.T., Budde K., Humke U., Kleinclaus F., Nicita G., Olsburgh J.O., Süsal C. (2014)**, “*Guidelines on renal transplantation*”, European Association of urology.
4. **Pezeshki M, Taherian AA, Gharavy M, et al. (2004)**, “*Menstrual characteristics and pregnancy in women after renal transplantation*”. Int J Gynaecol Obstet 85(2):119-25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15099772>.
5. **Your guide to having a kidney transplant at RPA Hospital (2011)**, the kidney transplant unit of the Sydney local health district.

THAI KỲ SAU GHÉP THẬN

Đặt vấn đề: Sự thành công của việc ghép thận đã có những thay đổi rất lớn làm cải thiện khả năng sinh sản của những phụ nữ bị suy thận mạn giai đoạn cuối[1]. Tuy nhiên, người bệnh sau ghép phải sử dụng thuốc ức chế miễn dịch suốt đời cùng với các tác dụng phụ của thuốc, nguy cơ thải ghép thận cùng các biến chứng khác. Đồng thời thai kỳ cũng là một trong những nguy cơ ảnh hưởng đến cả mẹ lẫn con ở người mẹ sau ghép thận so với người mẹ bình thường. Ở người sau ghép thận, nếu có chức năng thận tốt, không có đạm niệu, kiểm soát tốt huyết áp, thì sẽ có ít nguy cơ hơn. Do đó, bác sĩ điều trị và bệnh nhân sau ghép thận cần phải kế hoạch quản lý, điều trị, theo dõi diễn tiến thai kỳ và chức năng thận sau ghép.

Khuyến cáo [1]	Xếp loại
Thai kỳ nên có kế hoạch vào thời gian có sức khỏe chung, chức năng thận và thuốc ức chế miễn dịch ổn định. Không có dấu hiệu thải ghép, tăng huyết áp, đạm niệu, thận ứ nước hay nhiễm trùng mạn tính	B
Thời gian lý tưởng là năm thứ hai sau ghép	B
Sau ghép thận có thể mang thai và có kết quả tốt ở hầu hết người có chức năng thận ghép bình thường	B
Tuy nhiên người có thai sau ghép thận là đối tượng có nguy cơ cao, cần được theo dõi bởi bác sĩ sản khoa, thận học và tiết niệu	B
Theo dõi thai kỳ nên chú ý kiểm soát đạm niệu, huyết áp (30% tiền sản giật), chức năng thận, thải ghép và nhiễm trùng	B
Cyclosporin và tacrolimus dường như không làm tăng nguy cơ gây quái thai và hiện đang được sử dụng có hoặc không có steroid và azathioprine.	B
Không khuyến cáo sử dụng với Mycophenolate Mofetil, mTOR	B
Nếu không có đe dọa sinh non hoặc suy thai có thể xem xét sinh qua ngã âm đạo	B
Bú sữa mẹ không được khuyến cáo vì nguy cơ thuốc ức chế miễn dịch	B

Thuốc ức chế miễn dịch: Sau ghép thận, người bệnh cần phải sử dụng các loại thuốc ức chế miễn dịch gồm các loại thuốc:

- Thuốc ức chế miễn dịch dẫn nhập: đơn dòng (muromonab-CD3, daclizumab, basiliximab, alemtuzumab) hoặc đa dòng (ATG antithymocyte globulin, ngựa hoặc thỏ).
- Thuốc ức chế miễn dịch duy trì: một số phác đồ phối hợp thuốc đã được các chuyên gia về ghép chọn lựa:
 - + Sandimmun Neoral + Azathioprine + Steroid.
 - + Sandimmun Neoral + Mycophenolate Mofetil + Steroid.
 - + Tacrolimus + Azathioprine + Steroid.
 - + Tacrolimus + Mycophenolate Mofetil + Steroid.
 - + mTOR + Mycophenolate Mofetil + Steroid.
 - + mTOR + Sandimmun Neoral/Tacrolimus (liều thấp) + Steroids.

Số loại thuốc phối hợp tùy thuộc vào diễn tiến và từng giai đoạn của từng người bệnh khác nhau.

Khuyến cáo về thời gian mang thai

- Người phụ nữ mang trong 2 năm đầu tiên sau ghép thận, có thể làm tăng nguy cơ mất thận ghép[2,3].
- Mang thai khi chức năng thận ổn định, khi không có thải ghép cấp, đạm niệu dưới 1 g/24 giờ (2C)[4,5].
- Thời gian được phép mang thai sẽ tùy thuộc vào tình trạng bệnh của từng cá thể sau ghép thận[6].
- Không khuyến cáo người bệnh và gia đình sau ghép nên mang thai càng sớm càng tốt.

Khuyến cáo tác dụng phụ của thuốc có liên quan đến thai kỳ

LOẠI THUỐC	KHUYẾN CÁO	NGUỒN THAM KHẢO
Steroids	<ul style="list-style-type: none"> - Giảm cân trẻ sơ sinh, giảm sản thương thận ở trẻ sơ sinh nếu dùng corticosteroid toàn thân dài ngày cho người mẹ. - Có thể gây thiếu oxy cho bào thai nếu sử dụng corticosteroid cho người mang thai bị hen. - Prednisolon tiết vào sữa mẹ với lượng dưới 1% liều dùng và có thể không có ý nghĩa lâm sàng. 	<p>http://www.dieutri.vn/p/8-6-2011/S770/Prednisolon.htm#ixzz44BpkWO5I</p>
Mycophenolate Mofetil (Cellcept, Myfortic)	<ul style="list-style-type: none"> - Có thể gây ra dị tật bẩm sinh, đặc biệt là sử dụng trong 3 tháng đầu của thai kỳ (22%). Không sử dụng nếu đang mang thai. - Nên ngưng thuốc ít nhất là 6 tuần trước khi mang thai. - Mặc dù không có thông tin thuốc có thể qua sữa mẹ hay không, nhưng khuyến cáo là không nên cho con bú 	<ul style="list-style-type: none"> - http://santhuoc.vn/chiet-thuoc/cellcept.html - http://mimsconsult.mims.com/Vietnam/drug/info/Myfortic/MYFORTIC?type=vidal&q=NovoMix%2030%20FlexPen
Azathioprine	<ul style="list-style-type: none"> - Khuyến cáo loại D (FDA) - Không sử dụng AZA nếu đang mang thai, có thể gây hại cho thai nhi - AZA có thể qua sữa mẹ, không nên cho con bú khi đang sử dụng AZA 	<p>http://santhuoc.vn/chiet-thuoc/azathioprine.html</p>
Tacrolimus	<ul style="list-style-type: none"> - Khuyến cáo C (FDA). Tacrolimus dùng tại chỗ sẽ gây tổn hại cho thai nhi - Có thể gây hại cho bé bú sữa mẹ - Không sử dụng tacrolimus tại chỗ cho trẻ < 2tuổi. 	<p>http://santhuoc.vn/chiet-thuoc/tacrolimus-topical.html</p>
Sandimmun Neoral	<ul style="list-style-type: none"> - Các nghiên cứu về khả năng sinh sản ở động vật không cho thấy nguy cơ tổn thương nào cho thai nhi, nhưng hiện chưa được xác nhận bằng các nghiên cứu có kiểm soát ở phụ nữ mang thai. - Các kết quả nghiên cứu ở người được ghép cho thấy nguy cơ về các tác động lên quá trình thai nghén và chuyển dạ của Sandimmun Neoral không cao hơn so với các loại thuốc thông thường. Tuy nhiên, chỉ được dùng khi các lợi ích mang lại lớn hơn nguy cơ có thể xảy ra. - Ciclosporin được bài tiết qua sữa và người mẹ dùng thuốc Sandimmun Neoral do vậy không nên cho con bú. 	<p>http://www.dieutri.vn/s/20-8-2011/S1212/Sandimmun-Neoral.htm#ixzz44C3DGm2B</p>

Theo dõi diễn tiến thai kỳ và mẹ trong điều kiện tại Việt Nam[4]

- Nên có sự trao đổi giữa bác sĩ điều trị sau ghép và bác sĩ sản khoa về diễn tiến bệnh
- Vào tam cá nguyệt thứ ba của thai kỳ phải tái khám mỗi 1-2 tuần tùy theo diễn tiến thai kỳ, nếu cần phải nhập viện để theo dõi.
- Chính liều thuốc ức chế miễn dịch thích hợp, tránh để hiện tượng thải ghép xảy ra
- Các xét nghiệm theo dõi trước, trong thai kỳ[12]:

Xét nghiệm/thăm khám	Thời gian thực hiện	Ghi chú
Đánh giá trước mang thai		
Rubella	Trước ghép	Vaccine virus sống, không nên tiêm phòng sau ghép
Rh	Trước thai kỳ thai	Nếu người bệnh có Rh-, thận ghép là Rh+, lý thuyết thì bệnh nhân có thể sẽ nhạy cảm với Rh, vì thế có thể sẽ có vấn đề nếu em bé là Rh+
Viêm gan siêu vi B, C, HSV, CMV, HIV, Toxoplasmosis, Rubella	Trước thai kỳ	Nguy cơ trước mang thai và nguy cơ cho sự lây truyền; Có thể chích ngừa viêm gan siêu vi B; giảm sự lây truyền HIV, Kiểm tra CTC nếu HSV (+)
Đánh giá khi mang thai	Trong suốt thai kỳ	Tùy thuộc vào diễn tiến của thai kỳ
Huyết áp	Theo dõi hàng ngày	Bệnh nhân phải theo dõi và báo bác sĩ
Thăm khám	Mỗi 2-3 tuần cho đến 20ws, mỗi 2 ws cho đến 28ws; sau đó mỗi tuần/lần	Thai kỳ có nguy cơ cao của việc dọa sinh non
Các xét nghiệm thường quy	Thực hiện khi tái khám theo hẹn	Phác đồ theo dõi bệnh nhân sau ghép
Tiểu mù và cấy NT	Mỗi lần thăm khám	Nguy cơ tăng dần của nhiễm trùng niệu không triệu chứng và viêm thận bể thận
Công thức máu	Mỗi 2-6 tuần	Giảm bạch cầu, có thể dự đoán là bạch cầu và tiểu cầu ở trẻ sơ sinh; nếu có thiếu máu, sử dụng thuốc tạo máu, nếu không thiếu sắt hoặc loại trừ các nguyên nhân khác
BUN, Creatinin-huyết thanh, eGFR, Đạm niệu	Mỗi 2-4 tuần	Chẩn đoán khó khăn giữa thải ghép và tiền sản giật
Calci và phosphor	Theo dõi lúc bắt đầu và khi cần	Bệnh nhân ghép có thể có cường tuyến cận giáp hoặc phải cắt một phần tuyến cận giáp
Calcineurin Inhibitor	Mỗi 2-4 tuần	Thuốc có thể qua nhau thai
Chức năng gan	Mỗi 6 tuần	Khi có thai, gan có thể nhạy với AZA
Glucotolerance test	Mỗi tam cá nguyệt	Nhiều bệnh nhân có sử dụng steroids hay CNI
Xét nghiệm đặc trưng cho thai		
Toxoplasmosis IgM	Mỗi tam cá nguyệt nếu xét nghiệm(-)	Nguy cơ dị tật bẩm sinh
CMV IgM	Mỗi tam cá nguyệt nếu xét nghiệm (-)	Nguy cơ dị tật bẩm sinh
Sinh thiết thận	Khi chức năng thận suy giảm không giải thích được	Khó khăn trong chẩn đoán suy giảm chức năng thận phân biệt với thải ghép cấp, độc thận do thuốc, tiền sản giật và viêm đài bể thận cấp

Các phương pháp chấm dứt thai kỳ

- Có hai cách chuẩn bị chấm dứt thai kỳ:
 - + Sanh mổ trong trường hợp đánh giá không an toàn cho mẹ và con: đe dọa sản giật, tiền sản giật, chức năng thận ghép có giao động, tăng huyết áp khó kiểm soát, đe dọa tính mạng mẹ, con to, vỡ ối sớm, bất xứng đầu chậu... Mổ trong điều kiện chuẩn bị cho người suy giảm miễn dịch.
 - + Sanh bằng đường tự nhiên với các điều kiện: huyết áp ổn định, không có đạm niệu, chức năng thận ghép trong giới hạn bình thường, không phù, không đái tháo đường, thai kỳ phát triển bình thường, không bất xứng đầu chậu, trong lượng thai không quá to so với khung chậu. Chỉ định này phải được quyết định bởi các chuyên gia về sản khoa, ghép, thận học. Không cố gắng chọn sanh bằng đường tự nhiên, nếu không bảo đảm được an toàn cho thai nhi, mẹ và thận ghép.
- Phát hiện và chấm dứt thai kỳ kịp thời nếu có nguy cơ đe dọa tính mạng của mẹ
- Trường hợp chấm dứt thai kỳ sớm, nhưng có thể giữ được bé, nên có sự phối hợp với bác sĩ sơ sinh tại phòng hồi sức để có chế độ điều trị riêng có thể giữ được tính mạng bé.
- Do bé có thể có ảnh hưởng bởi sự điều trị thuốc ức chế miễn dịch của mẹ, nên phải được chăm sóc trong điều kiện vô trùng cho đến khi sức khỏe phục hồi tốt, chú ý phát hiện các khiếm khuyết của trẻ.
- Gởi con khoa sơ sinh.

Theo dõi sau sanh[12]

- Chăm sóc hậu sản mẹ, nâng đỡ thể trạng, chống nhiễm trùng vết mổ, chống ứ đọng sản dịch, xem xét kháng sinh điều trị.
- Chú ý chỉnh liều thuốc ức chế miễn dịch, huyết áp, chức năng thận, theo dõi hiện tượng thải ghép thận.
- Không cho con bú sữa mẹ.
- Theo dõi diễn tiến bé, hỗ trợ trong việc chăm sóc các đối tượng suy giảm miễn dịch.

Kết luận: Để một bệnh nhân nữ sau ghép thận có thể có con an toàn là cả một quá trình theo dõi, phối hợp chặt chẽ giữa bác sĩ sản khoa và bác sĩ thận học, ghép thận và khoa sơ sinh đồng thời cũng yêu cầu sản phụ có sự tuân thủ tốt các y lệnh điều trị.

Khuyến cáo[0]	Xếp loại
Thai kỳ nên có kế hoạch vào thời gian có sức khỏe chung, chức năng thận và thuốc ức chế miễn dịch ổn định. Không có dấu hiệu thải ghép, tăng huyết áp, đạm niệu, thận ứ nước hay nhiễm trùng mạn tính	B
Thời gian lý tưởng là năm thứ hai sau ghép	B
Sau ghép thận có thể mang thai và có kết quả tốt ở hầu hết người có chức năng thận ghép bình thường	B
Tuy nhiên, người có thai sau ghép thận là đối tượng có nguy cơ cao, cần được theo dõi bởi bác sĩ sản khoa, thận học và tiết niệu	B
Theo dõi thai kỳ nên chú ý kiểm soát đạm niệu, huyết áp (30% tiền sản giật), chức năng thận, thải ghép và nhiễm trùng	B
Cyclosporin và tacrolimus dường như không làm tăng nguy cơ gây quái thai và hiện đang được sử dụng có hoặc không có steroid và azathioprine.	B
Không khuyến cáo sử dụng với Mycophenolate mofetil, mTOR	B
Nếu không có đe dọa sinh non hoặc suy thai có thể xem xét sinh qua ngã âm đạo	B
Bú sữa mẹ không được khuyến cáo vì nguy cơ thuốc ức chế miễn dịch	B

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. *American Academy of Pediatrics Committee on Drugs: The transfer of drugs and other chemicals into human milk* (1994), *Pediatrics*; 93: 137–150
2. **Armenti VT, Radomski JS, Moritz MJ et al. (2004)**, “*Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): Outcomes of pregnancy after transplantation*”, *Clin Transpl*: 103–114
3. **Davison JM. (1991)**, “*Dialysis, transplantation, and pregnancy*”, *Am J Kidney Dis*; 17: 127–132.

4. **Dur Thị Ngọc Thu, Thái Minh Sâm, Hoàng Khắc Chuẩn, Nguyễn Thị Thái Hà, Nguyễn Trọng Hiền, Trần Thị Bích Hương, Phạm Duy Tài, Nguyễn Thị Hồng Vân, Nguyễn Văn Việt, Phạm Việt Thanh, Huỳnh Thanh Hùng, Bùi Thị Thủy Tiên, Cam Thị Ngọc Phượng, Phạm Đình Thy Phong, Bùi Đức Cẩm Hồng, Trần Ngọc Sinh (2010),** “*Sanh con sau ghép thận: nhân các TH bệnh nhân được theo dõi sau ghép thận tại BVCR*”, Nhà xuất bản Y Học chi nhánh TPHCM, tr. 124-131.
5. **Eid MM, Abdel-Hamid IA, Sobh MA et al (1996),** “*Assessment of sperm motion characteristics in infertile renal transplant recipients using computerized analysis*”, Int J Androl; 19: 338–344
6. **Imbasciati E, Gregorini G, Cabiddu G et al. (2007),** “*Pregnancy in CKD stages 3 to 5: Fetal and maternal outcomes*”. Am J Kidney Dis; 49: 753–762
7. **Grimer M. (2007),** “*The CARI guidelines. Calcineurin inhibitors in renal transplantation: Pregnancy, lactation and calcineurin inhibitors*”. Nephrology (Carlton); 12(Suppl 1): S98-S105.
8. **Hassine A.B.H., Arfaoui R, Harzallah K, Chibani M, Rachdi R. (2013),** “*Pregnancy After Renal Transplantation: A Retrospective Study At The Military Hospital Of Tunis From 1992 To 2011*”. The Internet Journal of Gynecology and Obstetrics, vol. 18 n^o 1 Internet Scientific Publications, LLC. All rights reserved.
9. KDIGO Clinical Practise Guideline for the care of Kidney Transplant Recipients (2009), American Journal of Transplantation; 9 (Suppl 3): S106–S109.
10. **Karam G., Kälble T., Alcaraz A., Aki F.T., Budde K., Humke U., Kleinclauss F., Nicita G., Olsburgh J.O., Süsal C. (2014),** “*Guidelines on renal transplantation*”, European Association of urology.
11. **Kim HW, Seok HJ, Kim TH et al. (2008),** “*The experience of pregnancy after renal transplantation: Pregnancies even within postoperative 1 year may be tolerable*”, Transplantation; 85: 1412–1419.
12. **McKay DB, Josephson MA, Armenti VT et al. (2005),** “*Reproduction and transplantation: Report on the AST Consensus Conference on Reproductive Issues and Transplantation*”. Am J Transplant; 5: 1592–1599.
13. **McKay DB, Josephson MA, (2008),** “*Pregnancy after Kidney Transplantation*”. Clin J Am Soc Nephrol. 2008 Mar; 3(Suppl 2): S117–S125.
14. **Özlü T., Dönmez M.E., Dağistan E., Tekçe H., (2014),** “*Safe vaginal delivery in a renal transplant recipient: A case report*”, J Turk Ger Gynecol Assoc 15: 125-7.
15. **Rahamimov R, Ben-Haroush A, Wittenberg C et al. (2006),** “*Pregnancy in renal transplant recipients: Long-term effect on patient and graft survival*”, A single-center experience. Transplantation; 81: 660–664
16. **Sibanda N, Briggs JD, Davison JM et al. (2007),** “*Pregnancy after organ transplantation: A report from the UK Transplant pregnancy registry*”, Transplantation; 83: 1301–1307.

KHÁM ĐỊNH KỲ SAU GHÉP SÀNG LỌC HẰNG NĂM

Nguy cơ ung thư và bệnh tim ở bệnh nhân ghép cao hơn nhiều lần so với người bình thường [1,2]. Ung thư là nguyên nhân bệnh tật và tử vong quan trọng ở những người được cấy ghép [1]. Bệnh tim mạch là nguyên nhân tử vong thường gặp nhất ở người nhận thận ghép [2,3] (LE: 3).

Khuyến cáo sàng lọc hằng năm

Những khuyến cáo sau có thể được thực hiện hằng năm đối với bệnh nhân ghép. Chúng bao gồm:

- Theo dõi sau ghép đều đặn suốt đời bởi một bác sĩ chuyên khoa ghép được đào tạo và có kinh nghiệm tối thiểu mỗi 6-12 tháng là một khuyến cáo mạnh.
- Theo dõi thường xuyên hơn (mỗi 4-8 tuần) đối với chức năng thận, ức chế miễn dịch và các tác dụng phụ.

Sàng lọc hằng năm bao gồm khám da liễu, sàng lọc ung thư (khám khối u, tìm máu ẩn trong phân, X-quang phổi, khám tiết niệu sinh dục và siêu âm bụng gồm siêu âm thận cũ và thận ghép).

Trong quá trình theo dõi bệnh nhân ghép, đặc biệt chú ý đến protein niệu, sự tái phát của bệnh lý thận cũ.

Theo dõi sau ghép nhằm phát hiện bệnh tim và các yếu tố nguy cơ tim mạch. Cần thăm khám tim và khai thác tiền sử bệnh tim và nếu cần thì thực hiện những thăm dò chẩn đoán chính xác hơn để ngăn chặn tiến triển bệnh tim.

Huyết áp, đường máu và lipid máu cần được thực hiện ở một khoảng cách thời gian thích hợp và tiến hành các biện pháp xử trí tương ứng để kiểm soát các yếu tố nguy cơ này.

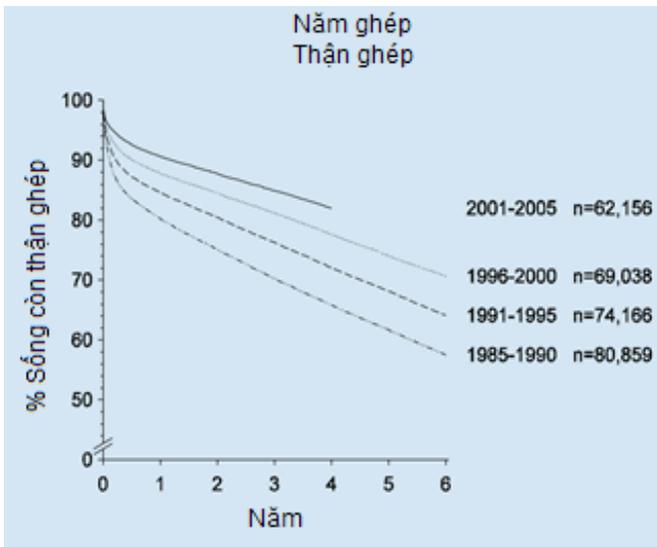
Thầy thuốc cũng cần chú ý đến việc phòng bệnh thích hợp, phát hiện và điều trị các bệnh kèm (ví dụ bệnh xương, thiếu máu) và nhiễm trùng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

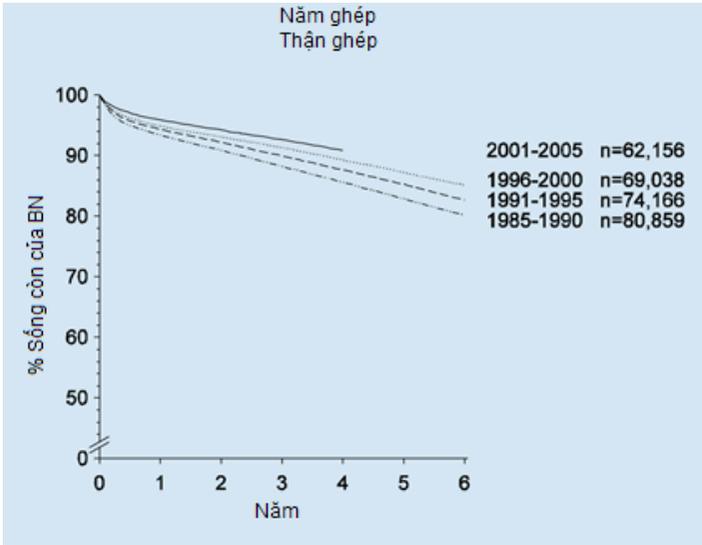
1. **Shirali AC, Bia MJ.** Management of cardiovascular disease in renal transplant recipients. Clin J Am Soc Nephrol 2008 Mar; 3 (2): 491-504. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18287250>.
2. **Wong G, Chapman JR.** Cancers after renal transplantation. Transplant Rev (Orlando) 2008 Apr;22(2): 141-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18631867>
3. **Kasiske BL, Vasquez MA, Harmon WE et al.** Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. American Society of Transplantation. J Am Soc Nephrol 2000 Oct;11 Suppl 15:S1-86. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11044969>

TIỀN LƯỢNG THỜI GIAN SỐNG CỦA THẬN GHEP VÀ NGƯỜI NHẬN THẬN

Khuyến cáo	Mức khuyến cáo	Mức chứng cứ
Sống còn của thận ghép sau ghép thận nói chung nên ít nhất là 85% sau 1 năm và 70% sau 5 năm (Hình 1)	3	B
Sống còn của bệnh nhân sau ghép thận nói chung nên ít nhất là 90% sau 1 năm và 85% sau 5 năm (Hình 2)	3	B



Hình 1. Cải thiện sống còn thận ghép trong hai thập niên qua.



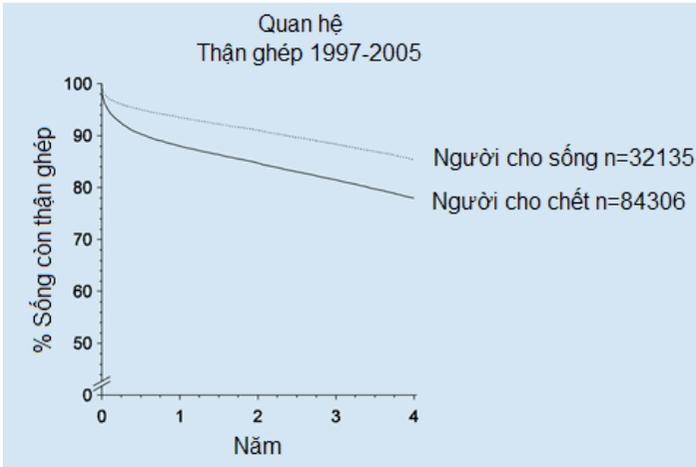
Hình 2. Cải thiện sống còn của bệnh nhân sau ghép thận trong hai thập niên qua.

Các kết quả chung sau ghép thận này tùy thuộc một số yếu tố được bàn luận dưới đây:

Người hiến sống và người hiến chết

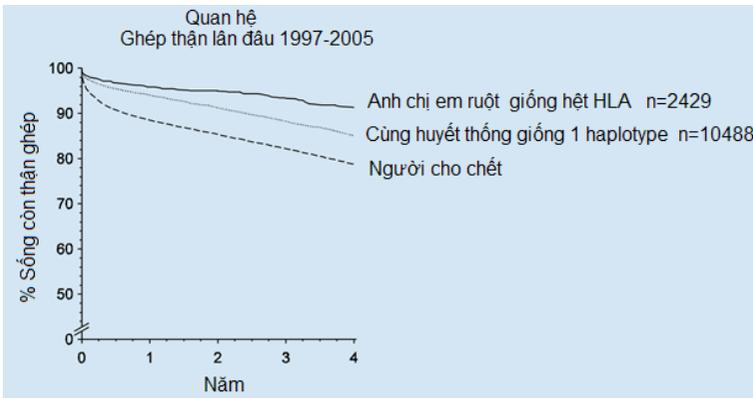
Sống còn của thận ghép

Sống còn của thận ghép từ người hiến sống nói chung tốt hơn từ người hiến chết (Hình 3). Chọn lựa người hiến tốt hơn, không có chết não và thời gian thiếu máu lạnh ngắn hơn là giải thích chắc chắn nhất cho các kết quả này.



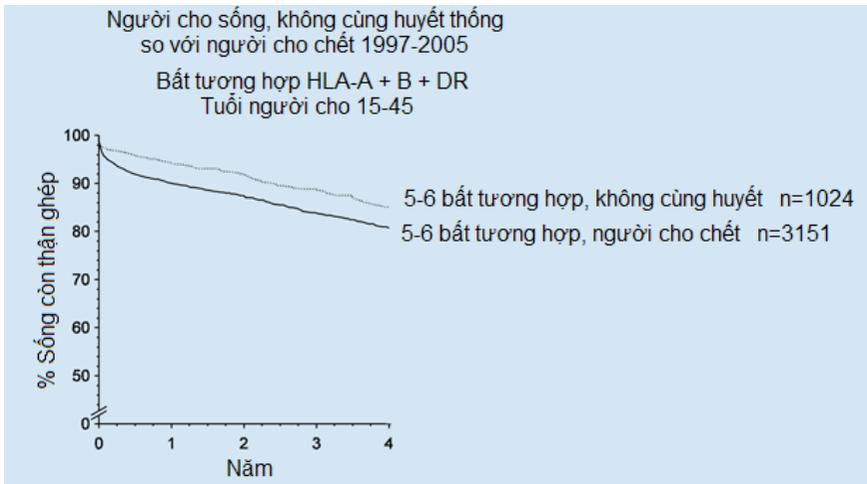
Hình 3. Sống còn thận ghép từ người hiến sống và người hiến chết.

Sống còn 1 năm của thận ghép từ người hiến sống trung bình là 97% đối với anh chị em ruột giống hệt HLA và 95% đối với người hiến sống cùng huyết thống giống một haplotype so với 88% đối với người hiến chết (Hình 4). Sống còn 3 năm của thận ghép từ người hiến sống trung bình là 95% đối với anh chị em ruột giống hệt HLA và 90% đối với người hiến sống cùng huyết thống giống một haplotype so với 83% đối với thận từ người hiến chết (Hình 4).



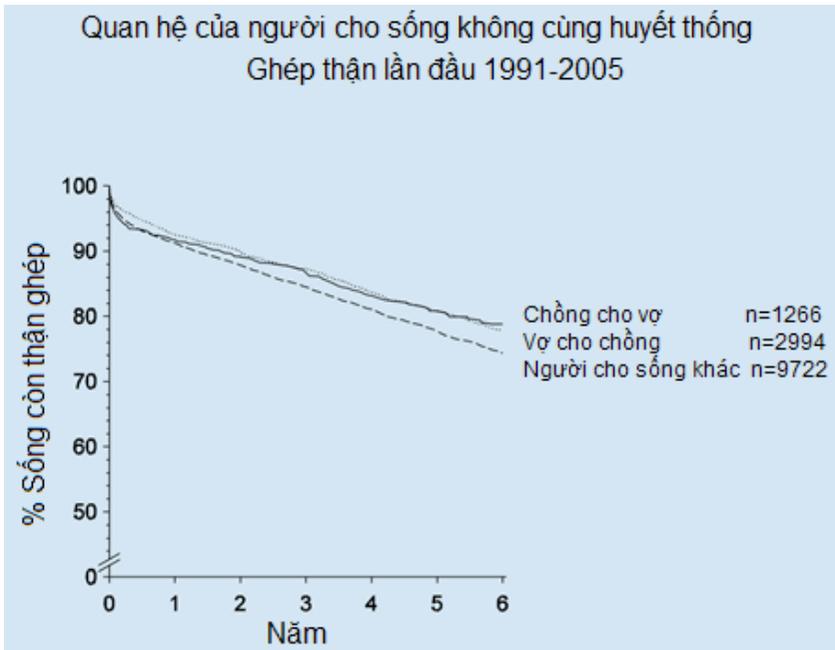
Hình 4. Sống còn thận ghép từ người hiến sống và người hiến chết.

Kết quả ghép rất tốt đã được báo cáo trong ghép thận từ người hiến sống không cùng huyết thống, ngay cả khi cặp người hiến và người nhận tương hợp HLA kém[3]. Dữ liệu CTS cho thấy thận tương hợp kém từ người hiến sống không cùng huyết thống có kết quả ghép tốt hơn nhiều thận tương hợp kém từ người hiến chết. Tuy nhiên, khác biệt này gần như biến mất ở người hiến tuổi từ 15 đến 45 (Hình 5). Điều này gợi ý rằng kết quả ghép tốt trong ghép thận từ người hiến sống không cùng huyết thống chủ yếu là do chọn lựa người hiến tối ưu và không có chết não.



Hình 5. Sống còn thận ghép từ người hiến chết tương hợp HLA kém và từ người hiến sống không cùng huyết thống.

Ghép thận từ chồng cho vợ và từ vợ cho chồng thực hiện từ 1991 đến 2005 cho thấy kết quả gần như giống hệt nhau với sống còn 3 năm của thận ghép là 87% (Hình 6). Nếu người nhận là vợ đã có thai, kết quả có thể xấu hơn[3].



Hình 6. Sống còn thận ghép từ người hiến sống không cùng huyết thống.

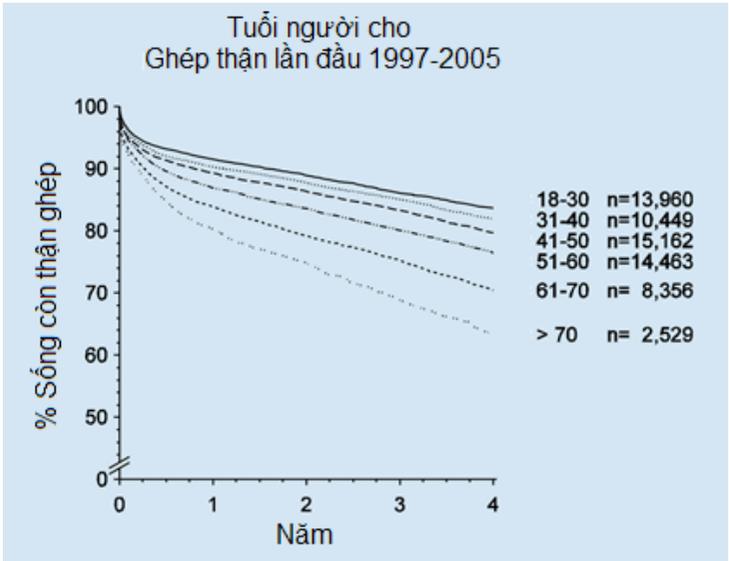
Sống còn của bệnh nhân

Ngày nay, sống còn của bệnh nhân sau ghép thận từ người hiến sống là khoảng 98% sau 1 năm và 90% sau 5 năm. Kết quả này tốt hơn sống còn của bệnh nhân sau ghép thận từ người hiến chết với tỷ lệ sống còn 1 năm là 95% và 5 năm khoảng 80%[1,2].

Tuổi của người hiến và người nhận

Tuổi người hiến

Tuổi người hiến có ảnh hưởng đáng kể đến kết quả ghép thận từ người hiến chết. Với tuổi người hiến càng cao (trừ ghép thận ở trẻ em), chức năng thận sớm, chức năng và sống còn lâu dài của thận càng xấu. Tỷ lệ sống còn 3 năm của thận ghép từ người hiến chết cao hơn đến 20% đối với người hiến tuổi 18-30 so với người hiến trên 70 tuổi (Hình 7)[1,2,4].



Hình 7. Ảnh hưởng của tuổi người hiến đến sống còn thận ghép từ người hiến chết.

Khác với ghép thận từ người hiến chết, tuổi người hiến dường như ảnh hưởng rất ít đến kết quả ghép thận từ người hiến sống[4]. Giải thích khả dĩ nhất cho khác biệt này là người hiến sống được chọn lựa để hiến tạng dựa vào tình trạng sức khỏe chung trong khi chọn lựa như vậy không thực hiện được đối với ghép từ người hiến chết. Hơn nữa, hẳn là quá trình chết não, đi kèm với phóng thích cytokine, chemokine,... góp phần thêm vào kết quả ghép kém hơn từ người hiến chết lớn tuổi.

Tuổi người nhận

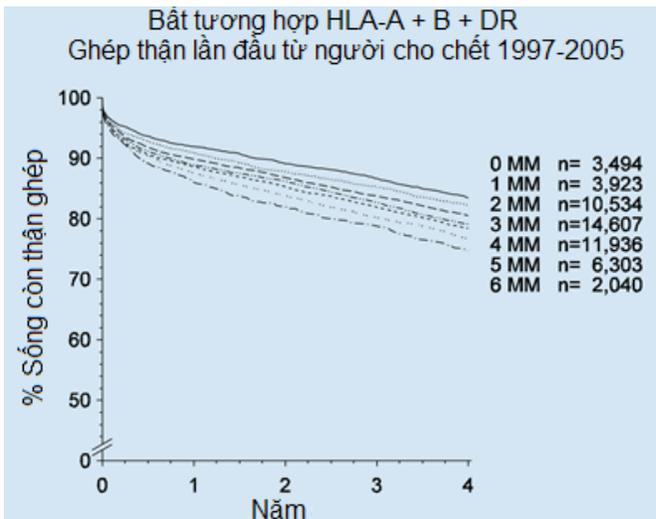
Tuổi người nhận có ảnh hưởng quan trọng đến kết quả ghép[5]. Sống còn 5 năm của thận ghép ở người nhận tuổi 18-34 là 72% so với 59% ở người nhận trên 65 tuổi[2]. Tuy nhiên, ghép thận của người hiến lớn tuổi vào người nhận lớn tuổi lại khả thi với tỷ lệ thành công có thể chấp nhận được[6]. Tầm quan trọng của tương hợp HLA không rõ ràng trong nhóm “lớn tuổi cho lớn tuổi” này.

Tương hợp nhóm phù hợp tổ chức chính

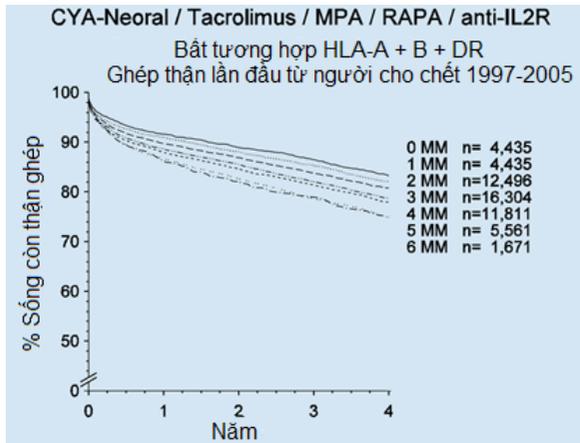
Mặc dù có sự cải thiện ấn tượng về tỷ lệ ghép thành công trong những năm gần đây (Hình 1), tác động “tương đối” của tương hợp HLA trên kết quả ghép không thay đổi. Từ 1995 đến 2004, nguy cơ tương

đôi mắt thận ghép là 0,77 đối với trường hợp có 0-1 bất tương hợp HLA-A+B+DR và 1,17 đối với trường hợp có 5-6 bất tương hợp HLA-A+B+DR. Các trị số nguy cơ tương đối này gần như giống hệt với các trị số 0,76 và 1,16 được tính ra đối với các trường hợp ghép có 0-1 và 5-6 bất tương hợp, tương ứng, giai đoạn 1985 - 1994[7,8].

Theo UNOS, ở bệnh nhân được ghép từ 1997 đến 2005, người nhận thận từ người hiến chết có 0 bất tương hợp HLA-A+B+DR có sống còn 5 năm của thận ghép cao hơn 11% so với người nhận thận từ người hiến chết có 6 bất tương hợp, kết quả này tương tự với dữ liệu CTS (Hình 8). Cũng tương tự với các phát hiện trong cơ sở dữ liệu CTS, dữ liệu UNOS xác nhận kết quả ghép xấu dần với mỗi bất tương hợp thêm vào[2]. Tương hợp HLA vẫn quan trọng ngay cả khi đã có các thuốc ức chế miễn dịch “hiện đại” như tacrolimus, MMF, rapamycin hoặc kháng thể kháng thụ thể IL-2 (Hình 9). Vẫn còn tranh cãi liệu tương hợp HLA-DR ảnh hưởng kết quả ghép nhiều hơn tương hợp HLA-A+B không.



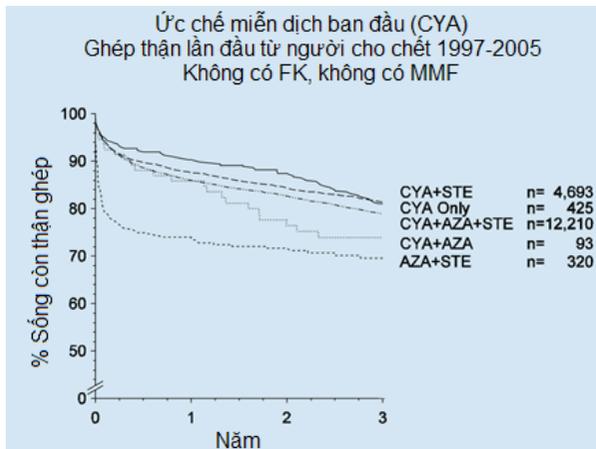
Hình 8. Ảnh hưởng của tương hợp HLA trên sống còn thận ghép từ người hiến chết.



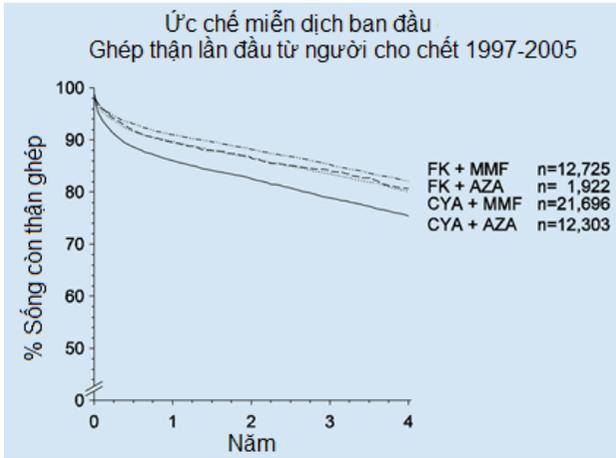
Hình 9. Ảnh hưởng của tương hợp HLA trên sống còn thận ghép trong điều kiện ức chế miễn dịch hiện đại.

Ức chế miễn dịch

Dữ liệu từ các nghiên cứu CTS rõ ràng cho thấy lợi ích của ức chế miễn dịch dựa trên cyclosporine A. tỷ lệ sống còn của thận ghép cao hơn khoảng 15% so với ức chế miễn dịch không có cyclosporine A (Hình 10). Tuy nhiên, các kết hợp khác nhau của các thuốc ức chế miễn dịch “hiện đại” dường như không tạo ra những khác biệt lớn trong kết quả ghép (Hình 11).



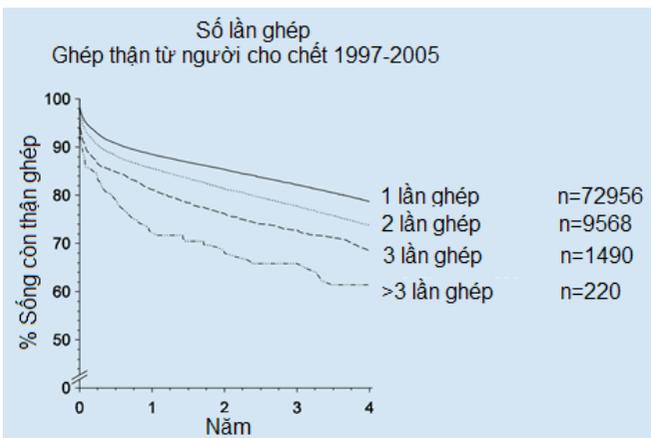
Hình 10. Ảnh hưởng của ức chế miễn dịch dựa trên cyclosporine A trên sống còn thận ghép ở bệnh nhân ghép lần đầu.



Hình 11. Ảnh hưởng của các kết hợp ước chế miễn dịch khác nhau trên sống còn thận ghép.

Số lần ghép

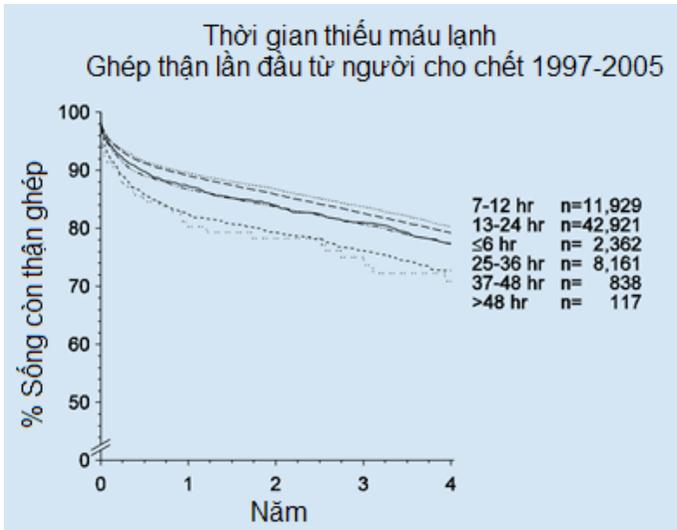
Tỉ lệ sống còn 4 năm của thận ghép giảm khoảng 5% từ lần ghép đầu tiên sang thứ hai và từ lần ghép thứ hai sang thứ ba. tỷ lệ sống còn 4 năm của thận ghép đầu tiên từ người hiến chết là 80% so với 75% ở lần ghép thứ hai, 70% ở lần ghép thứ ba và 63% ở lần ghép thứ tư hay hơn (Hình 12). Với ghép từ người hiến sống, mức độ suy giảm chức năng thận ghép giữa lần đầu tiên và thứ hai ít hơn (khoảng 2%)[1].



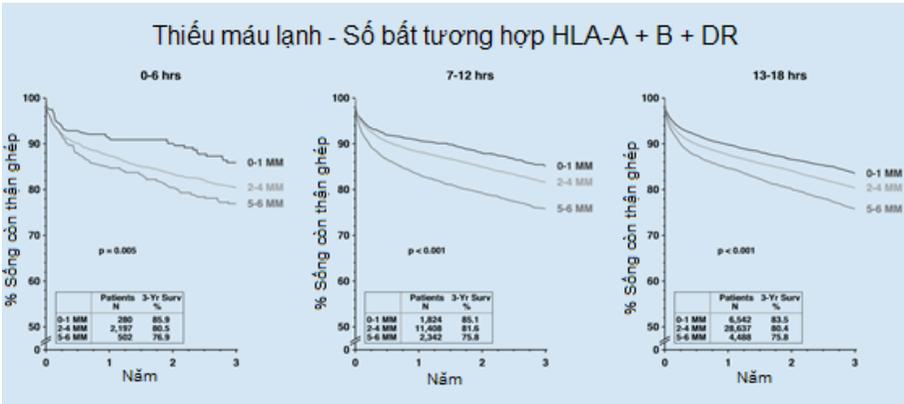
Hình 12. Số lần ghép và sống còn thận ghép.

Thời gian thiếu máu lạnh

Sự thành công của ghép thận từ người hiến sống không cùng huyết thống gợi ý rằng thời gian thiếu máu lạnh có vai trò quan trọng trong ghép thận. Tuy nhiên, theo dữ liệu CTS, sống còn của thận ghép chỉ bị ảnh hưởng ít khi thời gian thiếu máu lạnh đến 24 giờ (Hình 13) và tương hợp HLA có ảnh hưởng đáng kể đến kết quả ghép, ngay cả với thời gian thiếu máu lạnh ngắn (Hình 14). So với các dung dịch bảo quản khác, dung dịch UW đi kèm với kết quả ghép tốt hơn khi thời gian thiếu máu lạnh > 24 giờ trong nghiên cứu CTS[7].



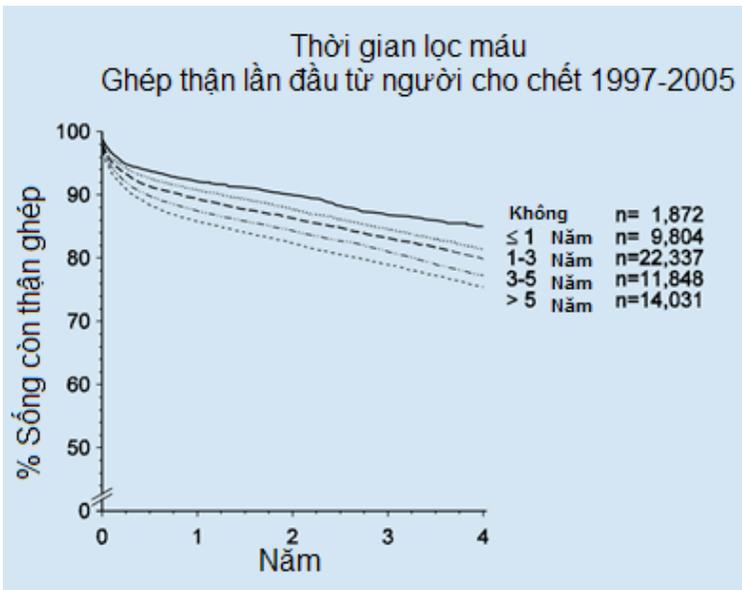
Hình 13. Ảnh hưởng của thời gian thiếu máu lạnh trên sống còn thận ghép từ người hiến chết.



Hình 14. Ảnh hưởng của thời gian thiếu máu lạnh trên sống còn thận ghép từ người hiến chết giai đoạn 1990-2005 lệ thuộc tương hợp HLA.

Thời gian điều trị lọc máu

Theo dữ liệu CTS, kết quả ghép là tốt hơn hết nếu bệnh nhân chưa bao giờ lọc máu và giảm dần với mỗi năm điều trị lọc máu thêm vào (Hình 15). Những phát hiện này phù hợp với các báo cáo nhấn mạnh tầm quan trọng của ghép đón đầu[9].



Hình 15. Ảnh hưởng của thời gian lọc máu trên sống còn thận ghép từ người hiến chết.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **CTS Collaborative Transplant Study.** <http://ctstransplant.org>[Access date January 2014]
2. **UNOS United Network for Organ Sharing.** <http://www.unos.org/>[Access date January 2014]
3. **Terasaki PI, Cecka JM, Gjertson DW, et al.** High survival rates of kidney transplants from spousal and living unrelated donors. *N Engl J Med* 1995 Aug; 333 (6): 333-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7609748>
4. **CTS Collaborative Transplant Study Newsletter 1:2005.** <http://www.ctstransplant.org/public/newsletters.shtml#2005>[Access date January 2010]
5. **Morris J, Johnson RJ, Fuggle S, et al.** Analysis of factors that affect outcome of primary cadaveric renal transplantation in the UK. *Lancet* 1999 Oct; 354 (9185): 1147-52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10513707>
6. **Cohen B, Smits JM, Haase B, et al.** Expanding the donor pool to increase renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2005 Jan; 20 (1): 34-41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15522904>
7. **Opelz G, Döhler B.** Multicenter analysis of kidney preservation. *Transplantation* 2007 Feb; 83 (3): 247-53. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17297393>
8. **Opelz G, Döhler B.** Effect of human leukocyte antigen compatibility on kidney graft survival: comparative analysis of two decades. *Transplantation* 2007 Jul; 84 (2): 137-43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17667803>
9. **Maier-Kriesche HU, Schold JD.** The impact of pretransplant dialysis on outcomes in renal transplantation. *Semin Dial* 2005 Nov-Dec; 18 (6): 499-504. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16398713>

Phần IV

GHÉP THẬN TRÊN NHỮNG ĐỐI TƯỢNG ĐẶC BIỆT

Chương 11. Tăng trưởng sau ghép thận ở trẻ em

Chương 12. Ghép trao đổi người hiến thận

Chương 13. Ghép không tương hợp nhóm máu

Chương 14. Các dạng ghép thận khác

Chương 11

TĂNG TRƯỞNG SAU GHÉP THẬN Ở TRẺ EM

CÁC KHUYẾN CÁO

Sau ghép thận, cần theo dõi tăng trưởng đều đặn ở trẻ em bao gồm: cân nặng, chiều cao, vòng đầu (với trẻ < 3 tuổi), đánh giá dậy thì (2C)

Ít nhất mỗi 3 tháng nếu trẻ < 3 tuổi

Mỗi 6 tháng nếu trẻ > 3 tuổi

Sử dụng rGH 28 UI/m²/tuần hoặc 0,05 mg/kg/ngày) ở trẻ chậm tăng trưởng sau ghép thận (1B)

Giảm tối đa hoặc ngưng steroid ở trẻ đang tăng trưởng (2C)

Bệnh thận mạn có thể đưa đến chậm tăng trưởng ở trẻ em. Dù ghép thận thành công, chậm tăng trưởng vẫn có thể xảy ra do nhiều nguyên nhân. Có ba nhóm nguyên nhân chính: tuổi lúc ghép, chức năng thận ghép, liều steroid.

Hormone tăng trưởng (GH) cho thấy an toàn và hiệu quả cho trẻ ghép thận. Việc sử dụng rGH ở liều 28 UI/m²/tuần trong năm đầu sau ghép cho trẻ chậm tăng trưởng với chiều cao < 3 percentile hoặc < -2DS cho thấy tăng chiều cao tốt hơn nhóm không sử dụng.

Sau năm thứ hai, hiệu quả của rGH sẽ kém dần và việc sử dụng GH lâu dài không có lợi.

GH cho thấy có hiệu quả tốt hơn ở nhóm CKD 3 so với CKD 4 và CKD 5. GH cũng hiệu quả hơn ở giai đoạn tiền dậy thì so với giai đoạn dậy thì.

Các tác dụng phụ được báo cáo từ việc sử dụng rGH bao gồm: suyễn, thái ghép cấp, phù gai thị, tăng đường huyết.

Tuy nhiên, các thử nghiệm lâm sàng không chứng minh sự khác biệt về tần suất thái ghép và rối loạn dung nạp đường của nhóm sử dụng rGH so với nhóm chứng.

rGH cũng không được chứng minh là yếu tố nguy cơ độc lập với sự phát triển carcinoma thận, tương tự với hội chứng tăng sinh lympho sau ghép (PTLD).

Các thử nghiệm lâm sàng cho thấy với liều steroid trên $7\text{mg}/\text{m}^2/\text{ngày}$, sẽ dẫn đến chậm tăng trưởng. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tăng trưởng khi sử dụng steroids cách ngày so với mỗi ngày mà không khác biệt về tần suất thải ghép. Tuy nhiên, khi cho uống cách ngày, nguy cơ không tuân thủ điều trị sẽ cao hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S104–S105
Pediatric Nephrology; 7th edition -2016- Springer

Chương 12

GHÉP TRAO ĐỔI NGƯỜI HIẾN THẬN

Ghép thận trên thế giới thực hiện thành công đầu tiên vào những năm của thập niên 50 và khởi đầu nguồn thận ghép là từ người hiến sống cùng huyết thống. Do không đủ thận ghép, nguồn thận ghép được mở rộng qua người hiến chết não và tim ngừng đập. Tuy nhiên, nguồn cung vẫn không đáp ứng đủ, do đó nhiều giải pháp được đặt ra. Đối với người hiến sống, ưu điểm của nguồn cho này là rút ngắn thời gian chờ đợi, kết quả ngắn hạn và lâu dài tốt hơn có ý nghĩa so với ghép thận từ người chết. Tuy nhiên, không phải luôn luôn thực hiện được ghép thận từ người hiến sống ở một cặp hiến và nhận được dự tính và ghép thận đôi người hiến là một giải pháp khả thi và ngày càng được áp dụng rộng rãi. Theo KDIGO (2015) đây là một giải pháp có tốc độ phát triển nhanh từ 2 trường hợp năm 2000 lên 700 trường hợp năm 2013 (OPTN). Năm 2014, Hà Lan đã thành lập hệ thống đôi người hiến ở tất cả trung tâm ghép đã làm tăng đáng kể số trường hợp ghép thận đôi người hiến tại đất nước này.

Các chỉ định của ghép thận đôi người hiến: không tương hợp nhóm máu, không tương hợp HLA, phản ứng chéo dương tính, có kháng thể đặc hiệu người hiến.

Rapaport (1986) là người đầu tiên đưa ra ý tưởng về tính khả thi của ghép thận đôi người hiến. Một trong những điều kiện để thực hiện ghép thận đôi người hiến là 2 cặp hiến-nhận thận được thực hiện đồng thời nhằm tránh một người trong 2 cặp ghép thay đổi ý định. Một trong những vấn đề của ghép thận đôi người hiến là áp lực về mặt tâm lý, do một số điểm không tương đồng giữa 2 cặp hiến và nhận sau khi hoán đổi (tuổi, hòa hợp miễn dịch, thuốc ức chế miễn dịch, kết quả ghép...).

Park và cộng sự (1991) thực hiện trường hợp ghép thận đôi người hiến đầu tiên tại Hàn Quốc. Tại châu Âu, trường hợp ghép thận đôi cặp đầu tiên được Thiel và Kirste thực hiện tại Basel, Thụy Sĩ giữa một cặp người Đức và một cặp người Thụy Sĩ năm 1999. Tại Hoa Kỳ, trường hợp ghép thận đôi người hiến lần đầu thực hiện vào năm 2000. Năm

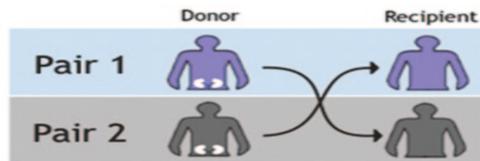
2011, ước tính có đến 10% các trường hợp ghép thận từ người hiến sống được thực hiện bằng cách đổi người hiến.

Có ba phương pháp hoán đổi: hoán đổi người hiến đơn giản, đổi dạng chuỗi, dạng chuỗi NEAD. Ở dạng cơ bản nhất của ghép thận đổi người hiến, những vấn đề bất tương hợp của hai cặp người hiến - người nhận có thể được giải quyết bằng cách đổi người hiến.

18

S. E. Gentry et al.

Fig. 2.1 A two-way kidney paired donation. The donor in *blue* is not compatible with his or her intended recipient, and the donor in *gray* is not compatible with his or her intended recipient, but, through KPD, both recipients can be transplanted



surpass 500 transplants per year in 2010 [2]. Kidney exchange accounted for nearly 10% of living kidney transplants in 2011.

Hình 1. Hai cách trao đổi người hiến thận, người hiến (xanh) không hòa hợp với ứng viên nhận thận (xanh) của mình. Người hiến (xám) thì không hòa hợp với người nhận (xám) của mình. *Nguồn: Shapiro R. (2014), “Kidney Paired Donation Programs for Incompatible Living Kidney Donors and Recipients”, Living Donor Advocacy, Springer, pp. 17-27.*

Một khái niệm mở rộng của ghép thận đổi cặp là đổi giữa 3 hoặc nhiều cặp với nhau, còn gọi là chuỗi đổi người hiến thận. Trong khái niệm này, thận được lấy từ người hiến của cặp đầu tiên sẽ được ghép cho người nhận của cặp thứ hai và thận từ người hiến của cặp thứ hai sẽ ghép cho người nhận của cặp kế tiếp, cứ thế cho đến thận lấy từ người hiến của cặp cuối cùng sẽ được ghép cho người nhận của cặp đầu tiên. Phương pháp này giúp gia tăng đáng kể tỷ lệ các cặp ghép tương hợp.

Với những tiến bộ của phần mềm công nghệ, nhiều trung tâm đã tiến hành đổi cặp từ ba cặp trở lên. Những báo cáo gần đây mô tả việc thực hiện đồng thời ghép thận domino bắt đầu bằng một người hiến tự nguyện và kết thúc khi người hiến của cặp cuối cùng trong chuỗi hiến thận cho một người nhận không cùng cặp vào danh sách chờ ghép.

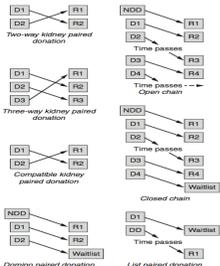


FIGURE 25-1 Terminology for various forms of paired donation. Paired are non-directed or altruistic donors (NDD), recipients (R) who are paired with their incompatible donors (DI), and waiting recipients in a variety of kidney donation programs: NDD, DI, and R1 (top left); NDD, DI, and R2 (top right); NDD, DI, and R1 (middle left); NDD, DI, and R2 (middle right); NDD, DI, and R1 (bottom left); NDD, DI, and R2 (bottom right); NDD, DI, and R1 (bottom middle). (Reprinted with permission from Morris et al., 2013, p. 110.)

ANONYMITY

The conventional practice in the United States is to maintain strict anonymity among the KPD participants before surgery, with incentives possible after surgery if desired by all parties.²⁷ In the Netherlands, patients in a pilot study expressed a strong preference for anonymity, and so that country's exchange program institutes anonymity throughout the process.²⁸ In Germany, anonymous KPD is prohibited, so exchanges can only proceed after incompatible pairs meet and socialize.²⁹ In Romania, a single-center program transplanted 56 pairs between 2001 and 2005,³⁰ and this group felt that maintaining anonymity among pairs involved in KPD was unnecessary and would be too logistically difficult, so they encouraged open interaction before and after the transplants.

DONOR TRAVEL AND ORGAN TRANSPORT

In the Netherlands, a compact country which is densely populated, donors travel to the transplant center where their paired recipients are being transplanted and cared for. In the United States, which has a much larger geographic footprint, donor organs are now routinely transported to the recipient center.³¹ US physicians became more comfortable with transporting living donor kidneys for this purpose after a large-scale registry study showed that up to 9 hours of cold ischemia time did not have negative repercussions for a live donor kidney,³² and a case report demonstrated the feasibility of this practice.³³ In Canada, the standard is for donors to travel.³⁴

FINANCIAL ISSUES

O donors for too many O recipients, in any population of incompatible pairs. Some populations are also enriched for highly sensitized candidates, who are difficult to match in an exchange that seeks a compatible pairing. This imbalance limits exchange opportunities and leads to innovations (Figure 24-1) such as extending match arrangements to three or more pairs,³⁵ desensitization as part of the exchange program, and the inclusion of compatible pairs and non-directed donors,³⁶ all of which can enhance the proportion of incompatible pairs successfully transplanted. One less common variant shown in Figure 25-1 was implemented in the New England region of the United States: in a list paired donation (also known as list exchange), a candidate whose incompatible living donor donates to a stranger on the deceased donor waitlist is given preferential placement on the waitlist for a future, compatible deceased donor.

THE ROLE OF NON-DIRECTED DONORS

In the arrangements referred to as chains or as domino paired donations, a non-directed or altruistic donor starts a sequence of paired donations by donating to a paired recipient whose donor then becomes available for the next recipient (Figure 25-1). At the end of the sequence, one incompatible pair's donor is left unmatched. This donor might donate immediately to a candidate on the deceased donor waiting list, creating a closed chain (domino paired donation). Alternatively, the last donor might wait (for a few months or longer) as a bridge donor, subsequently donating to another incompatible pair to begin another sequence of donations (open chain, or non-simultaneous sequence of altruistic donor chain).

Non-directed donors are particularly valuable in paired donation because non-directed donors are not paired with one particular candidate who must receive a kidney, easing the recipient compatibility requirement. Furthermore, a renege will not directly harm a pair (because no individual donors without be or be paired recipient receiving a transplant), even though a renege will

Hình 2. Khái niệm mở rộng trao đổi người hiến tặng theo kiểu “domino”.
 Nguồn: Morris P., Knechtle S. J. (2013), “Kidney Transplantation-Principles and Practice E-Book”, Elsevier Health Sciences.

Như vậy, ghép thận đôi người hiến là một trong những phương pháp giúp mở rộng nguồn tạng hiến và giải quyết những trường hợp khó như không tương hợp nhóm máu hoặc cơ địa nhạy cảm miễn dịch.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Becker L. E., Susal C., Morath C. (2013), “Kidney transplantation across HLA and ABO antibody barriers”, *Curr Opin Organ Transplant*, 18 (4), pp. 445-54.
2. Santos C., Costa R., Malheiro J., et al. (2014), “Kidney transplantation across a positive crossmatch: a single-center experience”, *Transplant Proc*, 46 (6), pp. 1705-9.
3. Kälble T., Lucan M., Nicita G., et al. (2005), “EAU guidelines on renal transplantation”, *European urology*, 47 (2), pp. 156-166.
4. Kwon H., Kim Y. H., Choi J. Y., et al. (2016), “Analysis of 4000 kidney transplantations in a single center: Across immunological barriers”, *Medicine*, 95 (32), pp. e4249.
5. Lentine K. L., Kasiske B. L., Levey A. S., et al. (2017), “KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors”, *Transplantation*, 101 (8 Suppl 1), pp. S7.
6. Morris P., Knechtle S. J. (2013), “Kidney Transplantation-Principles and Practice E-Book”, Elsevier Health Sciences.
7. Rees M. A., Kopke J. E., Pelletier R. P., et al. (2009), “A Nonsimultaneous, Extended, Altruistic-Donor Chain”, *New England Journal of Medicine*, 360 (11), pp. 1096-1101.

8. **Shapiro R. (2014)**, “Kidney Paired Donation Programs for Incompatible Living Kidney Donors and Recipients”, *Living Donor Advocacy*, Springer, pp. 17-27.
9. **Terasaki P. I., Cecka J. M., Gjertson D. W., et al. (1995)**, “High survival rates of kidney transplants from spousal and living unrelated donors”, *New England Journal of Medicine*, 333 (6), pp. 333-336.
10. **Wein A. J., Kavoussi L. R., Novick A. C., et al. (2015)**, “Renal transplantation”, *Campbell-Walsh Urology*, Elsevier Health Sciences, pp. 1074-1079.

Chương 13

GHÉP THẬN

KHÔNG TƯƠNG HỢP NHÓM MÁU

Người hiến thận không tương hợp nhóm máu ABO đã từng là một chống chỉ định của chỉ định ghép thận, nhưng điều này không còn là chống chỉ định tuyệt đối vì đã có các kỹ thuật mới (cột hấp phụ kháng thể)[1] và các công cụ ức chế miễn dịch mới (ví dụ kháng thể đơn dòng kháng-CD20, rituximab)[2]. Điều này đã làm tăng cơ hội hiến tạng.

Nghiên cứu lâm sàng cho thấy đã thành công vì vượt được rào cản về sự dị biệt nhóm máu khi ghép thận từ người hiến thận sống, đối chiếu với các kết quả tương tự trong nghiên cứu hồi cứu ghép thận từ người hiến thận sống với nhóm máu tương hợp[3,4]. Hạn chế của các báo cáo hiện nay là số bệnh nhân nhỏ, thời gian theo dõi tương đối ngắn và còn có sự khác biệt trong các phác đồ điều trị[5,6]. Các nghiên cứu tương tự đang được tiến hành[7,8,9,10]. Các báo cáo hiện tại cho thấy nguyên tắc của ghép không tương hợp với ABO đòi hỏi một liệu pháp ức chế miễn dịch mạnh hơn và tốn kém hơn[11,12,13] (LE: 3).

Trong khi chờ có các chứng cứ dài hạn hơn và khi các vấn đề chính của các quy trình điều trị được giải quyết, các phác đồ hiện vẫn còn là giai đoạn thử nghiệm và chỉ nên thực hiện như là một phần của một nghiên cứu khoa học. Bệnh nhân nên được tư vấn cần phải cân nhắc về những rủi ro tiềm ẩn (như phải dùng thêm thuốc ức chế miễn dịch mạnh mẽ, như là còn thiếu tư liệu về kết quả dài hạn), so với lợi ích. Đồng thời nên tận dụng các giải pháp cho ghép thận khác khi có bất tương hợp ABO cho nhận, như ghép thận trao đổi người hiến thận, cho phép ghép thận với các phác đồ ức chế miễn dịch tiêu chuẩn (LE: 3).

Khuyến cáo [14]	Cấp độ
Ghép không tương hợp ABO là một phác đồ đầy hứa hẹn đang được đánh giá lâm sàng.	C
Do còn trong giai đoạn nghiên cứu, nên được thực hiện tại các trung tâm đã có kinh nghiệm dưới sự hướng dẫn của tài liệu khoa học.	C
Bệnh nhân phải được tư vấn về những rủi ro tiềm tàng và các lựa chọn thay thế khác.	C

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Kumlien G, Ullström L, Losvall A, et al.** Clinical experience with a new apheresis filter that specifically depletes ABO blood group antibodies. *Transfusion* 2006 Sep;46(9):1568-75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16965585>
2. **Becker YT, Samaniego-Picota M, Sollinger HW.** The emerging role of rituximab in organ transplantation. *Transpl Int* 2006 Aug;19(8):621-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16827678>
3. **Ichimaru N, Takahara S.** Japan's experience with living-donor kidney transplantation across ABO barriers. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008 Dec;4(12):682-92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18941430>
4. **Genberg H, Kumlien G, Wennberg L, et al.** ABO-incompatible kidney transplantation using antigenspecific immunoadsorption and rituximab: a 3-year follow-up. *Transplantation* 2008 Jun;85(12):1745-54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1858046>
5. **Thielke J, Kaplan B, Benedetti E.** The role of ABO-incompatible living donors in kidney transplantation: state of the art. *Semin Nephrol* 2007 Jul;27(4):408-13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1761623>
6. **Gloor JM, Stegall MD.** ABO incompatible kidney transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007 Nov;16(6):529-34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18089966>
7. **Wilpert J, Geyer M, Pisarski P, et al.** On-demand strategy as an alternative to conventionally scheduled post-transplant immunoadsorptions after ABO-incompatible kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2007 Oct;22(10):3048-51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17623716>
8. **Tydén G, Donauer J, Wadström J, et al.** Implementation of a protocol for ABO-incompatible kidney Tydén G, Donauer J, Wadström J, et al. Implementation of a protocol for ABO-incompatible kidney transplantation--a three-center experience with 60 consecutive transplantations. *Transplantation* 2007 May 15;83(9):1153-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17496528>
9. **Wilpert J, Geyer M, Teschner S, et al.** ABO-incompatible kidney transplantation-proposal of an intensified apheresis strategy for patients with high initial isoagglutinine titers. *J Clin Apher* 2007;22(6):314-22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18095303>
10. **Tanabe K.** Double-filtration plasmapheresis. *Transplantation* 2007 Dec;84(12 Suppl):S30-2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18162985>
11. **Grim SA, Pham T, Thielke J, et al.** Infectious complications associated with the use of rituximab for ABO-incompatible and positive cross-match renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2007 Sep-Oct;21(5):628-32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17845637>

12. **Warren DS, Zachary AA, Sonnenday CJ, et al.** Successful renal transplantation across simultaneous ABO incompatible and positive crossmatch barriers. *Am J Transplant* 2004 Apr;4(4):561-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15023148>
13. **Dean PG, Gloor JM, Stegall MD.** Conquering absolute contraindications to transplantation: positive crossmatch and ABO-incompatible kidney transplantation. *Surgery* 2005 Mar;137(3):269-73. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15746773>
14. **Karam G, Kälble T, Alcaraz A, Aki FT, Budde K, Humke U, Kleinclauss F, Nicita G, Olsburgh JO, Süsal C (2016):** EAU Guidelines on Renal Transplantation.

Chương 14

CÁC DẠNG GHÉP THẬN KHÁC

GHÉP THẬN Ở NGƯỜI NHẬN CÓ KHÁNG THỂ KHÁNG HLA TRÊN NGƯỜI HIẾN SỐNG

Điều này trước đây được cho là chống chỉ định. Tuy nhiên, một số nghiên cứu thí điểm[11,12,13,14] đã báo cáo ghép gan thành công với các kết quả ngắn hạn có thể chấp nhận được, sử dụng các chiến lược loại bỏ kháng thể mở rộng (ví dụ như sự kết hợp huyết khối), tiêm globulin miễn dịch và một sự ức chế miễn dịch mạnh hơn với sự kích thích kháng thể và sử dụng B- các chất cạn kiệt tế bào (ví dụ như kháng thể anti-CD20 rituximab) (LE: 3). Do thiếu các quy trình điều trị chuẩn và không có kết quả dài hạn từ các nhóm lớn hơn nên thủ tục này vẫn còn thử nghiệm và chỉ nên được thực hiện như là một phần của một thử nghiệm khoa học. Bệnh nhân cần được tư vấn đầy đủ về những nguy cơ tiềm ẩn. Những cách khác để cấy ghép những bệnh nhân được chủng ngừa cao (ví dụ như chương trình Eurotransplant Acceptable Mismatch, cross-over transplantation) nên được xem xét để cho phép cấy ghép kịp thời những bệnh nhân này với các phác đồ ức chế miễn dịch tiêu chuẩn[15] (LE: 4).

Khuyến cáo	Cấp độ
Ghép thận với phản ứng chéo dương tính với người hiến thận còn sống hiện còn trong quy trình nghiên cứu khoa học. Bệnh nhân cần được tư vấn về rủi ro và các lựa chọn thay thế tiềm năng.	C

Hiến và ghép thận không cùng huyết thống

Ở nhiều quốc gia ở châu Âu, hiến thận vị tha ở những người không cùng huyết thống được phép về mặt pháp lý, sau khi kiểm tra được động cơ của lòng vị tha và loại trừ lợi ích tài chính [15,16]. Kết quả có thể so sánh được với ghép từ người hiến sống có liên hệ huyết thống (LE: 3).

Khuyến cáo	Cấp độ
Ghép thận từ người hiến còn sống cả về có liên hệ huyết thống và không liên hệ huyết thống nên được khuyến cáo phải tuân theo khuôn khổ luật pháp quốc gia.	B

Ghép thận từ người hiến thận sống “không định hướng” (Non-directed living-donor transplantation)

Ghép giữa người hiến thận vì lòng vị tha và người nhận không quen biết (không cần biết danh tính người nhận thận) đang được tiến hành tại một vài trung tâm trên toàn thế giới[17,18,19]. Mặc dù gây nhiều tranh cãi, nhưng không có lý do đạo đức để từ chối lòng tốt những người thực sự tình nguyện và thực sự có lòng vị tha[16,17,18,19,20]. Tuy nhiên, hiện có những mối quan tâm đạo đức và pháp lý về loại hiến thận này, vì sự nhân danh hay núp bóng tên gọi “tự nguyện” và “vị tha”, hiện rất khó có thể đưa ra một hướng dẫn hiệu quả[21].

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Kumlien G, Ullström L, Losvall A, et al.** Clinical experience with a new apheresis filter that specifically depletes ABO blood group antibodies. *Transfusion* 2006 Sep;46(9):1568-75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16965585>
2. **Becker YT, Samaniego-Picota M, Sollinger HW.** The emerging role of rituximab in organ transplantation. *Transpl Int* 2006 Aug;19(8):621-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16827678>
3. **Ichimaru N, Takahara S.** Japan's experience with living-donor kidney transplantation across ABO barriers. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008 Dec;4(12):682-92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18941430>
4. **Genberg H, Kumlien G, Wennberg L, et al.** ABO-incompatible kidney transplantation using antigenspecific immunoadsorption and rituximab: a 3-year follow-up. *Transplantation* 2008 Jun;85(12):1745-54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18580466>
5. **Thielke J, Kaplan B, Benedetti E.** The role of ABO-incompatible living donors in kidney transplantation: state of the art. *Semin Nephrol* 2007 Jul;27(4):408-13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17616273>
6. **Gloor JM, Stegall MD.** ABO incompatible kidney transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007 Nov;16(6):529-34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18089966>
7. **Wilpert J, Geyer M, Pisarski P, et al.** On-demand strategy as an alternative to conventionally scheduled post-transplant immunoadsorptions after ABO-incompatible kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2007 Oct;22(10):3048-51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17623716>

8. **Tydén G, Donauer J, Wadström J, et al.** Implementation of a protocol for ABO-incompatible kidney Tydén G, Donauer J, Wadström J, et al. Implementation of a protocol for ABO-incompatible kidney transplantation--a three-center experience with 60 consecutive transplantations. *Transplantation* 2007 May 15;83(9):1153-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17496528>
9. **Wilpert J, Geyer M, Teschner S, et al.** ABO-incompatible kidney transplantation-proposal of an intensified apheresis strategy for patients with high initial isoagglutinine titers. *J Clin Apher* 2007;22(6):314-22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18095303>
10. **Tanabe K.** Double-filtration plasmapheresis. *Transplantation* 2007 Dec;84(12 Suppl):S30-2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18162985>
11. **Grim SA, Pham T, Thielke J, et al.** Infectious complications associated with the use of rituximab for ABO-incompatible and positive cross-match renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2007 Sep-Oct;21(5):628-32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17845637>
12. **Warren DS, Zachary AA, Sonnenday CJ, et al.** Successful renal transplantation across simultaneous ABO incompatible and positive crossmatch barriers. *Am J Transplant* 2004 Apr;4(4):561-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15023148>
13. **Dean PG, Gloor JM, Stegall MD.** Conquering absolute contraindications to transplantation: positivecrossmatch and ABO-incompatible kidney transplantation. *Surgery* 2005 Mar;137(3):269-73. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15746773>
14. **West-Thielke P, Herren H, Thielke J, et al.** Results of positive cross-match transplantation in African American renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2008 Feb;8(2):348-54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18190659>
15. **Delmonico F;** Council of the Transplantation Society. A Report of the Amsterdam Forum On the Care of the Live Kidney Donor: Data and Medical Guidelines. *Transplantation* 2005 Mar;79(6 Suppl):S53-S66. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1578531>
16. **Ethics Committee of the Transplantation Society.** The consensus statement of the Amsterdam Forum on the Care of the Live Kidney Donor. *Transplantation* 2004 Aug;78(4):491-2. [No abstract available] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15446304>
17. **Lennerling A, Fehrman-Ekholm I, Nordén G.** Nondirected living kidney donation: experiences in a Swedish Transplant Centre. *Clin Transplant* 2008 May-Jun;22(3):304-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18499902>
18. **Segev DL, Montgomery RA.** Regional and racial disparities in the use of live non-directed kidney donors. *Am J Transplant* 2008 May;8(5):1051-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18416741>

19. **Jendrisak MD, Hong B, Shenoy S, et al.** Altruistic living donors: evaluation for nondirected kidney or liver donation. *Am J Transplant* 2006 Jan;6(1):115-20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16433765>
20. **Mueller PS, Case EJ, Hook CC.** Responding to offers of altruistic living unrelated kidney donation by group associations: an ethical analysis. *Transplant Rev (Orlando)* 2008 Jul;22(3):200-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18631879>
21. **Hilhorst MT, Kranenburg LW, Zuidema W, et al.** Altruistic living kidney donation challenges psychosocial research and policy: a response to previous articles. *Transplantation* 2005 Jun;79(11):1470-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15940033>
22. **Delmonico FL, Dew MA.** Living donor kidney transplantation in a global environment. *Kidney Int* 2007 Apr;71(7):608-14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17290291>
23. International Summit on Transplant Tourism and Organ Trafficking. The Declaration of Istanbul on organ trafficking and transplant tourism. *Kidney Int* 2008 Oct;74(7):854-9. [No abstract available] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18810784>
24. World Health Assembly Resolution 57.18. Human organ and tissue transplantation, 22 May 2004. http://www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA57/A57_R18-en.pdf

KẾT LUẬN

Để có một bản hướng dẫn về ghép thận thật sự có giá trị có thể nói là việc không dễ, Bản hướng dẫn “Điều trị người nhận thận sau ghép thận” của KDIGO được sự công nhận của Hội Ghép tạng Thế giới, Hội Ghép tạng Hoa Kỳ ra đời năm 2009, đến nay sau nhiều năm, chưa ra được phiên bản cập nhật do những khó khăn trong việc thống nhất chuyên môn.

Bản hướng dẫn này, lần đầu tiên thực hiện do nỗ lực và quyết tâm của các thành viên và của Hội Ghép tạng Việt Nam, với kỳ vọng sẽ làm được điều tương tự với ghép gan, ghép tim, ghép tụy,...

Chắc chắn lần xuất bản này có rất nhiều thiếu sót, nên văn phòng VSOT xin đón nhận đề hiệu đính hàng năm qua phần bình luận trên trang web <https://www.vsot.com.vn> hoặc e-mail: vsot@outlook.com.vn

LỜI CẢM ƠN

Thay mặt Ban chấp hành Hội Ghép tạng Việt Nam, chúng tôi xin trân trọng cảm ơn:

- Quý vị Hội viên, là chuyên gia trong chuyên ngành ghép thận đã đóng góp bài vở và tham gia soạn thảo bản Hướng dẫn Ghép Thận, phiên bản lần một này.
- Quý Cô, là chuyên gia lĩnh vực ghép tạng nói chung đã tham gia góp ý cho bản Hướng dẫn này.
- Các công ty Astellas Pharma Việt Nam, Công ty TNHH Novartis Việt Nam và Hoffmann Roche và Hoffmann - La Roche Ltd Tại Việt Nam.

GS.TS.BS. PHẠM GIA KHÁNH
Chủ tịch
Hội Ghép Tạng Việt Nam (VSOT)

PHẦN PHỤ LỤC

- Phụ lục 1:** Luật hiến, lấy, ghép mô, bộ phận cơ thể người và hiến, lấy xác, của quốc hội khóa XI, kỳ họp thứ 10 số 75/2006/QH11 ngày 29 tháng 11 năm 2006
- Phụ lục 2:** Quy trình kỹ thuật ghép thận từ người hiến sống của Bộ Y tế-2006
- Phụ lục 3:** Danh mục bệnh mà người mắc bệnh đó không được lấy mô, bộ phận cơ thể để ghép cho người bệnh

Phụ lục 1: LUẬT HIẾN, LẤY, GHÉP MÔ, BỘ PHẬN CƠ THỂ NGƯỜI VÀ HIẾN, LẤY XÁC, của quốc hội khóa XI, kỳ họp thứ 10 số 75/2006/qh11 ngày 29 tháng 11 năm 2006

LUẬT
HIẾN, LẤY, GHÉP MÔ, BỘ PHẬN CƠ THỂ NGƯỜI
VÀ HIẾN, LẤY XÁC CỦA QUỐC HỘI KHÓA XI,
KỲ HỌP THỨ 10
SỐ 75/2006/QH11 NGÀY 29 THÁNG 11 NĂM 2006

Căn cứ vào Hiến pháp nước Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam năm 1992 đã được sửa đổi, bổ sung theo Nghị quyết số 51/2001/QH10 ngày 25 tháng 12 năm 2001 của Quốc hội khóa X, kỳ họp thứ 10;

Luật này quy định về hiến, lấy, ghép mô, bộ phận cơ thể người và hiến, lấy xác.

Chương I
NHỮNG QUY ĐỊNH CHUNG

Điều 1. Phạm vi điều chỉnh

1. Luật này quy định về hiến, lấy, ghép mô, bộ phận cơ thể người và hiến, lấy xác; tổ chức, hoạt động của ngân hàng mô và Trung tâm điều phối quốc gia về ghép bộ phận cơ thể người.

2. Việc truyền máu, ghép tủy không thuộc phạm vi điều chỉnh của Luật này.

Điều 2. Đối tượng áp dụng

Luật này áp dụng đối với tổ chức, cá nhân Việt Nam, người Việt Nam định cư ở nước ngoài, tổ chức, cá nhân nước ngoài có liên quan đến hiến, lấy, ghép mô, bộ phận cơ thể người và hiến, lấy xác tại Việt Nam.

Điều 3. Giải thích từ ngữ

Trong Luật này, các từ ngữ dưới đây được hiểu như sau:

1. *Mô* là tập hợp các tế bào cùng một loại hay nhiều loại khác nhau để thực hiện các chức năng nhất định của cơ thể người.

2. *Bộ phận cơ thể người* là một phần của cơ thể được hình thành từ nhiều loại mô khác nhau để thực hiện các chức năng sinh lý nhất định.

3. *Noãn* là tế bào trứng.

4. *Phôi* là sản phẩm của quá trình phát triển do sự kết hợp giữa noãn và tinh trùng.

5. *Bộ phận cơ thể không tái sinh* là bộ phận sau khi lấy ra khỏi cơ thể người thì cơ thể không thể sản sinh hoặc phát triển thêm bộ phận khác thay thế bộ phận đã lấy.

6. *Hiến mô, bộ phận cơ thể người* là việc cá nhân tự nguyện hiến mô, bộ phận cơ thể của mình khi còn sống hoặc sau khi chết.

7. *Lấy mô, bộ phận cơ thể người* là việc tách mô, bộ phận từ cơ thể người hiến khi còn sống hoặc sau khi chết.

8. *Ghép mô, bộ phận cơ thể người* là việc cấy ghép mô, bộ phận tương ứng của cơ thể người hiến vào cơ thể của người được ghép.

9. *Chết não* là tình trạng toàn não bộ bị tổn thương nặng, chức năng của não đã ngừng hoạt động và người chết não không thể sống lại được.

10. *Ngân hàng mô* là cơ sở y tế tiếp nhận, bảo quản, lưu giữ, vận chuyển và cung ứng mô.

Điều 4. Các nguyên tắc trong việc hiến, lấy, ghép mô, bộ phận cơ thể người và hiến, lấy xác

1. Tự nguyện đối với người hiến, người được ghép.

2. Vì mục đích nhân đạo, chữa bệnh, giảng dạy hoặc nghiên cứu khoa học.

3. Không nhằm mục đích thương mại.

4. Giữ bí mật về các thông tin có liên quan đến người hiến, người được ghép, trừ trường hợp các bên có thỏa thuận khác hoặc pháp luật có quy định khác.

Điều 5. Quyền hiến mô, bộ phận cơ thể người và hiến xác

Người từ đủ mười tám tuổi trở lên, có năng lực hành vi dân sự đầy đủ có quyền hiến mô, bộ phận cơ thể của mình khi còn sống, sau khi chết và hiến xác.

Điều 6. Quyền hiến, nhận tinh trùng, noãn, phôi trong thụ tinh nhân tạo

1. Nam từ đủ hai mươi tuổi trở lên, nữ từ đủ mười tám tuổi trở lên, có năng lực hành vi dân sự đầy đủ có quyền hiến, nhận tinh trùng, noãn, phôi trong thụ tinh nhân tạo theo quy định của pháp luật.

2. Việc hiến, nhận tinh trùng, noãn, phôi trong thụ tinh nhân tạo được thực hiện theo quy định của Chính phủ.

Điều 7. Trách nhiệm quản lý nhà nước về hiến, lấy, ghép mô, bộ phận cơ thể người và hiến, lấy xác

1. Chính phủ thống nhất quản lý nhà nước về hiến, lấy, ghép mô, bộ phận cơ thể người và hiến, lấy xác.

2. Bộ Y tế chịu trách nhiệm trước Chính phủ thực hiện quản lý nhà nước về hiến, lấy, ghép mô, bộ phận cơ thể người và hiến, lấy xác trong phạm vi cả nước.

3. Bộ, cơ quan ngang bộ trong phạm vi nhiệm vụ, quyền hạn của mình có trách nhiệm phối hợp với Bộ Y tế trong việc thực hiện quản lý nhà nước về hiến, lấy, ghép mô, bộ phận cơ thể người và hiến, lấy xác.

4. Ủy ban nhân dân các cấp trong phạm vi nhiệm vụ, quyền hạn của mình thực hiện quản lý nhà nước về hiến, lấy, ghép mô, bộ phận cơ thể người và hiến, lấy xác tại địa phương.

Điều 8. Nội dung quản lý nhà nước về hiến, lấy, ghép mô, bộ phận cơ thể người và hiến, lấy xác

1. Ban hành và tổ chức thực hiện các văn bản quy phạm pháp luật về hiến, lấy, ghép mô, bộ phận cơ thể người và hiến, lấy xác.

2. Xây dựng và chỉ đạo thực hiện kế hoạch về hiến, lấy, ghép mô, bộ phận cơ thể người và hiến, lấy xác.

3. Tuyên truyền, phổ biến pháp luật về hiến, lấy, ghép mô, bộ phận cơ thể người và hiến, lấy xác.

4. Tổ chức và chỉ đạo việc đào tạo, bồi dưỡng cán bộ quản lý và chuyên môn về hiến, lấy, ghép mô, bộ phận cơ thể người và hiến, lấy xác.

5. Huy động, quản lý, sử dụng các nguồn lực cho hoạt động hiến, lấy, ghép mô, bộ phận cơ thể người và hiến, lấy xác.

6. Tổ chức và quản lý công tác nghiên cứu, ứng dụng khoa học, công nghệ về hiến, lấy, ghép mô, bộ phận cơ thể người và hiến, lấy xác.

7. Thanh tra, kiểm tra việc chấp hành pháp luật về hiến, lấy, ghép mô, bộ phận cơ thể người và hiến, lấy xác.

8. Giải quyết khiếu nại, tố cáo và xử lý vi phạm pháp luật về hiến, lấy, ghép mô, bộ phận cơ thể người và hiến, lấy xác.

9. Hợp tác quốc tế về hiến, lấy, ghép mô, bộ phận cơ thể người và hiến, lấy xác.

Điều 9. Thông tin, tuyên truyền về hiến, lấy, ghép mô, bộ phận cơ thể người và hiến, lấy xác

1. Cơ quan nhà nước, Mặt trận Tổ quốc Việt Nam và các tổ chức thành viên, tổ chức xã hội, tổ chức kinh tế và đơn vị vũ trang nhân dân trong phạm vi nhiệm vụ, quyền hạn của mình có trách nhiệm thông tin, tuyên truyền về mục đích nhân đạo, chữa bệnh, giảng dạy, nghiên cứu khoa học và ý nghĩa của việc hiến, lấy, ghép mô, bộ phận cơ thể người và hiến, lấy xác.

2. Bộ Y tế có trách nhiệm chủ trì, phối hợp với Bộ Văn hoá - Thông tin cung cấp cho các cơ quan thông tin đại chúng nội dung thông tin, tuyên truyền về mục đích nhân đạo, chữa bệnh, giảng dạy, nghiên cứu khoa học và ý nghĩa của việc hiến, lấy, ghép mô, bộ phận cơ thể người và hiến, lấy xác.

3. Bộ Văn hoá - Thông tin có trách nhiệm chỉ đạo các cơ quan thông tin đại chúng thường xuyên thông tin, tuyên truyền về mục đích nhân đạo, chữa bệnh, giảng dạy, nghiên cứu khoa học và ý nghĩa của việc hiến, lấy, ghép mô, bộ phận cơ thể người và hiến, lấy xác.

4. Ủy ban nhân dân các cấp có trách nhiệm tổ chức thực hiện công tác thông tin, tuyên truyền về mục đích nhân đạo, chữa bệnh, giảng dạy, nghiên cứu khoa học và ý nghĩa của việc hiến, lấy, ghép mô, bộ phận cơ thể người và hiến, lấy xác tại địa phương.

Điều 10. Chính sách của Nhà nước về hiến, lấy, ghép mô, bộ phận cơ thể người và hiến, lấy xác

1. Đầu tư hoặc hỗ trợ đầu tư cho cơ sở y tế thực hiện việc nghiên cứu, lấy, ghép, bảo quản, lưu giữ mô, bộ phận cơ thể người.

2. Hỗ trợ việc nghiên cứu và ứng dụng các thành tựu khoa học - công nghệ tiên tiến, đào tạo, trao đổi chuyên gia, chuyển giao kỹ thuật trong việc lấy, ghép, bảo quản, lưu giữ mô, bộ phận cơ thể người.

3. Khuyến khích tổ chức, cá nhân trong nước và nước ngoài đầu tư, hợp tác trong việc nghiên cứu, lấy, ghép, bảo quản, lưu giữ mô, bộ phận cơ thể người.

4. Hỗ trợ việc thông tin, tuyên truyền về hiến, lấy, ghép mô, bộ phận cơ thể người và hiến, lấy xác.

5. Hỗ trợ nguồn lực phục vụ việc nghiên cứu, nuôi cấy và ghép mô, bộ phận cơ thể người nhân tạo.

6. Chăm sóc sức khỏe cho người đã tự nguyện hiến mô, bộ phận cơ thể người theo quy định của pháp luật.

7. Tôn vinh người tự nguyện hiến bộ phận cơ thể người và người tự nguyện hiến xác.

Điều 11. Các hành vi bị nghiêm cấm

1. Lấy trộm mô, bộ phận cơ thể người; lấy trộm xác.

2. Ép buộc người khác phải cho mô, bộ phận cơ thể người hoặc lấy mô, bộ phận cơ thể của người không tự nguyện hiến.

3. Mua, bán mô, bộ phận cơ thể người; mua, bán xác.

4. Lấy, ghép, sử dụng, lưu giữ mô, bộ phận cơ thể người vì mục đích thương mại.

5. Lấy mô, bộ phận cơ thể ở người sống dưới mười tám tuổi.

6. Ghép mô, bộ phận cơ thể của người bị nhiễm bệnh theo danh mục do Bộ trưởng Bộ Y tế quy định.

7. Cấy tinh trùng, noãn, phôi giữa những người cùng dòng máu về trực hệ và giữa những người khác giới có họ trong phạm vi ba đời.

8. Quảng cáo, môi giới việc hiến, nhận bộ phận cơ thể người vì mục đích thương mại.

9. Tiết lộ thông tin, bí mật về người hiến và người được ghép trái với quy định của pháp luật.

10. Lợi dụng chức vụ, quyền hạn để làm sai lệch kết quả xác định chết não.

Chương II

HIẾN, LẤY MÔ, BỘ PHẬN CƠ THỂ Ở NGƯỜI SỐNG

Mục 1

ĐĂNG KÝ HIẾN MÔ, BỘ PHẬN CƠ THỂ Ở NGƯỜI SỐNG

Điều 12. Thủ tục đăng ký hiến mô, bộ phận cơ thể ở người sống

1. Người có đủ điều kiện quy định tại Điều 5 của Luật này có quyền bày tỏ nguyện vọng hiến mô, bộ phận cơ thể của mình với cơ sở y tế.

2. Khi nhận được thông tin của người có nguyện vọng hiến mô, bộ phận cơ thể người, cơ sở y tế có trách nhiệm thông báo cho Trung tâm điều phối quốc gia về ghép bộ phận cơ thể người.

3. Khi nhận được thông báo về trường hợp hiến mô, bộ phận cơ thể người, Trung tâm điều phối quốc gia về ghép bộ phận cơ thể người có trách nhiệm thông báo cho cơ sở y tế quy định tại Điều 16 của Luật này để tiến hành các thủ tục đăng ký cho người hiến.

4. Khi nhận được thông báo của Trung tâm điều phối quốc gia về ghép bộ phận cơ thể người, cơ sở y tế quy định tại Điều 16 của Luật này có trách nhiệm sau đây:

a) Trực tiếp gặp người hiến để tư vấn về các thông tin có liên quan đến hiến, lấy mô, bộ phận cơ thể người;

b) Hướng dẫn việc đăng ký hiến theo mẫu đơn; thực hiện việc kiểm tra sức khỏe cho người hiến;

c) Báo cáo danh sách người đăng ký hiến mô, bộ phận cơ thể ở người sống cho Trung tâm điều phối quốc gia về ghép bộ phận cơ thể người.

5. Việc đăng ký hiến mô, bộ phận cơ thể ở người sống có hiệu lực kể từ khi cơ sở y tế nhận đơn đăng ký hiến mô, bộ phận cơ thể ở người sống.

6. Bộ trưởng Bộ Y tế quy định mẫu đơn đăng ký hiến mô, bộ phận cơ thể ở người sống; việc tư vấn, kiểm tra sức khỏe cho người hiến mô, bộ phận cơ thể ở người sống.

Điều 13. Thủ tục thay đổi, hủy bỏ đơn đăng ký hiến mô, bộ phận cơ thể ở người sống

1. Trường hợp muốn thay đổi hoặc hủy bỏ đơn đăng ký hiến mô, bộ phận cơ thể ở người sống thì người đã đăng ký hiến gửi đơn đề nghị thay đổi hoặc hủy bỏ đến cơ sở y tế đã tiếp nhận đơn đăng ký hiến.

2. Cơ sở y tế quy định tại khoản 1 Điều này có trách nhiệm sau đây:

a) Tiếp nhận đơn thay đổi hoặc hủy bỏ đơn đăng ký hiến mô, bộ phận cơ thể ở người sống của người đã đăng ký hiến;

b) Trong thời gian hai ngày làm việc kể từ ngày tiếp nhận đơn, thông báo cho Trung tâm điều phối quốc gia về ghép bộ phận cơ thể người về việc thay đổi, hủy bỏ đơn đăng ký hiến mô, bộ phận cơ thể ở người sống.

3. Việc thay đổi hoặc hủy bỏ đơn đăng ký hiến mô, bộ phận cơ thể ở người sống có hiệu lực kể từ khi cơ sở y tế nhận đơn thay đổi hoặc hủy bỏ đơn đăng ký hiến mô, bộ phận cơ thể ở người sống.

4. Bộ trưởng Bộ Y tế quy định mẫu đơn thay đổi, hủy bỏ đơn đăng ký hiến mô, bộ phận cơ thể ở người sống.

Mục 2

LẤY MÔ, BỘ PHẬN CƠ THỂ Ở NGƯỜI SỐNG

Điều 14. Điều kiện, thủ tục lấy mô, bộ phận cơ thể ở người sống

1. Chỉ cơ sở y tế quy định tại Điều 16 của Luật này mới được tiến hành lấy mô, bộ phận cơ thể ở người sống.

2. Chỉ lấy mô, bộ phận cơ thể ở người sống đã đăng ký hiến. Trong trường hợp cấp cứu mà cần phải ghép mô hoặc cần ghép mô cho cha, mẹ, anh, chị, em ruột thì được phép lấy mô của người chưa đăng ký hiến nếu có sự đồng ý của người đó.

3. Cơ sở y tế trước khi tiến hành lấy mô, bộ phận cơ thể ở người sống có trách nhiệm sau đây:

a) Tư vấn về sức khỏe, tâm lý xã hội cho người hiến;

b) Kiểm tra các thông số sinh học của người hiến.

4. Bộ trưởng Bộ Y tế quy định cụ thể việc tư vấn, kiểm tra các thông số sinh học của người hiến mô, bộ phận cơ thể ở người sống.

Điều 15. Điều kiện, thủ tục lấy bộ phận cơ thể không tái sinh ở người sống

1. Việc lấy bộ phận cơ thể không tái sinh ở người sống phải tuân theo quy định tại Điều 14 của Luật này và chỉ được tiến hành sau khi có ý kiến đồng ý bằng văn bản của Hội đồng tư vấn lấy, ghép bộ phận cơ thể người.

2. Hội đồng tư vấn lấy, ghép bộ phận cơ thể người do cơ sở y tế quy định tại Điều 16 của Luật này thành lập. Thành phần của Hội đồng tư vấn lấy, ghép bộ phận cơ thể người phải có ít nhất là năm người, bao gồm các chuyên gia về y tế, pháp luật và tâm lý.

3. Bộ trưởng Bộ Y tế quy định cụ thể về tổ chức và hoạt động của Hội đồng tư vấn lấy, ghép bộ phận cơ thể người.

Điều 16. Điều kiện đối với cơ sở y tế lấy, ghép mô, bộ phận cơ thể người

1. Cơ sở y tế lấy, ghép bộ phận cơ thể người phải có đủ các điều kiện sau đây:

a) Có đủ đội ngũ cán bộ y tế có năng lực, trình độ chuyên môn về lấy, ghép bộ phận cơ thể người, gây mê, hồi sức sau ghép được cơ sở y tế hoặc cơ sở đào tạo cấp giấy chứng nhận hoặc văn bằng chuyên khoa;

b) Có trưởng kíp ghép bộ phận cơ thể người là người đã trực tiếp thực hiện ca ghép trên người;

c) Có ít nhất ba phòng liên hoàn khép kín, bố trí một chiều, bảo đảm vô trùng, bao gồm phòng lấy, xử lý và bảo quản bộ phận cơ thể người, phòng ghép và phòng hồi sức sau ghép;

d) Có phòng kỹ thuật dành riêng cho việc theo dõi, chăm sóc liên tục người hiến hoặc người được ghép;

đ) Có đơn vị ghép thực nghiệm;

e) Có phòng xét nghiệm;

g) Có đơn vị lọc máu, chạy thận nhân tạo đối với trường hợp ghép thận;

h) Có đủ trang thiết bị, dụng cụ y tế về thăm dò chức năng, huyết học, hóa sinh, vi sinh, miễn dịch, giải phẫu bệnh, chẩn đoán hình ảnh, định lượng nồng độ thuốc chống thải ghép để bảo đảm việc chẩn đoán và theo dõi người hiến, người được ghép trước, trong và sau khi ghép;

i) Có đủ cơ sở thuốc cần thiết đáp ứng yêu cầu thực hiện quá trình lấy, ghép và phục hồi sau khi ghép.

2. Bộ trưởng Bộ Y tế quy định cụ thể các điều kiện quy định tại khoản 1 Điều này; điều kiện của cơ sở y tế lấy, ghép mô; trình tự, thủ tục cho phép cơ sở y tế lấy, ghép bộ phận cơ thể người, cơ sở y tế lấy, ghép mô hoạt động.

Điều 17. Quyền lợi của người đã hiến mô, bộ phận cơ thể người

1. Người đã hiến mô được chăm sóc, phục hồi sức khỏe miễn phí ngay sau khi thực hiện việc hiến mô tại cơ sở y tế.

2. Người đã hiến bộ phận cơ thể người có các quyền lợi sau đây:

a) Được chăm sóc, phục hồi sức khỏe miễn phí ngay sau khi thực hiện việc hiến bộ phận cơ thể người tại cơ sở y tế và được khám sức khỏe định kỳ miễn phí;

b) Được cấp thẻ bảo hiểm y tế miễn phí;

c) Được ưu tiên ghép mô, bộ phận cơ thể người khi có chỉ định ghép của cơ sở y tế;

d) Được tặng Kỷ niệm chương vì sức khỏe nhân dân theo quy định của Bộ trưởng Bộ Y tế;

3. Bộ trưởng Bộ Tài chính quy định cụ thể chế độ tài chính về khám sức khỏe định kỳ và cấp thẻ bảo hiểm y tế cho người đã hiến bộ phận cơ thể người.

Chương III

HIẾN, LẤY MÔ, BỘ PHẬN CƠ THỂ Ở NGƯỜI SAU KHI CHẾT VÀ HIẾN, LẤY XÁC

Mục 1

ĐĂNG KÝ HIẾN MÔ, BỘ PHẬN CƠ THỂ Ở NGƯỜI SAU KHI CHẾT VÀ HIẾN XÁC

Điều 18. Thủ tục đăng ký hiến mô, bộ phận cơ thể ở người sau khi chết

1. Người có đủ điều kiện quy định tại Điều 5 của Luật này có quyền bày tỏ nguyện vọng hiến mô, bộ phận cơ thể của mình sau khi chết với cơ sở y tế.

2. Khi nhận được thông tin của người có nguyện vọng hiến mô, bộ phận cơ thể người sau khi chết, cơ sở y tế có trách nhiệm thông báo cho Trung tâm điều phối quốc gia về ghép bộ phận cơ thể người.

3. Khi nhận được thông báo về trường hợp hiến mô, bộ phận cơ thể người, Trung tâm điều phối quốc gia về ghép bộ phận cơ thể người có trách nhiệm thông báo cho cơ sở y tế quy định tại Điều 16 của Luật này để tiến hành các thủ tục đăng ký cho người hiến.

4. Khi nhận được thông báo của Trung tâm điều phối quốc gia về ghép bộ phận cơ thể người, cơ sở y tế quy định tại Điều 16 của Luật này có trách nhiệm sau đây:

a) Trực tiếp gặp người hiến để tư vấn về các thông tin có liên quan đến hiến, lấy mô, bộ phận cơ thể người;

b) Hướng dẫn việc đăng ký hiến theo mẫu đơn; thực hiện việc kiểm tra sức khỏe cho người hiến;

c) Cấp thẻ đăng ký hiến mô, bộ phận cơ thể người sau khi chết cho người hiến;

d) Báo cáo danh sách người đăng ký hiến đã được cấp thẻ đăng ký hiến mô, bộ phận cơ thể người sau khi chết cho Trung tâm điều phối quốc gia về ghép bộ phận cơ thể người.

5. Việc đăng ký hiến mô, bộ phận cơ thể người sau khi chết có hiệu lực kể từ khi người đăng ký được cấp thẻ đăng ký hiến.

6. Bộ trưởng Bộ Y tế quy định mẫu đơn đăng ký hiến mô, bộ phận cơ thể ở người sau khi chết; việc tư vấn, kiểm tra sức khỏe cho người hiến mô, bộ phận cơ thể ở người sau khi chết.

Điều 19. Thủ tục đăng ký hiến xác

1. Người có đủ điều kiện quy định tại Điều 5 của Luật này có quyền bày tỏ nguyện vọng hiến xác với cơ sở y tế.

2. Khi nhận được thông tin của người có nguyện vọng hiến xác, cơ sở y tế có trách nhiệm thông báo cho cơ sở tiếp nhận và bảo quản xác của người hiến quy định tại Điều 23 của Luật này.

3. Khi nhận được thông báo về trường hợp hiến xác, cơ sở tiếp nhận và bảo quản xác của người hiến có trách nhiệm sau đây:

a) Trực tiếp gặp người hiến để tư vấn về các thông tin có liên quan về hiến xác;

b) Hướng dẫn việc đăng ký hiến theo mẫu đơn;

c) Cấp thẻ đăng ký hiến xác cho người hiến.

4. Việc đăng ký hiến xác có hiệu lực kể từ khi người đăng ký được cấp thẻ đăng ký hiến.

5. Bộ trưởng Bộ Y tế quy định mẫu đơn đăng ký hiến xác; việc tư vấn cho người hiến xác.

Điều 20. Thủ tục thay đổi, hủy bỏ đơn đăng ký hiến mô, bộ phận cơ thể ở người sau khi chết và hiến xác

1. Trường hợp muốn thay đổi hoặc hủy bỏ đơn đăng ký hiến mô, bộ phận cơ thể ở người sau khi chết hoặc hiến xác thì người đã đăng ký hiến gửi đơn đề nghị thay đổi hoặc hủy bỏ đến cơ sở y tế hoặc cơ sở tiếp nhận và bảo quản xác của người hiến đã tiếp nhận đơn đăng ký hiến.

2. Cơ sở y tế hoặc cơ sở tiếp nhận và bảo quản xác của người hiến quy định tại khoản 1 Điều này có trách nhiệm sau đây:

a) Tiếp nhận đơn thay đổi hoặc hủy bỏ đơn đăng ký hiến mô, bộ phận cơ thể ở người sau khi chết, hiến xác của người đã đăng ký hiến;

b) Cấp lại thẻ hoặc thu hồi thẻ đăng ký hiến mô, bộ phận cơ thể ở người sau khi chết, hiến xác cho người đăng ký hiến nếu người đó đã được cấp thẻ;

c) Trong thời gian hai ngày làm việc kể từ ngày tiếp nhận đơn, thông báo cho Trung tâm điều phối quốc gia về ghép bộ phận cơ thể người về việc thay đổi, hủy bỏ đơn đăng ký hiến mô, bộ phận cơ thể ở người sau khi chết.

3. Việc thay đổi hoặc hủy bỏ đơn đăng ký hiến mô, bộ phận cơ thể ở người sau khi chết, hiến xác có hiệu lực kể từ khi cơ sở y tế hoặc cơ sở tiếp nhận và bảo quản xác của người hiến nhận đơn thay đổi hoặc hủy bỏ đơn đăng ký.

4. Bộ trưởng Bộ Y tế ban hành mẫu đơn thay đổi, hủy bỏ đơn đăng ký hiến mô, bộ phận cơ thể ở người sau khi chết, hiến xác.

Mục 2

LẤY MÔ, BỘ PHẬN CƠ THỂ Ở NGƯỜI SAU KHI CHẾT, LẤY XÁC

Điều 21. Điều kiện lấy mô, bộ phận cơ thể ở người sau khi chết

1. Chỉ cơ sở y tế quy định tại Điều 16 của Luật này mới được tiến hành lấy mô, bộ phận cơ thể ở người sau khi chết.

2. Việc lấy mô, bộ phận cơ thể ở người sau khi chết được thực hiện trong các trường hợp sau đây:

a) Có thẻ đăng ký hiến mô, bộ phận cơ thể người sau khi chết;

b) Có thẻ đăng ký hiến mô, bộ phận cơ thể người sau khi chết và đã được công bố là chết não theo quy định tại khoản 5 Điều 27 của Luật này;

c) Trường hợp không có thẻ hiến mô, bộ phận cơ thể người sau khi chết thì việc lấy phải được sự đồng ý bằng văn bản của cha, mẹ hoặc người giám hộ của người đó hoặc vợ, chồng hoặc đại diện các con đã thành niên của người đó.

Điều 22. Điều kiện lấy xác

1. Chỉ cơ sở tiếp nhận và bảo quản xác của người hiến quy định tại Điều 23 của Luật này mới được tiến hành lấy xác.

2. Việc lấy xác được thực hiện trong các trường hợp sau đây:

a) Người chết có thể đăng ký hiến xác;

b) Trường hợp người chết không có thể đăng ký hiến xác thì phải được sự đồng ý bằng văn bản của cha, mẹ hoặc người giám hộ của người đó hoặc vợ, chồng hoặc đại diện các con đã thành niên của người đó;

c) Người chết không xác định được nơi cư trú cuối cùng và có giấy chứng tử do Ủy ban nhân dân xã, phường, thị trấn nơi người đó chết cấp.

Điều 23. Điều kiện đối với cơ sở tiếp nhận và bảo quản xác của người hiến

Cơ sở tiếp nhận và bảo quản xác của người hiến là cơ sở nghiên cứu, đào tạo y học có đủ điều kiện về cơ sở vật chất bảo quản xác, trang thiết bị, nhân sự và có phòng tương niệm theo quy định của Bộ trưởng Bộ Y tế.

Điều 24. Trách nhiệm của cơ sở y tế, cơ sở tiếp nhận và bảo quản xác của người hiến trong việc lấy bộ phận cơ thể ở người sau khi chết, lấy xác

1. Cơ sở y tế, cơ sở tiếp nhận và bảo quản xác của người hiến có trách nhiệm sau đây:

a) Đến nơi có xác để lấy bộ phận cơ thể người hoặc lấy xác;

b) Phối hợp với gia đình để tổ chức lễ truy điệu;

c) Khôi phục về mặt thẩm mỹ thi thể sau khi lấy bộ phận cơ thể người hoặc khi không còn nhu cầu sử dụng xác;

d) Tổ chức mai táng di hài sau khi không còn nhu cầu sử dụng.

2. Kinh phí tổ chức tang lễ và mai táng di hài do ngân sách nhà nước chi trả theo quy định của Bộ trưởng Bộ Tài chính.

Điều 25. Tôn vinh người hiến bộ phận cơ thể ở người sau khi chết, hiến xác

Người đã hiến bộ phận cơ thể ở người sau khi chết, hiến xác được truy tặng Kỷ niệm chương vì sức khỏe nhân dân theo quy định của Bộ trưởng Bộ Y tế.

Mục 3
CHẾT NÃO

Điều 26. Mục đích và điều kiện xác định chết não

1. Việc xác định chết não là cơ sở pháp lý để tiến hành lấy mô, bộ phận cơ thể của người có thể đăng ký hiến mô, bộ phận cơ thể người sau khi chết.

2. Điều kiện để xác định là chết não bao gồm:

a) Có đủ tiêu chuẩn về chết não theo quy định tại Điều 28 và Điều 29 của Luật này;

b) Được ba chuyên gia quy định tại khoản 3 Điều 27 của Luật này trực tiếp khám và kết luận là chết não;

c) Việc chẩn đoán chết não chỉ được thực hiện ở các cơ sở y tế có khoa hồi sức cấp cứu, có máy thở, máy phân tích khí, máu và đủ các điều kiện khác theo quy định tại Điều 16 của Luật này.

Điều 27. Thủ tục và thẩm quyền xác định chết não

1. Người đứng đầu cơ sở y tế quy định tại điểm c khoản 2 Điều 26 của Luật này ra quyết định phê duyệt danh sách chuyên gia tham gia xác định chết não.

2. Danh sách chuyên gia xác định chết não là các chuyên gia thuộc các lĩnh vực sau đây:

a) Hồi sức cấp cứu;

b) Thần kinh hoặc phẫu thuật thần kinh;

c) Giám định pháp y.

3. Khi cần xác định chết não, người đứng đầu của cơ sở y tế quy định tại khoản 1 Điều này chỉ định nhóm chuyên gia gồm ba người thuộc danh sách chuyên gia tham gia xác định chết não và thuộc ba lĩnh vực theo quy định tại khoản 2 Điều này. bác sĩ trực tiếp tham gia ghép mô, bộ phận cơ thể người và bác sĩ đang trực tiếp điều trị cho người chết não không được tham gia nhóm chuyên gia xác định chết não.

4. Kết luận chết não của nhóm chuyên gia xác định chết não chỉ được công bố khi có kết luận chết não bằng văn bản của cả ba thành viên.

Thành viên nhóm chuyên gia xác định chết não phải chịu trách nhiệm trước pháp luật về tính khoa học, chính xác trong kết luận chết não của mình.

5. Người đứng đầu của cơ sở y tế quy định tại khoản 1 Điều này công bố kết luận chết não bằng văn bản.

Điều 28. Tiêu chuẩn lâm sàng và tiêu chuẩn thời gian để xác định chết não

1. Tiêu chuẩn lâm sàng để xác định chết não bao gồm:

- a) Hôn mê sâu (thang điểm hôn mê Glasgow bằng 3 điểm);
- b) Đồng tử cố định (đường kính đồng tử hai bên giãn trên 4 mm);
- c) Đồng tử mất phản xạ với ánh sáng;
- d) Mất phản xạ giác mạc;
- đ) Mất phản xạ ho khi kích thích phế quản;
- e) Không có phản xạ đầu - mắt;
- g) Mất không quay khi bơm 50 ml nước lạnh vào tai;
- h) Mất khả năng tự thở khi bỏ máy thở.

2. Tiêu chuẩn thời gian để xác định chết não ít nhất là 12 giờ, kể từ khi người bệnh có đủ các tiêu chuẩn lâm sàng theo quy định tại khoản 1 Điều này và không hồi phục mới được chẩn đoán chết não.

3. Bộ Y tế quy định cụ thể các trường hợp không áp dụng các tiêu chuẩn lâm sàng quy định tại khoản 1 Điều này để xác định chết não.

Điều 29. Tiêu chuẩn cận lâm sàng để xác định chết não

1. Để xác định tiêu chuẩn cận lâm sàng để xác định chết não, phải sử dụng một trong các kỹ thuật chuyên môn sau đây:

- a) Ghi điện não;
- b) Chụp cắt lớp vi tính xuyên não;
- c) Chụp siêu âm Doppler xuyên sọ;
- d) Chụp X-quang động mạch não;
- đ) Chụp đồng vị phóng xạ.

2. Bộ trưởng Bộ Y tế quy định tiêu chuẩn cận lâm sàng để xác định chết não và việc áp dụng các kỹ thuật chuyên môn quy định tại khoản 1 Điều này.

Chương IV

GHÉP MÔ, BỘ PHẬN CƠ THỂ NGƯỜI

Điều 30. Điều kiện đối với người được ghép mô, bộ phận cơ thể người

1. Có chỉ định ghép của cơ sở y tế được ghép mô, bộ phận cơ thể người.

2. Có đơn tự nguyện xin ghép. Đối với người dưới mười tám tuổi phải có sự đồng ý bằng văn bản của cha, mẹ hoặc người giám hộ của người đó.

3. Đối với trường hợp ghép bộ phận cơ thể không tái sinh ở người sống phải được sự đồng ý bằng văn bản của Hội đồng tư vấn lấy, ghép bộ phận cơ thể người quy định tại Điều 15 của Luật này.

Điều 31. Điều kiện đối với cơ sở y tế được ghép mô, bộ phận cơ thể người

Chỉ cơ sở y tế quy định tại Điều 16 của Luật này mới được thực hiện kỹ thuật ghép mô, bộ phận cơ thể người.

Điều 32. Chăm sóc sức khỏe sau khi ghép mô, bộ phận cơ thể người

1. Người đã được ghép mô, bộ phận cơ thể người được chăm sóc y tế sau khi ghép; được theo dõi sức khỏe và khám sức khỏe định kỳ tại cơ sở y tế đã ghép hoặc cơ sở y tế được ghép mô, bộ phận cơ thể người.

2. Người đã được ghép mô, bộ phận cơ thể người ở nước ngoài nếu muốn được chăm sóc sức khỏe sau khi ghép tại Việt Nam phải đăng ký với cơ sở y tế được ghép mô, bộ phận cơ thể người.

3. Cơ sở y tế được ghép mô, bộ phận cơ thể người có trách nhiệm chăm sóc sức khỏe cho các đối tượng quy định tại khoản 1 và khoản 2 Điều này.

4. Bộ trưởng Bộ Y tế quy định cụ thể quy trình chuyên môn chăm sóc sức khỏe đối với người đã được ghép mô, bộ phận cơ thể người.

Điều 33. Chế độ bảo hiểm y tế và viện phí đối với người được ghép mô, bộ phận cơ thể người

1. Người được ghép mô, bộ phận cơ thể người có thể bảo hiểm y tế được cơ quan bảo hiểm y tế thanh toán viện phí về việc ghép theo quy định của pháp luật về bảo hiểm y tế.

2. Người được ghép mô, bộ phận cơ thể người không có thể bảo hiểm y tế phải thanh toán viện phí.

Điều 34. Ghép bộ phận cơ thể người có liên quan đến người nước ngoài

1. Người nước ngoài, người Việt Nam định cư ở nước ngoài được ghép bộ phận cơ thể của người Việt Nam tại Việt Nam trong trường hợp có cùng dòng máu về trực hệ hoặc có họ trong phạm vi ba đời với người hiến hoặc trong trường hợp người hiến đã có đơn tự nguyện hiến mà không nêu đích danh người được ghép.

2. Người Việt Nam chỉ được ra nước ngoài để hiến bộ phận cơ thể người trong trường hợp có cùng dòng máu về trực hệ hoặc có họ trong phạm vi ba đời với người được ghép.

Chương V

NGÂN HÀNG MÔ VÀ TRUNG TÂM ĐIỀU PHỐI QUỐC GIA VỀ GHÉP BỘ PHẬN CƠ THỂ NGƯỜI

Điều 35. Ngân hàng mô

1. Ngân hàng mô là cơ sở y tế do cơ quan, tổ chức, cá nhân thành lập.
2. Ngân hàng mô được tiếp nhận, bảo quản, lưu giữ, vận chuyển mô; cung ứng mô cho các cơ sở y tế hoặc cơ sở nghiên cứu, đào tạo y học và hợp tác quốc tế trong việc trao đổi mô.
3. Điều kiện thành lập của ngân hàng mô:
 - a) Có đủ các điều kiện về cơ sở vật chất, trang thiết bị, nhân sự theo quy định tại khoản 6 Điều này;
 - b) Người quản lý chuyên môn của ngân hàng mô phải có đủ các tiêu chuẩn theo quy định tại khoản 4 Điều này.
4. Tiêu chuẩn của người quản lý chuyên môn ngân hàng mô:
 - a) Có bằng tốt nghiệp đại học y, dược hoặc chuyên ngành sinh học, hóa học;
 - b) Có thời gian công tác từ ba năm trở lên tại các cơ sở y tế hoặc chuyên ngành sinh học, hoá học;
 - c) Có đạo đức nghề nghiệp;
 - d) Có đủ sức khỏe hành nghề;
 - đ) Không đang trong thời gian bị cấm hành nghề, cấm làm công việc liên quan đến chuyên môn theo bản án, quyết định của Tòa án; đang bị truy cứu trách nhiệm hình sự; đang trong thời gian chấp hành bản án hình sự của tòa án hoặc quyết định áp dụng biện pháp hành chính đưa vào cơ sở giáo dục, cơ sở chữa bệnh; đang trong thời gian bị kỷ luật từ cảnh cáo trở lên có liên quan trực tiếp đến hoạt động chuyên môn; mất hoặc hạn chế năng lực hành vi dân sự.
5. Ngân hàng mô có tư cách pháp nhân và chỉ được hoạt động sau khi có giấy phép của Bộ Y tế.

6. Bộ trưởng Bộ Y tế quy định về cơ sở vật chất, trang thiết bị, nhân sự, hồ sơ, thủ tục cấp giấy phép hoạt động của ngân hàng mô.

7. Ngân hàng mô hoạt động không nhằm mục đích thương mại. Chính phủ quy định cụ thể loại hình tổ chức hoạt động của ngân hàng mô phù hợp với tình hình phát triển kinh tế - xã hội.

Điều 36. Trung tâm điều phối quốc gia về ghép bộ phận cơ thể người

1. Trung tâm điều phối quốc gia về ghép bộ phận cơ thể người là tổ chức sự nghiệp, có tư cách pháp nhân, trực thuộc Bộ Y tế.

2. Trung tâm điều phối quốc gia về ghép bộ phận cơ thể người có chức năng, nhiệm vụ sau đây:

a) Tiếp nhận và xử lý thông tin về việc hiến, thay đổi hoặc huỷ bỏ việc hiến mô, bộ phận cơ thể người;

b) Quản lý danh sách chờ ghép mô, bộ phận cơ thể người của quốc gia;

c) Quản lý việc cấp thẻ hiến mô, bộ phận cơ thể người sau khi chết, hiến xác;

d) Quản lý các thông tin liên quan đến người hiến, người được ghép mô, bộ phận cơ thể người;

đ) Điều phối việc lấy, ghép, bảo quản, lưu giữ, vận chuyển mô, bộ phận cơ thể người;

e) Hợp tác quốc tế trong việc điều phối lấy, ghép mô, bộ phận cơ thể người.

3. Chính phủ quyết định thành lập và quy định cụ thể về tổ chức và hoạt động của Trung tâm điều phối quốc gia về ghép bộ phận cơ thể người.

Điều 37. Nguyên tắc điều phối ghép mô, bộ phận cơ thể người

1. Việc điều phối ghép mô, bộ phận cơ thể người phải bảo đảm nguyên tắc hòa hợp giữa người hiến và người được ghép và bảo đảm công bằng giữa những người được ghép.

2. Thứ tự ưu tiên ghép mô, bộ phận cơ thể người được quy định như sau: a) Trẻ em;

b) Trường hợp cấp cứu;

c) Người đã hiến bộ phận cơ thể người khi có chỉ định ghép hoặc người có tên đầu tiên trong danh sách chờ ghép của Trung tâm điều phối quốc gia về ghép bộ phận cơ thể người hoặc trong danh sách chờ ghép của cơ sở y tế lấy, ghép mô, bộ phận cơ thể người;

d) Trường hợp nhiều người có cùng thông số sinh học với người hiến thì ưu tiên đối với người có tên trong danh sách chờ ghép của cơ sở y tế đã lấy bộ phận cơ thể của người hiến đó.

Điều 38. Mã hóa thông tin

1. Mọi thông tin về người hiến, người được ghép bộ phận cơ thể người phải được mã hóa thông tin và bảo mật.

2. Trong trường hợp công bố thông tin quy định tại khoản 1 Điều này thì phải bảo đảm tính vô danh để không xác định được người hiến và người được ghép, trừ trường hợp người hiến và người được ghép là người có cùng dòng máu về trực hệ hoặc có họ trong phạm vi ba đời.

3. Trong trường hợp đặc biệt vì mục đích chữa bệnh theo yêu cầu của người đứng đầu cơ sở y tế hoặc theo yêu cầu của cơ quan tiến hành tố tụng thì cơ sở lưu giữ thông tin mới được phép cung cấp thông tin.

4. Hồ sơ về người hiến và người được ghép phải được lưu giữ, bảo quản trong ba mươi năm.

Chương VI

ĐIỀU KHOẢN THI HÀNH

Điều 39. Hiệu lực thi hành

Luật này có hiệu lực thi hành từ ngày 01 tháng 7 năm 2007.

Điều 40. Hướng dẫn thi hành

Chính phủ quy định chi tiết và hướng dẫn thi hành Luật này.

Luật này đã được Quốc hội nước Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam khóa XI, kỳ họp thứ 10 thông qua ngày 29 tháng 11 năm 2006.

CHỦ TỊCH QUỐC HỘI
(Đã ký)

Nguyễn Phú Trọng

Phụ lục 2: QUY TRÌNH KỸ THUẬT GHEP THẬN TỪ NGƯỜI HIẾN SÓNG của Bộ Y tế-2006

QUY TRÌNH

KỸ THUẬT GHEP THẬN TỪ NGƯỜI HIẾN SÓNG

(Ban hành kèm theo Quyết định số 43/2006/QĐ-BYT ngày 29 tháng 12 năm 2006 của Bộ trưởng Bộ Y tế)

I. QUY TRÌNH TUYỂN CHỌN NGƯỜI NHẬN THẬN

1. Chỉ định ghép thận

- Ghép thận được chỉ định cho những người bệnh bị suy thận mạn giai đoạn cuối (IIIb, IV) có nguyện vọng được ghép thận.
- Tuổi nên dưới 60 tuổi.
- Người nhận thận:
 - + Có tình trạng toàn thân, tình trạng mạch máu vùng chậu tốt để có thể tiến hành phẫu thuật ghép thận.
 - + Tình trạng tim mạch ổn định
 - + Tình trạng huyết áp được kiểm soát tốt.

2. Chống chỉ định của ghép thận

- Những người bệnh bị ung thư,
- Nhiễm khuẩn cấp chưa khống chế,
- Rối loạn tâm thần chưa kiểm soát,
- Bệnh cường giáp chưa điều trị ổn định,
- Xơ gan hoặc viêm gan mạn hoạt động,
- Nhiễm HIV (+), lao, giang mai, lupus ban đỏ,
- Viêm cầu thận tăng sinh màng,
- Viêm cầu thận có kháng thể kháng màng nền thận,
- Bệnh Berger.

Cần cân nhắc các trường hợp có bệnh tiểu đường.

3. Các chỉ tiêu chuyên môn trong tuyển chọn người nhận thận và trình tự tiến hành tuyển chọn: (xem phụ lục 1 và phụ lục 2)

II. QUY TRÌNH TUYỂN CHỌN NGƯỜI HIẾN THẬN

1. Tiêu chuẩn người hiến thận

- Người hiến hoàn toàn tự nguyện cho thận và có đơn tự nguyện cho thận.
- Phản ứng chéo giữa người hiến và nhận là âm tính.
- Tuổi người hiến nên tương đương hoặc lớn hơn người nhận. Không nên lấy thận của người hiến trên 60 tuổi.
- Người hiến có hai thận có chức năng và hình thể bình thường, bảo đảm sau khi cắt một thận để ghép, quả thận còn lại vẫn bảo đảm chức năng bài niệu cho nhu cầu hoạt động bình thường của cơ thể.

2. Quy định về nhóm máu và hòa hợp mô

- Người hiến và người nhận thận có cùng nhóm máu ABO hoặc có nhóm máu ABO phù hợp theo nguyên tắc truyền máu, cùng nhóm Rh (nếu khác nhóm Rh thì cần cân nhắc).
- Hoà hợp HLA tối thiểu từ 2 allen trở lên. Nếu hòa hợp dưới 2 allen có thể xem xét cho các trường hợp đặc biệt và báo cáo Bộ Y tế.

3. Chống chỉ định cho thận

- Thận độc nhất, thận móng ngựa, thận đa nang, thận bệnh lý, tiền căn sỏi hai bên, tiểu máu vi thể.
- Bệnh hệ thống, bệnh máu, ung thư, đái tháo đường, rối loạn dung nạp glucose, bệnh phổi mạn tính, bệnh tim, huyết áp động mạch cao trên 140/90 mmHg, bệnh lao, giang mai, sốt rét, HIV, CMV, HBV, HCV, nghiện ma túy, phụ nữ có thai.
- Chống chỉ định tương đối: bất thường mạch máu thận, bệnh béo phì (BMI > 30), tiền sử sỏi thận.

4. Quy định về viêm gan virus B, C và nhiễm virus CMV, EBV: khi người hiến và người nhận thử xét nghiệm ADN hoặc ARN của virus đều âm tính hoặc chỉ ở người nhận dương tính thì đưa vào diện tuyển chọn ghép được. Nếu các xét nghiệm trên dương tính ở người hiến mà người nhận lại có xét nghiệm âm tính về loại virus đó thì không đưa vào diện tuyển chọn ghép. Chỉ tuyển chọn khi người hiến đã được điều trị khỏi sau hai lần xét nghiệm âm tính cách nhau 3 tháng.

5. Các chỉ số chuyên môn trong tuyển chọn người hiến thận và trình tự tiến hành tuyển chọn: (xem Phụ lục 1 và Phụ lục 2)

III. QUY TRÌNH CHUẨN BỊ TRƯỚC GHÉP THẬN

1. Hai ngày trước mổ

a) Đối với người nhận thận:

- Chạy thận nhân tạo cách ngày mổ 1 ngày (đảm bảo các chỉ số sinh hóa máu: Kali, pH, pCO₂, ure, creatinin trong giới hạn cho phép) và dùng heparin trọng lượng phân tử thấp.
- Thử lại xét nghiệm đọ chéo, nếu kết quả âm tính mới tiến hành ghép thận.

b) Đối với người hiến thận:

- Thử lại xét nghiệm đọ chéo, nếu kết quả âm tính mới tiến hành cho thận.

2. Ngày trước mổ

a) Đối với người nhận thận:

- Người nhận làm đơn xin mổ
- Các kíp khám xét trước mổ.
- Dự trừ máu truyền: hồng cầu khối đã lọc bỏ bạch cầu và huyết tương (cùng nhóm máu hệ ABO).
- Thử các test kháng sinh, lidocain...
- Vệ sinh răng miệng, súc họng bằng các dung dịch súc miệng.
- Vệ sinh vùng mổ.
- Thụt tháo đại tràng.
- Dùng thuốc an thần trước khi ngủ
- Tiêm kháng sinh phổ rộng.

b) Đối với người hiến thận:

- Người hiến làm đơn xin mổ
- Các kíp khám xét trước mổ.
- Dự trừ máu truyền cùng nhóm hệ ABO
- Vệ sinh vùng mổ.

- Thụt tháo đại tràng.
- Dùng thuốc an thần trước khi ngủ

3. Ngày mổ

a) Đối với người nhận thận:

- Nhịn ăn, thụt tháo lại đại tràng
- Lấy mạch, nhiệt độ, huyết áp, nhịp thở, cân nặng
- Tiêm kháng sinh phổ rộng.
- Sát khuẩn, băng vô khuẩn lại vùng mổ.
- Đặt catheter tĩnh mạch trung tâm.
- Dùng thuốc ức chế miễn dịch trước mổ theo phác đồ.
- Cyclosporin A liều 5mg/kg truyền tĩnh mạch từ 6 giờ 30 phút trước khi mổ và truyền trong 5 giờ hoặc dùng Simulect, Zinapax, Campath, ATG, ALG trong dẫn nhập.
- Dùng các thuốc bảo vệ niêm mạc dạ dày: losec hoặc simetidin
- Chuyển người bệnh (NB) lên phòng mổ.

b) Đối với người hiến thận:

- Nhịn ăn, thụt tháo lại đại tràng
- Lấy mạch, nhiệt độ, huyết áp
- Chuyển người hiến lên phòng mổ.

IV. QUY TRÌNH GHÉP THẬN

1. Quy trình gây mê hồi sức

a) Phương pháp vô cảm:

- Người hiến: gây mê nội khí quản (NKQ)
- Người nhận: gây mê NKQ hoặc gây tê tùy sống

b) Hồi sức:

Theo dõi các chỉ số mạch, huyết áp, điện tim, thân nhiệt, độ bão hòa oxy, giữ ấm cho người bệnh.

b.1. Đối với người hiến thận:

- Khi chuẩn bị kẹp cuống thận, cần đảm bảo huyết áp tĩnh mạch

(TM) trung ương từ 10-12 cm nước và huyết áp động mạch tối đa từ 120-140 mmHg.

- Chuẩn bị một số thuốc: dung dịch manitol 20-60%, lasix 20 mg, lidocain 0,1%, heparin 1.000 đơn vị) để có thể sử dụng trong quá trình lấy thận.

b.2. Đối với người nhận thận:

- Nên hạn chế truyền máu, khi thật cần thiết thì truyền máu đã lọc loại bỏ khối bạch cầu và huyết tương.
- Chuẩn bị thêm methylprednisolon 500 mg tiêm tĩnh mạch sau khi nối xong mạch máu và trước khi bỏ kẹp mạch. Chuẩn bị cimetidin 200 mg hoặc Losec 40 mg hay Zantac 50 mg.

2. Quy trình mổ lấy thận

Chọn thận bên lấy (phải, hoặc trái) dựa đặc điểm mạch máu thận (thường chọn bên có 1 động mạch và 1 tĩnh mạch thận, kích thước đủ dài, tối thiểu từ 2 cm trở lên) và dựa vào chức năng thận (thận bên nào tốt hơn thì nên giữ lại cho người hiến).

a) Kỹ thuật mổ lấy thận qua đường mổ bụng phía trước, qua phúc mạc

- Tư thế bệnh nhân: nằm ngửa có độn gối ngang lưng D12-L1
- Mổ bụng theo đường rạch cách mũi ức 4-5 cm, chéch xuống dưới và ra ngoài đường thẳng bên cách bờ sườn 4-5 cm.
- Vào ổ bụng kiểm tra gan, mật, lách, dạ dày và 2 thận.
- Rạch phúc mạc thành sau theo rãnh đại tràng.
- Giải phóng niệu quản xuống đến tiểu khung (chú ý bảo vệ mạch máu nuôi niệu quản).
- Bộc lộ vào ổ thận, phẫu tích mặt trước cuống thận. Tĩnh mạch thận được phẫu tích đến tĩnh mạch chủ bụng (khi lấy thận phải), thắt và cắt các tĩnh mạch thượng thận, tĩnh mạch sinh dục và tĩnh mạch thắt lưng.
- Phẫu tích mặt sau cuống thận. Phẫu tích động mạch thận đến sát động mạch chủ bụng một cách nhẹ nhàng.
- Cắt niệu quản (chiều dài càng dài càng tốt, tối thiểu từ 6 cm trở lên) sau khi thắt đầu dưới, cặp và cắt động mạch, tĩnh mạch thận

theo nguyên tắc tận dụng tối đa chiều dài. Khâu buộc mòm động mạch và tĩnh mạch thận. Đặt dẫn lưu hố thận và đóng bụng theo các lớp.

b) Kỹ thuật mổ lấy thận qua đường mổ thắt lưng trước bên, ngoài phúc mạc

- Tư thế người bệnh: nằm nghiêng
- Đường mổ đi từ 1/3 trên của xương sườn XI, theo trục của xương sườn này và hướng về 2 cm dưới rốn đến quá bờ ngoài của cơ thẳng bụng.
- Rạch thủng cân Zuckerkandl. Bộc lộ cực trên thận.
- Giải phóng cực dưới thận. Phẫu tích giải phóng niệu quản, tĩnh mạch và động mạch thận.
- Kẹp và cắt các thành phần trên theo thứ tự niệu quản, động mạch và tĩnh mạch thận và theo nguyên tắc tận dụng tối đa chiều dài. Khâu cầm máu cuống thận.
- Đặt dẫn lưu sau phúc mạc và đóng bụng.

c) Kỹ thuật mổ lấy thận ghép qua nội soi ổ bụng: được thực hiện bằng một trong hai kỹ thuật: nội soi hoàn toàn hoặc có trợ giúp của bàn tay.

- Chuẩn bị các dụng cụ phẫu thuật nội soi, lưu ý có clip titan 400, Hem-O-Loc 400, máy cắt khâu tĩnh mạch tự động, máy cắt đốt siêu âm ...
- Tư thế người bệnh: nằm nghiêng 45 độ.
- Vào ổ bụng (đặt các trocar, thường là 4 trocar: 12 mm, 10 mm, 2 x 5 mm)
- Tiến hành hạ đại tràng góc lách hay góc gan.
- Mở phúc mạc sau qua rãnh đại tràng trái hoặc phải, bộc lộ mặt trước thận, bóc tách thận đến cuống thận, bộc lộ tĩnh mạch thận, động mạch thận và giải phóng niệu quản đến đoạn bắt chéo với động mạch chậu.
- Cặp và cắt các tĩnh mạch sinh dục, tĩnh mạch thượng thận và tĩnh mạch thắt lưng
- Cặp clip và cắt niệu quản, động mạch thận và tĩnh mạch thận.
- Lấy thận ra khỏi ổ bụng theo các đường mổ phù hợp. Có thể lấy thận ra với sự hỗ trợ của một bàn tay đưa vào ổ bụng.

d) Kỹ thuật mổ lấy thận ghép qua nội soi sau phúc mạc

- Người bệnh được gây mê nội khí quản, nằm nghiêng phải hoặc trái
- Tạo khoang sau phúc mạc với 300-400 ml khí
- Đặt 3 hoặc 4 trocar từ 5 mm đến 10 mm vào khoang sau phúc mạc.
- Bóc tách định vị cơ thắt lưng chậu, bóc tách niệu quản, mặt trước, mặt sau và cuống thận.
- Cắt niệu quản và cặp clip.
- Rạch da đường hông lưng nối liền giữa 2 trocar đến lớp cân cuối cùng.
- Kẹp và cắt động-tĩnh mạch thận với 1 clip Hem-O-Loc và 2 clip titan 400 cho mỗi thành phần.
- Rạch lớp cân và lấy thận đặt vào khay rửa thận.

3. Quy trình rửa thận

a) Chuẩn bị dung dịch rửa thận và dụng cụ

- Dung dịch rửa thận: dung dịch HTK (Custodiol) lạnh 4°C hoặc các dung dịch Euro Collins, dung dịch UW (University of Wisconsin).
- Các dụng cụ rửa thận.

b) Kỹ thuật rửa và đánh giá kết quả

- Rửa thận qua đường động mạch và cho nước rửa chảy nhanh thành dòng (chú ý không để khí trong dây dẫn dịch rửa thận).
- Xử lý cuống thận (bóc tách lớp áo giao cảm quanh thành động mạch). Làm sạch các thành phần của cuống thận.
- Cho thận vào bảo quản (nên để thận ghép trong túi lạnh 2 lớp chứa đá vô trùng Ringer Lactate) và chuyển sang bộ phận ghép.
- Số lượng dịch rửa khoảng từ 600 - 1000 ml.
- Kết quả tốt là thận trắng, chắc đều, nước rửa ra ở tĩnh mạch thận trong.

4. Quy trình mổ ghép thận

a) Chọn vị trí ghép: Nếu thận lấy ở bên trái thì thường được ghép vào

hố chậu phải và ngược lại nếu lấy thận bên phải thì thường được ghép vào hố chậu trái của người nhận thận. Có thể ghép cùng bên.

b) Tư thế bệnh nhân: nằm ngửa có độn gối ở vùng lưng.

c) Chuẩn bị bàng quang: đặt xông Foley qua niệu đạo vào bàng quang và bơm từ 200-300 ml huyết thanh mặn 0,9% có pha kháng sinh phổ rộng để bàng quang căng và kẹp ống xông Foley lại.

d) Rạch da theo đường lượn cong ở hố chậu đi từ gai chậu trước trên, song song và cách cung đùi 3 khoát ngón tay đến đường giữa.

đ) Bộc lộ mạch máu vùng chậu: tĩnh mạch chậu ngoài, động mạch chậu ngoài và động mạch chậu trong. Trong quá trình bộc lộ chú ý thắt kỹ các nhánh bạch mạch, buộc thắt hoặc đốt cầm máu các nhánh nhỏ mạch máu, các nhánh mạch lớn phải được khâu và thắt. Bộc lộ mặt trước bên bàng quang.

e) Chuẩn bị và kiểm tra thận ghép: thận ghép luôn được che phủ bởi gạc lạnh tẩm dung dịch lidocain. Kiểm tra động mạch, tĩnh mạch thận.

f) Nối tĩnh mạch: Nối tĩnh mạch thận của người hiến với tĩnh mạch chậu ngoài của người nhận kiểu tận-bên.

g) Nối động mạch

- Nối động mạch thận ghép với động mạch chậu trong của người nhận kiểu tận-tận.
- Hoặc nối động mạch thận ghép với động mạch chậu ngoài của người nhận kiểu tận-bên.

h) Xử trí những bất thường của mạch máu thận

- Nếu thận ghép có 2 động mạch nuôi, 1 động mạch chính và 1 động mạch phụ thì nên nối cầm tận bên động mạch phụ vào thân động mạch chính. Nếu 2 động mạch thận có đường kính gần bằng nhau thì nên rạch mở lòng động mạch và nối lại kiểu nòng súng 2 nòng.
- Nếu thận ghép có 2 tĩnh mạch lớn và vừa, có thể nối 2 tĩnh mạch này với tĩnh mạch chậu ngoài với 2 miệng nối riêng biệt.

i) Tháo các kẹp mạch máu của tĩnh mạch và động mạch. Theo dõi lưu thông máu ở miệng nối và tại quả thận ghép, màu sắc và độ căng của thận. Theo dõi nước tiểu chảy ra ở niệu quản.

j) Nối niệu quản - bàng quang

- Nối niệu quản-bàng quang theo kỹ thuật Leadbetter - Politano
- Nối niệu quản bàng quang theo kỹ thuật Lich - Gregoir.

k) Kết thúc cuộc mổ

- Kiểm tra cầm máu, đặt dẫn lưu vùng mổ.
- Khi đóng bụng lưu ý khâu cầm máu lớp cơ, tái tạo lớp cân chú ý không gây đè ép vào thận ghép làm số lượng nước tiểu giảm.

l) Sau ghép: ống dẫn lưu vùng mổ sẽ được rút ra khi hết ra dịch, thường sau 48-72 giờ, thông Nelaton niệu quản thận ghép rút sau 5 ngày, thông Foley bàng quang rút sau 5-7 ngày. Cắt chỉ vết mổ sau 12-15 ngày.

V. QUY TRÌNH ĐIỀU TRỊ VÀ THEO DÕI SAU MỔ

1. Đối với người hiến thận

- Truyền dịch, kháng sinh, sinh tố, giảm đau
- Theo dõi mạch, nhiệt độ, huyết áp động mạch, nhịp thở, tình trạng bụng, vùng mổ, nước tiểu và các xét nghiệm thường quy.
- Cho dậy sớm, vận động sớm (sau mổ 24 giờ), cho ăn khi đã phục hồi nhu động ruột.
- Rút ống dẫn lưu khi hết dịch, cắt chỉ khâu vết mổ vào ngày thứ 7-10.
- Cần lưu ý đề phòng các biến chứng sau mổ như xẹp phổi, nhiễm khuẩn đường niệu, tràn khí màng phổi, nhiễm khuẩn vết mổ
- Lịch khám định kỳ sau mổ:
 - + Trong tháng đầu: khám 2 tuần/lần. Xét nghiệm ure máu, creatinin huyết thanh, phân tích nước tiểu.
 - + Sau mổ từ 1 tháng đến 2 năm: khám 3 tháng/lần, làm các xét nghiệm thường quy.
 - + Sau mổ 2 năm: khám năm 1 lần, làm các xét nghiệm thường quy.

2. Đối với người nhận thận

a) Điều trị sau ghép

- Sau ghép thận, người nhận thận được đưa về buồng hậu phẫu vô

trùng, cách ly với bên ngoài. Các nhân viên ra vào khu vực này đều có áo khoác ngoài áo y phục, đội mũ, đeo khẩu trang, thay dép riêng của phòng hậu phẫu.

- Các dụng cụ tối thiểu ở buồng hậu phẫu ghép thận gồm:
 - + Bơm tiêm điện, máy đo huyết áp, ống nghe, oxy trung tâm, monitoring, máy hút, dụng cụ thay băng và sát khuẩn.
 - + Các dụng cụ và thuốc men để dùng trong cấp cứu, dịch truyền.
 - + Bình chứa theo dõi nước tiểu hàng giờ, tỷ trọng kế, cân thể trọng.
 - + Các máy móc (máy siêu âm doppler, máy chạy thận nhân tạo...) và các dụng cụ khác.
- **Truyền dịch, điện giải:** căn cứ vào lượng nước tiểu bài tiết/giờ để tính lượng dịch truyền tĩnh mạch bổ sung:
 - + Nếu lượng nước tiểu từ 500-1.000 ml/giờ, 300-500 ml/giờ và 100-300ml/giờ thì truyền số lượng dịch bù tương ứng là 80%, 90% và 100% của số lượng nước tiểu bài tiết ra.
 - + Nếu lượng nước tiểu trên 1.000 ml/giờ cần cân nhắc bổ xung thêm huyết thanh mặn nhược trương 4,5‰ và theo dõi các xét nghiệm máu, nước tiểu về cân bằng nước điện giải.

- **Điều trị thuốc ức chế miễn dịch:**

Dùng công thức quy ước với cyclosporin A (Sandimmum), prednisolon, azathioprin (Imuran).

Trong trường hợp nguy cơ thải ghép cao có thể dùng các thuốc mới như Cellcept (Mycophenolate Mofetil), FK 506 (Tacrolimus) hoặc Simulect.

- + Thuốc cyclosporin A (CsA): truyền tĩnh mạch 2,5 mg/kg/ngày, dùng từ 18 giờ ngày mỗ đến 15 giờ ngày thứ 2 sau ghép (trong 21 giờ); 7 ngày tiếp theo cho uống cyclosporin A (Neoral) liều 8mg/kg chia làm 2 lần: 8 giờ sáng và 20 giờ tối, các tuần thứ 2 và thứ 3 sau ghép cho uống liều Neoral tương ứng là 6 mg/kg và 5 mg/kg và cũng chia làm 2 lần uống như trên. Thời gian tiếp theo cho uống Neoral liều duy trì từ 3,5-4 mg/ngày. Điều chỉnh liều thuốc dùng dựa vào nồng độ CsA trong máu sao cho đạt mức 200-250 ng/

ml (C0) và 1200-1500 ng/ml (C2). Chú ý theo dõi độc tính của thuốc.

- + Methylprednisolon: 500mg tiêm tĩnh mạch chậm (trong 30 phút) vào 18 giờ ngày mổ (trước đó dùng các thuốc bảo vệ niêm mạc dạ dày tá tràng). Sau đó, cứ 2 ngày tiếp theo tiêm tĩnh mạch methylprednisolon với liều giảm dần tương ứng là 250 mg, 120 mg, 60 mg và 40mg vào lúc 15 giờ hàng ngày. Năm ngày tiếp theo sau đó chuyển sang uống Prednisolon 40mg/1 lần sau bữa ăn sáng. Giảm dần liều tùy theo điều trị lâm sàng và các bệnh kèm theo (có đái tháo đường, cao huyết áp...).
- Azathioprin: cho uống liều 1-2 mg/kg/ngày kể từ ngày thứ 7 sau mổ. Chú ý theo dõi độc tính của thuốc.
- Có thể dùng các thuốc basilisimab, campath, ATG (trước và sau mổ nếu có điều kiện)
- **Các thuốc khác:** kháng sinh, sinh tố, thuốc bảo vệ niêm mạc dạ dày, giảm đau... Dùng các thuốc chống CMV nếu có biểu hiện lâm sàng và xét nghiệm PCR dương tính.

b) Các xét nghiệm theo dõi sau ghép:

- Máu: hồng cầu, huyết sắc tố, hematocrit, bạch cầu, công thức bạch cầu, tiểu cầu, glucose, ure, creatinin, BUN, điện giải đồ, protid, lipid, triglycerid, khí máu, SGOT, SGPT, chức năng đông máu
- Nước tiểu: protein, ure, creatinin, ion đồ/24 giờ
- Hàng ngày theo dõi cân nặng, lượng dịch vào, lượng dịch bài tiết thải ra.
- Các xét nghiệm khác: X-quang tim phổi, siêu âm thận ghép, cấy máu, cấy nước tiểu, cấy đờm nếu sốt > 38°C, xét nghiệm ký sinh trùng sốt rét (nếu có sốt cao rét run và nghi ngờ bị sốt rét cũ), làm các xét nghiệm nấm và virus (CMV, EBV, Herpes virus, Candida) khi lâm sàng có dấu hiệu chỉ định.
- Xét nghiệm nồng độ cyclosporin A máu vào sáng ngày thứ 2 sau mổ, sau đó mỗi tuần thử xét nghiệm này 1-2 lần trong tháng đầu tiên sau ghép thận. Thường định lượng CsA ở thời điểm C0 (trước uống thuốc) và C2 (giờ thứ 2 sau uống thuốc).
- Sinh thiết thận khi có chỉ định.

c) Theo dõi sau ghép (ngoại trú)

- Định lượng nồng độ CsA trong máu:
 - + Từ khi ra viện đến hết năm đầu tiên: làm 1 tháng 1 lần
 - + Từ năm thứ hai trở đi: 2-3 tháng làm 1 lần

Trong 6 tháng đầu sau ghép lượng CsA máu duy trì ở mức 200-250 ng/ml (C0) và 1200-1500 ng/ml (C2) theo phương pháp miễn dịch huỳnh quang. Sau 6 tháng sau ghép, lượng CsA máu duy trì ở mức 150-200ng/ml (C0). Sau 1 năm đã ghép thận ổn định, nồng độ CsA máu ở thời điểm C0 cần duy trì đạt là từ 100-150ng/ml. Chú ý theo dõi độc tính của thuốc.

- Nếu dùng thuốc FK 506 thì theo dõi nồng độ FK 506.
- Các theo dõi khác: (kiểm tra định kỳ hàng tháng trong 3 tháng đầu sau ghép, sau 6 tháng và sau hàng năm sau ghép)
- Lượng nước tiểu trung bình hàng ngày giữa 2 lần tái khám
- Ure và creatinine huyết thanh, độ thanh thải creatinine giữa 2 lần tái khám
- Huyết áp động mạch
- Xét nghiệm công thức máu, glucose, acid uric, cholesterol, triglycerid máu, men gan
- Kiểm tra CMV 3 tháng/1 lần sau ghép.
- Lịch khám định kỳ sau ghép:
 - + Ghép dưới 15 ngày: nếu xuất viện dưới 2 tuần cần tái khám mỗi ngày. Xét nghiệm ít nhất phải thực hiện là creatinin huyết thanh và ure máu. Creatinin huyết thanh tăng với khoảng chênh lệch là 26,5 micromol/l là dấu hiệu báo động cần kiểm tra chi tiết lâm sàng và xét nghiệm về thải ghép cấp.
 - + Ghép từ 15 ngày đến 3 tháng: khám mỗi tuần, làm các xét nghiệm thường quy.
 - + Ghép từ sau 3 tháng đến 6 tháng: khám 2 tuần/1 lần, làm các xét nghiệm thường quy.
 - + Ghép từ 6 tháng đến 2 năm: khám tháng/1 lần, làm các xét nghiệm thường quy.
 - + Ghép từ 2 năm trở đi: khám 2-3 tháng/1 lần tùy trường hợp, làm các xét nghiệm thường quy.

VI. QUY TRÌNH CHẨN ĐOÁN VÀ XỬ TRÍ CÁC BIẾN CHỨNG SAU GHÉP THẬN

1. Các biến chứng sau ghép thận

Loại biến chứng	Biến chứng sớm	Biến chứng muộn
Miễn dịch	Thải ghép tối cấp Thải ghép cấp	Thải ghép cấp Bệnh thận mạn tính sau ghép
Phẫu thuật	Chảy máu, rò nước tiểu, tắc niệu quản	Lymphocele, trào ngược, sỏi, xơ hoá, hẹp động mạch thận, hẹp tĩnh mạch thận
Nội khoa	Suy thận, hoại tử ống thận cấp	Suy thận tiến triển, hội chứng thận hư, tăng huyết áp, tai biến mạch máu não, nhồi máu cơ tim, xơ vữa động mạch, tăng acid uric, bệnh gout, tăng hồng cầu quá mức, tăng lipid máu
Do thuốc ức chế miễn dịch	Nhiễm khuẩn, hội chứng Cushing, béo phì, chậm liền vết thương, xuất huyết tiêu hoá, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, nhiễm độc gan và thận do cyclosporin.	Nhiễm khuẩn, hội chứng Cushing, béo phì, rụng lông, hoại tử vô trùng, loãng xương, đau cơ do steroid, giảm phospho máu, đục thủy tinh thể, tăng đường huyết, ung thư, viêm tụy, nhiễm độc thận do cyclosporin, trứng cá, phì đại lợi do cyclosporin, viêm loét dạ dày tá tràng, thủng dạ dày, đái tháo đường, tiêu chảy do Cellcept
Các biến chứng khác		Viêm phổi-phế quản, nhiễm trùng tiết niệu, lao phổi, nhiễm nấm, Herpes, nhiễm CMV, viêm gan B, C...

2. Chẩn đoán và xử trí một số biến chứng chính sau ghép thận

2.1. Các biến chứng miễn dịch

a) Thải ghép cấp:

- Chẩn đoán thải ghép cấp dựa vào: sốt, phù trước xương chày, tăng cân, tăng huyết áp, thận ghép to và đau, chán ăn, nước tiểu giảm, protein niệu (+), BUN, ure và creatinine máu tăng (tăng từ 20% so với ban đầu), kali máu tăng, giảm độ thanh thải creatinine. Trong các triệu chứng trên quan trọng nhất là creatinine huyết thanh tăng. Sinh thiết thận (đọc kết quả theo tiêu chuẩn của Banff - 1997).

- Điều trị thải ghép cấp bằng trị liệu đập mạch (pulse therapy) với Solumedrol liều cao (500 mg trong 3 ngày). Nếu không hiệu quả có thể dùng ALG, ATG, OKT3.

b) Bệnh thận mạn tính sau ghép (chronic allograft nephropathy):

- Bệnh thường xảy ra sau ghép 6 tháng. Chẩn đoán dựa vào creatinin máu tăng dần, mức lọc cầu thận giảm dần, tăng huyết áp thường xuyên, protein niệu thường xuyên và tăng dần, sinh thiết thận: tắc nghẽn tiểu động mạch, teo ống thận và xơ hóa kẽ thận.
- Điều trị bằng các thuốc ức chế miễn dịch thường dùng (có thể đổi thuốc) và các biện pháp điều trị hỗ trợ như: duy trì tốt huyết áp và lipid máu trong giới hạn bình thường, dùng thuốc ức chế men chuyển, hạn chế ăn đạm

2.2. Các biến chứng do phẫu thuật

a) Biến chứng mạch máu:

- Chảy máu sau mổ: nguyên nhân có thể do khâu nối mạch máu chưa tốt hoặc do các mép cơ chưa được cầm máu tốt. Theo dõi ống dẫn lưu cạnh thận ghép: nếu máu ra nhiều phải mở lại cầm máu.
- Hẹp động mạch thận ghép là biến chứng hay gặp nhất. Nguyên nhân có thể do tiến triển của xơ động mạch, kỹ thuật khâu nối, tổn thương mạch máu trong quá trình lấy thận, không phù hợp về kích thước mạch máu giữa người hiến và người nhận. NB có tăng huyết áp và mất chức năng thận ghép trong cơn cao huyết áp, khó kiểm soát huyết áp. Chẩn đoán xác định dựa vào chụp động mạch, siêu âm doppler, chụp mạch cộng hưởng từ, chụp động mạch với CT xoắn ốc, chụp thận. Điều trị bằng nong chỗ hẹp, đặt stent hoặc phẫu thuật lại.
- Tắc động mạch thận gặp ở 0,9-3,5% số bệnh nhân ghép thận và nhiều trường hợp có thể điều trị hiệu quả bằng streptokinaza hoặc heparin ở giai đoạn sớm.

b) Tắc nghẽn hệ tiết niệu

- Tắc nghẽn hệ tiết niệu có một số nguyên nhân như: hẹp niệu quản, phù nề niệu quản, cục máu đông, sỏi, đọng dịch vùng quanh mổ, rò bạch mạch, tụ máu quanh thận.

- Chẩn đoán xác định dựa vào siêu âm, chụp đồng vị phóng xạ bằng DTPA, chụp hệ tiết niệu bằng đường tĩnh mạch, chụp thận-niệu quản ngược dòng.
- Xử trí giải quyết sớm các nguyên nhân gây tắc. Các trường hợp có sỏi tiết niệu được điều trị nội khoa, tán sỏi ngoài cơ thể hoặc mổ lấy sỏi.

2.3. Các biến chứng nhiễm trùng

- Viêm phổi phế quản sau ghép thận rất thường gặp và dễ tái phát. Chẩn đoán xác định dựa vào hình ảnh X-quang, cấy máu, cấy đờm, dịch hút khí quản, dịch rửa phế nang, sinh thiết hút bằng kim nhỏ qua thành ngực, dịch màng phổi. Điều trị kháng sinh mạnh phổ rộng theo kháng sinh đồ. Chú ý đảm bảo lưu thông đường thở, chống ùn tắc đờm rãi, khí dung kháng sinh nhiều lần trong ngày, tập vận động sớm, sử dụng khẩu trang cho cả bệnh nhân và thầy thuốc, hạn chế giao tiếp ở giai đoạn sớm sau mổ, vệ sinh môi trường tốt.
- Bệnh phổi do nhiễm pneumocystis carinii thường xảy ra sau ghép 1 tháng. Người bệnh có sốt, ho, khó thở. Chẩn đoán dựa vào X-quang phổi, rửa phế nang và sinh thiết qua phế quản. Điều trị bằng cotrimoxazole đường tĩnh mạch trong 2 tuần.
- Nhiễm trùng đường tiết niệu cũng rất hay gặp, có liên quan nhiều đến các xông và catheter đặt trong hệ thống đường tiết niệu. Chẩn đoán xác định dựa vào cấy nước tiểu giữa dòng. Dự phòng bằng rút sớm thông bàng quang và điều trị cho NB thuốc Trimethoprim/Sulfamethoxazole 320 mg/1.600 mg trong 2-3 tháng đầu tiên, dùng cách nhật.
- Viêm gan B, C sau ghép thận thường xuất hiện muộn hơn và có thể dẫn đến suy gan, xơ gan. Dự phòng cần lưu ý trong tuyển chọn trước ghép và tiêm vaccin cho người nhận. Không dùng azathioprine, OKT3, kháng thể đa clon. Giảm liều dùng thuốc ức chế miễn dịch để tránh suy gan nặng lên. Điều trị viêm gan B với lamivudin 100 mg dùng hàng ngày hoặc HBIG. Điều trị viêm gan C với Interferon hoặc ribavirin
- Nhiễm Cytomegalovirus (CMV) gặp ở tuần thứ 5-12 sau ghép, có sốt nhẹ, giảm bạch cầu. Chẩn đoán dựa vào phương pháp

PCR; phương pháp huỳnh quang khảo sát trực tiếp dấu ấn kháng nguyên và kháng thể của CMV trong nước tiểu, máu, dịch họng; nội soi sinh thiết dạ dày ruột; rửa phế nang. Điều trị dùng Ganciclovir 5 mg/kg truyền tĩnh mạch, tối thiểu từ 2-4 tuần.

- **Nhiễm Herpes:** Nhiễm Epstein-Barr virus (EBV) có hạch. Điều trị bằng Acyclovir. Nhiễm Herpes simplex virus (HSV). Điều trị bằng Acyclovir.
- Nhiễm nấm (*Candida albican*) Chẩn đoán xác định bằng cấy nấm dịch miệng, xông tiểu và dịch âm đạo. Dự phòng bằng Nystatin đường uống trong 3 tháng đầu sau ghép. Điều trị bằng Amphotericin B đường tĩnh mạch hoặc Muconazole.
- Lao phổi: xuất hiện vào 6 tháng đầu sau ghép. Điều trị bệnh bằng phác đồ 4 thuốc chống lao (trong 6 tháng).

2.4. Các biến chứng tim mạch: là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong sau ghép thận. Các biến chứng có thể gặp là nhồi máu cơ tim, tai biến mạch máu. Tăng huyết áp là biến chứng thường gặp sau ghép do nhiều nguyên nhân, đặc biệt ở NB có sử dụng Cyclosporin A và Tacrolimus. Một số thuốc điều trị tăng huyết áp sau ghép thận là các thuốc chẹn Can xi, thuốc chẹn Beta, thuốc giãn mạch, thuốc Minoxidil, Methyl dopa ... Cắt bỏ thận bệnh lý có thể đưa huyết áp trở về bình thường.

2.5. Các biến chứng do tác dụng phụ của các thuốc ức chế miễn dịch

- Các tác dụng phụ thường gặp liên quan đến Cyclosporin A là: ngộ độc thận, ngộ độc thần kinh, tăng huyết áp, tăng mỡ máu và acid uric máu, mọc lông nhiều, phì đại lợi. Có thể hạn chế các biến chứng này nhờ việc duy trì nồng độ thuốc CsA hợp lý.
- Tác dụng phụ liên quan đến Steroid như tăng huyết áp, trứng cá, hội chứng Cushing do thuốc, đái tháo đường. Giảm thiểu các biến chứng này khi dùng liều Steroid ở mức tối thiểu (5-10 mg/ngày).
- Quá liều thuốc ức chế miễn dịch (FK 506 hoặc Cyclosporin A):
 - + Triệu chứng: sốt cao, co giật chân tay, run cơ, run tay, mạch nhanh, huyết áp tăng, ý thức lơ mơ, bạch cầu tăng rất cao. XN nồng độ thuốc tăng cao.
 - + Xử trí: giảm liều thuốc hoặc ngừng dùng và chuyển thuốc. Dùng seduxen, bù thêm dịch điện giải, lợi tiểu nhẹ.

- Giảm bạch cầu:
 - + Nguyên nhân: thường do dùng azathioprine, cellcept, các nguyên nhân khác: nhiễm khuẩn (nhiễm vi khuẩn nặng, virus) và các thuốc khác như ganciclovir, thuốc chẹn H2:
 - + Điều trị theo nguyên nhân và dùng leukokine hoặc neupogen 300 microgam x 2 lọ để kích thích tăng bạch cầu.

2.6. Các biến chứng về rối loạn chuyển hóa

Các rối loạn thường gặp gồm:

- Cường năng tuyến giáp trạng, tăng kali máu, hạ magne máu,
- Tăng acid uric máu (thường gặp ở bệnh nhân điều trị với cyclosporin A và azathioprine) và có thể chuyển thành bệnh gout (tăng acid uric máu rõ rệt. Điều trị bằng thuốc allopurinol, colchicine, anturan và điều chỉnh chế độ ăn uống)
- Đái tháo đường, tăng lipid máu (chủ yếu liên quan đến việc sử dụng FK 506 và cyclosporin A).

2.7. Một số rối loạn khác

Một số rối loạn về huyết học có thể gặp như thiếu máu, hạ tiểu cầu, tăng hồng cầu thứ phát (thường có biểu hiện đau mỗi vùng gáy, mặt đỏ, huyết áp tăng và có thể có tắc vi mạch. Chỉ định điều trị đặt ra khi hồng cầu > 6 triệu/mm³, hematocrite > 50%).

Các tổn thương trên da và niêm mạc có thể xuất hiện như: ung thư da (để dự phòng cần chú ý hạn chế phơi nắng, đeo kính râm, mặc quần áo chống nắng và điều trị các tổn thương tiền ung thư), trứng cá, phì đại lợi, môn com.

Các biến chứng về tiêu hóa có thể liên quan đến các thuốc ức chế miễn dịch như gây đi lỏng (do dùng Cellcept), viêm loét dạ dày tá tràng (được điều trị bằng các thuốc giảm bài tiết acid và thuốc băng niêm mạc dạ dày).

PHỤ LỤC

PHỤ LỤC 1

CÁC CHỈ SỐ CHUYÊN MÔN CỦA BẢN TUYỂN CHỌN NGƯỜI NHẬN VÀ NGƯỜI HIẾN

Các chỉ số:

Người nhận:

Người hiến:

1. Họ và tên
2. Tuổi
3. Giới
4. Nghề nghiệp
5. Chẩn đoán
6. Chạy thận nhân tạo (người nhận từ số lần truyền máu (người nhận) số lần)
7. Tạo dũ động tĩnh mạch (người nhận từ vị trí)
8. Trắc nghiệm tâm lý
9. Cân nặng (kg)
10. Chiều cao (m)
11. Huyết áp động mạch (mmHg)
12. Nhóm máu ABO
Rh Lewis (có ý kiến xem lại có cần thiết không)
13. Độ miễn cảm trước ghép (của người nhận) PRA
(phải làm lại trong vòng 2 tuần trước ghép, nếu có truyền máu phải cách thời điểm truyền máu ít nhất 2 tuần).
14. Phản ứng độ chéo trước ghép
15. Nhóm HLA (bằng kỹ thuật huyết thanh hoặc DNA typing)
HLA-A
HLA-B
HLA-C
HLA-DR
HLA-DQ

16. Hồng cầu (mm^3)($10^{12}/\text{l}$)
17. Bạch cầu (mm^3)($10^9/\text{l}$)
Bạch cầu đa nhân trung tính (bạch cầu hạt trung tính)
Tân bào (lympho bào):
Đơn nhân (mono):
Toan tính
Kiềm tính
18. Tốc độ huyết trầm ($\text{mm}/\text{giờ}$): Giờ thứ nhất
Giờ thứ hai
19. Hemoglobin(g/l)
20. Hematocrit
21. Glucose huyết thanh (mmol/l)
22. BUN, urê huyết thanh (mmol/l):với người nhận ghi 2 chỉ số trước và sau khi chạy thận nhân tạo:
23. Creatinin huyết thanh ($\mu\text{mol}/\text{l}$)
24. Ion đồ (mmol/l):
Na
K
Ca⁺⁺:
Cl⁻:
25. Dung nạp glucose(mmol/l):
- Lúc đói:
- 30 phút:
- 60 phút:
- 90 phút
- 120 phút
- 150 phút
26. Protid toàn phần huyết thanh($\text{g}\%$):
27. Điện di máu:Alb: a1
a2
b

28. Xét nghiệm chức năng đông máu:
Thời gian chảy máu:
Tiểu cầu
Thời gian Howell.
Tỷ lệ prothrombin:
Thời gian PTT:.
Fibrinogen:
Nghiệm pháp rươi:.
29. Cholesterol máu (mmol/l):
Triglycerid (mg%,mmol/l):
HDL-C:
LDL-C:
VLDL-C:
30. SGOT(U/L):
SGPT(U/L).
GGT(U/L):
Bilirubin toàn phần (mmol/l):
Bilirubin trực tiếp (mmol/l):
Bilirubin gián tiếp (mmol/l):
31. HbsAg:
HbsAb:
32. HbeAg:
HBeAb:
33. HCV: AntiHCV:
HCV-RNA (trong vòng 3 tháng trước ghép):
34. HIV: Anti HIV:
35. EBV: IgM:
IgG
36. CMV: IgM
IgG
CMV-ADN:

Làm PCR nếu IgM (+)

37. VDRL:

RPR:

38. Mantoux (mm)

39. X-quang lồng ngực (tim phổi thẳng nghiêng). Nếu cần Xquang các xoang hàm mắt.

40. Điện tim:

41. Siêu âm tim:

42. Điện não:

43. Siêu âm gan mật (nếu xét cần soi ổ bụng, sinh thiết gan)

44. Soi đáy mắt:

45. Siêu âm Doppler mạch máu vùng chậu, hệ mạch 2 chi dưới của người bệnh trên 45 tuổi hoặc có bệnh đái tháo đường.

46. Khám dạ dày tá tràng nếu xét cần nội soi dạ dày, tá tràng và chụp dạ dày, tá tràng.

47. Khám tuyến giáp (xét nghiệm T3, T4 và FT4 và chụp xạ hình tuyến giáp nếu cần).

48. Nước tiểu (ml)/24h

49. xét nghiệm nước tiểu (người hiến) (ít nhất 3 lần)

pH:

Tỷ trọng:

Hồng cầu:

Bạch cầu:

Protein-microalbumin

Glucose

Urê

Creatinin

50. Khả năng cô đặc (nghiệm pháp Zimniski) (nếu có xét nghiệm xạ ký thận, có thể không cần làm xét nghiệm này)

51. Cận Addis (tế bào/mm) (người hiến):

Hồng cầu:

Bạch cầu:

52. Cây khuẩn nước tiểu (người hiến) (2 lần)
53. Độ thanh thải creatinin nội sinh (ml/phút)
54. Chụp X-quang thận thường (người hiến).
55. Chụp thận thuốc (UIV) (người hiến)
56. Siêu âm thận, bàng quang.
57. Chụp động mạch thận (người hiến)
(DSA: digital subtraction angiography)
58. Chụp đồng vị phóng xạ thận (người hiến)
59. Chụp bàng quang có thuốc cản quang (người nhận)
60. Sinh thiết thận (nếu xét cần để chẩn đoán bệnh thận ở người nhận)
61. Tùy theo trạng thái bệnh lý của người nhận mà cần làm thêm XN khảo sát như chụp CT, lưu huyết não, khám phụ khoa, khám chuyên khoa, xác định chu kỳ hành kinh.

PHỤ LỤC 2

TRÌNH TỰ TIẾN HÀNH TUYỂN CHỌN NGƯỜI NHẬN VÀ NGƯỜI HIẾN THẬN:

- Phổ biến các vấn đề về ghép thận và cho thận
- Giải quyết các thủ tục hành chính.
- Khám sức khỏe, khám bệnh theo thường quy, trong đó lưu ý nhóm máu, yếu tố Rh và các bệnh lây nhiễm. Nếu đạt yêu cầu tuyển chọn tiếp tục sơ bộ tuyển chọn.
- Xét nghiệm các marker viêm gan, nếu đạt yêu cầu tiếp tục các xét nghiệm khác.
- Thử xét nghiệm độ chéo, phản ứng tiền miễn cảm, nếu đạt yêu cầu sẽ tiếp tục sơ bộ tuyển chọn.
- Khám thử xét nghiệm và chụp hình ảnh y học thận ở người hiến, nếu đạt yêu cầu mới tuyển chọn chính thức. Xét nghiệm HLA.
- Báo cáo thông qua kết quả tại Hội đồng chuyên môn ghép thận BV (cơ sở đã được công nhận đủ điều kiện ghép thận).
- Báo cáo kết quả ghép thận về Bộ Y tế.

PHỤ LỤC 3

PHIẾU GHI CHÉP TÌNH HÌNH CUỘC MỔ GHÉP THẬN

Cặp:

Người nhận thận:

Họ và tên:

Tuổi:

Người hiến thận:

Họ và tên:

Tuổi:

Ngày phẫu thuật ghép thận: ... tháng ... năm.

I. TÌNH HÌNH NGƯỜI HIẾN THẬN

Nhóm máu:

Cân nặng:

Tâm lý:

Lấy thận ghép (bên phải hay bên trái)

Bắt đầu phẫu thuật lúc: ... Giờ ... Ngày ... tháng ... năm

Đường mổ vào lấy thận:

Bộc lộ xong cuống thận lúc: giờ

Tình trạng thận:

Các kỹ thuật xử lý thận:

- Bộc lộ xong động mạch thận và tiêm mannitol.
- Thắt và cắt niệu quản.
- Thắt và cắt động mạch thận
- Thắt và cắt tĩnh mạch thận
- Thời gian thiếu máu nóng là:
- Phẫu thuật xong lúc:giờ..... và đưa hậu phẫu lúc..... giờ.....
- Tình trạng người hiến thận sau khi lấy thận:

Mạch

Nhiệt độ:Huyết áp

- Nước tiểu qua ống dẫn lưu: ml; màu:
- Điện tim:
- Diễn tiến bất thường trong quá trình phẫu thuật:

II. TÌNH HÌNH NGƯỜI NHẬN THẬN

Nhóm máu:.....Cân nặng:

Mạch:.....Nhiệt độ:

Huyết áp trước phẫu thuật

Tâm lý trước phẫu thuật:

Vị trí thận ghép:

Bắt đầu phẫu thuật lúc: giờ.....

Nổi tĩnh mạch lúc:..... giờ..... phút, thời gian nổi

Nổi theo phương pháp

Nổi động mạch lúcgiờ.....phút....., thời gian nổi

Nổi động mạch theo phương pháp

Nước tiểu bắt đầu có lúc.....giờ.....phút

Cắm niệu quản vào bàng quang lúc.....giờ.....phút

Phương pháp cắm niệu quản vào bàng quang

Hoàn thành cuộc phẫu thuật lúc:..... giờ.... Phút

Diễn biến bất thường trong quá trình phẫu thuật:

- Đưa bệnh nhân về buồng hậu phẫu vô khuẩn lúc..... giờ
- Tình trạng bệnh nhân sau phẫu thuật ghép:
- Mạch:.....l/p
- Nhịp thở:.....l/p
- Huyết áp
- Nhiệt độ
- Huyết áp tĩnh mạch trung tâm:.....cmH₂O
- Điện tim
- Nước tiểu qua dẫn lưu đến.....giờ.....ml, màu.
- Số lượng máu được truyền trong phẫu thuật lànhóm.
- Thời gian thiếu máu lạnhphút
- Cân nặng người bệnh (nếu có giường cân)
- Lượng nước tiểu bài tiết ra từ khi thận được ghép đến khi về buồng bệnh hậu phẫu vô khuẩn

PHỤ LỤC 4

DANH MỤC THUỐC DÙNG TRONG GHÉP THẬN

A. CÁC THUỐC ỨC CHẾ MIỄN DỊCH

1. Cyclophosphamid (Cytosan)
2. Azathioprin (Imuran)
3. Corticosteroid: methylprednisolon, prednisolon
4. Cyclosporin A (Sandimmune, Neoral)
5. Tacrolimus (FK506, Prograf)
6. Mycophenolat mofetil (Cellcept)
7. Rapamycin (Sirolimus)
8. Mizoribin
9. Brequinar sodium
10. Deoxyspergualin
11. Leflunomid
12. Polyclonal antilymphocyte horse, antithymocyte globulin:ATG (ATGAM)
13. Rabbit antilymphocyte hoặc antithymocyte globulin: thymoglobulin
14. murine monoclonal (Muromonab)
15. Anti-CD3:OTK3
16. Anti-CD4:OTK4
17. Anti-LFA
18. Anti-ICAM
19. Humanized monoclonals
20. Anti-IL-2R α chain, CTLA 41g
21. IL toxin:
 - Basiximab, Simulect
 - Daclizeunab, Zenapax
22. Cytokine và cytokine receptors
23. Peptide receptors

B. DANH MỤC

CÁC THUỐC ỨC CHẾ MIỄN DỊCH HIỆN ĐƯỢC DÙNG TRONG GHÉP THẬN

1. Cyclosporin A (Sandimmune, Neoral) là loại thuốc hấp thu tốt qua đường tiêu hoá).

- Dạng: viên bao nang, dung dịch uống (vi nhũ tương)
- Tác dụng: ức chế lympho T
- Chú ý tác dụng phụ: độc cho thận, cho gan, cơ thể dễ bị nhiễm khuẩn, bị lymphoma phì đại lợi, gây tăng huyết áp, tăng mọc lông, cảm giác rát bỏng, kiến bò ở tay, chân run.
- Cần xét nghiệm nồng độ cyclosporin máu.

2. Methylprednisolon

- Tác dụng chống viêm, ức chế sản xuất lymphokin của tế bào T và gây di chuyển chúng từ máu vào mô lympho.
- Gây háu ăn, tăng cân
- Tác dụng phụ: đục nhân mắt, tăng nhãn áp, loạn nhịp tim, trụy tim, giữ nước và giữ muối, viêm loét dạ dày, mụn trứng cá, khô da mọc lông nhiều, loãng xương (đầu xương đùi), tăng đường máu.
- Không dùng khi bị nhiễm nấm toàn thân, khi có phản ứng quá mẫn với thuốc.

3. Prednison

Tác dụng như methylprednisolon, tác dụng phụ: giữ nước, giữ natri, mỏi đau cơ, gây loét tiêu hoá, viêm tụy, trạng thái Cushing, mọc lông nhiều, loãng xương.

4. Azathioprin (Imuran)

- Tác dụng tới tổng hợp ADN và ARN của lymphoT và B.
- Tác dụng phụ: hạ bạch cầu, nôn, buồn nôn, gây độc cho gan, tăng nguy cơ nhiễm trùng khối u.

5. Mycophenolate mofetil (Cellcept)

- Tác dụng gây độc cho lympho T và B
- Tác dụng phụ: hạ bạch cầu, hạ hồng cầu, tiêu chảy, nôn, chảy máu tiêu hoá, tăng nguy cơ nhiễm trùng.

6. Tacrolimus (FK 506) (Prograf)

- Tác dụng đến lympho T, tổng hợp interleukin và lymphokin
- Tác dụng phụ: độc cho hệ thần kinh, độc cho thận, tăng nguy cơ nhiễm trùng, nhức đầu, run, tăng đường huyết và nguy cơ đái tháo đường.

7. Muromonab-CD3 (Orthoclone-OKT3)

- Tác dụng là kháng thể đơn clone có tác dụng ức chế miễn dịch đặc hiệu với kháng nguyên CD3 phân tử ở màng tế bào T.
- Tác dụng phụ: phản ứng sốc khi dùng thuốc, biểu hiện thần kinh, phù não, gây nguy cơ nhiễm trùng khối u.

8. Antithymocyte globulin-thymoglobulin

- Tác dụng: là gamma globulin ức chế miễn dịch thể (monomeric IgG).
- Tác dụng phụ: gây dị ứng, hạ bạch cầu, hạ tiểu cầu.

C. DANH MỤC MỘT SỐ LOẠI THUỐC KHÁC DÙNG TRONG GHÉP THẬN

1. Thuốc kháng virus

- Acyclovir
- Ganciclovir
- Famciclovir
- Immunoglobulin
- CMV hyperimmune globulin
- Fos carnet sodium
- Thuốc điều trị CMV: Zelitrex, Cymevan
- Thuốc điều trị Herpes da hay sinh dục: Zovirax (thuốc bôi)

2. Thuốc kháng sinh

- Trimethoprim và sulfamethoxazole (TMP, SMX)
- Penicillin-beta lactamase inhibitor
- Quinolon: ciprofloxacin, levofloxacin, travafloxacin..
- Cephalosporin: cefazolin, cefotelan, ceftriaxon, cefepim...
- Aminoglycosid: amikacin, tobramycin....

Thuốc kháng ký sinh trùng:

- Bactrim (điều trị viêm phổi do pneumocystis carinii)

3. Thuốc kháng nấm

- Nystatin
- Chotrimazoletroche
- Fluconazole
- Amphotericin B
- Muconazole
- Ketoconazole

4. Thuốc chữa loét tiêu hoá, bảo vệ niêm mạc dạ dày

- Ranitidin
- Cimetidine
- Vimeprazel
- Lansoprazole
- Sucrafat
- Misoprostol
- Magnesium aluminum hydroxid
- Mopral

5. Thuốc lợi niệu

- Furosemid (Lasix)
- Bumetanid (Bumex)
- Mannitol

6. Thuốc hạ giảm huyết áp

- Adalat
- Lossen
- Catapressan
- Renitec
- Amlor
- Risordan
- Lopressor

7. Thuốc chống đông máu

- Heparin
- Fraxiparin

8. Thuốc tăng sinh sản hồng cầu

- Erythropoietin
- Tardyferon
- Sulfat sắt
- Maltofer

9. Thuốc tăng sinh sản bạch cầu

- Leukokine
- Neupogen

10. Thuốc chống động kinh

- Depakin

11. Thuốc hạ cholesterol máu

- Tabor
- Zocor

12. Thuốc tim mạch

D. DANH MỤC CÁC THUỐC ẢNH HƯỞNG ĐẾN CHỨC NĂNG THẬN

1. Các thuốc kháng khuẩn

- AmphotericinB, cephaloridin, neomycin.
- Kanamycin, cephalothin, gentamycin, streptomycin
- Polymycin, vancomycin
- Methicillin, oxacillin, nafcillin, ampicillin, carbenicillin, tetracyclin
- Sulfonamid, rifampicin

2. Các thuốc chống đau, giảm viêm

- Phenylbutazone, ibuprofen, piroxicam
- Aspirin, phenacetin, paracetamol
- Antipyrin, amidopyrin, APC

3. Các thuốc gây mờ

- Methoxyfluran

Các thuốc chữa co giật, động kinh

- Sodium phenytoin, trimethadion

4. Các thuốc hóa trị liệu ung thư

- Cisplatin, methotrexat, nitrosourea, omustin
- Mithramycin, mitomycin

5. Một số thuốc khác

- Calcium disodium, penicillamin, edtat
- Allopurinol, mersaly, dihydrochlorothiazid (DCT)
- Cimetidin
- Ranitidin

E. DANH MỤC MỘT SỐ THUỐC ẢNH HƯỞNG ĐẾN CYCLOSPORIN A

1. Làm tăng nồng độ cyclosporin A

- Erythromycin
- Diltiazem
- Adrogens
- Verapamil
- Ketoconazole (Nizoral)
- Nicardopin
- Compound sinomin (SMZ-TMP)
- Erythromycin, FK506

2. Làm giảm nồng độ cyclosporin-A

- Phenobarbital (Gardenal gây giảm tới 50% nồng độ CsA)
- Phenytoin sodium
- Rifampicin (RFP)
- Isoniazid
- Trimethoprim-Sulphamethazole (Bactrim)
- Ticlopidin (Ticlid)

Cảnh giác khi dùng thuốc:

- Với adalat, nguy cơ phì đại lợi.
- Với minoxidil (Lonoten) nguy cơ mọc lông nhiều
- Với các thuốc lợi niệu không đào thải kali, cảnh giác tăng kali máu
- Các chất ức chế HMG-CDA như với lovastatin phải cảnh giác với biến chứng Rhabdomyolysis ở người suy thận cấp.

PHỤ LỤC 5**BẢNG THEO DÕI DỊCH VÀO VÀ RA SAU GHÉP THẬN**

Ngày tháng năm

Ngày thứ: sau ghép

Họ và tên người bệnh: Tuổi:

Là người hiến-nhận thận: Cân nặng:

Kíp theo dõi:

Thời gian				Nước tiểu				Ăn	Uống	Thuốc sử dụng
6h										
7h										
8h										
9h										
10h										
11h										
12h										
Cộng										
13h										
14h										
15h										
16h										
17h										
18h										
Cộng										
19h										
20h										
21h										
22h										
23h										
24h										
Cộng										
1h										
2h										
3h										
4h										
5h										
6h										
Cộng										
Tổng										

PHỤ LỤC 6

BÁO CÁO TÌNH HÌNH NGƯỜI BỆNH GHÉP THẬN

Ngày mổ ghép: tháng năm

Từ: giờ, ngày tháng năm

Đến 6h ngày tháng năm

Chỉ tiêu theo dõi	Người nhận thận Họ và tên-tuổi	Người hiến thận Họ và tên-tuổi
Mạch		
Nhiệt độ		
Huyết áp		
Cân nặng		
Nước tiểu: - Số lượng - Màu - Tỷ trọng		
Tình trạng chung		

Tình trạng NB lúc:.....giờngày.....tháng.....năm

Chỉ tiêu theo dõi	Người nhận thận	Người hiến thận
Mạch		
Nhiệt độ		
Huyết áp		
Cân nặng		
Tình trạng chung		

Lãnh đạo duyệt

Người báo cáo

PHỤ LỤC 7

MỘT SỐ DỤNG CỤ CHÍNH TRONG PHẪU THUẬT GHÉP THẬN

1. Bên mổ người nhận thận: Các dụng cụ phẫu thuật mạch máu, trong đó lưu ý:

5 kẹp phẫu tích mạch máu

3-4 kìm cặp kim mạch máu

2 kéo phẫu tích

2 kéo cong cổ cò mở mạch máu (xuôi và ngược)

2 kẹp mạch máu DeBakey (cỡ vừa và to)

5 kẹp mạch máu Satinsky cỡ nhỏ

5 Bulldog vừa

5 Bulldog nhỏ

5 Bulldog lớn

1 Dissecteur đầu nhỏ

1 Dissecteur đầu cỡ vừa

1 Dissecteur đầu to, dài, khỏe

3 bơm tiêm to có kim dài đầu tù

2 móc nâng mép mạch máu

8 dây cao su kéo mạch máu (3 cái màu đỏ, 5 cái màu xanh)

8 panh cong nhỏ (có bọc chun hoặc nhựa ở đầu panh) để cặp giữ chỉ mạch máu

10 chỉ Prolen 6/0 có 2 đầu kim

10 chỉ Prolen 5/0 có 2 đầu kim

6 chỉ Prolen 7/0 có 2 đầu kim

Chỉ: Prolen 4/0, 3/0 (từ 8-10 chỉ)

Chỉ Vicryl 3/0, 4/0, 5/0 (từ 12-15 chỉ) hoặc chỉ Safil

Chỉ Vicryl 2/0 (từ 2-3 chỉ)

Chỉ nilon, các chỉ khác

1 van 2 hoặc 3 lá Ricard

2 dao mổ (trong đó 1 dao nhỏ mũi nhọn, cỡ số 11)

2 nĩa có máu, 2 nĩa to không máu

- 2 kìm cặp kim thường
- 2 kéo cong thường
- 5-6 panh cong nhỏ và panh cong dài
- 2 farabeuf, 2 Hartmann, 2 van 2 đầu
- 1 van mềm
- 1 van nhỏ hình lá chắn kim khâu
- Gạc bắc dài làm quang treo thận
- 2 thông Foley 16 – 18 Fr
- 3 thông Nelaton (plastique) dài có nhiều lỗ, cỡ số 4, số 6 và số 8
- 3 túi nước tiểu vô khuẩn + panh cong kẹp
- 1 OpSite cỡ lớn
- 2 ống dẫn lưu mềm có tráng heparin
- 1 kính lúp phẫu thuật + đèn đầu (ánh sáng lạnh)

2. Bên mổ người hiến thận: Các dụng cụ mổ của bộ phẫu thuật bụng và dụng cụ phẫu thuật mạch máu, trong đó lưu ý:

- 2 kẹp mạch máu (tĩnh mạch chủ) Satinsky cỡ vừa
- 4 Bulldog mạch máu
- 2 kẹp mạch máu DeBakey
- 8 kẹp mạch máu cỡ vừa và nhỏ
- 2 kìm cặp kim mạch máu
- 2 kéo cong phẫu tích
- 3 nĩa mạch máu
- Chỉ Prolen 5/0, 4/0 và 3/0. Chỉ Monofil 4/0, 5/0. Chỉ tơ 2/0, 3/0
- Chỉ Perlon, chỉ Catgut. Các chỉ Nilon, chỉ lin và các chỉ khác
- Các dụng cụ khác: ống dẫn lưu, túi nước tiểu vô khuẩn, thông Foley, thông Nelaton, bơm tiêm to có kim dài đầu tù và dung dịch Lidocain

3. Các dụng cụ chính trong rửa thận

- 2 khay inox
- 1 búa và 1 đục inox
- 4 panh nhỏ không máu

- 2 kéo nhỏ (1 cong, 1 thẳng)
- 1 kìm mang kim nhỏ
- 4 Mosquito
- 1 bơm tiêm 10ml + kim tiêm
- 1 phích đá kim loại
- 5 túi polyethylen
- 1 túi bơm áp lực
- Chỉ mạch máu 5/0, 6/0

(Điều này có nội dung liên quan đến Điều 45.5.LQ.32. Chăm sóc sức khỏe sau khi ghép mô, bộ phận cơ thể người)

Phụ lục 3: Danh mục bệnh mà người mắc bệnh đó không được lấy mô, bộ phận cơ thể để ghép cho người bệnh

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

Số: 28 /2012/TT
-BYT

Hà Nội, ngày 04 tháng 12 năm 2012

THÔNG TƯ

Quy định “Danh mục bệnh mà người mắc bệnh đó không được lấy mô, bộ phận cơ thể để ghép cho người bệnh”

Căn cứ Luật Hiến, lấy, ghép mô, bộ phận cơ thể người và hiến, lấy xác ngày 29 tháng 11 năm 2006;

Căn cứ Nghị định số 63/2012/NĐ-CP ngày 31 tháng 8 năm 2012 của Chính phủ quy định chức năng, nhiệm vụ, quyền hạn và cơ cấu tổ chức của Bộ Y tế;

Theo đề nghị của Cục trưởng Cục Quản lý khám, chữa bệnh;

Bộ trưởng Bộ Y tế ban hành Thông tư quy định “Danh mục bệnh mà người mắc bệnh đó không được lấy mô, bộ phận cơ thể để ghép cho người bệnh”.

Điều 1. Ban hành kèm theo Thông tư này “Danh mục bệnh mà người mắc bệnh đó không được lấy mô, bộ phận cơ thể để ghép cho người bệnh”.

Điều 2. Nguyên tắc áp dụng danh mục

1. Áp dụng trong ghép đồng gen và ghép đồng loài, không áp dụng trong ghép tự thân và ghép dị loài.

2. Loại trừ tất cả các bệnh trong danh mục bệnh nhóm A (Danh mục bệnh của người hiến mô, bộ phận cơ thể không được lấy để ghép cho người bệnh) và tùy từng trường hợp lấy mô, bộ phận cơ thể người

để ghép cho từng bệnh cụ thể, tiếp tục tiến hành loại trừ các bệnh thuộc từng danh mục bệnh của nhóm B (Danh mục bệnh của người hiến mô, bộ phận cơ thể không được lấy để ghép cho từng bệnh).

Điều 3. Điều khoản thi hành

1. Thông tư này có hiệu lực thi hành kể từ ngày 01 tháng 01 năm 2013.

2. Cục Quản lý khám, chữa bệnh, Bộ Y tế chịu trách nhiệm tổ chức triển khai thực hiện Thông tư này./.

Nơi nhận:

- Văn phòng Chính phủ (Vụ KGVX, Công báo, Cổng TTĐT);
 - Bộ Tư pháp (Cục KTVBQPPL);
 - Các Bộ, cơ quan ngang Bộ, cơ quan thuộc Chính phủ;
 - UBND các tỉnh, thành phố trực thuộc TW;
 - Các Vụ, Cục, Văn phòng Bộ, Thanh tra Bộ,
- Tổng cục thuộc Bộ Y tế, cổng TTĐT, Bộ Y tế;
- Các bệnh viện trực thuộc Bộ Y tế; Y tế các Bộ, ngành;
 - Sở Y tế các tỉnh, thành phố trực thuộc TW;
 - Lưu: VT, KCB (03b), PC (02b).

BỘ TRƯỞNG
(Đã ký)

Nguyễn Thị Kim Tiến

3.	U hạch bạch huyết ác tính hoạt động
4.	Bệnh xơ não toàn bộ bán cấp
5.	Bệnh não tiến triển
6.	Một số bệnh lý bẩm sinh hoặc mắc phải của giác mạc: Loạn dưỡng, sẹo, giãn lồi, mộng, loét
7.	Các bệnh lý viêm hoạt động ở nhãn cầu: Viêm giác mạc, viêm màng bồ đào, viêm củng mạc, viêm hắc mạc, viêm hắc-võng mạc
II.	Danh mục bệnh của người hiến da bị mắc không được lấy để ghép cho người bệnh
1.	Nhiễm trùng tại chỗ vùng lấy da
2.	Phong
3.	Nhiễm ấu trùng sán lợn dưới da
4.	Các bệnh nấm sâu
5.	Chết do đuối nước
III.	Danh mục bệnh của người hiến sụn bị mắc không được lấy để ghép cho người bệnh
1.	Bệnh loãng xương
2.	Tiền sử viêm khớp hoặc thoái hóa khớp, sụn
3.	Chấn thương khớp (đối với khớp dự kiến lấy sụn)
4.	Bất thường hoặc thoái hóa sụn
IV.	Danh mục bệnh của người hiến xương bị mắc không được lấy để ghép cho người bệnh
1.	Bệnh loãng xương
2.	Viêm khớp dạng thấp
3.	Bệnh chuyển hoá xương
4.	Bệnh xương thủy tinh
V.	Danh mục bệnh của người hiến mạch máu và van tim bị mắc không được lấy để ghép cho người bệnh
1.	Xơ vữa động mạch
2.	Bệnh mạch máu và van tim
VI.	Danh mục bệnh của người hiến tim bị mắc không được lấy để ghép cho người bệnh
1.	Loạn nhịp thất không thể điều trị triệt để được
2.	Loạn nhịp trên thất tái diễn
3.	Chết não do ngừng tim
4.	Phải dùng các thuốc cường tim quá nhiều (dopamin > 20 µg/kg/phút hoặc các thuốc adrenergic liều tương đương mặc dù đã tối ưu hóa được tiền gánh và hậu gánh)
5.	Đụng dập tim

HƯỚNG DẪN GHÉP THẬN VIỆT NAM

6.	Giảm chức năng co bóp của cơ tim hoặc giảm nặng, kéo dài phân số tổng máu thất trái dưới 0,6
7.	Bệnh tim nặng từ trước
8.	Phi đại thất trái nặng
9.	Có các đợt hồi sinh tim, phổi kéo dài và nhiều lần
10.	Tim bẩm sinh
VII.	Danh mục bệnh của người hiến thận bị mắc không được lấy để ghép cho người bệnh
1.	Bệnh máu: Thiếu máu do bất sản (Alastic anemia), chứng mất bạch cầu hạt
2.	Tăng huyết áp nguyên phát hoặc thứ phát đã và đang phải dùng thuốc chống tăng huyết áp (HA \geq 140/90 mmHg)
3.	Suy tim mạn tính
4.	Bệnh thận đa nang
5.	Bệnh béo phì (BMI \geq 30)
6.	Sỏi đài, bể thận, sỏi tiết niệu hoặc đang mắc bệnh thận, tiết niệu gây suy chức năng thận
7.	Xơ gan
VIII.	Danh mục bệnh của người hiến gan bị mắc không được lấy để ghép cho người bệnh
1.	Bệnh lý gan mật
IX.	Danh mục bệnh của người hiến phổi bị mắc không được lấy để ghép cho người bệnh
1.	Các di chứng sau lao phổi: Xơ phổi, giãn phế quản
2.	Hen phế quản mạn
3.	COPD (Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính)
4.	Xơ phổi, bệnh bụi phổi
5.	Nhiễm khuẩn hô hấp
6.	Chấn thương ngực nặng (chấn thương hoặc vết thương)
X.	Danh mục bệnh của người hiến tụy bị mắc không được lấy để ghép cho người bệnh
1.	Viêm tụy

BỘ TRƯỞNG
(Đã ký)

Nguyễn Thị Kim Tiên

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC
CHI NHÁNH THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH
Địa chỉ: 699 Trần Hưng Đạo - Phường 1 - Quận 5
Điện thoại: 028.3923 5648 - Fax: 028.3923 0562
Email: cnxuatbanyhoc@gmail.com

HƯỚNG DẪN GHEP THẬN VIỆT NAM

Chịu trách nhiệm xuất bản
TỔNG GIÁM ĐỐC
CHU HÙNG CƯỜNG

Chịu trách nhiệm nội dung
PHÓ TỔNG BIÊN TẬP
BSCKI. NGUYỄN TIẾN DŨNG

Biên tập: TS.BS. TỪ THÀNH TRÍ DŨNG
Sửa bản in: TỪ THÀNH TRÍ DŨNG
Trình bày bìa: MAI XUÂN HOÀI
Kỹ thuật vi tính: MAI XUÂN HOÀI

Đối tác liên kết xuất bản: **Hội ghép tạng Việt Nam**

In 400 cuốn khổ 16 x 24 cm tại công ty **TNHH MTV In Tổng hợp Lê Huy**,
142 Đường N2, Khu A, TTTM Sóng Thần, KP Thống Nhất 1, Phường Dĩ
An, TX Dĩ An, Bình Dương. Số xác nhận đăng ký xuất bản:
3452-2017/CXBIPH/3-147/YH ngày 09/10/2017.
Quyết định xuất bản số: 406/QĐ-XBYH, ngày 16/10/2017.
In xong và nộp lưu chiểu năm 2017. Mã ISBN: **978-604-66-2957-3**.