

BỘ KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ - BỘ QUỐC PHÒNG
HỌC VIỆN QUÂN Y

ĐỀ TÀI ĐỘC LẬP CẤP NHÀ NƯỚC

BÁO CÁO TỔNG HỢP

KẾT QUẢ KHOA HỌC CÔNG NGHỆ ĐỀ TÀI

**NGHIÊN CỨU MỘT SỐ VẤN ĐỀ GHÉP TIM THỰC NGHIỆM TRÊN
ĐỘNG VẬT ĐỂ TIẾN TỚI GHÉP TIM TRÊN NGƯỜI TẠI VIỆT NAM**

(Mã số: ĐTĐL.2007 G/22)

- Cơ quan chủ trì đề tài: **Học viện Quân y**
- Chủ nhiệm đề tài: **PGS.TS. Đặng Ngọc Hùng**
- Thư ký đề tài: **TS. Trịnh Cao Minh**

8977

Hà Nội – 2010

DANH SÁCH

CÁ NHÂN VÀ ĐƠN VỊ THAM GIA NGHIÊN CỨU ĐỀ TÀI

1. BAN CHỦ NHIỆM ĐỀ TÀI:

- Thiếu tướng PGS.TS. Đặng Ngọc Hùng - Chủ nhiệm
- Thiếu tướng PGS.TS. Hoàng Mạnh An - Phó chủ nhiệm
- Đại tá PGS.TS. Đỗ Tất Cường - Phó chủ nhiệm
- Thượng tá TS. Trịnh Cao Minh - Thư ký
- Thượng tá ThS. Phan Đức Toàn - Quản lý

2. CÁC CÁ NHÂN THAM GIA THỰC HIỆN:

Các chủ nhiệm đề tài nhánh:

- Đại tá PGS.TS. Đỗ Tất Cường	Bệnh viện 103
- Đại tá PGS.TS. Ngô Văn Hoàng Linh	BM-Khoa Phẫu thuật Lồng ngực-BV103
- Đại tá TS. Hoàng Quốc Toàn	Viện Tim - BV TWQĐ108
- Đại tá PGS.TS. Nguyễn Oanh Oanh	BM-Khoa Tim mạch-BV103
- Đại tá TS. Nguyễn Khánh Hội	BM-Khoa Huyết học Truyền máu-BV103
- Đại tá TS. Phan Văn Bình	Khoa Dược – BV 103
- Đại tá TS. Phan Thị Hòa	Khoa Dược – BV103
- Đại tá TS. Tô Vũ Khương	BM-Khoa Hồi sức Cấp cứu-BV103
- Đại tá TS. Hoàng Đình Anh	BM-Khoa Chẩn đoán Chức năng-BV103
- Đại tá TS. Trần Trọng Kiểm	Khoa Phẫu thuật Lồng ngực-BV108
- Thượng tá TS. Trịnh Cao Minh	BM Phẫu thuật Thực hành - HVQY
- Thượng tá TS. Nguyễn Trường Giang	BM-Khoa Ngoại dã chiến-BV103
- Thượng tá PGS.TS. Trần Văn Khoa	BM Sinh học và Di truyền y học-HVQY
- Thượng tá TS. Quãn Hoàng Lâm	BM Mô phôi-HVQY
- Đại tá ThS. Trịnh Hoàng Quân	BM Phẫu thuật Thực hành-HVQY
- Trung tá ThS. Trần Đắc Tiệp	BM-Khoa Gây mê – BV103
- Thiếu tá ThS. Bùi Bá Minh	BM Khoa Hóa sinh - BV103
- Thiếu tá ThS Nguyễn Quang Trung	BM Phẫu thuật Thực hành - HVQY
- Đại úy ThS. Kiều Văn Khương	BM-Khoa Hồi sức Cấp cứu-BV103
- Đại úy ThS. Nguyễn Quang Chiến	BM-Khoa Huyết học Truyền máu-BV103

Các cá nhân tham gia đề tài:

- Thiếu tá ThS. Ngô Vi Hải	Viện Tim – BV TWQĐ108
- Thiếu tá ThS. Nguyễn Ngọc Trung	BM-Khoa Phẫu thuật Lồng ngực-BV103
- Trung tá BS. Nguyễn Văn Nam	BM-Khoa Phẫu thuật Lồng Ngực-BV103
- Thượng úy BS. Trần Thanh Bình	BM-Khoa Phẫu thuật Lồng Ngực-BV103
- Trung úy BS. Nguyễn Ngọc Đông	Bệnh viện 103
- Trung tá BS. Tạ Việt Hưng	BM-Khoa Huyết học Truyền máu-BV103
- Đại tá TS. Nguyễn Ngọc Hùng	BM - Khoa Giải Phẫu Bệnh - BV 103

4. CÁC ĐƠN VỊ THAM GIA THỰC HIỆN:

- BM Phẫu thuật Thực hành - HVQY
- BM-Khoa Gây mê – BV103- HVQY
- BM-Khoa Phẫu thuật Lồng Ngực-BV103- HVQY
- BM-Khoa Ngoại dã chiến-BV103- HVQY
- BM-Khoa Huyết học Truyền máu-BV103- HVQY
- BM-Khoa Hồi sức cấp cứu-BV103- HVQY
- Khoa Dược – BV 103
- BM-Khoa Chẩn đoán chức năng-BV103- HVQY
- Viện Tim – BVTWQĐ 108
- Bộ môn Mô phôi-HVQY
- BM-Khoa Sinh hoá – BV103- HVQY
- BM-Khoa Huyết học Truyền máu-BV103- HVQY
- BM Sinh học và di truyền y học-HVQY
- Khoa Tim mạch-BV103
- BM Khoa Giải Phẫu bệnh – BV 103 – HVQY
- Khoa Phẫu thuật Lồng ngực – BVTWQĐ 108
- Phòng Khoa học Công nghệ và Môi trường – HVQY

MỤC LỤC

	Trang
ĐẶT VẤN ĐỀ	15
CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU	17
1.1. Nghiên cứu về ghép tim thực nghiệm	17
<i>1.1.1. Sơ lược về quá trình nghiên cứu ghép tim thực nghiệm trên thế giới</i>	17
<i>1.1.2. Ghép tim thực nghiệm trên lợn</i>	18
<i>1.1.2.1. Chuẩn bị cơ sở thực hành phục vụ phẫu thuật ghép tim lợn thực nghiệm.</i>	19
<i>1.1.2.2. Chuẩn bị thuốc, nguyên vật liệu phục vụ ghép tim lợn thực nghiệm.</i>	21
<i>1.1.2.3. Các khám xét cận lâm sàng phục vụ ghép tim lợn thực nghiệm (siêu âm, huyết học, sinh hóa, giải phẫu bệnh).</i>	22
<i>1.1.2.4. Gây mê, hồi sức, chạy máy tuần hoàn ngoài cơ thể, bảo đảm an toàn truyền máu trong ghép tim lợn thực nghiệm.</i>	23
<i>1.1.2.5. Các mô hình kỹ thuật mổ ghép tim thực nghiệm trên lợn.</i>	26
<i>1.1.2.6. Hồi sức và chăm sóc lợn nhận tim sau ghép tim thực nghiệm</i>	28
1.2. Nghiên cứu các quy trình kỹ thuật trong mổ ghép tim trên người lấy từ người cho tim chết não	29
<i>1.2.1. Lựa chọn và chuẩn bị người nhận tim:</i>	30
<i>1.2.1.1. Chỉ định ghép tim, chống chỉ định ghép tim.</i>	31
<i>1.2.1.2. Các xét nghiệm cần làm với bệnh nhân chờ ghép tim.</i>	32
<i>1.2.1.3. Điều trị trong thời gian chờ ghép tim.</i>	34
<i>1.2.2. Lựa chọn và chuẩn bị người cho tim chết não.</i>	36
<i>1.2.2.1. Tiêu chuẩn người cho tim chết não.</i>	36
<i>1.2.2.2. Hồi sức, chăm sóc người cho tim chết não.</i>	38
<i>1.2.3. Phẫu thuật lấy tim từ người cho tim chết não.</i>	39
<i>1.2.3.1. Kỹ thuật mổ lấy tim trên người cho tim chết não.</i>	39
<i>1.2.3.2. Rửa, bảo vệ cơ tim, bảo quản và vận chuyển tim ghép lấy từ người cho tim chết não.</i>	40

1.2.4. Phẫu thuật ghép tim người cho vào người nhận	41
1.2.4.1. Kỹ thuật mổ ghép tim người cho vào người nhận theo mô hình ghép tim đúng chỗ kiểu nối hai tâm nhĩ.	41
1.2.4.2. Kỹ thuật mổ ghép tim người cho vào người nhận theo mô hình ghép tim đúng chỗ kiểu nối hai tĩnh mạch chủ.	42
1.2.5. Theo dõi và điều trị người nhận tim sau ghép tim	43
1.2.51. Hồi sức, theo dõi, điều trị giai đoạn sớm sau ghép tim.	43
1.2.52. Theo dõi, điều trị chống thải ghép sau ghép tim.	44
1.3. Tình hình nghiên cứu ghép tim ở Việt Nam	45
CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	47
2.1. Đối tượng nghiên cứu.	47
2.1.1. Nghiên cứu xây dựng quy trình ghép tim thực nghiệm trên lợn.	47
2.1.2. Nghiên cứu đề xuất các quy trình kỹ thuật liên quan đến ghép tim trên người.	47
2.1.3. Nghiên cứu đánh giá nhu cầu ghép tim và khả năng cung ứng tim ghép tại một số bệnh viện ở Việt Nam	47
2.2. Phương pháp nghiên cứu.	48
2.2.1. Nghiên cứu xây dựng các quy trình ghép tim thực nghiệm trên lợn.	48
2.2.1.1. Xây dựng quy trình chuẩn bị, phục vụ phẫu thuật ghép tim thực nghiệm.	48
2.2.1.2. Xây dựng cơ sở thuốc, nguyên vật liệu và sản xuất dung dịch bảo quản tim trong ghép tim lợn thực nghiệm.	49
2.2.1.3. Xây dựng quy trình khám xét siêu âm tim, xét nghiệm huyết học, sinh hóa, giải phẫu bệnh trên lợn phục vụ ghép tim thực nghiệm.	49
2.2.1.4. Xây dựng quy trình gây mê, hồi sức lợn nhận tim trong ghép tim thực nghiệm.	50
2.2.1.5. Xây dựng quy trình bảo đảm an toàn truyền máu trong ghép tim lợn thực nghiệm.	51
2.2.1.6. Xây dựng quy trình mổ lấy tim ghép trên lợn thực nghiệm.	51

2.2.1.7. Xây dựng quy trình mổ cắt bỏ tim lợn nhận và ghép tim lợn cho vào lợn nhận thực nghiệm.	53
2.2.1.8. Xây dựng quy trình hồi sức và chăm sóc lợn nhận tim sau mổ ghép tim thực nghiệm.	53
2.2.2. Nghiên cứu đề xuất và xây dựng các quy trình kỹ thuật liên quan đến ghép tim trên người.	54
2.2.3. Nghiên cứu điều tra khảo sát nhu cầu ghép tim và khả năng cung ứng tim ghép tại một số bệnh viện ở Việt Nam	56
2.2.3. Phương pháp quản lý và xử lý số liệu.	56
CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	57
3.1. Nghiên cứu xây dựng các quy trình ghép tim lợn thực nghiệm.	57
3.1.1. Công tác chuẩn bị phục vụ phẫu thuật ghép tim thực nghiệm.	57
3.1.2. Chuẩn bị thuốc, nguyên vật liệu và dung dịch bảo quản tim sử dụng trong ghép tim lợn thực nghiệm.	57
3.1.3. Đánh giá các thông số về siêu âm tim, xét nghiệm huyết học, sinh hóa, giải phẫu bệnh trên lợn phục vụ ghép tim thực nghiệm.	59
3.1.3.1. Các khám xét đánh giá siêu âm tim lợn trước và sau ghép.	59
3.1.3.2. Kết quả xét nghiệm huyết học và sinh hóa của lợn nhận tim trước, trong và sau mổ ghép tim.	61
3.1.3.3. Xét nghiệm giải phẫu bệnh lý tim lợn sau ghép thực nghiệm.	66
3.1.4. Gây mê, hồi sức lợn nhận tim trong ghép tim thực nghiệm.	67
3.1.5. Đảm bảo an toàn truyền máu trong ghép tim lợn thực nghiệm.	68
3.1.6. Mổ lấy tim ghép trên lợn thực nghiệm.	69
3.1.7. Mổ cắt bỏ tim lợn nhận và ghép tim lợn cho vào lợn nhận.	72
3.1.8. Hồi sức và chăm sóc lợn nhận tim sau mổ ghép tim thực nghiệm	76
3.2. Nghiên cứu xây dựng và đề xuất các quy trình kỹ thuật ghép tim trên người lấy từ người cho tim chết não.	77

3.2.1. Chỉ định ghép tim và chống chỉ định ghép tim trên người, các xét nghiệm cần làm với bệnh nhân chờ ghép tim; phương pháp điều trị bệnh nhân trong thời gian chờ ghép tim.	77
3.2.1.1. Tiêu chuẩn các chỉ định và chống chỉ định ghép tim trên người.	77
3.2.1.2. Quy trình làm các xét nghiệm kiểm tra để đánh giá, theo dõi, điều trị và chuẩn bị cho bệnh nhân trong thời gian chờ ghép tim.	79
3.2.1.3. Quy trình điều trị cho bệnh nhân trong thời gian chờ ghép tim.	81
3.2.2. Tiêu chuẩn người cho tim chết não; các xét nghiệm cần thiết để đánh giá và lựa chọn người cho tim chết não.	82
3.2.2.1. Tiêu chuẩn người cho tim chết não.	82
3.2.2.2. Các xét nghiệm cần thiết để đánh giá và theo dõi người cho tim chết não.	84
3.2.3. Quy trình theo dõi, điều trị trong giai đoạn chờ lấy tạng từ người cho chết não.	85
3.2.4. Quy trình phẫu thuật lấy tim từ người cho tim chết não để chuẩn bị ghép theo mô hình ghép tim đúng chỗ kiểu nối hai tâm nhĩ.	86
3.2.4.1. Đường mổ (trường hợp kết hợp với kíp mổ lấy đa tạng).	86
3.2.4.2. Phẫu tích bộc lộ và chuẩn bị các mạch máu lớn.	86
3.2.4.3. Cắt các cuống mạch của tim.	87
3.2.4.4. Kiểm tra, rửa và bảo quản tim lấy ra.	87
3.2.5. Quy trình gây mê, hồi sức bệnh nhân nhận tim.	87
3.2.5.1. Chuẩn bị trước khởi mê.	87
3.2.5.2. Khởi mê.	88
3.2.5.3. Duy trì mê khi chưa chạy tuần hoàn ngoài cơ thể.	88
3.2.5.4. Duy trì mê khi chạy tuần hoàn ngoài cơ thể.	88
3.2.5.5. Duy trì mê khi ngừng tuần hoàn ngoài cơ thể.	89
3.2.6. Quy trình kỹ thuật mổ nối ghép trong ghép tim trên người theo mô hình ghép tim đúng chỗ kiểu nối hai tâm nhĩ	90

3.2.6.1. Mở ngực và thiết lập tuần hoàn ngoài cơ thể.	90
3.2.6.2. Chạy tuần hoàn ngoài cơ thể và cắt tim bệnh.	90
3.2.6.3. Cắt sửa chuẩn bị tim ghép.	90
3.2.6.4. Nối ghép tim.	91
3.2.6.5. Đuổi khí và cho tim đập lại.	91
3.2.6.6. Ngừng tuần hoàn ngoài cơ thể, rút các cannula, cầm máu, đóng ngực.	92
3.2.7. Xét nghiệm sự hoà hợp miễn dịch trong ghép tim. Theo dõi, điều trị dự phòng thải ghép sau ghép tim.	93
3.2.7.1. Quy trình xét nghiệm, đánh giá hoà hợp miễn dịch trước ghép tim.	93
3.2.7.2. Quy trình xét nghiệm, đánh giá miễn dịch theo dõi thải ghép sau ghép tim.	94
3.2.7.3. Quy trình sử dụng thuốc ức chế miễn dịch thường quy dự phòng thải ghép.	94
3.2.7.4. Bước đầu nghiên cứu điều tra nhu cầu ghép tim và khả năng cung ứng tim ghép tại một số bệnh viện ở Việt Nam	95
CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN	98
4.1. Nghiên cứu xây dựng các quy trình ghép tim lợn thực nghiệm.	98
4.1.1. Công tác chuẩn bị phục vụ phẫu thuật ghép tim thực nghiệm.	98
4.1.2. Chuẩn bị thuốc, nguyên vật liệu và dung dịch bảo quản tim sử dụng trong ghép tim lợn thực nghiệm.	99
4.1.3. Đánh giá các thông số về siêu âm tim, xét nghiệm huyết học, sinh hóa, giải phẫu bệnh trên lợn phục vụ ghép tim thực nghiệm.	101
4.1.3.1. Các khám xét siêu âm đánh giá tim lợn trước và sau ghép.	101
4.1.3.2. Các xét nghiệm huyết học, sinh hóa để đánh giá và theo dõi lợn trước, trong và sau mổ ghép tim.	102
4.1.3.3. Xét nghiệm giải phẫu bệnh tim ghép sau mổ ghép tim lợn thực nghiệm.	103
4.1.4. Gây mê, hồi sức lợn nhận tim trong ghép tim thực nghiệm.	104

4.1.5. Đảm bảo an toàn truyền máu trong ghép tim lợn thực nghiệm.	105
4.1.6. Mổ lấy tim ghép trên lợn thực nghiệm.	106
4.1.6.1. Đặc điểm lợn cho tim.	106
4.1.6.2. Thời gian cuộc mổ lấy tim.	106
4.1.6.3. Sử dụng dung dịch cardioplegia trong mổ lấy tim.	107
4.1.6.4. Thời gian bảo quản tim lợn cho chờ ghép vào lợn nhận.	108
4.1.7. Mổ cắt bỏ tim lợn nhận và ghép tim lợn cho vào lợn nhận.	109
4.1.7.1. Về thời gian cuộc mổ ghép tim vào lợn nhận.	109
4.1.7.2. Về kỹ thuật nối ghép.	110
4.1.8. Theo dõi, hồi sức và chăm sóc lợn nhận tim sau mổ ghép tim thực nghiệm.	111
4.1.8.1. Biến động các chỉ số theo dõi khí máu động mạch trên lợn ghép tim sau mổ.	112
4.1.8.2. Biến động một số chỉ số tế bào máu sau ghép tim.	111
4.1.8.3. Biến động một số chỉ số đông chảy máu sau ghép tim.	112
4.1.8.4. Biến động một số chỉ số sinh hóa máu sau ghép tim.	112
4.1.8.5. Thời gian sống thêm của lợn nhận tim sau ghép.	113
4.2. Nghiên cứu xây dựng và đề xuất các quy trình kỹ thuật ghép tim trên người lấy từ người cho tim chết não.	113
4.2.1. Chỉ định ghép tim và chống chỉ định ghép tim trên người, các xét nghiệm cần làm với bệnh nhân chờ ghép tim; phương pháp điều trị bệnh nhân trong thời gian chờ ghép tim.	113
4.2.1.1. Tiêu chuẩn các chỉ định và chống chỉ định ghép tim trên người.	113
4.2.1.2. Quy trình làm các xét nghiệm kiểm tra để đánh giá, theo dõi, điều trị và chuẩn bị cho bệnh nhân trong thời gian chờ ghép tim.	114
4.2.1.3. Quy trình điều trị cho bệnh nhân trong thời gian chờ ghép tim.	115

4.2.2. Tiêu chuẩn người cho tim chết não; các xét nghiệm cần thiết để đánh giá và lựa chọn người cho tim chết não.	116
4.2.2.1. Tiêu chuẩn người cho tim chết não.	116
4.2.2.2. Các xét nghiệm cần thiết để đánh giá và theo dõi người cho tim chết não.	117
4.2.3. Quy trình theo dõi, điều trị trong giai đoạn chờ lấy tạng từ người cho chết não.	117
4.2.4. Quy trình kỹ thuật mổ lấy tim trên người chết não cho đa tạng.	118
4.2.4.1. Phối hợp của kíp mổ lấy tim với các kíp mổ lấy tạng khác trong mổ lấy tim ở bệnh nhân chết não cho đa tạng.	118
4.2.4.2. Kỹ thuật cắt lấy tim để ghép theo phương pháp nối hai tâm nhĩ.	119
4.2.4.3. Kiểm tra, rửa và bảo quản tim lấy ra.	119
4.2.5. Quy trình gây mê, hồi sức bệnh nhân nhận tim.	120
4.2.6. Quy trình kỹ thuật mổ nối ghép trong ghép tim trên người theo mô hình ghép tim đúng chỗ kiểu nối hai tâm nhĩ.	121
4.2.7. Xét nghiệm sự hoà hợp miễn dịch trong ghép tim. Theo dõi, điều trị dự phòng thải ghép sau ghép tim.	121
4.2.7.1. Quy trình xét nghiệm, đánh giá hoà hợp miễn dịch trước ghép tim.	121
4.2.7.2. Quy trình xét nghiệm, đánh giá miễn dịch theo dõi thải ghép sau ghép tim.	123
4.2.7.3. Quy trình sử dụng thuốc ức chế miễn dịch thường quy dự phòng thải ghép.	123
4.2.7.4. Kết quả bước đầu nghiên cứu điều tra nhu cầu ghép tim và khả năng cung ứng tim ghép tại một số bệnh viện ở Việt Nam	125
KẾT LUẬN	126
TÀI LIỆU THAM KHẢO	128

DANH MỤC CÁC BẢNG

<i>TT</i>		<i>Trang</i>
1.	Bảng 3.1.1- Các nhóm thuốc được dùng trong ghép tim lợn thực nghiệm.	58
2.	Bảng 3.1.2- Các nhóm thuốc sử dụng số lượng lớn.	59
3.	Bảng 3.1.3- Lượng dùng của một số thuốc đặc thù trong mổ tim.	60
4.	Bảng 3.1.4- Lượng dung dịch Celsior bảo quản tim được sử dụng.	60
5.	Bảng 3.1.5- Đường kính trung bình buồng thất trước và sau ghép.	60
6.	Bảng 3.1.6- Bề dày thành thất trước và sau ghép.	61
7.	Bảng 3.1.7- Đánh giá thay đổi chức năng tim trước và sau ghép	61
8.	Bảng 3.1.8- Xét nghiệm tế bào máu tại các thời điểm trước mổ, sau mổ 6 giờ và sau mổ 24 giờ.	62
9.	Bảng 3.1.9- Xét nghiệm tế bào máu tại các thời điểm trước mổ, sau mổ 48 giờ và sau mổ 72 giờ.	63
10.	Bảng 3.1.10- Sự biến đổi trị số trung bình của các chỉ số đông máu của lợn nhận tim sau ghép.	64
11.	Bảng 3.1.11- Kết quả xét nghiệm sinh hóa tại các thời điểm trước mổ, sau mổ 1 giờ, sau mổ 6 giờ, sau mổ 24 giờ.	65
12.	Bảng 3.1.12- Kết quả xét nghiệm sinh hóa tại các thời điểm trước mổ, sau mổ 48 giờ, sau mổ 72 giờ.	66
13.	Bảng 3.1.13- Đánh giá đại thể tim và các vị trí nối ghép ở 34 con lợn nhận tim.	67
14.	Bảng 3.1.14- Tổn thương giải phẫu bệnh vi thể tim lợn sau ghép.	67
15.	Bảng 3.1.15- Tổn thương vi thể giải phẫu bệnh của phổi sau ghép tim.	67
16.	Bảng 3.1.16- Tổn thương giải phẫu bệnh vi thể các cơ quan khác.	68
17.	Bảng 3.1.17- Sự biến đổi các chỉ số trong giai đoạn gây mê lợn nhận tim ghép.	68
18.	Bảng 3.1.18- Kết quả xét nghiệm xác định nhóm máu hệ thống ABO	69
19.	Bảng 3.1.19- Kết quả truyền các chế phẩm máu.	69
20.	Bảng 3.1.20- Kết quả theo dõi các phản ứng truyền máu.	69
21.	Bảng 3.1.21- Một số đặc điểm của lợn cho tim.	70
22.	Bảng 3.1.22- Thời gian cuộc mổ lấy tim.	70
23.	Bảng 3.1.23- Tim lợn cho để ghép vào lợn nhận.	71
24.	Bảng 3.1.24- Tình trạng tim lợn cho đủ tiêu chuẩn để ghép vào lợn nhận.	71
25.	Bảng 3.1.25- Thời gian bảo quản tim chờ ghép vào lợn nhận.	72
26.	Bảng 3.1.26- Lượng dung dịch cardioplegia dùng bảo quản tim lợn cho để chờ ghép vào lợn nhận.	72

27.	Bảng 3.1.27-	Một số đặc điểm của lợn nhận tim.	73
28.	Bảng 3.1.28-	Thời gian cắt bỏ tim lợn nhận.	74
29.	Bảng 3.1.29-	Thời gian chuẩn bị cho nối ghép tim ở lợn nhận.	74
30.	Bảng 3.1.30-	Thời gian thiếu máu lạnh.	75
31.	Bảng 3.1.31-	Thời gian nối ghép.	75
32.	Bảng 3.1.32-	Số lần truyền cardioplegia trong mổ ghép tim vào lợn nhận.	76
33.	Bảng 3.1.33-	Số lượng dung dịch cardioplegia sử dụng trong mổ ghép tim.	76
34.	Bảng 3.1.34-	Tim đập lại sau ghép và số lần sốc điện.	77
35.	Bảng 3.1.35-	Biến đổi một số thông số khí máu động mạch ở lợn ghép tim sau mổ.	77
36.	Bảng 3.1.36-	Thời gian tim ghép sống thêm trên lợn nhận sau mổ	78
37.	Bảng 3.2.1-	Các nguyên nhân gây suy tim.	97
38.	Bảng 3.2.2-	Tỷ lệ mức độ suy tim theo NYHA ở nhóm có $EF \leq 30\%$	97
39.	Bảng 3.2.3-	Chỉ định ghép tim ở nhóm có $EF \leq 30\%$	97
40.	Bảng 3.2.4-	Quan điểm về ghép tim của bệnh nhân.	98

DANH MỤC CÁC HÌNH

TT		<i>Trang</i>
1.	Hình 2.1. Chuẩn bị lợn mổ ghép tim thực nghiệm: lợn được cố định trên bàn mổ, cạo lông, cọ rửa sạch trước khi đưa vào buồng mổ.	49
2.	Hình 2.2. Bàn mổ chuẩn bị mổ lấy tim lợn cho.	53
3.	Hình 2.3. Kiểm tra và cắt sửa tim lợn cho sau khi cắt ra.	53
4.	Hình 2.4. Bàn mổ ghép tim vào lợn nhận (có máy tuần hoàn ngoài cơ thể)	55

ĐẶT VẤN ĐỀ

Trên thế giới, đầu những năm 1900 đã có những báo cáo về ghép tim thực nghiệm: tại Đại học Tổng hợp Chicago (Hoa Kỳ) năm 1905 Alexis Carrel và Charles Guthrie đã thực hiện ca ghép tim thực nghiệm đầu tiên trên thế giới [100] và phải đến 62 năm sau, vào ngày 3/12/1967 ca ghép tim trên người mới được thực hiện thành công bởi Christiaan Barnard ở Cape town, Nam phi [18] [77]

Đến nay, ghép tim đã được thực hiện tại hàng trăm trung tâm phẫu thuật tim trên thế giới. Theo số liệu của trung tâm dữ liệu ghép tim Mỹ, từ 1990 đến 1993 tại khu vực Bắc Mỹ có 1719 ca ghép tim; năm 2003 mỗ 2057 ca, năm 2004 là 2016 ca, năm 2006 có tới 2200 ca [143]. Năm 2003 tỉ lệ sống thêm 5 năm sau mỗ đạt 72% ở Nam và 68,5% ở Nữ. Tỉ lệ sống thêm sau 1; 5 và 10 năm hiện nay lần lượt là vào khoảng 90%, 70% và 50% [74], [79], [82], [98], Nwakarma LU và Cs-2007 [144], Zuckermann A và Cs-2003 [152]). Trường hợp sống lâu nhất sau ghép tim hiện nay là 24 năm [74]. Theo số liệu của Hội ghép tim và phổi quốc tế (the International Society of Heart and Lung Transplantation: ISHLT) thì hiện nay mỗi năm có khoảng 3500-4000 ca ghép tim được tiến hành trên thế giới, trong đó có khoảng 350-400 ca là trẻ em [54].

Tại Việt nam, phẫu thuật ghép tạng nói chung và ghép tim trên người nói riêng phát triển chậm hơn nhiều thập kỷ so với nhiều nước khác trong khu vực cũng như các nước tiên tiến trên thế giới (theo [Chu SH](#) và Cs-1999 thì ca ghép tim trên người đầu tiên ở Thái Lan được thực hiện từ năm 1987 [42]).

Với sự cố gắng không ngừng của các nhà khoa học Việt Nam, ca ghép thận đầu tiên ở Việt Nam đã được thực hiện thành công tại Học viện Quân y năm 1992, cũng tại đây ca ghép gan đầu tiên tại Việt Nam cũng được thực hiện thành công năm 2004 [8]. Tuy nhiên ghép tim trên người vẫn là một thách thức lớn đối với các nhà khoa học nước ta trong giai đoạn này. Khó khăn không chỉ là cơ sở vật chất, trình độ chuyên môn mà còn do những vấn đề liên quan đến luật pháp và phong tục tập quán của nhân dân. Khác với các phẫu thuật ghép tạng khác, ghép tim đòi hỏi phải lấy tim từ người cho tim chết não. Trong điều

kiện như vậy, từ tháng 5/2005 các nhà nghiên cứu của Học viện Quân y đã triển khai đề tài cấp Bộ Quốc phòng: “Nghiên cứu một số vấn đề ghép tim thực nghiệm”, tiến hành ghép tim thực nghiệm trên lợn với mục đích chuẩn bị cho việc ghép tim trên người tại Việt Nam [4] [9] [10] [13].

Hiện nay nghiên cứu ghép tim trên người ở nước ta đã trở thành một vấn đề cấp thiết và thực tiễn vì:

- Từ năm 2006 Luật hiến, lấy, ghép mô, bộ phận cơ thể người và hiến, lấy xác đã được công bố. Kèm theo đó hàng loạt các văn bản quy định của Chính phủ và Bộ Y tế về vấn đề ghép tạng cũng được ban hành [1] [2] [3] [14], tạo điều kiện hợp pháp cho việc lấy tạng từ người cho chết não phục vụ cho ghép tim nói riêng và ghép tạng nói chung ở Việt Nam.

- Nhu cầu cần ghép tim cho các bệnh nhân bị bệnh tim đang rất lớn: khảo sát trên 1839 bệnh nhân bị bệnh tim tại khoa Tim mạch - Bệnh viện 103 thấy có tới 562 bệnh nhân bị suy tim các mức NYHA II, III và IV, trong đó 20% ở mức NYHA III và IV (có chỉ định phải ghép tim). Tại viện Tim mạch Quốc gia Việt nam năm 2008 có 11.393 bệnh nhân nhập viện, trong đó có khoảng 30% là bị suy tim độ II, III và IV.

- Ghép tim không chỉ đơn thuần cứu sống số bệnh nhân nhận tim, qua đó trình độ, năng lực của cán bộ và trang thiết bị y tế sẽ được tăng cường. Ghép tim còn có ý nghĩa nhân văn sâu sắc, nó ảnh hưởng đến lối sống, quan điểm của nhân dân, góp phần xây dựng truyền thống văn hoá, nhân ái của dân tộc Việt Nam.

Đề tài khoa học độc lập cấp Nhà nước “Nghiên cứu một số vấn đề ghép tim thực nghiệm trên động vật tiến tới ghép tim trên người tại Việt Nam” nhằm các mục tiêu sau:

- 1. Xây dựng các quy trình ghép tim thực nghiệm trên lợn. Từ đó hoàn thiện các kỹ năng thực hành để có thể áp dụng trong ghép tim trên người.**

- 2. Đề xuất và xây dựng các quy trình lý thuyết ghép tim trên người phù hợp với điều kiện trang bị và trình độ chuyên môn hiện nay của nước ta.**

- 3. Đánh giá sơ bộ nhu cầu ghép tim và khả năng cung ứng tim ghép trong điều kiện hiện nay ở nước ta.**

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Nghiên cứu về ghép tim thực nghiệm

1.1.1. Sơ lược về quá trình nghiên cứu ghép tim thực nghiệm trên thế giới

Năm 1905 Alexis Carrel cùng với Charles Guthrie tại Đại học tổng hợp Chicago đã tiến hành ca mổ ghép tim thực nghiệm đầu tiên trên thế giới [100]. Công trình này đã được mô tả trong bài "The Transplantation of Veins and Organs" đăng trong tạp chí Am Med 1905; 10:1101. Trong ca mổ này các tác giả đã tiến hành ghép tim lấy từ một con chó nhỏ hơn vào cổ một con chó lớn hơn. Tim ghép đã đập trở lại và kéo dài được khoảng 75 phút.

Tiếp đó trong những năm 1930 Frank Mann tại bệnh viện Mayo Clinic đã tiến hành nghiên cứu sâu hơn về mô hình ghép tim khác chỗ trên chó. Trong thời gian này cổ thường được chọn làm vị trí để ghép tim trong mô hình ghép tim thực nghiệm khác chỗ trên động vật vì thuận tiện cho việc theo dõi tim ghép sau mổ và dễ thao tác trên các mạch máu lớn, hơn nữa tim của chó nhận tim vẫn hoạt động như một phương tiện hỗ trợ cho tim ghép. Qua các nghiên cứu thực nghiệm Frank Mann đã nêu ra khái niệm về thải ghép tim, trong đó có vai trò của sự không tương thích sinh học giữa cơ thể cho và nhận tim thể hiện bởi tình trạng xâm nhiễm bạch cầu rất mạnh trong cơ tim bị thải ghép.

Năm 1946 tại Đại học Lomonosov, sau nhiều thất bại trong mổ ghép tim thực nghiệm trên chó theo mô hình ghép tim khác chỗ ở vùng bẹn, Valdimir Petrovich Demikhov của Liên xô cũ đã thực hiện thành công ca ghép tim thực nghiệm theo mô hình ghép tim khác chỗ trong lồng ngực đầu tiên. Ông cũng là người đã chứng minh rằng phẫu thuật ghép tim – phổi và ghép phổi riêng biệt là các kỹ thuật hoàn toàn có tính khả thi [72].

Năm 1953, Wilford Neptune và cộng sự tại trường Đại học Y Hahnemann, Pittsburgh, đã ghép tim phổi trên chó mà không sử dụng máy tuần hoàn ngoài, thời gian sống lâu nhất được 6 giờ.

Năm 1960, Richard Lower và Norman Shumway của Đại học Stanford, kế thừa những thành tựu của các nghiên cứu trước, đã ghép tim đúng chỗ trên

chó đạt kết quả sống 6 – 12 ngày sau ghép [101]. Kỹ thuật của họ gồm việc hạ thân nhiệt của chó nhận tim xuống 28°C và sử dụng tuần hoàn ngoài. Tim ghép được ngâm trong dịch lạnh 4°C trong thời gian chuyển sang ghép vào chó nhận tim. Phẫu thuật ghép cần khâu nối 4 miệng nối (2 tâm nhĩ, động mạch chủ, động mạch phổi). Các tác giả cũng báo cáo về vấn đề thải ghép và điều trị thải ghép với azathioprine và methylprednisolone. Những nghiên cứu của Richard Lower và Norman Shumway có ảnh hưởng rất lớn đến sự phát triển của ghép tim thực nghiệm trên động vật cũng như ghép tim trên người. Mô hình ghép tim trên thực nghiệm của họ được ứng dụng rộng rãi trên lâm sàng và hiện nay nó vẫn được coi là một mô hình chuẩn trong ghép tim trên người.

Năm 1964 James Hardy tại Đại học tổng hợp Mississippi đã tiến hành ca ghép tim dị loại đầu tiên trên người, tim ghép lấy từ một con tinh tinh. Tác giả cũng sử dụng mô hình ghép tim đúng chỗ kiểu hai tâm nhĩ của Shumway. Do tim ghép không đủ khả năng duy trì được nhu cầu tuần hoàn của cơ thể người nhận nên đã ngừng đập vài giờ sau mổ.

Ngày 3 tháng 12 năm 1967 tại Nam Phi Christiaan Barnard đã thực hiện thành công ca ghép tim đồng loại trên người đầu tiên trên thế giới. Sự kiện này đánh dấu bước phát triển mới của phẫu thuật ghép tim: từ giai đoạn nghiên cứu ghép tim thực nghiệm chuyển sang giai đoạn nghiên cứu ghép tim trên lâm sàng.

1.1.2. Ghép tim thực nghiệm trên lợn

Với mục đích rèn luyện kỹ thuật mổ và xây dựng quy trình ghép tim để áp dụng trên lâm sàng, người ta phải sử dụng động vật lớn để cấu trúc giải phẫu và chức năng các cơ quan, đặc biệt là tim mạch có các đặc điểm càng giống người càng tốt. Bên cạnh đó phải tính đến cả các yếu tố nguồn cung cấp và giá thành. Chính vì vậy mà chó và lợn là hai loại động vật được dùng phổ biến nhất trong các nghiên cứu ghép tim thực nghiệm.

So sánh giữa chó và lợn thì lợn được sử dụng phổ biến hơn trong ghép tim thực nghiệm. Các nghiên cứu của Lower RR, Shumway NE (1960) về ghép tim đồng loại đúng chỗ trên lợn thực nghiệm [101], Guiney E.J (1965) về khả

năng dùng lợn làm động vật thực nghiệm cho các phẫu thuật tim mạch [63], của Engelhardt W (1966) về hoạt động sinh lý của hệ thống tim mạch ở lợn [57], của Larks S.D và CS (1971) về đặc điểm điện tim của lợn [93], của Hughes H.C (1986) về việc sử dụng lợn trong các nghiên cứu tim mạch [70], của Gwathmey J.K và CS (1989) về thăm khám siêu âm đánh giá kích thước và chức năng các buồng tim ở lợn [65], của Alvarez L và CS (1993) về các đặc điểm cấu trúc giải phẫu đại thể hệ thống van tim ở thất phải của lợn [20], của Simon J. Crick và CS (1998) về giải phẫu so sánh tim lợn và tim người ... đều nhấn mạnh: lợn là động vật rất phù hợp cho mổ ghép tim thực nghiệm vì tim lợn có đặc điểm giải phẫu sinh lý khá giống với người và giá thành tương đối rẻ. Hơn nữa, một loạt các nghiên cứu về khả năng phát triển giống lợn chuyển gen có thể trở thành nguồn cho tạng để ghép trên người của Cooper D.K.C và CS (1991) [45], James A (1993) [75], Cozzi E, White D.J.G (1995) [47] ... đã làm cho việc nghiên cứu giải phẫu và sinh lý của lợn được chú ý đến nhiều hơn.

Việc triển khai ghép tim thực nghiệm trên lợn đòi hỏi phải thực hiện đồng bộ tất cả các khâu:

- Chuẩn bị cơ sở phẫu thuật thực hành trên lợn.
- Chuẩn bị thuốc, nguyên vật liệu phục vụ mổ ghép tim thực nghiệm trên lợn.
- Tiến hành các khám xét cận lâm sàng phục vụ ghép tim lợn thực nghiệm: siêu âm, huyết học, sinh hóa, giải phẫu bệnh.
- Gây mê, hồi sức, thiết lập và chạy máy tuần hoàn ngoài cơ thể, đảm bảo an toàn truyền máu trong ghép tim lợn thực nghiệm.
- Phẫu thuật lấy tim lợn cho, rửa và bảo quản tim ghép, cắt bỏ tim lợn nhận, ghép tim lợn cho vào lợn nhận.
- Hồi sức và chăm sóc lợn sau ghép tim thực nghiệm.

1.1.2.1. Chuẩn bị cơ sở thực hành phục vụ phẫu thuật ghép tim thực nghiệm trên lợn

Các nội dung công việc chính của công tác chuẩn bị cơ sở thực hành phục vụ phẫu thuật ghép tim thực nghiệm trên lợn nói chung bao gồm:

- Nhập, kiểm tra sơ bộ, nuôi và chăm sóc lợn trước mổ. Những nguyên tắc chính là:

+ Nhập lợn biết rõ nguồn gốc.

+ Nuôi cách ly lợn mới nhập để loại trừ các cá thể mắc bệnh và để lợn làm quen với môi trường và người chăm sóc. Thời gian ít nhất 1 tuần.

+ Nuôi giữ lợn đảm bảo không lúc nào để bị đói, khát, khó chịu, đau đớn, bệnh tật, không bị sợ hãi, ức chế, có thể hoạt động tự do theo hành vi bình thường của nó.

- Chuẩn bị phòng mổ, trang thiết bị và lợn thực nghiệm trước mổ.

+ Mục đích của chuẩn bị phòng mổ và trang thiết bị là phải đảm bảo vô trùng, đảm bảo an toàn cho những người tham gia, đảm bảo các trang thiết bị sử dụng tốt, đảm bảo cung ứng đủ và đúng chủng loại các vật tư tiêu hao. Trong mổ ghép tim thực nghiệm ngoài các máy móc phương tiện phục vụ cho mổ ghép tạng nói chung, đặc biệt cần chú ý phải có hệ thống máy tuần hoàn ngoài cơ thể và phổi nhân tạo (oxygenator).

+ Chuẩn bị lợn thực nghiệm: nguyên tắc chung là phải giảm tối thiểu các tác động cơ học vào lợn để tránh cho lợn bị stress và bị biến đổi các chức năng sinh lý. Để đạt yêu cầu này, khi đưa lợn lên phòng chuẩn bị mổ, nếu không gây mê lợn tại chuồng thì phải có cũi vận chuyển chuyên dụng. Sau khi lợn đã mê thì mới tiến hành đặt và cố định lợn trên bàn mổ, cạo lông và cọ rửa da vùng mổ hai lần bằng xà phòng sát trùng...

- Phục vụ và tham gia cuộc mổ. Phục vụ và tham gia thu dọn sau cuộc mổ. Phục vụ và tham gia chăm sóc lợn ghép tim sau mổ. Thu dọn, giải quyết lợn đã thí nghiệm xong

- Quản lý nhân sự và điều hành công việc của phòng mổ thực nghiệm.

Đối với động vật thí nghiệm là lợn, các trung tâm nghiên cứu lớn trên thế giới hầu hết tuân theo “Hướng dẫn chăm sóc và sử dụng động vật trong nghiên cứu và dạy học” của Liên đoàn các hiệp hội khoa học động vật Châu Âu (Guide for the Care and Use of Animals in Agricultural Research and

Teaching) [60]. Hướng dẫn này đảm bảo tính chính xác của nghiên cứu khoa học và cũng đảm bảo động vật được đối xử một cách nhân đạo.

1.1.2.2. Chuẩn bị thuốc, nguyên vật liệu phục vụ ghép tim lợn thực nghiệm.

Trong các báo cáo nghiên cứu về ghép tim thực nghiệm trên thế giới hầu như chỉ chú trọng về kỹ thuật và phương pháp ghép. Hầu như không có thông tin gì về việc nghiên cứu sử dụng thuốc trong và sau ghép mặc dù vấn đề thải ghép và điều trị thải ghép đã được đề cập đến.

Nhìn chung việc sử dụng thuốc khi nghiên cứu trên động vật tuân theo nguyên tắc: động vật càng nhỏ thì chuyển hoá cơ bản càng lớn. Vì vậy, động vật càng nhỏ thì liều lượng thuốc cần dùng để có tác dụng càng cao. Người ta đã xây dựng phương pháp tính toán hệ số tương đương để ngoại suy liều dùng mỗi thuốc giữa 2 cơ thể sống (giữa 2 loài động vật, giữa người và động vật). Ví dụ, với cùng 1 thuốc, liều dùng cho chuột nhất gấp 12 lần liều dùng cho người, trên thỏ gấp 3 lần, chó gấp 2 lần... người ta còn tính được hệ số cho bò, cừu, ngựa.

Một số tác giả cũng đã công bố tài liệu đề cập đến liều thuốc sử dụng trên lợn thực nghiệm. M. Michael Swindle là tác giả cuốn “Kỹ thuật thực nghiệm gây mê phẫu thuật ở lợn”, trong đó đề cập đến sử dụng một số thuốc trong gây mê. Aizaki. M (2003) [17] nghiên cứu sử dụng dung dịch Celvior trong bảo quản tim lợn ghép trong thời gian chờ ghép vào lợn nhận. Một số tác giả khác cũng nghiên cứu liều lượng của một số thuốc gây mê, tim mạch trên một số loài động vật, trong đó có cả lợn thực nghiệm. Qua đó cũng cho thấy liều lượng thuốc sử dụng cho lợn cao hơn dùng cho người nhiều lần. Ví dụ:

Thuốc	Liều, đường dùng cho lợn	Liều cho người
Kethamin	15-25mg/kg/TM	1-4,5 mg/kg/TM
Thiopental	24-30 mg/kg; 6,6-30mg/kg	2-3 mg/kg
Tiletamin	6,6-11 mg/kg	
Lidocain	2-4 mg/kg	0,3 mg/kg/truyền TM

Midazolan	0,1-0,5 mg/kg/IM, IV	0,15-0,3 mg/kg
Fentanyl	0,05mg/kg; 0,03-0,1mg/kg	0,1-0,2mg/TM, duy trì: 50mg/20-30phút
Propofol	0,83-1,66mg/kg/tiền mê. Duy trì: 14-20mg/kg/giờ	2-2,5mg/kg. Duy trì: 9- 15mg/kg/giờ

Vì không có các số liệu chi tiết cụ thể về việc sử dụng thuốc và vật liệu tiêu hao trong ghép tim thực nghiệm trên lợn nên vấn đề này trở nên rất cần được nghiên cứu khi phải tiến hành ghép tim thực nghiệm trong điều kiện hiện nay ở nước ta. Ngoài tham khảo sử dụng thuốc trong ghép tim trên lâm sàng thì còn phải nghiên cứu, sử dụng thử nghiệm và lựa chọn các chủng loại, liều lượng thuốc phù hợp với chủng loại lợn của Việt Nam và với kỹ thuật mổ ghép tim thực nghiệm cũng như điều kiện kinh phí đề tài ...

1.1.2.3. Các khám xét cận lâm sàng phục vụ ghép tim lợn thực nghiệm: siêu âm, huyết học, sinh hóa, giải phẫu bệnh.

Thăm khám siêu âm tim để đánh giá các thông số siêu âm tim mạch ở cả lợn cho và lợn nhận trước mổ ghép tim thực nghiệm là yêu cầu bắt buộc. Mục đích là phát hiện ra các bệnh lý có thể có ở tim lợn cho và lợn nhận, xác định các chỉ số chức năng tim và kích thước các bộ phận của tim để đảm bảo chọn được cặp lợn cho – lợn nhận tim phù hợp nhất để ghép tim thực nghiệm. Siêu âm tim còn là biện pháp đánh giá và theo dõi không thể thiếu tim ghép sau mổ ghép tim, giúp đánh giá tình trạng hoạt động chức năng tim ghép, phát hiện các biến chứng sau mổ ... Thực tế chưa thấy có nghiên cứu toàn diện và tỉ mỉ nào về siêu âm tim lợn, nhất là vấn đề siêu âm tim lợn trong mổ ghép tim thực nghiệm. Các vấn đề như: các chỉ số siêu âm tim như thế nào là tối ưu để lựa chọn cặp lợn cho – lợn nhận tim, các chỉ số siêu âm tim lợn cho và lợn nhận ảnh hưởng thế nào đến khả năng hoạt động chức năng tim ghép sau mổ, kỹ thuật tiến hành siêu âm tim lợn trước mổ và sau mổ ... đều là những vấn đề cần được nghiên cứu chi tiết và hệ thống hơn để phục vụ cho mổ ghép tim thực nghiệm thành công trên lợn.

Nghiên cứu các thông số xét nghiệm về huyết học, sinh hóa của lợn là các vấn đề rất cần thiết để đảm bảo cuộc mổ ghép tim thực nghiệm thành công. Các nghiên cứu cơ bản về vấn đề này trên thế giới cho thấy giữa lợn và người có những điểm khác biệt khá quan trọng cần phải chú ý để điều chỉnh trong quá trình sử dụng lợn để làm thực nghiệm. Cũng như người, các chỉ số huyết học và sinh hoá của lợn có thể thay đổi tùy theo giống, giới tính và tuổi của lợn.

Các nghiên cứu về giải phẫu bệnh lý tim ghép trên người đã đi sâu vào tìm hiểu nguyên nhân, bệnh sinh và biến đổi hình thái cấu trúc ở mức phân tử của tế bào cơ tim, tế bào nội mô thành tim chịu thiếu máu, sau đó được tưới máu trở lại. Một số chất độc với liều thấp trong thời gian ngắn do thiếu máu chỉ làm tế bào cơ tim tổn thương có thể hồi phục được, trong khi với liều cao hay thời gian dài hơn sẽ làm tế bào thương tổn không hồi phục và chết. Các tế bào cơ vẫn ở chi chịu thiếu máu trong 2-3 giờ mà không bị tổn thương không hồi phục, trong khi cơ tim chỉ cần 20-30 phút là đã có thể bị hoại tử. Tuy nhiên các nghiên cứu về giải phẫu bệnh lý đại thể cũng như vi thể của tim lợn ghép sau mổ ghép tim lợn thực nghiệm thì hầu như chưa thấy. Đây cũng là một vấn đề cần được nghiên cứu trong quá trình triển khai mổ ghép tim lợn thực nghiệm, tiến tới ghép tim trên người.

1.1.2.4. Gây mê, hồi sức, chạy máy tuần hoàn ngoài cơ thể, bảo đảm an toàn truyền máu trong ghép tim lợn thực nghiệm

Gây mê, hồi sức trong mổ thực nghiệm trên lợn đã được nghiên cứu và thực hiện không chỉ trong mổ thực nghiệm ghép tim. Hầu hết các phẫu thuật thực nghiệm khác trên lợn đều sử dụng phương pháp gây mê nội khí quản và các thuốc gây mê, hồi sức tương tự như trên người. Tuy nhiên có rất nhiều đặc điểm về kỹ thuật tiến hành, phương tiện sử dụng, thuốc dùng (liều lượng, đường dùng, cách dùng ...) khác biệt lớn so với gây mê, hồi sức trong mổ trên người. Đặc biệt trong mổ ghép tim thực nghiệm việc gây mê, hồi sức đòi hỏi phải sử dụng nhiều đường theo dõi xâm nhập, nhiều đường truyền dịch, thuốc cùng một lúc. Hơn nữa khác với các mổ thực nghiệm khác trên lợn, việc gây mê-hồi sức trong mổ ghép tim thực nghiệm phải kết hợp rất chặt chẽ với các

giai đoạn thiết lập, chạy và ngừng máy tuần hoàn ngoài cơ thể. Ở mỗi giai đoạn đó việc gây mê-hồi sức đều phải được phối hợp rất đồng bộ với chạy máy tuần hoàn ngoài cơ thể và với yêu cầu nội dung rất khác nhau.

- Do đặc điểm giải phẫu của mỗm lợn khác xa với mỗm người nên gây mê nội khí quản trên lợn thường được thực hiện qua mở khí quản. Một số cơ sở mổ thực nghiệm trên thế giới đã nghiên cứu thiết kế các loại ống nội khí quản đặc biệt có hình dáng và độ dài thích hợp cho việc đặt nội khí quản cho lợn qua đường mỗm. Hiện tại ở nước ta chưa có cơ sở mổ thực nghiệm nào có loại ống nội khí quản này.

- Hệ thống tĩnh mạch nông của lợn hoàn toàn khác so với người do đó việc đưa các loại thuốc và dịch qua đường tĩnh mạch ngoại vi đều phải thực hiện qua tĩnh mạch ở hai tai của lợn. Việc đặt thông tiểu để theo dõi nước tiểu trong mỗm lợn cũng không hoàn toàn giống ở người: ở lợn cái có thể đặt thông tiểu bằng sonde Foley qua niệu đạo, nhưng ở lợn đực thì thường phải mở dẫn lưu bàng quang trên xương mu vì niệu đạo của lợn đực rất dài và gấp khúc.

- Cơ thể lợn có tỉ lệ mỡ cao hơn nhiều so với người, do đó khả năng tích giữ các thuốc gây mê cũng như các thuốc gây mê-hồi sức khác trong mỗm cũng rất khác người. Do đó tác dụng của các thuốc gây mê-hồi sức trong mỗm cũng như tác dụng dư của chúng sau mỗm cũng khác nhiều so với người. Những đặc điểm này ảnh hưởng rất lớn đến kết quả gây mê-hồi sức trong mỗm cũng như công tác hồi sức ngay sau mỗm. Đây là một vấn đề cần được nghiên cứu để tìm ra biện pháp dùng thuốc gây mê-hồi sức trong mỗm thật hợp lý, nhất là đối với giống lợn thường dùng để mổ thực nghiệm ở nước ta.

Khác với tất cả các phẫu thuật thực nghiệm khác, mổ ghép tim thực nghiệm phải sử dụng hệ thống máy tuần hoàn ngoài cơ thể. Nguyên lý sử dụng, thiết lập, vận hành ... máy tuần hoàn ngoài cơ thể trong mổ ghép tim lợn thực nghiệm nói chung cũng giống như ở người. Tuy nhiên có hàng loạt các đặc điểm khác biệt trong sử dụng máy tuần hoàn ngoài cơ thể trên mổ ghép tim lợn thực nghiệm như: việc lựa chọn kích cỡ các cannula mạch máu phù hợp với kích thước giải phẫu tim và các mạch máu lớn của lợn, việc lựa chọn cỡ

oxygenator phù hợp với các chỉ số khí máu của lợn, việc điều chỉnh các chỉ số khí máu – điện giải theo các thông số đặc trưng cho lợn, việc dùng heparin, protamin sulpha và điều chỉnh tình trạng đông-chảy máu theo các đặc điểm đông chảy máu của lợn (vốn khác xa so với người) ... Tất cả các công việc nói trên đều phải được thực hiện theo một quy trình chính xác, kịp thời và đầy đủ để đảm bảo cho cuộc mổ ghép tim thành công. Đây là một vấn đề mà các cơ sở phẫu thuật thực nghiệm ở nước ta hiện nay còn chưa có và là vấn đề cần phải được nghiên cứu khi triển khai mổ ghép tim thực nghiệm trên lợn ở nước ta.

Vấn đề truyền máu cũng rất quan trọng đối với các phẫu thuật nói chung và ghép tim thực nghiệm trên lợn nói riêng. Truyền máu trong ghép tim nói chung phải đáp ứng đồng thời 2 yêu cầu: đảm bảo an toàn cho một cuộc phẫu thuật tim có sử dụng tuần hoàn ngoài cơ thể kéo dài và đảm bảo an toàn cho một phẫu thuật ghép tạng.

- Trong phẫu thuật tim có sử dụng tuần hoàn ngoài cơ thể luôn cần phải sử dụng một lượng lớn máu và các chế phẩm máu vì tuần hoàn ngoài yêu cầu phải làm loãng và lạnh máu, máu phải chạy trong một hệ thống ống nhân tạo... các yếu tố đó ảnh hưởng đến chức năng tiểu cầu, hoạt hóa các phản ứng viêm và tiêu fibrin, hơn nữa đây lại là một phẫu thuật lớn gây chảy máu nhiều do đó các rối loạn đông máu thường xảy ra đòi hỏi phải theo dõi liên tục và xử trí kịp thời, chính xác.

- Ghép tim thuộc loại ghép tạng đặc nên truyền máu phải là máu đã được loại bỏ bạch cầu để không làm hoạt hoá hệ thống nhận diện kháng nguyên HLA. Cũng có một số nơi sử dụng biện pháp chiếu xạ các chế phẩm máu trước khi truyền, tuy nhiên phương pháp này còn chưa phổ biến. Ngoài ra trong ghép tạng đặc có khả năng bạch cầu của cơ thể cho tạng còn sót lại trong tạng ghép cùng với bạch cầu trong máu truyền và bạch cầu của cơ thể nhận tạng tạo thành một phức bộ (chimerism) gây ra nhiều phản ứng miễn dịch trong ghép tạng. Vì vậy nhiều tác giả khuyên chỉ nên sử dụng máu tự thân hoặc máu của cơ thể cho tạng. Tất cả các vấn đề này đều cần được nghiên cứu khi triển khai mổ ghép tim thực nghiệm trên lợn.

1.1.2.5. Các mô hình kỹ thuật mổ ghép tim thực nghiệm trên lợn

Hiện nay tại các trung tâm nghiên cứu và đào tạo phẫu thuật tim mạch trên thế giới việc ghép tim thực nghiệm đã trở thành một phần không thể thiếu trong chương trình hoạt động và đào tạo. Với mục đích mổ thực nghiệm để nghiên cứu và hoàn thiện kỹ thuật nhằm có thể áp dụng trên người thì hiện nay thường sử dụng hai mô hình kỹ thuật mổ ghép tim thực nghiệm trên lợn, đó là kỹ thuật mổ ghép tim đúng chỗ kiểu hai tâm nhĩ (biatrial) và mổ ghép tim đúng chỗ kiểu hai tĩnh mạch chủ (bicaval). Các mô hình kỹ thuật mổ này có những khác biệt về kỹ thuật mổ cắt lấy và sửa soạn tim lợn cho, cắt bỏ tim lợn nhận và khâu nối tim lợn cho vào lợn nhận

- Mô hình ghép tim đồng loại đúng chỗ kiểu hai tâm nhĩ (biatrial): đã được Richard Lower và Norman Shumway của Đại học Stanford sử dụng đầu tiên từ năm 1960 trong mổ thực nghiệm trên chó với các miệng nối ở tâm nhĩ trái, tâm nhĩ phải, động mạch phổi và động mạch chủ [101]. Một số điểm chính của kỹ thuật mổ theo mô hình này là:

+ Kỹ thuật cắt lấy tim lợn cho: cắt động mạch chủ ở cao sát chỗ phân chia ra động mạch cánh tay đầu. Cắt động mạch phổi ở cao sát chỗ phân chia các động mạch phổi phải và trái (hoặc cắt động mạch phổi phải và trái riêng rẽ rồi sau đó sẽ sửa lại động mạch phổi để có động mạch phổi đủ dài). Cắt và thắt tĩnh mạch chủ trên ở trên sát chỗ đổ vào của tĩnh mạch đơn lớn bên phải. Cắt rời tĩnh mạch chủ dưới sát trên chỗ nó đổ vào nhĩ phải. Cắt rời các tĩnh mạch phổi sát chỗ chúng đổ vào nhĩ trái.

+ Chuẩn bị tim lợn cho để ghép vào lợn nhận: tạo miệng nối nhĩ trái bằng cắt mở thông giữa các lỗ đổ vào của các tĩnh mạch phổi ở thành sau nhĩ trái. Tạo miệng nối nhĩ phải bằng cắt mở nhĩ phải theo đường từ điểm sau bên lỗ đổ vào của tĩnh mạch chủ dưới đi lên nền tiểu nhĩ phải theo đường sau ngoài của nhĩ phải

+ Cắt bỏ tim lợn nhận: cắt rời động mạch chủ sát gốc. Cắt rời động mạch phổi sát gốc. Cắt tâm nhĩ phải để lại phần thành sau cùng các phần đổ vào của

tĩnh mạch chủ trên và tĩnh mạch chủ dưới. Cắt tâm nhĩ trái để lại thành sau cùng các phần đổ vào của các tĩnh mạch phổi

+ Các bước kỹ thuật khâu nối ghép tim thực nghiệm theo mô hình ghép tim đúng chỗ kiểu hai tâm nhĩ:

- * Khâu nối tâm nhĩ trái

- * Khâu nối tâm nhĩ phải

- * Khâu nối động mạch phổi

- * Khâu nối động mạch chủ

+ Ưu điểm của mô hình kỹ thuật khâu nối tim ghép kiểu hai tâm nhĩ là kỹ thuật tạo miệng nối ở các tâm nhĩ khá dễ dàng, nhưng nhược điểm là vẫn để lại nút xoang nhĩ của tim lợn nhận, tim ghép vẫn còn một phần là của tim lợn nhận nên sự hoạt động của tim sẽ mất đồng bộ. Phương pháp này hiện vẫn là phương pháp được dùng phổ biến nhất trong cả thực nghiệm và lâm sàng trên thế giới.

- Mô hình ghép tim đồng loại đúng chỗ kiểu hai tĩnh mạch chủ (bicaval) với các miệng nối ở tâm nhĩ trái, tĩnh mạch chủ trên, tĩnh mạch chủ dưới, động mạch phổi và động mạch chủ. Một số điểm chính của kỹ thuật mổ theo mô hình này là:

+ Kỹ thuật cắt lấy tim lợn cho: cắt động mạch chủ ở cao sát chỗ phân chia ra động mạch cánh tay đầu. Cắt động mạch phổi ở cao sát chỗ phân chia các động mạch phổi phải và trái (hoặc cắt động mạch phổi phải và trái riêng rẽ rồi sau đó sẽ sửa lại động mạch phổi để có động mạch phổi đủ dài). Cắt tĩnh mạch chủ trên ở trên cao sát chỗ đổ vào của tĩnh mạch đơn lớn bên phải. Cắt rời tĩnh mạch chủ dưới xuống dưới sát chỗ nó chui qua cơ hoành. Cắt rời các tĩnh mạch phổi sát chỗ chúng đổ vào nhĩ trái.

+ Chuẩn bị tim lợn cho để ghép vào lợn nhận: tạo miệng nối nhĩ trái bằng cắt mở thông giữa các lỗ đổ vào của các tĩnh mạch phổi ở thành sau nhĩ trái. Chỉnh sửa lại miệng cắt các tĩnh mạch chủ trên và chủ dưới để đảm bảo được độ dài thỏa đáng của các tĩnh mạch này.

+ Cắt bỏ tim lợn nhận: cắt rời động mạch chủ sát gốc. Cắt rời động mạch phổi sát gốc. Cắt rời tĩnh mạch chủ trên sát chỗ đổ vào nhĩ phải. Cắt rời tĩnh

mạch chủ dưới sát chỗ đổ vào nhĩ phải. Cắt rời nhĩ trái để lại phần thành sau cùng chỗ đổ vào của các tĩnh mạch phổi phải và trái.

+ Các bước kỹ thuật khâu nối ghép tim lợn cho vào lợn nhận theo mô hình ghép tim đúng chỗ kiểu hai tĩnh mạch chủ:

- * Khâu nối tâm nhĩ trái
- * Khâu nối tĩnh mạch chủ dưới
- * Khâu nối tĩnh mạch chủ trên
- * Khâu nối động mạch phổi
- * Khâu nối động mạch chủ

+ Ưu điểm của mô hình ghép tim đúng chỗ kiểu nối hai tĩnh mạch chủ là tim ghép “hoàn toàn” là tim của lợn cho nên hoạt động đồng bộ hơn nhưng nhược điểm là kỹ thuật mổ khó hơn, nhất là khi nối thông các tĩnh mạch chủ (vì vướng các canule tĩnh mạch chủ của lợn nhận).

Hiện nay mô hình ghép tim đúng chỗ kiểu hai tâm nhĩ của Lower – Shumway được gọi là mô hình chuẩn và là mô hình ghép tim đồng loại đúng chỗ được sử dụng phổ biến trên thế giới trong thực nghiệm trên lợn cũng như trong lâm sàng trên người.

1.1.2.6. Hồi sức và chăm sóc lợn nhận tim sau ghép tim thực nghiệm

Hồi sức và chăm sóc lợn nhận tim sau ghép tim thực nghiệm có vai trò rất lớn trong việc duy trì và kéo dài thời gian sống thêm của lợn sau ghép tim. So với người, công việc hồi sức và chăm sóc lợn sau ghép tim thực nghiệm có rất nhiều điểm khác biệt quan trọng.

Trong quá trình phẫu thuật và chăm sóc hậu phẫu, lợn thường được để nằm ngửa, tư thế này thuận lợi cho phẫu thuật nhưng lại không phù hợp với tư thế sinh lý của lợn là tư thế đứng bốn chân, đầu cúi thấp. Cũng do tư thế này, hệ thống mạch vùng đầu cổ của lợn có van, có khả năng gây khó khăn khi truyền các loại dịch qua hệ thống tĩnh mạch vùng cổ. Bên cạnh đó, trong quá trình hậu phẫu, phải duy trì mê kéo dài để tránh giãy dụa, như vậy lợn sẽ phải chịu một lượng thuốc mê lớn, ảnh hưởng nhiều tới chuyển hoá và thần kinh.

Hồi sức và chăm sóc lợn sau mổ ghép tim có rất nhiều nội dung đan xen lẫn nhau, cần phối hợp thực hiện giữa các kíp từ phẫu thuật tới gây mê, hồi sức, xét nghiệm, dinh dưỡng, sử dụng thuốc cũng như các biện pháp điều dưỡng. Trong đó quan trọng nhất là chăm sóc tim mạch, hô hấp và tình trạng chức năng thận. Các nội dung chính cần được thực hiện là:

- Hồi sức, theo dõi và chăm sóc chức năng tim mạch.
- Theo dõi, điều chỉnh và xử trí các tình trạng bất thường trong chảy máu, đông máu, truyền máu.
- Hồi sức và chăm sóc hô hấp.
- Chăm sóc, hỗ trợ chức năng thận và chuyển hoá.
- Theo dõi và xử trí các biến chứng sau mổ.
- Theo dõi, lập kế hoạch sử dụng thuốc kể cả các thuốc ức chế miễn dịch.
- Theo dõi, lập kế hoạch chăm sóc và nuôi dưỡng qua đường tĩnh mạch và qua đường tự nhiên giai đoạn sớm sau mổ và giai đoạn xa sau mổ.

Tất cả các nội dung trên đều phải được thực hiện một cách đồng bộ, phối hợp của rất nhiều bộ phận. Tuy nhiên hiện nay các nghiên cứu về vấn đề này trên lợn thực nghiệm vẫn rất ít và cần được chú ý nhiều hơn nữa để có thể thực hiện thành công mổ ghép tim thực nghiệm trên lợn.

1.2. Nghiên cứu các quy trình kỹ thuật trong mổ ghép tim trên người lấy từ người cho tim chết não

Ghép tim trên người đã được thực hiện thành công lần đầu tiên trên thế giới vào ngày 3/12/1967 bởi Christiaan N. Barnard ở Cape Town, Nam Phi [18] [77]. Cho đến nay ghép tim đã được thực hiện tại hàng trăm trung tâm phẫu thuật tim trên thế giới. Theo số liệu của trung tâm dữ liệu ghép tim Mỹ thì từ 1990 đến 1993 tại khu vực Bắc Mỹ đã có 1719 ca ghép tim lần đầu, riêng năm 2003 đã mổ 2057 ca, năm 2004 là 2016 ca, năm 2006 có tới 2200 ca [143]. Năm 2003 tỉ lệ sống thêm 5 năm sau mổ đạt 72% ở Nam và 68,5% ở Nữ. Tỉ lệ sống thêm sau 1, 5 và 10 năm hiện nay lần lượt là vào khoảng 90%, 70% và 50% [74] [144] [152]. Trường hợp sống lâu nhất sau ghép tim hiện nay theo nghiên cứu của J. Wei và CS (2004). là 24 năm [74]. Theo số liệu của Hội ghép

tim và phổi quốc tế (the International Society of Heart and Lung Transplantation: ISHLT) thì hiện nay mỗi năm có khoảng 3500-4000 ca mổ ghép tim được tiến hành trên thế giới, trong đó khoảng 350-400 ca là trẻ em [69].

Tim người cho phải được lấy từ người đã chết, có thể lấy từ người cho chết não khi tim vẫn còn đập (heart beating donor) hoặc từ người cho tim đã ngừng đập (non-heart beating donor). Vì tim lấy từ người cho tim đã ngừng đập có khả năng sống thấp nên hầu hết các ca ghép tim trên thế giới đều là ghép tim từ người cho tim chết não.

Để triển khai ghép tim trên người lấy từ người cho tim chết não thì phải thực hiện đồng bộ tất cả các công việc liên quan đến các khâu sau:

- Lựa chọn và chuẩn bị người nhận tim
- Lựa chọn và chuẩn bị người cho tim chết não
- Phẫu thuật lấy tim từ người cho tim chết não
- Phẫu thuật ghép tim người cho vào người nhận
- Theo dõi và điều trị người nhận tim sau ghép tim

1.2.1. Lựa chọn và chuẩn bị người nhận tim:

Các nghiên cứu của Francis L. Delmonico (2009) [61], Frank P. Stuart và CS (2003) [62] cũng như của nhiều tác giả khác đều nhấn mạnh: một vấn đề lớn đối với chuyên ngành ghép tim trên toàn thế giới là số bệnh nhân có chỉ định ghép tim luôn lớn hơn nhiều so với số tim người cho có thể có. Tại mọi thời điểm hiện nay, Hoa Kỳ luôn có khoảng 3.000 bệnh nhân nằm trong danh sách chờ ghép tim chính thức nhưng chỉ có khoảng 2200 tim ghép cung cấp cho số bệnh nhân này [66]. Theo số liệu của Tổ chức ghép và lấy tạng (OPTN: organ procurement and transplant network) thì tại thời điểm 23/01/2009 ở Hoa kỳ, số người trong danh sách đăng ký chính thức chờ ghép tim là 2751, ghép tim – phổi là 83 (nghiên cứu của Timothy L Pruett -2009 [143]). Số liệu thống kê cho thấy nhu cầu ghép tim ở Hoa Kỳ là 67 người/1 triệu dân, Nghiên cứu tại Quebec – Canada năm 1992 thấy có 8,6 người/1 triệu dân có nhu cầu ghép tim. Mặc dù đã có rất nhiều cố gắng, nhưng theo số liệu của hầu hết các trung tâm ghép tim trên thế giới từ những nghiên cứu của Aaronson KD và CS [15],

Campana C và CS [39], David A. Baran [49], Laks H và CS [92], Mandeep R. Mehra và CS [102], Radovancevic B và CS [122], Smits JM và CS [131], Stevenson LW và CS [135], [136] ... thì có khoảng 20 – 30% số bệnh nhân trong danh sách chờ ghép tim đã tử vong trước khi có được tim người cho.

1.2.1.1. Chỉ định ghép tim, chống chỉ định ghép tim

Số lượng bệnh nhân chờ ghép tim là số bệnh nhân đáp ứng đủ các tiêu chuẩn chỉ định mổ ghép tim. Rõ ràng số này chỉ là một phần của toàn bộ số bệnh nhân tim muốn được ghép tim và do đó số bệnh nhân chờ ghép tim sẽ thay đổi phụ thuộc vào các tiêu chuẩn chỉ định và chống chỉ định ghép tim. Chính vì lý do đó mà các nghiên cứu về chỉ định và chống chỉ định ghép tim luôn là một vấn đề lớn đối với chuyên ngành phẫu thuật ghép tim trên thế giới. Các trung tâm phẫu thuật ghép tim lớn trên thế giới đều có những tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân đưa vào danh sách chờ ghép tim rất chặt chẽ.

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân được ghép tim của M. Yeatman và CS tại Papworth Hospital ở Cambridge [151] như sau:

- Bệnh tim giai đoạn cuối, dự kiến sống chỉ còn được trong 6 – 12 tháng.
- Tuổi dưới 55 nếu là do bệnh mạch vành, dưới 60 nếu là bệnh cơ tim.
- Không bị suy gan hoặc thận không hồi phục.
- Không có nhiễm trùng đang tiến triển.
- Không có nhiễm khuẩn phổi gần đây.
- Tình trạng tâm thần ổn định.
- Không có giới hạn tuổi thấp hơn đối với ghép tim.
- Các chống chỉ định tuyệt đối với ghép tim là:
 - + Nhiễm khuẩn đang tiến triển
 - + Bệnh ác tính không được điều trị
 - + Có bệnh hệ thống kèm theo làm hạn chế khả năng sống thêm
 - + Rối loạn chức năng cơ quan sống còn nặng và không hồi phục
 - + Trở kháng mạch máu phổi tăng cao không thay đổi.
- Các chống chỉ định tương đối:
 - + Tuổi cao.

- + Nhiễm khuẩn phổi mới xảy ra hoặc chưa giải quyết.
- + Loét dạ dày tiến triển.
- + Bệnh mạch máu ngoại vi nặng hoặc bệnh mạch máu não.
- + Bệnh tâm thần.

Theo các nghiên cứu khác của Kalman J và CS [84], Lake CL [91], Nwakarma LU và CS [114], Radovancevic B và CS [122], Richard N và CS [125], Roy G. Masters [127], Stein KL và CS (1995) [134]... thì những bệnh nhân được đưa vào xét chỉ định ghép tim là các trường hợp bị suy tim giai đoạn cuối và cuộc sống dự kiến không quá được 12 tháng. Đôi khi là các trường hợp tim bị tổn thương không hồi phục do mắc bệnh kéo dài hoặc nhiễm virus. Nói chung các bệnh có chỉ định phải ghép tim có thể gặp là:

- Bệnh lý cơ tim (bệnh cơ tim cấp hoặc mãn tính).
- Bệnh mạch vành.
- Bệnh van tim.
- Bệnh tim tái ghép.
- Các thể phức tạp của bệnh tim bẩm sinh.

Có thể nhận thấy một bệnh nhân cụ thể được chỉ định đưa vào danh sách số bệnh nhân chờ ghép tim phụ thuộc vào 2 yếu tố chính: có chỉ định ghép tim đồng thời không có các chống chỉ định ghép tim. Theo sự phát triển và những thành tựu đạt được trong chuyên ngành phẫu thuật ghép tim mà các chỉ định và chống chỉ định này luôn có sự thay đổi theo xu hướng mở rộng hơn các chỉ định mở và thu hẹp dần các chống chỉ định mở. Nguyên tắc chọn người nhận tim hiện nay là chọn trong số các bệnh nhân bị bệnh tim giai đoạn cuối người sẽ thu được lợi ích lớn nhất khi được nhận trái tim người cho vốn là một nguồn cung cấp hiếm hoi của xã hội. Tiêu chuẩn quan trọng nhất là bệnh nhân đang bị bệnh tim tiến triển không thể điều trị được bằng các phương pháp điều trị nội khoa hoặc bằng các thiết bị trợ giúp tim cơ học. Nói chung đó là các bệnh nhân đã được điều trị hết sức tích cực, có các triệu chứng suy tim độ IV theo NYHA, mức tiêu thụ oxy đỉnh (peak oxygen consumption) thấp hơn 12-14 ml/kg/phút

(hoặc thấp hơn 50% giá trị bình thường), rối loạn nặng huyết động (chỉ số tim thấp, áp lực đổ đầy cao).

Cũng cần chú ý là một số chống chỉ định ghép tim trước đây liên quan đến các yếu tố tuổi cao, có bệnh mạch máu não hoặc mạch máu ngoại vi, bị bệnh ác tính, cao áp phổi không hồi phục, nhiễm khuẩn hệ thống, rối loạn chức năng cơ quan và các bệnh lý về tâm thần ... hiện nay đã được xử lý khá thành công tại các trung tâm ghép tim có nhiều kinh nghiệm khi chọn bệnh nhân nhận tim ghép một cách cẩn thận.

1.2.1.2. Các xét nghiệm cần làm với bệnh nhân chờ ghép tim

Khi bệnh nhân đã được đưa vào danh sách chờ ghép tim do có chỉ định ghép tim đồng thời không có chống chỉ định ghép tim thì một vấn đề rất quan trọng tiếp theo là tiến hành làm các xét nghiệm cần thiết để xác định khả năng của cơ thể bệnh nhân trải qua được cuộc mổ ghép tim và kéo dài được thời gian sống thêm sau mổ. Trên thực tế các xét nghiệm cần làm với bệnh nhân chờ ghép tim cần phải xác định càng chính xác càng tốt mức độ các yếu tố nguy cơ có ảnh hưởng đến khả năng sống thêm của bệnh nhân sau mổ. Các xét nghiệm này giúp có thể đảm bảo được sự cân đối giữa yêu cầu sử dụng hợp lý nguồn tim người cho (đạt được sự tương thích tạng ghép tốt nhất) và thời gian người bệnh sống thêm sau mổ dài nhất.

Những nguyên tắc chỉ đạo về việc theo dõi và chăm sóc các bệnh nhân chờ ghép tim của Tổ chức ghép tim và phổi quốc tế năm 2006 (International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the Care of Cardiac Transplant Candidates—2006) như sau [54] [102]:

- Các Test gắng sức tim phổi.
- Đánh giá cho điểm tiên lượng suy tim.
- Thông tim trái chẩn đoán.
- Xét nghiệm và đánh giá các yếu tố có ảnh hưởng đến chọn bệnh nhân ghép tim như: mức lứa tuổi, độ béo phì, mắc bệnh ác tính, tiểu đường, suy chức năng thận, bệnh mạch máu ngoại vi...

- Khám, xét nghiệm đánh giá tình trạng nghiện thuốc lá, nghiện ma túy, tình trạng tâm lý...

- Khám, xét nghiệm đánh giá sàng lọc và theo dõi trước ghép về: độ ổn định của mức độ suy tim, chức năng đa cơ quan, tình trạng nhiễm trùng, huyết thanh, tiêu chuẩn, các vấn đề xét nghiệm dự phòng và bệnh ác tính, các ý kiến hội chẩn chung...

1.2.1.3. Điều trị trong thời gian chờ ghép tim

Một khi đã được chỉ định và đưa vào danh sách chờ chuẩn bị để ghép tim thì bệnh nhân bắt đầu bước vào một giai đoạn mới, giai đoạn chờ đợi để có được quả tim người cho phù hợp. Đây là giai đoạn đầy lo lắng, thấp thỏm, mong chờ đối với bệnh nhân và cũng là giai đoạn mà các bác sĩ phải giải quyết hàng loạt các công việc liên quan không những đến bệnh lý của bệnh nhân chuẩn bị ghép mà cả đến các vấn đề mang tính nhân văn, đạo đức, tín ngưỡng, công bằng xã hội, luật pháp ... nhằm mỗi khi có một trái tim người cho thì trái tim đó phải được giành cho người nhận thích hợp nhất và công bằng nhất trong số hàng chục nghìn người đang mong chờ được ghép tim.

Trước hết các bệnh nhân trong danh sách chờ ghép được chia nhóm dựa trên kích cỡ cơ thể, nhóm máu ABO, thời gian chờ trong danh sách chờ ghép và tình trạng lâm sàng. Riêng tình trạng lâm sàng bao gồm hai loại: ở người lớn status I gồm các bệnh nhân đang phải nằm trong khoa điều trị tích cực (ICU) và dùng các thuốc trợ tim đường tiêm hoặc phương tiện hỗ trợ cơ học (như máy thở, bơm bóng trong động mạch chủ học thiết bị trợ giúp tâm thất). Nhóm này không gồm các bệnh nhân dùng máy chống rung nội tim hoặc những bệnh nhân cần liên tục truyền các thuốc chống loạn nhịp. Nhóm status II gồm tất cả các bệnh nhân khác.

Các bệnh nhân sẽ được đưa khỏi danh sách chờ ghép nếu tình trạng bệnh được cải thiện hoặc khi họ bị các biến chứng (ví dụ bị tắc mạch não hoặc mạch phổi) làm tăng nguy cơ tai biến phẫu thuật và thuốc ức chế miễn dịch hoặc ảnh hưởng bất lợi đến hồi sức hoặc khả năng sống thêm.

Tại Mỹ, cơ quan Hệ thống phân phối tạng ghép toàn liên bang (the United Network for Organ Sharing: UNOS) đã xác định mức độ ưu tiên ghép tim dựa theo độ nặng của bệnh tim như sau [18] [77] [76]

- Status 1A: gồm các bệnh nhân rất nặng phải vào nằm điều trị trong khoa điều trị tích cực (ICU) để chờ ghép và đang phải dùng ít nhất một trong các thiết bị hỗ trợ hoặc biện pháp điều trị sau:

(a) Hỗ trợ tuần hoàn cơ học để trợ giúp huyết động cấp cứu bằng một trong các phương tiện sau:

(i) Thiết bị hỗ trợ thất trái và/hoặc thất phải được đặt trong ≤ 30 ngày.

(ii) Tim nhân tạo hoàn toàn.

(iii) Bơm bóng trong động mạch chủ.

(iv) Hệ thống oxy hóa qua màng ngoài cơ thể.

(b) Hỗ trợ tuần hoàn cơ học đã trên 30 ngày và có biểu hiện rõ ràng của các biến chứng liên quan đến thiết bị đang sử dụng như: nghẽn tắc mạch, nhiễm trùng thiết bị, hỏng thiết bị và /hoặc có loạn nhịp thất đe dọa tử vong.

(c) Thông khí phổi nhân tạo.

(d) Truyền liên tục tĩnh mạch một liều cao đơn độc thuốc inotrope (ví dụ: dobutamine $> 7,5 \mu\text{g/kg/phút}$ hoặc milrinone $> 0,50 \mu\text{g/kg/phút}$) hoặc tiêm tĩnh mạch nhiều lần các thuốc inotrope, kèm theo phải theo dõi huyết động liên tục áp lực ổ đầy thất trái. Tình trạng Status 1A theo tiêu chuẩn này chỉ áp dụng được trong 7 ngày và phải đánh giá lại cứ 7 ngày / 1 lần đối với cùng một bệnh nhân.

(e) Một bệnh nhân không thỏa mãn các tiêu chuẩn (a), (b), (c) hoặc (d) có thể vẫn được xếp vào Tình trạng Status 1A nếu bệnh nhân đó phải vào điều trị cấp cứu tại khoa điều trị tích cực mà tiên lượng sống thêm không quá 7 ngày. Tình trạng Status 1A theo tiêu chuẩn này chỉ áp dụng được trong 7 ngày và phải được bác sĩ điều trị xác định lại cứ 7 ngày/1 lần để xếp vào Tình trạng Status 1A.

- Status 1B: một bệnh nhân được xếp vào Status 1B khi phải dùng ít nhất một trong các thiết bị hỗ trợ hoặc biện pháp điều trị sau:

(f) Có đặt thiết bị hỗ trợ thất trái và / hoặc thất phải đã trên 30 ngày. (g) Đang truyền liên tục tĩnh mạch các thuốc inotrope.

- Status 2: gồm tất cả các bệnh nhân đã được đưa vào danh sách chờ ghép tim còn lại.

Điều trị bệnh nhân chờ ghép tim có một nội dung rất quan trọng đó là điều trị tích cực suy tim ứ trệ giai đoạn cuối (nghiên cứu của Gullestad L và CS [64], Klotz S và CS [87], Peraira JR và CS [117], Peterson LR và CS [118]). Các thuốc trợ tim nhóm digitalis đường uống được dùng khá phổ biến bên cạnh các thuốc dopamine hoặc dobutamine liều thấp tiêm tĩnh mạch. Một số nghiên cứu gần đây của các tác giả như Butler J và CS (2005) [36], Mandeep R. Mehra và CS [102], Timothy L Pruett (2009) [143] còn nhấn mạnh đến việc sử dụng các thuốc chống đông để dự phòng tình trạng nghẽn tắc mạch phổi hoặc hệ thống ở giai đoạn bệnh nhân chờ ghép tim.

Những trường hợp điều trị nội khoa tích cực không hiệu quả thì cần chỉ định dùng các thiết bị trợ giúp tim để bệnh nhân vượt qua được giai đoạn chờ ghép (Stobierska-Dzierzek B và CS - 2001 [137]). Có thể dùng thiết bị bơm ly tâm tương tự như các loại dùng trong phẫu thuật tim thông thường cho các bệnh nhân cần chờ trong thời gian ngắn (tối đa 1 tuần). Để trợ giúp tim trong thời gian dài hơn thì cần dùng các thiết bị trợ giúp tâm thất. Việc cấy gắn tim máy toàn bộ để trợ tim trong giai đoạn chờ ghép thường có kết quả không tốt do có nhiều biến chứng nhiễm khuẩn và nghẽn tắc mạch.

1.2.2. Lựa chọn và chuẩn bị người cho tim chết não

Cho đến nay hầu hết các ca mổ ghép tim trên người trên thế giới đều là ghép tim lấy từ người cho tim chết não. Tuy nhiên không phải người chết não nào cũng có thể là người cho tim.

1.2.2.1. Tiêu chuẩn người cho tim chết não

Hiện nay các nghiên cứu đều đã đi đến thống nhất là một người bệnh được chọn làm người cho tim chết não phải tập hợp được đầy đủ tất cả các tiêu chuẩn sau [5] [12] [14]

- Phải được xác định là đã chết não theo đúng các tiêu chuẩn chẩn đoán chết não được quy định theo luật chết não của quốc gia đó.

- Phải không có chống chỉ định lấy tim ghép. Điều này đảm bảo tim ghép có thể sống và hoạt động chức năng thỏa đáng trên cơ thể người nhận sau khi ghép.

- Tuổi từ 15 đến 50 (giới hạn tuổi có thể thay đổi tùy theo hoàn cảnh cụ thể), không phân biệt giới tính

- Gia đình và/hoặc bệnh nhân tình nguyện xin hiến tạng.

Về tiêu chuẩn chẩn đoán chết não, vì mỗi quốc gia đều có những đặc điểm riêng về tôn giáo, đạo đức, phong tục, tập quán, thể chế, trình độ dân trí ... nên có thể sẽ có những điểm cụ thể khác biệt nhau trong nội dung luật chết não của quốc gia đó. Riêng ở nước ta các tiêu chuẩn chẩn đoán chết não được quy định tại các điều 28, 29 của “Luật hiến, lấy, ghép mô, bộ phận cơ thể người và hiến, lấy xác” của Nước Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam [14].

Về chống chỉ định lấy tim ghép, các nghiên cứu đều chú trọng nêu ra các tiêu chuẩn này nhằm đảm bảo tim người cho có đủ khả năng sống kéo dài và hoạt động chức năng thỏa đáng trên cơ thể người nhận. Nhìn chung các nghiên cứu đều thống nhất không chọn bệnh nhân làm người cho tim chết não khi bệnh nhân có một trong các tình trạng sau:

- HIV huyết thanh dương tính.

- Tiền sử bị viêm gan B và C (huyết thanh dương tính).

- Có nhiễm khuẩn toàn thân không kiểm soát được, lao tiến triển, giang mai...

- Bị bệnh ung thư (trừ các u não nguyên phát).

- Các chống chỉ định liên quan đến tim:

+ Loạn nhịp thất không điều trị triệt để được.

+ Loạn nhịp trên thất tái diễn.

+ Có tiền sử chết não do ngừng tim.

+ Phải dùng các thuốc trợ co bóp tim quá nhiều (Dopamine >20 µg/kg/phút hoặc các thuốc adrenergic liều tương đương mặc dù đã tối ưu hoá được tiền gánh và hậu gánh).

+ Đụng giập tim.

+ Vận động bất thường nặng của vách tim trên siêu âm và/hoặc giảm nặng và kéo dài phân số tổng máu thất trái ($< 0,40$ mặc dù đã tối ưu hoá tiền gánh, hậu gánh và có trợ giúp của các thuốc trợ co bóp tim).

+ Có bệnh tim nặng từ trước.

+ Phì đại thất trái nặng khi khám xét tim trực tiếp.

+ Có các đợt hồi sinh tim phổi kéo dài và nhiều lần.

+ Có các bất thường tim bẩm sinh nặng.

1.2.2.2. Hồi sức, chăm sóc người cho tim chết não

Khi một bệnh nhân chết não có đủ tiêu chuẩn được chọn là người cho tim thì trọng tâm của hồi sức được đặt vào việc hồi sức và bảo vệ tối đa chức năng tim cũng như chức năng các tạng khác (nếu là một người cho đa tạng). Các nghiên cứu trong và ngoài nước đều cho thấy nội dung hồi sức và chăm sóc người chết não cho tạng nói chung và cho tim nói riêng cần tập trung vào các khâu chính sau [5] [12] [48][49]:

- Hồi sức tim mạch: mục đích là làm tối ưu hoá lưu lượng tim bằng cách duy trì mức bình thường của tiền gánh và hậu gánh. Các chỉ tiêu cần đạt được trong hồi sức tim mạch có thể tóm tắt trong “luật 100” của Seigne.R và Gunning K.E là : Huyết áp tâm thu > 100 mmHg; Nước tiểu > 100 ml/giờ; $PaO_2 > 100$ mmHg; Hemoglobin > 100 g/L. Các chỉ số khác cần đạt được là: huyết áp trung bình $60 - 80$ mmHg, PVC = $4 - 10$ mmHg, áp lực động mạch phổi bít: $10 - 15$ mmHg, tần số tim: nhịp xoang $60 - 100$ lần/phút, lưu lượng thở $> 2,1$ lit/phút/ $1m^2$ cơ thể. (trích theo [5] [12] ...)

- Hồi sức hô hấp: cho bệnh nhân thở máy, sử dụng chế độ thở với các chỉ số phù hợp để giảm thiểu các biến chứng (ngộ độc oxy, xẹp phế nang...): $FiO_2 < 0,4$; thở PEEP tối thiểu (< 5 cm H_2O); duy trì áp lực đường thở vào là $20 - 25$ cm H_2O ; $PaCO_2$: $35 - 40$ mmHg; PaO_2 : $80 - 100$ mmHg ...

- Hồi sức chuyển hoá, nội tiết: điều chỉnh các rối loạn thường gặp là: đái tháo nhạt, tăng đường máu, nhược giáp ...

- Điều chỉnh các rối loạn đông máu: truyền huyết thanh tươi đông lạnh, tiểu cầu ... để điều chỉnh các rối loạn đông máu, nhất là tình trạng đông máu rải

rác trong lòng mạch. Duy trì các chỉ số đông máu, chảy máu chính: số lượng tiểu cầu > 50 G/l; Fibrinogen > 1 g/l; PT > 40% và aPTT < 1,5 chứng.

- Hồi sức chức năng các cơ quan khác: rối loạn thân nhiệt (bị mất nhiệt và hạ thân nhiệt), rối loạn chức năng thận ...

Hồi sức bệnh nhân chết não để lấy tim:

- Khi bệnh nhân chết não có chỉ định lấy tim ghép thì việc hồi sức tim cũng được chú ý đặc biệt hơn. Khi hồi sức không nên dùng liều cao các thuốc kích thích β -adrenergic, các thuốc trợ tim và nâng huyết áp khác vì chúng làm tăng nhu cầu tiêu thụ oxy của cơ tim, làm kiệt nguồn dự trữ phosphate năng lượng cao của cơ tim.

- Ngoài ra, trong quá trình theo dõi và hồi sức phải chú ý đánh giá tình trạng chức năng tim thông qua: siêu âm tim, định lượng các enzym liên quan đến tình trạng tổn thương cơ tim như: enzym CK-MB, troponin, proBNP ...

1.2.3. Phẫu thuật lấy tim từ người cho tim chết não

Hiện nay hầu hết (90%) các trường hợp mổ lấy tim ghép từ người cho chết não được tiến hành trong hoàn cảnh mổ lấy đa tạng. Chính vì vậy kíp mổ lấy tim thường phải phối hợp rất chặt chẽ và đồng bộ với các kíp lấy tạng khác (lấy gan, thận, tụy, ruột...). Đặc biệt kíp mổ lấy tim thường phải thống nhất và kết hợp rất chặt chẽ với kíp mổ lấy gan về thời gian kẹp động mạch chủ, cắt tĩnh mạch chủ (liên quan đến việc thiết lập hệ thống truyền dung dịch bảo quản, nuôi dưỡng và rửa tạng) và về vị trí cắt tĩnh mạch chủ dưới (độ dài của tĩnh mạch chủ dưới để lại ở tim và gan liên quan đến phương pháp ghép tim và gan vào người nhận của từng kíp).

Người cho chết não được đưa từ phòng hồi sức lên phòng mổ trong tình trạng vẫn được theo dõi và hồi sức liên tục (hồi sức người cho tim chết não). Tiến hành thiết lập hệ thống theo dõi, gây mê, hồi sức cho bệnh nhân như trong một cuộc phẫu thuật tim ở người sống. Trong suốt quá trình mổ lấy tim và lấy đa tạng, bệnh nhân được theo dõi và hồi sức bởi các bác sĩ gây mê.

1.2.3.1. Kỹ thuật mổ lấy tim trên người cho tim chết não

Hiện nay các nghiên cứu trên thế giới chủ yếu sử dụng hai mô hình ghép tim chính, đó là ghép tim đúng chỗ kiểu nối hai tâm nhĩ (biatrial anastomosis)

và ghép tim đúng chỗ kiểu hai tĩnh mạch chủ (bicaval anastomosis) [16] [18] [27] [29] . Tùy theo mô hình ghép tim được áp dụng mà kỹ thuật mổ lấy tim người cho có những điểm khác biệt.

- Mổ lấy tim người cho để ghép vào người nhận theo mô hình nối hai tâm nhĩ: các đường cắt những mạch máu lớn là

+ Thắt thật chặt và cắt rời tĩnh mạch chủ trên ở sát trên chỗ nó đổ vào nhĩ phải (sau này không dùng đến tĩnh mạch này nữa)

+ Cắt rời tĩnh mạch chủ dưới cũng ở sát chỗ nó đổ vào nhĩ phải.

+ Cắt rời động mạch chủ ở cao sát chỗ tách ra của động mạch cánh tay đầu phải.

+ Cắt rời các tĩnh mạch phổi ở sát chỗ chúng đổ vào nhĩ trái.

- Mổ lấy tim người cho để ghép vào người nhận theo mô hình nối hai tĩnh mạch chủ: các đường cắt những mạch máu lớn là:

+ Cắt rời tĩnh mạch chủ trên ở cao, sát tới chỗ đổ vào của tĩnh mạch không tên (không thắt để có thể nối tĩnh mạch này vào tĩnh mạch chủ trên của người nhận)

+ Cắt rời tĩnh mạch chủ dưới ở sát tận chỗ nó chui qua cơ hoành, giữ lại tĩnh mạch chủ dưới càng dài càng tốt tính từ chỗ nó đổ vào nhĩ phải.

+ Cắt rời động mạch chủ và các tĩnh mạch phổi gần tương tự như trong mổ lấy tim để mổ ghép tim theo mô hình nối hai tâm nhĩ.

Có thể nhận thấy sự khác biệt cơ bản trong kỹ thuật mổ lấy tim người cho ở hai mô hình ghép tim nói trên là ở chỗ cắt các tĩnh mạch chủ: mổ lấy tim để ghép kiểu nối hai tĩnh mạch chủ yêu cầu phải để lại hai tĩnh mạch chủ trên và dưới càng dài càng tốt, còn mổ lấy tim để ghép kiểu nối hai tâm nhĩ thì không yêu cầu việc này.

Cũng do vậy trong mổ lấy đa tạng trên người cho chết não, việc mổ lấy tim để ghép theo mô hình nối hai tâm nhĩ sẽ tạo điều kiện tốt hơn cho kíp mổ lấy gan có thể lấy được gan với đoạn tĩnh mạch trên gan dài.

1.2.3.2. Rửa, bảo vệ cơ tim, bảo quản và vận chuyển tim ghép lấy từ người cho tim chết não

Sau khi đưa tim ra khỏi lồng ngực đặt tim vào chậu đựng đầy dung dịch thanh huyết mặn đẳng trương lạnh. Tiến hành kiểm tra sơ bộ đại thể tim xem có

tổn thương hay bất thường nào không. Tiếp đó dùng clamp kẹp động mạch chủ và cho truyền dung dịch cardioplegia lạnh qua kim động mạch chủ để rửa và bảo vệ cơ tim lần nữa trước khi cho chuyển đi ghép vào người nhận.

Để vận chuyển và bảo quản tim trong quá trình đưa đến nơi ghép vào người nhận tim thường được đưa vào một bình hay gói chứa dung dịch bảo quản lạnh rồi bọc hai lần túi và đặt vào một hộp nhựa cứng chuyên dụng có chứa dung dịch thanh huyết mặn lạnh để giữ và bảo quản tim. Vận chuyển ngay tim đến nơi có bệnh nhân đang chờ ghép. Thời gian bảo quản theo cách này có thể kéo dài được tới 4 giờ. Ngoài việc bảo quản lạnh đơn giản như trên, hiện nay còn có phương pháp bảo quản bằng máy truyền dịch liên tục cho tim trong quá trình bảo quản và vận chuyển nhưng ít được áp dụng.

1.2.4. Phẫu thuật ghép tim người cho vào người nhận

Tất cả các bệnh nhân nhận tim đều có đặc điểm chung là bị suy tim nặng giai đoạn cuối, có thể kèm theo rối loạn chức năng của một số cơ quan khác. Ngoài ra, ngay trong khi mổ đã phải sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch để chống thải ghép cấp. Do đó phẫu thuật ghép tim vào người nhận đòi hỏi phải được thực hiện dưới điều kiện gây mê hồi sức rất đặc biệt và phải phối hợp chặt chẽ với các phẫu thuật viên trong toàn bộ quá trình cuộc mổ.

Các nội dung chính của phẫu thuật ghép tim người cho vào người nhận là: cắt bỏ tim người nhận, cắt sửa tim người cho trước khi ghép, khâu nối ghép tim người cho vào người nhận. Như phần trên đã nói hiện nay trên thế giới phổ biến hai mô hình kỹ thuật ghép tim là ghép tim đúng chỗ kiểu nối hai tâm nhĩ và ghép tim đúng chỗ kiểu nối hai tĩnh mạch chủ. Mỗi mô hình này đều có những đặc điểm riêng trong từng nội dung phẫu thuật nói trên.

1.2.4.1. Kỹ thuật mổ ghép tim người cho vào người nhận theo mô hình ghép tim đúng chỗ kiểu nối hai tâm nhĩ

Một số nội dung kỹ thuật chính được thực hiện là:

- Kỹ thuật mổ cắt bỏ tim người nhận: cắt rời động mạch chủ sát gốc, cắt rời động mạch phổi sát gốc, cắt rời nhĩ phải để lại phần thành sau và phần quanh chỗ

đổ vào của các tĩnh mạch chủ cùng các tĩnh mạch chủ, cắt rời nhĩ trái để lại phần thành sau và phần quanh chỗ đổ vào của các tĩnh mạch phổi trái.

- Cắt sửa tim người cho: cắt mở thông giữa các lỗ vào của các tĩnh mạch phổi để chuẩn bị miệng nối nhĩ trái, cắt một đường bắt đầu từ sau ngoài chỗ đổ vào của tĩnh mạch chủ dưới đi dọc lên trên về phía nền của tiểu nhĩ phải để chuẩn bị miệng nối nhĩ phải.

- Khâu nối ghép tim người cho vào người nhận: thường thực hiện theo trình tự: nhĩ trái, nhĩ phải, động mạch phổi, động mạch chủ.

1.2.4.2. Kỹ thuật mổ ghép tim người cho vào người nhận theo mô hình ghép tim đúng chỗ kiểu nối hai tĩnh mạch chủ

Một số nội dung kỹ thuật chính được thực hiện là:

- Kỹ thuật mổ cắt bỏ tim người nhận: cắt rời động mạch chủ sát gốc, cắt rời động mạch phổi sát gốc, cắt rời tĩnh mạch chủ trên ở sát chỗ đổ vào nhĩ phải, cắt rời tĩnh mạch chủ dưới cũng ở sát chỗ nó đổ vào nhĩ phải, cắt rời nhĩ trái để lại phần thành sau quanh chỗ đổ vào của các tĩnh mạch phổi trái.

- Cắt sửa tim người cho: cắt bỏ từng cặp tĩnh mạch phổi phải và trái cùng phần đổ vào của chúng ở thành sau nhĩ trái để chuẩn bị miệng nối nhĩ trái, cắt sửa lại cho gọn mồm cắt các tĩnh mạch chủ trên và dưới để chuẩn bị miệng nối các tĩnh mạch chủ.

- Khâu nối ghép tim người cho vào người nhận: thường thực hiện theo trình tự: nhĩ trái, tĩnh mạch chủ dưới, tĩnh mạch chủ trên, động mạch phổi, động mạch chủ.

Các nghiên cứu so sánh hai mô hình kỹ thuật ghép tim nói trên của các tác giả như: Cabrol C và CS (1989) [37]; Igor E. Konstantinov. (1998) [72]; Lawrence H.Cohn (2008) [95]; Lewen MK và CS (1987) [96]; McCarthy PM (2007) [106]; Pennington DG (1989) [116]; Schnoor M và CS (2007) [128]... đều có các nhận xét là: mô hình ghép tim kiểu nối hai tâm nhĩ có ưu điểm là dễ tiến hành hơn về mặt kỹ thuật nhưng có thể có sự không đồng bộ về hoạt động của các buồng tim nhất là các buồng nhĩ (do vẫn còn lại một phần thành của các tâm nhĩ và nút xoang cũ của tim người nhận). Mô hình ghép tim kiểu nối hai tĩnh mạch chủ có ưu điểm là đồng bộ hơn về kích thước các buồng tim và chỉ

có một nút xoang của bản thân tim người cho nhưng khó hơn về kỹ thuật mổ. Tuy nhiên các nghiên cứu cũng cho thấy không có sự khác biệt gì lớn về hoạt động chức năng cũng như khả năng sống thêm của tim ghép giữa hai mô hình ghép tim khác nhau nói trên.

1.2.5. Theo dõi và điều trị người nhận tim sau ghép tim

1.2.5.1. Hồi sức, theo dõi, điều trị giai đoạn sớm sau ghép tim

Đây là giai đoạn kế tiếp các giai đoạn trước, có vai trò quyết định đến sự thành công của ca ghép. Hồi sức điều trị bệnh nhân ghép tim giai đoạn này nhằm các mục tiêu chính sau đây:

- Duy trì chức năng của tim ghép.
- Phục hồi (hoặc duy trì) chức năng các cơ quan hệ thống.
- Tạo ra môi trường miễn dịch mà tim ghép chấp nhận được.
- Phòng và điều trị biến chứng nhiễm khuẩn sớm.
- Khuyến khích tâm lý và kiến thức bảo đảm sự phục hồi và kết hợp của bệnh nhân cho cuộc sống sau ghép.

Nội dung của công tác hồi sức, điều trị và theo dõi ở giai đoạn này cần chú ý vào các khâu như sau:

- Điều trị hồi sức toàn thân: nâng nhiệt độ cơ thể bệnh nhân lên giới hạn bình thường vì sau chạy máy tuần hoàn ngoài cơ thể có hạ nhiệt độ thân nhiệt của bệnh nhân thường hạ xuống 32⁰C-35⁰C.
- Đảm bảo thông khí thỏa đáng, hồi sức chức năng hô hấp.
- Hồi sức tuần hoàn: kiểm soát tình trạng huyết động, tình trạng co bóp cơ tim, xử trí các rối loạn nhịp tim ...
- Theo dõi và điều chỉnh các rối loạn đông chảy máu: điều chỉnh các yếu tố đông máu, xử trí các biến chứng liên quan đến chảy máu, tan máu sau mổ.
- Theo dõi và xử trí các rối loạn chuyển hóa: điều chỉnh các rối loạn Kali máu, đường máu, toan chuyển hóa ...
- Dự phòng thải ghép cấp: điều trị ức chế miễn dịch sớm và theo đúng phác đồ.
- Dự phòng và điều trị nhiễm khuẩn.
- Hồi sức chức năng thận.

- Theo dõi và chăm sóc về dinh dưỡng.

Trong những trường hợp thuận lợi, hoạt động của tim ghép cũng như các chỉ tiêu huyết động sẽ ổn định hoàn toàn sau 1 tuần và bệnh nhân bắt đầu tự hoạt động được. Sau 2-3 tuần là bệnh nhân có thể ra viện.

Khoảng 90% bệnh nhân nhận tim có thể hồi phục hoàn toàn và có cuộc sống bình thường, nhưng chỉ có khoảng 40-50% là có thể trở lại làm việc bình thường. Về mặt tâm lý và thái độ sống, đa số người nhận tim đều có sự thay đổi lớn, nhưng hầu hết không ai nuối tiếc về việc đã chấp nhận ghép tim.

1.2.5.2. Theo dõi, điều trị chống thải ghép sau ghép tim

Một trong những vấn đề lớn ảnh hưởng đến kết quả mổ ghép tim là vấn đề theo dõi và điều trị chống thải ghép. Các nghiên cứu của hầu hết các tác giả trên thế giới như: Allison AC, Eugui EM (1993) [19]; Balduini A và CS (2001) [22]; Beniaminovitz A, Itescu S và CS (2000)[26]; John R và CS (2003) [81], Kobashigawa JA. (1998) [88]; Lietz K và CS (2002) [97]; McIntyre JA và CS (1996) [107], Meiser BM và CS (1999) [108]; Mentzer RM và CS (198) [110], Pham SM và CS (1999) [120], Reichart B và CS (1998) [123], Rose ML và CS (2002) [126], Steed DL và CS (1985) [133], Yacoub MA và CS (1985) [150]; Weigel G và CS (2002) [148]; Valentine H. (2000) [146]; Taylor DO và CS (1996),(1999),(2001),(2007) [138], [139] [140].[141] ... đều khẳng định: nếu không có sự phát triển của liệu pháp điều trị chống thải ghép với các thuốc ức chế miễn dịch mạnh và phối hợp với nhau thì không thể có những tiến bộ trong kết quả ghép tạng nói chung cũng như ghép tim nói riêng như ngày nay.

Theo dõi và điều trị chống thải ghép trong ghép tim được thực hiện bắt đầu ngay từ trong cuộc mổ và liên tục cho đến hết cuộc đời của bệnh nhân sau này. Thải ghép có thể xảy ra tối cấp tính (xảy ra rất nhanh trong vòng vài phút đến vài giờ ngay sau ghép tim, khởi nguồn từ phản ứng của các kháng thể đã có từ trước của người nhận tấn công trực tiếp vào tim ghép), cấp tính (gây ra do cơ chế miễn dịch tế bào nên thường xảy ra trong thời gian từ tháng thứ hai đến một năm sau mổ) hoặc mãn tính (biểu hiện dưới dạng bệnh mạch vành sau ghép

tim, xảy ra với tỉ lệ khoảng 5 - 10% mỗi năm sau ghép. Hầu hết những nghiên cứu của các tác giả ở các trung tâm mổ ghép tim khác nhau trên thế giới như: Barr ML và CS (2000) [23]; Barr ML, Meiser BM, Roberts RF, et al (1998) [24]; Brann WM và CS (1998) [35]; Chan MCY và CS (2002) [41]; Costanzo MR. (2001) [46]; DeNofrio D và CS (2002) [53]; Eisen HJ, Hobbs RE, Davis SF, et al. (1999) [56]; Ensley RD và CS (1993) [58]; Itescu S, Burke E, Lietz K, et al. (2002) [73] ... đều nhấn mạnh rằng đây là nguyên gây tử vong hàng đầu trong số bệnh nhân ở giai đoạn hơn 1 năm sau ghép tim.

1.3. Tình hình nghiên cứu ghép tim ở Việt Nam

Có thể nói ở Việt Nam việc nghiên cứu ghép tim thực nghiệm nói riêng và ghép tim nói chung hầu như chưa phát triển. Từ tháng 8/2005 các nhà nghiên cứu tại Học viện Quân y đã bắt đầu triển khai đề tài “Nghiên cứu một số vấn đề ghép tim thực nghiệm” nhằm đặt những nền móng đầu tiên cho việc nghiên cứu ghép tim thực nghiệm ở Việt nam [4] [9] [10] [13]. Những kết quả bước đầu đã được trình bày trong các hội nghị khoa học chuyên ngành toàn quốc và khu vực, bước đầu đã thu được sự quan tâm của các nhà nghiên cứu trong nước nhưng cho đến nay vẫn chưa có nghiên cứu về ghép tim thực nghiệm nào khác được công bố.

Cũng chính vì vậy việc nghiên cứu xây dựng đồng bộ các quy trình kỹ thuật mổ ghép tim thực nghiệm trên lợn vẫn hầu như chưa được nghiên cứu ở nước ta hiện nay. Đây đang là một nhu cầu hết sức bức thiết vì cùng với sự phát triển mạnh mẽ của khoa học kỹ thuật cũng như mức sống của đất nước, nhu cầu ghép tim đang ngày càng trở nên thực tế và bức xúc, việc nghiên cứu hoàn thiện các kỹ năng phẫu thuật nói riêng cũng như các vấn đề khác xung quanh phẫu thuật ghép tim nói chung phải được thực hiện ngay để tạo cơ sở cho việc triển khai ghép tim trên lâm sàng ở Việt Nam.

Cũng để tạo những cơ sở ban đầu cho việc triển khai ghép tim trên người tại Việt Nam, ngoài việc cần có các nghiên cứu điều tra cơ bản và cụ thể về nhu cầu ghép tim cũng như khả năng cung ứng tim ghép ở nước ta thì một vấn đề hết sức bức thiết đang đặt ra là phải nghiên cứu và tham khảo các tài liệu của

các trung tâm mổ ghép tim trên thế giới, kết hợp với nghiên cứu tình hình cụ thể ở nước ta hiện nay để đề xuất và xây dựng các quy trình kỹ thuật cần thiết liên quan đến phẫu thuật ghép tim trên người. Phải nhanh chóng nghiên cứu đề xuất được các quy trình kỹ thuật phục vụ ghép tim trên người phù hợp với điều kiện của nước ta hiện nay thì mới có thể thực hiện được việc chuẩn bị cụ thể về cơ sở vật chất, nhân lực, tổ chức ... cho phẫu thuật ghép tim trên người trở thành hiện thực ở Việt Nam.

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Nghiên cứu xây dựng quy trình ghép tim thực nghiệm trên lợn:

Sử dụng lợn 3 – 4 tháng tuổi, giống lợn thịt lai kinh tế (trọng lượng khoảng 70 – 110 kg). Mỗi cuộc mổ dùng 3 con lợn: 1 lợn cho máu, 1 lợn cho tim và 1 lợn nhận tim. Tổng cộng thực hiện 35 cuộc mổ.

Trong mỗi cuộc mổ, tất cả 3 lợn đều là lợn cùng đàn (cùng một mẹ), có trọng lượng tương đương nhau, không phân biệt giới tính.

Các cuộc mổ được tiến hành tại Bộ môn Phẫu thuật Thực hành – Học viện Quân y trong thời gian từ tháng 05/2008 đến tháng 11/2009.

2.1.2. Nghiên cứu đề xuất các quy trình kỹ thuật liên quan đến ghép tim trên người

Để nghiên cứu đề xuất được các quy trình kỹ thuật lý thuyết liên quan đến phẫu thuật ghép tim trên người phải tham khảo và sử dụng các tài liệu nghiên cứu, quy trình kỹ thuật, tài liệu tổng kết và hướng dẫn liên quan đến bệnh lý tim mạch và phẫu thuật ghép tim trên người ở Việt Nam và của các trung tâm mổ tim lớn trên thế giới (Hoa Kỳ, Cộng hòa liên bang Đức, Trung quốc, Đài Loan, Cộng hòa Pháp ...).

2.1.3. Nghiên cứu đánh giá nhu cầu ghép tim và khả năng cung ứng tim ghép tại một số bệnh viện ở Việt Nam:

Đánh giá nhu cầu ghép tim: điều tra 1450 bệnh nhân được chẩn đoán suy tim mạn tính tại các bệnh viện: Viện Tim mạch Việt Nam, Bệnh viện Chợ Rẫy, Viện Tim thành phố Hồ Chí Minh, Bệnh viện 103, Bệnh viện Trung ương Huế.

Đánh giá khả năng cung ứng tim ghép: điều tra trên 304 bệnh nhân được chẩn đoán chết não do chấn thương sọ não tại các Bệnh viện 103, Bệnh viện Bạch Mai – Hà Nội và Bệnh viện Chợ Rẫy- TP Hồ Chí Minh.

Thời gian nghiên cứu: từ tháng 7-2008 đến tháng 10-2009.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

2.2.1. Nghiên cứu xây dựng các quy trình ghép tim thực nghiệm trên lợn:

Nghiên cứu thực nghiệm, mô tả có phân tích, tiến cứu.

2.2.1.1. Xây dựng quy trình chuẩn bị, phục vụ phẫu thuật ghép tim thực nghiệm:

Nội dung chính của quy trình cần xây dựng là:

- Nhập, nuôi giữ và chăm sóc lợn cho tim, lợn nhận tim trước mổ.
- Chuẩn bị trước mổ: lấy máu, chuẩn bị phòng mổ, trang thiết bị, chuẩn bị lợn cho và lợn nhận tim.
- Phục vụ và tham gia cuộc mổ: phục vụ các kíp mổ, cung cấp một số vật liệu tiêu hao cần thiết cho mổ.
- Phục vụ và tham gia thu dọn sau cuộc mổ.
- Phục vụ và tham gia chăm sóc lợn nhận tim sau mổ.
- Thu dọn, giải quyết lợn cho tim và nhận tim sau khi đã thực nghiệm xong.



Hình 2.1. Chuẩn bị lợn mổ ghép tim thực nghiệm: lợn được cố định trên bàn mổ, cạo lông, cọ rửa sạch trước khi đưa vào buồng mổ

2.2.1.2. Xây dựng cơ sở thuốc, nguyên vật liệu và sản xuất dung dịch bảo quản tim trong ghép tim lợn thực nghiệm

Các nội dung chính cần xây dựng:

- Danh mục và cơ sở thuốc, hoá chất, vật tư y tế tiêu hao trong mổ và theo dõi, điều trị sau mổ.
- Biện pháp tổ chức đảm bảo, cấp phát, quản lý, tính chi phí và quyết toán chi phí các thuốc, nguyên vật liệu tiêu hao.
- Quy trình sản xuất, pha chế, kiểm định, đánh giá và sử dụng dung dịch bảo quản tim lợn thực nghiệm (dung dịch Celsior).

2.2.1.3. Xây dựng các thông số về khám xét siêu âm tim, xét nghiệm huyết học, sinh hóa, giải phẫu bệnh trên lợn phục vụ ghép tim thực nghiệm:

Các nội dung chính cần xây dựng:

- Quy trình thăm khám siêu âm tim lợn thực nghiệm:
 - + Dùng máy siêu âm Aloka SSD 500, đầu dò tần số 3,5 MHz, đánh giá các thông số theo các mặt cắt cơ bản của tim.
 - + Đánh giá các hoạt động của tim trên siêu âm 2D.
 - + Đo các thông số trên siêu âm TM.
 - + Đánh giá chức năng thất trái.
- Quy trình xét nghiệm sinh hóa lợn nhận tim:
 - + Lấy máu xét nghiệm đánh giá các chỉ số sinh hóa ở các thời điểm: trước mổ 2 giờ, sau mổ 1 giờ, 6 giờ, 18 giờ, 30 giờ, 42 giờ và hơn nữa tùy thời gian sống thêm của lợn nhận tim.
 - + Tiến hành xét nghiệm trên máy xét nghiệm sinh hóa tự động.
 - + Các chỉ số sinh hóa chính được đánh giá là: Glucose, Ure, Creatinin, Protein, Albumin, Cholesterol, HDL-C, LDL-C, GOT, GPT, GGT, Bilirubin TP, TT, Amylase, CK, CK-MB, LDH, Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺
- Quy trình xét nghiệm huyết học lợn nhận tim:
 - + Lấy máu xét nghiệm đánh giá các chỉ số huyết học ở các thời điểm: trước mổ 2 giờ, sau mổ 6 giờ, 18 giờ, 30 giờ, 42 giờ và hơn nữa tùy thời gian sống thêm của lợn nhận tim.

+ Tiến hành xét nghiệm tế bào máu trên máy huyết học tự động CellDyn 3200, ABBOTT, USA.

+ Các chỉ số huyết học được đánh giá là: RBC (số lượng hồng cầu), HGB (lượng huyết sắc tố), MCV (thể tích trung bình hồng cầu), MCH (lượng HST trung bình hồng cầu), MCHC (lượng HST trung bình hồng cầu), RDW (đãi phân bố hồng cầu), HCT (hematocrit), WBC (số lượng bạch cầu), NEU (tỷ lệ Neutrophil), LYM (tỷ lệ Lymphocyte), MONO (tỷ lệ monocyte), EOS (tỷ lệ eosino), BASO (tỷ lệ basophil)

- Quy trình xét nghiệm đông – chảy máu:

+ Lấy máu xét nghiệm đánh giá các chỉ số đông – chảy máu ở các thời điểm: trước mổ 2 giờ, sau mổ 6 giờ và 24 giờ và hơn nữa tùy theo các yêu cầu cụ thể trong quá trình theo dõi lộn nhận tim sau mổ.

+ Tiến hành xét nghiệm đông máu trên máy xét nghiệm tự động ACL – 200, Italy

+ Các chỉ số huyết học được đánh giá là: PT (Prothrombin), APTT (thời gian hoạt hóa riêng phần thromboplastin), chỉ số INR, Fibrinogen.

- Quy trình xét nghiệm mô bệnh học tim ghép sau mổ:

+ Đánh giá tình trạng đại thể các môi khâu ghép

+ Hình ảnh vi thể cơ tim, phổi, gan và thận của lộn nhận tim sau khi tử vong.

2.2.1.4. Xây dựng quy trình gây mê, hồi sức lộn nhận tim trong ghép tim thực nghiệm

Các nội dung chính của quy trình xây dựng:

- Gây mê nội khí quản qua mở khí quản

- Khởi mê: Penthotal-Papulon-Fentanyl

- Duy trì mê: Penthotal-Papulon-Fentanyl kết hợp Foran (khi cho tim đập lại).

- Kết hợp với kíp mổ và kíp chạy máy tuần hoàn ngoài cơ thể để duy trì và điều chỉnh mê theo các giai đoạn:

+ Trước chạy tuần hoàn ngoài cơ thể

+ Bắt đầu chạy tuần hoàn ngoài cơ thể

+ Trong quá trình chạy tuần hoàn ngoài cơ thể

+ Bắt đầu ngừng và sau ngừng tuần hoàn ngoài cơ thể.

2.2.1.5. Xây dựng quy trình bảo đảm an toàn truyền máu trong ghép tim lợn thực nghiệm:

Các nội dung chính của quy trình xây dựng:

- Xác định nhóm máu lợn cho máu, lợn nhận tim và lợn cho tim (theo hệ nhóm máu ABO và Rh)
- Kỹ thuật lấy máu, sản xuất các chế phẩm máu (khối hồng cầu, huyết tương tươi đông lạnh) của lợn: lấy từ lợn cho máu.
- Quy trình cấp phát máu, theo dõi an toàn truyền máu trong mô ghép tim lợn thực nghiệm.

2.2.1.6. Xây dựng quy trình mổ lấy tim ghép trên lợn thực nghiệm:

Xây dựng quy trình lấy tim ghép trên lợn thực nghiệm để ghép theo mô hình ghép tim đồng loại đúng chỗ kiểu nối hai tâm nhĩ (biatrial anastomosis).

Các nội dung chính của quy trình xây dựng là:

- Chuẩn bị mổ:
 - + Đặt tư thế lợn mổ.
 - + Phương pháp gây mê.
- Các bước kỹ thuật mổ:
 - + Mở ngực, bộc lộ tim.
 - + Phẫu tích giải phóng và chuẩn bị các thành phần tim, đặt kim động mạch chủ.
 - + Cắt tách tâm nhĩ phải, tâm nhĩ trái, động mạch phổi, động mạch chủ.
 - + Đưa tim ra khỏi lồng ngực, kiểm tra đại thể, cắt sửa sơ bộ tim lợn cho
- Quy trình bảo quản tim lợn cho trong thời gian chờ ghép vào lợn nhận:
 - + Phương pháp bảo quản tim lợn cho trong thời gian chờ ghép
 - + Sử dụng dung dịch bảo quản tim lợn cho trong thời gian chờ ghép



Hình 2.2. Bàn mổ chuẩn bị mổ lấy tim lợn cho



Hình 2.3. Kiểm tra và cắt sửa tim lợn cho sau khi cắt ra

2.2.1.7. Xây dựng quy trình mổ cắt bỏ tim lợn nhận và ghép tim lợn cho vào lợn nhận thực nghiệm:

Xây dựng quy trình cắt bỏ tim lợn nhận và ghép tim lợn cho vào lợn nhận theo mô hình ghép tim đồng loại đúng chỗ kiểu nối hai tâm nhĩ (biatrial anastomosis). Các nội dung chính của quy trình xây dựng là:

- Chuẩn bị mổ:
 - + Đặt tư thế lợn mổ.
 - + Phương pháp gây mê.
- Các bước kỹ thuật mổ:
 - + Cắt bỏ tim lợn nhận và chuẩn bị diện cắt ở lợn nhận để nối ghép với tim lợn cho.
 - + Kiểm tra và cắt sửa chuẩn bị các miệng nối ở tim lợn cho.
 - + Khâu nối tim lợn cho vào lợn nhận (khâu nối nhĩ trái, nhĩ phải, động mạch phổi, động mạch chủ).
 - + Kiểm tra các mối khâu, cho tim ghép đập lại, cai máy tuần hoàn ngoài cơ thể.
 - + Đặt các dẫn lưu, đặt điện cực máy tạo nhịp, đóng vết mổ.

2.2.1.8. Xây dựng quy trình hồi sức và chăm sóc lợn nhận tim sau mổ ghép tim thực nghiệm:

Các nội dung chính của quy trình xây dựng:

- Thiết lập các phương tiện và hệ thống theo dõi sau mổ.
- Nội dung các bước theo dõi và hồi sức từng ngày sau mổ
- Quy trình theo dõi và chăm sóc lợn nhận tim sau mổ về:
 - + Tim mạch.
 - + Hô hấp.
 - + Chức năng thận và chuyển hóa.
 - + Tình trạng đông chảy máu.
 - + Theo dõi và xử trí các biến chứng sau mổ.
 - + Sử dụng thuốc ức chế miễn dịch.
 - + Nuôi dưỡng và vận động ở các giai đoạn sớm và lâu dài sau mổ.



Hình 2.4. Bàn mổ ghép tim vào lợn nhận (có máy tuần hoàn ngoài cơ thể)

2.2.2. Nghiên cứu đề xuất và xây dựng các quy trình kỹ thuật liên quan đến ghép tim trên người

Hiện nay chưa có một nghiên cứu nào trong nước về các quy trình kỹ thuật liên quan đến phẫu thuật ghép tim trên người. Đây là những vấn đề hoàn toàn mới đối với ngành y học của nước ta nhưng trên thế giới đã được thực hiện thành công tại nhiều nơi và đã nhiều năm nay. Từ thực tế đó phương pháp nghiên cứu của đề tài này được thực hiện như sau:

- Tham khảo tài liệu nghiên cứu của các trung tâm mổ ghép tim lớn, có nhiều kinh nghiệm trên thế giới (tại Hoa kỳ, Cộng hòa liên bang Đức, Trung quốc, Đài loan ...). Tham quan học tập và trao đổi nghiên cứu trực tiếp với các trung tâm này.

- Tham khảo các tài liệu nghiên cứu về chẩn đoán, điều trị và theo dõi các bệnh nhân tim tại các trung tâm tim mạch lớn của Việt nam (Viện Quân Y 103, Viện tim Hà Nội, Viện tim quốc gia Bạch mai ...), tình hình trang bị các phương tiện khám xét, theo dõi, điều trị các bệnh nhân tim, điều kiện trang bị

cơ sở vật chất, khả năng tài chính của bệnh nhân và xã hội, trình độ chuyên môn và khả năng phối hợp làm việc của đội ngũ cán bộ y tế chuyên ngành phẫu thuật tim...

- Phân tích kinh nghiệm của các trung tâm mổ ghép tim trên thế giới kết hợp với các điều kiện thực tế của nước ta hiện nay để đề xuất một hệ thống hoàn chỉnh các quy trình kỹ thuật quan trọng nhất liên quan đến phẫu thuật ghép tim trên người. Các quy trình này có nội dung khả thi và phù hợp với điều kiện của nước ta hiện nay để có thể triển khai thực hiện càng sớm càng tốt phẫu thuật ghép tim trên người tại Việt Nam.

Những nội dung nghiên cứu và các quy trình kỹ thuật quan trọng nhất liên quan đến việc triển khai mổ ghép tim trên người được thực hiện và đề xuất trong đề tài này là:

- Quy trình xác định và lựa chọn người nhận tim: chỉ định ghép tim, chống chỉ định ghép tim, các xét nghiệm cần làm với bệnh nhân chờ ghép tim; phương pháp điều trị trong thời gian chờ ghép

- Nghiên cứu xây dựng tiêu chuẩn người cho tim; các xét nghiệm cần thiết để đánh giá và theo dõi người cho tim.

- Quy trình hồi sức, chăm sóc người cho tim.

- Quy trình điều trị trong giai đoạn chờ lấy tạng.

- Quy trình xét nghiệm huyết học, sinh hóa phục vụ ghép tim ở người.

- Quy trình đảm bảo an toàn truyền máu trong ghép tim trên người.

- Quy trình kỹ thuật ngoại khoa lấy đa tạng.

- Quy trình rửa và bảo quản tim ghép trên người.

- Quy trình gây mê, hồi sức trong phẫu thuật ghép tim vào người nhận tim.

- Quy trình thiết lập và duy trì tuần hoàn ngoài trong ghép tim trên người.

- Quy trình kỹ thuật ngoại khoa nối ghép trong ghép tim trên người.

- Nghiên cứu sự hoà hợp miễn dịch. Quy trình theo dõi, điều trị chống thải ghép sau ghép tim trên người.

2.2.3. Nghiên cứu điều tra khảo sát nhu cầu ghép tim và khả năng cung ứng tim ghép tại một số bệnh viện ở Việt Nam:

Nghiên cứu mô tả, hồi cứu kết hợp tiền cứu và điều tra phỏng vấn cắt ngang. Đối tượng nghiên cứu được thu thập số liệu và quan điểm theo một mẫu hồ sơ bệnh án và phiếu điều tra thống nhất.

2.2.4. Phương pháp quản lý và xử lý số liệu

Sử dụng phần mềm xử lý thống kê SPSS version 11.0 và phần mềm quản lý và xử lý thống kê y học Epi Info 3.3.2 để quản lý và xử lý số liệu nghiên cứu.

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Nghiên cứu xây dựng các quy trình ghép tim lợn thực nghiệm

3.1.1. Công tác chuẩn bị, phục vụ phẫu thuật ghép tim lợn thực nghiệm

Phục vụ tổng số 35 cuộc mổ, mỗi cuộc mổ sử dụng 3 con lợn (1 con cho máu, 1 cho tim, 1 nhận tim), tổng cộng 105 con lợn. Con có trọng lượng thấp nhất là 85kg, con có trọng lượng cao nhất là 105 kg. Hoàn thành toàn bộ nội dung quy trình chuẩn bị, phục vụ phẫu thuật ghép tim lợn thực nghiệm của đề tài bao gồm: nhập nuôi và chăm sóc lợn trước mổ; chuẩn bị mổ (lấy máu, chuẩn bị phòng mổ, trang thiết bị, chuẩn bị lợn cho và lợn nhận tim); phục vụ và tham gia cuộc mổ; phục vụ và tham gia thu dọn sau cuộc mổ; phục vụ và tham gia chăm sóc lợn nhận tim sau mổ; giải quyết lợn cho tim và nhận tim sau khi đã thực nghiệm xong. Quy trình hoàn thiện chi tiết được ghi trong Phụ lục.

3.1.2. Chuẩn bị thuốc, nguyên vật liệu và dung dịch bảo quản tim sử dụng trong ghép tim lợn thực nghiệm

Bảng 3.1.1. Các nhóm thuốc được dùng trong ghép tim lợn thực nghiệm

TT	Nhóm thuốc	Dự kiến	Bổ sung	Sử dụng	Không sử dụng	Thuốc không sử dụng
1	Nhóm thuốc gây mê	14	2	14	2	Novocain 3%
2	Thuốc tim mạch	18		17	1	Neoeprin
3	Nhóm hô hấp	3		2	1	Combiven
4	Thuốc chỉnh đông máu	7		5	2	Lovenox, Sintrom
5	Kháng sinh, chống phù nề	6		5	1	Cefriaxon
6	Giảm đau	1	2	2	1	Perfalgan
7	Dịch điện giải, nuôi dưỡng	13	3	15	1	Vitamin 3B
8	Corticoid- chống thải ghép	6		4	2	Cellcept; Neoral
9	Thuốc giảm tiết đường tiêu hoá, giải độc gan	3	2	5	0	
10	Sát khuẩn	8	1	7	2	Cidezym, cồn 90 ⁰
11	Dung dịch liệt tim	2		2		
	Tổng	81	10	79	12	

Như vậy số nhóm thuốc sử dụng trong đề tài là 11 nhóm, với dự kiến ban đầu danh mục có 81 loại, bổ xung 10 loại trong quá trình nghiên cứu. Có 79 thuốc được sử dụng, 12 thuốc không sử dụng đến.

Bảng 3.1.2. Các nhóm thuốc sử dụng số lượng lớn

STT	Nhóm thuốc dùng gây mê	Nhóm thuốc tim mạch	Nhóm dịch truyền, nuôi dưỡng
1	Aminazin 0,025	Adrenalin 1mg	Calciclorid 0,5
2	Arduan 4mg	ATP 20mg	Kaliclorid 10%
3	Ketamin(Calysol) 0,5	Sedacoron 150mg	Natri hydrocarbonat 8,4%
4	Propofol 200mg	Digoxin 1/4mg	Maggie sulfat 15%
5	Dolacgan 0,1	Diaphylin 0,48	Natri clorid 10%
6	Fentanyl 0,5mg	Dopamin 200mg	Glucose 5%
7	Foran	Dobutamin 250mg	Glucose 10%
8	Insulin 400UI	FDP	Glucose 20%
9	Lidocain 2%	Isuprel 0,2mg/1ml	Natri clorid 0.9%
10	Midazolam 10mg	Furosemid 20mg	Ringerlactat
11	Na pentotal 1g	Loxen 10mg	Manitol 20%
12	Norcuron	Lidocain 200mg	Haesteril 6%
13	Khí Oxy	Nitroglycerin 10mg	DD đậm truyền các loại
14	Pipolphen 0,05	Nikethamid 0,25	Nhũ dịch Lipid
15	Morphin 0,01	Noradrenalin 1mg	Albumin 20%
16		Ouabain 1/4mg	
17		Vastaren MR35mg	

Bảng 3.1.3. Lượng dùng của một số thuốc đặc thù trong mổ tim

Loại thuốc	Lượng thuốc dùng		
	Cao nhất	Thấp nhất	Trung bình
Cardioplegia 20ml/ống	10	4	5,18
Heparin 25000 IU/lọ	7	4	5,48
Protamin sulfat 10mg/lọ	8	0	2,58
Solu-medrol (mg)	3625	0	1053
Sandimmun 50 mg/ống	8	0	1,52

Tất cả lợn nhận đều được dùng 500mg Solumedrol trước phẫu thuật. Có 8 ca có triệu chứng thải cấp, phải dùng thuốc chống thải ghép.

Bảng 3.1.4. Lượng dung dịch Celsior bảo quản tim được sử dụng

Loại dung dịch Celsior	Dạng bào chế	Số lượng dùng
Celsior – A	Chai 500 ml	20
Celsior – B	Lọ 10 ml	20

Quy trình pha chế dung dịch Celsior chi tiết được ghi trong Phụ lục 2.

3.1.3. Đánh giá các thông số về siêu âm tim, xét nghiệm huyết học, sinh hóa, giải phẫu bệnh trên lợn phục vụ ghép tim thực nghiệm

3.1.3.1. Các khám xét đánh giá siêu âm tim lợn trước và sau ghép

Bảng 3.1.5. Đường kính trung bình buồng thất trước và sau ghép

Thông số	Trước ghép (n=7)	Sau ghép (n=7)	p
LA- nhĩ trái (mm)	26.1± 3.1	25.3± 2.1	> 0,05
Ao - động mạch chủ (mm)	26.5 ± 4.3	27± 3.5	> 0,05
Dd- đường kính tâm trương thất trái (mm)	44.9 ± 4.2	46.6 ± 6.9	> 0,05
Ds-đường kính tâm thu thất trái (mm)	30.6 ± 4.3	32.1 ± 6.1	> 0,05
RV- đường kính tâm trương thất phải (mm)	22.0 ± 1.6	20.8 ± 2.5	> 0,05

Nhận xét: tiến hành siêu âm tim đánh giá đường kính buồng tim trước và sau ghép ở 7 cặp lợn ghép tim thấy có thay đổi không đáng kể, sự khác biệt về đường kính các buồng tim trước và sau mổ không có ý nghĩa thống kê (với $p > 0,05$)

Bảng 3.1.6. Bề dày thành thất trước và sau ghép

Thông số	Trước ghép (n=7)	Sau ghép (n=7)	p
IVSd- dày vách liên thất cuối tâm trương thất trái (mm)	10.9 ± 2.7	10.1 ± 1.3	$> 0,05$
IVSs- dày vách liên thất cuối tâm thu thất trái (mm)	14.4 ± 3.8	13.4 ± 1.6	$> 0,05$
LWd- dày thành sau thất trái cuối tâm trương (mm)	9.0 ± 1.6	10.6 ± 1.7	$> 0,05$
LWs- dày thành sau thất trái cuối tâm thu (mm)	13.9 ± 1.6	14.4 ± 0.9	$> 0,05$

Bề dày thành tim trước và sau ghép hầu như không có thay đổi

Bảng 3.1.7 Đánh giá thay đổi chức năng tim trước và sau ghép

Thông số	Trước ghép (n=7)	Sau ghép (n=7)	p
FS (D%)- Tỷ lệ % cơ cơ thất trái	31.9 ± 5.8	31.2 ± 6.3	$> 0,05$
EF- Phân số tổng máu thất trái %	59.6 ± 8.3	58.9 ± 8.6	$> 0,05$

Chức năng thất trái sau ghép có giảm nhưng không đáng kể so với trước ghép

3.1.3.2. *Kết quả xét nghiệm huyết học và sinh hóa của lợn nhận tim trước, trong và sau mổ ghép tim*

Bảng 3.1.8. Xét nghiệm tế bào máu tại các thời điểm trước mổ, sau mổ 6 giờ và sau mổ 24 giờ

Các chỉ số tế bào máu	Trước mổ (n= 105)	Sau mổ 6 giờ (n= 13)	Sau mổ 24 giờ (n = 12)
WBC (G/L)	13,71 ± 4,70	17,75 ± 2,77	19,23 ± 8,72
NEU (%)	37,12 ± 21,50	72,53 ± 23,26	77,94 ± 8,38
LYM (%)	51,22 ± 21,46	15,89 ± 12,72	12,82 ± 6,56
MONO (%)	4,73 ± 9,54	3,96 ± 4,19	6,94 ± 4,78
EOS (%)	4,57 ± 3,65	0,56 ± 4,80	0,6 ± 0,49
BASO (%)	2,42 ± 9,87	7,01 ± 21,47	1,78 ± 1,57
RBC (T/L)	7,01 ± 1,25	5,32 ± 1,11	5,7 ± 1,21
HGB (g/L)	124,43 ± 18,60	92,77 ± 20,22	99,89 ± 18,80
HCT (L/L)	0,37 ± 0,08	0,33 ± 0,12	0,29 ± 0,62
MCV (fL)	54,42 ± 6,82	55,07 ± 3,91	51,45 ± 15,16
MCH (pg)	18,11 ± 1,92	17,46 ± 1,14	17,79 ± 0,76
MCHC (g/L)	331,01 ± 35,45	317,69 ± 15,33	317,27 ± 46,1
RDW (%)	16,05 ± 3,25	17,15 ± 2,77	16,56 ± 2,92
PLT (G/L)	435,18 ± 132,07	122,08 ± 36,37	115,37 ± 43,27
MPV (fL)	9,75 ± 8,16	9,92 ± 2,25	9,3 ± 2,09

Trên 13 con lợn nhận tim sau ghép 6 giờ bạch cầu có xu hướng tăng lên ($P < 0.05$), hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu lượng huyết sắc tố đều giảm đi ($p < 0.01$). Tỷ lệ giữa Neutrophil tăng lên và tỷ lệ Lymphocyte giảm đi.

Sau mổ 24 giờ số lượng bạch cầu vẫn tiếp tục tăng lên (với $p < 0,01$) hồng cầu, tiểu cầu, lượng huyết sắc tố giảm đi (với $p < 0,01$). Tỷ lệ Neutrophil tăng và tỷ lệ Lymphocyte giảm (với $p < 0,01$)

Bảng 3.1.9. Xét nghiệm tế bào máu tại các thời điểm trước mổ, sau mổ 48 giờ và sau mổ 72 giờ

Các chỉ số tế bào máu	Trước mổ (n= 105)	Sau mổ 48 giờ (n = 10)	Sau mổ 72 giờ (n= 7)
WBC (G/L)	13,71 ± 4,70	25,02 ± 14,60	10,96 ± 2,07
NEU (%)	37,12 ± 21,50	66,45 ± 30,36	66,04 ± 11,87
LYM (%)	51,22 ± 21,46	12,98 ± 7,72	22,93 ± 10,47
MONO (%)	4,73 ± 9,54	5,26 ± 5,54	8,71 ± 6,23
EOS (%)	4,57 ± 3,65	1,07 ± 1,19	0,98 ± 1,30
BASO (%)	2,42 ± 9,87	1,89 ± 2,43	1,34 ± 1,76
RBC (T/L)	7,01 ± 1,25	5,99 ± 2,26	5,51 ± 0,97
HGB (g/L)	124,43 ± 18,60	96,16 ± 19,87	103,3 ± 31,19
HCT (L/L)	0,37 ± 0,08	0,58 ± 0,89	0,29 ± 0,59
MCV (fL)	54,42 ± 6,82	56,56 ± 4,91	54,16 ± 3,79
MCH (pg)	18,11 ± 1,92	17,49 ± 1,26	17,36 ± 1,25
MCHC (g/L)	331,01 ± 35,45	311,00 ± 24,75	320,00 ± 15,20
RDW (%)	16,05 ± 3,25	18,22 ± 3,52	16,96 ± 3,00
PLT (G/L)	435,18 ± 132,07	96,42 ± 55,56	97,49 ± 65,39
MPV (fL)	9,75 ± 8,16	15,89 ± 17,76	10,73 ± 3,49

Sau mổ 48 giờ số lượng bạch cầu tăng với ($p<0,01$) có nhiều dao động, hồng cầu lượng huyết sắc tố giảm, tiểu cầu giảm mạnh (với $p<0,01$).

Sau mổ 72 giờ số lượng bạch cầu không tăng mà trở về giá trị bình thường, Neutrophil và Lymphocyte có nhiều thay đổi, hồng cầu và lượng huyết sắc tố giảm nhẹ, nhưng tiểu cầu giảm mạnh (với $p<0,01$).

Bảng 3.1.10. Sự biến đổi trị số trung bình của các chỉ số đông máu của lợn nhận tim sau ghép

	Trước mổ T0 (n=105)	SM 6 giờ T1 (n=13)	SM 24 giờ T2 (n=12)	P
PT (giây)	10,37±1,76	12,71±1,75	13,40±1,84	$P_{T0-T1}<0,01$ $P_{T0-T2}<0,01$
PT (%)	134,67±54,32	86,66±28,29	67,11±22,97	$P_{T0-T1}<0,01$ $P_{T0-T2}<0,01$
APTT (giây)	24,71±10,73	40,89±25,96	47,16±17,31	$P_{T0-T1}<0,01$ $P_{T0-T2}<0,01$
Fibrinogen (g/l)	6,02±1,95	3,44±1,25	3,88±1,68	$P_{T0-T1}<0,01$ $P_{T0-T2}<0,01$
INR	0,83±0,21	1,22±0,36	1,33±0,25	$P_{T0-T1}<0,01$ $P_{T0-T2}<0,01$

Sau ghép tim 6 giờ trên 13 con lợn nhận tim nhận thấy PT, APTT, INR kéo dài (với $P < 0.01$), Fibrinogen giảm (với $P < 0.01$).

Sau ghép tim 24 giờ trên 12 con lợn nhận tim nhận thấy PT, APTT, INR vẫn kéo dài với ($P < 0.01$) và Fibrinogen vẫn giảm

Bảng 3.1.11. Kết quả xét nghiệm sinh hóa tại các thời điểm trước mổ, sau mổ 1 giờ, sau mổ 6 giờ, sau mổ 24 giờ

Các chỉ số SH máu	Trước mổ (n= 105)	SM 1 giờ (n= 20)	SM 6 giờ (n= 13)	SM 24 giờ (n= 12)
Glucose (mmol/L)	6.85±3.20	13.05±5.94	11.44±6.54	12.39±6.14
Ure (mmol/L)	3.79±1.68	4.7±0.90	5.86±1.54	7.68±2.7
Creatinine (μmol/L)	128.5±28.1	146.3±36.6	171.4±47.5	232.7±123.8
Proteine (g/L)	69±12.32	38.80±6.00	35.11±3.95	37.91±5.58
Albumine (g/L)	39.41±6.55	22.4±4.19	21.33±4.87	22.64±4.34
Cholesterol (mmol/L)	2.91±0.73	1.67±0.37	1.24±0.41	1.29±0.42
HDL- C (mmol/L)	1.18±0.37	0.57±0.18	0.4±0.14	0.31±0.14
LDL- C (mmol/L)	1.62±0.51	0.93±0.30	0.75±0.30	0.89±0.33
Triglyceride (mmol/L)	0.73±0.33	0.95 ± 0.42	0.42±0.23	0.7±0.68
BillirubinTP (U/I)	6.20±3.08	8.15±5.74	6.22±2.91	6±3
BillirubinTT (U/I)	2.93±1.70	5.39±6.99	2.86±1.22	2.5±1.35
GOT (U/I)	56.75±48.0	435.7±228	689±652.51	860±777
GPT (U/I)	56.15±13.5	51.25±14.1	56.44±26.3	68.18±33.7
GGT (U/I)	99.95±83.0	42.58±19.9	32.56±10.4	31.73±11.6
Amylase (U/I)	1677±809	1051±597	920±263	1966±2039
CK (U/I)	3072±2810	13674±8413	17373±1131	24811±20401
CK-MB (U/I)	3044±3543	11219±8468	15383±1379	22545±18726
LDH (U/I)	1684±998	3461±1677	3632±1379	5005±3041
Na ⁺ (mmol/L)	139.67±4,0	140.7±3.2	138.5±4.5	137.8±6.46
K ⁺ (mmol/L)	3.83±0.57	4.12±0.95	4.28±0.56	4.63±1.22
Ca ⁺ (mmol/L)	1.29±0.20	1.31±0.20	1.17±0.39	1.15±0.29

Bảng 3.1.12. Kết quả xét nghiệm sinh hóa tại các thời điểm trước mổ, sau mổ 48 giờ, sau mổ 72 giờ

Các chỉ số SH máu	Trước mổ (n= 105)	SM 48 giờ (n= 10)	SM 72 giờ (n= 7)
Glucose (mmol/L)	6.85±3.20	14.2±10.1	12.53±14.5
Ure (mmol/L)	3.79±1.68	8.46±3.49	9.19±6.59
Creatinine (μmol/L)	128.5±28.1	246.8±151	295.2±255
Proteine (g/L)	69±12.32	40.5±7.96	39±12.35
Albumine (g/L)	39.41±6.55	23.3±3.8	23.17±7.14
Cholesterol (mmol/L)	2.91±0.73	1.36±0.7	1.25±0.67
HDL- C (mmol/L)	1.18±0.37	0.36±0.16	0.32±0.21
LDL- C (mmol/L)	1.62±0.51	0.96±0.46	0.86±0.5
Triglyceride (mmol/L)	0.73±0.33	0.61±0.26	0.37±0.19
BillirubinTP (U/I)	6.20±3.08	5.9±2.47	4.33±1.63
BillirubinTT (U/I)	2.93±1.70	2.63±1.3	2.0±1.55
GOT (U/I)	56.75±48.0	662.8±457	721.8±305
GPT (U/I)	56.15±13.5	66.3±29.17	75.5±31.7
GGT (U/I)	99.95±83.0	32.3±9.44	36.2±19.7
Amylase (U/I)	1677±809	2475±2009	2867±2015
CK (U/I)	3072±2810	25208±21774	23980±19381
CK-MB (U/I)	3044±3543	22620±20075	21965±19453
LDH (U/I)	1684±998	5344±3139	4958±2106
Na ⁺ (mmol/L)	139.67±4,0	136.1±6.64	131.8±12.2
K ⁺ (mmol/L)	3.83±0.57	4.32±1.26	3.98±1.45
Ca ⁺ (mmol/L)	1.29±0.20	1.24±0.2	1.13±0.25

3.1.3.3. Xét nghiệm giải phẫu bệnh lý tim lợn sau ghép thực nghiệm

Bảng 3.1.13. Đánh giá đại thể tim và các vị trí nối ghép ở 34 con lợn nhận tim

Vị trí khâu nối	Kín	Không kín	Đều	Không đều	Máu cục	Không máu cục
ĐM chủ- ĐM chủ	31	4	29	6	6	29
ĐM phổi- ĐM phổi	32	3	27	8	9	26
Nhĩ trái- Nhĩ trái	33	2	26	9	5	30
Nhĩ phải- Nhĩ phải	33	2	23	12	4	31

Bảng 3.1.14. Tổn thương giải phẫu bệnh vi thể tim lợn sau ghép

Tổn thương vi thể Tim	Tần suất gặp	Tỷ lệ %
Viêm khe cơ tim	6	17.1 %
Xuất huyết phù nề khe cơ tim	9	25.7 %
Hoại tử cơ tim	2	5.7 %
Xuất huyết màng ngoài tim	9	25.7 %
Viêm màng ngoài tim	4	11.4 %
Viêm mũ màng ngoài tim	5	14.5%
Tổng cộng	35	100 %

Bảng 3.1.15. Tổn thương vi thể giải phẫu bệnh của phổi sau ghép tim

Tổn thương vi thể Phổi	Tần suất gặp	Tỷ lệ %
Viêm phế quản	1	2.9 %
Viêm tắc phế quản	1	2.9 %
Xuất huyết phế quản phế nang	1	2.9 %
Viêm phổi xuất huyết	7	20.0 %
Viêm mũ màng phổi	1	2.9 %
Xẹp phổi	18	51.4 %
Không thấy tổn thương	6	16.6 %
Tổng cộng	35	100 %

Bảng 3.1.16. Tồn thương giải phẫu bệnh vi thể các cơ quan khác

Tồn thương vi thể các cơ quan khác	Tần suất gặp	Tỷ lệ
Xung huyết thoái hóa các phủ tạng	14	40.0 %
Thoái hóa hoại tử gan- thận	16	45.7 %
Xuất huyết gan thận	4	11.4 %
Nhồi máu thận	1	2.9 %
Tổng cộng	35	100 %

3.1.4. Gây mê, hồi sức lợn nhận tim trong ghép tim thực nghiệm

Bảng 3.1.17. Sự biến đổi các chỉ số trong giai đoạn gây mê lợn nhận tim ghép

Các chỉ số theo đôi	Các giai đoạn gây mê		
	Bắt đầu mổ	Rạch da	Trước THNCT
Tần số tim (lần/phút)	113,7±34,2 (64 – 224)	102,8±19,8 (70 – 145)	95,0±16,2 (70 – 126)
Áp lực tĩnh mạch trung tâm (mmHg)	2,1±2,4 (-3 – 9)		3,2±2,5 (-2 – 9)
Huyết áp tối đa (mmHg)	111,6±32,3 (54 – 175)	122,1±23,9 (68 – 172)	82,4±19,5 (47 – 120)
Huyết áp trung bình (mmHg)	92,5±31,4 (36 – 163)	103,7±23,4 (54 – 149)	72,6±20,9 (39 – 115)
Huyết áp tối thiểu (mmHg)	81,0±32,6 (24 – 146)	94,1±18,4 (55 – 133)	63,6±22,1 (28 – 110)

Thời gian gây mê phẫu thuật lợn nhận tim: là khoảng thời gian tính từ khi khởi mê đến khi đóng xong vết mổ, bao gồm cả những ca thành công và những ca không cai được máy THNCT. Trung bình cuộc mổ là 322±60 phút, cuộc mổ lâu nhất 390 phút, nhanh nhất là 250 phút.

Quy trình gây mê, hồi sức trong mổ cho lợn nhận tim được trình bày chi tiết trong Phụ lục 3.

3.1.5. Bảo đảm an toàn truyền máu trong ghép tim lợn thực nghiệm

Bảng 3.1.18. Kết quả xét nghiệm xác định nhóm máu hệ thống ABO

Nhóm máu	Số lượng	Tỷ lệ %
Nhóm máu A	0	0
Nhóm máu B	0	0
Nhóm máu AB	0	0
Nhóm máu O	105	100%
Nhóm máu Rh (+)	0	0
Nhóm máu Rh (-)	105	100%

Trong tổng số 105 con lợn được sử dụng cho đề tài ghép tim thực nghiệm này, chúng tôi thấy 100% có nhóm máu O và Rh (-)

Bảng 3.1.19. Kết quả truyền các chế phẩm máu

Tên loại chế phẩm	Số lượng (đơn vị)	Tỷ lệ (%)
Máu toàn phần	71	13,73
Khối hồng cầu không lọc bạch cầu	132	25,53
Khối hồng cầu lọc bạch cầu	98	18,96
Huyết tương tươi đông lạnh	216	40,61
Tổng số các chế phẩm máu đã sử dụng	517	100

Đã sử dụng tổng số 517 đơn vị máu và chế phẩm trong tổng số 569 đơn vị lấy được và sản xuất ra. Tỷ lệ sử dụng: 90,86%.

Bảng 3.1.20. Kết quả theo dõi các phản ứng truyền máu

Phản ứng	Số lượng (n= 35)	Tỷ lệ %
Sốc	0	0
Rét run	2	5,71%
Dị ứng	5	14,29%

Có gặp 2 loại phản ứng truyền máu là rét run (5,71%) và dị ứng (14,29%).

3.1.6. Mổ lấy tim ghép trên lợn thực nghiệm

Bảng 3.1.21. Một số đặc điểm của lợn cho tim

Đặc điểm lợn cho tim		Số lợn	Tỉ lệ
Loại lợn	<i>Lai kinh tế</i>	35	100,0%
	<i>Loại khác</i>	0	0,0%
Giới tính	<i>Đực</i>	20	57,1%
	<i>Cái</i>	15	42,9%
Quan hệ với lợn nhận tim	<i>Cùng mẹ</i>	35	100%
	<i>Khác mẹ</i>	0	0,0%
Cân nặng trung bình (kg)	89,5 ± 6,4(78 – 110)		

Toàn bộ số lợn cho tim đều là cùng đàn với lợn nhận. Đặc điểm này giúp giảm được những khác biệt có thể có về hệ thống miễn dịch liên quan đến các phản ứng thải ghép ở lợn nhận tim.

Bảng 3.1.22. Thời gian cuộc mổ lấy tim

Thời gian cuộc mổ lấy tim (phút)	Số ca	Tỉ lệ
45 - 50	7	20,0%
51 - 55	4	11,4%
56 - 60	5	14,3%
61 - 65	5	14,3%
66 - 70	8	22,9%
71 - 75	6	17,1%
Cộng	35	100%
Trung bình	62,5 ± 9,8 (45 – 75)	

Thời gian cuộc mổ lấy tim được tính từ khi bắt đầu mở ngực đến khi hoàn thành việc cắt tim ra, kiểm tra và cắt sửa sơ bộ tim lợn cho để chuẩn bị ghép vào lợn nhận.

Bảng 3.1.23. Tổng lượng dung dịch cardioplegia dùng trong mổ lấy và chuẩn bị

Bảng 3.1.2.3. tim lợn cho để ghép vào lợn nhận

Lượng cardioplegia sử dụng (ml)	Số ca mổ	Tỉ lệ
2000	1	2,9%
2500	30	85,6%
2700	1	2,9%
2800	2	5,7%
3000	1	2,9%
Cộng	35	100%
Trung bình	2522,9 ± 143,7 (2000 – 3000)	

Tổng lượng dung dịch cardioplegia truyền để mổ lấy tim lợn cho ra và bảo quản tim trong thời gian “chờ ghép vào lợn nhận” trung bình là 2522,9 ± 143,7 ml, ít nhất là 2000 ml và nhiều nhất là 3000 ml. Đại đa số các trường hợp (30/35 = 85,6%) có tổng lượng dung dịch cardioplegia dùng trong mổ là 2500 ml. Đây là lượng dung dịch cardioplegia được dùng cho mổ cắt lấy tim lợn cho ra (1000 ml) và 3 lần truyền trong quá trình bảo quản tim (500 ml cho mỗi 30 phút bảo quản tim chuẩn bị ghép).

Bảng 3.1.24. Tình trạng tim lợn cho đủ tiêu chuẩn để ghép vào lợn nhận

Tình trạng tim lợn cho	Số trường hợp	Tỉ lệ
Đủ tiêu chuẩn để ghép	35	100%
Không đủ tiêu chuẩn để ghép	0	0,0%
Cộng	35	100%

Tất cả số tim lợn cho được mổ lấy ra (35/35 = 100%) đều đạt đầy đủ các tiêu chuẩn để có thể ghép vào lợn nhận.

Bảng 4.1.25. Thời gian bảo quản tim chờ ghép vào lợn nhận

Thời gian bảo quản tim lợn cho chờ ghép vào lợn nhận (phút)	Số ca	Tỉ lệ
35-40	1	2,9%
51-55	2	5,7%
56-60	6	17,1%
61-65	15	42,8%
66-70	2	5,7%
71-75	8	22,9%
76-80	1	2,9%
Cộng	35	100%
Trung bình	65,7 ± 8,2 (35 – 80)	

Thời gian từ khi cắt tim lợn cho ra đến khi bắt đầu ghép vào lợn nhận là thời gian “bảo quản” tim ghép sau khi đã lấy ra từ lợn cho, nói cách khác đây là thời gian tim ghép được bảo quản để “chờ ghép vào lợn nhận”. Trong nhóm nghiên cứu thời gian này trung bình là 65,7 ± 8,2 phút, ngắn nhất là 35 phút và dài nhất là 80 phút. Phần lớn các trường hợp (15/35 = 42,8%) có thời gian này là trong vòng 61 – 65 phút.

Bảng 3.1.26. Lượng dung dịch cardioplegia dùng bảo quản tim lợn cho để chờ ghép vào lợn nhận.

Lượng cardioplegia sử dụng (ml)	Số ca mổ	Tỉ lệ
1000	1	2,9%
1500	33	94,2%
2000	1	2,9%
Cộng	35	100%
Trung bình	1500 ± 121,3 (1000 – 2000)	

Lượng dung dịch cardioplegia truyền để bảo quản tim trong thời gian “chờ ghép vào lợn nhận” trung bình là $1500 \pm 121,3$ ml, ít nhất là 1000 ml và nhiều nhất là 2000 ml. Tuyệt đại đa số các trường hợp ($33/35 = 94,2\%$) có lượng dung dịch cardioplegia dùng trong thì mổ này là 1500 ml. Đây là lượng dung dịch cardioplegia chuẩn được dùng cho 3 lần truyền trong quá trình bảo quản tim theo quy trình mổ cắt tim lợn cho (truyền 500 ml cho mỗi 30 phút bảo quản tim chuẩn bị ghép).

3.1.7. Mổ cắt bỏ tim lợn nhận và ghép tim lợn cho vào lợn nhận

Bảng 3.1.27. Một số đặc điểm của lợn nhận tim

Đặc điểm lợn nhận tim		Số lợn	Tỉ lệ
Loại lợn	<i>Lai kinh tế</i>	35	100,0%
	<i>Loại khác</i>	0	0,0%
Giới tính	<i>Cái</i>	23	65,7%
	<i>Đực</i>	12	34,3%
Quan hệ với lợn nhận tim	<i>Cùng mẹ</i>	35	100%
	<i>Khác mẹ</i>	0	0,0%
Cân nặng trung bình (kg)	$87,7 \pm 8,8$ (65 – 108)		

Đa số là lợn cái ($23/35 = 65,7\%$), tỉ lệ lợn đực là $12/35 = 34,3\%$. Chúng tôi thường chọn lợn cái nhận tim để tránh phải mở thông bàng quang. Toàn bộ số lợn nhận tim đều là cùng đàn với lợn cho tim. Đặc điểm này giúp giảm được những khác biệt có thể có về hệ thống miễn dịch liên quan đến các phản ứng thải ghép ở lợn nhận tim.

Bảng 3.1.28. Thời gian cắt bỏ tim lợn nhận

Thời gian cắt tim bệnh lý (phút)	Số ca	Tỉ lệ
15 - 20	19	54,3%
21 - 25	8	22,8%
26 - 30	7	20,0%
31 - 40	1	2,9%
Cộng	35	100%
Trung bình	22,9 ± 5,5 (15 – 40)	

Thời gian cắt tim bệnh lý trung bình là $22,9 \pm 5,5$, đa số các trường hợp có thời gian cắt tim trong khoảng 15 – 25 phút.

Bảng 3.1.29. Thời gian chuẩn bị cho nối ghép tim ở lợn nhận

Thời gian chuẩn bị (phút)	Số ca	Tỉ lệ
30 - 50	13	37,1%
51 - 70	17	48,6%
71 - 90	4	11,4%
91 - 110	1	2,9%
Cộng	35	100%
Trung bình	58,0 ± 16,1 (30 – 110)	

Thời gian chuẩn bị được tính từ khi rạch da cho đến khi bắt đầu nối ghép, đây là thời gian quan trọng trong việc hợp đồng giữa kíp ghép và kíp lấy tim. Trung bình là 58,0 phút.

Bảng 3.1.30. Thời gian thiếu máu lạnh

Thời gian thiếu máu lạnh (phút)	Số ca	Tỉ lệ
60 - 90	2	5,7%
91 - 120	17	48,6%
121 - 150	12	34,9%
151 - 178	4	11,4%
Cộng	35	100%
Trung bình	119,7 ± 21,3 (81 – 178)	

Toàn bộ các trường hợp có thời gian thiếu máu lạnh nhỏ hơn 3 giờ, trong đó đa số là nhỏ hơn 2,5 giờ (88,6%).

Thời gian thiếu máu lạnh trung bình là $119,7 \pm 21,3$ phút, nhỏ nhất là 81 phút và lớn nhất là 178 phút.

Bảng 3.1.31. Thời gian nối ghép

Thời gian nối ghép (phút)	Số ca	Tỉ lệ
45 - 60	11	31,4%
61 - 70	8	22,8%
71 - 80	8	22,8%
81 - 90	6	17,1%
91 - 100	2	5,7%
Cộng	35	100%
Trung bình	72,8 ± 14,3 (45 – 100)	

Thời gian nối ghép trung bình là $72,8 \pm 14,3$ phút, ngắn nhất là 45 phút và dài nhất là 100 phút.

Đa số các trường hợp có thời gian khâu nối từ 45 - 80 phút (27 trường hợp, chiếm 76,0%).

Bảng 3.1.32. Số lần truyền cardioplegia trong mổ ghép tim vào lợn nhận

Số lần cardioplegia	Số ca	Tỉ lệ
2 lần	2	5,7%
3 lần	8	22,9%
4 lần	14	40,0%
5 lần	7	20,0%
6 lần	4	11,4%
Cộng	35	100%

Số lần cardioplegia tương ứng với thời gian nối ghép tim, thường sử dụng 3 đến 5 lần cardioplegia (kể cả lần liệt tim khi lấy tim) (82,9%).

Có tới 11,4% trường hợp cần đến 6 lần cardioplegia.

Bảng 3.1.33. Số lượng dung dịch cardioplegia sử dụng trong mổ ghép tim

Số lượng dung dịch cardioplegia	Số ca	Tỉ lệ
<i>1000 - 1500</i>	5	14,3%
<i>1501 - 2000</i>	4	11,4%
<i>2001 - 2500</i>	10	28,5%
<i>2501 - 3000</i>	13	37,1%
<i>Trên 3000</i>	3	8,5%
Cộng	35	100%
Trung bình (ml)	2447,1 ± 683,7 (1000 – 4200)	

Đa số các trường hợp cần sử dụng số lượng dung dịch cardioplegia từ 2000 đến 3000ml (65,6%).

Bảng 3.1.34. Tim đập lại sau ghép và số lần sốc điện

Tim đập lại sau ghép	Số ca	Tỉ lệ
Đập lại tự nhiên	15	42,9%
Đập lại sau 1 lần sốc điện	9	25,7%
Đập lại sau 2 lần sốc điện	2	5,7%
Đập lại sau 3 lần sốc điện	4	11,4%
Đập lại sau 4 lần sốc điện	1	2,9%
Đập lại sau > 5 lần sốc điện	4	11,4%
Cộng	35	100%

Toàn bộ số ca mổ (35/35 =100%) tim ghép đều đập lại sau ghép, trong đó 42,9% tim đập lại tự nhiên (không cần sốc điện), hầu hết các trường hợp chỉ cần 1 lần sốc điện (25,7%).

3.1.8. Hồi sức và chăm sóc lợn nhận tim sau mổ ghép tim thực nghiệm

Bảng 3.1.35. Biến đổi một số thông số khí máu động mạch ở lợn ghép tim sau mổ

Thông số	Trung bình	Lệch chuẩn	Thấp nhất	Cao nhất
pH	7,45	0,14	7,04	7,59
pCO ₂	40,6	25,9	27	137
PO ₂	275,3	116,1	59	547
HCO ₃ ⁻	25,0	3,8	19,5	36,5
BE	1,87	3,3	-6,1	5,8

Nhìn chung khí máu động mạch của lợn có xu hướng kiềm hô hấp khi so sánh với giá trị bình thường, có thể khi lợn tỉnh lại thì thở nhanh hơn vì phải nằm ở tư thế không sinh lý.

Bảng 3.1.36. Thời gian tim ghép sống thêm trên lợn nhận sau mổ

Thời gian sống sau mổ	Số ca	Tỉ lệ
< 6 giờ	22	62,8 %
6 – 12 giờ	0	0,0 %
12 – 24 giờ	1	2,9 %
24 – 48 giờ	4	11,4 %
48 – 72 giờ	1	2,9 %
> 72 giờ	7	20,0 %
Cộng	35	100%
Thời gian tim ghép sống thêm trung bình sau mổ	21,8 ±29,5 giờ (0,5 – 79,25)	

Toàn bộ 35 ca mổ tim ghép đều đập lại sau mổ. Thời gian sống thêm trung bình sau mổ là 21,8 ±29,5 giờ (ngắn nhất là 0,5 giờ và dài nhất là 79,3 giờ), trong đó có 7 ca (20,0 %) tim ghép đập lại trên 72 giờ sau mổ.

3.2. Nghiên cứu đề xuất các quy trình kỹ thuật liên quan đến ghép tim trên người

3.2.1. Chỉ định ghép tim và chống chỉ định ghép tim trên người; các xét nghiệm cần làm với bệnh nhân chờ ghép tim; phương pháp điều trị bệnh nhân trong thời gian chờ ghép tim

3.2.1.1. Tiêu chuẩn các chỉ định và chống chỉ định ghép tim trên người

Một bệnh nhân chỉ có thể được đưa vào danh sách chờ ghép tim khi bệnh nhân đó phải đồng thời có chỉ định ghép tim và không có các chống chỉ định ghép tim.

- Các chỉ định ghép tim:

+ Suy tim nặng giai đoạn cuối (NYHA độ III-IV, đỉnh tiêu thụ oxy tối đa ≤ 10 ml/phút/kg, phân suất tổng máu giảm nặng <30%). Tiên lượng trước mắt xấu dù được điều trị nội khoa tối đa (dự kiến có thể không sống thêm được quá 12 tháng).

+ Bệnh động mạch vành có cơn đau thắt ngực nặng độ III – IV, dai dẳng khó chữa bất chấp đã được điều trị nội khoa tối đa, không đáp ứng với biện pháp tái tạo mạch.

+ Loạn nhịp thất ác tính, tái diễn và dai dẳng không đáp ứng thuốc điều trị và các biện pháp can thiệp khác

+ Bệnh tim bẩm sinh phức tạp với tình trạng suy tâm thất tiến triển và không đáp ứng các biện pháp sửa chữa bằng phẫu thuật hoặc can thiệp qua da.

+ Hội chứng tim trái giảm sản.

+ Các u ác tính mức độ thấp chỉ nằm ở cơ tim, không có khả năng cắt bỏ và không có triệu chứng di căn.

- Các chống chỉ định ghép tim:

Các bệnh nhân có một trong các tình trạng sau đây đều là chống chỉ định đưa vào danh sách chờ ghép tim

- Tuổi cao ≥ 60 tuổi

- Tăng trở kháng mạch máu phổi > 4 đơn vị Wood, không hồi phục.

- Suy thận (creatinine máu $> 2,5$ mg/dl hoặc độ thanh thải creatine < 50 ml/phút)

- Rối loạn chức năng gan nặng hoặc có tổn thương tế bào gan (bilirubin máu tăng $> 2,5$ mg/dl hoặc các transaminase cao > 2 lần bình thường)

- Bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính: với dung tích sống giảm $< 50\%$ bình thường, thể tích thở ra tối đa trong 1 giây giảm < 1 lít.

- Các chống chỉ định có liên quan tới việc điều trị thuốc ức chế miễn dịch: một số tình trạng bệnh lý sẽ tiến triển nặng và không kiểm soát được khi dùng thuốc ức chế miễn dịch sau ghép tim, do đó chúng là chống chỉ định đối với ghép tim, đó là:

+ Nhiễm trùng đang tiến triển.

+ Ung thư: bị ung thư trong vòng 2 năm gần đây là chống chỉ định tuyệt đối cho ghép tim.

+ Bệnh lý dạ dày ruột tiến triển.

+ Đái tháo đường có các biến chứng phức tạp và không thể kiểm soát được.

+ Bệnh lý động mạch cảnh hoặc các động mạch ngoại vi nặng: các bệnh này có nguy cơ tiến triển nặng hơn khi dùng cyclosporine.

- Rối loạn đông máu nội sinh nặng

- Béo phì (chỉ số khối cơ thể ≥ 35) hoặc suy mòn (chỉ số khối cơ thể ≤ 18)

- Nghiện rượu, nghiện thuốc phiện nặng.

- Bệnh tâm thần hoặc rối loạn tâm lý nặng, không đủ khả năng tuân thủ và thực hiện liệu trình điều trị thuốc sau ghép.

3.2.1.2. Quy trình làm các xét nghiệm kiểm tra để đánh giá, theo dõi, điều trị và chuẩn bị cho bệnh nhân trong thời gian chờ ghép tim:

- Thăm khám và kiểm tra lâm sàng:

+ Thăm khám đánh giá tình trạng lâm sàng của bệnh nhân: 3 tháng/ 1 lần đối với các bệnh nhân nằm ngoại trú và hàng ngày đối với các bệnh nhân nằm nội trú tại Bệnh viện.

+ Đo chiều cao; Đo thể trọng/Chỉ số khối cơ thể 3 tháng/ 1 lần

- Thăm khám và kiểm tra cận lâm sàng:

+ Các xét nghiệm về miễn dịch và huyết học: Định nhóm máu ABO và Rh (2 lần); Công thức máu thường quy (3 tháng/1 lần); Máu lắng (3 tháng/1 lần); Đông máu toàn bộ (3 tháng/1 lần, nếu có dùng các thiết bị trợ lực tâm thất hoặc thuốc chống đông thì làm thường xuyên hơn); Xét nghiệm HLA tổ chức: chỉ làm khi bệnh nhân có tim của người cho phù hợp và chuẩn bị mổ ghép tim thực sự; Xét nghiệm tìm kháng thể kháng HLA lưu hành trong tuần hoàn (PRA: panel-reactive antibody) và xác định kháng nguyên bề mặt tế bào (phương pháp đếm tế bào theo dòng : flow cytometry): đếm tế bào T, B, tổng số tế bào T, B và T hỗ trợ ... (nếu $>10\%$: 1 – 2 tháng/ 1 lần, nếu có truyền máu: làm 2 tuần sau truyền rồi mỗi tháng 1 lần trong 6 tháng).

+ Các xét nghiệm về sinh hóa máu: định lượng các chất: Glucose; Ure, Creatinin, Axit Uric; Protein, Albumin; Cholesterol, HDL-C, LDL-C, Triglycerid, Bilirubin toàn phần, Bilirubin trực tiếp, SGOT, SGPT, GGT; CK, CK-MB, Troponin I, Troponin T, LDH, BỆNH NHÂNP (Brain natriuretic peptide), NT-proBỆNH NHÂNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide);

Fibrinogen, D-dimmer; Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{++} .TP, Ca^{++} .ion hóa; FT3, FT4, TSH, ACTH, Cortisol ...

+ Các xét nghiệm nước tiểu: Xét nghiệm nước tiểu 10 chỉ tiêu; Đo tốc độ lọc cầu thận (3 tháng/1 lần); Đo độ thanh thải creatinin trong nước tiểu 24 giờ; Protein niệu/24h; Cận Addis; Cấy khuẩn, làm kháng sinh đồ (2 lần).

+ Các xét nghiệm huyết thanh về nhiễm trùng và tiêm chủng: Kháng thể bề mặt viêm gan B (Hep B surface Ag); Kháng nguyên bề mặt viêm gan B (Hep B surface Ab); Xét nghiệm kháng nguyên lõi viêm gan B (Hep B core Ab); Kháng thể viêm gan C (Hep C Ab); Xét nghiệm HIV; Test reagin huyết thanh nhanh (rapid plasmin reagin: RPR); Globulin miễn dịch kháng virus herpes (herpes simplex virus: HSV); Globulin miễn dịch kháng cytomegalovirus (cytomegalovirus: CMV); Globulin miễn dịch kháng Toxoplasmosis; Globulin miễn dịch kháng Epstein-Barr virus; Globulin miễn dịch kháng virus thủy đậu (Varicella); Phản ứng Mantoux; Xét nghiệm tìm ký sinh trùng sốt rét; Cấy máu làm kháng sinh đồ (2 lần); Cấy đờm, nhày họng làm kháng sinh đồ (2 lần); Tiêm chống cúm (4 lần /1 năm); Tiêm vaksin Pneumovax (4 lần/5 năm); Tiêm gây miễn dịch viêm gan B (theo quy trình 3 lần); Kháng nguyên bề mặt viêm gan B (tạo miễn dịch).

+ Các xét nghiệm về chức năng tim mạch: Điện tim 12 đạo trình (điện tim khi nghỉ, điện tim gắng sức); Siêu âm Doppler tim (khi nghỉ, khi gắng sức); Siêu âm động mạch cảnh và các động mạch ngoại vi; Chụp CT lồng ngực; Đo chỉ số ankle/brachial index (nếu có chỉ định hoặc bệnh nhân trên 50 tuổi); Thông tim phải và trái (6 tháng/1 lần); Đo khí máu. đỉnh tiêu thụ oxy (VO_2 , max); Sinh thiết cơ tim

+ Các xét nghiệm về chức năng hô hấp: Đo thông khí phổi; Chụp X quang phổi thẳng và nghiêng trái; Đo khí máu động mạch.

+ Các xét nghiệm sàng lọc ung thư: Khám phụ khoa/test Papanicolaou nếu bệnh nhân ≥ 18 tuổi có hoạt động tình dục; Thăm trực tràng bằng ngón tay nếu là nam giới trên 50; Soi đại tràng: nếu có nghi ngờ u đại tràng hoặc bệnh nhân trên 50 tuổi; Xét nghiệm phân tìm máu vi thể (làm 3 lần liên tiếp); Chụp

vú nếu có nghi ngờ bệnh lý u vú hoặc tuổi trên 40; Xét nghiệm tìm các chất đánh dấu khối u (CEA, PSA, AFP...)

+ Các xét nghiệm khác: Đo mật độ xương; Chụp X quang dạ dày hoặc nội soi dạ dày; Siêu âm ổ bụng; Xét nghiệm soi phân tìm kí sinh trùng đường ruột; Điện não ...

- Thăm khám các cơ quan khác:

+ Khám các chuyên khoa: Răng miệng; Tai – mũi – họng; Mắt

+ Khám thần kinh, tâm thần.

- Hội chẩn tham khảo ý kiến các chuyên gia của các ngành khác như công tác xã hội, tâm lý, tài chính.

3.2.1.3. Quy trình điều trị cho bệnh nhân trong thời gian chờ ghép tim.

- Điều trị nội khoa:

+ Các thuốc điều trị suy tim: Ức chế men chuyển hoặc chẹn thụ thể AT1 như Coversyl (Perindopril), Zestril (Lisinopril), Micardis (Telmisartan); Các thuốc nhóm Digitalis như Digoxin, Digitoxin; Các thuốc chẹn beta như Metoprolol, Bisoprolol, Carvedilol; Các thuốc tăng cường sức bóp cơ tim như Dopamin, Dobutamin, Milrinone; Các thuốc giãn mạch khác như Isoket, Nitroglycerin, Nitro prussiat, Loxen

+ Thuốc lợi tiểu: thường dùng Furosemide, Hypothiazid, Spironolacton, Triamteren.

- Hỗ trợ tuần hoàn cơ học cho bệnh nhân chờ ghép tim:

+ Các trường hợp không còn đáp ứng với điều trị nội khoa nữa cần phải có sự hỗ trợ của các thiết bị hỗ trợ tuần hoàn cơ học để duy trì chức năng tim trong giai đoạn chờ ghép.

+ Các thiết bị hỗ trợ tuần hoàn cơ học hiện có tại các cơ sở điều trị tim mạch ở nước ta có thể sử dụng cho các bệnh nhân chờ ghép tim là: Dụng cụ bơm bóng trong động mạch chủ (IABP: intra-aortic balloon pump); Hệ thống trao đổi oxy qua màng ngoài cơ thể (ECMO: extracorporeal membrane oxygenation).

3.2.2. Tiêu chuẩn người cho tim chết não; các xét nghiệm cần thiết để đánh giá và lựa chọn người cho tim chết não

3.2.2.1. Tiêu chuẩn người cho tim chết não:

Người cho tim chết não phải đồng thời thỏa mãn hai yêu cầu: có đủ tiêu chuẩn chẩn đoán là người chết não và có đủ tiêu chuẩn là người cho tim.

- Các tiêu chuẩn chẩn đoán chết não:

+ Tổn thương não rất nặng không còn khả năng hồi phục:

Khi chẩn đoán chết não cần loại trừ những trường hợp hôn mê do nhiễm độc, rối loạn chuyển hoá, rối loạn nội tiết, hạ thân nhiệt dưới 32°C, những nạn nhân bị rắn độc thần kinh cắn (cũng bị mất mọi phản xạ, đồng tử giãn) và trẻ em dưới 6 tuổi.

+ Có đủ các tiêu chuẩn lâm sàng sau:

* Hôn mê sâu: Glasgow 3 điểm.

* Đồng tử 2 bên cố định giãn trên 4mm.

* Đồng tử 2 bên mất phản xạ với ánh sáng.

* Mất phản xạ giác mạc mắt.

* Mất phản xạ ho. (Dùng dây hút đưa vào tận chỗ phân chia phế quản gốc không còn phản xạ ho).

* Không có phản xạ đầu - mắt (mất phản xạ mắt búp bê).

* Phản xạ mắt - tiền đình âm tính. Mắt không quay khi bơm 50 ml nước đá lạnh vào mỗi ống tai ngoài.

* Mất khả năng tự thở vĩnh viễn (phải thở máy) (nghiệm pháp ngừng thở dương tính (+)).

+ Tiêu chuẩn cận lâm sàng: cần có 1 trong 5 xét nghiệm sau:

* Ghi điện não: mất sóng điện não (đẳng điện).

* Chụp cắt lớp vi tính sọ não: Chụp cắt lớp vi tính sọ não có bơm thuốc cản quang tĩnh mạch nhưng không thấy mạch máu ngấm thuốc.

* Làm siêu âm Doppler xuyên sọ: không thấy sóng Doppler của hình ảnh siêu âm hoặc mất mất dòng tâm trương, chỉ còn các đỉnh sóng tâm thu nhỏ khởi đầu kỳ tâm thu.

* Chụp Xquang động mạch não: không thấy động mạch não ngấm thuốc cản quang.

* Chụp đồng vị phóng xạ: bơm đồng vị phóng xạ vào máu nhưng không thấy chất phóng xạ trong não ở phút 30, phút thứ 60, phút thứ 120 sau khi bơm.

Các tiêu chuẩn lâm sàng và cận lâm sàng trên được thực hiện độc lập và chứng thực riêng bởi một bác sỹ Hồi sức, một bác sỹ ngoại thần kinh, một bác sỹ nội thần kinh và một bác sỹ giám định pháp y được Giám đốc Bệnh viện phê duyệt (điều 27 của luật hiến, lấy ghép mô).

+ Tiêu chuẩn thời gian:

Từ khi bệnh nhân có đủ các tiêu chuẩn trên bệnh nhân phải được khám ít nhất 4 giờ/1 lần; nếu sau 16 giờ mà các tiêu chuẩn trên không thay đổi mới được chẩn đoán chết não.

- Tiêu chuẩn lựa chọn người cho tim để ghép :

+ Các tiêu chuẩn chọn:

* Huyết động ổn định

* Nhỏ hơn 60 tuổi

* Không có bệnh động mạch vành

* Không có tiền sử bệnh tim mạch

* Không bị nhiễm khuẩn huyết

* Không có biểu hiện bệnh lý ác tính (loại trừ u ở não tiên phát)

* ECG, siêu âm tim xác định bình thường

* Phân loại nhóm máu A,B,O, AB trùng hợp với người nhận

* Phù hợp cân nặng với người nhận

* Được sự đồng ý hiến tặng tạng của thân nhân người cho tim

+ Các tiêu chuẩn loại trừ :

* Chưa chẩn đoán xác định chết não.

* Có biểu hiện suy tim (suy chức năng tim nặng).

* Có biểu hiện bệnh lý động mạch vành.

* Có bằng chứng thiếu máu cơ tim cấp do chấn thương, có bất thường về van tim.

- * Có triệu chứng nhiễm khuẩn.
- * Có bất kỳ biểu hiện bệnh lý ác tính, loại trừ khối u não.
- * Tử vong do nhiễm độc khí CO với mức HbCO₂ > 20%.
- * Không phù hợp nhóm máu A,B,O với người nhận.

3.2.2.2. Các xét nghiệm cần thiết để đánh giá và theo dõi người cho tim chết não:

- Đánh giá lâm sàng toàn trạng: Tuổi; Giới; Cân nặng; Chiều cao
- Đánh giá tương thích miễn dịch: Nhóm máu (ABO, Rh); Xét nghiệm tìm kháng thể kháng HLA lưu hành trong tuần hoàn từ trước (PRA: panel-reactive antibody) và xác định kháng nguyên bề mặt tế bào bằng hương pháp đếm tế bào dòng chảy (flow cytometry); Phản ứng độ chéo trước ghép (cross-matches); định nhóm HLA (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ).
- Xét nghiệm huyết học, sinh hóa: Công thức máu; xét nghiệm ASLO; Điện giải; Pre Albumin; Albumin; Bilirubin; Creatinine; Glucose; Alkaline Phosphatase; GOT (AST); Blood Urea Nitrogen (BUN); GPT (ALT); Urates (uric acid); Lipid Panel; Prothrombin Time (PTS); Thời gian thromboplastin bán phần hoạt hóa; TSH; T3; T4; PSA ở nam giới > 40 tuổi (PSAS)
- Xét nghiệm về marker nhiễm trùng, viêm chủng: Hemoglobin A1C; B-type Natriuretic Peptide; Hepatitis B Surface Antibody; Hepatitis A IgG; Hepatitis A IgM Ab; Hepatitis BsAg; Hepatitis Bc Ab, Ig; Hepatitis B Core Ab; Hepatitis C Antibody; Hepatitis C RNA by PCR; CMV Serology IgG, IgM, DNA; CMV DNA PCR; Kháng thể kháng nhân virus EBV; EBV DNA; Anti-HIV; Serology RPR; Varicella Zoster; Rubeola IgG; Xét nghiệm sàng lọc kháng thể sởi; Toxoplasma IgG; Cysratin C ; nấm Fungal, CMV (Cygato megalovirus); Mantoux
- Xét nghiệm đánh giá chức năng cơ quan: khám X quang lồng ngực, các xoang hàm mặt; Điện tim; Siêu âm tim; Điện não; Siêu âm ổ bụng; Khám dạ dày tá tràng; Khám tuyến giáp; Nước tiểu (số lượng/24h, chất lượng 10 chỉ tiêu, khả năng cô đặc, cặn Addis, cấy khuẩn nước tiểu); Khám chuyên khoa; Xét nghiệm đông máu toàn bộ ...

3.2.3. Quy trình theo dõi, điều trị trong giai đoạn chờ lấy tạng từ người cho chết não

- Bước 1: khai thác bệnh sử bệnh nhân sau khi có chẩn đoán chết não. Làm bệnh án riêng theo mục đích hồi sức, điều trị chờ lấy đa tạng.

- Bước 2: thiết lập hệ thống theo dõi bệnh nhân: Đặt catheter tĩnh mạch; Đặt xông tiêu; Đặt ống thông dạ dày; Lập bảng theo dõi các dấu hiệu sinh tồn; Đo SpO₂ và điện tim 3 đạo trình; Monitor tĩnh mạch trung tâm; Monitor huyết áp động mạch xâm lấn

- Bước 3:

+ Xét nghiệm tổng thể đánh giá chức năng cơ thể và chức năng các tạng như: Khí máu động mạch, điện giải, đường máu nền (mỗi 6 giờ và khi cần); Công thức máu toàn bộ nền và 6 giờ/ lần; Ure, creatinin máu nền và 6 giờ/ lần; Phân tích nước tiểu hàng ngày; AST, ALT, Bilirubin trực tiếp và gián tiếp; INR, PT, APTT nền và cứ 6 giờ/ lần; Đo lactat máu nền và cứ 6 giờ/ lần; Xét nghiệm vi sinh học (giá trị nền, sau 24 giờ hoặc khi cần): cấy máu, cấy nước tiểu, cấy đờm, cấy nước tiểu hàng ngày và khi nghi ngờ nhiễm trùng

+ Riêng cho tim: làm điện tim 12 đạo trình, troponin I hoặc C; Xem xét làm siêu âm tim nhắc lại 6-12 giờ/ lần; Chụp mạch vành (chỉ định cho các trường hợp tiền sử nghiện cocain, nam > 55 tuổi, hoặc nữ > 65 tuổi).

+ Riêng cho phổi: chụp x quang tim phổi cứ 24 giờ/ lần và khi cần, soi phế quản và nhuộm, nuôi cấy dịch rửa phế quản, hút ống nội khí quản thường quy, xoay trở nằm nghiêng 2 giờ/ lần.

+ Đích huyết động cần đạt được trong điều trị ở giai đoạn chờ lấy tạng cho người hiến tạng tiềm năng:

Huyết áp ĐM trung bình	60 - 80 mmHg
Tiền gánh	Áp lực tĩnh mạch trung tâm: 4 - 10mmHg Áp lực động mạch phổi bít: 10 - 15 mmHg
Tần số tim	60 - 100 chu kỳ / phút
Nhịp tim	Cần nhịp xoang
Lưu lượng tim	Chỉ số tim > 2,1 lít/ phút/ m ²

- Bước 4: đánh giá, phân tích và so sánh các thông số chức năng các tạng giữa các lần xét nghiệm, thăm dò để điều chỉnh thuốc và các phương pháp hồi sức.

3.2.4. Quy trình phẫu thuật lấy tim từ người cho tim chết não để chuẩn bị ghép theo mô hình ghép tim đúng chỗ kiểu khâu nối hai tâm nhĩ:

Trong thực tế người cho tim chết não thường là người cho đa tạng, do đó kíp mổ lấy tim thường phải kết hợp với các kíp lấy tạng khác, đặc biệt là với kíp mổ lấy gan.

Cuộc mổ được tiến hành dưới gây mê nội khí quản, được theo dõi gây mê và hồi sức bởi bác sĩ gây mê như một cuộc mổ tim thông thường.

3.2.4.1. Đường mổ (trường hợp kết hợp với kíp mổ lấy đa tạng):

- Mổ đường dọc giữa sườn từ cán xương ức đến trên xương mu.

- Kíp lấy gan tiến hành mở bụng trước, kiểm tra ổ bụng nếu thấy người cho hoàn toàn bình thường thì kíp mổ lấy tim mới bắt đầu mở lồng ngực theo đường dọc giữa xương ức bằng cưa xương ức. Mở màng ngoài tim theo chiều dọc. Khám xét kiểm tra tim: tình trạng cơ tim (đụng giập, tình trạng co bóp đều đặn ...), mạch vành (tắc nghẽn, vôi hóa ...).

3.2.4.2. Phẫu tích bộc lộ và chuẩn bị các mạch máu lớn:

- Giải phóng tĩnh mạch chủ trên lên tới mức tĩnh mạch không tên. Đặt sẵn hai sợi chỉ chờ.

- Giải phóng tĩnh mạch chủ dưới và đặt chỉ chờ.

- Bóc tách động mạch chủ ra khỏi động mạch phổi, luồn dây lùa quanh động mạch chủ.

- Đặt kim động mạch chủ. Nối kim động mạch chủ vào hệ thống truyền dung dịch liệt tim.

- Kíp mổ lấy tim tạm thời nghỉ để chờ kíp mổ lấy gan đặt xong các đường truyền rửa gan. Trong thời gian này tim được bảo vệ và giữ ấm bằng cách dùng gạc thấm dung dịch nước muối đẳng trương đắp lên tim. Khi kíp mổ lấy gan đã đặt xong các đường truyền rửa gan thì kíp mổ lấy tim lại tiếp tục.

3.2.4.3. Cắt các cuống mạch của tim:

- Cho Heparin đường tĩnh mạch với liều 300 đơn vị/kg cân nặng, đợi vài phút cho thuốc có tác dụng.

- Thắt và cắt tĩnh mạch chủ trên tại vị trí cách tim ít nhất 1cm để tránh làm tổn thương nút xoang nhĩ.

- Cắt tĩnh mạch chủ dưới ở ngay phía trên cơ hoành để thoát máu tĩnh mạch. Có thể mở màng phổi trung thất bên phải để cho máu chảy vào khoang màng phổi phải nhằm làm trường mổ sạch máu hơn.

- Tim đập chậm lại và rộng. Tiến hành kẹp động mạch chủ và bắt đầu cho truyền dung dịch liệt tim lạnh 4⁰C qua kim động mạch chủ với áp lực túi bóp khoảng 150 mmHg và lượng truyền 1000 ml.

- Ngừng thông khí phổi. Tiến hành cắt các tĩnh mạch phổi phải, tiếp đó cắt các tĩnh mạch phổi trái.

- Kéo nhẹ tim xuống dưới, cắt động mạch chủ sát chỗ tách ra của động mạch cánh tay đầu bên phải. Tiếp đó cắt động mạch phổi phải và động mạch phổi trái. Nên lấy các cuống mạch dài để có thể sửa chữa được khi cần thiết.

3.2.4.4. Kiểm tra, rửa và bảo quản tim lấy ra:

- Lấy tim ra, đặt ngâm ngập trong bát to chứa đầy dung dịch nước muối đẳng trương lạnh 40C. Kiểm tra tim xem có bị dị tật gì không.

- Tiến hành kẹp động mạch chủ và truyền dung dịch liệt tim lạnh 40C qua kim động mạch chủ (vẫn để lại khi cắt tim ra) lần thứ hai.

- Đặt tim vào túi hay hộp chứa dung dịch bảo quản tim. Đặt túi hay hộp này vào 2 lần túi nylon có chứa dung dịch bảo quản lạnh. Đặt túi vào hộp giữ lạnh và vận chuyển đến chỗ ghép tim. Thời gian bảo quản như vậy có thể được 4-6 giờ.

3.2.5. Quy trình gây mê, hồi sức trong mổ bệnh nhân nhận tim

3.2.5.1. Chuẩn bị trước khởi mê:

- Đặt đường truyền tĩnh mạch ngoại vi: tiêm kháng sinh dự phòng, thuốc ức chế miễn dịch (qua máy truyền dịch), thuốc chống tiêu fibrin (transamin)

- Đặt điện cực theo dõi điện tim, sensor đo độ bão hòa oxy

3.2.5.2. Khởi mê:

- Công thức khởi mê: thuốc mê tĩnh mạch + thuốc giảm đau họ morphin + thuốc dẫn cơ.
- Đặt ống nội khí quản, đặt canul Mayo, thở máy.
- Dùng thuốc tăng cường sức bóp cơ tim duy trì huyết áp: Dopamin, Dobutamin, Adrenalin, Noadrenalin.

3.2.5.3. Duy trì mê khi chưa chạy tuần hoàn ngoài cơ thể:

- Công thức duy trì mê: giảm đau họ morphin + thuốc ngủ + dẫn cơ kết hợp thuốc giãn mạch vành, hạ áp lực động mạch phổi, tăng cường sức bóp cơ tim.
- Làm xét nghiệm khí máu sau khi thở máy ổn định 30 phút, điều chỉnh thông khí theo kết quả khí máu.
- Đặt hệ thống đo huyết áp xâm nhập
- Đặt catheter tĩnh mạch trung tâm: sử dụng catheter ba đường, một đường cho theo dõi PVC, hai đường còn lại dùng để truyền các thuốc hồi sức tim
- Đặt catheter Swan – Ganz : sử dụng tĩnh mạch cảnh sâu bên trái
- Đặt thông tiểu
- Đặt sensor theo dõi nhiệt độ mũi, nhiệt độ trực tràng. Đặt đầu dò siêu âm qua đường thực quản

3.2.5.4. Duy trì mê khi chạy tuần hoàn ngoài cơ thể:

- Khi máy tuần hoàn ngoài cơ thể đảm bảo đủ lưu lượng thì cho ngừng thở máy. Bổ sung thuốc duy trì mê qua máy tuần hoàn ngoài cơ thể: bổ xung Fentanyl, Esmeron vào máu, Sevofluran duy trì 1 - 3% qua đường cung cấp khí của phổi máy.
- Ngừng thuốc hồi sức tuần hoàn, phối hợp với người chạy máy duy trì áp lực bơm từ 50-100mmHg, nước tiểu 1ml/kg/giờ.
- Phối hợp với bác sĩ chạy máy tuần hoàn ngoài cơ thể theo dõi các thông số ACT, Hct, khí máu, điện giải.
- Phối hợp với phẫu thuật viên:

+ Khi tiến hành đuôi khí ở tim ghép: bóp bóng máy thở duy trì áp lực đường thở 20-30 cm nước để dồn máu từ phổi về tim trái, khi phẫu thuật viên thắt các mối chỉ tại các vị trí xả máu đuôi khí.

+ Ngay trước khi mở kẹp động mạch chủ: tiêm Solumedron 500mg

+ Sau khi mở kẹp động mạch chủ: tim có thể tự đập lại hoặc phải dùng sốc điện hay máy tạo nhịp. Khi tim đã đập lại, tiếp tục chạy máy đủ lưu lượng để tim đập rỗng khoảng 30-60 phút nhằm mục đích đuôi khí và nuôi dưỡng cơ tim tốt trước khi cai máy.

- Dùng các thuốc hồi sức duy trì sức bóp cơ tim ghép: Dopamin, Dobutamin, Minrinon, Adrenalin, Isoproterenol.

- Tiêu chuẩn huyết động cần đạt được sau ghép tim để ngừng tuần hoàn ngoài cơ thể:

+ Tần số tim: 90-120 lần/phút (tốt nhất nhịp xoang)

+ Huyết áp động mạch trung bình: > 65 mmHg

+ Áp lực nhĩ trái: 2 - 9 mmHg

+ Áp lực động mạch phổi trung bình: 10 - 22 mmHg

+ Áp lực động mạch phổi bít: 6 - 15 mmHg

+ Độ bão hòa ô xy máu tĩnh mạch trộn: 68 - 80 %

+ Lưu lượng tim: 4 – 8 lít/phút

+ Chỉ số tim: 2,8 - 4,2 lít/phút/m²

+ Kháng lực mạch máu hệ thống: 800 – 1400 dyne.sec.cm⁻⁵

+ Kháng lực mạch máu phổi: 45 - 250 dyne.sec.cm⁻⁵

- Kíp chạy máy tuần hoàn ngoài cơ thể cho giảm dần lưu lượng bơm và kíp gây mê bắt đầu thông khí trở lại như trước khi chạy máy tuần hoàn ngoài cơ thể với ô xy 100% .

3.2.5.5. Duy trì mê khi ngừng tuần hoàn ngoài cơ thể:

- Tiếp tục dùng các thuốc mê, hoạt động máy thở như giai đoạn trước chạy máy tuần hoàn ngoài cơ thể.

- Khi huyết động ổn định: phẫu thuật viên rút các canula thì tiến hành trung hòa heparin bằng protamin với liều 1:1 so với heparin qua bơm tiêm điện trong vòng 20-30 phút.

- Phối hợp với phẫu thuật viên kiểm tra hoạt động của điện cực tạo nhịp sau khi đặt và trước khi đóng xương ức.

- Khi tim ghép bảo đảm cung cấp máu cho cơ thể người bệnh và không có các rối loạn khác thì chuyển bệnh nhân về phòng hồi sức tích cực sau ghép.

3.2.6. Quy trình kỹ thuật mổ nối ghép trong ghép tim trên người theo mô hình ghép tim đúng chỗ kiểu nối hai tâm nhĩ

3.2.6.1. Mở ngực và thiết lập tuần hoàn ngoài cơ thể

- Mở ngực đường dọc giữa xương ức. Mở màng ngoài tim. Kiểm tra đánh giá tổng thể tim và các mạch máu lớn.

- Đặt canmula: động mạch chủ, tĩnh mạch chủ trên, tĩnh mạch chủ dưới.

- Đặt kim động mạch chủ: càng sát van động mạch chủ càng tốt để sau đó sẽ cắt bỏ đi cùng tim người bệnh. Nối vào hệ thống truyền dung dịch liệt tim.

3.2.6.2. Chạy tuần hoàn ngoài cơ thể và cắt tim bệnh

- Chạy tuần hoàn ngoài cơ thể.

- Cắt tim bệnh: bắt đầu từ bờ ngoài nhĩ phải dọc theo rãnh nhĩ thất vòng lên trên và xuống dưới (chỗ đổ vào của tĩnh mạch chủ trên và tĩnh mạch chủ dưới) đến vách liên nhĩ. Mốc xoang vành hết sức quan trọng, đi bờ trước xoang vành vòng sang nhĩ trái, lên trên theo vách liên nhĩ.

- Cắt trần nhĩ trái, cắt dọc xuống dưới theo vách liên nhĩ.

- Cắt động mạch chủ và động mạch phổi sát các vòng van, đường cắt gần vuông góc với thân động mạch.

- Cắt nhĩ trái theo ranh giới giữa tiểu nhĩ và đường ranh giới của các tĩnh mạch phổi (trên mức của các tĩnh mạch phổi khoảng 5 - 10mm), để lại tiểu nhĩ trái làm mốc, sau đó sẽ cắt sửa sau.

3.2.6.3. Cắt sửa chuẩn bị tim ghép

- Cắt sửa nhĩ trái theo 4 lỗ đổ vào của 4 tĩnh mạch phổi, chú ý làm sao cho tương thích với diện nhĩ trái của người nhận.

- Xẻ dọc nhĩ phải từ chỗ cắt tĩnh mạch chủ dưới theo vách liên nhĩ lên trên, chú ý không làm tổn thương xoang vành
- Khâu mỗi túi phần mồm cắt tĩnh mạch chủ trên của tim ghép

3.2.6.4. *Nối ghép tim*

- Khâu nối nhĩ trái: điểm đầu tiên là ở thành sau nhĩ trái đối diện với điểm giữa vách liên nhĩ (tương ứng vị trí đổ vào của tĩnh mạch phổi trên trái và tiểu nhĩ trái). Khâu 5-6 mỗi đầu rồi thả dù đưa tim vào khoang màng tim. Khâu lên trên vòng đến vách liên nhĩ, khâu xuống dưới vòng đến vách liên nhĩ, chú ý góc dưới lấy rất dày và khâu hai mép của xoang vành chập làm một. Khâu vách liên nhĩ một lớp. Trong quá trình khâu, đầu hút mềm đặt ở đáy nhĩ trái. Khâu xong nhĩ trái, khâu mỗi chữ U ở trần nhĩ trái có đệm, rạch một lỗ đặt cannula 20Fr và nối vào hệ thống hút để giảm áp tim trái.

- Khâu nối nhĩ phải: bắt đầu từ góc đổ về của tĩnh mạch chủ dưới, khâu dần lên trên, phần dưới lấy hai mép bằng nhau để tránh căng kéo tim, đoạn thừa (hai mép không đều) dồn lên phía trên (chỗ tiểu nhĩ phải).

- Khâu nối động mạch phổi: trước khi khâu cắt sửa hai miệng nối sao cho tương thích về khẩu kính và độ dài. Khâu từ phía sau bên trái của động mạch. Khi khâu nối xong, khâu mỗi chữ U chỉ 3-0 có pledget, dùng dao nhọn rạch 1 lỗ, để mở tự nhiên có tác dụng đuổi khí.

- Khâu nối động mạch chủ: khâu hai lớp kiểu blalock từ thành sau đi về hai phía, khâu đến đâu chạy luôn hai lớp đến đấy, khâu đều, kỹ, đủ chặt. Khi hai đường khâu cách nhau khoảng 5 - 7mm thì dừng lại và buộc chỉ, khâu mỗi chữ U có đệm tại vị trí cuối cùng đó để sau này đuổi khí.

3.2.6.5. *Đuổi khí và cho tim đập lại*

- Các đường đuổi khí bao gồm:
 - + Sau khi khâu xong nhĩ trái, khâu một mỗi chữ U có đệm tại trần nhĩ trái và dùng dao nhọn mở một lỗ để đuổi khí.
 - + Tương tự, sau khi khâu nối xong động mạch phổi cũng khâu một mỗi chữ U có đệm ở mặt trước động mạch phổi và mở một lỗ.

+ Tại động mạch chủ có hai đường đuôi khí, một qua kim gốc động mạch chủ, một qua vị trí miệng nối có môi chữ U chờ.

+ Mở một lỗ tại điểm cao nhất của tiểu nhĩ trái.

- Kỹ thuật đuôi khí

+ Đặt các forcep để mở rộng đường đuôi khí qua trần nhĩ trái và động mạch phổi, để kim gốc động mạch chủ chảy tự do.

+ Mở các tap tĩnh mạch chủ trên và tĩnh mạch chủ dưới, làm đầy tim kết hợp với bóp và lắc nhẹ tim để đuôi khí. Phối hợp với bác sĩ gây mê bóp bóng, mở snare tĩnh mạch phổi trên bên phải.

+ Bóp nhẹ các buồng tim để đuôi khí, duy trì máu trong khoang màng tim ngập trần nhĩ trái. Làm kỹ nhiều lần, khi thấy hết khí, mở kẹp động mạch chủ và khi đó vẫn để máu trào qua các đường đuôi khí.

- Massage nhẹ trên tim, chú ý không để tim căng, xả máu qua trần nhĩ trái và động mạch phổi. Nếu rung thất tiến hành sốc điện, cường độ 5J, có thể sốc nhiều lần. Nếu tim chưa đập lại, tiếp tục đuôi khí, massage tim và đánh sốc lại.

- Siêu âm qua thực quản để kiểm tra và tiếp tục đuôi khí cho đến khi hết khí trên hình ảnh siêu âm và tim đập ổn định.

- Khi tim ổn định, buộc và khâu kín lỗ mở động mạch phổi, trần nhĩ trái và mổ cắt tĩnh mạch chủ trên. Nối kim gốc động mạch chủ vào hệ thống dây tĩnh mạch.

- Tiếp tục chạy tuần hoàn ngoài hỗ trợ, kiểm tra cầm máu thật kỹ các đường khâu.

3.2.6.6. Ngưng tuần hoàn ngoài cơ thể, rút các cannula, cầm máu, đóng ngực

- Giảm và ngưng tuần hoàn ngoài cơ thể khi đủ các điều kiện.

- Rút bỏ kim gốc động mạch chủ, rút bỏ cannula tĩnh mạch chủ trên và tĩnh mạch chủ dưới. Rút cannula động mạch chủ và khâu tăng cường.

- Tiêm protamin, liều 1:1 so với heparin.

- Bù máu (lượng máu lấy ra khi đặt cannula và máu còn ở tuần hoàn ngoài) qua đường nhĩ phải, bù từ từ, vừa bù vừa theo dõi huyết động.

- Đặt catheter Swan – Ganz qua tĩnh mạch dưới đòn trái.

- Đặt điện cực và dẫn lưu (màng ngoài tim và sau xương ức).
- Kiểm tra cầm máu lần cuối, bơm rửa nhiều lần bằng nước muối ấm để kiểm tra cầm máu thật kỹ tất cả các vị trí trong trường mổ.
- Đóng màng tim, có thể sử dụng màng tim nhân tạo để tránh căng.
- Cầm máu kỹ, đóng xương ức và vết mổ. Băng vô trùng.

3.2.7. Xét nghiệm sự hoà hợp miễn dịch trong ghép tim. Theo dõi, điều trị dự phòng thải ghép sau ghép tim

3.2.7.1. Quy trình xét nghiệm, đánh giá hoà hợp miễn dịch trước ghép tim

- Xét nghiệm nhóm máu:
 - + Định nhóm máu ABO và Rh.
 - + Yêu cầu: hòa hợp nhóm máu ABO là tiêu chuẩn tối cần thiết, nhất là khi người nhận là người lớn.
- Phản ứng độ chéo tế bào lympho (Cross-match):
 - + Làm phản ứng chéo giữa kháng thể kháng HLA có trong huyết thanh người nhận với tế bào bạch cầu của người cho.
 - + Yêu cầu: phản ứng chéo phải âm tính.
- HLA typing:
 - + Xác định mức độ hòa hợp theo đặc điểm đa hình di truyền gen HLA của bạch cầu máu ngoại vi người cho và người nhận.
 - + Tiêu chuẩn lựa chọn hòa hợp HLA.

Mức ưu tiên	1 (tốt nhất)	2	3	4
Mức hòa hợp (HLA-A:-B:-DR)	0:0:0	1:0:0	0:1:0	1:1:0

- Xét nghiệm PRA (panel reactive antibody)
 - + Xác định và phát hiện kháng thể kháng HLA ở bệnh nhân đăng ký ghép tim.
 - + Đánh giá: PRA<10 ít có nguy cơ thải ghép. PRA> 10 cần chú ý có nguy cơ thải ghép.

3.2.7.2. Quy trình xét nghiệm, đánh giá miễn dịch theo dõi thải ghép sau ghép tim

- Xét nghiệm PRA (như trên): tất cả các bệnh nhân sau ghép phải làm lại PRA 1 lần vào tuần thứ 2, sau đó mỗi tháng 1 lần trong 3 tháng liên tiếp.

- Sinh thiết nội mạc cơ tim phát hiện tình trạng thải ghép

- + Thường sinh thiết cơ tim qua đường tĩnh mạch cảnh trong bên phải, sử dụng dụng cụ sinh thiết cơ tim chuyên biệt để bấm sinh thiết nội mạc cơ tim ở vùng vách liên thất phía thất phải.

- + Đánh giá: phát hiện thải ghép tim, cả thải ghép tế bào và thải ghép dịch thể;

- Xét nghiệm phát hiện thải ghép qua đánh giá biểu hiện gen (Allomap test)

- + Xét nghiệm đánh giá biểu hiện gen của 20 gen trong tế bào bạch cầu máu ngoại vi để theo dõi phản ứng hệ thống miễn dịch của bệnh nhân.

- + Đánh giá: chỉ số ngưỡng là 32. Nếu cao thì cần chú ý và có thể cho sinh thiết cơ tim để chẩn đoán xác định thải ghép.

3.2.7.3. Quy trình sử dụng thuốc ức chế miễn dịch thường quy dự phòng thải ghép

Quy trình thường quy là quy trình áp dụng cho mọi bệnh nhân ghép tim:

- Trước phẫu thuật:

- + Azathioprine: 4mg/1kg, tiêm tĩnh mạch trước khi vào phòng mổ

- Trong khi phẫu thuật:

- + Dexamethasone (Decadron ®): 100mg, tiêm tĩnh mạch sau khi ngừng tuần hoàn ngoài cơ thể và việc cầm máu được đảm bảo.

- + OKT3: 5mg, tiêm tĩnh mạch 30 phút sau khi cho Methylprednisolone nếu bệnh nhân ổn định. Nếu biết bệnh nhân nhạy cảm hoặc có kháng thể dương tính kháng OKT3, xem xét dùng anti-thymocyte globulin liều 15mg/kg tiêm tĩnh mạch chậm.

- Sau phẫu thuật: (Ngày thứ nhất là ngày phẫu thuật)

- + Dexamethasone (Decadron ®): 25mg tiêm tĩnh mạch mỗi giờ, 3 liều bắt đầu vào ngày thứ nhất. Liều cuối cùng được sử dụng trước khi dùng OKT3.

- + Cyclosporine: Uống 2 lần một ngày tăng liều trong một số ngày đầu, sau 4 tuần phải đạt mức thấp nhất trong huyết thanh là 300-350ng/ml (HPLC

máu toàn phần). Giảm liều dần liều vào giữa tuần thứ 6 và thứ 8 để đạt mức thấp nhất trong huyết thanh là 200-250ng/ml (HPLC máu toàn phần). Giảm vào tháng thứ 6 để đạt mức thấp nhất trong huyết thanh: 100-150ng/ml (HPLC máu toàn phần).

+ Azathioprine: 1-2,5mg/kg tiêm tĩnh mạch hoặc uống hàng ngày, theo dõi số lượng bạch cầu phải trên 4000/ml.

+ OKT3: 2,5mg/ngày vào 10 giờ sáng, bắt đầu từ ngày thứ 3 (ngày không dùng OKT3 sau phẫu thuật), tiêm tĩnh mạch. Tiếp tục dùng Cyclosporine ở liều điều trị.

+ Prednisonone chia làm 2 liều/ngày (bắt đầu vào ngày sau khi dùng OKT3 liều cuối cùng). Liều lượng được dùng như sau:

1,0mg/kg/ngày x 2 ngày	Điều chỉnh liều để đạt hệ số bằng 5, kết thúc trong 14 ngày (sau 14 ngày, liều bằng 1/5 liều ban đầu)
Sau đó 0,8mg/kg/ngày x 2 ngày	
Sau đó 0,6mg/kg/ngày x 2 ngày	
Sau đó 0,5mg/kg/ngày x 2 ngày	
Sau đó 0,4mg/kg/ngày x 2 ngày	
Sau đó 0,3mg/kg/ngày x 2 ngày	
Sau đó 0,2mg/kg/ngày trở đi	

Nội dung quy trình sử dụng thuốc ức chế miễn dịch thường quy dự phòng thải ghép được đề xuất như trên hoàn toàn có thể triển khai được trong điều kiện của nước ta hiện nay.

3.2.7.4. Bước đầu nghiên cứu điều tra nhu cầu ghép tim và khả năng cung ứng tim ghép tại một số bệnh viện ở Việt Nam:

Điều tra tổng cộng 1.450 bệnh nhân được chẩn đoán suy tim mạn tính tại các bệnh viện: Viện Tim mạch Việt Nam, Bệnh viện Chợ Rẫy, Viện Tim thành phố Hồ Chí Minh, Bệnh viện 103, Bệnh viện Trung ương Huế.

Bảng 3.2.1. Các nguyên nhân gây suy tim

STT	Nguyên nhân	EF ≤ 30% n (%)	EF > 30% n (%)	p
1	Bệnh van tim	114 (23,5%)	448 (46,4%)	<0.001
2	Phối hợp bệnh van tim	93 (19,2%)	302 (31,3%)	<0.001
3	THA	206 (42,5%)	420 (43,5%)	>0,05
4	Bệnh mạch vành	157 (32,4%)	280 (29,0%)	>0,05
5	Rối loạn nhịp-dẫn truyền	116 (23,9%)	235 (24,4%)	>0,05
6	Bệnh tim bẩm sinh	6 (1,2%)	17 (1,8%)	>0,05
7	Bệnh cơ tim thể giãn	14 (7,0%)	47 (4,9%)	>0,05
8	Bệnh cơ tim phì đại	3 (0,6%)	4 (0,4%)	>0,05
9	Bệnh cơ tim chu sản	4 (0,8%)	5 (0,5%)	>0,05
10	Tim phổi mạn tính	49 (10,1%)	182 (18,9%)	<0.001
11	Viêm cơ tim	2 (0,4%)	7 (0,7%)	>0,05
12	Các nguyên nhân khác	47 (9,7%)	101 (10,5%)	>0,05
Tổng		485 (100%)	965 (100%)	

Bảng 3.2.2. Tỷ lệ mức độ suy tim theo NYHA ở nhóm có EF ≤ 30%

Độ NYHA	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Độ III	312	64,3
Độ IV	173	35,7
Tổng	485	100

Bảng 3.2.3. Chỉ định ghép tim ở nhóm có EF ≤ 30%

Chỉ định		n (%)	
Có chỉ định ghép	Tuyệt đối	28 (5,8%)	69 (14,2%)
	Tương đối	41 (8,5%)	
Không có chỉ định		416 (85,8%)	
Tổng		485 (100%)	

Bảng 3.2.4. Quan điểm về ghép tim của bệnh nhân

Quan điểm	EF≤ 30% n (%)	EF> 30% n (%)	p
Đồng ý	36 (31,0%)	84 (13,7%)	< 0,0001
Không đồng ý	80 (69,0%)	531 (86,3%)	
Tổng	116 (100%)	615 (100%)	

Điều tra tổng số 304 bệnh nhân được chẩn đoán chết não do chấn thương sọ não tại các trung tâm cấp cứu tim mạch ở các Bệnh viện 103, Bệnh viện Bạch Mai – Hà Nội và bệnh viện Chợ Rẫy – thành phố Hồ Chí Minh chỉ có 9 trường hợp người nhà đồng ý hiến tạng (chiếm tỷ lệ 3%) còn 97 % không đồng ý hiến tạng.

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

4.1. Nghiên cứu xây dựng các quy trình ghép tim lợn thực nghiệm

4.1.1. Công tác chuẩn bị phục vụ phẫu thuật ghép tim thực nghiệm

Đơn vị thực nghiệm đã đáp ứng được những yêu cầu cơ bản về cung cấp động vật cho ghép tim thực nghiệm. Nhưng trong tương lai, công tác nuôi dưỡng chăm sóc lợn trước mổ cần được bổ sung một số vấn đề. Trước tiên là việc kiểm soát được nguồn gốc động vật. Thời gian nhập lợn trước mổ cần kéo dài hơn để lợn làm quen với môi trường và người nuôi và để đảm bảo là lợn khoẻ mạnh. Hệ thống chuồng nuôi cần rộng rãi hơn và phải có bình nước treo để lợn uống thường xuyên.

Công việc chuẩn bị động vật trước mổ, do các phẫu thuật viên yêu cầu động vật có khối lượng lớn (trên 80 kg) trong khi đơn vị thực nghiệm không có các dụng cụ hỗ trợ như cũi chuyển, cầu thủy lực...nên phải tập trung nhiều người mới có thể bắt và khiêng được động vật. Thêm nữa, kíp gây mê động vật (không thuộc đơn vị thực nghiệm) lại yêu cầu không được tiền mê động vật trước khi bắt, trói, dẫn đến động vật kêu, giãy. Điều này chắc chắn làm ảnh hưởng đến chức năng tim mạch, hô hấp của động vật. Đây là các yếu tố cần nghiên cứu khắc phục trong thời gian tới.

Đơn vị cơ sở có nhiệm vụ thu dọn sau mổ. Các công việc khác như chăm sóc hồi sức lợn sau mổ đều đã có các kíp kỹ thuật riêng thực hiện, đơn vị thực nghiệm chỉ phục vụ, hỗ trợ. 35 cuộc mổ, không có cuộc mổ nào động vật sống dài ngày > 4 ngày sau mổ nên vấn đề nuôi dưỡng chăm sóc dài ngày cũng không được đặt ra.

Qua kinh nghiệm thực tiễn của các cuộc ghép tim thực nghiệm tại Học viện Quân y kết hợp tham khảo tài liệu nước ngoài, chúng tôi đã xây dựng được quy trình chuẩn bị, phục vụ ghép tim thực nghiệm trong phần phụ lục. Quy trình này có thể thực hiện được tại các cơ sở nghiên cứu có điều kiện tương tự.

4.1.2. Chuẩn bị thuốc, nguyên vật liệu và dung dịch bảo quản tim sử dụng trong ghép tim lợn thực nghiệm

Số nhóm thuốc sử dụng trong đề tài là 11 nhóm, với dự kiến ban đầu danh mục có 81 loại, bổ xung 10 loại trong quá trình nghiên cứu. Có 79 thuốc được sử dụng, 12 thuốc không sử dụng đến. Cụ thể những thay đổi trong việc sử dụng thực tế so với dự kiến là:

- Nhóm gây mê: bổ sung Napentothal, Arduan, vì trong phẫu thuật giảm sử dụng Propofol và Norcuron...

- Nhóm giảm đau: bổ sung Perfalgan, Diclofenac. Sau phẫu thuật lợn được dùng Morphin để giảm đau, nhưng không dùng liều cao được vì gây ức chế hô hấp nên phải bổ sung 2 thuốc trên. Tuy nhiên dùng Perfalgan phải truyền nên không tiện sử dụng và chi phí cao vì vậy chủ yếu dùng Diclofenac,

- Nhóm dịch truyền nuôi dưỡng: bổ sung đạm, lipid và Albumin. Trái với dự kiến ban đầu, lợn sẽ thức dậy được sau ghép và có thể ăn sữa và cháo. Lượng dịch truyền bổ sung nước, điện giải được dùng với số lượng lớn.

- Nhóm thuốc trên đường tiêu hoá: bổ sung thuốc giải độc gan L- Ornithin, L-Aspartat và dung dịch thẩm phân phúc mạc để giải quyết tình trạng nhiễm độc các tạng.

- Nhóm sát khuẩn: bổ sung xà phòng rửa tay phẫu thuật viên để tắm cho lợn, vì, sau khi tắm bằng xà phòng thường rồi sát khuẩn bằng dung dịch Cloramin B lợn bị dị ứng toàn bộ thân thể.

Do chuẩn bị tốt nên công tác xây dựng danh mục khá sát so với yêu cầu sử dụng. Ba nhóm thuốc được sử dụng với số lượng lớn là: nhóm thuốc Gây mê, nhóm thuốc Tim mạch, nhóm dịch truyền nuôi dưỡng

- Nhóm thuốc gây mê:

- + Lợn cho máu: gây mê bằng Kethamin 500mg. Sử dụng trung bình: 6,45 lợ/con (38mg/kg).

- + Lợn cho tim: gây mê theo phác đồ Na.pentotal + Arduan + Fenthanyl.

- + Lợn nhận tim: cơ bản được dùng phác đồ gây mê như lợn cho. Do cuộc mổ kéo dài nên số lượng dùng nhiều hơn. Kết hợp dùng Foran (1%-2%)+

Midazolam (10-20mg/kg) 20-30phút/lần trong thì gây mê chạy tuần hoàn ngoài cơ thể, thì đã ghép xong quả tim cho vào cơ thể lợn nhận và thì hồi sức - để giảm bớt lượng sử dụng Na Pentotal (dùng 1/2 liều khởi mê).

- Nhóm thuốc tim mạch:

+ Trong nhóm thuốc tim mạch, các thuốc hướng tim được dùng sớm và kéo dài với mục tiêu kích hoạt cho tim ghép đập lại, duy trì nhịp đập của tim, xử trí cấp cứu khi huyết áp tụt, loạn nhịp, ngừng tim...

+ Các thuốc giãn mạch và chẹn kênh Ca^{++} sử dụng lượng ít là: Nitroglycerin 10mg/10ml, Nicardipin 10mg, Amiodazon 150mg/3ml, Lidocain 200mg/10ml, Nitromin 2,6mg (viên).

- Nhóm thuốc nuôi dưỡng, bù nước - điện giải: sử dụng 15 loại thuốc, dịch truyền được dùng với số lượng lớn, nhất là khi kéo dài thời gian sống của lợn ghép. Dung dịch acidamin, nhũ dịch lipid và Albumin được bổ sung cho lợn nhận tim, vì không thể cho lợn thức tỉnh để nuôi dưỡng bằng sữa, cháo.

- Nhóm thuốc gây liệt tim (cardioplegia):

+ Nghiên cứu ghép tim lợn thực tế sử dụng 2 ống cardioplegia trong 1000ml Ringer lactat làm liệt tim lợn cho trong thời gian mổ cắt lấy tim. Liều lượng này lớn hơn ở người (chỉ 1 ống pha trong 1000 ml Ringer lactat).

+ Cardioplegia còn được sử dụng bảo quản tim trong thời gian rửa tim, chờ ghép và thì ghép tim vào cơ thể lợn nhận. Dung dịch Cardioplegia được làm lạnh và duy trì ở nhiệt độ $4^{\circ}C$.

- Dung dịch bảo quản tim: ngoài sử dụng dung dịch cardioplegia như trên còn sử dụng dung dịch Celsior được pha chế theo quy trình của Bệnh viện 103 đề xuất và xây dựng. Việc sử dụng tới hơn 10.000 ml dung dịch Celsior – A và 20 lọ Celsior-B cho thấy có thể sử dụng dung dịch này để bảo quản tim ghép một cách an toàn trong thời gian chờ ghép vào lợn nhận.

4.1.3. Đánh giá các thông số về siêu âm tim, xét nghiệm huyết học, sinh hóa, giải phẫu bệnh trên lợn phục vụ ghép tim thực nghiệm

4.1.3.1. Các khám xét siêu âm đánh giá tim lợn trước và sau ghép

Siêu âm tim lợn có nhiều đặc điểm khác biệt về kỹ thuật so với tim người. Gwathmey J.K và CS (1998) [65] nghiên cứu siêu âm trên lợn đã nhấn mạnh đến các đặc điểm như: lớp mỡ thành ngực của lợn rất dày, xương ức to gồ cao, vị trí tim lợn thường nằm giữa lồng ngực do đó việc tìm được cửa sổ siêu âm tim lợn rất khó. Phải tìm cách đặt đầu dò cạnh xương ức hoặc đặt đầu dò dưới mũi ức sao cho tim được các mặt cắt cơ bản của tim.

Trong số lợn ghép tim còn sống sau mổ, chúng tôi siêu âm cho 7 lợn đã được nhận tim, tất cả đều được phẫu thuật theo phương pháp ghép tim đúng chỗ kiểu khâu nối hai tâm nhĩ, so sánh các thông số siêu âm của chính quả tim đó ở trước và sau ghép.

Đánh giá về kích thước của tim :

- Không có sự thay đổi đáng kể về kích thước nhĩ trái và động mạch chủ. Trước ghép $LA = 26.1 \pm 3.1\text{mm}$, $Ao = 26.5 \pm 4.3\text{mm}$ so với sau ghép $LA = 25.3 \pm 2.1\text{mm}$, $Ao = 27 \pm 3.5\text{mm}$. Kết quả này chứng tỏ buồng nhĩ không nhỏ đi, điều này hoàn toàn phù hợp vì chúng tôi để lại phần nhĩ ở lợn nhận đúng bằng phần nhĩ cắt đi ở lợn cho.

- Đường kính tâm trương Dd trước ghép là $44,9 \pm 4,2\text{mm}$, sau ghép là $46,6 \pm 6,9\text{mm}$, không có khác biệt với $p > 0,05$.

- Đường kính tâm thu thất trái $Ds = 30,6 \pm 4,3\text{mm}$ trước ghép và sau ghép là $32,1 \pm 6,1\text{mm}$ và đường kính tâm trương thất phải $RV = 22,0 \pm 1,6$ trước ghép và $20,8 \pm 2,5\text{mm}$ sau ghép không có khác biệt. Lẽ ra sau khi ghép do tác động của các chấn thương phẫu thuật trong quá trình ghép, khả năng co bóp của tim bị giảm thì tim phải sẽ giãn nhiều hơn và các đường kính tâm trương phải lớn hơn. Có lẽ do số liệu còn quá ít nên các kết quả thu được chưa chứng tỏ được điều này.

- Bề dày vách liên thất trước ghép $IVSd = 10,9 \pm 2,7\text{mm}$ và $IVSs = 14,4 \pm 3,8\text{mm}$ còn sau ghép $IVSd = 10,1 \pm 1,3\text{mm}$ và $IVSs = 13,4 \pm 1,6\text{mm}$ cũng không có khác biệt rõ ràng về mặt thống kê.

- Bề dày thành sau thất trái LWd trước ghép = $9,0 \pm 1,6\text{mm}$ và LWs = $13,9 \pm 1,6\text{mm}$ so với sau ghép LWd = $10,6 \pm 1,7\text{mm}$ và LWs = $14,4 \pm 0,9\text{mm}$ không có sự khác biệt có ý nghĩa. Như vậy sau khi tim được ghép bề dày thành tim không có biến đổi. Sở dĩ có kết quả này theo chúng tôi có lẽ là do chúng tôi đều tiến hành siêu âm ngay sau ghép khoảng 1 – 2 giờ. Nếu kiểm tra ở thời gian sau mổ dài hơn thì có lẽ sẽ thấy được những khác biệt rõ hơn.

Đánh giá về chức năng tim sau ghép : sau khi trải qua cuộc phẫu thuật khá dài tim ghép sẽ có nhiều thay đổi đáng kể về hoạt động chức năng, Tuy nhiên kết quả siêu âm đánh giá chức năng tim lại thấy không có sự thay đổi đáng kể. Trước ghép $Fs = 31,9 \pm 5,8\%$, $EF = 59,6 \pm 8,3\%$, sau ghép $Fs = 31,2 \pm 6,3\%$ và $EF = 58,9 \pm 8,6\%$. Thực ra kết quả này không phản ánh chính xác tình trạng chức năng tim vì sau ghép lợn thường được dùng nhiều thuốc tăng huyết áp, co mạch, nhịp tim nhanh, tim ở trạng thái tăng động nên chức năng tim có thể tăng giả tạo, cần phải theo dõi dài hơn nữa vì nếu có thải ghép chức năng tim chắc chắn sẽ giảm.

4.1.3.2. Các xét nghiệm huyết học, sinh hóa để đánh giá và theo dõi lợn trước, trong và sau mổ ghép tim:

Kết quả xét nghiệm đánh giá các chỉ số sinh hóa trên lợn bình thường trưởng thành cho thấy: rất nhiều chỉ số sinh hóa ở lợn không khác biệt lớn so với người, trong đó có Glucose ($6.85 \pm 3.20 \text{ mmol/L}$), Ure ($3.79 \pm 1.68 \text{ mmol/L}$), Protein ($69.00 \pm 12.32 \text{ g/L}$), Albumin ($39.41 \pm 6.55 \text{ g/L}$), Cholesterol ($2.91 \pm 0.73 \text{ mmol/L}$), HDL-C ($1.18 \pm 0.37 \text{ mmol/L}$), LDL-C ($1.62 \pm 0.51 \text{ mmol/L}$), Bilirubin TP ($6.20 \pm 3.08 \text{ } \mu\text{mol/L}$), Bilirubin TT ($2.93 \pm 1.70 \text{ } \mu\text{mol/L}$), GOT ($56.75 \pm 48.00 \text{ U/I}$), GPT ($56.15 \pm 13.47 \text{ U/I}$), GGT (99.95 ± 83.03), Na^+ ($139.67 \pm 3.92 \text{ mmol/L}$), K^+ ($3.83 \pm 0.57 \text{ mmol/L}$), Ca^{++} ($1.29 \pm 0.20 \text{ mmol/L}$). Một số chỉ số sinh hóa khác có sự khác biệt với người là: Creatinin (128.54 ± 28.05) hơi cao hơn so với máu người (với $P < 0.05$), Amylase ($1676.99 \pm 808.83 \text{ U/I}$), CK ($3072.40 \pm 2810.10 \text{ U/I}$), CK-MB ($3044.10 \pm 3543.30 \text{ U/I}$), LDH ($1683.47 \pm 997.70 \text{ U/I}$) cao hơn rất nhiều so với chỉ số bình thường trên người.

Các xét nghiệm huyết học và sinh hóa để đánh giá tình trạng tế bào máu, các chỉ số đông chảy máu, các chỉ số sinh hóa và điện giải máu của lợn nhận tim trước và sau mổ cho thấy có những biến động rất mạnh và đa dạng của các chỉ số này ở các giai đoạn khác nhau sau mổ. Công tác theo dõi và hồi sức lợn nhận tim sau mổ phải dựa vào các số liệu đó để tiến hành có hiệu quả (xem thêm phần 4.1.8. Hồi sức và chăm sóc lợn nhận tim sau mổ ghép tim thực nghiệm)

4.1.3.3. Xét nghiệm giải phẫu bệnh tim ghép sau mổ ghép tim lợn thực nghiệm:

Xét nghiệm giải phẫu bệnh sau khi lợn nhận tim tử vong thấy rằng:

- Hình ảnh giải phẫu đại thể cho thấy về kỹ thuật khâu nối đã đạt được yêu cầu chủ yếu: đảm bảo khâu kín miệng nối một cách hoàn toàn (động mạch chủ: $31/35 = 88,6\%$; động mạch phổi: $32/35 = 91,4\%$; nhĩ trái: $33/35 = 94,3\%$ và nhĩ phải: $33/35 = 94,3\%$), các mũi khâu đều (động mạch chủ: $29/35 = 82,9\%$; động mạch phổi: $27/35 = 77,1\%$; nhĩ trái: $26/35 = 74,3\%$ và nhĩ phải: $23/35 = 65,7\%$).

- Hình ảnh tổn thương giải phẫu bệnh vi thể trên tim cho thấy có nhiều tổn thương đa dạng và phù hợp với tiến triển trên lâm sàng của lợn nhận tim. Các tổn thương vi thể trên tim có thể gặp là: viêm khe cơ tim gặp 6 trường hợp ($17,1\%$), xung huyết phù nề khe cơ tim gặp 9 trường hợp ($25,7\%$), hoại tử cơ tim gặp 2 trường hợp ($5,7\%$), xuất huyết màng ngoài tim 9 trường hợp ($25,7\%$), viêm màng ngoài tim đơn thuần hoặc kết hợp viêm khe cơ tim gặp 4 trường hợp ($11,4\%$), viêm mũ màng ngoài tim gặp 5 trường hợp tỷ lệ $14,5\%$.

- Hình ảnh tổn thương giải phẫu bệnh trên các cơ quan khác cũng rất đa dạng và phù hợp với tiến triển sau mổ trên lâm sàng của lợn nhận tim. Các tổn thương tại các cơ quan khác được thấy là:

- + Xẹp phổi 18 trường hợp, xuất huyết ở phổi 7 trường hợp. Đây là những nguyên nhân gây tử vong rất sớm trên lợn nhận tim ghép. Những tổn thương này một phần có thể do kỹ thuật, nhưng cũng có thể do rối loạn thông khí phổi, sử dụng tuần hoàn ngoài và rối loạn cân bằng khí máu, gây nhiễm kiềm toan, tổn thương các phế nang.

- + Thoái hóa hoại tử gan thận 16 trường hợp ($45,7\%$), xuất huyết gan thận 4 trường hợp ($11,4\%$), nhồi máu thận 1 trường hợp ($2,9\%$). Điều này phù hợp

giữa nghiên cứu theo dõi trên lâm sàng với các kết quả xét nghiệm giải phẫu bệnh. Nhiều con lợn tử vong sau ghép do xuất huyết hoại tử gan thận ở những con sống sau 6-24 giờ, biểu hiện lâm sàng suy thận, thiếu niệu vô niệu, đại ra máu đại thể, xét nghiệm ure, creatinin, GOT tăng cao, không có xu thế hồi phục. Những con sống trên 72 giờ thường chỉ xung huyết gan thận. Ure, Creatinin tăng nhưng qua giờ 48 có giảm và có xu hướng trở về trị số trung bình.

Các xét nghiệm giải phẫu bệnh cho thấy trong ghép tim thực nghiệm ngoài yếu tố kỹ thuật nối ghép, cần giải quyết tốt yếu tố thông khí, bảo vệ và phục hồi cơ tim trong và sau phẫu thuật, điều trị suy gan thận sớm ngay từ đầu, phòng chống nhiễm trùng, nhiễm khuẩn tốt.

4.1.4. Gây mê, hồi sức lợn nhận tim trong ghép tim thực nghiệm

Công thức gây mê: Pentotal + Papulon + Fentanyl, có kết hợp Foran 1,5-2 % (khi bắt đầu thông khí lại sau ghép). Các thuốc Pentotal + Papulon + Fentanyl, tiêm tĩnh mạch chậm liều khởi mê và dùng bơm tiêm điện để duy trì mê. Việc duy trì thuốc mê bằng bơm tiêm điện bảo đảm ổn định về mặt huyết động trong quá trình phẫu thuật, hơn nữa tránh được hiện tượng nồng độ thuốc giảm nhanh trong máu do khuếch tán vào tổ chức, tập trung nhanh vào tổ chức nhiều mạch máu như não, tim, gan, thận và tổ chức mô mỡ (nhất là số lợn cho tim đều là loại lợn lai kinh tế).

Sử dụng phương pháp gây mê qua mở khí quản: dùng pentotal liều 2 mg/kg tiêm tĩnh mạch chậm để lợn nằm yên khi thực hiện kỹ thuật. Mở khí quản và luồn ống nội khí quản vào sâu 2-3 cm. Khởi mê và duy trì thông khí nhân tạo trong mổ. Chúng tôi không nghiên cứu đặt nội khí quản qua đường mồm vì giải phẫu của khoang miệng lợn khác xa so với người.

Những biến động về tần số tim: tần số tim ban đầu qua máy theo dõi là 114, tương ứng với nhịp tim đó thì huyết áp tối đa là 112 mmHg, huyết áp trung bình là 92 mmHg, huyết áp tối thiểu là 81 mmHg và áp lực tĩnh mạch trung tâm là 2 mmHg. Chúng tôi tạm coi đây là những chỉ số sinh lý làm cơ sở để hồi sức tuần hoàn trong quá trình gây mê và hồi sức.

Những biến động về huyết áp động mạch: trong quá trình mổ duy trì huyết áp tối đa trong khoảng 90-110 mmHg. So sánh huyết áp tối đa và tối thiểu ở từng giai đoạn phẫu thuật, nhất là khi chưa mổ không thấy hiện tượng huyết áp kẹt. Khi cho tim ghép đập lại thì việc duy trì huyết áp là sự kết hợp nhạy cảm của người chạy máy tuần hoàn ngoài cơ thể, phẫu thuật viên và gây mê-hồi sức. Thông qua việc điều chỉnh sức bóp cơ tim, cân bằng tiền gánh, hậu gánh và chạy máy tuần hoàn ngoài cơ thể hỗ trợ. Theo chúng tôi đây là vấn đề quan trọng nhất trong ghép tim lợn thực nghiệm, điều này bảo đảm cho quả tim ghép thực hiện được chức năng “bơm máu” trong một cơ thể lợn mới sau khi chịu những đả kích của phẫu thuật và không được nuôi dưỡng trong một thời gian dài.

Những biến động về áp lực tĩnh mạch trung tâm: trong quá trình mổ luôn duy trì áp lực tĩnh mạch trung tâm trong khoảng 2-3 mmHg. Để hồi sức về tuần hoàn và tạo điều kiện thuận lợi cho phẫu thuật khi phẫu thuật viên thao tác trên tim khi tim lợn đang đập, cần truyền dịch nhằm bổ xung khối lượng tuần hoàn. Trong quá trình mổ việc truyền loại dịch gì (dịch tinh thể, dịch keo hay máu) với số lượng bao nhiêu phụ thuộc vào mức độ mất máu của phẫu thuật.

Về sử dụng thuốc hồi sức tim sau khi cho tim đập lại: ngay khi phẫu thuật viên mở kẹp động mạch chủ, các thuốc hồi sức đã được chuẩn bị (liều thuốc đã được tính, bơm tiêm điện sẵn sàng chạy). Khi tim đập lại, tùy thuộc vào đánh giá trực tiếp co bóp cơ tim mà sử dụng một hoặc phối hợp các thuốc: Dobutamin, Epinerphrin, Noepinerphrin với mục đích duy trì huyết áp trung bình trên 60 mmHg, nước tiểu 1 ml/kg/ giờ. Có một điều khó khăn khi dùng các thuốc tăng cường co bóp cơ tim là chưa biết được nhiều về tác dụng của các thuốc này trên lợn, do đó phải dùng theo các nguyên tắc như trên người. Ngoài ra vì tĩnh mạch cảnh sâu của lợn có van nên lượng thuốc vào tuần hoàn lợn không ổn định. Do đó phải dùng đường tĩnh mạch chày để đưa các thuốc hồi sức tuần hoàn vào.

4.1.5. Đảm bảo an toàn truyền máu trong ghép tim lợn thực nghiệm

Kết quả xác định nhóm máu của 105 lợn thực nghiệm (35 lợn cho máu, 35 lợn cho tim, 35 lợn nhận tim) thấy: 100% số lợn thực nghiệm đều có máu

nhóm O (theo hệ thống nhóm máu ABO) và Rh (-) (theo hệ thống nhóm máu Rh). Các tài liệu nghiên cứu về các nhóm máu của lợn cho thấy chúng khá phức tạp, tuy nhiên các nhóm đều có thể truyền cho nhau an toàn, không gây phản ứng đáng kể.

Thực tế chúng tôi đã sử dụng tổng số 517 đơn vị máu và chế phẩm trong tổng số 569 đơn vị lấy được từ lợn cho máu (tỷ lệ sử dụng là 90,86%) mà không gặp phản ứng quan trọng và đáng kể nào do truyền máu trong 35 ca mổ (chỉ có 2 ca - 5,71% có biểu hiện rét run và 5 ca - 14,29% có biểu hiện da nổi đỏ dị ứng nhẹ).

4.1.6. Mổ lấy tim ghép trên lợn thực nghiệm

4.1.6.1. Đặc điểm lợn cho tim:

Toàn bộ số lợn cho tim đều là cùng đàn với lợn nhận. Đặc điểm này giúp giảm được những khác biệt có thể có về hệ thống miễn dịch liên quan đến các phản ứng thải ghép ở lợn nhận tim.

Cân nặng trung bình của lợn cho tim là $89,5 \pm 6,4$ kg. Với trọng lượng lợn cho tim như vậy đảm bảo được quả tim lợn cho có trọng lượng khoảng 268 ± 19 gam gần tương đương với tim người trưởng thành [11]. Đặc điểm này giúp việc thực hiện các thao tác mổ cắt tim lợn cho ra cũng như ghép tim lợn cho vào lợn nhận thuận lợi hơn vì các phẫu thuật viên tim vốn vẫn quen với mổ tim trên người. Hơn nữa các kỹ năng mổ trên tim lợn với kích thước tương đương trên người sẽ giúp phẫu thuật viên hoàn thiện hơn về kỹ thuật và kinh nghiệm để mổ ghép tim người thực sự. Chính vì những lý do nói trên chúng tôi nhận thấy cân nặng của lợn mổ thực nghiệm hợp lý nhất nên là khoảng 80 kg.

4.1.6.2. Thời gian cuộc mổ lấy tim:

Thời gian cuộc mổ lấy tim được tính từ khi bắt đầu mở ngực đến khi hoàn thành việc cắt tim ra, kiểm tra và cắt sửa sơ bộ tim lợn cho để chuẩn bị ghép vào lợn nhận. Thời gian này trung bình là $62,5 \pm 9,8$ phút, ngắn nhất 45 phút và dài nhất là 75 phút. Như vậy thời gian cuộc mổ lấy tim lợn cho trung bình là khoảng trên dưới 1 giờ. Trên thực tế mổ thực nghiệm đây chính là thời gian mổ để lấy tim lợn cho ra và chuẩn bị tim đó sẵn sàng ghép vào cho lợn nhận.

Có 2 trường hợp cuộc mổ được hoàn thành chỉ trong vòng 45 phút, đây là các trường hợp cấp mổ lấy tim phải tiến hành mổ khẩn trương để kịp với tốc độ mổ cắt tim ra của cấp mổ ghép tim. Thời gian cuộc mổ rút ngắn chủ yếu ở thì mổ cắt rời các mạch máu lớn để đưa tim ra khỏi lồng ngực (14 phút và 10 phút so với trung bình là $19,4 \pm 5,6$ phút) và thì mổ cắt sửa sơ bộ và kiểm tra tim lợn cho để chuẩn bị ghép vào lợn nhận (15 phút và 11 phút so với trung bình là $20,0 \pm 4,3$ phút).

Có 6 trường hợp cuộc mổ kéo dài tới 75 phút, trong số này thời gian cuộc mổ kéo dài chủ yếu do các nguyên nhân sau:

- 2 trường hợp chủ yếu do thời gian mổ cắt xong các mạch máu lớn của tim lợn bị kéo dài tới 30 phút (thời gian trung bình của thì mổ này là $19,3 \pm 5,7$ phút), nguyên nhân là do bị hỏng máy hút bỏ trong khi cần hút nhanh lượng máu, dịch trong khoang màng ngoài tim để có thể cắt bỏ chính xác được các mạch máu của tim.

- 1 trường hợp chủ yếu do thì mổ cắt sửa sơ bộ và kiểm tra tim lợn cho để chuẩn bị tim ghép bị kéo dài tới 30 phút (thời gian trung bình của thì mổ này chỉ là $20,0 \pm 4,3$ phút), nguyên nhân là do tim lợn cho có lỗ thông liên nhĩ nhỏ, phải mất thời gian khâu sửa và đóng kín lại lỗ thông liên nhĩ trước khi chuyển tim sang cho cấp ghép tim và lợn nhận.

- 1 trường hợp chủ yếu do thì mổ bộc lộ tim và phẫu tích chuẩn bị các mạch máu lớn bị kéo dài tới 35 phút (thời gian trung bình của thì mổ này chỉ là $23,2 \pm 4,8$ phút), nguyên nhân là do tim lợn cho bị loạn nhịp nhanh kịch phát vì bị hỏng máy thở trong khi đang mở màng ngoài tim và bộc lộ tim.

4.1.6.3. Sử dụng dung dịch cardioplegia trong mổ lấy tim:

Tổng lượng dung dịch cardioplegia truyền để mổ lấy tim lợn cho ra và bảo quản tim trong thời gian “chờ ghép vào lợn nhận” trung bình là $2522,9 \pm 143,7$ ml, ít nhất là 2000 ml và nhiều nhất là 3000 ml. Đại đa số các trường hợp ($30/35 = 85,6\%$) có tổng lượng dung dịch cardioplegia dùng trong mổ là 2500 ml. Đây là lượng dung dịch cardioplegia được dùng cho mổ cắt lấy tim lợn cho

ra (1000 ml) và 3 lần truyền trong quá trình bảo quản tim (500 ml cho mỗi 30 phút bảo quản tim chuẩn bị ghép).

Có 1 trường hợp chỉ dùng tổng cộng 2000 ml, đây chính là trường hợp có thời gian bảo quản tim 35 phút nên chỉ dùng 1000 ml dung dịch cardioplegia trong thì mổ cắt tim ra và 1000 ml trong thời gian bảo quản tim. Có 1 trường hợp dùng tổng cộng đến 3000 ml dung dịch cardioplegia, đây là trường hợp có thời gian bảo quản tim dài 80 phút nên phải dùng tới 2000 ml dung dịch cardioplegia để bảo quản tim và 1000 ml trong thì mổ cắt tim ra.

4.1.6.4. Thời gian bảo quản tim lợn cho chờ ghép vào lợn nhận:

Thời gian bảo quản tim lợn cho chờ ghép vào lợn nhận là thời gian tính từ sau khi đã hoàn thành xong việc cắt sửa sơ bộ và kiểm tra tim ghép cho đến khi tim bắt đầu được khâu ghép vào lợn nhận. Nói cách khác đây là thời gian tim ghép được bảo quản để “chờ ghép vào lợn nhận”. Trong thực tế mổ ghép tim trên người, đây chính là thời gian tim ghép được bảo quản, vận chuyển đến nơi kíp mổ ghép tim và bắt đầu tiến hành ghép tim người cho vào người nhận.

Trong nhóm nghiên cứu thời gian này trung bình là $65,7 \pm 8,2$ phút. Phần lớn các trường hợp ($15/35 = 42,8\%$) là trong vòng 61 – 65 phút. Có 1 trường hợp thời gian “bảo quản” tim chỉ 35 phút. Đây là một trong các ca mổ thực nghiệm ở giai đoạn đầu của chương trình nghiên cứu. Trong giai đoạn này chúng tôi để thời gian tim “chờ ghép vào lợn nhận” ngắn nhằm có thể thu được kết quả ghép tốt hơn. Giai đoạn sau này chúng tôi chủ trương để thời gian này dài hơn ra để đánh giá khả năng “bảo quản” tim ghép theo quy trình nghiên cứu, đó là đặt tim ngâm ngập trong dung dịch muối đẳng trương hoặc Celsior lạnh 4°C , truyền dung dịch liệt tim qua kim đặt ở gốc động mạch chủ để bảo quản tim với lượng 500 ml cho mỗi 30 phút bảo quản. Có 1 trường hợp chúng tôi để thời gian bảo quản tim dài 80 phút với 4 lần truyền dung dịch cardioplegia với tổng lượng 2000 ml. Kết quả tim ghép vẫn đập lại sau khi được ghép vào lợn nhận.

4.1.7. Mổ cắt bỏ tim lợn nhận và ghép tim lợn cho vào lợn nhận

4.1.7.1. Về thời gian cuộc mổ ghép tim vào lợn nhận

Thời gian chuẩn bị và thời gian nối ghép là hết sức quan trọng trong cuộc mổ ghép tim. Thời gian chuẩn bị được tính từ khi rạch da đến khi bắt đầu nối ghép bao gồm thời gian mở ngực, thiết lập tuần hoàn ngoài cơ thể và thời gian cắt tim lợn nhận. Thời gian chuẩn bị là khoảng thời gian cần phải hợp đồng chặt chẽ giữa kíp lấy tim và kíp ghép, với mục đích là giảm tối đa thời gian thiếu máu của tim ghép cũng như thời gian chạy tuần hoàn ngoài cơ thể. Nếu mở ngực sớm tim ghép không “phải đợi”, sẽ giảm thời gian thiếu máu nhưng sẽ làm tăng thời gian chạy tuần hoàn ngoài cơ thể. Ngược lại nếu mở ngực muộn sẽ làm tăng thời gian thiếu máu vì quả tim sẽ “phải đợi” để hoàn thành xong công tác chuẩn bị.

Kết quả nghiên cứu thực nghiệm cho thấy, thời gian chuẩn bị tương đối ổn định, khoảng gần 1 giờ đồng hồ. Trong quá trình nghiên cứu cũng cho thấy, các kỹ thuật trên thực nghiệm cũng tương đương khi thực hiện trên người. Có thể nói kết quả này là căn cứ có giá trị để áp dụng khi tổ chức ghép tim trên người trong hoàn cảnh nước ta.

Thời gian nối ghép và thời gian chạy tuần hoàn ngoài cơ thể cũng là những kết quả nghiên cứu quan trọng. Trong khi thời gian chuẩn bị tương đối hằng định thì thời gian nối ghép chính là yếu tố quyết định thời gian chạy tuần hoàn ngoài cơ thể. Như chúng ta đã biết thời gian chạy tuần hoàn ngoài cơ thể là yếu tố ảnh hưởng rất nhiều đến tình trạng toàn thân và các biến chứng sau mổ. Bên cạnh đó nó cũng là căn cứ để quyết định cần sử dụng loại bơm nào trong chạy tuần hoàn ngoài cơ thể. Theo nhiều tác giả nếu thời gian chạy tuần hoàn ngoài cơ thể hơn 4 giờ thì nên sử dụng bơm ly tâm để tránh các biến chứng.

Thời gian thiếu máu là yếu tố quan trọng nhất phản ánh tình trạng cuộc ghép cũng như kết quả. Về lý thuyết không nên để thời gian thiếu máu trên 4 giờ, và thời gian thiếu máu càng ngắn càng tốt. Thời gian thiếu máu được tính từ khi kẹp động mạch chủ người cho đến khi mở kẹp động mạch chủ người nhận. Trong thời gian này các công việc phải thực hiện là cắt tim, vận chuyển,

làm liệt tim, nối ghép. Ngoài việc rèn luyện nâng cao kỹ thuật việc hiệp đồng giữa các kíp kỹ thuật là hết sức quan trọng.

Kết quả nghiên cứu cho thấy, thời gian thiếu máu trong vòng 3 giờ và chủ yếu trong 2,5 giờ là có thể chấp nhận được. Tuy nhiên trong thực nghiệm có thuận lợi là lấy tim và ghép cùng một địa điểm, không phải vận chuyển tim. Do đó, qua kết quả thực nghiệm cũng cho thấy cần tăng cường rèn luyện kỹ thuật và hiệp đồng để giảm thời gian thiếu máu trong trường hợp phải vận chuyển tim.

4.1.7.2. Về kỹ thuật nối ghép

Hiện nay, ghép tim đúng chỗ thường được thực hiện theo một trong hai kỹ thuật là: nối hai tâm nhĩ hoặc nối hai tĩnh mạch chủ.

- Kỹ thuật nối hai tâm nhĩ: được Schumway và Lower đưa ra và được coi như phương pháp chuẩn của kỹ thuật ghép tim. Theo đó tim bệnh được cắt theo rãnh nhĩ thất phải và ghép bằng 4 miệng nối (nhĩ trái, nhĩ phải, động mạch phổi và động mạch chủ).

- Kỹ thuật nối hai tĩnh mạch chủ, gồm 5 miệng nối: nhĩ trái, hai tĩnh mạch chủ, động mạch phổi và động mạch chủ.

Trong quá trình thực nghiệm chúng tôi tiến hành nối ghép 32 trường hợp theo kỹ thuật nối hai tâm nhĩ và chỉ có 3 trường hợp nối ghép theo kỹ thuật hai tĩnh mạch chủ. Vì số mẫu ở hai nhóm có hạn nên chúng tôi chưa thể so sánh và rút ra kết luận về kết quả giữa hai nhóm. Tuy nhiên kỹ thuật nối hai tâm nhĩ đơn giản hơn và ít tai biến (chảy máu, vắn xoắn) trong mổ hơn, chính vì điều này mà chúng tôi lựa chọn kỹ thuật nối hai tâm nhĩ.

Kỹ thuật đuổi khí được thực hiện thống nhất, bao gồm các đường: qua kim gốc động mạch chủ, động mạch phổi, trần nhĩ trái và nhĩ phải. Trong quá trình thực nghiệm thấy rằng việc đuổi khí rất quan trọng, liên quan tới chức năng tim sau ghép. Đuổi khí phải được thực hiện cẩn thận, kiên trì từng bước. Hạn chế trong nghiên cứu của chúng tôi là không có kiểm tra siêu âm qua thực quản, do vậy chưa đánh giá khách quan kết quả đuổi khí.

Giải phẫu tim lợn có nhiều đặc điểm khá giống tim người, do đó việc rèn luyện kỹ thuật khâu nối trên tim lợn thực nghiệm rất có ích cho việc thực hiện kỹ thuật trên người sau này. Chúng tôi áp dụng các bước kỹ thuật khâu nối, đút khí tương tự như ghép tim trên người đã được thực hiện ở một số trung tâm phẫu thuật tim trên thế giới.

4.1.8. Theo dõi, hồi sức và chăm sóc lợn nhận tim giai đoạn sớm sau mổ ghép tim thực nghiệm

4.1.8.1. Biến động các chỉ số theo dõi khí máu động mạch trên lợn ghép tim sau mổ:

Các thông số khí máu động mạch ở lợn ghép ngay sau mổ cho thấy: pH = $7,45 \pm 0,14$; pCO₂ = $40,6 \pm 25,9$; pO₂ = $275,3 \pm 116,1$, HCO₃⁻ = $25,0 \pm 3,8$ và BE = $1,87 \pm 3,3$. Nhìn chung khí máu động mạch của lợn có xu hướng kiềm hô hấp khi so sánh với giá trị bình thường, có thể khi lợn tỉnh lại thì thở nhanh hơn vì phải nằm ở tư thế không sinh lý.

4.1.8.2. Biến động một số chỉ số tế bào máu sau ghép tim

Sau ghép tim ta thấy có tình trạng thiếu máu nặng, thể hiện qua các chỉ số huyết sắc tố, hồng cầu giảm có ý nghĩa thống kê: sau ghép 6 giờ hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu lượng huyết sắc tố đều giảm đi ($P < 0,01$), sau mổ 24 giờ lượng hồng cầu, tiểu cầu, lượng huyết sắc tố vẫn tiếp tục giảm (với $P < 0,01$). Việc truyền máu trong và sau mổ không thể đầy đủ do hiện tượng tan máu vi thể có thể xảy ra. Nghiên cứu về các nhóm máu của lợn cho thấy lợn có tới hàng chục nhóm máu khác nhau nhưng các nhóm máu đó đều có thể truyền được cho nhau. Tuy nhiên chúng ta cũng không chắc chắn được là liệu việc truyền máu này có gây ra các phản ứng miễn dịch làm huyết tán hay không.

Qua so sánh công thức máu trước và sau mổ ta cũng thấy bạch cầu tăng cao có ý nghĩa thống kê: sau ghép 6 giờ bạch cầu có xu hướng tăng lên ($P < 0,05$), tỷ lệ Neutrophil tăng lên và tỷ lệ Lymphocyte giảm đi, sau mổ 24 giờ số lượng bạch cầu vẫn tiếp tục tăng lên (với $P < 0,01$), tỷ lệ Neutrophil vẫn tăng và tỷ lệ Lymphocyte vẫn giảm (với $P < 0,01$). Mặc dù sau mổ tim hở bao giờ cũng có hiện tượng tăng bạch cầu phản ứng và dùng thuốc corticoid đường tĩnh mạch liều cao trong mổ, nhưng sự biến đổi này sẽ nhanh chóng trở về giá trị bình

thường. Tuy nhiên trong ghép tim thực nghiệm do điều kiện trang thiết bị còn khó khăn, quá trình khử khuẩn phòng mổ, trang thiết bị dụng cụ trong mổ, thao tác kỹ thuật... chưa đảm bảo vô khuẩn tuyệt đối nên có lẽ khó tránh khỏi có nhiễm khuẩn sau mổ.

4.1.8.3. Biến động một số chỉ số đông chảy máu sau ghép tim

Sau mổ ghép tim thường xảy ra rất nhiều biến động về đông và chảy máu. Nghiên cứu các chỉ số PT, APTT và INR trước mổ và ở các thời gian khác nhau sau mổ ghép tim ở nhóm nghiên cứu đều thấy có khác biệt rõ ràng về mặt thống kê. Sau ghép tim 6 giờ trên 13 con lợn nhận tim nhận thấy PT, APTT, INR kéo dài (với $P < 0,01$), Fibrinogen giảm (với $P < 0,01$). Sau ghép tim 24 giờ trên 12 con lợn nhận tim nhận thấy PT, APTT, INR vẫn kéo dài với ($P < 0,01$) và Fibrinogen vẫn giảm. Nguyên nhân của các rối loạn đông máu thường xảy ra sau ghép tim thực nghiệm là do quá trình chạy máy tuần hoàn ngoài cơ thể lâu trên 5 giờ, dùng thuốc chống đông liều cao, bên cạnh đó lại truyền máu dịch cao phân tử với khối lượng lớn làm mất các yếu tố đông máu, dễ xảy ra hiện tượng chảy máu sau mổ. Nghiên cứu của Warkentin TE và Greinacher A (2003) [147] cũng khẳng định việc dùng heparin sẽ gây tình trạng giảm tiêu cầu dẫn đến tăng thời gian chảy sau mổ.

4.1.8.4. Biến động một số chỉ số sinh hóa máu sau ghép tim

Sau ghép tim thông thường có tăng nhẹ chỉ số đánh giá chức năng thận: uré, creatinin nhưng sự khác biệt giữa trước và sau mổ chưa có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên đã có 4 ca suy thận sau mổ do huyết tán và dùng thuốc co mạch noradrenalin liều quá cao, kéo dài; bên cạnh đó lại do huyết tán sau quá trình chạy máy tuần hoàn ngoài cơ thể.

Chỉ số protein, albumin máu giảm mạnh có ý nghĩa thống kê. Nhu cầu năng lượng của lợn rất cao, trong mổ lại bị mất máu mất dịch, việc truyền máu, plasma và dịch qua đường tĩnh mạch là không thể đầy đủ. Việc giảm áp lực keo của máu do mất protein và albumin giải thích một phần hiện tượng tràn dịch đa màng: cổ trướng, tràn dịch màng phổi.

Các enzym liên quan cơ tim: GOT, LDH, CK, CK-MB tăng có ý nghĩa thống kê sau mổ vì rõ ràng trong mổ có can thiệp gây tổn thương cơ tim, việc bảo vệ cơ tim bằng dung dịch CPG không phải là tốt nhất cho ghép tim. Mặt

khác việc suy tim, thiếu máu vành sau mổ cũng hay gặp sau ghép tim, đặc biệt đười khí không triệt để gây tắc động mạch vành do khí (phát hiện bằng mắt 3 ca). Thông thường để bảo vệ cơ tim trong và sau khi lấy tim người ta dùng dung dịch HTK sẽ tốt hơn là dùng dung dịch CPG.

Các rối loạn về điện giải thường xuất hiện muộn hơn, Kali sớm có biểu hiện tăng nói lên tình trạng nhiễm độc tim, suy thận, Natri thì giảm biểu hiện tình trạng suy thận, giảm khối lượng tuần hoàn. Quá trình rối loạn nước và điện giải thường xảy ra ở ngày thứ hai, thứ ba và là hậu quả thứ phát của nuôi dưỡng không đầy đủ, suy thận...

4.1.8.5. Thời gian sống thêm của lợn nhận tim sau ghép:

Thời gian sống thêm của lợn nhận tim sau ghép là khoảng thời gian tính từ khi tim ghép đập lại cho đến khi lợn nhận chết sinh vật. Thời gian này trong nghiên cứu của chúng tôi trung bình là $21,8 \pm 29,5$ giờ (ngắn nhất là 0,5 giờ và dài nhất là 79,3 giờ), trong đó có 7 ca (20,0%) tim ghép sống thêm sau mổ trên 72 giờ.

Như vậy kết quả nghiên cứu đã đạt được chỉ tiêu đăng ký đã đề ra (có 7 ca lợn nhận tim sống được trên 72 giờ sau mổ). Do mục đích chính của nghiên cứu là hoàn thiện các quy trình ghép tim lợn thực nghiệm để tiến tới ghép tim trên người và không đủ điều kiện theo dõi, duy trì lợn sống sau ghép nên không có trường hợp nào để lợn sống thêm sau mổ kéo dài.

4.2. Nghiên cứu xây dựng và đề xuất các quy trình kỹ thuật ghép tim trên người lấy từ người cho tim chết não

4.2.1. Chỉ định ghép tim và chống chỉ định ghép tim trên người, các xét nghiệm cần làm với bệnh nhân chờ ghép tim; phương pháp điều trị bệnh nhân trong thời gian chờ ghép tim

4.2.1.1. Tiêu chuẩn các chỉ định và chống chỉ định ghép tim trên người

So với những nghiên cứu của các trung tâm mổ ghép tim ở nước ngoài thì các chỉ định mổ và chống chỉ định mổ ghép tim mà chúng tôi đưa ra có một số điểm điều chỉnh để phù hợp hơn với điều kiện thực tế của nước ta hiện nay, trong đó cần chú ý là:

- Tất cả các bệnh nhân phải có đơn tình nguyện xin được ghép tim thì mới xét để chỉ định ghép tim. Điều này là điều kiện đương nhiên theo quy định của pháp luật đối với mọi bệnh nhân muốn được mổ nói chung ở tất cả các nước trên thế giới. Tuy nhiên ở nước ta hiện nay việc tình nguyện xin được mổ ghép tim là một quyết định hết sức khó khăn đối với bệnh nhân bởi lý do tài chính trước mắt và lâu dài cũng như sự quyết tâm và dũng cảm của bệnh nhân. Thực tế là ở nước ta chưa có trường hợp nào được mổ ghép tim nên việc đưa tiêu chuẩn này vào không đơn thuần là một thủ tục thông thường trong ngoại khoa, nó yêu cầu phải có sự quyết tâm và dũng cảm rất lớn của bản thân bệnh nhân.

- Các tiêu chuẩn về bệnh lý tim mà chúng tôi đề xuất để chỉ định mổ và chống chỉ định mổ, nhất là các tiêu chuẩn chống chỉ định mổ có phần chặt chẽ hơn so với một số tác giả nước ngoài. Lý do chủ yếu là do trình độ và điều kiện thực tế của nước ta hiện nay về ghép tim còn có nhiều hạn chế và khó khăn. Cụ thể như:

+ Không chỉ định mổ cho các bệnh nhân tuổi cao > 60 tuổi. Tiêu chuẩn này cũng giống nghiên cứu của Zuckermann A và CS [152], nhưng ở đa số tác giả khác như Aaronson KD và CS [15], Blanche C và CS [32], Borkon AM và CS [33], Demers P và CS [51], Koerner MM và CS [89], Niloo M. Edward [113], Peraira JR và CS [117]... thì là > 65 tuổi. Như vậy giới hạn trên của tiêu chuẩn tuổi bệnh nhân mà chúng tôi đưa ra có phần thấp hơn.

- Không chỉ định mổ cho các bệnh nhân có trở kháng mạch máu phổi > 4 đơn vị Wood. Tiêu chuẩn này chặt chẽ hơn so với tác giả Niloo M. Edwards [113], Cimato TR, Jessup M [43], Gullestad L và CS [64], Klotz S và CS [87], Radovancevic B và CS [122], Pohwani A và CS [121], Smits JM và CS [130]... trong đó tác giả chỉ không mổ khi trở kháng mạch máu phổi > 6 đơn vị Wood.

4.2.1.2. Quy trình làm các xét nghiệm kiểm tra để đánh giá, theo dõi, điều trị và chuẩn bị cho bệnh nhân trong thời gian chờ ghép tim

Về cơ bản nội dung quy trình làm các xét nghiệm kiểm tra để đánh giá, theo dõi, điều trị và chuẩn bị cho các bệnh nhân trong thời gian chờ ghép tim cũng được thực hiện một cách chặt chẽ tương tự như của các tác giả nghiên cứu

tại những trung tâm mô ghép tim lớn trên thế giới như: Butler J và CS (2005) [36]; Campana C và CS (1993) [39]; David K.C. Cooper và CS (1996) [50]; Francis L. Delmonico (2009) [61]. Các trung tâm tim mạch lớn ở nước ta hiện nay đã có đủ phương tiện, nhân viên kỹ thuật, vật liệu ... để thực hiện được các nội dung xét nghiệm theo quy trình đã nêu.

Để cụ thể hóa các chỉ tiêu cần xét nghiệm kiểm tra đánh giá bệnh nhân trong thời gian chờ ghép, chúng tôi đã xác lập một mẫu bệnh án cho bệnh nhân chờ ghép tim, trong đó có đăng ký tất cả các chỉ tiêu cần theo dõi và đánh giá của bệnh nhân (Phụ lục).

4.2.1.3. Quy trình điều trị cho bệnh nhân trong thời gian chờ ghép tim

Về cơ bản việc phân nhóm sơ bộ bệnh nhân chờ ghép tim để quản lý và điều trị mà chúng tôi nêu ra cũng giống như nghiên cứu của các tác giả khác. Đặc biệt việc phân chia bệnh nhân thành 2 nhóm lớn căn cứ vào mức độ nặng và mức độ cần thiết phải ghép tim cũng giống gần như hoàn toàn với tất cả các tác giả khác trên thế giới: Ayoub, G. Và Terasaki, P. (1982) [21]; David A. Baran. (2007) [49]; Frank P. Stuart và CS (2003) [62]; Texas Heart Institute at St.Luke's Episcopal Hospital [66]; James K. Kirklin và CS (2002) [77]; Laks H và CS (2003) [92]; Peterson LR và CS (2003) [118]; Roy G. Masters (1999) [127]; Stevenson LW và CS (1991) [135]; Stevenson LW và CS (1995) [136]...

Điều trị cho bệnh nhân chờ ghép tim cũng thực hiện theo các phác đồ và quy trình điều trị các bệnh tim của từng bệnh nhân cụ thể. Có một điểm chung lớn là luôn phải tập trung vào việc điều trị tích cực suy tim ứ trệ giai đoạn cuối. Nội dung này trong quy trình chúng tôi nêu ra cũng giống như các nghiên cứu của các tác giả khác trên thế giới: .

Chúng tôi chỉ đưa vào quy trình việc sử dụng các thiết bị hỗ trợ tuần hoàn cơ học như bóng bơm trong động mạch chủ (IABP: intra-aortic balloon pump) và hệ thống trao đổi oxy qua màng ngoài cơ thể (ECMO: extracorporeal membrane oxygenation) chứ không nói đến các loại thiết bị hỗ trợ tuần hoàn cơ học khác như trong nghiên cứu của các tác giả nước ngoài tại các trung tâm mô

ghép tim lớn như Edoardo Gronda và CS [54], James C. Fang; Gregory S. Couper [76], Stobierska-Dzierzek B, Awad H, Michler RE [137], Wolfgang Harringer; Axel Haverich [149]... Lý do chính của việc này là trong điều kiện hiện nay của nước ta tại các cơ sở điều trị mới chỉ được trang bị những thiết bị hỗ trợ tuần hoàn đó.

4.2.2. Tiêu chuẩn người cho tim chết não; các xét nghiệm cần thiết để đánh giá và lựa chọn người cho tim chết não.

4.2.2.1. Tiêu chuẩn người cho tim chết não

Tiêu chuẩn chọn người cho tim chết não mà chúng tôi đề xuất phải kết hợp chặt chẽ và hoàn chỉnh cả hai yêu cầu là: phải có đủ tiêu chuẩn chẩn đoán là người chết não cho tạng và phải có đủ tiêu chuẩn là người cho tim.

- Tiêu chuẩn chẩn đoán là người chết não cho tạng: đây là tiêu chuẩn liên quan đến luật pháp và rất nhạy cảm về các mặt xã hội, đạo đức, tôn giáo, truyền thống, tập quán và dân trí. Để được chẩn đoán xác định là người chết não phải tuân thủ các quy định luật pháp sau:

+ Đã được xác định là chết não theo đúng các tiêu chuẩn chẩn đoán chết não được quy định tại các điều 28, 29 của “Luật hiến, lấy, ghép mô, bộ phận cơ thể người và hiến, lấy xác” của Nước Cộng hoà xã hội chủ nghĩa Việt nam. [14]

+ Đã được thông báo chết não theo đúng luật được quy định tại điều 27 của “Luật hiến, lấy, ghép mô, bộ phận cơ thể người và hiến, lấy xác” của Nước Cộng hoà xã hội chủ nghĩa Việt nam. [14]

+ Gia đình và/hoặc bệnh nhân tình nguyện xin hiến tạng.

- Tiêu chuẩn là người cho tim: tiêu chuẩn này có thể có những khác biệt nhất định tùy theo trình độ phát triển và kinh nghiệm của các trung tâm mổ ghép tim khác nhau. Các trung tâm lớn có nhiều kinh nghiệm thì các tiêu chuẩn chọn người cho tim có rộng rãi hơn để có thể có được nhiều tim người cho hơn. Tuy nhiên những tiêu chí chính vẫn là:

+ Không có các chống chỉ định lấy tim ghép (các tiêu chuẩn chống chỉ định lấy tim ghép có những khác nhau nhất định tùy thuộc vào hoàn cảnh và điều kiện của các cơ sở điều trị khác nhau).

+ Tuổi từ 15 đến 50 (giới hạn tuổi có thể thay đổi tùy theo hoàn cảnh và cơ sở mổ ghép tim cụ thể), không phân biệt giới tính.

Quy trình chọn người cho tim chết não mà chúng tôi đề xuất hoàn toàn tuân thủ các tiêu chuẩn đã nêu ra ở trên.

4.2.2.2. Các xét nghiệm cần thiết để đánh giá và theo dõi người cho tim chết não

Quy trình làm các xét nghiệm cần thiết để đánh giá và theo dõi người cho tim chết não mà chúng tôi đề xuất cũng tương tự như hầu hết các quy trình xét nghiệm đánh giá và theo dõi người cho tim chết não của các trung tâm ghép tim trên thế giới: .

Nội dung quy trình, các phương tiện và vật tư để xét nghiệm, khả năng chuyên môn của nhân viên làm xét nghiệm ... đều phù hợp với điều kiện trang bị và trình độ chuyên môn ở các cơ sở điều trị lớn có mổ tim hở của nước ta hiện nay.

4.2.3. Quy trình theo dõi, điều trị trong giai đoạn chờ lấy tạng từ người cho chết não:

Ngay lập tức sau khi được tuyên bố là chết não và được xác định có đủ tiêu chuẩn là người cho tim (hoặc người cho đa tạng nói chung) thì việc theo dõi, điều trị bệnh nhân chuyển sang giai đoạn mới, giai đoạn theo dõi, điều trị, hồi sức để chuẩn bị lấy tim hoặc lấy đa tạng. Quy trình theo dõi, điều trị người cho tạng chết não trong giai đoạn chờ lấy tạng mà chúng tôi đề xuất được xây dựng trên cơ sở tham khảo rất nhiều các quy trình theo dõi, điều trị người cho tạng chết não của các trung tâm mổ ghép tim nói riêng và ghép tạng nói chung trên thế giới.

Nội dung của quy trình, các phương tiện, vật tư tiêu hao và các bước thực hiện quy trình đều phù hợp với khả năng trang bị, trình độ chuyên môn của các trung tâm điều trị lớn ở nước ta hiện nay như: Bệnh viện 103 – Học viện Quân y, Bệnh viện Việt – Đức Hà Nội, Bệnh viện Trung ương Huế ...

4.2.4. Quy trình kỹ thuật mổ lấy tim trên người chết não cho đa tạng

4.2.4.1. Phối hợp của kíp mổ lấy tim với các kíp mổ lấy tạng khác trong mổ lấy tim ở bệnh nhân chết não cho đa tạng

Trong thực tế người cho tim chết não thường là người cho đa tạng nên quy trình kỹ thuật mổ lấy tim cũng phải được xây dựng trên cơ sở mổ lấy đa tạng trên người cho chết não. Quy trình kỹ thuật mổ lấy tim trên người cho tim chết não mà chúng tôi đề xuất cũng được xây dựng trên cơ sở mổ lấy đa tạng. Đặc biệt chú ý đối với kíp mổ lấy tim trong quy trình này là:

- Đường mổ: là đường mổ để lấy đa tạng, rạch da đi dọc theo đường giữa từ hõm trên ức đến bờ trên xương mu. Sau đó việc mở ngực và mở bụng cũng theo kỹ thuật mổ thông thường của các phẫu thuật viên tim mạch và bụng.

- Phối hợp chặt chẽ giữa kíp lấy gan và lấy tim về mặt thời gian: thời gian phẫu tích để đặt hệ thống truyền rửa tạng của kíp lấy gan thường lâu hơn rất nhiều so với việc đặt kim động mạch chủ để truyền dung dịch liệt tim của kíp lấy tim. Do đó sau khi kíp mổ lấy tim đã phẫu tích và đặt xong kim động mạch chủ, nối kim đó vào hệ thống truyền dung dịch cardioplegia thì thường phải tạm ngừng mổ lấy tim để đợi kíp lấy gan đặt xong hệ thống truyền rửa gan. Thời gian chờ đợi này có thể kéo dài. Trong thời gian này tim phải được bảo vệ bằng đắp gạc thấm ướt dung dịch nước muối đẳng trương lạnh, công việc hồi sức tim vẫn phải được bác sĩ gây mê đảm bảo một cách chặt chẽ. Sau khi kíp lấy gan đã đặt xong hệ thống truyền rửa gan thì kíp lấy tim mới bắt đầu cho truyền dung dịch liệt tim để tiến hành cắt lấy tim người cho.

- Phối hợp chặt chẽ với kíp lấy gan về mặt kỹ thuật: kíp lấy gan rất cần lấy tĩnh mạch trên gan càng dài càng tốt. Trong khi đó kíp lấy tim phải tùy theo phương pháp ghép tim để lấy được đoạn tĩnh mạch chủ dưới dài hay ngắn: nếu lấy tim để ghép theo phương pháp nối hai tâm nhĩ (biatrial) thì không cần thiết phải lấy đoạn tĩnh mạch chủ dưới dài (do đó sẽ tạo điều kiện thuận lợi cho kíp lấy gan mổ lấy được đoạn tĩnh mạch trên gan dài), còn nếu lấy tim để ghép theo phương pháp nối hai tĩnh mạch chủ thì kíp lấy tim phải lấy tĩnh mạch chủ dưới càng dài càng tốt. Lúc này hai kíp mổ lấy tim và lấy gan phải bàn bạc và phối hợp với nhau để lấy được tim và gan theo yêu cầu.

4.2.4.2. Kỹ thuật cắt lấy tim để ghép theo phương pháp nối hai tâm nhĩ:

Kỹ thuật cắt lấy tim ghép ở người cho có những điểm khác nhau nhất định giữa phương pháp ghép tim nối hai tâm nhĩ và ghép tim nối hai tĩnh mạch chủ. Quy trình kỹ thuật mổ lấy tim người cho chết não mà chúng tôi đề xuất là quy trình mổ lấy tim phục vụ cho ghép tim theo phương pháp nối hai tâm nhĩ. Những nét chính về kỹ thuật cắt tim ra của quy trình kỹ thuật này khác với kỹ thuật cắt tim phục vụ cho ghép tim theo phương pháp nối hai tĩnh mạch chủ là:

- Cắt tĩnh mạch chủ trên: có thể thắt ngay và cắt ngang tĩnh mạch chủ trên ở vị trí cách tâm nhĩ phải ít nhất 1 cm để tránh làm tổn thương nút xoang nhĩ. Trong cắt tim để ghép kiểu nối hai tĩnh mạch chủ thì không được thắt ngay tĩnh mạch chủ trên và cắt tĩnh mạch chủ trên càng cách xa tâm nhĩ phải càng tốt (thường ở sát chỗ tách ra của tĩnh mạch không tên).

- Cắt tĩnh mạch chủ dưới: có thể cắt ngay tĩnh mạch chủ dưới sát chỗ nó đổ vào tâm nhĩ phải. Trong cắt tim để ghép kiểu nối hai tĩnh mạch chủ thì phải cắt tĩnh mạch chủ dưới cách càng xa tâm nhĩ phải càng tốt.

4.2.4.3. Kiểm tra, rửa và bảo quản tim lấy ra

Việc kiểm tra, rửa và bảo quản tim lấy ra theo quy trình mà chúng tôi đề xuất cũng tương tự như hầu hết các quy trình mổ lấy tim người cho của các trung tâm mổ ghép tim trên thế giới.

Tim sau khi được cắt và đưa ra khỏi lồng ngực người cho được đặt ngâm ngập trong một chậu đựng đầy dung dịch nước muối đẳng trương lạnh 4°C. Tiến hành kiểm tra sơ bộ lại tim ghép để chắc chắn tim không có các tổn thương hay dị tật gì và đủ tiêu chuẩn để ghép cho người nhận. Tiếp đó đặt tim vào 1 túi polyethylen hoặc bình nhựa cứng có đựng dung dịch bảo quản tim với lượng đủ ngâm ngập quả tim trong đó, đặt túi hay bình đó lồng vào 1 túi polyethylen thứ hai chứa 200 ml ringer lactat lạnh kèm 500 ml ringer lactat đá, tiếp đó lại lồng cả hai túi trên vào 1 túi polyethylen thứ ba chứa 500 ml ringer lactat đá. Toàn bộ các túi trên được đặt trong một hộp bảo ôn chuyên dụng để vận chuyển đến cơ sở mổ ghép tim vào người nhận.

Các nghiên cứu của rất nhiều tác giả trên thế giới như : Belzer F.O và CS (1988) [25]; Bernstein D (2007) [27]; Bethea B.T và CS (2003) [29]; Bourge R.C và CS (1999) [34]; Hirofumi Tsutsumi (2005) [68]; John Pirsch và CS (2003) [78]; Labarrere CA (1999) [90]; Laurence A. Sherman và CS (1991) [94]; Mann J.M (1992) [103]; Mentze R.M và CS (2003) [109]; Mills RM và CS (1997) [111]; Remadi J.-P (2002) [124]; Yeatman M và CS (1995) [151] ...đều thấy rằng với quy trình bảo quản tim ghép nói trên có thể giữ được tim ghép được 4-6 giờ trước khi ghép vào người nhận. Thời gian này cũng đủ để đưa tim của người cho lấy được từ bất cứ bệnh viện tuyến tỉnh nào trong nước về các cơ sở lớn có đủ điều kiện để ghép tim ở nước ta (sử dụng ô tô chuyên dụng hoặc máy bay lên thẳng nếu cần).

4.2.5. Quy trình gây mê, hồi sức bệnh nhân nhận tim

Nội dung quy trình gây mê, hồi sức bệnh nhân nhận tim mà chúng tôi đề xuất tương tự như các nghiên cứu của các tác giả khác trên thế giới. Cuộc gây mê hồi sức cho bệnh nhân ghép tim chỉ được tiến hành khi được thông báo chắc chắn về việc đã có quả tim người cho phù hợp với người nhận để ghép.

Các nghiên cứu của Hensley FA Jr và CS [67], Hunt BJ và CS [71], John W. Hammon [83], Mariell Jessup và CS [105], N. Kanagarajanl và CS [112]....đều nhấn mạnh: một trong những đặc điểm nổi bật của nội dung quy trình gây mê, hồi sức trong ghép tim là: đây là một quá trình phối hợp rất chặt chẽ giữa bác sĩ gây mê, bác sĩ phụ trách chạy máy tuần hoàn ngoài cơ thể và các phẫu thuật viên mổ ghép tim. Các giai đoạn gây mê, hồi sức chính trong quá trình này là:

- Chuẩn bị trước khởi mê.
- Khởi mê.
- Duy trì mê khi chưa chạy tuần hoàn ngoài cơ thể.
- Duy trì mê khi chạy tuần hoàn ngoài cơ thể.
- Duy trì mê khi ngừng tuần hoàn ngoài cơ thể.

Nội dung quy trình, các phương tiện sử dụng và thuốc men tiêu hao trong quy trình mà chúng tôi đề xuất đều phù hợp và khả thi trong điều kiện hiện nay của các cơ sở mổ tim hở ở nước ta.

4.2.6. Quy trình kỹ thuật mổ nối ghép trong ghép tim trên người theo mô hình ghép tim đúng chỗ kiểu nối hai tâm nhĩ

Quy trình kỹ thuật mà chúng tôi đề xuất là quy trình kỹ thuật mổ ghép tim theo mô hình ghép tim đúng chỗ kiểu nối ghép hai tâm nhĩ. Hiện nay, ghép tim đúng chỗ được thực hiện theo một trong hai mô hình kỹ thuật là: nối hai tâm nhĩ hoặc nối hai tĩnh mạch chủ. Kỹ thuật nối hai tâm nhĩ do Schumway và Lower đưa ra và được coi như phương pháp chuẩn của kỹ thuật ghép tim. Tuy vậy, phương pháp nối hai tĩnh mạch chủ đã được nhiều trung tâm sử dụng trong thời gian gần đây. Việc so sánh các ưu nhược điểm của từng phương pháp và nên lựa chọn mô hình kỹ thuật nào là những vấn đề đang được nghiên cứu thêm.

Về độ khó trong thực hiện khâu nối thì không có sự khác biệt đáng kể giữa hai phương pháp, nó phụ thuộc chủ yếu vào thói quen và sự rèn luyện của mỗi phẫu thuật viên.

Về kết quả sau mổ, một số nghiên cứu cho thấy do bảo tồn nguyên vẹn thể tích nhĩ phải nên chức năng tâm nhĩ, chức năng van ba lá và van hai lá có tốt hơn sau ghép theo kỹ thuật nối hai tĩnh mạch chủ. Tuy nhiên nhiều nghiên cứu cũng chỉ ra rằng không có sự khác biệt trên lâm sàng về kết quả gần và xa sau ghép khi so sánh giữa hai kỹ thuật trên. Bên cạnh đó các tác giả Đài Loan còn cho rằng, ghép theo kỹ thuật nối hai tâm nhĩ làm giảm được tỷ lệ suy nút xoang sau mổ.

Xuất phát từ những căn cứ trên, đồng thời trong quá trình ghép tim thực nghiệm và học tập tại Đài Loan, kíp mổ của chúng tôi đã được rèn luyện theo kỹ thuật nối hai tâm nhĩ, cho nên chúng tôi quyết định đề xuất và xây dựng quy trình kỹ thuật ghép tim đúng chỗ kiểu nối hai tâm nhĩ này.

4.2.7. Xét nghiệm sự hoà hợp miễn dịch trong ghép tim. Theo dõi, điều trị dự phòng thải ghép sau ghép tim

4.2.7.1. Quy trình xét nghiệm, đánh giá hoà hợp miễn dịch trước ghép tim

Quy trình xét nghiệm, đánh giá hoà hợp miễn dịch trước ghép tim mà chúng tôi đề xuất cũng tương tự như quy trình xét nghiệm đánh giá hòa hợp

miễn dịch của các trung tâm ghép tim trên thế giới. Nội dung của quy trình bao gồm tiến hành các xét nghiệm là:

- Xét nghiệm nhóm máu: định nhóm máu ABO và Rh.
- Phản ứng độ chéo tế bào lympho (Cross-match): làm phản ứng chéo giữa kháng thể kháng HLA có trong huyết thanh người nhận với tế bào bạch cầu của người cho.
- HLA typing: xác định mức độ hòa hợp theo đặc điểm đa hình di truyền gen HLA của bạch cầu máu ngoại vi người cho và người nhận.
- Xét nghiệm PRA (panel reactive antibody): xác định và phát hiện kháng thể kháng HLA hình thành từ trước ở bệnh nhân đăng ký ghép tim.

Tất cả các trung tâm ghép đều nhấn mạnh đến vai trò của xét nghiệm nhóm máu, HLA typing và xét nghiệm phát hiện kháng thể trước ghép. Trong đó vấn đề xét nghiệm nhóm máu ABO là yếu cầu bắt buộc, chỉ trừ trường hợp ghép tim cho trẻ em dưới 10-12 tháng tuổi. Về xét nghiệm HLA, trong một số trường hợp nhất định vẫn có thể tiến hành ghép mặc dù không có sự hòa hợp mô nhưng tỷ lệ thành công không cao. Đối với các trường hợp bệnh nhân nhạy cảm như phụ nữ chữa đẻ nhiều lần, người truyền máu, người đã có ghép mô, tạng ... thì hầu hết các nghiên cứu của các tác giả trên thế giới như: Bignon, J. D và CS (1997) [30], Billingham M.E và CS (1990) [31], Cadeiras M và CS (2009) [38], Cao, K và CS (1999) [40], Erlich HA và CS (2001) [59], John R và CS (1999) [80], Kennedy L. J. và CS (1997) [85], Klein J, Sato A (2000) [86], Liu Z và CS (1996) [99], Olerup, O và Zetterquist, H (1993) [115], Starling RC và CS (2006) [132], Tiercy J. M (2002) [142]... đều khẳng định việc rà soát xác định kháng thể có trước trong huyết thanh là rất cần thiết để có phương pháp điều trị giải nhạy cảm trước khi ghép tim

Nội dung quy trình, các phương tiện, vật tư sử dụng và nhân viên chuyên môn để thực hiện quy trình xét nghiệm đánh giá hòa hợp miễn dịch mà chúng tôi đề xuất đều phù hợp và có thể thực hiện được ngay trong điều kiện hiện nay ở nước ta.

4.2.7.2. Quy trình xét nghiệm, đánh giá miễn dịch theo dõi thải ghép sau ghép tim

Quy trình xét nghiệm, đánh giá miễn dịch theo dõi thải ghép sau ghép tim mà chúng tôi đề xuất cũng tương tự như quy trình xét nghiệm đánh giá miễn dịch theo dõi thải ghép sau ghép tim của các trung tâm ghép tim trên thế giới. Nội dung chính bao gồm các xét nghiệm:

- Xét nghiệm PRA: tất cả các bệnh nhân sau ghép phải làm lại PRA 1 lần vào tuần thứ 2, sau đó mỗi tháng 1 lần trong 3 tháng liên tiếp.
- Sinh thiết nội mạc cơ tim: sinh thiết nội mạc cơ tim ở vùng vách liên thất bên phải, xét nghiệm mô bệnh học để phát hiện tình trạng thải ghép của cơ tim.
- Xét nghiệm đánh giá biểu hiện gen (Allomap test): đánh giá biểu hiện gen của 20 gen trong tế bào bạch cầu máu ngoại vi để theo dõi phản ứng hệ thống miễn dịch của bệnh nhân.

Trong các xét nghiệm nói trên, xét nghiệm sinh thiết nội mạc cơ tim cho kết quả chẩn đoán tình trạng thải ghép của tim một cách trực tiếp và được coi là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán tình trạng thải ghép tim. Tuy nhiên xét nghiệm này lại là một xét nghiệm xâm nhập, gây tổn thương trực tiếp đến cơ tim và có thể ảnh hưởng đến hoạt động của van ba lá sau này. Những nghiên cứu của các tác giả như: Bernstein D và CS (2005) [28]; Tugulea S và CS (1997) [145]; Pham MX và CS (2007) [119]; Marboe CC và CS (2005) [104]; Eisen HJ và CS (2005) [55]; Deng MC và CS (2006) [52]; ClinicalTrials.gov. (2009) [44]... đều khẳng định là xét nghiệm đánh giá biểu hiện gen (Allomap test) có thể đánh giá tình trạng thải ghép chính xác gần như sinh thiết nội mạc cơ tim và có khả năng thay thế sinh thiết cơ tim trong việc theo dõi định kỳ sau mổ ghép tim, tuy nhiên khi cần khẳng định thì vẫn phải dựa vào kết quả sinh thiết cơ tim. Một hạn chế nữa của xét nghiệm Allomap test là đòi hỏi cơ sở và máy móc xét nghiệm rất hiện đại và đắt tiền mà không phải cơ sở nào cũng có thể được trang bị.

4.2.7.3. Quy trình sử dụng thuốc ức chế miễn dịch thường quy dự phòng thải ghép

Phác đồ sử dụng thuốc ức chế miễn dịch thường quy áp dụng cho tất cả các trường hợp dù có nguy cơ xuất hiện thải ghép hay không. Trong thực tế, rất khó có thể lựa chọn tim ghép hoàn toàn phù hợp giữa người cho và người

nhận. Nguy cơ thải ghép có thể xảy ra đối với bất kỳ bệnh nhân nào. Phác đồ này được dùng mang tính chất dự phòng cho thải ghép không xuất hiện hoặc làm chậm xuất hiện pha thải ghép đầu tiên, giảm mức độ nặng của thải ghép hoặc giảm tần số thải ghép cấp kéo dài thời gian sống.

Trong phác đồ này, Corticoid là thuốc được dùng đầu tay. Corticoid là thuốc ức chế miễn dịch được sử dụng nhiều nhất và phổ biến nhất ở mọi trung tâm ghép tạng nói chung cũng như ghép tim nói riêng kể từ ca ghép tạng đầu tiên năm 1960 với cơ chế chính là ức chế yếu tố di chuyển đại thực bào, ức chế chế biến và trình diện kháng nguyên, ức chế giải phóng IL-1 và tổng hợp IL-1 và IL-2. Trước và trong phẫu thuật, khi bệnh nhân không uống được, dùng chế phẩm đường tĩnh mạch như dexamethasone hoặc Solumedrol hoặc Methyl Prednisolone, khi bệnh nhân đã có thể uống được thì chuyển sang uống Prednisolone.

Azathioprine là thuốc ức chế tổng hợp purine, qua đó ức chế tổng hợp ADN và ARN làm giảm khả năng phân bào của các tế bào bạch cầu lympho tham gia đáp ứng miễn dịch. Azathioprine là thuốc thường dùng phối hợp trong phác đồ ức chế miễn dịch: phối hợp với Prednisolone và CyA hoặc Tacrolimus. Hiện nay, một số trung tâm dùng Mycophenolate mofetil cũng có cơ chế ức chế tổng hợp purine thay cho Azathioprine vì ít tác dụng phụ hơn.

CyA (Cyclosporine) được bắt đầu sử dụng vào những năm 1980, tạo ra một cuộc cách mạng trong ghép tạng làm giảm tỷ lệ thải ghép cấp và tăng tỷ lệ sống sót. CyA là hòn đá tảng trong nhiều phác đồ ức chế miễn dịch thường được sử dụng kết hợp với chất chống chuyển hóa Purine Mycophenolate mofetil, Azathioprine và Prednisolone. Đôi khi CyA được dùng liều thấp kết hợp với Rifampicin để giảm tác dụng phụ gây độc thận của CyA. Hiện nay đã có Tacrolimus (FK-506, Prograf, Fujisawa, Deerfield, IL) là thuốc có thể thay thế cho CyA đối với những ca thải ghép cứng đầu và ít gây tác dụng phụ như tăng huyết áp và rối loạn lipid máu hơn so với CyA.

OKT3 là thuốc ức chế thụ thể CD3, kháng bạch cầu lympho, được dùng với mục đích điều trị miễn cảm ở một số trung tâm ghép tạng. Thuốc này cũng

có tác dụng dự phòng làm giảm tần số và mức độ thải ghép cấp đặc biệt là giai đoạn sớm ở bệnh nhân ghép bị suy gan hoặc suy thận không thể sử dụng CyA.

Quy trình sử dụng thuốc ức chế miễn dịch thường quy dự phòng thải ghép mà chúng tôi đề xuất hoàn toàn có thể thực hiện được trong điều kiện hiện nay ở nước ta.

4.2.7.4. Kết quả bước đầu nghiên cứu điều tra nhu cầu ghép tim và khả năng cung ứng tim ghép tại một số bệnh viện ở Việt Nam:

Nghiên cứu trên 485 bệnh nhân có $EF \leq 30\%$ trong tổng số 1450 bệnh nhân suy tim mạn tính tại Viện Tim mạch Việt Nam, bệnh viện Chợ Rẫy, Viện Tim thành phố Hồ Chí Minh, bệnh viện Trung ương Huế và bệnh viện 103 trong thời gian từ năm 2008 đến 2010, chúng tôi nhận thấy:

- Tỷ lệ bệnh nhân suy tim mạn tính có phân số tổng máu $\leq 30\%$ tăng dần theo tuổi. Nguyên nhân gây suy tim EF thấp hàng đầu là tăng huyết áp và bệnh động mạch vành.

- Tỷ lệ bệnh nhân có chỉ định ghép tim (tuyệt đối và tương đối) trong số bệnh nhân suy tim có phân số tổng máu thấp là 14,2%. Bước đầu khảo sát cho thấy tỷ lệ bệnh nhân suy tim có phân số tổng máu thấp ($EF \leq 30\%$) đồng ý tham gia ghép tim là 31%, cao hơn có ý nghĩa với nhóm suy tim có $EF > 30\%$.

Bước đầu khảo sát khả năng cung ứng tim ghép từ những người chết não do chấn thương sọ não cho thấy: trên 304 trường hợp chết não do chấn thương sọ não tại bệnh viện 103, bệnh viện Bạch Mai, bệnh viện Chợ Rẫy thì chỉ có 3% người nhà đồng ý hiến tạng còn lại 97% không đồng ý.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu triển khai phẫu thuật ghép tim thực nghiệm trên lợn (với 35 cuộc mổ được tiến hành tại Học viện Quân y trong thời gian từ tháng 5/2008 đến tháng 11/2009), nghiên cứu điều tra 1450 bệnh nhân suy tim mãn tính và 304 bệnh nhân chết não do chấn thương sọ não tại một số bệnh viện lớn của cả nước trong thời gian từ tháng 7-2008 đến tháng 10-2009, kết hợp tham khảo các tài liệu về phẫu thuật ghép tim trên người của các trung tâm phẫu thuật ghép tim trên thế giới, các kết quả thu được như sau :

1. Đã xây dựng được hệ thống các quy trình kỹ thuật mổ ghép tim thực nghiệm trên lợn theo mô hình ghép tim đúng chỗ kiểu nối hai tâm nhĩ:

1.1. Hệ thống các quy trình kỹ thuật mổ ghép tim thực nghiệm trên lợn đã xây dựng thành công bao gồm:

- Quy trình chuẩn bị, phục vụ phẫu thuật ghép tim thực nghiệm.
- Các quy trình đảm bảo cơ sở thuốc, nguyên vật liệu và sản xuất dung dịch bảo quản tim trong ghép tim lợn thực nghiệm.
- Các quy trình khám xét siêu âm tim, xét nghiệm huyết học, sinh hóa, giải phẫu bệnh trên lợn phục vụ ghép tim thực nghiệm.
- Quy trình gây mê, hồi sức lợn nhận tim trong ghép tim thực nghiệm.
- Quy trình bảo đảm an toàn truyền máu trong ghép tim lợn thực nghiệm.
- Quy trình mổ lấy tim ghép trên lợn thực nghiệm.
- Quy trình mổ cắt bỏ tim lợn nhận và ghép tim lợn cho vào lợn nhận thực nghiệm.
- Quy trình hồi sức và chăm sóc lợn nhận tim sau mổ ghép tim thực nghiệm.

1.2. Kết quả việc sử dụng hệ thống các quy trình kỹ thuật mổ nói trên ở 35 ca mổ ghép tim lợn thực nghiệm đã thu được như sau:

- Trong toàn bộ các ca mổ thực nghiệm (35/35 = 100%) tim ghép đều đập lại sau mổ. Thời gian tim ghép sống thêm sau mổ trung bình là $21,8 \pm 29,5$ giờ (ngắn nhất là 0,5 giờ và dài nhất là 79,3 giờ), trong đó có 7 ca (20,0%) tim ghép sống thêm sau mổ trên 72 giờ.

- Các kỹ năng thực hành và kết quả nghiên cứu thu được trong quá trình tổ chức, thực hiện mổ ghép tim lợn thực nghiệm nói trên đều là những kinh nghiệm và nghiên cứu đầu tiên ở Việt Nam. Đây cũng là những kết quả thực hành quý báu làm cơ sở để triển khai việc ghép tim trên người ở nước ta.

2. Đã đề xuất và xây dựng được một hệ thống các quy trình kỹ thuật phục vụ ghép tim trên người phù hợp với điều kiện trang bị và trình độ chuyên môn của nước ta hiện nay

Các quy trình kỹ thuật phục vụ ghép tim trên người đã được đề xuất và xây dựng là:

- + Quy trình xác định các chỉ định ghép tim và chống chỉ định ghép tim trên người, các xét nghiệm cần làm với bệnh nhân chờ ghép tim; phương pháp điều trị bệnh nhân trong thời gian chờ ghép tim.

- + Quy trình xác định tiêu chuẩn người cho tim chết não; các xét nghiệm cần thiết để đánh giá và lựa chọn người cho tim chết não.

- + Quy trình kỹ thuật mổ lấy tim trên người chết não cho đa tạng.

- + Quy trình gây mê, hồi sức bệnh nhân nhận tim.

- + Quy trình kỹ thuật mổ nối ghép trong ghép tim trên người theo mô hình ghép tim đúng chỗ kiểu nối hai tâm nhĩ.

- + Quy trình xét nghiệm sự hòa hợp miễn dịch trong ghép tim. Theo dõi, điều trị dự phòng thải ghép sau ghép tim.

3. Kết quả điều tra sơ bộ nhu cầu ghép tim và khả năng cung ứng tim ghép tại một số bệnh viện ở Việt Nam:

- Tỷ lệ bệnh nhân có chỉ định ghép tim (tuyệt đối và tương đối) trong nhóm bệnh nhân suy tim mãn tính có phân số tổng máu (EF) thấp ($<30\%$) là $69/485 = 14,2\%$. Trong số này 31% đồng ý tham gia ghép tim.

- Tỷ lệ bệnh nhân chết não được gia đình đồng ý hiến tặng tạng là rất thấp ($9/304 = 3\%$). Đây là một vấn đề rất cần được nghiên cứu và cải thiện để phát triển chuyên ngành ghép tim nói riêng và ghép tạng nói chung ở nước ta hiện nay.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tiếng Việt

1. **Bộ Y tế (2007)**, Quy định tiêu chuẩn lâm sàng, cận lâm sàng và các trường hợp không áp dụng tiêu chuẩn lâm sàng để xác định chết não, *(Ban hành kèm theo Quyết định số 32/2007/QĐ-BYT ngày 15 tháng 8 năm 2007 của Bộ trưởng Bộ y tế)*.
2. **Bộ Y tế (2008)**, Quy định tổ chức và hoạt động của Hội đồng tư vấn lấy, ghép bộ phận cơ thể không tái sinh ở người sống, *(Ban hành kèm theo Quyết định số 06/2008/QĐ-BYT ngày 14 tháng 2 năm 2008 của Bộ trưởng Bộ y tế)*
3. **Chính phủ (2008)**, Nghị định quy định về tổ chức, hoạt động của ngân hàng mô và trung tâm điều phối quốc gia về ghép bộ phận cơ thể, *Nghị định chính phủ số 56/2008/NĐ-CP ngày 29 tháng 4 năm 2008 của Thủ tướng Chính phủ*
4. **Đặng Ngọc Hùng và CS (2009)**, Nghiên cứu ghép tim thực nghiệm tại bệnh viện 103- Học viện Quân y. *Y Dược học Quân sự số 3- 2009, tr 16-24.*
5. **Đỗ Tất Cường và CS (2009)**, Hồi sức người chết não để lấy tạng. *Báo cáo khoa học tại Hội thảo quốc tế “Ghép tạng từ người cho chết não”, Hà Nội – 27/4/2009.*
6. **Đỗ Tất Cường, Nguyễn Xuân Thản (1996)**, Xác định chỉ tiêu chết lâm sàng và thời gian sống sinh vật ở bệnh nhân chết não, *Đề tài nhánh cấp nhà nước, Mã số KY.DL.92.10.*
7. **Đoàn Quốc Hưng, Nguyễn Tiến Quyết (2008)**, Mô hình lấy tim, lấy đa tạng trên người tại bệnh viện trường Đại học Clermont Ferrand-Cộng hòa Pháp và khả năng ứng dụng tại Việt Nam, *Ngoại khoa số 2. 2008: 1-8.*
8. **Học viện Quân Y (2004)**, Nghiên cứu một số vấn đề về ghép gan để thực hiện ghép gan trên người tại Việt Nam, *Đề tài nghiên cứu khoa học cấp nhà nước.*

9. **Học viện Quân y (2005)**, Nghiên cứu một số vấn đề ghép tim thực nghiệm, *Đề tài nghiên cứu khoa học cấp Bộ quốc phòng. Nghiệm thu 5.2009 (Chủ nhiệm đề tài: PGS.TS Đặng Ngọc Hùng)*
10. **Học viện Quân y (2009)**, Nghiên cứu ghép tim thực nghiệm, tiến tới ghép tim trên người. *Đề tài nghiên cứu cấp nhà nước, (Chủ nhiệm đề tài: PGS.TS Đặng Ngọc Hùng), Đề tài đang thực hiện đến năm 2010.*
11. **Lê Gia Vinh và Đặng Kim Châu (1976)**, Góp phần nghiên cứu kích thước tim bình thường người Việt Nam. *Y học Việt Nam, số 2, tập 131, 1976.*
12. **Nguyễn Quốc Kính (2009)**. Gây mê hồi sức lấy tạng ở bệnh nhân chết não. *Báo cáo khoa học tại Hội thảo quốc tế “Ghép tạng từ người cho chết não”, Hà Nội – 27/4/2009.*
13. **Phạm Gia Khánh, Đặng Ngọc Hùng và CS (2006)**, Nghiên cứu ghép tim thực nghiệm tại Bệnh viện 103 - Học viện quân y, *Báo cáo khoa học tại Hội nghị phẫu thuật tim mạch và lồng ngực toàn quốc lần thứ nhất. Hà Nội – 2006*
14. **Quốc hội nước cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam khóa XI, kỳ họp thứ 10**, Luật hiến, lấy, ghép mô, bộ phận cơ thể người và hiến, lấy xác, *Nhà xuất bản Lao Động (2007).*

Tiếng Anh

15. **Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, Wong KL, Goin JE, Mancini DM. (1997)**, Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation, *Circulation* 1997; 95:2660-7.
16. **Abhinav Humar, Arthur J. Matas and William D. Payne (2006)**, Atlas of organ transplantation, *Copyright Springer - Verlag London Limited 2006*.
17. **Aizaki. M (2003)**, Effects of Celsior solution on long-term preservation of canine hearts with a new portable hypothermic perfusion apparatus: a preliminary study, *Transplantation Proceedings, Volume 32, Issue 7, Pages 2409 - 2410*
18. **Albert Starr; Fredric M. Harwin (1995)**, Manual of Cardiac surgery. Second edition, *Copyright 1995 by Spinger – Verlag New York, Inc*
19. **Allison AC, Eugui EM. (1993)**, Immunosuppressive and other effects of mycophenolic acid and an ester prodrug, mycophenolate mofetil, *Immuno Rev ;136:5*.
20. **Alvarez L, Saucedo R, Aranega A, Melguizo C, Velez C, Aranega A.E (1993)**, The swine heart: the papillo - tendinovalvular system of the right ventricle, *Anatomia Histologia Embryologia* 22, 319 - 323.
21. **Ayoub, G. and Terasaki, P. (1982)**, HLA-DR matching in multicenter, single-typing laboratory data, *Transplantation* 33(5), 515–517.
22. **Balduini A, Campana C, Ceresa M, Arbustini E, Bosoni T, Serio A, Tinelli C, Viganò M, Melzi D'Eril GL, Tavazzi L, Moratti R, Merlini G. Baran DA, Segura L, Kushwaha S, et al (2001)**, Tacrolimus monotherapy in adult cardiac transplant recipients: intermediate-term results, *J Heart Lung Transplant ;20:59–70*.
23. **Barr ML, Baker CJ, Schenkel FA, et al. (2000)**, Prophylactic photopheresis and chronic rejection: effects on graft intimal hyperplasia in cardiac transplantation, *Clin Trans-plant* 2000;14:162-166.

24. **Barr ML, Meiser BM, Roberts RF, et al (1998)**, Photopheresis for the prevention of rejection in cardiac transplantation. Photopheresis Transplantation Study Group, *N Engl J Med* ;339:1744-1751.
25. **Belzer F.O. and Southand J.H. (1988)**, Principle of solid organ preservation by cold storage, *Transplantation*, Vol. 45 (4), pp. 673-676.
26. **Beniaminovitz A, Itescu S, Lietz K, et al. (2000)**, Prevention of the rejection in cardiac transplantation by blockade of the interleukin-2 receptor with a monoclonal anti-body, *N Engl J Med* ;342:613–619.
27. **Bernstein D (2007)**, Pediatric Heart and Heart-Lung Transplantation. In: *Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 18th Ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2007: chap 443.*
28. **Bernstein D, Mital S, Addonizio L et al (2005)**, Gene expression profiling of cardiac allograft recipients with mild acute cellular rejection, *J Heart Lung Transplant* 2005; 24(2 suppl): S65.
29. **Bethea B.T; David D. Yuh; John V. Conte; Baumgartner W. A (2003)**, Heart transplantation, *Cardiac surgery in the adult. New York. Mc Graw Hill.*
30. **Bignon, J. D., Fernandez-Vina, M. A., Cheneau, M. L., et al. (1997)**, HLA DNA class II typing by PCR-SSOP: 12th International Histocompatibility Workshop experience, in HLA Genetic Diversity of HLA Functional and Medical Implication, *Proceedings of the 12th International Histocompatibility Workshop, Vol. 1 (Charron, D. ed.), EDK Press, Paris, pp. 21–25.*
31. **Billingham M.E, Cary NRB, Hamon M.E (1990)**, A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of Heart and lung rejection, *J Hear Lung Transplant*, 9: 587-593
32. **Blanche C, Blanche DA, Kearney B, et al. (2001)**, Heart transplantation in patients seventy years of age and older: a comparative analysis of outcome, *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;121:532–541.

33. **Borkon AM, Muehlebach GF , Jones PG , et al. (1999)**, An analysis of the effect of age on survival after heart transplant, *J Heart Lung Transplant* . 1999;18:668–674
34. **Bourge R.C, Rodriguez E.R, Tan C.D (1999)**, Heart and heart-lung transplantation, *WB Saunders Co, Philadelphia*, 464-514.
35. **Brann WM, Bennett LE, Keck BM, et al. (1998)**, Morbidity, functional status, and immunosuppressive therapy after heart transplantation: an analysis of the joint International Society for Heart and Lung Transplantation/United Network for Organ Sharing thoracic registry, *J Heart Lung Transplant* ;17:374–382.
36. **Butler J, Stankewicz MA, Wu J, et al. (2005)**, Pretransplant reversible pulmonary hypertension predicts higher risk for mortality after cardiac transplantation, *J Heart Lung Transplant*, 2005;24:170–177.
37. **Cabrol C, Gandjbakhch I, Pavie A, Bors V, Dalous P, Baud F et al (1989)**. Surgical procedure. In *Heart and Heart -LungTransplantation (ed. Wallwork J)*, pp. 119 - 143. Philadelphia: W.B. Saunders.
38. **Cadeiras M, Shahzad K, John MM et al (2009)**, Relationship between a validated molecular cardiac transplant rejection classifier and routine organ function parameters, *Clin Transplant* 2009 Aug 27 [Epub ahead of print].
39. **Campana C, Gavazzi A, Berzuini C, et al. (1993)**, Predictors of prognosis in patients awaiting heart transplantation, *J Heart Lung Transplant*, 1993;12:756–765
40. **Cao, K., Chopek, M., and Fernandez-Vina, M. A. (1999)**, High and intermediate resolution DNA typing systems for class I HLA-A, B, C genes by hybridisation with sequence specific oligonucleotide probes (SSOP), *Rev, Immunogenet*, 1, 177–208.

41. **Chan MCY, Kwok BW, Shiba B, et al. (2002)**, Conversion of cyclosporine to tacrolimus for refractory or persistent myocardial rejection, *Transplant Proc* ;34: 1850–1852.
42. **Chu SH, Hsu RB, Wang SS (1999)**, Heart transplantation in Asia. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 1999 Dec;5(6):361-4.
43. **Cimato TR, Jessup M. (2002)**, Recipient selection in cardiac transplantation: contraindications and risk factors for mortality, *J Heart Lung Transplant*, 2002;21:1161–1173 .
44. **ClinicalTrials.gov. (2009)**, A Comparison of AlloMap Molecular Testing and Traditional Biopsy-Based Surveillance for Heart Transplant Rejection (NCT00351559)., *Sponsored by XDx. Last updated November 18, 2009.*
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00351559?term=A+Comparison+of+AlloMap+Molecular+Testing+and+Traditional+Biopsy-Based+Surveillance+for+Heart+Transplant+Rejection&rank=1>.
45. **Cooper D.K.C, Ye Y, Rolf L.L, Zuhdi N (1991)**, The pig as potential organ donor for man, In *Xenotransplantation: The Transplantation of Organs and Tissues Between Species* (ed. Cooper DKC, Kemp E, Reemtsma K, White DJG), pp. 480 - 500. Berlin: Springer.
46. **Costanzo MR. (2001)**, New immunosuppressive drugs in heart transplantation, *Curr Control Trials Cardiovasc Med* ;2:45–53.
47. **Cozzi E, White D.J.G (1995)**, The generation of transgenic pigs as potential organ donors for humans, *Nature Medicine* 1, 964 - 966.
48. **Darby JM, Stein K, Grenvik A, Stuart SA (1989)**, Approach to management of the heartbeating 'brain dead' organ donor, *JAMA* 1989;261:2222-8.
49. **David A. Baran. (2007)**, Induction Therapy in Cardiac Transplantation: When and Why?, *Heart Failure Clin* 3 (2007) 31–41

50. **David K.C. Cooper, Leslie W. Miller, G. Alexander Patterson (1996),** The transplantation and replacement of thoracic organs. The Present Status of Biological and Mechanical Replacement of the Heart and Lungs. Second Edition, *Klwer Academic Publishers. Dordrecht / Boston / London. 1996. Copyribht 1996 by Kluwer Academic Publishers*
51. **Demers P, Moffatt S, Oyer PE, Hunt SA, Reitz BA, Robbins RC. (2003),** Long-term results of heart transplantation in patients older than 60 years, *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003;126:224–231
52. **Deng MC, Eisen HJ, Mehra MR et al (2006),** Noninvasive discrimination of rejection in cardiac allograft recipients using gene expression profiling, *Am J Transplant* 2006; 6(1):150-60.
53. **DeNofrio D, Loh E, Kao A, et al. (2002),** Mycophenolic acid concentrations are associated with cardiac allograft rejection, *J Heart Lung Transplant* 2000;19: 1071–1076.
54. **Edoardo Gronda; Robert C. Bourge; Maria Rosa Costanzo; Mario Deng; Donna Mancini; Luigi Martinelli; Guillermo Torre-Amione. (2006),** Heart Rhythm Considerations in Heart Transplant Candidates and Considerations for Ventricular Assist Devices: International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the Care of Cardiac Transplant Candidates—2006, *Received 27 May 2006; received in revised form 27 May 2006; accepted 16 June 2006.* [http://www.jhltonline.org/article/S1053-2498\(06\)00457-8/fulltext](http://www.jhltonline.org/article/S1053-2498(06)00457-8/fulltext) - [article-footnote-1#article-footnote-1](http://www.jhltonline.org/article/S1053-2498(06)00457-8/fulltext#article-footnote-1)
55. **Eisen HJ, Den MC, Klinger TM et al (2005),** Longitudinal monitoring of cardiac allograft recipients using peripheral blood gene expression profiling: a retrospective observational analysis of molecular testing in 19 case studies, *J Heart Lung Transplant* 2005; 24(2 suppl):S162.

56. **Eisen HJ, Hobbs RE, Davis SF, et al. (1999)**, Safety, tolerability and efficacy of cyclosporine microemulsion in heart transplant recipients: a randomized, multicenter, double-blind comparison with the oil-based formulation of cyclosporine—results at six months after transplantation, *Transplantation* ;68:663–671.
57. **Engelhardt W (1966)**, Swine cardiovascular physiology, a review, In *Swine in Biomedical Research* (ed. Bustad LK, McClellan RO), pp. 307 - 329. Pacific Northwest Laboratory, Seattle, Washington: Batelle Memorial Institute.
58. **Ensley RD, Bristow MR, Olsen SL, et al. (1993)**, The use of mycophenolate mofetil (RS-61443) in human heart transplant recipients, *Transplantation* ;13:571.
59. **Erlich HA, Opelz G, Hansen J. (2001)**, HLA DNA typing and transplantation, *Immunity* ; 14:347–356.
60. **Federation of Animal Science Societies (2010)**, Guide for the Care and Use of Agricultural Animals in Research and Teaching, 3rd edition, Available at <http://www.fass.org> or from the Federation of Animal Science Societies. 2441 Village Green Place Champaign, IL 61822
61. **Francis L. Delmonico (2009)**, The WHO Perspective on Organ Transplantation, *International Conference of Organ Transplantation from Deceased Donors. Hanoi – 27th April 2009*.
62. **Frank P. Stuart, Michael M. Abecassis, Dixon B. Kaufman (2003)**, Organ Transplantation, 2nd Edition. Copyright 2003 Landes Bioscience.
63. **Guiney E.J (1965)**. The pig as an experimental animal with particular reference to cardiovascular surgery, *Irish Journal of Medical Science* 474, 273 - 280.
64. **Gullestad L , Myers J , Ross H , et al. (1998)**, Serial exercise testing and prognosis in selected patients considered for cardiac transplantation, *Am Heart J* . 1998;135:221–229 .

65. **Gwathmey J.K, Nakao S, Come P.C, Abelmann W.H (1989),** Echocardiographic assessment of cardiac chamber size and functional performance in swine. *American Journal of Veterinary Research* 50, 192 - 197.
66. **Heart Transplantation (2009).** Texas Heart Institute at St.Luke's Episcopal Hospital.
<http://texasheart.org/HIC/TopiCS/Proced/hearttx.cfm>. Updated January 2009
67. **Hensley FA Jr, Martin DE, Larach DR, Romanoff ME (1987),** Anesthetic management for cardiac transplantation in North America--1986 survey, *J Cardiothorac Anesth* 1987;1:429-37.
68. **Hirofumi Tsutsumi (2005),** The effect of coronary perfusion with an oxygenated celsior solution on 12-hour cardiac preservation, *International Journal of Angiology*, May 16, 2005, Pages 15-19
69. **Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Boucek MM, Novick RJ (2000),** The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Seventeenth official report-2000, *J Heart Lung Transplant* 2000;19:909-31.
70. **Hughes H.C (1986),** Swine in cardiovascular research. *Laboratory Animal Science* 36, 348 - 350.
71. **Hunt BJ, Sack D, Amin S, et al (1992),** The perioperative use of blood components during heart and heart-lung transplantation, *Transfusion* 1992; 32: pp 57 – 62.
72. **Igor E. Konstantinov. (1998),** A Mystery of Vladimir P. Demikhov: The 50th Anniversary of the First Intrathoracic Transplantation, *Ann Thorac Surg* 1998;65:1171–7
73. **Itescu S, Burke E, Lietz K, et al. (2002),** Intravenous pulse administration of cyclophosphamide is an effective and safe treatment for sensitized cardiac allograft recipients, *Circulation* ;105:1214–1219.

74. **J. Wei, C.Y. Chang, Y.C. Chuang, M.S. Young, C.M. Huang, W.H. Yin, D.Y. Tung, W.C. Lee, S.L. Lee and C.H. Chu. (2004),** Heart transplantation at Cheng Hsin General Hospital in Taiwan: 15-year experience. Heart Centre, Cheng Hsin General Hospital, Taipei, Taiwan, R.O.C, *Available online 20 November 2004.*
<http://www.jhltonline.org/article/S1053-2498%2803%2900983-5/abstract?refuid=S1053-2498%2806%2900460-8&refissn=1053-2498>
75. **James A (1993),** Transplants with transgenic pigs? *Lancet* 342, 1993. 45.
76. **James C. Fang; Gregory S. Couper (2005),** Surgical management of congestive heart failure, *Copyright 2005 Humana Press Inc. 999 Riverview Drive, Suite 208 Totowa, New Jersey 07512*
77. **James K. Kirklin; James B. Young; David C. McGiffin (2002),** Heart Transplantation. Medicine, Surgery, Immunology, Research, *Copyright 2002 by Health Sciences Asia, Elsevier Science.*
78. **John Pirsch. William Simmons, Hans Sollinger (2003),** Transplantation Drug Manual 4th edition, *Lippincott Williams & Wilkins.2003*
79. **John R, Chen JM, Weinberg A, et al. (1999),** Long-term survival after cardiac retrans-plantation: a twenty-year single center experience, *J Thorac Cardiovasc Surg ;1 17:543–555.*
80. **John R, Lietz K, Burke E, et al. (1999),** Intravenous immunoglobulin reduces anti-HLA alloreactivity and shortens waiting time to cardiac transplantation in highly sensitized left ventricular assist device recipients, *Circulation.;100:II.229-II.235.*
81. **John R, Lietz K, Naka Y, et al. (2003),** Immunologic sensitization in recipients of left ventricular assist devices, *J Thorac Cardiovasc Surg ;125:578–591.*

82. **John R, Rajasinghe HA, S Itescu, et al. (2001)**, Factors affecting long term survival (>10 years) after cardiac transplantation in the cyclosporine era. *J Am Coll Cardiol* ;37: 189–194.
83. **John W. Hammon (2008)**, Extracorporeal Circulation, In: *Cardiac surgery in the adult. Mc Graw Hill. NewYork. 2008. 375 - 380.*
84. **Kalman J, Buchholz C, Steinmetz M, Courtney M, Gass A, Lansman S, et al (1995)**, Safety and efficacy of beta blockade in patients with chronic congestive heart failure awaiting transplantation, *J Heart Lung Transplant* 1995;14:1212-7.
85. **Kennedy, L. J., Poulton, K. V., Thomson, W., et al. (1997)**, HLA class I DNA typing using sequence specific oligonucleotide probes (SSOP), in HLA Genetic Diversity of HLA Functional and Medical Implication, *Proceedings of the 12th International Histocompatibility Workshop, Vol. 1 (Charron, D., ed.), EDK Press, Paris, pp. 216–225.*
86. **Klein J, Sato A (2000)**, The HLA system. First of two parts, *N Engl J Med*;343:702–709.
87. **Klotz S, Deng MC, Hanafy D, et al. (2003)**, Reversible pulmonary hypertension in heart transplant candidates—pretransplant evaluation and outcome after orthotopic heart transplantation, *Eur J Heart Fail.* 2003;5:645–653
88. **Kobashigawa JA. (1998)**, Mycophenolate mofetil in cardiac transplantaion, *Curr Opin Cardiol* ;13:117–121.
89. **Koerner MM , Tenderich G , Minami K , et al. (1997)**, Results of heart transplantation in patients with preexisting malignancies, *Am J Cardiol.* 1997;79:988–991.
90. **Labarrere CA (1999)**, Relationship of fibrin deposition in microvasculature to outcomes in cardiac transplantation, *Curr Opin Cardiol* 1999;14:133-9.

91. **Lake CL (1999)**, Chronic treatment of congestive heart failure, In: *Kaplan JA, Reich DL, Konstadt SN, editors. Cardiac Anesthesia. Philadelphia: WB Saunders Co.; 1999. p. 131.*
92. **Laks H, Marelli D, Fonarow GC, et al. (2003)**, Use of two recipient lists for adults requiring heart transplantation, *J Thorac Cardiovasc Surg* . 2003;125:49–59.
93. **Larks S.D, Wescott R.B, Larks G.G (1971)**, Electrocardiograph studies of miniature swine: normal values, *Laboratory Animal Science* 21, 553 - 557.
94. **Laurence A. Sherman, Glenn Ramsey (1991)**, Solid-organ transplantation. In: *Principles of Transfusion Medicine, Williams & Wilkins. 1996. pp 635 - 639*
95. **Lawrence H.Cohn (2008)**, Cardiac Surgery in adults 3rd Ed 2008, *Mc Graw Hill Medical, 2008.*
96. **Lewen MK, Bryg RJ, Miller LW, Williams GA, Labovitz AJ (1987)**, Tricuspid regurgitation by Doppler echocardiography after orthotopic cardiac transplantation, *Am J Cardiol* 1987;59:1371-4.
97. **Lietz K, John R, Schuster M, et al. (2002)**, Mycophenolate mofetil reduces anti-HLA anti-body production and cellular rejection in heart transplant recipients. *Transplant Proc* ;34:1828–1829.
98. **Lin HM, Kauffman HM, McBride MA, Davies DB, Rosendale JD, Smith CM, et al (1998)**, Center-specific graft and patient survival rates: 1997 United Network for Organ Sharing (UNOS) report, *JAMA* 1998;280:1153-60.
99. **Liu Z, Colovai AI, Tugulea S, et al. (1996)**, Indirect recognition of donor HLA-DR peptides in organ allograft rejection, *J Clin Invest* ;98: 1150-1157.
100. **Lois U. Nwakanma, Ashish S. Shah, John V. Conte, William A. Baumgartner (2008)**. Chapter 65. Heart transplantation. *Cohn Lh, ed. Cardiac Surgery in the Adult. New York: McGraw-Hill, 2008:1539-1578.*

- 101. Lower RR, Shumway NE (1960),** Studies on orthotopic homotransplantation of the canine heart, *Surg Forum* 1960;11:18-9.
- 102. Mandeep R. Mehra; Jon Kobashigawa; Randall Starling; Stuart Russell; Patricia A. Uber; Jayan Parameshwar; Paul MohaCSi; Sharon Augustine; Keith Aaronson; Mark Barr. (2006),** Listing Criteria for Heart Transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the Care of Cardiac Transplant Candidates—2006, *Received 27 May 2006; received in revised form 31 May 2006; accepted 16 June 2006.*
<http://www.jhltonline.org/article/PIIS1053249806004608/fulltext#sec1>
- 103. Mann J.M (1992),** Heart transplantation, In *The Heart: Structure in Health and Disease* (ed. Anderson RH, Becker AE), pp. 17.1. London: Gower Medical.
- 104. Marboe CC, Lal PG, Chu K et al (2005),** Distinctive peripheral blood gene expression profiles in patients forming nodular endocardial infiltrates (Quilty lesions) following heart transplantation, *J Heart Lung Transplant* 2005; 24(2 suppl):S97.
- 105. Mariell Jessup; Nicholas Banner; Susan Brozena; Carlo Campana; Angelika Costard-Jäckle; Thomas Dengler; Sharon Hunt; Marco Metra; Axel Rahmel; Dale Renlund; Heather Ross; Lynne Warner Stevenson. (2006),** Optimal Pharmacologic and Non pharmacologic Management of Cardiac Transplant Candidates: Approaches to Be Considered Prior to Transplant Evaluation: International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the Care of Cardiac Transplant Candidates—2006, *Received 27 May 2006; received in revised form 27 May 2006; accepted 16 June 2006.*
[http://www.jhltonline.org/article/S1053-2498\(06\)00459-1/fulltext#sec1](http://www.jhltonline.org/article/S1053-2498(06)00459-1/fulltext#sec1)

106. **McCarthy PM (2007)**, Surgical management of heart failure, In: *Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, eds. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 8th ed. Philadelphia, Pa ; Saunders Elsevier; 2007: chap 27.*
107. **McIntyre JA, Higgins N, Britton R, et al. (1996)**, Utilization of intravenous immunoglobulin to ameliorate alloantibodies in a highly sensitized patient with a cardiac assist device awaiting cardiac transplantation, *Transplantation* ;62:691–693.
108. **Meiser BM, Pfeiffer M, Schmidt D, et al. (1999)**, Combination therapy with tacrolimus and mycophenolate mofetil following cardiac transplantation: importance of mycophenolic acid therapeutic drug monitoring, *J Heart Lung Transplant* ; 18:143–149.
109. **Mentze R.M, Jahania M.S, Lasley R.D (2003)**, Myocardial Protection, *Cardiac surgery in the adult. Chapter 14. Mc Graw - Hill. New York. 2003.*
110. **Mentzer RM, Jahania MS, Lasley RD. (1998)**, Tacrolimus as a rescue immunosuppressant after heart and lung transplantation. The US Multicenter FK506 Study Group, *Transplantation* ;65:109–113.
111. **Mills RM, Naftel DC, Kirklin JK, et al. (1997)**, Heart transplant rejection with hemodynamic compromise: a multiinstitutional study of the role of endomyocardial cellular infiltrate, *J Heart Lung Transplant* ;16:813–821.
112. **N. Kanagarajan et al (2004)**, Anaesthetic management and preservation of donor heart lung for transplantation, *Indian J. Anaesth. 2004; 48 (2) : 142-144*
113. **Niloo M. Edwards, Jonathan M. Chen, Palmela A. Mazzeo (2004)**, Cardiac transplantation, *The Columbia University Medical Center/ New York-Presbyterian Hospital Manual. Totowa, New Jersey. 2004 Humana Press Inc.*

114. **Nwakarma LU, Weiss ES, Patel ND, Baumgartner WA, Russell SD, Conte JV (2007)**, Reversible pulmonary hypertension has comparable survival: An analysis of 10,331 heart transplant patients in recent era, *Circulation* 2007;116:664.
115. **Olerup, O. and Zetterquist, H. (1993)**, HLA-DR typing by PCR amplification with sequence-specific primers (PCR-SSP) in 2 hours; an alternative to serological DR typing in clinical practice including donor recipient matching in cadaveric trans-plantation, *Tissue Antigens* 39, 225–235.
116. **Pennington DG (1989)**, Circulatory support before transplantation, In *Heart and Heart-Lung Transplantation* (ed. Wallwork J), pp. 50-51. Philadelphia: W. B. Saunders. 1989
117. **Peraira JR, Segovia J, Fuentes R, et al. (2003)**, Differential characteristics of heart transplantation in patients older than 60 years, *Transplant Proc*, 2003;35:1959–1961 .
118. **Peterson LR, Schechtman KB, Ewald GA, et al. (2003)**, Timing of cardiac transplantation in patients with heart failure receiving beta-adrenergic blockers, *J Heart Lung Transplant* . 2003;22:1141–1148 .
119. **Pham MX, Deng MC, Kfoury AG et al (2007)**, Molecular testing for long-term rejection surveillance in heart transplant recipients: design of the Invasive Monitoring Attenuation Through Gene Expression (IMAGE) trial, *J Heart Lung Transplant* 2007; 26(8):808-14.
120. **Pham SM, Kormos RL, Hattler BG, et al. (1999)**, A prospective trial of tacrolimus (FK 506) in clinical heart transplantation: intermediate-term results, *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:764–772.
121. **Pohwani AL, Murali S, Mathier MM, et al. (2003)**, Impact of beta-blocker therapy on functional capacity criteria for heart transplant listing, *J Heart Lung Transplant*, 2003;22:78–86

122. **Radovancevic B, Konuralp C, Vrtovec B, et al. (2005),** Factors predicting 10-year survival after heart transplantation, *J Heart Lung Transplant*, 2005;24:156–159 .
123. **Reichart B, Meiser B, Vigano M, et al. (1998),** European multicenter tacrolimus (FK506) heart pilot study: one-year results, *J Heart Lung Transplant* ;17:775–781.
124. **Remadi J.-P (2002),** Myocardial preservation using celsior solution in cardiac transplantation: early results and 5-year follow-up of a multicenter prospective study of 70 cardiac transplantations, *The Annals of Thoracic Surgery, Volume 73, Number 5, May 2002 , pp. 1495-1499 (5)*
125. **Richard N. Pierson III. (2007),** Tolerance in Heart transplantation: The Holy Grail, or an Attainable Goal?, *Heart Failure Clin* 3 (2007) 17–29
126. **Rose ML, Smith J, Dureau G, et al. (2002),** Mycophenolate mofetil decreases antibody production after cardiac transplantation, *J Heart Lung Transplant* ;21: 282–285.
127. **Roy G. Masters (1999),** Surgical Options for the Treatment of Heart Failure, *Copyright 1999 Kluwer Academic Publishers*
128. **Schnoor M, Schafer T, Luhmann D, Sievers HH (2007),** Bicaval versus standard technique in orthotopic heart transplantation: A systematic review and meta-analysis, *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:1322-31.
129. **Simon J. Crick, Mary N. Sheppard, Siew Yen Ho, Lior Gebstein, And Robert H. Anderson (1998),** Anatomy of the pig heart: comparisons with normal human cardiac structure, *J. Anat. (1998) 193, pp. 105 - 119.*
130. **Smith J.A et al (1996),** The Stanford Manual of Cardiopulmonary Transplantation, *Prentice-Hall International Inc, New York. 1996*
131. **Smits JM, Deng MC, Hummel M , et al. (2003),** A prognostic model for predicting waiting-list mortality for a total national cohort of adult heart-transplant candidates, *Transplantation*, 2003;76:1185–1189 .

132. **Starling RC, Pham M, Valantine H et al (2006)**, Working Group on Molecular Testing in Cardiac Transplantation. Molecular testing in the management of cardiac transplant recipients: initial clinical experience, *J Heart Lung Transplant* 2006; 25(12):1389-95.
133. **Steed DL, Brown B, Reilly JJ, Peitzman AB, Griffith BP, Hardesty RL, et al (1985)**, General surgical complications in heart and heart-lung transplantation, *Surgery* 1985;98:739-45.
134. **Stein KL, Armitage JM, Martich GD (1995)**, Intensive care of the cardiac transplant recipient, In: *Textbook of Critical Care. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1995. p. 1649.*
135. **Stevenson LW , Hamilton MA , Tillisch IH , et al. (1991)**, Decreasing survival benefit from cardiac transplantation for outpatients as the waiting list lengthens, *J Am Coll Cardiol.*1991;18:919–925 .
http://www.jhltonline.org/medline/record/ivp_07351097_18_919
136. **Stevenson LW , Steimle AE , Fonarow G , et al. (1995)**, Improvement in exercise capacity of candidates awaiting heart transplantation, *J Am Coll Cardiol .* 1995;25:163–170 .
137. **Stobierska-Dzierzek B, Awad H, Michler RE. (2001)**, The evolving management of acute right-sided heart failure in cardiac transplant recipients, *J Am Coll Cardiol*, 2001;38:923–931 .
138. **Taylor DO, Barr ML, Meiser BM, et al. (2001)**, Suggested guidelines for the use of tacrolimus in cardiac transplant recipients, *J Heart Lung Transplant ;*20: 734–738.
139. **Taylor DO, Barr ML, Radovancevic B, et al. (1999)**, A randomized, multicenter comparison of tacrolimus and cyclosporine immunopression regimens in cardiac trans-plantation: decreased hyperlipidemia and hypertension with tacrolimus, *J Heart Lung Transplant ;*18:336–345.
140. **Taylor DO, Bristow MR, O'Connell JB, et al (1996)**, Improved long-term survival after heart transplantation predicted by successful early

- withdrawal from maintenance corticosteroid therapy, *J Heart Lung Transplant* 1996;15:1039–1046.
- 141. Taylor DO, Brown RN, Jessup ML, Starling RC, Aaronson KD, Rayburn BK, et al (2007),** Progress in heart transplantation: Riskier patients yet better outcomes: A 15 year multi-institutional study, *J Heart Lung Transplant* 2007;26:S61.
 - 142. Tiercy J. M. (2002),** Molecular basis of HLA polymorphism: implications in clinical transplantation, *Transplant Immunology* 9 (2002) 173–180.
 - 143. Timothy L Pruett (2009),** Organ Retrieval from Deceased (dead) Donors, *International Conference of Organ Transplantation from Deceased Donors. Hanoi - 27th April 2009.*
 - 144. Topol, Eric J (2007),** Textbook of Cardiovascular Medicine, 3rd Edition, Copyright 2007 Lippincott Williams & Wilkins
 - 145. Tugulea S, Ciubotariu R, Colovai AI, et al (1997),** New strategies for early diagnosis of heart allograft rejection, *Transplantation* 1997;64:842-847.
 - 146. Valentine H. (2000),** Neoral use in the cardiac transplant recipient, *Transplant Proc* ;32:27S–44S.
 - 147. Warkentin TE, Greinacher A (2003),** Heparin induced thrombocytopenia and cardiac surgery, *Ann Thorac Sur.* 2003; 76: pp 2121 – 2131
 - 148. Weigel G, Griesmacher A, Karimi A, et al. (2002),** Effect of mycophenolate mofetil on lymphocyte activation in heart transplant recipients, *J Heart Lung Transplant* ;21:1074–1079.
 - 149. Wolfgang Harringer, Axel Haverich (2002),** Heart and Heart-Lung Transplantation: Standards and Improvements, *World J. Surg.*2002. 26, 218–225

- 150. Yacoub MA, Khaghani P, Mitchell A. (1985),** The use of cyclosporine, azathioprine, and antithymocyte globulin with or without low dose steroids for immunosuppression of cardiac transplant patients, *Transplant Proc* ; 17:221–222.
- 151. Yeatman M, Smith JA, Dunning JJ, Large SR, Wallwork J (1995),** Cardiac transplantation: a review, *Cardiovasc Surg.* 1995 Feb;3(1):1-14.
- 152. Zuckermann A, Dunkler D, Deviatko E , et al. (2003),** Long-term survival (>10 years) of patients >60 years with induction therapy after cardiac transplantation, *Eur J Cardiothorac Surg* . 2003;24:283-291.

BỘ KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ - BỘ QUỐC PHÒNG
HỌC VIỆN QUÂN Y

ĐỀ TÀI ĐỘC LẬP CẤP NHÀ NƯỚC

PHỤ LỤC

KẾT QUẢ KHOA HỌC CÔNG NGHỆ ĐỀ TÀI

**NGHIÊN CỨU MỘT SỐ VẤN ĐỀ GHÉP TIM THỰC NGHIỆM TRÊN
ĐỘNG VẬT ĐỂ TIẾN TỚI GHÉP TIM TRÊN NGƯỜI TẠI VIỆT NAM**
(Mã số: ĐTDL.2007 G/22)

Cơ quan chủ trì đề tài: **Học viện Quân y**

Chủ nhiệm đề tài: **PGS.TS. Đặng Ngọc Hùng**

Hà Nội – 2011

Phụ lục 1

CÁC QUY TRÌNH KỸ THUẬT GHÉP TIM LỢN THỰC NGHIỆM

1. Quy trình chuẩn bị phẫu thuật ghép tim thực nghiệm.	5
2. Chuẩn bị cơ sở thuốc, vật tư tiêu hao sử dụng cho cuộc mổ ghép tim thực nghiệm trên lợn (dự kiến lợn sống trên 72 giờ sau ghép tim).	14
3. Quy trình pha chế dung dịch bảo quản tim CELSIOR phục vụ ghép tim thực nghiệm.	20
4. Quy trình xét nghiệm sinh hóa, huyết học và giải phẫu bệnh trong ghép tim thực nghiệm trên lợn.	26
5. Quy trình siêu âm tim trong ghép tim thực nghiệm trên lợn.	29
6. Quy trình bảo đảm an toàn truyền máu cho lợn nhận tim.	34
7. Quy trình gây mê hồi sức trong ghép tim thực nghiệm trên lợn.	39
8. Quy trình chạy máy tuần hoàn ngoài cơ thể trong ghép tim thực nghiệm trên lợn.	44
9. Quy trình phẫu thuật lấy tim trong ghép tim thực nghiệm trên lợn theo mô hình ghép tim đồng loại đúng chỗ kiểu nối 2 tâm nhĩ.	46
10. Quy trình rửa và bảo quản tim lợn trong ghép tim thực nghiệm.	51
11. Quy trình kỹ thuật cắt tim và ghép tim trên lợn (theo mô hình ghép tim đúng chỗ kiểu 2 tâm nhĩ)	54
12. Quy trình hồi sức sau ghép tim thực nghiệm trên lợn.	60
13. Quy trình chăm sóc động vật sau mổ ghép tim.	65

Phụ lục 2

CÁC QUY TRÌNH KỸ THUẬT GHÉP TIM NGƯỜI LẤY TỪ NGƯỜI CHO TIM CHẾT NÃO

14. Nghiên cứu chỉ định, chống chỉ định ghép tim. Các xét nghiệm cần làm; phương pháp điều trị trong thời gian chờ ghép tim.	68
--	----

15. Nghiên cứu xây dựng tiêu chuẩn người cho tim và các xét nghiệm cần thiết.	74
16. Quy trình xét nghiệm huyết học, sinh hóa trong ghép tim trên người.	79
17. Quy trình xét nghiệm miễn dịch trước và sau ghép tim.	86
18. Quy trình chăm sóc và hồi sức người cho tim.	92
19. Quy trình điều trị trong thời gian chờ lấy tạng.	101
20. Quy trình kỹ thuật ngoại khoa lấy đa tạng.	104
21. Quy trình đảm bảo an toàn truyền máu ghép tim trên người.	113
22. Quy trình gây mê hồi sức bệnh nhân nhận tim.	117
23. Quy trình thiết lập tuần hoàn ngoài cơ thể và cắt bỏ tim bệnh lý trong ghép tim trên người.	123
24. Quy trình rửa và bảo quản tim.	128
25. Quy trình kỹ thuật ngoại khoa nối, ghép trong ghép tim.	130

Phụ lục 3

CÁC BÀI BÁO

1. Tổng quan về truyền máu trong điều trị ghép tạng và ghép tim thực nghiệm tại Bệnh viện 103 (Hội nghị khoa học chuyên đề huyết học truyền máu và ghép tim thực nghiệm – 18/5/2009)
2. Nghiên cứu bước đầu về sự biến đổi tế bào máu và đông máu trong ghép tim thực nghiệm trên lợn (Hội nghị khoa học chuyên đề huyết học truyền máu và ghép tim thực nghiệm – 18/5/2009)
3. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân suy tim mạn tính có phân số tổng máu thất trái dưới 30% tại Bệnh viện 103 (tạp chí Y-Dược học Quân sự số 1-2010)
4. Nghiên cứu sự biến đổi tế bào máu và đông máu trong ghép tim thực

nghiệm (Tập chí Y học Việt Nam tháng 9/2010)

5. Bước đầu đánh giá kết quả bảo quản tim trong ghép tim thực nghiệm ((tạp chí Y-Dược học Quân sự số 3-2009)

6. Nghiên cứu ghép tim thực nghiệm tại Bệnh viện 103 (tạp chí Y-Dược học Quân sự số 3-200)

7. Một số kỹ thuật trong phẫu thuật ghép tim thực nghiệm trên lợn (tạp chí Y-Dược học Quân sự số 7-2010)

8. Nghiên cứu hoàn thiện quy trình phẫu thuật lấy tim ghép thực nghiệm (tạp chí Y-Dược học Quân sự số 7-2010)

9. Nghiên cứu quy trình gây mê hồi sức trong phẫu thuật ghép tim thực nghiệm trên lợn (tạp chí Y-Dược học Quân sự số 9-2010)

10. Nghiên cứu siêu âm tim trong ghép tim thực nghiệm tiến tới ghép tim trên người (tạp chí Y-Dược học Quân sự số 9-2010)

Phụ lục 4

CÁC QUYẾT ĐỊNH ĐÀO TẠO

1. Quyết định số 23/QĐ-HVQY ngày 05/01/2011 của Giám đốc Học viện Quân y về việc giao đề tài luận văn tốt nghiệp “ Nghiên cứu, xây dựng quy trình kỹ thuật nối ghép trong ghép tim thực nghiệm trên lợn” cho học viên **Nguyễn Tiến Đông**

2. Quyết định số 145/QĐ-HVQY ngày 10/01/2010 của Giám đốc Học viện Quân y về việc giao đề tài luận án “Nghiên cứu bào chế và đánh giá tác dụng bảo quản tim lợn trên thực nghiệm của dung dịch Vina-Celcior” cho nghiên cứu sinh **Cao Tiến Hỷ**.

Phụ lục 1

CÁC QUY TRÌNH KỸ THUẬT GHÉP TIM LỢN THỰC NGHIỆM

1. QUI TRÌNH CHUẨN BỊ PHẪU THUẬT GHÉP TIM THỰC NGHIỆM

1. Chuẩn bị về nhân sự:

1.1. Chủ nhiệm đề tài nhánh : Người phụ trách chung

1.2. Thư ký đề tài nhánh: giải quyết vấn đề tài chính, thanh quyết toán, điều phối hoạt động nghiên cứu theo chỉ đạo của chủ nhiệm đề tài nhánh.

1.3. Các kíp chuẩn bị và phục vụ nghiên cứu:

- Kíp cung cấp lợn nghiên cứu
- Kíp chuẩn bị và phục vụ phẫu thuật: có 3 tổ:
 - + Tổ Dược: đảm bảo cung cấp các vật tư tiêu hao cho quá trình nghiên cứu.
 - + Tổ Kỹ thuật viên (của cơ sở thực nghiệm):
 - * Chuẩn bị mọi dụng cụ phẫu thuật vô trùng cần thiết.
 - * Khử khuẩn phòng mổ, triển khai các máy móc, trang thiết bị có liên quan.
 - * Bắt lợn, cố định lợn lên bàn mổ, vệ sinh lợn.
 - * Bộc lộ tĩnh mạch trên đòn và đặt Catheter để phục vụ lấy máu xét nghiệm.
 - * Phục vụ hữu trùng trong phòng mổ.
 - * Thu dọn, vệ sinh sau mổ
 - + Tổ phục vụ ăn uống cho các kíp tham gia nghiên cứu

1.4. Các kíp chuyên môn kỹ thuật:

1.4.1. Kíp đảm bảo máu và an toàn truyền máu gồm:

- Tổ phẫu thuật lấy máu:
 - + Kỹ thuật viên gây mê: 01
 - + Kỹ thuật viên vô trùng: 01
 - + Kỹ thuật viên hữu trùng: 01
 - + Phẫu thuật viên: 02 - 03 người
- Tổ bảo quản máu và cấp máu: thuộc khoa Huyết học và truyền máu của Bệnh viện.

1.4.2. Kíp gây mê: Mỗi bàn phẫu thuật có 1 kíp gồm:

- Bác sỹ: 01
- Kỹ thuật viên phụ gây mê: 01
- Kỹ thuật viên vô trùng: 01

1.4.3. Kíp phẫu thuật lợn cho tim: 03 Phẫu thuật viên

1.4.4. Kíp tuần hoàn ngoài cơ thể: 02 bác sỹ

1.4.5. Kíp phẫu thuật cắt bỏ tim, ghép tim: 03 - 04 Phẫu thuật viên

1.4.6. Kíp hồi sức: Theo dõi quá trình thay đổi trong và sau mổ của lợn nhận tim và tim ghép. Gồm 1 bác sỹ và 2 kỹ thuật viên.

1.4.7. Kíp thực hiện các xét nghiệm trong quá trình nghiên cứu:

- Kíp thực hiện các xét nghiệm về huyết học
- Kíp thực hiện các xét nghiệm về sinh hoá

1.4.8. Kíp giải phẫu bệnh lý: Thuộc khoa Giải phẫu bệnh lý của Bệnh viện.

Các kíp chuyên môn kỹ thuật, mỗi kíp có một nhiệm vụ riêng. Vì vậy cần cố định nhân sự các phẫu thuật viên ở mỗi vị trí nhất định, tạo điều kiện thuận lợi cho nghiên cứu và triển khai ghép tim trên lâm sàng sau này.

2. Quy trình chuẩn bị cơ sở vật chất và trang thiết bị:

2.1. Các phòng làm việc:

2.1.1. Phòng họp:

Một cuộc ghép tim thực nghiệm thường kéo dài cả ngày, có nhiều kíp mổ, nhiều người tham gia nghiên cứu, vì vậy phải có một chỗ để trao đổi thông tin, thống nhất công việc, rút kinh nghiệm về nghiên cứu và để nghỉ tạm trong quá trình tiến hành công việc.

Phòng này thường được tận dụng các phòng họp có sẵn của đơn vị.

2.1.2. Phòng thay đồ:

- Phòng nên đủ rộng để mọi người hoạt động, cần thoáng mát, ánh sáng phòng bình thường.
- Có hệ thống tủ hoặc mắc áo để chứa, treo đồ (quần áo thay ra của phẫu thuật viên).
- Có hệ thống tủ chứa đồ mới (quần áo, mũ mạng trước khi rửa tay vô trùng).
- Có hệ thống dép đi riêng trong phòng mổ nghiên cứu.

Phòng thay đồ nên sát và thông sang phòng rửa tay vô trùng. Nếu có điều kiện nên có phòng dành riêng cho nam và cho nữ.

2.1.3. Phòng rửa tay vô trùng:

- Phòng cần thiết kế sao cho đủ rộng, thoáng mát, khử khuẩn bằng đèn cực tím, hơi Formalin...

- Có hệ thống rửa tay vô trùng đảm bảo, tốt nhất là hệ thống rửa tay vô trùng đồng bộ:

- + Nguồn nước vô trùng

- + Nguồn nước nóng

Hệ thống xà phòng rửa tay vô trùng, cồn iod, bàn chải rửa tay mềm, dung dịch sát khuẩn, chậu đựng nước sát khuẩn để ngâm tay

- Hệ thống ánh sáng đảm bảo

- Hệ thống khăn lau tay vô trùng.

2.1.4. Phòng mổ thực nghiệm cần chú ý tới các tiêu chí sau:

- Diện tích: cần đủ rộng để 3 bộ phận phẫu thuật hoạt động cùng một lúc:

- + Bàn phẫu thuật lợn cho tim

- + Bàn phẫu thuật lợn nhận tim

- + Bộ phận chạy máy tuần hoàn ngoài cơ thể

Ngoài ra còn một số lượng lớn máy móc trang thiết bị và số người hoạt động thường xuyên trong phòng, lúc đông nhất lên tới trên 20 người.

- Thoáng mát.

- + Cần có hệ thống điều hoà nhiệt độ đảm bảo nhiệt độ trong phòng luôn luôn khoảng 24 - 26°C.

- + Cần có hệ thống thông gió đảm bảo, tốt nhất là có hệ thống lọc gió một chiều.

- Đảm bảo vệ sinh và khử khuẩn tốt :

- + Nền lát gạch tráng men

- + Toàn bộ chiều cao tường xung quanh được ốp bằng gạch men kính trắng hoặc xanh nhạt.

- + Trần nhà có thể được sơn hoặc làm trần nhựa loại trơn nhẵn

- + Cửa sổ nên có lưới chắn ruồi, muỗi và có cửa kính lùa màu sáng

- Ánh sáng:

+ Chiều sáng phòng: Phải đủ sáng để các hoạt động của người đưa dụng cụ, người gây mê hồi sức... hoạt động được dễ dàng. Ánh sáng phòng dùng ánh sáng đèn neon.

+ Chiều sáng trường mổ: Ở mỗi bàn mổ cần có các đèn mổ đảm bảo đủ sáng cho trường mổ, nhất là trường mổ sâu, dùng ánh sáng lạnh là tốt nhất.

- Nguồn điện:

Cần có nhiều ổ cắm điện tốt ở 4 phía tường, cần có các ổ cắm di động đảm bảo để triển khai các trang thiết bị điện được thuận tiện và không bị trục trặc cho việc sử dụng các trang thiết bị điện. Cần có thêm cả hệ thống điện ưu tiên để tránh bị mất điện trong quá trình phẫu thuật.

2.2. Trang thiết bị phòng mổ:

2.2.1. Trang bị chung:

- Tủ đựng thuốc, dịch, kim chỉ... phục vụ cuộc mổ.
- Bàn gây mê để đựng các dụng cụ, thuốc... phục vụ quá trình gây mê.
- Bàn để các hộp dụng cụ vô trùng để sẵn sàng phục vụ cuộc mổ (các hộp đồ sắt, các hộp đồ vải...)
- Thùng đựng rác (đựng bơm tiêm, vỏ, ống thuốc...)
- Một hộp lược dụng cụ, làm nóng dịch bằng điện (hộp này không để ở trong phòng mổ)

2.2.2. Trang bị theo các bàn mổ:

Ở bàn phẫu thuật lợn cho tim và phẫu thuật lợn nhận tim, mỗi bàn đều có:

- Bàn mổ: Bằng gỗ, sơn màu trắng là tốt nhất.
- + Chân bàn: đủ độ chắc
- + Mặt bàn: cần thiết kể để cố định chắc chắn lợn ở tư thế nằm ngửa, có lỗ cầm sắc - xô, kích cỡ và kiểu dáng bàn phải phù hợp với kích thước lợn nghiên cứu.
- + Mặt bàn và chân bàn tháo lắp được dễ dàng, độ cao phù hợp để phẫu thuật viên đứng mổ được thoải mái.
- Bàn dụng cụ vô trùng bằng Inox đủ rộng và vừa về độ cao.
- Cọc truyền dịch: 02, mỗi cọc có thể treo được 2 - 3 chai dịch

- Máy hút phẫu thuật
- Monitoring để theo dõi hồi sức
- Máy gây mê, máy thở
- Dao điện.
- Bình oxy và hệ thống ống dẫn.
- Chậu đựng gạc bẩn...
- Riêng bàn nhận tim cần có chần điện để sưởi ấm lợn trong và sau mổ.
- Đèn mổ có gắn Camera đồng bộ để truyền được hình ảnh ra màn hình ở phòng họp đồng thời có hệ thống dẫn âm thanh 2 chiều để trao đổi được thuận tiện giữa người ở phòng họp và các phẫu thuật viên.

2.2.3. Dụng cụ phục vụ gây mê, hồi sức:

Mỗi bàn mổ cần phải có:

- Bộ dụng cụ tiểu phẫu đã vô trùng.
- Ống đặt nội khí quản số 7 - 7,5
- Sonde dạ dày.
- Gối nhỏ kê dưới lưng động vật.
- Túi đựng nước tiểu có vạch phân chia.
- Catheter tĩnh mạch ngoại vi, catheter hai nòng.
- Bộ dây truyền dịch và truyền máu.
- Các loại thuốc và dịch truyền theo qui trình gây mê.
- Ống nghe.
- Bơm tiêm nhựa các loại.

2.2.4. Máy tuần hoàn ngoài cơ thể và các trang thiết bị kèm theo:

2.2.5. Dụng cụ phục vụ mổ:

Mỗi bàn mổ (bàn phẫu thuật lợn cho tim và bàn phẫu thuật lợn nhận tim) đều phải có các dụng cụ vô trùng sau:

- Bộ dụng cụ đại phẫu dùng cho mổ lồng ngực.
- Bộ dụng cụ phẫu thuật mạch máu và các kim chỉ khâu mạch máu 6/0, 7/0, 8/0, 9/0.
- Các hộp đồ vải theo cơ sở phẫu thuật lồng ngực thông thường.

- Các ống thông cao su nhựa dẻo cần thiết.
- Các loại kim - chỉ phẫu thuật thông thường...

2.3. Nhà nuôi lợn nghiên cứu:

- Diện tích: cần đủ rộng tùy theo qui mô nghiên cứu, chia nhiều ngăn nhỏ, mỗi ngăn chứa được khoảng 1 - 3 lợn. Có hành lang chung để kiểm tra, chăm nuôi lợn được dễ dàng.

- Thoáng mát mùa hè, ấm về mùa đông.
- Có bể nước liền kề và nguồn nước máy đủ để vệ sinh chuồng trại và chăm nuôi.
- Nền chuồng lát bằng gạch chống trơn để lợn đi lại được dễ dàng.
- Tường các ô nuôi đủ độ cao để lợn không nhảy được từ ô này sang ô kia.
- Thành tường toàn bộ được ốp lát bằng gạch men kính.
- Nền từng ô chuồng phải được làm hơi dốc ra rãnh thoát nước để vệ sinh được dễ.
- Cửa từng ô chuồng phải có cánh cửa chấn song bằng sắt để thả hoặc bắt lợn được thuận tiện.

- Mỗi ô chuồng có máng ăn riêng.
- Ánh sáng chuồng đủ để có thể tiêm truyền và chăm sóc cho lợn.
- Nhà nuôi động vật cần có cửa để đảm bảo an toàn cho lợn nghiên cứu.
- Có các ổ cắm điện ở vị trí hợp lý và đảm bảo an toàn.
- Nếu nghiên cứu về mùa đông: Nền từng ô chuồng cần có hệ thống kiểu rất giường để lợn không nằm trực tiếp xuống nền nhà ướt lạnh, tránh được tình trạng viêm phổi trước mổ.

- Có các lò sưởi ấm mùa đông, hệ thống quạt mát mùa hè.

2.4. Máy ảnh và máy quay phục vụ nghiên cứu:

Hiện nay tốt nhất là dùng máy ảnh kỹ thuật số có độ phân giải cao, máy càng hiện đại càng tốt. Và các máy quay di động, kết hợp ghi hình ảnh trường mổ qua Camera đèn mổ vào máy vi tính. Các hình ảnh tĩnh và động được lưu vào máy vi tính sẽ phục vụ công tác báo cáo kết nghiên cứu khi kết thúc đề tài.

3. Quy trình chuẩn bị hồ sơ nghiên cứu:

Mỗi một lợn nghiên cứu (lợn cho máu, lợn cho tim, lợn nhận tim) đều có một bộ hồ sơ riêng. Mỗi bộ hồ sơ đều có các phần sau.

3.1. Phần chung:

- Mã số nghiên cứu, ngày mổ.
- Ngày nhập chuồng.
- Trọng lượng nhập chuồng.
- Giới tính.
- Tình trạng sức khỏe lúc nhập chuồng.
- Các đặc điểm riêng.

3.2. Phần theo dõi trước mổ:

3.3. Phần ghi chép mổ:

- Phần gây mê.
- + Tên các bác sỹ và KTV gây mê.
- + Phương pháp gây mê.
- + Các loại thuốc, dịch đã dùng, số lượng.
- + Máu đã dùng.
- + Diễn biến trong quá trình gây mê (tuỳ theo từng mục tiêu nghiên cứu mà người gây mê có thể thiết kế những protocol riêng).

3.4. Phần phẫu thuật

Cần phải thể hiện các nội dung chính sau:

- + Kíp phẫu thuật.
- + Tên các phẫu thuật viên.
- + Qui trình kỹ thuật.
- + Diễn biến trong cuộc mổ.
- + Khó khăn, thuận lợi.
- + Tai biến đã xảy ra.
- + Những vấn đề khác.

3.4. Phần hồi sức theo dõi trong và sau mổ:

Nội dung chính gồm:

- Diễn biến lâm sàng, cận lâm sàng ở từng thời điểm.

- Các y lệnh đã cho.
- Các tai biến bất thường.
- Yêu cầu GPBL khi lợn chết.

3.5. Tổng kết hồ sơ nghiên cứu:

Khi kết thúc một cuộc nghiên cứu cần ghi tóm tắt những vấn đề chính để khi tổng kết được thuận tiện.

3.6. Các phiếu theo dõi và xét nghiệm:

Cần có các phiếu sau:

- Phiếu theo dõi đảm bảo máu và an toàn truyền máu.
- Phiếu theo dõi thời gian các thì mổ của cả hai bàn.
- Phiếu xét nghiệm máu (huyết học tế bào và chức năng đông máu, chức năng gan, điện giải...)
- Phiếu theo dõi gây mê hồi sức.
- Phiếu theo dõi đảm bảo tuần hoàn ngoài cơ thể.
- Phiếu xét nghiệm giải phẫu bệnh lý.

Các mẫu biểu trên cần thiết kế cho phù hợp với mục tiêu và nội dung nghiên cứu để quá trình nghiên cứu và tổng kết được thuận tiện, chính xác, khách quan và khoa học.

4. Quy trình chuẩn bị lợn phục vụ nghiên cứu:

4.1. Lợn nghiên cứu:

- Trọng lượng: một cuộc nghiên cứu cần 3 con lợn: Trọng lượng mỗi lợn trung bình $80\text{kg} \pm 10\text{kg}$. Lợn cho tim và lợn nhận tim cần có trọng lượng bằng nhau hoặc gần bằng nhau. Lợn cho máu cần lớn hơn để đảm bảo đủ lượng máu cần thiết.

- Loại lợn: lợn lai kinh tế, tốt nhất là được cung cấp bởi một trại nuôi lợn. Hoặc có thể được cung cấp bởi lợn nuôi ở nhà dân quanh vùng.

- Sức khỏe tốt, ăn uống tốt.
- Không kể giới tính.

4.2. Thời gian nhập chuồng:

Trước mổ nghiên cứu ít nhất 3 ngày để lợn quen với môi trường mới và để theo dõi sức khỏe của lợn.

4.3. Nuôi dưỡng và chăm sóc trước phẫu thuật:

Nuôi dưỡng:

- Cho ăn cháo loãng đủ no (2 bữa/ngày), cháo được pha thêm glucose và muối ăn (100g glucose + 10g muối ăn/ngày/con).
- Ngày trước mổ lợn chỉ được uống dung dịch glucose và muối ăn (với lượng 200g glucose và 36g muối ăn pha trong 4 lít nước /2bữa/ngày/con).
- Vệ sinh trước mổ.
- Ngày trước mổ cần vệ sinh chuồng trại, tắm rửa sạch cho lợn. Mùa lạnh cần dùng nước ấm và tắm rửa nhanh nơi kín gió, lau khô để phòng viêm phế quản - phổi trước mổ.

4.4. Chuẩn bị trước phẫu thuật:

- Lợn được bắt, cố định lên bàn mổ chuyên dụng.
- Nếu bàn Inox (hoặc bằng sắt) cần phải có đệm lót lưng (mảnh chăn chiên hoặc thiết kế các mảnh đệm chuyên dụng phù hợp với bàn mổ) vì lợn được mổ trong phòng có điều hòa lạnh, lợn sẽ mất nhiều nhiệt, hồi sức trong và sau mổ gặp nhiều khó khăn, lợn có thể dễ dàng bị viêm phế quản - phổi sau mổ.
- Cạo lông vùng bụng, cổ trước, mông một bên.
- Lau sạch vùng cạo lông.
- Cần đặt mảnh nilon lên mặt bàn phía mông lợn để khi lợn đùn phân ra sẽ vệ sinh được dễ dàng và không ảnh hưởng đến không khí phòng mổ.
- Bộc lộ tĩnh mạch trên đòn, đặt catheter lấy máu xét nghiệm và duy trì hệ thống lấy máu xét nghiệm này.
- Về mùa đông, khi chờ đợi mổ, cần có chăn hoặc khăn vải đắp ấm cho lợn. Tốt nhất là dùng chăn điện cho cả trước và sau mổ.

2. CHUẨN BỊ CƠ CỐ SỞ THUỐC, VẬT TƯ TIÊU HAO SỬ DỤNG CHO CUỘC MỔ GHÉP TIM THỰC NGHIỆM TRÊN LỢN (DỰ KIẾN LỢN SỐNG TRÊN 72 GIỜ SAU GHÉP)

STT	Tên thuốc – vật tư tiêu hao	Đơn vị	Số lượng
Thuốc gây mê			
1	Oxygen	Bình	15
2	Na pentotal 1 g	lọ	35
3	Calypsol 0.5 g	lọ	06
4	Lidocain 2%/2ml	ống	100
5	Lidocain 2%/ 10ml	ống	40
6	Arduan 4 mg	lọ	150
7	Foran 100 ml	chai	01
8	Midazolam 5 mg	ống	20
9	Fentanyl 0.5 mg	ống	20
10	Dolargan	ống	05
11	Ephedrin 0.01g	ống	10
12	Atropin 1/4 mg	ống	10
13	Norcuron 4mg	ống	07
14	Insulin 400UI nhanh	Lọ	01
15	Pipolphen 0,05 mg	ống	05
Thuốc nuôi dưỡng			
1	Đạm truyền	lít	03
2	Calci clorid 500mg	ống	30
3	Kali clorid 500 mg	ống	30
4	Magie sulfat 15%	ống	15
4	Nabica 8.4%	ống	55
6	Glucose 5% 500 ml	Chai	20

7	Glucose 10% 500 ml	Chai	15
8	Natriclorid 0.9% 500 ml	Chai	40
9	Ringer lactac 500 ml	Chai	70
11	Natriclorid 10% 100ml	Chai	03
12	Haes-Steril 6% 500 ml	Chai	15
13	Lipofuldin 10% 250 ml	Chai	05
14	Manitol 20% 250 ml	Chai	01
15	Albumin 20% 50ml	Chai	01
Thuốc gây liệt và bảo quản tim			
1	Cardio plegie 20 ml	ống	06
2	Custadiol 1lít	Túi	01
Thuốc tim mạch, lợi tiểu			
1	Loxen 10 mg	ống	01
2	Dopamin 200mg	ống	05
3	Dobutamin 250 mg	ống	10
4	Digoxin 1/2 mg	ống	05
5	Adrenalin 1 mg	ống	100
6	Noradrenalin 1 mg	ống	30
7	Nikethamid 0.25g	ống	05
8	Nitroglycerin 10mg	ống	01
9	Uabain 1/4mg	ống	05
10	Nitromint 2.6mg	Viên	10
11	ATP 20mg	ống	05
12	FDP 50ml	Chai	02
13	Isuprel 0,2 mg	ống	10
14	Lasix 20mg	ống	50
15	Amiodaron 150mg	ống	05
16	Spironolacton 25mg	Viên	20
17	Vastarel MR 35mg	Viên	10

Thuốc tác động lên quá trình đông máu			
1	Protamin sulfat 10 ml	Lọ	05
2	Heparin 25000 UI	Lọ	10
3	Transamin 250 mg	ống	20
4	Vitamin K1 10mg	ống	10
5	Cyclonamin 12.5%	ống	10
Thuốc kháng sinh, chống viêm nề			
1	Amikacin 500mg	Lọ	06
2	Cefotaxim 1g	Lọ	15
3	Gentamycin 80 mg	ống	06
4	Vancomycin 0,5	lọ	10
5	Alphachymotrypsin 5000UI	ống	05
Thuốc tiêu hóa			
1	Cimethidin 200mg	ống	10
2	Omeprazol 20mg	ống	03
3	L-ornithin L-aspartat 5g	ống	10
4	Dung dịch thẩm phân phúc mạc	túi	02
Corticoid, chống thải ghép			
1	Sandimmun 50mg	ống	06
2	Solumedrol 40 mg	Lọ	10
3	Solumedrol 125 mg	Lọ	06
4	Solumedrol 500 mg	Lọ	03
Thuốc giảm đau			
1	Diclofenac 75mg	ống	10
2	Morfin 0,01	ống	15
Thuốc hô hấp			
1	Diaphilin 0,48 mg	ống	05
2	Ephedrin 0,01 mg	ống	10

Thuốc sát khuẩn			
1	Cồn 70°	lít	01
2	Cồn 90°	lít	0.5
2	Cồn Iod 2%	lít	0.5
3	Cloramin B	Kg	01
4	Nước muối rửa 0.9%	lít	10
5	Pose Soap	ml	500
6	Q. Bac	ml	500
Vật tư tiêu hao phẫu thuật			
1	Gạc hút	Mét	60
2	Băng dính 1.25 * 5m	Cuộn	03
3	Bông hút	Kg	0.3
4	Gạc bông có cản quang	Cái	30
5	Mạng giấy	Cái	60
6	Mũ giấy	Cái	60
7	Opside 28 * 30 cm	Cái	05
8	Opside 6 * 7 cm	Cái	05
9	Sáp cầm máu	Cái	03
10	Dây truyền dịch	Bộ	25
11	Điện cực ngoài dán	Cái	10
12	Bơm tiêm 1 ml	Cái	10
13	Bơm tiêm 5 ml	Cái	150
14	Bơm tiêm 10 ml	Cái	100
15	Bơm tiêm 20 ml	Cái	30
16	Bơm tiêm 50 ml	Cái	30
17	Bơm cho ăn 50 ml	Cái	05
18	Catherter 2 đường truyền 7F	Cái	02
19	Catherter màng bụng	Cái	01
20	Cavafix 338	Cái	01

21	Chạc 3 truyền dịch	Cái	17
22	Chỉ Dafilon 2/0	Sợi	05
23	Chỉ Silkam số 1	Sợi	02
24	Chỉ Mersil 1/0	Sợi	02
25	Chỉ Prolen 4/0	Sợi	20
26	Chỉ Prolen 5/0	Sợi	06
27	Chỉ Prolen 6/0	Sợi	01
28	Chỉ điện cực	Sợi	02
29	Chỉ line 500 m	Cuộn	01
30	Chỉ Safin 1/0 - 3/0	Sợi	03
31	Chỉ thép	Sợi	03
32	Dây nối bơm tiêm điện	Cái	12
33	Dây hút dịch	Cái	06
34	Bơm áp lực	Cái	02
35	Fil lọc khuẩn	Cái	03
36	Găng tay phẫu thuật(VK)	Đôi	70
37	Găng tay khám	Đôi	120
38	Kim Hagendoc bật 3 cạnh	Cái	01
39	Kim luồn tĩnh mạch số 18G	Cái	18
40	Kim lấy thuốc	Cái	40
41	Lưỡi dao lam	Cái	04
42	Lưỡi dao mổ	Cái	10
43	Sonde Foley 2 nhánh	Cái	01
44	Sonde Nội khí quản	Cái	02
45	Sonde dạ dày	Cái	02
46	Túi nước tiểu 1 tầng	Cái	02
47	Dây cao su ϕ 6	Chiếc	02
48	Giấy điện tim	Tập	01
49	Đầu hút máu lại (hút chính)	Cái	01

50	Lắc tĩnh mạch	Vỉ	01
51	Catheter TMDĐ	Cái	03
52	Bàn chải rửa tay	Cái	05
Vật tư tuần hoàn ngoài cơ thể			
1	Phôi nhân tạo	Quả	01
2	Bộ dây THNCT (20 chi tiết)	Bộ	01
	Vật tư truyền máu		
1	Dây truyền máu	Bộ	05
2	Túi máu ba	Cái	07
Xét nghiệm huyết học, truyền máu		chỉ tiêu	08
Xét nghiệm sinh hóa		chỉ tiêu	18
Tổng	16 nhóm = 180 khoản		

3. QUY TRÌNH PHA CHẾ DUNG DỊCH BẢO QUẢN TIM CELSIOR PHỤC VỤ GHEP TIM THỰC NGHIỆM

1. Mô tả chế phẩm

Chế phẩm celsior là dung dịch rửa và bảo quản tạng, thường sử dụng để bảo quản tim trong phẫu thuật ghép tim.

Một đơn vị thành phẩm của chế phẩm celsior gồm 2 dung dịch đóng bao bì riêng biệt như sau:

- Dung dịch Celsior -A, chai 500ml. Một chai.
- Dung dịch Celsior -B, lọ 10ml. Một lọ.

Khi sử dụng, dùng bơm tiêm vô trùng hút đúng 10ml dung dịch Celsior-B bơm vào chai dung dịch Celsior -A và lắc đều.

1.1. Công thức thành phẩm:

1.1.1. Dung dịch Celsior -A.

Công thức: dung dịch Celsior –A, chai 500ml:

Acid lactobionic	14,619 gam
Histidin	2,374 gam
Acid glutamic	1,501 gam
Mannitol	5,575 gam
Magnesi clorid hexahydrat	1,346 gam
Calci clorid dihydrat	18,8 mg
Natri hydroxyd	1,92 gam
Kali clorid	0,57 gam
Nước cất pha tiêm vừa đủ	500,0 ml

1.1.2. Dung dịch Celsior-B:

Công thức: dung dịch Celsior-B, lọ 10ml:

Glutathion	470,5 mg
Natri hydroxyd	120,0 mg
Nước cất pha tiêm vừa đủ	10,0 ml

1.2. Nguyên liệu:

- Histidin: Đạt TCSX của Merck company, Germany

- Glutathion: Đạt TCSX của SIGMA company, Germany
- Acid lactobionic: Đạt TCSX của SIGMA company, Germany
- Mannitol: Đạt USP 24.
- Kali clorid: Đạt tiêu chuẩn DĐVN III-2002, tr. 167.
- Acid glutamic: Đạt TCSX của SIGMA company, Germany
- Natri hydroxyd: Đạt tiêu chuẩn DĐVN III-2002, tr. 169.
- Nước cất pha tiêm: Đạt tiêu chuẩn DĐVN III-2002, tr. 198.
- Magnesi clorid hexahydrat Đạt TCSX của Merck company, Germany
- Calci clorid dihydrat Đạt TCSX của Merck company, Germany

2. Sơ đồ quy trình kỹ thuật pha chế

2.1. Dung dịch Celsior - A

Thực hiện mẻ pha 20 chai $\times$ 500ml dung dịch Celsior-A = 10.000ml

2.1.1 Công thức pha chế:

Acid lactobionic	292,37 gam
Histidin	47,48 gam
Acid glutamic	30,015 gam
Mannitol	111,5 gam
Magnesi clorid hexahydrat	26,92 gam
Calci clorid dihydrat	0,375 gam
Natri hydroxyd	38,35 gam
Kali clorid	11,399 gam
Nước cất pha tiêm vừa đủ	10 lít

2.1.2 Sơ đồ qui trình

Nguyên, vật liệu	Các giai đoạn bào chế	Kiểm soát, kiểm nghiệm
	1. Pha dung dịch	
Natri hydroxyd 54 g Nước cất pha tiêm	1.1. Pha dung dịch - NaOH 2,5%: 2000ml	Xác định - Nồng độ NaOH
CaCl ₂ .2H ₂ O 0,375g KCl 11,399	1.2. Pha dung dịch calci, kali và magnesi clorid	- Cân đúng - Tan hoàn toàn

MgCl ₂ .6H ₂ O 26,92 g Nước cất 2 lít		
Acid glutamic 30,015g Acid lactobionic 292,37g Nước cất pha tiêm 4 lít	1.3. Pha dung dịch acid glutamic và lactobionic	- Cân đúng - Tan hoàn toàn
NaOH 2,5% 1600ml	1.4. Trung hòa acid lactobionic và glutamic	Thể tích dung dịch NaOH (theo tính toán)
Mannitol 111,5 gam Histidin: 47,48 gam	1.5. Hoà tan tiếp Mannitol và Histidin	- Cân đúng - Tan hoàn toàn
Dung dịch calci, kali và magnesi clorid	1.6. Trộn từ từ, khuấy mạnh với dung dịch số 2 Thêm nước đến 9,5 lít	- Kiểm tra thể tích - Không để có tủa
Dung dịch NaOH 2,5% Máy đo pH	2. Điều chỉnh pH và thể tích	Đo pH (30-40 phút) Đúng 10.000ml
Màng lọc 0,2µm, Giá lọc, máy nén, bình nén Bao bì đã xử lý	3. Lọc, đóng chai	Thể tích đúng 500ml, độ kín của nút
Nồi hấp	4. Tiệt khuẩn	nhiệt độ, thời gian 105°C- 50 phút
Đèn soi, nhãn	5. Hoàn thành chế phẩm	Soi, dán nhãn
DT Tiêu chuẩn cơ sở	6. Kiểm nghiệm	Các tiêu chí cảm quan, lý hoá, độ vô khuẩn

2.2. Dung dịch Celsior-B.

Thực hiện mẻ pha: 22 lọ dung dịch Celsior-B (pha 220ml)

2.2.1 Công thức pha chế:

Glutathion	10,35 gam
Natri hydroxyd	2,64 gam
Nước cất pha tiêm vừa đủ	220 ml

2.2.2 Sơ đồ quy trình

Nguyên vật liệu	Các giai đoạn bào chế	Kiểm soát, kiểm nghiệm
	1. Pha chế thử: (20ml dung dịch CSB)	
Natri hydroxyd 75 g Nước cất pha tiêm 300ml	Pha dd NaOH 2,5%	Xác định nồng độ kiềm thực
Glutathion 0,9404 gam Nước cất pha tiêm vừa đủ Dd NaOH 2,5% vừa đủ	Pha dd glutathion Trung hoà và điều chỉnh pH	pH=7,30 Xác định số ml dd NaOH
Glutathion 10,35 gam Nước cất pha tiêm 50ml Số ml dd NaOH đã tính	2. Pha dung dịch - Hoà tan glutathion - Trung hoà dung dịch - Thêm nước vừa đủ	Tan hoàn toàn Đúng 220ml
Bơm nén lọc có gắn màng lọc 0,22mcm. LAF vô khuẩn	3. Lọc tiệt khuẩn và đóng lọ	Đúng 10,5ml
Nhãn	4. Hoàn thành chế phẩm	Đúng qui chế
DT Tiêu chuẩn cơ sở	5. Kiểm nghiệm	Các tiêu chí cảm quan, lý hoá, độ vô khuẩn

3. Mô tả quy trình pha chế

3.1 Dung dịch Celsior-A

(Pha chế trong phòng pha chế vô khuẩn đạt tiêu chuẩn GMP-WHO cấp D dành cho các chế phẩm vô khuẩn có tiệt khuẩn sản phẩm cuối)

Chai thuỷ tinh trung tích 500ml và nút cao su y tế đã được xử lý và tiệt khuẩn, nước cất pha tiêm mới.

3.1.1. Giai đoạn 1 : Pha dung dịch:

- Pha 2000ml dung dịch NaOH 2,5%, xác định chính xác nồng độ NaOH (dung dịch kiềm).

- Hoà tan 0,375 gam $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ và 26,92 gam $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ và 11,399 gam trong 2 lít nước cất pha tiêm (*dung dịch muối*)

- Hoà tan 30,015 gam acid glutamic và 292,37 gam acid lactobionic trong 4 lít nước cất, thêm từ từ một lượng dung dịch kiềm chứa 38 gam NaOH, hoà tan tiếp 111,5 gam mannitol và 47,48 gam histidin. Thêm từ từ, vừa thêm vừa khuấy toàn bộ *dung dịch muối*. Thêm nước đến khoảng 9,5 lít, khuấy đều.

3.1.2. Giai đoạn 2: Điều chỉnh pH và thể tích

Lấy khoảng 20ml dung dịch đã pha, đo pH. Thêm từ từ từng giọt dung dịch NaOH 2,5% cho đến khi pH dung dịch ổn định ở pH=7,3 trong vòng 30 phút. Tính số ml dung dịch NaOH 2,5% phải thêm cho toàn bộ 9,5 lít dung dịch đã pha. Thêm dung dịch NaOH 2,5% theo tính toán, khuấy đều, để yên 10 phút và kiểm tra lại pH (pH phải ở trong khoảng 7,10-7,50). Thêm nước vừa đủ 10.000ml.

3.1.3. Giai đoạn 3: Lọc và đóng chai:

Nén lọc dung dịch qua màng lọc 0,22 mcm, đóng chai đúng 500ml, đầy nút cao su, siết nút nhôm.

3.1.4. Giai đoạn 4: Tiệt khuẩn

Tiệt khuẩn 105°C trong 45 phút.

3.1.5. Giai đoạn 5: Hoàn thành thành phẩm

Kiểm tra độ trong và dán nhãn theo qui chế.

Bảo quản chế phẩm Celsior-A tránh ánh sáng ở nhiệt độ phòng.

3.1.6. Giai đoạn 6: Kiểm nghiệm

Đánh giá chất lượng theo dự thảo tiêu chuẩn cơ sở.

3.2 Dung dịch Celsior-B

Pha chế trong phòng pha chế đạt tiêu chuẩn GMP-WHO dành cho các chế phẩm vô khuẩn, lọc tiệt khuẩn, đóng lọ trong LAF vô khuẩn.

Tiệt khuẩn lọ thuỷ tinh, nút cao su, nước cất, dụng cụ lọc (kể cả màng lọc 0,2 mcm) và tất cả các dụng cụ pha chế trước khi thực hiện pha chế, nước cất pha tiêm mới.

3.2.1. Giai đoạn 1: Pha chế thử:

- Pha 300 ml dung dịch NaOH 2,5%, xác định nồng độ NaOH.

- Pha 20 ml dung dịch Celsior-B

Hoà tan 0,9404 gam glutathion trong 5 ml nước cất pha tiêm, thêm 9/10 số ml dung dịch NaOH 2,5% theo công thức (tính theo nồng độ thực), điều chỉnh pH = 7,30 bằng dung dịch NaOH, thêm nước vừa đủ 20 ml, đo lại pH. Xác định số ml dung dịch NaOH đã dùng.

Căn cứ số liệu pha chế thử, tính thể tích dung dịch NaOH cần cho vào 220 ml dung dịch Celsior-B.

3.2.2. Giai đoạn 2: Pha dung dịch.

Hoà tan đúng 10,35 gam glutathion trong 50ml nước cất, thêm từ từ, vừa thêm vừa khuấy số ml dung dịch NaOH 2,5% (theo tính toán sau pha chế thử). Thêm nước vừa đủ 220 ml.

3.2.3. Giai đoạn 3: Lọc tiệt khuẩn và đóng lọ.

Lọc dung dịch qua màng lọc 0,22 micromet và dẫn thẳng dịch lọc vào lọ đủ 10,5 ml/lọ, đậy nút cao su và siết nút nhôm,

3.2.4. Giai đoạn 4: Hoàn thành chế phẩm

Dán nhãn đúng qui chế, bảo quản tránh ánh sáng ở 2-8°C.

3.2.5. Giai đoạn 5: Kiểm nghiệm

Đánh giá chất lượng chế phẩm theo dự thảo tiêu chuẩn cơ sở.

4. QUY TRÌNH XÉT NGHIỆM SINH HÓA, HUYẾT HỌC VÀ GIẢI PHẪU BỆNH TRONG GHÉP TIM THỰC NGHIỆM TRÊN LỢN

1. Các xét nghiệm máu cần làm

1.1. Xét nghiệm sinh hoá, máu:

- Glucoza, Ure, Creatinine, SGOT, SGPT, GGT, Billirubine toàn phần, Biliubin trực tiếp, Protein, Albumin, Cholesterol, HDL-C, LDL-C, Triglycerid, Amylase.

- Men tim: CK, CK- MB, LDH

- Điện giải : Na^+ , K^+ , Ca^{++} .

1.2. Xét nghiệm huyết học:

- Chỉ số tế bào máu ngoại vi:

+ Bạch Cầu (WBC, NEU, LYM, EOS, MONO, BASO).

+ Hồng Cầu(HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC, RDW)

+ Tiểu cầu (PLT, MPV).

1.3. Xét nghiệm Đông- cầm máu:

- PT(giây), PT(%), APTT, Fibrinogen, INR

- Test ACT (activated clotting time)

1.4. Vị trí lấy máu:

- Trước mổ 2 giờ: Lấy máu ở tĩnh mạch tai lợn làm xét nghiệm

- Trong mổ và sau mổ : Đặt catheter tĩnh mạch cảnh để lấy máu làm xét nghiệm

1.5. Các thời điểm và các xét nghiệm đối với lợn nhận tim ghép:

- Trước mổ hai giờ : Làm đầy đủ các xét nghiệm:

+ Xét nghiệm sinh hoá máu:

* Glucoza, Ure, Creatinine, SGOT, SGPT, GGT, Billirubine toàn phần, trực tiếp, Protein, Albumin, Cholesterol, HDL-C, LDL-C, Triglycerid, Amylase.

* Men tim: CK, CK- MB, LDH

* Điện giải : Na^+ , K^+ , Ca^{++}

+ Xét nghiệm huyết học:

* Chỉ số tế bào máu ngoại vi.

* Bạch Cầu (WBC, NEU, LYM, EOS, MONO, BASO).

* Hồng Cầu(HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC, RDW).

* Tiểu cầu PLT, MPV.

+ Xét nghiệm Đông- Cầm máu: PT (giây), PT(%), APTT(giây), Fibrinogen(g/L), INR.

- Ngay trước khi gây mê: làm các xét nghiệm:

+ ACT.

+ Điện giải: Na^+ , K^+ , Ca^{++}

- Mở thành ngực.

- Mở màng ngoài tim.

+ Điện giải: Na^+ , K^+ , Ca^{++}

+ ACT.

- Trước khi chạy máy tuần hoàn ngoài cơ thể:

+ Điện giải: Na^+ , K^+ , Ca^{++}

+ Sau khi dùng Heparin toàn thân 10 phút thử lại ACT đạt mức cho phép (ở trên lơn khoảng > 300 giây) thì có chỉ định chạy tuần hoàn ngoài.

- Chạy tuần hoàn ngoài cơ thể 100%

- Cắt tim.

- Bắt đầu nối ghép tim.

- Nối ghép xong, chuẩn bị thả kẹp mạch máu.

- Sốc điện, tim bắt đầu đập lại.

- Bắt đầu giảm cung lượng tuần hoàn.

- Ngừng tuần hoàn.

- Tương ứng với các thời điểm từ 6 – 12, làm các xét nghiệm về:

+ Điện giải: Na^+ , K^+ , Ca^{++}

+ ACT.

Khoảng cách thời gian làm xét nghiệm từ 30 phút đến 1 giờ, để điều chỉnh thuốc và chạy tuần hoàn ngoài cơ thể.

- Đặt dẫn lưu, đóng màng tim, đóng ngực, kết thúc cuộc mổ:

+ Sinh hoá, toàn bộ, men tim, điện giải.

+ Chỉ số tế bào máu.

+ Đông máu- cầm máu.

+ ACT.

- Giai đoạn hồi sức tích cực: từ 1- 6 giờ đầu.

- + Sinh hoá toàn bộ, men tim, điện giải.
- + Chỉ số tế bào máu.
- + Đông- cầm máu.
- Giai đoạn hồi sức, nuôi dưỡng chăm sóc sau mổ: cách 12- 24 giờ làm các xét nghiệm sinh hoá toàn bộ, các chỉ số tế bào máu, Đông- cầm máu để điều chỉnh thuốc, chăm sóc, nuôi dưỡng sau mổ.

- Các thời điểm và các xét nghiệm đối với lợn cho tim:

- + Trước mổ 2 giờ.
- + Trước khi gây mê.
- + Mở thành ngực.
- + Mở màng ngoài tim.

Làm các xét nghiệm sinh hoá toàn bộ, các chỉ số huyết học, đông- cầm máu theo thứ tự, tương tự như từ 1-4 của lợn nhận tim.

- Cắt tim:

Trước khi cắt tim thử ACT, sau khi tiêm Heparine 10phút, thử lại ACT, đạt mức cho phép,tiến hành cắt tim.

2. Giải phẫu bệnh lý:

Ngay sau khi lợn tử vong, hoặc sống đạt yêu cầu nghiên cứu > 72giờ, làm giải phẫu bệnh lý:

2.1. Đánh giá giải phẫu bệnh lý đại thể, các vị trí nối ghép tim:

- Vị trí nối Động mạch chủ- Động mạch chủ.
- Vị trí nối Động mạch phổi- Động mạch phổi.
- Vị trí nối Nhĩ phải- Nhĩ phải.
- Vị trí nối Nhĩ trái- Nhĩ trái.

2.2. Đánh giá giải phẫu vi thể các cơ quan nội tạng:

- Tim, phổi.
- Động mạch, tĩnh mạch chủ, phổi, vành.
- Gan, thận.

5. QUY TRÌNH SIÊU ÂM TIM TRONG GHÉP TIM THỰC NGHIỆM TRÊN LỢN

1. Điện tim: Tiến hành ghi điện tim lợn cho tim ở thời điểm trước khi lấy tim và ghi điện tim lợn nhận tim ở thời điểm trước khi ghép tim. Ghi bằng máy 6 bút trên băng giấy tự động

- Máy điện tim Cardiofax GEM hãng Nihon Kohden 6 bút, đánh giá nhịp, biên độ và thời khoảng các sóng điện tim

- Đánh giá các sóng điện tim như sau

Sóng P:

Thời gian $< 0,12s$

Biên độ $< 2,5 \text{ mm}$

Dương DI, DII, aVF, V4-V6, âm aVR

Khoảng PQ hay PR:

Từ đầu sóng P đến QRS

Thời gian $0,12 - 0,20s$

Đẳng điện

Sóng Q:

Thời gian $< 0,04s$

Biên độ $< 25\%$ sóng R kế đó ($< 4mm$)

Phức bộ QRS:

Thời gian $< 0,10s$

Sokolow lyon $SV1 + RV5 < 35 \text{ mm}$

$R/S < 1$ V1, V2. > 1 V5, V6

ST: đẳng điện

Khoảng QT:

Từ đầu sóng Q đến cuối sóng T

Thời gian thay đổi theo tần số tim

QT điều chỉnh QTc (correct) = $QT (s) / \sqrt{RR (s)} < 0,45s$

Sóng T:

Không đối xứng, đỉnh tròn

Dương DI, DII, aVL, V2-V6

2. Siêu âm tim: Sau khi lợn đã được gây mê, cố định trên giá phẫu thuật tư thế nằm ngửa, đầu dò siêu âm đặt sát bờ trái xương ức, gần mũi ức hoặc đặt dưới mũi ức. Xương ức của lợn rất lớn, tim lợn nằm gần chính giữa lồng ngực nên thường cắt dưới mũi ức.

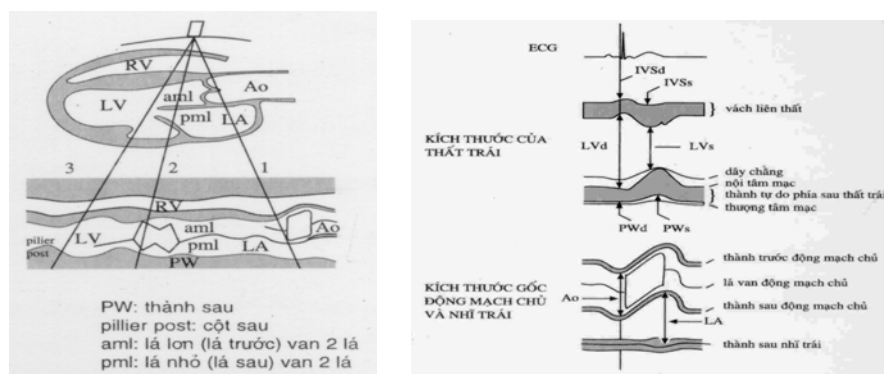
Chúng tôi dùng máy siêu âm Aloka SSD 500, đầu dò tần số 3,5 MHz, tiến hành cắt các mặt cắt cơ bản của tim

Đánh giá các hoạt động của tim trên siêu âm 2D, đo các thông số trên siêu âm TM, đánh giá chức năng thất trái

- *Mặt cắt trục dọc của tim (long axis)*

Đầu dò đặt ở liên sườn 4 cạnh bờ ức trái, xoay hướng đầu dò sao cho mặt phẳng cắt trùng với trục dọc của tim, lúc này sẽ thấy được hình ảnh góc ĐMC cắt dọc, van ĐMC, nhĩ trái, van 2 lá đóng mở, thất trái, thất phải...

Để đo các thông số trên mặt cắt này, hiện nay đo trên 2D ít được ứng dụng, thường đo đạc trên siêu âm TM thông qua các đường cắt:



Hình 1.2. Sơ đồ mặt cắt và cách đo các thông số trên siêu âm TM

+ Kích thước nhĩ trái (LADs: left atrial diameter systole): đo từ thành sau của ĐMC đến thành sau nhĩ trái cuối kỳ tâm thu.

+ Góc ĐMC (Ao: Aortic root), đo từ thành trước đến thành sau của ĐMC ở cuối kỳ tâm trương.

+ Tỷ lệ nhĩ trái/ góc ĐMC

+ Đường kính thất trái cuối tâm trương (LVDd: left ventricular diameter diastole) là đường đo trong lòng thất trái ở cuối kỳ tâm trương (tương ứng sóng Q hoặc đầu sóng R trên điện tim ghi đồng thời).

+ Đường kính thất trái cuối tâm thu (LVDs: left ventricular diameter systole) là đường đo trong lòng thất trái ở cuối kỳ tâm thu (tương ứng điểm cuối sóng T trên điện tim ghi đồng thời).

+ Bề dày vách liên thất (IVSd: inter ventricular septum diastole) và thành sau thất trái (LVPWd: left ventricular posterior wall diastole) cuối tâm trương: Đo trên cùng đường với LVDd.

+ Bề dày vách liên thất (IVSs: inter ventricular septum systole) và thành sau thất trái (LVPWs: left ventricular posterior wall systole) cuối tâm thu: Đo trên cùng đường với LVDs.

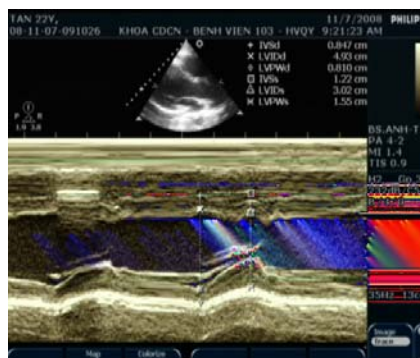
- *Đánh giá chức năng tim*

+ Tính thể tích thất trái: Có nhiều công thức để tính các thể tích thất trái, như: Công thức của Teichholz, Pombo, Simpson...nhưng thường được áp dụng nhất trong các Labo tim mạch là công thức của Teichholz .

Công thức tính của **Teichholz** trên siêu âm TM

$$V = 7D^3 / (2,4 + D)$$

V: Volume (ml), D: Đường kính thất trái (cm)



Hình 1.3. Đo thể tích thất trái theo Teichholz

+ Thể tích thất trái cuối tâm trương EDV (End Diastolic Volume) thay LVDd vào công thức trên:

$$EDV = 7 (LVDd)^3 / 2.4 + LVDd$$

+ Thể tích thất trái cuối tâm thu ESV (End Systolic Volume) thay LVDs vào công thức trên:

$$\text{ESV} = 7 (\text{LVDs})^3 / 2.4 + \text{LVDs}$$

+ Thể tích nhát bóp của tim SV (Stroke volume)

$$\text{SV (ml)} = \text{EDV} - \text{ESV}$$

+ Phân số tổng máu theo công thức của Teichholz

$$\text{EF} = [(\text{EDV} - \text{ESV}) / \text{EDV}].100$$

+ Tỷ lệ % co ngắn cơ tim thất trái FS (Fraction Shortening)

$$\text{FS (D\%)} = [(\text{LVDd} - \text{LVDs}) / \text{LVDd}]. 100$$

Các thông số được đo đạc trước và sau khi ghép ở cặp ghép lợn còn sống

Thống kê theo Epiinfo 6.0 và Stastic 11.0, so sánh số trung bình và tỷ lệ %

MẪU ĐĂNG KÝ CÁC CHỈ TIÊU NGHIÊN CỨU SIÊU ÂM TIM TRONG GHÉP TIM THỰC NGHIỆM TRÊN LỢN

BỆNH VIỆN 103
Bộ môn- khoa chẩn đoán chức năng

SIÊU ÂM TIM - DOPPLER MÀU COLOR DOPPLER ECHOCARDIOGRAPHY

Cuộc ghép số:	Tuổi lợn:	Giống:
Cân nặng:	Lợn cho tim:	Lợn nhận tim:

Nhĩ trái mm	ĐM chủ mm	Thất trái						Đ.k thất phải mm	Bề dày VLT		Bề dày TSTT	
		Dd mm	Ds mm	Vd ml	Vs ml	%D	EF %		t.trg mm	t.thu mm	t.trg mm	t.thu mm

1 - Van hai lá :

- Dạng di động: Ngược chiều
- Dốc tâm trương: mm/s
- K.cách hai bờ van: mm
- T.trạng van + dây chằng: Thanh mảnh

- Mép van: Bình thường

2 - Van động mạch chủ :

- Tình trạng van: Thanh mảnh
- Biên độ mở van: mm

3 - Van động mạch phổi :

- T.trạng van: Thanh mảnh
- Di động: Bình thường
- Đ.kính gốc ĐMP: mm
- áp lực ĐMP (ước tính): T.thu mmHg

4- Van ba lá :

- T.trạng van: Thanh mảnh

5 - Màng ngoài tim:

6 - Nhận xét khác:

7 - Kết luận:

- DE: mm
- EPSS: mm
- Huyết khối nhĩ trái: Không
- Doppler : van 2 lá**
- Gradient : tối đa : mmHg
(nhĩ -thất trái) trung bình: mmHg
- Hở van hai lá: Không (/4)
- D.tích lỗ van : $\text{cm}^2(2D)$ $\text{cm}^2(\text{PHT})$
- Doppler : van ĐMC**
- Gradient: tối đa: mmHg
(thất trái - đmc) trung bình: mmHg
- Hở van ĐMC: Không (/4)[PHT: ms]
- Diện tích lỗ van: cm^2
- Doppler : van ĐMP**
- Gradient : tối đa: mmHg
(thất phải-ĐMP) trung bình: mmHg
- Hở van ĐMP:
cuối t.trương: mmHg,tr.bình: mmHg
- Doppler : van 3 lá**
- Hở van ba lá: (/4)
- Gradient tâm thu tối đa: mmHg

Ngàytháng.....năm.....
Người làm thực nghiệm

6. QUY TRÌNH BẢO ĐẢM AN TOÀN TRUYỀN MÁU CHO LỢN NHẬN TIM

1. Chuẩn bị:

1.1. Chuẩn bị lợn cho máu:

- Trọng lượng: 70 – 110 kg
- Cùng đàn với lợn nhận tim
- Tắm rửa vệ sinh sạch sẽ.

1.2. Chuẩn bị dụng cụ xét nghiệm, lấy máu, sản xuất, bảo quản và truyền máu:

1.2.1. Dụng cụ xét nghiệm nhóm máu:

- Tube lấy mẫu máu xét nghiệm đã có sẵn chất chống đông EDTA (hoặc heparin, hoặc citrate): chuẩn bị 2 tube (1 lấy mẫu máu lợn cho máu, 1 lấy mẫu máu lợn nhận tim).

- Huyết thanh mẫu: 4 loại huyết thanh mẫu: anti A, anti B, anti Ab và anti D.

- Các dụng cụ phân loại nhóm máu trong ống nghiệm: ống nghiệm thủy tinh sạch, pipette, dung dịch nước muối sinh lý, ...

1.2.2. Dụng cụ lấy máu:

- Dụng cụ phẫu thuật bộc lộ động mạch đùi của lợn: 1 bộ

- Dây truyền máu (để tạo 1 đoạn dây dẫn): 1 – 2 chiếc

- Túi lấy máu: chuẩn bị từ 10 đến 12 túi lấy máu bộ ba, thể tích 350 ml (trong trường hợp không có túi thể tích 350 có thể dùng loại túi có thể tích 250 ml thì cần chuẩn bị số lượng túi nhiều hơn)

- Đầu nối dây nhựa (ampu): 2 – 3 chiếc.

- Kim vuốt dây túi máu: 1 chiếc

- Bút ghi thông tin lên túi máu: 1 chiếc

- Thùng đựng: 1 chiếc.

1.2.3. Dụng cụ sản xuất chế phẩm máu:

- Máy ly tâm túi máu

- Bàn ép huyết tương

- Máy hàn dây

- Các dụng cụ khác như kẹp nhựa, panh dài, kéo ... (đã được tiệt trùng).

- Bút ghi nhãn các chế phẩm máu.

1.2.4. Dụng cụ bảo quản chế phẩm máu:

- Tủ bảo quản máu toàn phần, khối hồng cầu: tủ bảo quản máu thông thường duy trì nhiệt độ từ 4 – 6 °C.

- Tủ bảo quản huyết tương tươi đông lạnh: tủ âm sâu (- 20 °C, - 30 °C hoặc thấp hơn).

1.2.5. Dụng cụ phát máu và truyền máu:

- Dụng cụ phát máu:

+ Tube lấy mẫu máu lợn nhận tim để làm xét nghiệm đối ứng chéo: 1 tube nhựa đã có sẵn chất chống đông EDTA (hoặc heparin, hoặc citrate).

+ Máy ly tâm tube máu.

+ Tube thủy tinh sạch để rửa hồng cầu và làm xét nghiệm chéo.

+ Các dụng cụ khác để làm xét nghiệm chéo như: pipette, dung dịch nước muối sinh lý, ...

+ Bể ấm 37 °C để giải đông huyết tương.

+ Thùng vận chuyển chế phẩm máu từ labo phát máu tới nơi thực hiện truyền máu.

+ Phiếu truyền máu.

- Dụng cụ truyền máu: dây truyền máu với bầu lọc có kích thước 170 m (chuẩn bị khoảng 10 – 15 bộ dây truyền máu).

2. Xác định nhóm máu lợn:

Xét nghiệm xác định nhóm máu lợn cho máu, lợn cho tim và lợn nhận tim:

- Lấy 1 mẫu máu vào tube đã có sẵn chất chống đông EDTA (hoặc heparin, hoặc natri citrate) thể tích 2 ml. Ly tâm với tốc độ 3000 vòng/phút trong 5 phút để lắng hồng cầu.

- Hút 50 l hồng cầu sang một ống nghiệm sạch khác, rửa 3 lần để làm sạch hồng cầu bằng nước muối sinh lý 0,9%. Cho thêm dung dịch nước muối sinh lý đủ để có dung dịch hồng cầu treo 5%.

- Phân loại nhóm máu lợn bằng kỹ thuật phân loại nhóm máu trong ống nghiệm với 3 loại huyết thanh: anti A, anti B và anti D.

- Kết luận:

- + Nhóm máu A: chỉ có phản ứng ngưng kết ở ống nghiệm anti A
- + Nhóm máu B: chỉ có phản ứng ngưng kết ở ống nghiệm anti B
- + Nhóm máu O: không có phản ứng ngưng kết ở cả 2 ống nghiệm anti A và anti B
- + Nhóm máu AB: có phản ứng ngưng kết ở cả 2 ống nghiệm anti A và anti B
- + Nhóm Rh (+): nếu có phản ứng ngưng kết ở ống nghiệm anti D
- + Nhóm Rh (-): nếu không có phản ứng ngưng kết ở ống nghiệm anti D.

3. Lấy máu

- Bộc lộ động mạch đùi của lợn cho máu.
- Tạo một đoạn dây dẫn từ động mạch đùi của lợn vào túi máu: Sử dụng 1 dây truyền máu, cắt bỏ đầu dây có kim và bầu lọc sao cho đoạn dây còn lại có chiều dài khoảng 40 cm, giữ lại khoá nhựa. Tráng lòng đoạn dây dẫn bằng chất chống đông CPD.
- Khoá khoá nhựa. Luồn một đầu của đoạn dây dẫn vào động mạch đùi của lợn cho máu, buộc cố định.
- Nối đầu ngoại vi của đoạn dây truyền máu với túi máu. Mở khoá nhựa để lấy máu từ từ vào túi, lắc trộn nhẹ nhàng máu với chất chống đông trong túi lấy máu.
- Khi đã đủ số lượng máu cần lấy, khoá khoá nhựa; dùng 1 panh nhỏ kẹp đầu dây túi máu. Khoá khoá nhựa của đoạn dây dẫn. Tháo đầu nối để tách rời túi máu khỏi đoạn dây dẫn.
- Dùng kim vuốt vuốt máu ở đoạn dây ngoại vi vào trong túi máu. Thắt nút đoạn dây ngoại vi của túi máu.
- Tiếp tục nối túi máu khác vào đoạn dây dẫn để lấy các đơn vị máu tiếp theo quy trình từ 1 đến 6 trên đây.

4. Sản xuất các chế phẩm máu lợn

- Ly tâm các túi máu lấy được với tốc độ 3000 vòng/phút trong 12 phút để máu trong túi máu lắng thành 3 lớp: lớp huyết tương trong ở trên cùng, lớp đệm (buffycoat) nằm giữa và lớp hang cầu lắng ở dưới cùng.

- Đặt túi máu đã ly tâm lên bàn ép, ép huyết tương ra túi trống, đến khi cách bề mặt của lớp đệm (buffycoat) khoảng 1 cm thì dừng lại. Dùng panh dài kẹp ngang túi máu phía dưới bề mặt lớp đệm (buffycoat). ép bỏ phần dịch phía trên panh kẹp để loại bỏ bạch cầu. Sau khi ép hết lớp đệm, đưa dung dịch nuôi vào khối hồng cầu. Hàn kín và tách rời khối hồng cầu khỏi bộ túi ba. Hàn các đoạn dây để đối ứng chéo, dán nhãn và đưa vào bảo quản ở nhiệt độ 4 °C.

- Pool 2 phần huyết tương từ 2 túi máu được 1 đơn vị huyết tương. Hàn các đoạn dây để đối ứng chéo, dán nhãn và đưa vào bảo quản ở nhiệt độ dưới – 20 °C.

5. Phát máu và truyền máu:

- Lấy một mẫu máu của lợn nhận tim (nhận máu) vào tube có chất chống đông EDTA (hoặc heparin, citrate) thể tích 2 ml. Ly tâm với tốc độ 3000 vòng/1 phút để lắng hồng cầu.

- Nếu phát khối hồng cầu: thực hiện đối ứng chéo hồng cầu của lợn cho máu với huyết tương lợn nhận máu trong ống nghiệm. Nếu không có hiện tượng ngưng kết xảy ra mới được phát máu. Phân loại lại nhóm máu lợn cho máu (túi máu) và lợn nhận máu bằng huyết thanh mẫu (sử dụng 3 loại huyết thanh mẫu: anti A, anti B và anti D).

- Nếu phát huyết tương: thực hiện giải đông huyết tương tươi đông lạnh ở nhiệt độ 37°C. Tiến hành đối ứng chéo huyết tương của lợn cho máu với hồng cầu lợn nhận máu trong ống nghiệm. Nếu không có hiện tượng ngưng kết xảy ra mới được phát máu. Phân loại lại nhóm máu lợn nhận máu bằng phương pháp huyết thanh mẫu (sử dụng 3 loại huyết thanh mẫu: anti A, anti B và anti D).

- Nếu phát máu toàn phần: thực hiện đối ứng chéo hồng cầu của lợn cho máu với huyết tương của lợn nhận máu, hồng cầu của lợn nhận máu với huyết tương của lợn cho máu trong ống nghiệm. Nếu không có hiện tượng ngưng kết xảy ra mới được phát máu.

+ Phân loại lại nhóm máu lợn cho máu (túi máu) và lợn nhận máu bằng huyết thanh mẫu (sử dụng 3 loại huyết thanh mẫu: anti A, anti B và anti D).

+ Sau khi tiến hành đối ứng chéo có kết quả âm tính (không có hiện tượng ngưng kết xảy ra), viết phiếu truyền máu và phát máu.

+ Tiến hành truyền máu và các chế phẩm máu với bộ dây truyền máu có bầu lọc kích thước 170 micromet.

6. Theo dõi các phản ứng truyền máu

Trong và ngay sau khi truyền máu, theo dõi các phản ứng truyền máu xảy ra:

- Sốt
- Rét run
- Dị ứng

Xét nghiệm lại công thức máu, xét nghiệm đông máu sau khi kết thúc truyền máu 10 phút để đánh giá hiệu quả truyền máu.

7. QUY TRÌNH GÂY Mê, Hồi SỨC TRONG PHẪU THUẬT GHÉP TIM THỰC NGHIỆM TRÊN LỢN

1. Chuẩn bị lợn cho phẫu thuật ghép tim

- Lợn nhịn ăn ít nhất 12 giờ.
- Lợn được tắm sạch bằng xà phòng, đánh sạch da vùng bụng, ngực bằng Cloramine B 1%.
- Cân lợn và chuyển vào phòng mổ.
- Tư thế lợn để mổ: đặt lợn nằm ngửa trên bàn mổ động vật chuyên dụng, buộc chặt bốn chân căng đều ra hai bên trên giá mổ, buộc miệng lợn (bảo đảm không tụ máu ở chân, lợn thở bình thường).

2. Khởi mê và thực hiện các kỹ thuật cho theo dõi trong gây mê

2.1. Đặt điện cực theo dõi điện tim

- Theo dõi điện học của tim lợn trên đạo trình DII.
- Đặt điện cực: Điện cực đỏ ở mặt trong chân phải, điện cực vàng ở mặt trong chân trái, điện cực xanh ở vùng mạng sườn trái. Vị trí đặt điện cực cần cạo sạch lông. Các điện cực được khâu cố định.

2.2. Đặt đường truyền tĩnh mạch ngoại vi ở tai

- Dùng catheter 18G
- Vị trí ở tai bên trái, khâu cố định catheter vào tai.
- Bắt đầu truyền dung dịch mặn 0,9% hoặc ringer-lactat, ngọt 10%.

2.3. Đặt ống nội khí quản qua lỗ mở khí quản

- Gây tê tại chỗ bằng lidocain 1%, bộc lộ khí quản, xẻ dọc khí quản ở phía dưới sụn giáp nhân.
- Dùng ống NKQ cỡ 7,5 - 8,5 (tùy thuộc vào cân nặng của lợn). Đưa ống NKQ vào lòng khí quản (khoảng 3 cm).
- Khâu cố định ống NKQ.

2.4. Khởi mê

- Công thức khởi mê: Penthotal-Arduan-Fentanyl
- + Penthotal: liều 10 mg/kg thể trọng
- + Arduan: liều 0,15 mg/kg thể trọng

+ Fentanyl: liều 5 μ /kg thể trọng

- Thông khí nhân tạo: $FiO_2=0,6-1$; thể tích khí lưu thông 8-10 ml/kg; tần số: 14-18 lần/phút; I/E = 1/2. Theo dõi, điều chỉnh $EtCO_2$ trong khoảng 30-35 mmHg. Sau thở máy 30 phút làm khí máu, điện giải và điều chỉnh các thông số của máy thở cho phù hợp.

2.5. Đo áp lực động mạch và tĩnh mạch liên tục

- Chuẩn bị phương tiện.

+ Monitor theo dõi được áp lực liên tục.

+ Bộ catheter tĩnh mạch 2 nòng, catheter động mạch.

+ Sử dụng Senso là “dome”. Nối dome với monitor, các dây nối, làm zero (vị trí của dome ngang với tim lợn), tránh huyết tắc catheter và dây nối bằng cách pha 50 mg Heparine vào chai thanh huyết mận 9‰, bơm rửa cả hệ thống mỗi giờ một lần hoặc sau khi lấy máu.

- Đặt catheter

+ Bộc lộ máng cảnh bên phải: ở rãnh cổ của lợn.

+ Luồn catheter động mạch vào động mạch cảnh.

+ Luồn catheter hai nòng cỡ 7 F vào tĩnh mạch cảnh sâu.

+ Nối catheter với máy đo áp lực liên tục, kiểm tra hoạt động của catheter động mạch và tĩnh mạch.

+ Cố định catheter vào da.

2.6. Đặt điện cực đo nhiệt độ thực quản

Đưa điện cực qua miệng lợn, đầu điện cực ở sau thất trái, cố định điện cực.

2.7. Theo dõi nước tiểu

Đặt một sonde foley dẫn lưu nước tiểu với lợn cái, mở dẫn lưu bàng quang trên xương mu đối với lợn đực.

2.8. Đặt sonde dạ dày

2.9. Tiêm kháng sinh: Cefalozect liều 30 mg/kg

2.10. Tiêm transamine: Liều 30 mg/kg thể trọng.

3. Duy trì mê

3.1. Khi chưa chạy tuần hoàn ngoài cơ thể (THNCT).

- Duy trì thuốc gây mê: liều duy trì thuốc gây mê, thuốc dẫn cơ, thuốc giảm đau được tính theo kg thể trọng, phải dựa trên thời gian tác dụng của thuốc, thời gian và từng thì phẫu thuật.

+ Pentotal liều 10-30 mg/kg/giờ.

+ Arduan liều 0.1- 0.15 mg/kg/giờ

+ Fentanyl liều 3-6 μ /kg/giờ

+ Kết hợp Foran với liều 1,2-2 %.

- Thì cửa xương ức: ngừng thở, đưa van xả của máy thở về không.

Chú ý: Đây là giai đoạn phẫu thuật thường gây rối loạn huyết động, cần theo dõi để hồi sức. Mục đích duy trì huyết áp (HA) trung bình > 60 mmHg.

- Sau khi đặt mỗi túi tĩnh mạch chủ trên, tiêm heparine vào tiểu nhĩ hoặc tĩnh mạch chủ trên. Liều Heparine 3 mg/kg với lợn nhận tim, lợn cho tim liều 4 mg/kg thể trọng. Làm ACT sau 7-10 phút. Bảo đảm $ACT \geq 400$ giây khi chạy máy THNCT. Nếu $ACT < 400$ giây cần bổ sung liều heparin 1-2 mg/kg.

3.2. Khi bắt đầu chạy THNCT

- Ngừng thở khi được báo THNCT đạt lưu lượng tối đa.

- Duy trì thuốc ngủ, thuốc dẫn cơ, thuốc giảm đau như trên. Bổ sung thuốc mê bằng midazolam 5-10 mg qua máy THNCT.

- Theo dõi lượng nước tiểu, duy trì lưu lượng 1 ml/kg/giờ.

3.3. Quá trình chạy THNCT

- Kíp phẫu thuật ghép tim kết hợp với kíp chạy máy làm liệt tim của lợn nhận, phẫu tích, cắt tim và chuẩn bị vị trí để ghép tim.

- Kíp phẫu thuật lấy tim kết hợp với kíp chạy máy làm liệt tim của lợn nhận, phẫu tích, cắt tim, bảo vệ cơ tim và chuyển tim ghép cho kíp ghép tim để thực hiện phẫu thuật ghép tim. Trong quá trình ghép tim, kíp phẫu thuật, gây mê, chạy máy kết hợp định kỳ bơm dung dịch cardioplegia để bảo vệ cơ tim.

- Các thông số về khí máu, điện giải, HCT, ACT do người chạy máy THNCT đảm nhiệm.

- Duy trì HA trong khoảng 50-80 mmHg.

- Duy trì nước tiểu 1 ml/kg/ giờ.

- Khi khâu nối tim xong, nâng nhiệt độ tim và hút phổi.
- Khi PTV đuổi khí trong tim, người gây mê bóp bóng và giữ căng dãn máu về tim đuổi khí ra ngoài.
- Cho: Lidocaine: 1-1,5 mg/kg; Magiê sulfat: 1-1,5 mg/kg qua máy THNCT, chú ý không tiêm nhanh vì có thể gây tụt huyết áp.
- Cho 500 mg metylprednisolon (trực tiếp qua MTHNCT)
- Sau khi đuổi hết khí trong tim, PTV mở kẹp động mạch chủ. Tim được tưới máu trở lại và có thể tự động đập lại nhịp xoang, nhịp block hoặc rung thất. Tùy từng trường hợp mà cho thuốc hồi sức, sốc điện hoặc dùng máy tạo nhịp kích thích tim đập trở lại.
- + Nếu trương lực cơ tim mềm, không có rung cơ tim: đặt máy tạo nhịp (trong nghiên cứu đặt tạo nhịp trên thất, tần số 90-100 lần/phút, output 10mA).
- + Nếu rung thất mất lớn: sốc điện trực tiếp từ 5-30J. Nếu rung thất mất nhỏ: tiến hành xoa bóp trực tiếp quả tim, kiểm tra và điều chỉnh các chỉ số khí máu, điện giải, sinh hóa và tế bào.
- Duy trì sức bóp cơ tim: sử dụng một hoặc phối hợp các thuốc

Thuốc	Liều khởi đầu	Liều duy trì
Dobutamin	2,5 µ/kg/phút	2,5 - 20 µ/kg/phút
Adrenalin	0,025 µ/kg/phút	0,025 - 0,1 µ/kg/phút
Noadrenalin	0,025 µ/kg/phút	0,025 - 0,1 µ/kg/phút

- Thông khí nhân tạo lại khi tim đập lại nhịp xoang hoặc tim đập theo máy tạo nhịp có hiệu quả. Thường bắt đầu với oxy 100% rồi duy trì như trước khi chạy THNCT.

3.4. *Ngừng THNCT*

- Khi tim bóp có hiệu quả, HA trung bình >60 mmHg, người chạy máy giảm dần lưu lượng và ngừng hẳn máy.
- Giai đoạn này vẫn sử dụng các hồi sức thuốc tim mạch.
- Duy trì thuốc mê, thông khí như trước khi ngừng THNCT

3.5. *Sau khi ngừng THNCT*

- Duy trì thuốc mê, thông khí như trước khi ngừng THNCT

- Trung hòa heparine khi phẫu thuật viên rút các canyl bằng Protamine với liều bằng 1-1,5 lần Heparine. Thời gian trung hòa 30 phút. Không được tiêm nhanh vì huyết áp tụt, có thể ngừng tim.

- Kiểm tra hoạt động điện cực sau khi đặt và trước khi đóng xương ức.

4. Bàn giao lộn cho kíp hồi sức sau ghép tim

8. QUY TRÌNH CHẠY MÁY TUẦN HOÀN NGOÀI CƠ THỂ TRONG GHÉP TIM THỰC NGHIỆM TRÊN LỢN

1. Chuẩn bị máy;

- Chuẩn bị máy được thực hiện từ chiều hôm trước: vệ sinh máy, cắm điện cho máy chạy thử.
- Sáng hôm sau kiểm tra lại máy và cho chạy thử trước khi cho máy vận hành

2. Lắp oxygenater và hệ thống dây dẫn

- Lắp oxygenater và hệ thống dây sau khi bệnh nhân đã được đặt nội khí quản
- Dung dịch (solutions) được sử dụng cho dung dịch môi: dung dịch đẳng trương, dung dịch cao phân tử, máu cùng nhóm, Heparin 5000 UI, Natribicarbonate 4,8%
- Tính Tỷ lệ hematocrit sau khi đưa dịch vào oxygenator làm dịch môi.
- Test độ nén của các con lăn (roller) lên đường bơm động mạch và các đường hút về.
- Đuôi khí đường bơm dịch cardioplegia
- Thử test ATC trước khi cho heparin toàn thân
- Sau khi dùng heparin toàn thân, thử lại ATC đạt ở mức cho phép mới có chỉ định chạy máy

3. Chạy máy:

- Theo yêu cầu của phẫu thuật viên, máy THNCT bắt đầu hoạt động, nâng dần lưu lượng bơm cho đến khi đạt được lưu lượng tối đa, đảm bảo huyết áp động mạch từ 50- 80mmHg. áp lực bơm giữ ở mức từ 120 – 160 mmHg
- Luôn đảm bảo cân bằng Axit-Bazơ, khí máu, điện giải đồ ở mức cho phép
- Điều chỉnh tỷ lệ tương quan giữa nhiệt độ, lưu lượng bơm, FiO₂ và tỷ lệ Khí oxy/Máu theo bảng dưới đây:

Nhiệt độ (độ C)	Lưu lượng bơm (L)	FiO ₂	Tỷ lệ hỗn hợp khí oxy/ máu
37	2.4	1	1:1
34	2.2	1	0.8:1
30	2.0	1	0.7:1
28	1.8	1	0.6:1
22	1.6	1	0.5;1

- Chức năng lọc của cầu thận luôn được đảm bảo (thể hiện lượng nước tiểu tăng dần)
- Dung dịch cardioplegia được bơm 25 phút 1 lần
- Khi pha loãng đảm bảo tỷ lệ hematocrit 25 – 29%
- Các xét nghiệm được thử : máu toàn bộ, khí máu, điện giải đồ, cân bằng axit- bazo, ATC ..vv

4. Chạy hỗ trợ, ngừng máy:

- Sau khi mở cặp động mạch chủ, làm đầy tim dần dần đảm bảo duy trì được huyết động, giảm lưu lượng tim dần
- Chạy hỗ trợ, chỉ ngừng máy khi huyết động ổn định
- Rút tháo hệ thống dây khi đã khép xương ức
- Đo lượng nước tiểu sau khi ngừng máy
- Tính lượng dịch đưa vào, lượng dịch mất.

9. QUY TRÌNH PHẪU THUẬT LẤY TIM TRONG GHÉP TIM THỰC NGHIỆM TRÊN LỢN THEO MÔ HÌNH GHÉP TIM ĐỒNG LOẠI ĐÚNG CHỖ KIỂU NỐI HAI TÂM NHĨ

1. Chuẩn bị mổ:

- Tư thế lợn để mổ lấy tim ghép: đặt lợn nằm ngửa. Buộc chặt bốn chân căng đều ra hai bên trên giá mổ.
- Gây mê mở khí quản.

2. Các bước kỹ thuật mổ:

2.1. Bộc lộ tim :

- Mở xương ức toàn bộ theo đường dọc giữa xương ức:
 - + Rạch da theo đường dọc chính giữa xương ức, kéo dài từ trên hõm ức thẳng xuống tới quá mỏm xương ức.
 - + Dùng dao điện cắt tách tổ chức dưới da, cân và lớp cơ mỏng ở trước xương ức cho đến tận gờ xương chạy dọc nổi lên ở mặt chính trước giữa của xương ức.
 - + Dùng dao mổ xương ức để cắt mở dọc toàn bộ xương ức theo đường dọc giữa, từ hõm trên ức đến hết mỏm xương ức.
 - + Đặt van mổ xương ức tự động để mở rộng vết mổ xương ức, bộc lộ rõ trung thất trước và toàn bộ mặt trước màng ngoài tim.
- Mở màng tim để bộc lộ tim:
 - + Mở màng tim theo chiều dọc mặt trước tim từ tĩnh mạch chủ trên xuống sát bên phải mỏm tim.
 - + Khâu các mối chỉ vào màng ngoài tim để kéo mở rộng vết mổ màng ngoài tim (3 hoặc 4 mối chỉ mỗi bên), cố định các mối chỉ này vào hai bên mép vết mổ xương ức.
- Kiểm tra sơ bộ các bất thường có thể có của tim:
 - + Xem xét đánh giá hình dáng và kích thước các buồng tim, các mạch máu lớn (động mạch chủ, động mạch phổi, tĩnh mạch chủ trên, tĩnh mạch chủ dưới...)

+ Sờ tim để sơ bộ đánh giá có tiếng rung mưu biểu hiện của các bất thường có thể có của các van tim, vách tim ... hay không.

+ Sờ theo đường đi của hệ thống động mạch vành để đánh giá tình trạng hệ động mạch vành.

2.2. Phẫu tích giải phóng và chuẩn bị các thành phần tim:

- Tiến hành phẫu tích giải phóng tĩnh mạch chủ trên từ chỗ đổ vào nhĩ phải đến sát chỗ tách ra của tĩnh mạch cánh tay đầu. Luôn và đặt sẵn 2 sợi chỉ chờ quanh tĩnh mạch này ở trên cao gần với chỗ tách ra của tĩnh mạch cánh tay đầu.

- Phẫu tích giải phóng tĩnh mạch đơn lớn bên phải và luôn 2 mối chỉ quanh tĩnh mạch này sát chỗ nó đổ vào tĩnh mạch chủ trên – nhĩ phải, tiến hành thắt hai mối chỉ này và cắt đôi tĩnh mạch đơn lớn ở giữa hai mối buộc đó.

- Phẫu tích giải phóng tĩnh mạch chủ dưới xuống cho đến sát mặt trên cơ hoành (chỗ tĩnh mạch chủ dưới đi qua cơ hoành xuống ổ bụng). Luôn sẵn một sợi chỉ chờ quanh tĩnh mạch sát trên cơ hoành để làm mốc kẹp và cắt tĩnh mạch chủ ở thì mổ sau.

- Phẫu tích bộc lộ tĩnh mạch phổi phải hoặc các nhánh của nó ở sát bờ phải của tim. Luôn chỉ chờ qua tĩnh mạch đó đánh dấu vị trí của nó để chuẩn bị cắt mở giảm áp một phần máu về nhĩ trái ở thì mổ sau..

- Phẫu tích giải phóng tách động mạch chủ với động mạch phổi lên tới tận chỗ xuất phát của động mạch cánh tay đầu.

- Đặt kim động mạch chủ để chuẩn bị cho truyền dung dịch cardioplegia: dùng chỉ prolene hoặc ethibone 4/0 để khâu một mối túi ở mặt trước sát trên gốc động mạch chủ, đặt kim động mạch chủ và cố định kim bằng chỉ khâu mối túi đó.

- Luôn thử và đặt clamp động mạch chủ chờ sẵn ở sát dưới chỗ tách ra của động mạch cánh tay đầu phải.

- Tiêm heparin 25000 – 50000 UI trực tiếp vào nhĩ phải hoặc vào tĩnh mạch hệ thống qua catheter tĩnh mạch cảnh.

2.3. Cắt các mạch máu lớn và lấy tim ra:

- Nhanh chóng thắt hai mối chỉ chờ ở tĩnh mạch chủ trên và cắt đôi tĩnh mạch chủ trên ở giữa hai mối thắt đó.

- Nâng mỗi chỉ chờ tĩnh mạch chủ dưới, dùng 1 clamp cong dài kẹp ngang tĩnh mạch chủ dưới ngay chỗ đặt chỉ chờ đó (dưới chỗ đổ vào thất phải của tĩnh mạch chủ dưới) và cắt ngang tĩnh mạch chủ dưới sát ngay trên clamp đó. Mỏm cắt phía nhĩ phải để mở nhằm cho thoát máu tim phải ra.

- Kẹp clamp động mạch chủ (đã đặt chờ sẵn) ở sát dưới chỗ tách ra của động mạch cánh tay đầu và cho truyền dung dịch cardioplegia qua kim góc động mạch chủ. Thường truyền khoảng 1000 ml dung dịch trong vòng 3 phút. Trong thời gian này có thể cho đổ thêm nước muối đẳng trương lạnh (khoảng 4°C) vào khoang màng ngoài tim để làm tim lạnh tốt hơn.

- Kéo nâng các sợi chỉ chờ ở tĩnh mạch phổi phải và nhanh chóng cắt ngang tĩnh mạch phổi phải để làm thoát giảm bớt máu về nhĩ trái. Đồng thời cho ngừng thông khí phổi.

- Dùng máy hút mạnh để hút bỏ máu, dịch muối đẳng trương lạnh và dung dịch cardioplegia (thoát ra từ tim phải qua mỏm cắt của tĩnh mạch chủ dưới) trong màng ngoài tim.

- Khi đã truyền hết lượng dung dịch cardioplegia và tim đã liệt tốt hoàn toàn (toàn bộ cơ tim mềm nhũn, hồng nhợt hay trắng nhợt, dịch cardioplegia trong động mạch vành trong suốt ...) thì tiến hành tiếp:

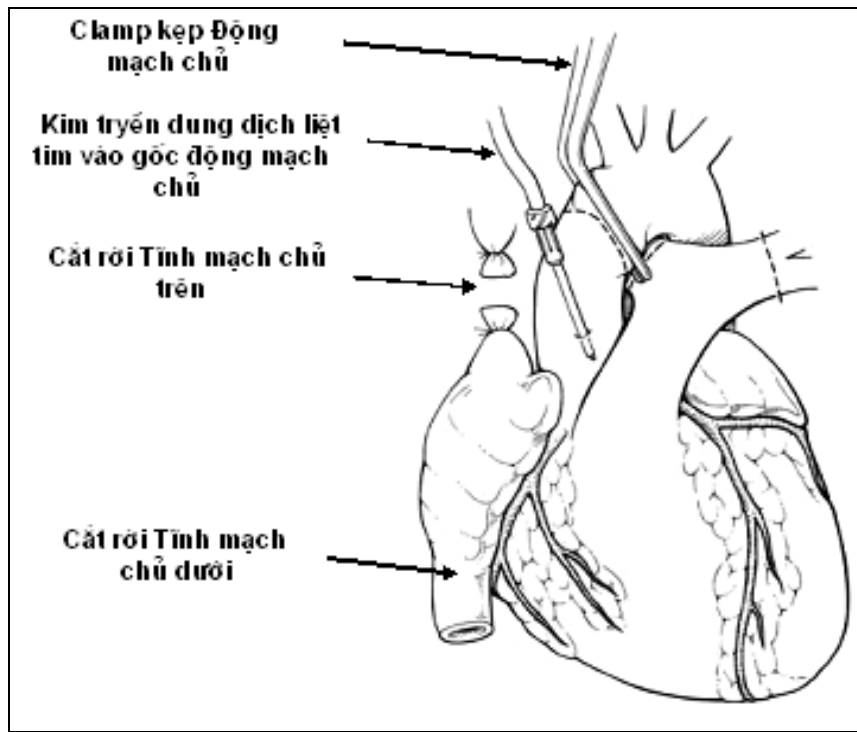
+ Nâng kéo quả tim lên phía trên, cắt rời tĩnh mạch đơn lớn trái đi sát ở phía sau bờ trái tim để đổ về xoang vành.

+ Tiếp đó vẫn kéo nâng quả tim lên phía trên để nhìn rõ các tĩnh mạch phổi đổ vào nhĩ trái ở phía mặt sau trên của tim, tiến hành cắt ngang các tĩnh mạch phổi.

+ Sau đó giữ và kéo quả tim xuống phía dưới, cắt rời động mạch chủ ở sát chỗ tách ra của động mạch cánh tay đầu. Chú ý giữ lại kim động mạch chủ để truyền dung dịch cardioplegia trong các thì mổ sau.

+ Tiếp theo cắt rời động mạch phổi ở sát chỗ tách ra của các động mạch phổi phải và trái.

+ Cuối cùng giữ và kéo quả tim lên, phẫu tích cắt rời các chỗ tổ chức của trung thất còn dính vào mặt sau các tâm nhĩ. Nhấc tim lên và đưa tim ra khỏi khoang màng ngoài tim.



Sơ đồ cắt tim lợn cho

2.4. Chuẩn bị tim lợn cho để ghép vào lợn nhận:

- Đặt tim lợn cho vào chậu đựng dung dịch nước muối đẳng trương lạnh 4°C. Dung dịch lạnh ngâm ngập toàn bộ quả tim, không để đá cục tiếp xúc trực tiếp với cơ tim.

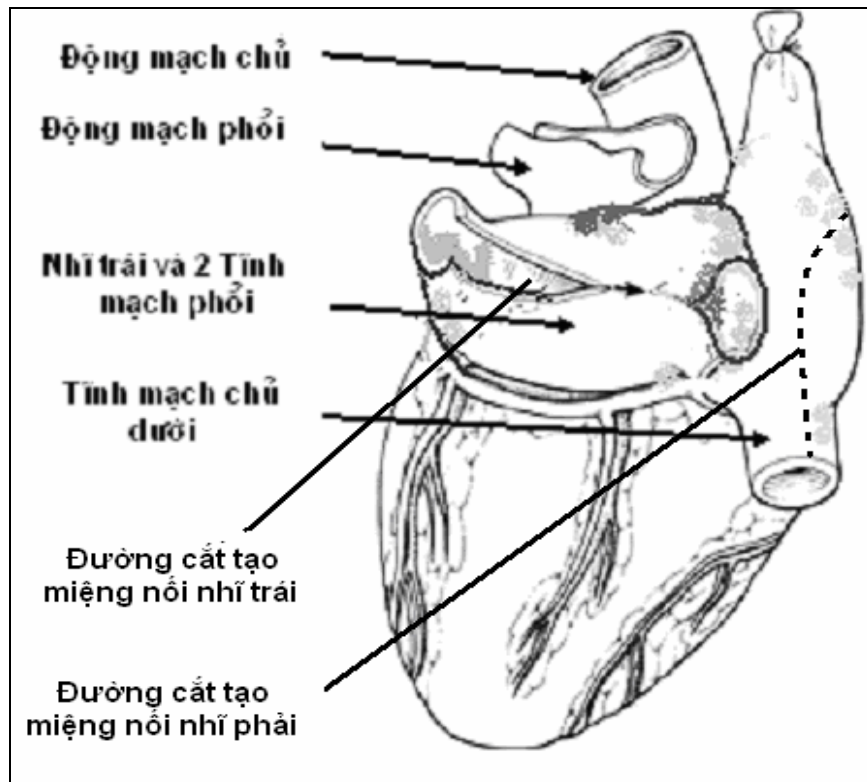
- Cắt sửa sơ bộ tim lợn cho để ghép :

+ Khâu củng cố lại mỏm cắt tĩnh mạch chủ trên. Khâu đóng mỏm cắt tĩnh mạch đơn lớn trái ở mặt sau dưới trái của tim, sát chỗ nó đổ vào xoang vành.

+ Tạo miệng nối nhĩ trái: cắt thông các lỗ tĩnh mạch phổi và sửa lại sơ bộ các chỗ thừa ở nhĩ trái để tạo miệng nối thông nhĩ trái phù hợp với mỏm cắt nhĩ trái của lợn nhận .

+ Tạo miệng nối nhĩ phải: cắt mở nhĩ phải bắt đầu ở phía sau bên ngay chỗ đổ vào nhĩ phải của tĩnh mạch chủ dưới, kéo dài lên tới phần nền của tiêu nhĩ phải để tránh ảnh hưởng đến xoang vành cũng như nút xoang nhĩ.

+ Phẫu tích tách và giải phóng giữa động mạch chủ và động mạch phổi, cắt sửa sơ bộ cuống động mạch chủ và động mạch phổi (việc cắt sửa cơ bản sẽ làm khi đã đặt tim lợn cho vào lợn nhận cạnh nhau trực tiếp trong khi mổ ghép tim vào lợn nhận).



*Sơ đồ cắt sửa sơ bộ tim lợn cho chuẩn bị ghép vào lợn nhận
theo mô hình ghép tim đồng loại đúng chỗ*

- Kiểm tra lại các van tim, vách tim và các buồng tim để tìm các bất thường có thể có của tim ghép. Nếu có các bất thường có thể sửa chữa được thì phải tiến hành sửa chữa lại ngay. Nếu không sửa chữa được thì phải coi tim lợn cho đó không đủ tiêu chuẩn để ghép.

- Trong quá trình sửa soạn tim lợn cho, cứ mỗi 30 phút lại kẹp clamp động mạch chủ và truyền dung dịch liệt tim lạnh (4°C) với lượng 500 ml trong 2 phút qua kim động mạch chủ để nuôi dưỡng và bảo vệ cơ tim.

10. QUY TRÌNH RỬA VÀ BẢO QUẢN TIM LỢN TRONG GHÉP THỰC NGHIỆM

1. Rửa tim

Rửa tim được tiến hành cùng giai đoạn cuối của quy trình lấy tim của lợn cho, sau khi đã bóc tách bộc lộ xong toàn bộ cuống tim. Cần có sự phối hợp giữa kíp mổ lấy tim, kíp rửa tim và kíp tuần hoàn ngoài.

1.1. Chuẩn bị thuốc và dụng cụ.

- Bàn rửa trái khăn vô khuẩn, gạc bụng lớn.
- Chậu đựng nước đá vô khuẩn bằng Inox hoặc nhựa (không dùng màu đỏ) đường kính 40cm, cao 20cm.
- Máy tuần hoàn ngoài cơ thể
- Dây rửa, dây truyền, túi bóp áp lực.
- Kim 14G động mạch chủ, catheter vành
- Bơm tiêm 50ml, 3 túi polyethylen vô khuẩn.
- Đá đập nhỏ (làm bằng 4000 ml Ringer Lactat). Để chai Ringer lactat loại vỏ nhựa trong tủ đá cho tới khi đông cứng (thường phải chuẩn bị trước ít nhất 1 ngày). Trước khi sử dụng thì bóc vải và đập cho đá càng nhỏ càng tốt.
- Ringer lactat: 5000 ml (10 chai ở nhiệt độ thường)
- Heparin 25000 UI x 2 lọ = 50.000UI
- Cardioplegia 20ml x 2 lọ

1.2. Các bước tiến hành.

- Sau khi bóc tách xong các mạch cuống tim, dùng chỉ prolene hoặc ethibone 4/0 để khâu một mối túi ở mặt trước sát trên gốc động mạch chủ, đặt kim 14G vào động mạch chủ và cố định kim bằng chỉ khâu mối túi đó.

- Pha sẵn 20ml dung dịch cardioplegia vào 500ml Ringer lactat lạnh 4⁰C, nối hệ thống dây rửa từ chai dịch qua máy tuần hoàn ngoài vào catheter động mạch chủ. Đá đã đập nhỏ được cho khoảng 2000ml (4 chai) vào chậu và đổ 2000ml Ringer lactat thường để có được dung dịch 4⁰C (nước đá đang tan).

- Tiêm 30.000UI Heparin vào tĩnh mạch (do kíp gây mê thực hiện) để làm giảm độ nhót của máu.

- Cắt đứt tĩnh mạch chủ dưới để làm giảm áp buồng tim, sau 3 - 4 nhịp đập thì tiến hành kẹp clamp động mạch chủ sát trên chỗ đặt kim, đồng thời bơm 500ml dịch Ringer lactat lạnh có 20ml dung dịch cardioplegia hoặc dung dịch bảo quản với áp lực 140mmHg (thông qua máy tuần hoàn ngoài hoặc dùng túi bóp áp lực). Cần phối hợp nhịp nhàng giữa kíp mổ lấy tim và kíp vận hành máy tuần hoàn ngoài.

- Phối hợp vừa tưới dịch lạnh 4⁰C lấy từ chậu nước đá vào lồng ngực vừa hút máu và dịch trong lồng ngực, chờ cho tới khi tim nhạt màu, mềm và ngừng đập hoàn toàn. Thời gian khoảng 3 - 5 phút với 20ml cardioplegia trong 500ml ringer lactat. Sau đó cắt các mạch cuống tim theo quy trình lấy tim. Lúc này kíp gây mê sẽ ngừng máy thở.

- Tim lấy ra vẫn còn kim động mạch chủ được đặt vào chậu nước đá đang tan có phủ gạc bông để tránh tim tiếp xúc trực tiếp với đá có thể gây bong tim. Tiến hành sửa các miệng nối kết hợp tưới lạnh lên phần tim nổi trên nước.

- Nếu thời gian sửa miệng nối hoặc chờ ghép lâu thì cứ 30 phút 1 lần bơm dung dịch lạnh, chú ý đuổi khí hoàn toàn trước khi bơm rửa lại bằng cách thông qua máy tuần hoàn ngoài bơm dung dịch Ringer lạnh qua kim động mạch chủ, chờ tới khi dịch ra tốt ở miệng cắt động mạch chủ thì mới kẹp động mạch chủ lại và bơm tiếp.

1.3. Các tình huống cần xử trí

- Cardioplegia ít hiệu quả hoặc không hiệu quả: cần lưu ý tới hạn dùng của dung dịch cardioplegia, không nên sử dụng dung dịch gần hết hạn.

- Tim không ngừng đập hoàn toàn: người phụ trách vận hành máy tuần hoàn ngoài cơ thể cần chú ý tới áp lực truyền rửa, độ lạnh của dung dịch pha cũng cần đảm bảo từ 4 - 6⁰C.

2. Quy trình bảo quản tim

- Nếu tim lấy ra chưa được ghép ngay thì cần được bảo quản. Thời gian bảo quản tối đa cho tới nay là 6 giờ. Có nhiều loại dịch bảo quản tim như: Custodiol, EuroCollin, Wisconsin, Celsior, Hopkin, Saint Thomas... có thể bổ

sung Pomulin (Glutathion) đối với một số loại dịch để chống các chất oxy hóa sinh ra trong quá trình bảo quản.

- Tim được đặt trong 3 lần túi polyethylen vô khuẩn: túi ngoài cùng đựng 500ml đá ringer lactat, túi thứ 2 đựng 500ml đá ringer có 200ml ringer lactat thường, túi thứ 3 trong cùng đựng tim ngâm trong 500ml dung dịch bảo quản. Như vậy, tim chỉ tiếp xúc với dịch bảo quản được duy trì ở nhiệt độ 4⁰C nhờ đá đang tan ở túi ngoài mà không tiếp xúc trực tiếp với đá. Toàn bộ hệ thống trên được đặt trong hộp bảo ôn.

- Trong quá trình bảo quản, cứ 30 - 60 phút thì rửa tim lại một lần bằng cách bơm dung dịch rửa bằng túi bóp áp lực hoặc thông qua máy tuần hoàn ngoài khoảng 80 - 100 mmHg. Tuy nhiên vấn đề rửa lại trong thời gian bảo quản hiện nay có nhiều ý kiến cho là không cần thiết mà chỉ cần giữ nhiệt độ lạnh 4 - 6⁰C cho dung dịch bảo quản và để tim ngập trong dung dịch này, tránh không khí vào trong tim, nhất là vào hệ mạch vành.

11. QUY TRÌNH KỸ THUẬT CẮT TIM VÀ GHÉP TIM TRÊN LỢN (THEO MÔ HÌNH GHÉP TIM ĐÚNG CHỖ KIỂU HAI TÂM NHỎ)

1. Chuẩn bị và gây mê lợn ghép

- Lợn được cố định tư thế nằm ngửa dạng bốn chân trên bàn mổ, cạo lông vùng mổ và vệ sinh.
- Gây mê nội khí quản.
- Thiết lập các đường theo dõi với monitor đa thông số và catheter tĩnh mạch trung ương: huyết áp động mạch xâm nhập, áp lực tĩnh mạch trung ương, điện tim, thân nhiệt, SpO₂, EtCO₂, SvO₂.
- Đặt hai đường truyền tĩnh mạch ngoại vi (đùi và tai), đặt thông tiểu theo dõi nước tiểu.
- Làm các xét nghiệm đánh giá các thông số trước mổ.
- Sát trùng từ trên hõm ức đến qua nếp bẹn hai bên theo qui trình mổ tim, trải toan, đặt nối hệ thống dây tuần hoàn ngoài cơ thể.

2. Kỹ thuật mổ

2.1. Thì 1: Mổ ngực và thiết lập tuần hoàn ngoài cơ thể

- Mổ ngực đường dọc giữa xương ức: rạch da, cân; cửa xương ức và cầm máu xương ức; mở màng ngoài tim; kiểm tra đánh giá tổng thể.
- Tiêm heparin đường tĩnh mạch, liều 300 UI/kg.
- Khâu các môi túi để chuẩn bị đặt cannula:
 - + Khâu môi túi cannula động mạch chủ tại phần lên quai động mạch chủ, dùng chỉ prolene hoặc ethibone 4/0.
 - + Khâu môi túi cannula tĩnh mạch chủ trên: chỉ prolene 4/0.
 - + Khâu môi túi cannula tĩnh mạch chủ dưới tại nhĩ phải: chỉ prolene 4/0.
- Lấy máu làm xét nghiệm ACT, kết quả ACT trên 400 giây là đạt yêu cầu.
- Đặt cannula:
 - + Đặt cannula động mạch chủ, siết các môi chỉ sau khi đã luồn qua các snar (ống cao su nhỏ) để cố định cannula, nối cannula với đường động mạch từ máy tuần hoàn ngoài cơ thể.

+ Đặt cannula tĩnh mạch chủ trên bằng loại cannula gấp góc; siết mỗi túi, cố định cannula.

+ Đặt cannula tĩnh mạch chủ dưới bằng loại cannula thẳng hoặc gấp góc; siết mỗi túi, cố định cannula. Nối hai cannula tĩnh mạch với đường tĩnh mạch từ máy tuần hoàn ngoài cơ thể qua ống nối chữ Y.

- Đặt dây (taps) không chế tĩnh mạch chủ trên và tĩnh mạch chủ dưới.

- Khâu mỗi túi, đặt kim để truyền dung dịch cardioplegia qua gốc động mạch chủ, đuổi khí, nối với dây cardioplegia từ máy tuần hoàn ngoài cơ thể.

2.2. *Thì 2: Chạy tuần hoàn ngoài cơ thể và liệt tim*

- Phẫu tích các cuống mạch của tim: phẫu tích động mạch chủ và động mạch phổi để dễ dàng cho việc tạo các miệng nối khi ghép.

- Kiểm tra các thông số và hệ thống đường dẫn của tuần hoàn ngoài cơ thể.

- Chạy tuần hoàn ngoài cơ thể, siết các dây không chế tĩnh mạch chủ trên và tĩnh mạch chủ dưới sau khi lưu lượng bơm đạt tối đa, ngừng thở.

- Hạ nhiệt độ ở mức 28°C.

- Kẹp động mạch chủ, đẩy dung dịch liệt tim lạnh 4°C, số lượng 1000ml, áp lực bơm 150mmHg.

- Mở nhĩ phải, mở nhĩ trái qua vách liên nhĩ hút bỏ dung dịch làm liệt tim và hút lại máu về tim.

- Khâu mỗi túi và đặt cannula tĩnh mạch đơn từ nhĩ phải nối với hệ thống đường tĩnh mạch của máy tuần hoàn ngoài cơ thể.

2.3. *Thì 3: Cắt tim bệnh và chuẩn bị diện ghép*

- Cắt thành ngoài nhĩ phải theo hướng từ tĩnh mạch chủ trên đến tĩnh mạch chủ dưới. Đường cắt ngang mức với bờ trước của tĩnh mạch chủ trên và tĩnh mạch chủ dưới.

- Cắt vách liên nhĩ, bắt đầu từ đường mở trần nhĩ trái ngay dưới gốc động mạch chủ, đường cắt ngang mức với đường cắt nhĩ phải, sát với lỗ van ba lá.

- Cắt động mạch chủ sát vòng van động mạch chủ ngay trên động mạch vành phải, đường cắt gần vuông góc với thân động mạch chủ.

- Cắt động mạch phổi sát vòng van động mạch phổi, đường cắt vuông góc với thân động mạch phổi.

- Cắt nhĩ trái theo ranh giới giữa tiểu nhĩ và đường ranh giới của các tĩnh mạch phổi (trên mức của các tĩnh mạch phổi khoảng 5mm).

- Sửa chữa và chuẩn bị diện ghép ở lợn nhận: kiểm tra các tĩnh mạch phổi, lấy huyết khối nếu có, phẫu tích và cắt lọc lại diện đã cắt tim để chuẩn bị ghép, bao gồm các miệng nối sau:

- + Miệng nối nhĩ trái: từ điểm nối với vách liên nhĩ phía dưới vòng trái đến điểm nối với vách liên nhĩ phía trên (trần nhĩ trái), diện ghép ngay phía trước (cách khoảng 5mm) các tĩnh mạch phổi.

- + Miệng nối vách liên nhĩ.

- + Miệng nối nhĩ phải: từ điểm nối với vách liên nhĩ phía trên vòng phải đến điểm nối với vách liên nhĩ phía dưới.

- + Miệng nối động mạch phổi.

- + Miệng nối động mạch chủ.

2.4. Thì 4: Tiến hành nối ghép

- Sửa chữa diện ghép của tim lợn cho: phẫu tích, cắt lọc sửa chữa diện ghép của tim lợn cho sao cho tương thích với diện ghép bên nhận.

- Bảo vệ cơ tim ghép: cơ tim được bảo vệ trong quá trình ghép bằng dung dịch liệt tim lạnh 4⁰C, tiến hành mỗi 20 – 25 phút một lần, kết hợp với tưới dung dịch NaCl 0,9% đá lạnh bảo mìn.

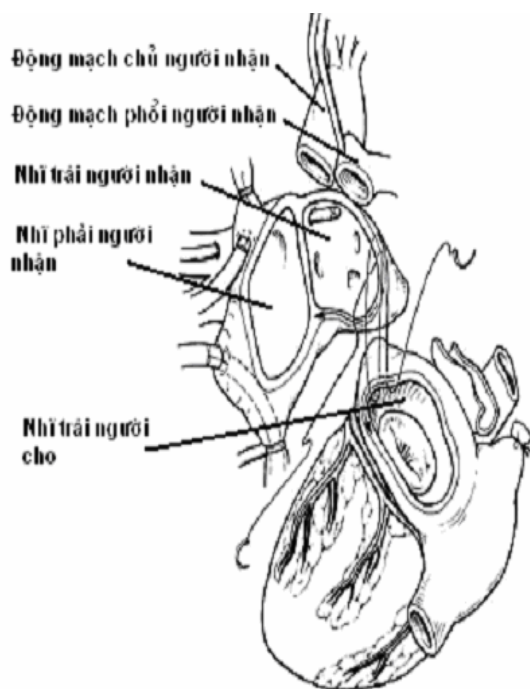
- Khâu nối nhĩ trái: khâu vắt bằng chỉ prolene 4/0, bắt đầu đường khâu từ điểm giữa sau đó đi lên trên và xuống dưới đến điểm nối với vách liên nhĩ (sử dụng kỹ thuật khâu mối dù để dễ dàng khi khâu nối).

- Khâu nối vách liên nhĩ: khâu vắt bằng chỉ prolene 4/0, bắt đầu đường khâu từ điểm nối với nhĩ trái phía dưới sau đó đi lên trên đến trần nhĩ trái. Khâu vách liên nhĩ bằng hai đường khâu, một phía nhĩ trái một bên nhĩ phải.

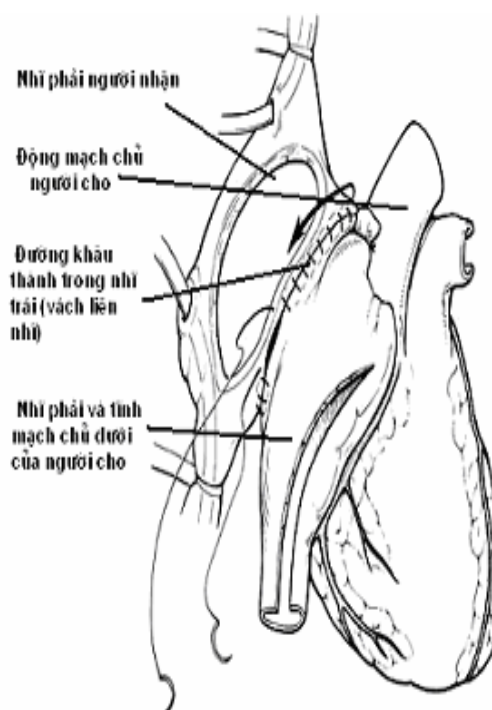
- Khâu nối nhĩ phải: nhĩ phải được xẻ từ tĩnh mạch chủ dưới sát vách liên nhĩ lên trên đến ngang mức trần nhĩ trái. Khâu vắt bằng chỉ prolene 4/0, bắt đầu đường khâu từ điểm dưới và trên nối với vách liên nhĩ sau đó đi sang phải.

- Kiểm tra miệng nối hai nhĩ, khâu tăng cường nếu cần.
- Khâu nối động mạch phổi: cắt sửa chiều dài của động mạch phổi cho và nhận sao cho phù hợp độ dài và ở vị trí thuận lợi, khâu vắt một lớp bằng chỉ prolene 5/0 hoặc 4/0. Kỹ thuật khâu phải kỹ càng, thận trọng để không chảy máu sau khi cho tim đập lại, vì đây là vị trí rất khó cầm máu sau ghép tim.
- Khâu nối động mạch chủ: cắt sửa chiều dài của động mạch chủ cho và nhận cho phù hợp độ dài, khâu vắt hai lớp bằng chỉ prolene 4/0.
- Ngay trong khi miệng nối động mạch chủ được tiến hành, sưởi ấm từ từ bệnh nhân. Tiến hành bảo vệ cơ tim lần cuối bằng dung dịch liệt tim máu nóng.

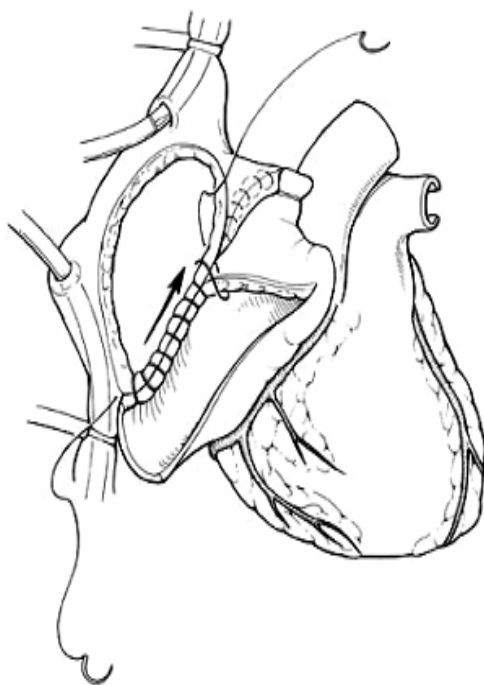
Sơ đồ các bước khâu ghép tim



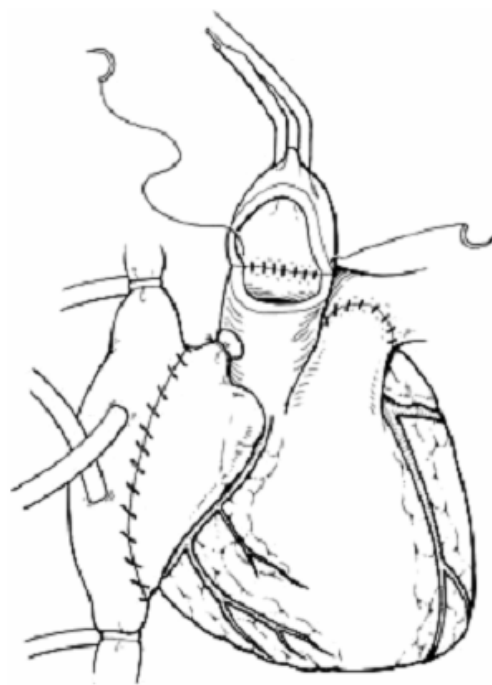
Hình khâu nối nhĩ trái



Hình khâu nối vách liên nhĩ



Hình khâu nối nhĩ phải



Hình khâu nối động mạch chủ

2.5. Thì 5: Đuổi khí, chuẩn bị và cho tim đập lại

- Chuẩn bị các đường đuổi khí: nối kim gốc động mạch chủ (kim sử dụng làm liệt tim) với đường hút của máy tuần hoàn ngoài cơ thể. Đặt kim gốc động mạch phổi (tương tự gốc động mạch chủ) và nối với đường hút của máy tuần hoàn ngoài cơ thể. Khâu mỗi túi và mở nhĩ trái qua vị trí trần nhĩ trái, đặt forcef qua chỗ mở. Đặt forcef qua đường khâu nhĩ phải để đuổi khí nhĩ phải.

- Tiến hành đuổi khí các buồng tim:

- Mở dây không chế tĩnh mạch chủ trên và chủ dưới làm đầy các buồng tim, đuổi khí nhĩ phải.

- Tiến hành xoa bóp tim (đặc biệt phần hai tâm thất), kết hợp hút nhẹ kim gốc động mạch chủ và động mạch phổi.

- Kết hợp với bác sĩ gây mê bóp bóng qua máy thở cho phổi nở để đuổi khí nhĩ trái và thất trái, đuổi khí triệt để nhĩ trái qua chỗ mở trần nhĩ trái.

- Mở kẹp (clamp) động mạch chủ, tiếp tục đuổi khí qua chỗ mở trần nhĩ trái và hút liên tục qua kim gốc động mạch chủ.

- Nếu tim có rung thất mất lớn thì tiến hành phá rung bằng shock điện. Nếu rung thất mất nhỏ thì trước hết xoa bóp tim, khi chuyển thành rung thất

mắt lớn thì tiến hành shock điện. Nếu không có rung thất thì tiến hành đặt máy tạo nhịp để kích thích tim đập.

2.6. *Thì 6: Ngừng tuần hoàn ngoài cơ thể, rút cannula, cầm máu, đóng ngực*

- Kiểm tra cầm máu bổ sung các đường khâu nối.
- Khi tim đập lại hiệu quả, không có triệu chứng có khí trong hệ thống mạch vành (quan sát tưới máu của hệ thống động mạch vành và điện tim), tiến hành đóng chỗ mở trần nhĩ trái, rút bỏ kim gốc động mạch phổi và động mạch chủ.
- Kiểm tra các thông số (huyết động, điện giải), giảm tuần hoàn ngoài cơ thể.
- Ngừng tuần hoàn ngoài cơ thể khi đạt các tiêu chuẩn cho phép về huyết động, sinh hóa, huyết học và nhiệt độ.
- Rút cannula tĩnh mạch chủ trên, cannula tĩnh mạch chủ dưới và cannula động mạch chủ.
- Thông báo cho bác sĩ gây mê bắt đầu trung hoà heparine bằng protamine.
- Kiểm tra cầm máu tăng cường các vị trí đặt canyn và kim gốc động mạch chủ.
- Đặt điện cực tạo nhịp, đặt dẫn lưu (một dẫn lưu khoang màng ngoài tim và một dẫn lưu sau xương ức kết hợp dẫn lưu màng phổi nếu có rách màng phổi trung thất), nối dẫn lưu với máy hút liên tục, áp lực âm 10-15cm H₂O.
- Đóng màng tim bằng mối vắt chỉ prolene 4/0, đóng xương ức bằng chỉ thép, đóng da hai lớp khâu vắt bằng chỉ safine 3/0 và dafilone 4/0.
- Sát trùng, băng vết mổ.

12. QUY TRÌNH HỒI SỨC SAU GHÉP TIM THỰC NGHIỆM TRÊN LỢN

1. Quy trình hồi sức ngay sau ghép tim

1.1. Ngày thứ 0 (ngày mổ)

1. Nhịn ăn
2. Đo huyết áp và nhịp tim 1h/1 lần
3. Cho thở máy và chăm sóc thở máy hàng ngày
4. Đặt sode dạ dày (đã đặt tại phòng mổ), nhịn ăn, hút xông dạ dày làm giảm áp lực trong đường tiêu hóa (đầu hút riêng, tránh lây nhiễm với các đường hút khác).
5. Chăm sóc và theo dõi đường catheter tĩnh mạch trung tâm (đặt loại catheter 3 đường để hồi sức).
6. Chăm sóc và theo dõi đường huyết áp xâm nhập
7. Hút dẫn lưu ngực -20 cm H₂O
8. Theo dõi và chăm sóc xông Foley hàng ngày: 14 ngày đầu chỉ luân chuyển vị trí cố định xông trái-phải 1 lần/ ngày (hạn chế thay xông, chỉ thay túi đựng 1 tuần / lần)
9. Theo dõi điện tim, huyết áp động mạch quay, áp lực động mạch phổi, SpO₂ liên tục, EtCO₂... trên monitor đa thông số
10. Tính lượng dịch vào - ra 8h/ lần và hàng ngày (24h); lượng nước tiểu/2h (có bảng tính riêng)
11. Kiểm tra dẫn lưu P-R: màng ngoài tim và sau xương ức+/-màng phổi
12. Khí dung bằng dung dịch H/S 4mL + Bricanyl 2mL 4 lần/ ngày (vào các giờ 9-13-17-21h)
Dung dịch H/S gồm 2mL huyết thanh mặn 0,9% và 2 mL nước cất
13. Ghi điện tim 12 đạo trình hàng ngày x 3 ngày
14. Nghe tim phổi khi về hồi sức, sau đó làm hàng ngày x 3 ngày và khi cần.
15. Xét nghiệm albumin 2 ngày / lần
16. Xét nghiệm Creatinin hàng ngày và khi cần
17. Xét nghiệm công thức máu làm hàng ngày

18. Xét nghiệm enzym tim (ALK, GOT, GPT, LDH, troponin T...) và E-8 (Glucose, BUN, Creatinin, Ca, Mg, Na, K): lúc về và 8h/ lần x 1 ngày sau đó 12h/ lần x 1 ngày; rồi làm hàng ngày 9 h sáng
19. Cấy máu; đờm; nước tiểu khi về và làm hàng ngày x 3 ngày
20. Xét nghiệm nồng độ đáy- đỉnh của Ciclosporin (hoặc Tacrolimus) hàng ngày kể từ khi uống liều thứ ba (9h sáng trước khi uống liều thứ 4 thì xét nghiệm C₀; sau đó 2,5h xét nghiệm C₂)
21. Solu - medrol tổng liều tiêm tĩnh mạch 500-1000mg (tùy theo phương pháp làm liệt tim):
 - Khi dùng liệt tim bằng máu: Khi vào ghép: Solumedrone 500 mg; sau mỗi 6h cho 250mg x 2 lần, rồi chuyển sang uống (tổng liều tiêm 1000 mg)
 - Khi liệt tim bằng S. T hoặc HTK (có hai cách dùng). Khi nối Ao: Solumedrol 500 mg, sau mỗi 8h cho 250mg x 2 lần (nếu tổng liều 1000 mg) hoặc: khi nối Ao: Solumedrone 250 mg sau mỗi 8h cho 125 mg x 2 lần (nếu tổng liều 500 mg)
 - Xét nghiệm PT/APTT; ACT.

Các y lệnh dùng trong các tình huống lâm sàng khi cần thiết:

1. Protamin 2mL giở giọt trong 10 phút, mỗi 1h theo y lệnh của bác sỹ trực: nếu ACT > 140 và máu dẫn lưu chảy > 0,5 mL/ phút
2. Transamin 1 ống (10% 10mL=1g) truyền TM nếu máu chảy > 0,5 mL/ phút. Liều dùng trước và sau mổ tim mở là 500-2500mg truyền tĩnh mạch
3. KCl 3mL truyền mỗi 30 phút (khi cần) khi : K⁺ < 3,5- 4 mEq / L kiểm tra lại điện giải 1h sau đó. Lưu ý 1 ống KCl 15% 20mL = 40mEq=3g Kali. Dùng liều cao thì KCl 2 ống+0,33G/S 500ml truyền 25mL/ h và đồng thời 3-5 ml KCl truyền trong 30 phút.
4. Nếu canxi < 8 mg/dL (giá trị bình thường: 8,5-10,1) canxi gluconat 10mL 10% (1 ống = 1g Calci) pha với 30-50 ml HTM 0,9% giở giọt trong 30 phút, mỗi 1h.
5. MgSO₄ 10mL (ống 10% 20ml = 2g) hòa với 30 ml HTM0,9% ggtm 30 phút nếu Mg²⁺ < 2,2 (1,85-2,5) mg/ dL

6. Nếu rung nhĩ hoặc loạn nhịp thì dùng Cordarone 1 ống=150mg pha G5% 30mL truyền trong 30 phút. Nếu rung nhĩ dai dẳng, không cải thiện thì Tiếp theo dùng Cordarone 3 ống (450mg) + 250mL Glucose 5% truyền bơm tiêm điện 24h (điều chỉnh liều theo bác sỹ, theo dõi sát tình trạng lộn ghép).
7. Khi truyền máu phải dùng cùng dịch HTM0,9%
8. Nếu áp lực tĩnh mạch trung tâm (CVP) (bình thường 2-8mmHg) hoặc áp lực mao mạch phổi bít (PCWP) < 15 mmHg (giới hạn bình thường 6-12mmHg) thì làm test truyền dịch dùng 100mL dung dịch lactat ringer hoặc HTM0,9% truyền trong 10 phút. Nếu test truyền dịch > 500mL trong 4h thì xem xét lại.
9. Nếu Glucose máu > 250 mg/dL thì dùng regular insulin, tính liều = (Glucose máu xét nghiệm được - 200) / 20. Nếu Glucose máu > 400mg/dL phải hội chẩn điều trị
10. Perdipine 2 ống truyền tĩnh mạch, điều chỉnh liều theo tình trạng lâm sàng. Dừng truyền nếu huyết áp động mạch dưới giới hạn thấp: giới hạn huyết áp động mạch khi dùng Perdipine và Isoket là:
 - Đối với PT van tim: BP=100-120mmHg
 - Đối với PT vành BP= 100-140mmHg
 - Đối với PT động mạch chủ 100-120mmHg
11. Nếu lộn đau, kích thích, dãy dựa cho morphine 3mg tiêm tĩnh mạch chậm, có thể thêm 2mg mỗi 4h nếu cần; nếu vẫn không cải thiện thì cho tổng liều 1 lần tối đa 10 mg.
12. Demerol 1 ống tiêm bắp thịt mỗi 6h khi cần (theo y lệnh) nếu vẫn kích thích dai dẳng dù đã dùng morphine. Hoặc dùng giảm đau khi bị viêm tụy hoại tử liều như sau: Demerol 200mg/ 250ml truyền liên tục máy truyền dịch 10ml- 20ml/ h.
13. Nếu thở khô khè, nhiều đờm dãi khi hút trong ống nội khí quản, thì khí dung Bricanyl 2mL+ dung dịch H/S 4ml khí dung mỗi 6h/ lần

14. Nếu không dùng bơm áp lực để thông chống tắc đường động mạch quay và động mạch phổi thì dùng Heparin 1000 u /250ml HTM0,9%.
15. Nếu thiểu niệu < 30mL/h và CVP / PCWP = 18-20 mmHg thì dùng Lasix 20mg/h truyền tĩnh mạch
16. Dopamin, dobutrex thì truyền tĩnh mạch, chỉnh liều theo chức năng tim, huyết áp động mạch và y lệnh của bác sỹ
17. Isoket dùng máy truyền dịch, chỉnh liều theo huyết áp động mạch, triệu chứng và y lệnh của bác sỹ hội chẩn. Thường pha 5 ống 10mg/10mL thành 50mg/ với 250mL 0,33 G/S truyền 25-50mL/ h
18. Gancyclovir 500mg x 1 lọ, truyền tĩnh mạch chia 2 lần/ ngày
19. Biseptol 480mg x 2 viên bơm xông dạ dày 2 ngày/ lần
20. Nystatin 500 000 ui x 6 viên/ ngày chia 3 lần.

1.2. Ngày thứ nhất sau mổ

1. Sau khi mổ về hồi sức: thở máy chế độ điều khiển áp lực (PC mode) :
 V_t =trọng lượng cơ thể x 10 (mL); f = 12-14 lần / phút (tùy theo chế độ thở trong gây mê và khí máu); FiO_2 = 40-60%; Giới hạn áp lực cao/thấp= 40/ -; thời gian thở vào và thời gian ngưng thở = I time %/ Pause time % = 25%/ 1.25s; Tỷ lệ I:E / Pamp = 1:3/ 50%; P thở vào/ PEEP= 14/5; Trigger áp lực = 1-2 ;
2. Theo dõi làm xét nghiệm khí máu lúc về và 3h / lần: điều chỉnh các thông số thở máy theo tình trạng cơ thể ghép và xét nghiệm.
3. Hút đờm, bơm rửa khí phế quản 8h / lần và tùy tình trạng lộn ghép.
4. Làm đầy đủ các xét nghiệm: máu thường quy, sinh hóa, nước tiểu, định lượng nồng độ Ciclosporin, điện tim, siêu âm tim, siêu âm ổ bụng, cấy máu, khí máu hàng ngày.
5. Làm mô bệnh học biến đổi hình thái cấu trúc và siêu cấu trúc nội mạc cơ tim và giải phẫu bệnh lý nếu lộn chết.

2. Quy trình các bước thực hiện chăm sóc từ ngày thứ hai sau mổ

2.1. Ngày thứ hai sau mổ:

- Thực hiện các bước như ngày thứ nhất

- Chăm sóc theo dõi ghi chép vào các mẫu bảng: bảng thông số sinh tồn, bảng dùng thuốc ức chế miễn dịch, bảng ghi diễn biến điều trị 24h, dùng thuốc tim mạch, ức chế miễn dịch, kháng sinh, kháng nấm, kháng virus theo phác đồ.

- Chăm sóc hô hấp: thực hiện quy trình thôi thở máy (nếu được)

- Chăm sóc dẫn lưu ngực, vết mổ

- Cho ăn qua đường tiêu hóa: dùng sữa Ensure, xúp.

2.2. Ngày thứ 3 sau mổ

- Công việc như ngày thứ hai

- Xem xét rút xông tiểu nếu các yếu tố: huyết động, lưu lượng nước tiểu, toàn thân ổn định.

- Chú ý xét nghiệm nồng độ thuốc ức chế miễn dịch: neoral; sự thay đổi công thức máu: tế bào bạch cầu, tiểu cầu.

3. Quy trình sử dụng thuốc ức chế miễn dịch sau ghép

1. Neoral 5mg/kg /24h chia 2 lần. Sau đó định lượng nồng độ C0. C2 và điều chỉnh liều dùng

2. Corticoid trong và sau mổ

- Khi dùng liệt tim bằng máu:

+ Khi vào ghép: Solumedrone 500 mg	} (tổng liều 1000 mg)
+ Sau mổ 6 giờ: Solumedrone 250 mg	
+ Sau đó 6 giờ: Solumedrone 250 mg	

- Khi liệt tim bằng S. T hoặc HTK

+ Khi nối động mạch chủ: Solumedrone 500 mg	} (tổng liều 1000 mg)
+ Sau mổ 8 giờ: Solumedrone 250 mg	
+ Sau đó 8 giờ: Solumedrone 250 mg	

- Sau đó chuyển sang uống Prenin 30mg/ 24h chia 2 lần và cứ 3 ngày giảm đi 5mg cho đến khi còn 5mg/ ngày.

3. Mycophenolate mofetil 750mg/ mỗi 12h bơm qua thông dạ dày.

13. QUY TRÌNH CHĂM SÓC ĐỘNG VẬT SAU MỔ GHÉP TIM

Quy trình chăm sóc sau mổ ghép tim được tiến hành đồng thời với giai đoạn hồi sức sau mổ và kéo dài trong thời gian theo dõi tiếp theo.

1. Chăm sóc tim mạch

- Theo dõi các chỉ số: nhịp mạch, huyết áp (tối đa, tối thiểu, trung bình), huyết áp tĩnh mạch trung tâm (PCV), điện tim.

- Duy trì hoạt động của máy tạo nhịp khi cần

- Điều chỉnh thuốc vận mạch và dịch truyền phù hợp với sự biến đổi của các chỉ số trên.

- Theo dõi dấu hiệu chèn ép tim: huyết áp động mạch giảm, không đáp ứng với thuốc vận mạch, nhịp tim chậm, sóng T trên điện tim mất. Cần mở ngực cấp cứu để giải quyết chèn ép.

2. Kiểm soát tình trạng chảy máu, đông máu, truyền máu

- Trung hoà Heparin bằng Prothamin sulfat

- Theo dõi và xử trí chảy máu cơ học tại các vị trí: miệng nối mạch, xương ức, vết mổ...

- Làm các xét nghiệm: HC, HST, Hematocrit, đông máu toàn bộ

- Bù khối lượng tuần hoàn theo số lượng máu mất qua dẫn lưu.

- Truyền huyết tương, máu tươi khi có dấu hiệu chậm đông máu.

3. Chăm sóc hô hấp

- Duy trì thở máy với tần số 12 - 18 lần/phút, dung tích 600 - 800ml (lợn nặng ~ 100kg), kết hợp với ôxy.

- Theo dõi phân áp CO₂, độ bão hoà ôxy, khí máu.

- Theo dõi độ giãn nở của phổi, hút dịch màng phổi qua dẫn lưu áp lực âm 20cmH₂O.

- Vô ngực hai bên, hút phổi, phế quản khi có dấu hiệu ứ đọng.

4. Hỗ trợ chức năng thận và chuyển hoá

- Theo dõi số lượng, tính chất nước tiểu qua dẫn lưu

- Làm các xét nghiệm: công thức máu, sinh hóa, men tim, men gan, chức năng thận, nước tiểu toàn bộ, điện giải

- Sử dụng lợi tiểu khi có biểu hiện thiếu niệu kết hợp với duy trì huyết áp động mạch. Bơm rửa bàng quang

5. Xử trí các biến chứng thông thường hay gặp

- Thay băng chống nhiễm khuẩn vết mổ
- Nới dây buộc, tránh rối loạn tuần hoàn chi
- Chống đông tại các đường theo dõi xâm lấn và đường truyền

6. Sử dụng thuốc

- Mê, giãn cơ trong 48 giờ đầu: Diprivan, Thiopental, Arduan theo tình trạng phản xạ thần kinh: khi có gãy giữa.

- Giảm đau: Morphin
- Vận mạch: Dobutamin, Adrenalin, Noradrenalin theo các chỉ số mạch, huyết áp.

- Lợi tiểu: Lasix
- Kháng sinh
- Bù dịch, điện giải, duy trì thăng bằng kiềm toan, Insulin
- Bảo vệ niêm mạc dạ dày khi dùng thuốc ức chế miễn dịch.

7. Sử dụng thuốc ức chế miễn dịch

- Methylprednisolon (Solumedrol) theo quy trình:

Thời gian	Methylprednisolone
Trong phẫu thuật	500 mg, tĩnh mạch, 1 lần
Sau phẫu thuật ngày 0	125 mg, tĩnh mạch, 8 giờ 1 lần
Sau phẫu thuật ngày 1	40 mg, tĩnh mạch, 2 lần/ngày
Sau phẫu thuật ngày 2	36 mg, tĩnh mạch, 2 lần/ngày
Sau phẫu thuật ngày 3	32 mg, tĩnh mạch, 2 lần/ngày
Sau phẫu thuật ngày 4	28 mg, tĩnh mạch, 2 lần/ngày
Sau phẫu thuật ngày 5	24 mg, tĩnh mạch, 2 lần/ngày

Sau phẫu thuật ngày 6	20 mg, tĩnh mạch, 2 lần/ngày
Sau phẫu thuật ngày 7	16 mg, tĩnh mạch, 2 lần/ngày
Sau phẫu thuật ngày 8 - 14	12 mg, tĩnh mạch, 2 lần/ngày

8. Nuôi dưỡng

- Qua đường tĩnh mạch
- + Đường: Glucose 30% 1000ml có 2 UI insulin/ngày
- + Đạm: Alvesin 40 x 500ml (775 kJ)/ngày
- + Mỡ: Lipofuldin x 500ml/ngày
- Qua đường tự nhiên

Sau 72 giờ kiểm tra nhu động ruột: Kết hợp nghe nhu động và hút sạch dạ dày, sau đó bơm 100ml glucose 5% qua thông dạ dày, sau 15 phút hút ống thông nếu không còn dịch thì cho ăn nhẹ qua đường tự nhiên. Dùng sữa Ensure pha theo tỷ lệ 3 muỗng/100ml nước. Bơm sữa qua thông mỗi giờ 100ml, theo dõi chặt nhu động ruột sau mỗi lần bơm thức ăn.

9. Chăm sóc và nuôi dưỡng kéo dài

- Thay băng, kiểm tra tình trạng vết mổ, cắt chỉ thừa sớm nếu có tình trạng nhiễm khuẩn vết mổ. Nêu vết mổ tốt cắt chỉ sau 10 ngày.
- Ngừng máy thở, catheter động mạch theo tình trạng toàn thân, thường sau ngày thứ 3.
- Chuyển tư thế nằm sấp sau 48 giờ, duy trì đường truyền tĩnh mạch trong 7 ngày. Thả trong chuồng có cáng đỡ sau ngày thứ 4.
- Cho ăn theo chế độ thông thường (qua đường tự nhiên) sau 7 ngày. Lượng protein cung cấp 1,2 - 1,5 g/kg thể trọng/ngày.

Phụ lục 2

CÁC QUY TRÌNH KỸ THUẬT GHÉP TIM NGƯỜI

14. NGHIÊN CỨU CHỈ ĐỊNH, CHỐNG CHỈ ĐỊNH GHÉP TIM. CÁC XÉT NGHIỆM CẦN LÀM; PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ VỚI BỆNH NHÂN CHỜ GHÉP TIM

1. Chỉ định và chống chỉ định ghép tim :

1.1. Các chỉ định ghép tim:

Bệnh nhân có chỉ định ghép tim phải hội đủ các tiêu chuẩn sau:

- Bệnh nhân tình nguyện xin được ghép tim
- Bị bệnh tim ở một trong các tình trạng sau:
 - + Suy tim nặng cần dùng thuốc tăng cường co bóp cơ tim liên tục
 - + Suy tim nặng (NYHA độ III hoặc IV) với tiên lượng trước mắt xấu mặc dù được điều trị nội khoa tối đa (khả năng sống tối đa chỉ còn trong 6 – 12 tháng)
 - + Bệnh cơ tim hạn chế hoặc phì đại với NYHA độ III hoặc IV
 - + Đau thắt ngực dai dẳng có nhồi máu cơ tim mặc dù được điều trị nội khoa tối đa, không đáp ứng với điều trị tái tạo mạch, tiên lượng trước mắt xấu.
 - + Loạn nhịp thất dai dẳng hoặc tái diễn mặc dù đã được điều trị nội khoa tối đa
 - + Bệnh tim bẩm sinh phức tạp có suy tim tiến triển và không đáp ứng các biện pháp điều trị phẫu thuật hoặc can thiệp qua da.
 - + Hội chứng tim trái giảm sản
 - + Các u ác tính mức độ thấp chỉ cư trú ở cơ tim, không thể cắt bỏ và không có di căn.

1.2. Các chống chỉ định ghép tim:

Không chỉ định ghép tim khi bệnh nhân có một trong các tình trạng sau:

- Bệnh nhân không có nguyện vọng được ghép tim
- Tuổi cao (trên 60)
- Trở kháng mạch máu phổi cố định > 4 đơn vị Wood
- Có bệnh loét dạ dày hoặc nhồi máu phổi trong vòng 3 tháng gần đây.
- Bệnh tiểu đường nặng hoặc tiểu đường có tổn thương cơ quan đích.
- Bệnh động mạch cảnh hay mạch máu ngoại vi nặng
- Tăng huyết áp đã và đang điều trị bằng nhiều loại thuốc khác nhau
- Nhiễm khuẩn đang tiến triển
- Suy thận (creatinin $> 2,5$ mg/dl hoặc độ thanh thải creatinin < 50 ml/phút)
- Rối loạn chức năng gan nặng (bilirubin $> 2,5$ mg/dl hoặc transaminase > 2 lần bình thường).
- Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (FEV1 < 1 L/phút)
- Rối loạn đông máu nội sinh nặng
- Bị bệnh ác tính trong vòng 2 năm gần đây
- Béo phì (chỉ số khối cơ thể > 35)
- Nghiện thuốc lá, nghiện rượu, nghiện thuốc phiện nặng
- Tiền sử có bệnh tâm thần hoặc rối loạn tâm lý nặng.

2. Quy trình làm các xét nghiệm kiểm tra để đánh giá, theo dõi, điều trị và chuẩn bị cho bệnh nhân trong thời gian chờ ghép tim:

Tiến hành làm các thăm khám, xét nghiệm và kiểm tra định kỳ cho tất cả các bệnh nhân trong danh sách chờ ghép tim theo quy trình sau:

2.1. Thăm khám và kiểm tra lâm sàng:

- Thăm khám đánh giá tình trạng lâm sàng của bệnh nhân: 3 tháng/ 1 lần đối với các bệnh nhân nằm ngoại trú và hàng ngày đối với các bệnh nhân nằm nội trú tại Bệnh viện.

- Đo thể trọng/Chỉ số khối cơ thể (BMI): 3 tháng/ 1 lần

2.2. Đánh giá tương thích miễn dịch:

- Định nhóm máu ABO 2 lần
- Xét nghiệm HLA tổ chức: chỉ làm khi bệnh nhân có tim của người cho phù hợp và chuẩn bị mổ ghép tim thực sự
- Xét nghiệm tìm kháng thể kháng HLA lưu hành trong tuần hoàn (PRA: panel-reactive antibody) và xác định KN bề mặt tế bào (flow cytometry):
 - + Nếu >10%: 1 – 2 tháng/ 1 lần
 - + Nếu có truyền máu: làm 2 tuần sau truyền rồi mỗi tháng 1 lần trong 6 tháng

2.3. Đánh giá mức độ nặng của suy tim:

- Test tim phổi gắng sức bằng đo tỉ lệ trao đổi hô hấp (respiratory exchange ratio: RER)
- Siêu âm tim
- Thông tim phải: 6 tháng/ 1 lần
- Ghi điện tim 12 đạo trình.

2.4. Đánh giá chức năng đa cơ quan:

- Xét nghiệm BMP (bone morphogenetic protein), công thức máu thường quy, chức năng gan: 3 tháng/1 lần
- Xét nghiệm Thromboplastin huyết tương (Thời gian thrombin hoặc chỉ số bình thường hoá quốc tế: INR): 3 tháng/1 lần. Nếu dùng thiết bị trợ lực tâm thất hoặc dùng thuốc chống đông thì làm xét nghiệm thường xuyên hơn theo bệnh trình
- Xét nghiệm sinh hoá nước tiểu: 3 tháng/ 1 lần
- Đo tốc độ lọc cầu thận (glomerular filtration rate: GFR): 3 tháng/1 lần
- Xét nghiệm protein nước tiểu: 3 tháng/ 1 lần
- Test chức năng phổi (pulmonary function test:PFT) cùng với khí máu động mạch
- Chụp X quang lồng ngực (thẳng và nghiêng)
- Siêu âm ổ bụng

- Siêu âm Doppler mạch cảnh: nếu có chỉ định hoặc bệnh nhân trên 50 tuổi
- Đo chỉ số ankle/brachial index (ABI): nếu có chỉ định hoặc bệnh nhân trên 50 tuổi
- Scan đo độ hấp thụ tia X quang năng lượng kép (dual-energy x-ray absorption metry: DEXA scan): nếu có chỉ định hoặc bệnh nhân trên 50 tuổi
- Kiểm tra răng miệng
- Kiểm tra mắt: nếu có tiểu đường

2.5. Xét nghiệm huyết thanh về nhiễm trùng và tiêm chủng:

- KT bề mặt viêm gan B (Hep B surface Ag)
- KN bề mặt viêm gan B (Hep B surface Ab)
- Xét nghiệm KN lõi viêm gan B (Hep B core Ab)
- KT viêm gan C (Hep C Ab)
- Xét nghiệm HIV
- Test reagin huyết thanh nhanh (rapid plasmin reagin: RPR)
- Globulin miễn dịch kháng virus herpes (herpes simplex virus: HSV)
- Globulin miễn dịch kháng cytomegalovirus (cytomegalovirus: CMV)
- Globulin miễn dịch kháng Toxoplasmosis
- Globulin miễn dịch kháng Epstein-Barr virus
- Globulin miễn dịch kháng virus thủy đậu (Varicella)
- Xét nghiệm dẫn xuất protein tinh (purified protein derivative: PPD)
- Tiêm chống cúm (4 lần 1 năm)
- Tiêm vaksin Pneumovax (4 lần 5 năm)
- Tiêm gây miễn dịch viêm gan B: theo quy trình 3 lần
- Kháng nguyên bề mặt viêm gan B (tạo miễn dịch): 6 tuần sau mũi tiêm gây miễn dịch viêm gan B thứ ba

2.6. Khám xét phòng có các bệnh ác tính:

- Khám phụ khoa/test Papanicolaou: nếu bệnh nhân ≥ 18 tuổi có hoạt động tình dục

- Thăm trực tràng bằng ngón tay: nếu là nam giới trên 50
- Xét nghiệm phân tìm máu vi thể: làm 3 lần liên tiếp
- Soi đại tràng: nếu có nghi ngờ u đại tràng hoặc bệnh nhân trên 50 tuổi
- Chụp vú: nếu có nghi ngờ bệnh lý u vú hoặc tuổi trên 40

2.7. Hội chẩn tham khảo ý kiến các chuyên gia của các ngành khác:

- Các chuyên gia về công tác xã hội
- Các chuyên gia về tâm lý
- Các chuyên gia về tài chính
- Các chuyên gia về TK/tâm thần (nếu có thể được)

3. Quy trình điều trị và chăm sóc cho các bệnh nhân chờ ghép tim:

3.1. Phân nhóm các bệnh nhân chờ ghép để quản lý và theo dõi:

Sơ bộ phân nhóm bệnh nhân theo các chỉ tiêu sau:

- Chiều cao, trọng lượng cơ thể.
- Nhóm máu ABO.
- Khoảng thời gian nằm chờ ghép.
- Tình trạng bệnh lý của bệnh nhân: đối với người lớn có thể chia làm hai loại dựa vào mức độ nặng và mức độ cần thiết phải ghép tim:

+ Loại 1: gồm các bệnh nhân đang phải nằm trong khoa điều trị tích cực (ICU) và dùng các thuốc trợ tim đường tiêm, trong nhóm này chia ra: loại 1A gồm các bệnh nhân rất nặng, phải dùng thuốc trợ co bóp cơ tim, các bệnh nhân này dự kiến không sống được quá một tháng nếu không được ghép tim. Loại 1B gồm các bệnh nhân còn ổn định nhưng phải dùng thường xuyên các thuốc trợ co bóp cơ tim, các bệnh nhân này dự kiến có thể sống được hơn một tháng nếu chưa được ghép.

+ Loại 2: gồm tất cả các bệnh nhân còn lại.

3.2. Điều trị hỗ trợ trong thời gian chờ ghép tim:

Tùy theo bệnh lý cụ thể của bệnh nhân mà nội dung điều trị có sự điều chỉnh cho phù hợp. Nguyên tắc chung như sau:

- Quan trọng nhất là điều trị tích cực suy tim ứ trệ giai đoạn cuối.
- + Các thuốc trợ tim nhóm digitalis đường uống
- + Các thuốc dopamine hoặc dobutamine liều thấp đường TM.
- Định kỳ đánh giá tình trạng huyết động để điều chỉnh liều lượng các thuốc giãn mạch, lợi tiểu và trợ tim đường TM để cải thiện tình trạng bệnh trong vài tuần hoặc thậm chí được vài tháng trong khi chờ đợi.

3.3. Đánh giá theo dõi và chăm sóc bệnh nhân:

Các bệnh nhân sẽ được đưa khỏi danh sách chờ ghép khi:

- Tình trạng bệnh được cải thiện.
- Bị các biến chứng (ví dụ bị tắc mạch não hoặc mạch phổi, làm tăng nguy cơ tai biến phẫu thuật hoặc thuốc ức chế miễn dịch hoặc ảnh hưởng bất lợi đến hồi sức hoặc khả năng sống thêm).

15. NGHIÊN CỨU XÂY DỰNG TIÊU CHUẨN NGƯỜI CHO TIM VÀ CÁC XÉT NGHIỆM CẦN THIẾT

1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân:

- Tuổi từ 15 đến 50 tuổi, không phân biệt giới tính
- Được chẩn đoán xác định chết não: theo tiêu chuẩn chẩn đoán chết não về lâm sàng, cận lâm sàng và thời gian (điều 28, 29 của Luật hiến, lấy, ghép mô, bộ phận cơ thể người và hiến, lấy xác nước Cộng hoà xã hội chủ nghĩa Việt nam). Thông báo chết não theo đúng luật (điều 27).
- Gia đình và/hoặc bệnh nhân tình nguyện hiến tạng.

2. Các tiêu chuẩn loại trừ:

Không đưa vào nghiên cứu khi bệnh nhân có một trong các tình trạng sau:

- HIV huyết thanh dương tính.
- Tiền sử bị viêm gan B và C (huyết thanh dương tính).
- Nhiễm khuẩn toàn thân không kiểm soát được, lao tiến triển, giang mai...
- Bị bệnh ung thư (trừ các u não nguyên phát).
- Các chống chỉ định về tim :
 - + Loạn nhịp thất không điều trị triệt để được.
 - + Loạn nhịp trên thất tái diễn.
 - + Có tiền sử chết não do ngừng tim.
 - + Phải dùng các thuốc trợ co bóp tim quá nhiều (Dopamine >20 µg/kg/phút hoặc các thuốc adrenergic liều tương đương mặc dù đã tối ưu hoá được tiền gánh và hậu gánh).
 - + Đụng giập tim
 - + Vận động bất thường nặng của vách tim trên siêu âm và/hoặc giảm nặng và kéo dài phân số tổng máu thất trái (<0,40 mặc dù đã tối ưu hoá tiền gánh, hậu gánh và có trợ giúp của các thuốc trợ co bóp tim).
 - + Có bệnh tim nặng từ trước
 - + Phì đại thất trái nặng khi khám xét tim trực tiếp

- + Có các đợt hồi sinh tim phổi kéo dài và nhiều lần
- + Có các bất thường tim bẩm sinh nặng.
- Gia đình không đồng ý cho bệnh nhân tham gia nghiên cứu.

3. Các thông tin và xét nghiệm cần thiết:

1. Họ và tên
2. Tuổi
3. Giới
4. Nghề nghiệp
5. Chẩn đoán
6. Cân nặng
7. Chiều cao
8. Huyết áp động mạch
9. Nhịp tim
10. Nhóm máu: ABO ; Rh
11. Độ miễn cảm trước ghép (PRA)
12. Phản ứng độ chéo trước ghép (cross-matches)
13. Nhóm HLA (bằng kỹ thuật huyết thanh hoặc DNA typing)
 - HLA-A
 - HLA-B
 - HLA-C
 - HLA-DR
 - HLA-DQ
14. Công thức máu: hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, xét nghiệm ASLO
15. Electrolyte Panel (ELP)
16. Pre Albumin (PRAB)
17. Albumin (ALBM)
18. Bilirubin, Total (BILI)
19. Calcium (CA)
20. Creatinine (CREA)
21. Glucose (HGLU)

22. Alkaline Phosphatase (ALKP)
23. Total Protein (TP)
24. GOT (AST)
25. Blood Urea Nitrogen (BUN)
26. GPT (ALT)
27. Urates (uric acid) (URIC)
28. Lipid Panel (LIPP)
29. Prothrombin Time (PTS)
30. Thời gian thromboplastin bán phần hoạt hóa: Activated Partial Thromboplastin Time (APT)
31. Sensite TSH (TSHS)
32. T3 (T3)
33. T4 (T4)
34. PSA ở nam giới >40 tuổi (PSAS)
35. Magie :Magnesium (MGN)
36. HA1C: Hemoglobin A1C (GHB)
37. B-type Natriuretic Peptide (BỆNH NHÂNP)
38. Hepatitis B Surface Antibody (HBAB)
39. Hepatitis A IgG (HAV)
40. Hepatitis A IgM Ab (HEPA)
41. Hepatitis BsAg (HBAG)
42. Hepatitis Bc Ab, Ig (HBIM)
43. Hepatitis B Core Ab (HBC)
44. Hepatitis C Antibody (HCV)
45. Hepatitis C RNA by PCR (Qualitative) (HCVQU)
46. CMV Serology IgG, IgM, DNA (CMVAB)
47. CMV DNA PCR (QCMV)
48. Anti Nuclear Antibody and confirmatory testing if positive (ANA)
49. HTLV I/II (HT1AB)

50. Kháng thể kháng nhân virus EBV: Anti-Estein-Barr Nuclear Antigen (EPBR)

51. EBV DNA (QEBV)

52. Anti-HIV (HIVE)

53. Serology RPR (RPR)

54. Varicella Zoster (SVZA)

55. Rubeola IgG (RABS)

56. Xét nghiệm sàng lọc kháng thể sởi: Measles Antibody Screen (RBOA)

57. Toxoplasma IgG only (TOXOG)

58. Cocci IgG&IgM (quanlitative) (COCQ)

59. Coccidioides AB (quantitative) (RCOC)

60. Cysratin C (CSTC)

61. Urine Cuture & Sensitivity (UR)

62. Urine Collection - 24 hour (UC)

63. GFR (GFR)

64. Urine for nicotine and metabolites (COTU)

65. Độ thanh thải creatinin: Creatinine Clearance -24 hour (CRC)

66. Xét nghiệm dung nạp glucose: Glucose Tolerancen Test 2 hour (GTG2H) 3 hour (GTG3H)

67. Nấm Fungal (FUR)

68. CMV (VIRUS)

69. Mantoux

70. X quang lồng ngực, các xoang hàm mặt

71. Điện tim

72. Siêu âm tim: đánh giá tình trạng, cấu trúc trong tim, chức năng co bóp, vận động các thành tim,...

73. Điện não

74. Siêu âm ổ bụng

75. Khám dạ dày tá tràng

76. Khám tuyến giáp

77. Nước tiểu: số lượng/24h, chất lượng 10 chỉ tiêu (3 lần), khả năng cô đặc, cấy Addis, cấy khuẩn nước tiểu...

78. CT, MRI, đo lưu huyết não, khám phụ khoa, khám chuyên khoa...

79. Khí máu ĐM

80. Xét nghiệm đông máu toàn bộ

81. Đặt catheter ĐMP đo các thông số huyết động.

16. QUI TRÌNH XÉT NGHIỆM HUYẾT HỌC, SINH HÓA TRONG GHÉP TIM TRÊN NGƯỜI

1. Đối với người cho tim :

Sau khi có dự định cho tim, cần làm các xét nghiệm hóa sinh huyết học sau:

1.1. Huyết học:

- Công thức máu:
- + Bệnh phẩm: 2 ml máu chống đông EDTA
- + Thiết bị: máy đếm huyết học tự động.
- Nhóm máu ABO, Rh: 2 ml máu chống đông EDTA
- Sàng lọc nhiễm virus: HIV, viêm gan (HBsAg, HCV). Điều kiện chấp nhận: âm tính

1.2. Đông máu toàn bộ, D-dimer:

- Bệnh phẩm: 2 ml máu chống đông citrate
- Thiết bị: máy đông máu tự động.
- Xét nghiệm D-Dimer có thể làm trên máy hóa sinh miễn dịch.

1.3. Xét nghiệm sinh hóa:

- Bệnh phẩm: 3 ml máu lấy lúc đói, chống đông lithi heparin
- Thiết bị: máy hóa sinh tự động.
- Các chỉ số chủ yếu:
 - + Glucose
 - + Bilirubin, GOT, GPT, GGT
 - + Ure, Creatinin
 - + Lipid máu: Cholesterol, HDL-C, LDL-C, Triglycerid
 - + Enzym tim: CK, CK-MB, LDH
 - + Điện giải: Na⁺, K⁺, Cl⁻, Ca⁺⁺: máy điện cực chọn lọc ion (ISE)
 - + Các marker tim:

- * NT-proBNP hoặc BNP để kiểm tra tình trạng suy tim
- * Troponin I hoặc Troponin T để kiểm tra mức độ tổn thương quả tim ghép.

1.4. Các xét nghiệm tầm soát ung thư:

- CEA, AFP, CYFRA-21-1
- Bệnh phẩm: 2 ml máu chống đông bằng EDTA.
- Thiết bị: Máy Architect hoặc tương đương.

2. Đối với người nhận tim:

2.1. Trước phẫu thuật 1 – 2 tuần:

2.1.1. Xét nghiệm huyết học:

- Công thức máu:
 - + Bệnh phẩm: 2 ml máu chống đông EDTA
 - + Thiết bị: máy đếm huyết học tự động.
- Các chỉ số chủ yếu:
 - + Số lượng hồng cầu
 - + Hematocrit
 - + Số lượng tiểu cầu
 - + Số lượng bạch cầu
 - + Công thức bạch cầu
- Nhóm máu ABO, Rh: 2 ml máu chống đông EDTA
- Sàng lọc nhiễm virus: HIV, viêm gan (HBsAg, HCV).
- Đông máu toàn bộ:
 - + Bệnh phẩm: 2 ml máu chống đông citrate
 - + Thiết bị: máy đông máu tự động.
- Các chỉ số chủ yếu:
 - + Số lượng tiểu cầu
 - + Thời gian prothrombin (Prothrombin time - PT)
 - + Tỷ số bình thường hóa quốc tế INR

- + Thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa (APTT)
- + Định lượng Fibrinogen
- + Thời gian tiêu euglobulin
- + Nghiệm pháp rượu hoặc xét nghiệm fibrin D-dimer

2.1.2. Xét nghiệm sinh hóa thường qui:

- Bệnh phẩm: 3 ml máu lấy lúc đói, chống đông lithi heparin
- Thiết bị: máy hóa sinh tự động.
- Các chỉ số chủ yếu:
 - + Glucose
 - + Chức năng gan: Bilirubin, GOT, GPT, GGT
 - + Chức năng thận: Ure, Creatinin
 - + Lipid máu: Cholesterol, HDL-C, LDL-C, Triglycerid
 - + Protein, Albumin, Amylase.
 - + Enzym tim: CK, CK-MB, LDH
 - + Điện giải: Na⁺, K⁺, Cl⁻, Ca⁺⁺: máy điện cực chọn lọc ion (ISE)
 - + Nghiệm pháp dung nạp glucose:
 - * Lấy máu định lượng glucose máu lúc đói.
 - * Cho bệnh nhân uống 75 g glucose, pha trong 200 ml nước.
 - * Sau 2 giờ, lấy máu định lượng lại glucose.
- + Tính độ thanh lọc creatinin: từ kết quả creatinin huyết tương, nước tiểu và thể tích nước tiểu 24 giờ.

$$Cl_{cre} = \frac{U.v}{P}$$

Trong đó: U: nồng độ creatinin trong nước tiểu (μmol/l)
 P: nồng độ creatinin trong huyết tương (μmol/l)
 v: tốc độ thải nước tiểu (ml/phút) được tính từ thể tích nước tiểu trong 24 giờ.

2.1.3. Xét nghiệm sinh hóa miễn dịch:

- Sàng lọc ung thư: CEA, AFP, CYFRA-21-1
- + Bệnh phẩm: 2 ml máu chống đông bằng EDTA.
- + Thiết bị: Máy Architect hoặc tương đương.
- Các marker tim:
- + NT-proBNP hoặc BNP, Troponin I hoặc Troponin T
- + Bệnh phẩm: 2 ml máu chống đông bằng heparin.
- Chức năng tuyến giáp: TSH, FT3, FT4
- + Bệnh phẩm: 2 ml máu chống đông bằng heparin.
- + Thiết bị: Máy AxSYM / Architect hoặc tương đương.

2.1.4. xét nghiệm nước tiểu 10 thông số:

- Bệnh phẩm: 10 ml nước tiểu
- Thiết bị: máy phân tích nước tiểu 10 thông số

2.2. Trong phẫu thuật:

2.2.1. Xét nghiệm huyết học:

- ACT: Trước khi chạy THNCT.
- + Sau khi tiêm heparin 10 phút, thử ACT ở mức cho phép (450 – 600 giây).
- + Nếu chưa đạt yêu cầu, chỉnh lượng heparin rồi thử lại ACT cho tới khi đạt yêu cầu.

- Bệnh phẩm: 2 ml máu
- Thiết bị: máy đo ACT

2.2.2. Xét nghiệm sinh hóa:

- Khoảng 30 phút/lần.
- Điện giải:
- + Na⁺, K⁺, Cl⁻, Ca⁺⁺
- + Bệnh phẩm: 2 ml máu chống đông lithi heparin
- Khí máu và cân bằng acid-base

- + Bệnh phẩm: lấy máu động mạch bằng dụng cụ chuyên dụng
- + Tiến hành làm xét nghiệm ngay.

2.3. Sau phẫu thuật:

2.3.1. Giai đoạn hồi sức tích cực: 1 – 24 giờ đầu

- Điện giải:
 - + Na⁺, K⁺, Cl⁻, Ca⁺⁺
 - + Bệnh phẩm: 2 ml máu chống đông lithi heparin
- Khí máu và cân bằng acid-base
 - + Bệnh phẩm: Lấy máu động mạch bằng dụng cụ chuyên dụng, làm xét nghiệm ngay.
 - + Tần suất làm xét nghiệm: khoảng 2 – 6 giờ/lần, tùy theo tình trạng bệnh nhân.

- Đông máu:
 - + Bệnh phẩm: 2 ml máu chống đông citrate
 - + Thiết bị: máy đông máu tự động

2.3.2. Giai đoạn chăm sóc hậu phẫu: 1 – 7 ngày đầu

- Cách 12 – 24 giờ cho làm các xét nghiệm:
- Xét nghiệm huyết học
 - + Công thức máu:
 - * Bệnh phẩm: 2 ml máu chống đông EDTA
 - * Thiết bị: máy đếm huyết học tự động.
 - + Đếm TB CD4, CD8
 - * Bệnh phẩm: 2 ml máu chống đông EDTA
 - * Thiết bị: máy đếm CD4, CD8.
 - + Đông máu toàn bộ
 - * Bệnh phẩm: 2 ml máu chống đông citrate
 - * Thiết bị: máy đông máu tự động

- Xét nghiệm sinh hóa: lấy 3 ml máu chống đông lithi heparin để làm các xét nghiệm:

- + Điện giải
- + Chức năng gan: Bilirubin, GOT, GPT, GGT
- + Chức năng thận: Ure (BUN), creatinin, albumin
- + Tụy: amylase
- + Enzym tim: CK, CK-MB, LDH
- + Troponin I hoặc Troponin T
- + NT-proBNP hoặc BNP
- + Khí máu và cân bằng acid-base: 1 máu ĐM chống đông heparin
- Nước tiểu : 10 thông số nước tiểu

2.3.3. Chăm sóc trong bệnh viện: Khoảng 7 ngày – 30 ngày

Cách khoảng 3 – 7 ngày, làm các xét nghiệm:

- Huyết học:
 - + Công thức máu, đếm tế bào CD4, CD8 : 2 ml máu chống đông EDTA
 - + Đông máu : 2 ml máu chống đông citrate
 - + D-dimer phát hiện đông máu rải rác trong lòng mạch : 2 ml máu chống đông citrate

- Sinh hóa: 3 ml máu chống đông heparin
- + Chức năng gan: Bilirubin, GOT, GPT, GGT
- + Chức năng thận: Ure (BUN), creatinin, albumin
- + Tụy: amylase
- + Enzym tim: CK, CK-MB, LDH
- + Troponin I hoặc Troponin T
- + NT-proBNP hoặc BNP

2.3.4. Giai đoạn ra viện: hơn 1 tháng sau phẫu thuật

Cách khoảng 1-3 tháng, làm các xét nghiệm:

- Huyết học:

+ Công thức máu, đếm tế bào CD4, CD8 : 2 ml máu chống đông EDTA

+ D-dimer phát hiện đông máu rải rác trong lòng mạch : 2 ml máu chống đông citrate

- Sinh hóa: 3 ml máu chống đông heparin

+ Chức năng gan: Bilirubin, GOT, GPT, GGT

+ Chức năng thận: Ure (BUN), creatinin, albumin

+ Tụy: amylase

+ Enzym tim: CK, CK-MB, LDH

+ Troponin I hoặc Troponin T

+ NT-proBỆNH NHÂNP hoặc BỆNH NHÂNP

2.3.5. Xét nghiệm theo dõi thải ghép:

Nếu có điều kiện, 2 tháng sau phẫu thuật, làm xét nghiệm AlloMap để theo dõi thải ghép.

17. QUY TRÌNH XÉT NGHIỆM MIỄN DỊCH TRƯỚC VÀ SAU GHÉP TIM

1. Quy trình xét nghiệm, đánh giá hoà hợp miễn dịch cho bệnh nhân chờ ghép tim:

1.1. Xét nghiệm nhóm máu:

- Mục đích: đánh giá hòa hợp nhóm máu
- Chỉ định: cho mọi đối tượng cho và nhận tim.
- Phương pháp: phản ứng ngưng kết KN- KT dựa trên bộ kháng huyết thanh chuẩn như xét nghiệm nhóm máu thông thường.
- Đánh giá: hoà hợp nhóm máu ABO là chủ yếu. Người cho và người nhận phải giống nhau hoàn toàn về nhóm máu ABO. Tương hợp nhóm máu ABO là tiêu chuẩn cần thiết tuyệt đối ngoại trừ các BỆNH NHÂN là trẻ em dưới 12 tháng tuổi.

Bảng 1. Tiêu chuẩn lựa chọn hòa hợp nhóm máu trong ghép tim

Người nhận	Sự phù hợp
Nhóm máu A	Có thể nhận tim của người nhóm máu O hoặc A
Nhóm máu B	Có thể nhận tim của người nhóm máu O hoặc B
Nhóm máu O	Có thể nhận tim của người nhóm máu O
Nhóm máu AB	Có thể nhận tim của người nhóm máu A, B, O hoặc AB
Người cho	
Nhóm máu A	Có thể cho tim cho người nhóm máu A hoặc AB
Nhóm máu B	Có thể cho tim cho người nhóm máu B hoặc AB
Nhóm máu O	Có thể cho tim cho người nhóm máu O, A, B hoặc AB
Nhóm máu AB	Có thể cho tim cho người nhóm máu AB

1.2. Quy trình xét nghiệm hòa hợp miễn dịch:

1.2.1. Phản ứng độ chéo tế bào lympho (Cross-match):

- Mục đích: là test cuối cùng ngay trước ghép để đánh giá hòa hợp miễn dịch giữa người cho và người nhận, phòng thải ghép tối cấp xảy ra trong vòng 5-7 ngày ngay sau khi ghép.

- Chỉ định: áp dụng cho mọi đối tượng cho và nhận tim trước ghép.

- Phương pháp: phản ứng chéo giữa KT kháng HLA có trong huyết thanh người nhận với tế bào bạch cầu của người cho ngay trước khi ghép tim.

- Đánh giá:

- + Yêu cầu phản ứng chéo phải âm tính.

- + Cách phân tích kết quả phản ứng chéo gây độc lympho bào phụ thuộc bổ thể (CDC): Sau hiệu chỉnh:

- * 0-10% tế bào chết: âm tính

- * 11-20%: nghi ngờ âm tính

- * 21-50%: dương tính yếu

- * 51-80 %: dương tính

- * 81-100%: dương tính mạnh.

- Chú ý:

- + Đối với người nhận là trẻ em mà không có cách lựa chọn nào khác ngoài ghép tim có thể chấp nhận phản ứng chéo với tế bào lympho B và T dương tính, nhưng sau khi ghép tim thành công phải tăng điều trị ức chế miễn dịch.

- + Đối với người nhận tim là người lớn đây là tiêu chuẩn tuyệt đối cần thiết.

- + Trường hợp PRA làm gần nhất trước đó là 0% thì không cần thiết phải làm phản ứng chéo ngay trước ghép tim.

- + Nếu phản chứng chéo tế bào T gây độc và tế bào B phụ thuộc bổ thể dương tính: nguy cơ thải ghép tối cấp hoặc thải ghép nặng rất cao. Tuy nhiên, nếu phản ứng chéo âm tính, cũng không loại trừ hoàn toàn phản ứng thải ghép tối cấp hoặc thải ghép nặng.

1.2.2. Xét nghiệm HLA:

- Mục đích: xác định khả năng hòa hợp mô

- Chỉ định: cho mọi đối tượng cho và nhận tim ghép

- Phương pháp: tách ADN từ tế bào bạch cầu máu ngoại vi của người cho và người nhận tim, tiến hành phản ứng nhân gen (PCR) và điện di sản phẩm PCR để xác định mức độ hòa hợp theo đặc điểm đa hình di truyền gen HLA.

- Đánh giá:

Bảng 2: Tiêu chuẩn lựa chọn hòa hợp HLA

Mức ưu tiên	1 (tốt nhất)	2	3	4
Mức hòa hợp (HLA-A:-B:-DR)	0:0:0	1:0:0	0:1:0	1:1:0

2. Xét nghiệm miễn dịch cho bệnh nhân ngay trước khi ghép tim:

2.1. Phản ứng chéo:

Thực hiện lần cuối cùng ngay trước khi ghép tim (như phần trên).

2.2. Quy trình xét nghiệm phát hiện kháng thể kháng HLA:

- Mục đích: sàng lọc phát hiện kháng thể kháng HLA ở BỆNH NHÂN đăng ký ghép tim.

- Chỉ định: cho mọi đối tượng nhận tim ngay trước ghép.

- Quy trình tiến hành:

1. Bệnh nhân sẽ được sàng lọc để phát hiện KT kháng HLA trong quá trình thăm khám và theo dõi đối với các trường hợp nhạy cảm.
2. Trong khi đánh giá bệnh nhân sẽ tiến hành các test sau đây:
HLA-A/B/C/DR/DQ typing; Phản ứng chéo sàng lọc phát hiện KT tự thân bằng ELISA và tế bào dòng chảy-Flow bead.
3. Nếu sàng lọc KT dương tính (PRA >10), khi lập danh sách người nhận, số liệu PRA này sẽ được giữ lại cho đến khi ghép.
4. Nếu PRA > 20% thì bệnh nhân này không thể được xem xét hỗ trợ hai thất để làm bước trung gian để ghép.
5. Nếu PRA >15% và phát hiện thấy KT A2 khi sàng lọc kháng thể, bệnh nhân này không thể được xem xét để ghép hoặc hỗ trợ hai thất làm bước trung gian để ghép.

6. Bệnh nhân đã nằm trong danh sách ghép tim sẽ phải kiểm tra PRA như là một test sàng lọc để phát hiện KT lưu hành kháng HLA.
 - a. Khi bệnh nhân đang chờ ghép được truyền máu, cần phải làm lại PRA hai tuần sau khi truyền và sáu tháng sau đó, mỗi tháng phải làm lại một lần.
 - b. Bệnh nhân đang chờ ghép có đặt thiết bị hỗ trợ cơ học sẽ phải làm ELISA và PRA với tế bào lympho tách theo phương pháp dòng chảy (flow PRA) mỗi tháng 1 lần.
7. Tại thời điểm ngay trước khi ghép, do eo hẹp về thời gian sống của tim, phản ứng chéo (cross match) KT sẽ phải làm hồi cứu bằng bệnh phẩm của người nhận lấy từ trước khi sử dụng thuốc ức chế miễn dịch.
8. Nếu PRA của bệnh nhân dương tính (>10), các mẫu máu của người cho và của người nhận phải xử lý trước khi nhận tim ghép để sau đó làm phản ứng chéo hồi cứu trước khi nhận tim cho.
9. Tách huyết tương- huyết cầu có thể tiến hành tại thời điểm ghép đối với các bệnh nhân nhạy cảm.
10. Đối với các bệnh nhân có PRA tăng khá cao, cần phải làm phản ứng chéo hồi cứu hoặc bệnh nhân hiện đang mang thiết bị hỗ trợ có thể phải dùng Thymoglobulin hoặc Simulect tại thời điểm ghép.
11. Tất cả các bệnh nhân sau ghép phải làm lại PRA 1 lần vào tuần thứ 2, sau đó mỗi tháng 1 lần trong 3 tháng liên tiếp.
12. Những bệnh nhân sau ghép, những người có PRA tăng trước khi ghép được xử lý bước trung gian để ghép bằng việc dùng thiết bị hỗ trợ cơ học hoặc không có được kết quả phản ứng chéo hồi cứu cần được theo dõi hàng tháng trong vòng 6 tháng sau phẫu thuật.

- Chú ý:

+ Trước ghép tim phải tiến hành xét nghiệm tìm KT kháng HLA hình thành từ trước (panel reactive antibody test- PRA). Các KT này là nguyên nhân của thải ghép tối cấp, chủ yếu là các globulin miễn dịch IgG.

+ Nếu phản ứng chéo giữa huyết thanh người nhận với tế bào lympho của người cho (cross match) dương tính thì người cho được xem là không tương hợp với người nhận và tìm ghép cần chuyển cho bệnh nhân khác. Trong trường hợp này, bệnh nhân thường được điều trị miễn dịch trước ghép với mục đích loại bỏ các KT hình thành từ trước bằng cách tiêm các globulin miễn dịch đa dòng.

+ Điện di huyết thanh trong mô và tiêm globulin miễn dịch đa dòng cho phép tiến hành ghép tim ở bệnh nhân có phản ứng chéo (cross match) này dương tính.

+ Đối với các trường hợp bệnh nhân nhạy cảm: phụ nữ chưa đẻ nhiều lần, người truyền máu, người đã có ghép mô, tạng, việc xác định KT có trước trong huyết thanh là rất cần thiết để có phương pháp điều trị giải nhạy cảm trước khi ghép tim.

3. Quy trình xét nghiệm miễn dịch sau ghép tim:

Sau ghép tim cần tiến hành các xét nghiệm sau đây:

3.1. Xét nghiệm PRA (như các bước 7,8,9,10,11,12 trong mục 2.2 ở trên):

- Mục đích: phát hiện KT kháng HLA sau ghép

- Chỉ định:

+ Nếu PRA của bệnh nhân dương tính (>10), các mẫu máu của người cho và của người nhận phải xử lý trước khi nhận tim ghép để sau đó làm phản ứng chéo hồi cứu trước khi nhận tim cho.

+ Đối với các bệnh nhân có PRA tăng khá cao, cần phải làm phản ứng chéo hồi cứu hoặc bệnh nhân hiện đang mang thiết bị hỗ trợ tuần hoàn thì có thể phải dùng Thymoglobulin hoặc Simulect tại thời điểm ghép.

+ Tất cả các bệnh nhân sau ghép phải làm lại PRA 1 lần vào tuần thứ 2, sau đó mỗi tháng 1 lần trong 3 tháng liên tiếp.

- Đánh giá: như phần trên.

+ $PRA < 10$ không có nguy cơ thải ghép

+ $PRA > 10$: có nguy cơ thải ghép.

3.2. Các xét nghiệm theo dõi sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch:

- Một số xét nghiệm dưới đây cần thực hiện để làm cơ sở cho việc điều chỉnh các thuốc ức chế miễn dịch sử dụng trong giai đoạn sau mổ ghép tim

+ Các xét nghiệm định lượng nồng độ thuốc miễn dịch trong huyết thanh.

+ Xét nghiệm theo dõi số lượng bạch cầu máu, công thức máu thường quy

+ Xét nghiệm đánh giá chức năng thận.

+ Xét nghiệm đánh giá chức năng gan.

- Tùy từng loại thuốc ức chế miễn dịch đang được sử dụng mà phải phải làm các xét nghiệm cần thiết như:

+ Đang dùng các thuốc Sandimmune và Tacrolimus thì cần phải xét nghiệm xác định nồng độ thuốc thấp nhất trong máu

+ Đang dùng Azathioprine, MMF, Rapamycin, AGRAM thì cần phải xét nghiệm theo dõi công thức máu, số lượng bạch cầu máu ...

+ Đang dùng các thuốc Azathioprine, Cyclosporine, Tacrolimus ... thì phải xét nghiệm đánh giá chức năng gan, thận ...

18. QUY TRÌNH CHĂM SÓC VÀ HỒI SỨC NGƯỜI CHO TIM

1. Chuẩn bị đón bệnh nhân vào phòng hồi sức:

1.1. Nhân lực:

- 01 bác sỹ
- 02 y tá
- 01 công vụ

1.2. Trang thiết bị:

- 01 giường hồi sức trong phòng đơn
- 01 máy thở Newport E 500 hoặc máy thở Drager thể hệ mới Evita dura 4 (có hai hệ thống dây máy thở dùng cho cả người lớn, trẻ em).
- 01 máy theo dõi đa thông số Phillip
- 02 máy truyền dịch
- 04 Bơm tiêm điện

1.3. Thuốc và dụng cụ:

Theo cơ sở chung của hồi sức mổ tim mở

2. Thiết lập hệ thống và chế độ theo dõi:

2.1. Bước 1: hoàn thành các thủ tục tuyên bố chết não.

Lập một bệnh án mới để bắt đầu giai đoạn chăm sóc và hồi sức người cho tim chết não.

2.2. Bước 2: thiết lập hệ thống theo dõi bệnh nhân liên tục (monitoring).

- Đặt catheter TM trung tâm 3 đường, 2 đường (TM dưới đòn, TM cảnh trong...)
- Đặt thông tiểu, ống thông dạ dày, xông theo dõi nhiệt độ trung tâm, ngoại vi ..
- Lập bảng theo dõi các dấu hiệu sinh tồn; SpO₂ và điện tim 3 đạo trình; ALTMTT; HA ĐM xâm nhập.
- Đặt catheter ĐMP..

2.3. Bước 3: làm các xét nghiệm tổng thể và định kỳ theo dõi.

- Khí máu ĐM , điện giải, đường máu: 6 giờ / 1 lần và khi cần.

- Công thức máu toàn bộ: 6 giờ/ 1 lần.
- Urê, creatinin máu: 6 giờ/ 1 lần.
- Xét nghiệm nước tiểu hàng ngày 10 chỉ tiêu.
- AST, ALT, bilirubin (trực tiếp và gián tiếp): 6 giờ/ 1 lần.
- Chỉ số bình thường hoá quốc tế (INR), PT và aPTT : 6 giờ/ 1 lần.
- Đo lactate máu: 6 giờ/ 1 lần.
- Monitoring SvO₂ (hoặc ScvO₂) hoặc đo 6 giờ/ 1 lần để duy trì SvO₂ ≥ 60% (hoặc ScvO₂ ≥ 65%).
- Làm các xét nghiệm vi sinh vật: cấy khuẩn máu, nước tiểu, ống nội khí quản... hàng ngày.
- Riêng đối với tim:
 - + Điện tim 12 đạo trình.
 - + Xét nghiệm xác định troponin I hoặc C: 12 giờ/ 1 lần.
 - + Siêu âm tim 2D: thực hiện sau khi đã hồi sức huyết động có kết quả. Nếu EF < 40% thì cần đặt catheter ĐMP, các thông số từ catheter ĐMP sẽ giúp việc điều chỉnh huyết động và đánh giá chức năng tim có đủ tốt để lấy ghép hay không. Nên siêu âm 6 – 12 giờ/ 1 lần.
- Riêng đối với phổi:
 - + Chụp X quang lồng ngực: 24 giờ/ 1 lần.
 - + Khi cần có thể soi phế quản, lấy dịch rửa phế quản để soi hoặc nuôi cấy tìm vi khuẩn.

2.4. Bước 4:

Đánh giá, so sánh các chỉ số thu được giữa các lần xét nghiệm và thăm dò, từ đó phân tích để điều chỉnh phương pháp hồi sức.

2.5. Bước 5:

Điều chỉnh hồi sức toàn diện và nuôi dưỡng để đạt thông số theo yêu cầu lấy tim.

3. Các y lệnh cụ thể trên người cho tim:

3.1. Y lệnh ngay khi nhận bệnh nhân:

3.1.1. Theo dõi các dấu hiệu sinh tồn:

Hô hấp, tuần hoàn, thần kinh, tiết niệu, nhiệt độ trung tâm, ngoại vi...30 phút/ lần.

3.1.2. Theo dõi liên tục:

- ECG
- HA ĐM tâm thu, tâm trương, trung bình và điều chỉnh mức báo động cao và thấp, có thể theo dõi bằng mắt hoặc âm thanh.
- Áp lực ĐMP thời kỳ tâm thu, thời kỳ tâm trương và áp lực trung bình.
- ALMTT, áp lực nhĩ trái.
- Lưu lượng tim.
- SvO₂ (độ bão hòa oxy của máu tĩnh mạch trộn).
- Sự thông khí.

3.1.3. Theo dõi hằng giờ hoặc mỗi 20 đến 30 phút:

- Lưu lượng của hệ thống dẫn lưu (nếu có)
- Lưu lượng tim.
- Nước tiểu.
- Mức độ an thần.

3.1.4. Theo dõi theo định kỳ:

- Kiểm tra lâm sàng: màu sắc của mặt, đầu chi, nhiệt độ da, tím tái, có ra mồ hôi không, trạng thái tinh thần, gan to...
- Siêu âm tim: siêu âm tim qua thực quản, hoặc qua thành ngực. (ETO hoặc ETT) 24h/ lần và khi cần thiết.
- Chụp Xquang tim phổi nhắc lại hằng ngày, nhất là trường hợp nghi ngờ di lệch của ống NKQ, các biến chứng hô hấp (tràn máu màng phổi, tràn khí màng phổi, xẹp phổi), biến chứng tim mạch và tai biến, biến chứng khác.
- Trạng thái da ở các điểm tì (gót chân, xương cụt, đầu chi),

- Các thông số sinh học

3.1.5. Thở máy chế độ A/C:

- Đặt các chỉ số: $FiO_2 \cong 40\%$, Vt 6-10 ml/kg, $f=14-16$ lần/phút; I/E 1/2, PEEP 4-7 cmH₂O, áp lực cao nguyên < 30 cmH₂O, PetCO₂ luôn có để đánh giá gián tiếp PaCO₂.

- Mục tiêu : đạt và duy trì PaCO₂ 35 mmHg, PaO₂ 80 -100 mmHg, PEEP tối thiểu < 5cm H₂O, áp lực đường thở vào 20-25 cm H₂O.

3.1.6. Bù dịch, điện giải:

- Bù thiếu thể tích tuần hoàn: bù dịch vừa phải bằng dịch tinh thể (natriclorua 0,9 %, ringerlactat, glucose 5%) hoặc dịch keo (heasteril 6% hoặc heasteril 10%, gelafundine).

- Cần làm ấm dịch truyền trước khi truyền vào.

- Nếu phải bù trên 3 lít/ 24h thì nên dùng dịch keo và bổ xung thuốc vận mạch.

3.1.7. Thuốc cường tim, vận mạch:

- Sử dụng dobutamin, dopamin, noradrenalin hoặc kết hợp với adrenalin: các catecholamine được chỉ định sau khi đã điều chỉnh khối lượng tuần hoàn.

- Thuốc co mạch được ưu tiên: noradrenaline: 0,1 đến 0,5µg/kg/phút hơn là dopamine: 2 đến 8µg/kg/phút. Adrenaline là catecholamine được lựa chọn thứ hai cho phép duy trì huyết áp động mạch dựa trên hiệu quả lưu lượng tim.

- Cách pha thuốc vận mạch:

- + Noradrenalin ống 1mg/1ml pha 2 ống +18ml natriclorua 0,9 % thành 2mg noradrenalin/20ml (tương đương 0,1mg/ml)

- + Adrenalin ống 1mg/1ml pha 2 ống+18ml natriclorua 0,9 % thành 2mg adrenalin/20ml (tương đương 0,1mg/ml)

- + Dopamine ống 200mg/4ml pha thêm 16ml natriclorua 0,9 % thành 200mg/20ml (tương đương 10mg/ml)

- + Dobutamine ống 250mg/20ml pha thêm 5ml natriclorua 0,9 % thành 250mg/25ml (tương đương 10mg/ml)

- Mục tiêu: đạt và duy trì được: tần số tim nhịp xoang 60 – 100 lần/ phút; lưu lượng tim > 2,1 L/phút/m²; HA tâm thu > 100 mmHg; HA trung bình > 65 mmHg, ALTMTT khoảng 4-10 mmHg, áp lực ĐM phổi hít khoảng 10-15 mmHg, nước tiểu 1-1,5 ml/kg/giờ, nhiệt độ ngoại vi > 35°C, Lactate máu ĐM bình thường.

3.1.8. Một số chăm sóc, theo dõi đặc biệt khác:

- Đo áp lực phổi hít (PAPO) qua cathete ĐMP và/hoặc áp lực đồ đầy trung tâm của nhĩ trái (OG) qua siêu âm tim đường thực quản 1h/lần

- Đo CVP 1h/lần nếu CVP<4, hoặc CVP>10cmH₂O thì báo bác sỹ

- Giữ đường HAĐM xâm nhập và theo dõi liên tục

- Thông các đường ĐMXN, catheter chống tắc 1h/lần bằng HTM 0,9% pha Heparin 25mg/500mL.

- Chăm sóc thở máy: vỗ rung, hút đờm rãi, bơm rửa khí phế quản 1h/lần

- Nhịn ăn

- Hút sonde dạ dày 4h/lần

- Giữ sonde Foley vào hộp dẫn lưu kín

- Lập bilan dịch vào/ra 4h/lần; đo nước tiểu nếu < 1mL/kg/h hoặc >4mL/kg/h thì báo bác sỹ.

- Truyền dịch HTM0,9% qua bơm tiêm điện: 60mL/h

- Nâng CVP bằng truyền dịch cao phân tử: heasteril 6% hoặc dịch Albumin 5%, 20% đến khi CVP > 8cmH₂O thì dừng.

- Thay băng, thay đổi tư thế 4h/lần

- Claforan 500mg x 3 lần/24h (mỗi 8h/lần)

- Amikacin 500mg x 300mg mỗi 8h

- Cerebrollysil 10mL x 1 ống mỗi 12h

- Losec 40mg x 1 lọ /24h

- Thiopental 1g/24h truyền bơm tiêm điện 1-5mg/kg/h

- Morphin 0,02mg/kg/24h truyền TM (nếu cần) hoặc TM 1,5mg/ 4h

- Midazolam 1mg TM nếu cần
- Piracetam 1g x 1 ống TM mỗi 12h,
- Mannitol 20% 0,25- 0,5g/kg/24h (2mL/kg) chia 4 lần, truyền nhanh, Áp lực thẩm thấu máu < 330mOsmol.
- Levothyroxine 20µg tiêm TM rồi duy trì bằng cách truyền liên tục 10µg/giờ cho đến khi ổn định huyết động, giảm liều thuốc co mạch.
- Sử dụng methylprednisolone 15mg/kg có thể làm giảm phản ứng viêm (cân nhắc)
- Theo dõi số lượng nước tiểu, đo tỷ trọng nước tiểu. Nếu nước tiểu 100-200ml/h và/hoặc tỷ trọng < 1,005 thì điều trị : glucose 2,5% .
- Điều chỉnh điện giải theo kết quả điện giải đồ, đặc biệt là tình trạng giảm kali và calci máu.
- Điều chỉnh tăng glucose máu bằng truyền insulin 1-5UI/h (duy trì glucose máu từ 4-9mmol/L).
- Điều trị thiếu máu bằng truyền hồng cầu khô khi Hb < 9g/L
- Điều chỉnh rối loạn đông máu để duy trì tiểu cầu > 50 giga/l, fibrinogen > 1 g/l, PT > 40% và aPTT < 1,5 lần chứng bằng truyền huyết tương tươi đông lạnh và khối tiểu cầu..
- Tránh sử dụng các thuốc chống tiêu sợi huyết.
- Điều chỉnh thân nhiệt 38,0 > T > 36,0

3.1.9. Các xét nghiệm ngay khi đưa vào theo dõi hồi sức:

- CTM, TC
- Điện giải đồ của máu (K⁺, Hct) tùy theo chỉ định.
- Protein, Albumin, SGOT, SGPT, Bilirubin TP (TT, GT), gamma GT, LDH, NH₃,
- Men tim: CK, CKMB, Troponin T
- Ure, creatinine máu hoặc độ thanh thải của creatinine khi thiếu, vô niệu.
- Tùy theo tình hình có thể làm ure và creatinine nước tiểu.

- Khí máu động mạch ngay sau khi đến phòng hồi sức và cứ mỗi 6 đến 8 giờ/lần trong 24 giờ đầu, tùy theo chỉ định

- Kiểm tra test đông, cầm máu: PT/APTT/fibrinogen, Anti thrombin III, FDP

- Amilase, Lipase

- Độ thẩm thấu máu, niệu

- Tổng phân tích nước tiểu, Điện giải đồ niệu

- Cây máu nếu sốt cao, và có dấu hiệu nhiễm trùng.

- Cây cathéter, dịch trong ống nội khí quản, ống dẫn lưu.

- Súc rửa khí phế quản và cấy vi khuẩn.

- Kiểm tra virus ở bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch.

- Những xét nghiệm kiểm tra bổ sung có thể làm: điện não đồ, chụp não hoặc ngực cắt lớp.

- Sau đó kiểm tra xét nghiệm mỗi 6h/ lần:

+ CTM, TC, Khí máu

+ Điện giải đồ, Calci, BUN/Cr, sinh hóa.

+ Đông máu toàn bộ.

- Các giá trị xét nghiệm sinh hoá cần xem xét và điều chỉnh ở phòng hồi sức:

+ Khí máu và lactate:

+ pH < 7,3 hoặc >7,55.

+ SaO₂ < 90%.

+ Lactate máu > 5mmol/l.

+ Điện giải đồ máu:

+ Natri máu <130 hoặ > 150 mmol/l.

+ Kali máu <3,0 hoặc > 5,5mmol/l.

+ Calci máu toàn phần: giá trị này diễn giải tùy theo chức năng của proteine máu.

+ Calci ion hoá < 1,00 hoặc > 1,40 mmol/l.

- + Bicarbonate <15 hoặc > 35mmol/l.
- + Hématocrite < 25% hoặc hémoglobine máu < 80g/l.
- + Bilan đông chảy máu.

3.1.10. Y lệnh ngày thứ nhất N1:

- Theo dõi chức năng sống 1h/lần
- Thở máy và chăm sóc thở máy theo quy trình
- Bilan vào/ra 8h/lần, kiểm tra nước tiểu/h, 24h
- Đo PAPO, CVP, HA TĐ, HATB, HATT
- SpO₂
- Điều chỉnh HA
- An thần
- Chăm sóc sonde Foley, catheter, hút sonde dạ dày 4h/lần
- Hút khí phế quản, phổi, bơm rửa 4h/lần
- Thay băng (nếu có), thay ga, đệm chống loét, lau miệng họng
- Thay đổi tư thế
- Nuôi dưỡng bằng đường TM:
 - Aminoplasma 1000mL truyền BTĐ 30giọt/phút
 - Lipofundin 500mL truyền BTĐ 20 giọt/ phút
 - Đảm bảo 5000kcal/ 24h
 - Claforan 500mg x 3 lần/24h (mỗi 8h/lần)
 - Amikacin 500mg x 300mg mỗi 8h
 - Cerebrolysil 10mL x 1 ống mỗi 12h
 - Losec 40mg x 1 lọ /24h
 - Thiopental 1g/24h truyền bơm tiêm điện 1-5mg/kg/h
 - Morphin 0,02mg/kg/24h truyền TM (nếu cần) hoặc TM 1,5mg/ 4h
 - Midazolam 1mg TM nếu cần
 - Piracetam 1g x 1 ống TM mỗi 12h

- Mannitol 20% 0,25- 0,5g/kg/24h (2mL/kg) chia 4 lần, truyền nhanh, Áp lực thẩm thấu máu < 330mOsmol

- 6h sáng hàng ngày kiểm tra xét nghiệm sau:

+ CTM, điện giải đồ, cấy máu, cấy đờm

+ Sinh hóa máu: ure, creatinin, protein, albumin, bilirubin TP, TT, men gan, men tim (CK, CKMB, LDH), amilase.

+ Đông máu toàn bộ

+ X quang tim phổi

+ Điện tim tại giường

+ Siêu âm tim, ổ bụng

+ Điện não

3.1.11. Y lệnh ngày thứ hai N2, N3...

- Các bước như ngày N1

- Xem xét nuôi dưỡng đường tiêu hóa: súp dinh dưỡng cao 4h/ lần

- Chú ý các biến chứng có thể xảy ra.

19. QUY TRÌNH ĐIỀU TRỊ TRONG GIAI ĐOẠN CHỜ LẤY TẠNG

Những điểm chính cần lưu ý trong điều trị bệnh nhân chết não để lấy tạng ghép là:

- Khi có chẩn đoán chết não thì bắt đầu chuyển sang điều trị điều trị não và tạng ghép.
- Khi có chỉ định lấy tạng để ghép thì hướng trọng tâm vào điều trị bảo vệ tối đa chức năng các tạng ghép.

1. Phương tiện dùng trong chăm sóc điều trị bệnh nhân chờ lấy tạng:

- Monitoring có ECG
- Catheter TM trung tâm thường được đặt ở TM cảnh trong và thường bên phải hơn bên trái (dùng Catheter Swan-Ganz giúp chỉ dẫn điều trị huyết động)
- Đo HA ĐM xâm nhập (thường là ĐM quay bên trái)
- Máy thở với hệ thống làm ẩm
- Cáp đo CO₂ trong khí thở ra
- Cáp đo độ bão hòa oxy trong máu ngoại vi SpO₂
- Hệ thống sưởi ẩm, máy điều hòa thân nhiệt
- Xông theo dõi nhiệt độ trung tâm
- Xông tiêu, xông dạ dày
- Máy truyền dịch

2. Các xét nghiệm cần làm:

2.1.Đánh giá chức năng tim:

- Siêu âm tim để loại trừ các bất thường lớn về cấu trúc của tim, đo phân suất tống máu tâm thất trái. Siêu âm qua thực quản giúp khảo sát tốt hơn. Ở BỆNH NHÂN chết não thường có bất thường thoáng qua vận động thành tâm thất.

- Đo điện tâm đồ 12 chuyển đạo

- Định lượng men tim: CK, CK-MB; Troponine I, C

2.2. Đánh giá chức năng hô hấp:

- Đo khí máu động mạch ở nồng độ FiO_2 : 4 và FiO_2 :1 để có chỉ định thở máy với áp lực dương cuối thì thở ra (PEEP) thích hợp.
- Kiểm tra vi trùng học, phim phổi, nếu cần thiết phải soi phế quản

2.3. Đánh giá chức năng gan:

- Làm các xét nghiệm đánh giá chức năng gan, men gan SGOT, SGPT, chức năng đông máu toàn bộ. Kiểm tra huyết thanh học viêm gan.

2.4. Đánh giá chức năng thận:

- Theo dõi lượng nước tiểu hằng giờ, siêu âm, khung chậu để kiểm tra.
- Xét nghiệm urea, creatinine, protein, tế bào vi khuẩn, đường, hồng cầu của máu và nước tiểu.

2.5. Đánh giá chức năng tụy:

Định lượng amylase máu, đường máu, lipase máu

3. Điều trị tim mạch:

Mục đích chủ yếu của điều trị tim mạch là làm tối ưu hoá lưu lượng tim bằng cách duy trì mức bình thường của tiền gánh và hậu gánh. Có thể sử dụng “Luật 100” của Seigne.R và Gunning K.E để tóm tắt tiêu chuẩn các chỉ số cần đạt được trong điều trị tim mạch ở người cho chết não như sau: :

- HA tâm thu $> 100 \text{ mmHg}$
- Nước tiểu $> 100 \text{ ml/giờ}$
- $\text{PaO}_2 > 100 \text{ mmHg}$
- Hemoglobin $> 100 \text{ g/L}$.

Các chỉ số khác cần đạt được là: HA trung bình 60 – 80 mmHg, PVC = 4 – 10 mmHg, áp lực ĐMP bóp: 10 – 15 mmHg, tần số tim: nhịp xoang 60 -100 lần/phút, lưu lượng thở $> 2,1 \text{ lit/phút/1m}^2$ cơ thể.

2.4. Điều trị hô hấp:

Cho bệnh nhân thở máy, sử dụng chế độ thở với các chỉ số phù hợp để giảm thiểu các biến chứng (ngộ độc oxy, xẹp phế nang...): $FiO_2 < 0,4$; thở PEEP tối thiểu ($< 5 \text{ cm H}_2\text{O}$); duy trì áp lực đường thở vào là $20 - 25 \text{ cm H}_2\text{O}$; $PaCO_2$: $35 - 40 \text{ mmHg}$; PaO_2 : $80 - 100 \text{ mmHg}$...

Hết sức chú ý tuân thủ nghiêm ngặt các quy định vô trùng để tránh nhiễm trùng hô hấp.

2.5. Điều trị rối loạn chuyển hoá, nội tiết:

- Đái tháo nhạt: nước tiểu ra nhiều ($> 2\text{ml/kg/1 giờ}$). Chú ý điều chỉnh Natri máu ở mức $135 - 145 \text{ mmol/l}$, duy trì lượng nước tiểu khoảng $1 - 2 \text{ ml/kg/giờ}$ bằng tiêm vasopressin. Nếu vasopressin không hạn chế được lượng nước tiểu thì phải dùng desmopressin ngắt quãng.

- Tăng đường máu: phải truyền insulin để duy trì đường máu ở mức $4 - 9 \text{ mmol/l}$.

- Giảm cortisol huyết tương cần điều trị bằng corticoide.

- Nhược giáp: phải dùng triiodothyronin (T3) truyền TM.

2.6. Điều chỉnh các rối loạn đông máu:

- Duy trì các chỉ số đông máu, chảy máu chính như sau: số lượng tiểu cầu $> 50 \text{ giga/l}$; Fibrinogen $> 1 \text{ g/l}$; PT $> 40\%$ và APTT $< 1,5$.

- Điều trị rối loạn thân nhiệt (hạ thân nhiệt): phải ủ ấm, tăng nhiệt độ phòng, thở khí ấm)

20. QUY TRÌNH KỸ THUẬT NGOẠI KHOA LẤY ĐA TẠNG

1. Đường rạch và bộc lộ ban đầu:

Mở một đường dọc giữa suốt từ cán xương ức đến trên xương mu. Mở ngực bằng cách cưa dọc xương ức, mở bụng theo cách thông thường. Đặt các banh tự động.

Kíp lấy gan tiến hành mở bụng trước, kiểm tra ổ bụng xem có khối u hay khối nhiễm trùng không để loại trừ các trường hợp chống chỉ định lấy tạng. Nếu thấy người cho hoàn toàn bình thường thì kíp mổ lấy tim mới bắt đầu mở lồng ngực. Sau khi mở lồng ngực, mở màng ngoài tim, kíp mổ lấy tim tiến hành kiểm tra chất lượng tim, quyết định có lấy tim hay không. Nếu quyết định là tim có thể lấy được thì tiến hành bóc tách sơ bộ, đặt các dây thông lộng vào các mạch máu chính. Sau đó kíp lấy tim tạm thời ngừng công việc, che phủ kín khoang ngực và đợi kíp mổ lấy gan tiếp tục công việc phẫu tích các mạch máu của gan.

2. Kỹ thuật ngoại khoa lấy và bảo quản tim:

Mở ngực theo đường giữa xương ức, mở màng ngoài tim theo chiều dọc. Mở và khâu treo màng ngoài tim để bộc lộ tim rõ hơn.

Tiến hành khám xét kiểm tra tim. Trường hợp chết do chấn thương, chú ý kiểm tra tim xem có chỗ đụng giập nào không. Sờ dọc theo ĐMV để phát hiện xem có chỗ nào bị vôi hoá hay tắc nghẽn không. Kiểm tra xem tim phải có đập bình thường không. Xoay nhẹ tim sang phải để kiểm tra thành tự do của tâm thất trái có đập bình thường không.

Chú ý tránh co kéo tim và tránh phẫu tích quá nhiều để phòng tránh loạn nhịp hay hạ HA có thể làm ảnh hưởng đến việc lấy các tạng khác. Phẫu tích kỹ hơn sẽ được tiến hành ngay trước khi làm ngừng tim và cắt lấy tim.

Dùng dao điện để tách lớp màng dính giữa ĐMP và ĐMC

Giải phóng TMC trên lên tới mức của TM không tên. Đặt sẵn hai sợi chỉ chờ. Nếu sẽ ghép tim theo phương pháp nối hai TM (bicaval) thì không buộc mà bảo tồn toàn bộ TMC trên

Tiếp tục giải phóng TMC dưới và đặt chỉ chờ hoặc dây lưa.

Phẫu tích rãnh liên nhĩ để tách nhĩ phải và TMC trên khỏi nhĩ trái và các TMP.

Bóc tách ĐMC ra khỏi ĐMP, luồn dây lùa. Đặt kim truyền dịch vào ĐMC. Cố định kim truyền bằng một mối túi. Nếu bệnh nhân không ổn định, cần áp dụng phương pháp truyền rửa nhanh thì để đến lúc sắp truyền rửa mới cắm kim vào ĐMC.

Kết thúc thì mổ này, khi các mạch máu chính của tim đã được giải phóng sơ bộ, đã đặt và cố định kim truyền dịch hoặc đã khâu được mối túi trên ĐMC thì kíp mổ lấy tim tạm nghỉ. Tim được giữ ấm bằng cách đắp gạc đắp gạc thấm dung dịch nước muối sinh lý. Kíp mổ lấy tim phải chờ đến khi kíp mổ lấy gan làm xong việc phẫu tích các mạch máu chính của gan, đặt xong các đường truyền. Lúc này cả hai kíp mổ mới tiến hành truyền rửa đồng thời.

Các bước truyền rửa tim:

- Khi đã phẫu tích xong, cả hai kíp lấy tim và kíp lấy gan đều đã sẵn sàng, cho Heparin đường TM với liều 300 đơn vị/kg cân nặng, đợi vài phút cho thuốc có tác dụng.

- Thắt và cắt TMC trên tại vị trí cách tim ít nhất 1cm để tránh làm tổn thương nút xoang nhĩ (sinoatrial node). Không cắt và thắt TMC trên ở thì mổ này, đối với trường hợp dự định ghép tim bằng phương pháp bicaval - nối hai TMC. Nếu không thắt thì cũng phải kẹp tạm thời TMC. trên để máu TM. không về tim

- Cắt TMC ở ngay phía trên cơ hoành để thoát máu TM. Có thể mở màng phổi để cho máu chảy vào khoang ngực phải.

- Một điểm rất quan trọng trong thì này là phải để tim đập 4-5 nhịp cho đến khi tim rỗng không còn máu và xếp xuống thì mới được kẹp ĐMC và truyền dịch.

- Kẹp ĐMC ở ngang mức ĐM vô danh. Cắm kim cỡ 14G vào ĐMC, phía dưới kẹp, cũng có thể đặt và cố định kim truyền từ trước. Trong trường hợp không định lấy phổi để ghép thì rạch mở TMP phải trên để làm thoát dịch rửa và giảm áp nhĩ trái. Nếu định lấy cả phổi để ghép thì rạch tiểu nhĩ trái. Truyền

dịch rửa qua kim truyền đã cố định ở ĐMC với áp lực 150 mmHg bằng túi áp lực. Tuỳ trung tâm, có thể làm lạnh bên ngoài bằng cách đổ dung dịch lạnh 4°C vào bề mặt tim. Bắt đầu truyền 1.000 ml dung dịch liệt tim (cardioplegic solution) 4°C

- Làm lạnh trực tiếp bằng cách đổ nước muối sinh lý 4°C vào bề mặt tim.

Sau vài phút làm lạnh và ngừng tim, tiếp tục tiến hành phẫu thuật lấy tim. Nâng móm tim về phía đầu, cắt nốt những TMP còn lại.

Dùng tay trái, kéo nhẹ tim xuống dưới, cắt ĐMC ngang mức động mạch vô danh, cắt ĐMP ở bên ngoài chỗ chia đôi. Nên lấy các cuống mạch dài để có thể sửa chữa được khi cần thiết.

Lấy tim ra, đặt vào khay có nước muối sinh lý lạnh, tiến hành kiểm tra tim xem có bị dị tật gì không. Có thể tiến hành tạo hình các miệng nối ngay lúc này hoặc cũng có thể để kíp ghép tim tạo hình sau.

Bỏ tim vào 2 lần túi nylon có chứa dung dịch bảo quản lạnh, bỏ túi vào hộp giữ lạnh, vận chuyển đến chỗ ghép tim. Thời gian bảo quản có thể trong vòng 4-6 giờ.

3. Kỹ thuật ngoại khoa lấy và bảo quản phổi, tim-phổi:

3.1. Kỹ thuật ngoại khoa lấy phổi và tim riêng biệt:

Kỹ thuật này nhằm mục đích lấy phổi riêng để ghép cho bệnh nhân cần nhận phổi và lấy tim riêng để ghép cho bệnh nhân cần nhận tim.

Các bước chuẩn bị người cho cũng giống như các trường hợp lấy đa tạng khác. Người cho được nằm ngửa, trái sấp mở từ cổ đến đùi.

Mở ngực theo đường dọc giữa xương ức, mở vào khoang màng phổi. Mở và khâu treo màng ngoài tim để nhìn rõ các mạch máu lớn.

Bóc tách, cô lập TMC trên và đặt chỉ chờ. Bóc tách, cô lập TMC dưới và đặt dây kéo nếu điều kiện huyết động của người cho cho phép.

Phẫu tích ĐMP phải, bóc tách ra khỏi ĐMC và TMC trên.

Phẫu tích giải phóng động mạch chủ và chuẩn bị chỗ cho đặt clamp ĐMC.

Nhẹ nhàng kéo TMC trên và ĐMC sang hai bên, rạch màng ngoài tim thành sau ở chỗ bên trên ĐMP phải để vào khí quản. Dùng ngón tay để bóc

tách, cô lập khí quản, luồn dây quanh khí quản. Sau khi hoàn thành việc bóc tách, cô lập các thành phần chính trong lồng ngực, người cho được tiêm Heparin liều 250 – 300 đơn vị/kg cân nặng. ĐMC được đặt kim truyền dịch liệt tim theo cách thông thường. Tại chỗ chia đôi của ĐMP, đặt một cannula kim loại cong, đường kính 6,5 mm (cannul Sarns – Ann Arbor, MI) và cố định lại bằng một mối túi. Sau khi đặt xong cannula, cho một liều Prostaglandin E₁ (500g) trực tiếp vào ĐMP qua một kim cỡ 16G.

Ngay sau khi tiêm Prostaglandin E₁ (500g), tiến hành thắt tmc trên, cắt TMC dưới để thoát máu và làm xẹp tim phải. Kẹp ĐMC và bắt đầu truyền dịch liệt tim. Tiểu nhĩ trái được rạch mở rộng rãi để làm giảm áp tim trái. Truyền rửa phổi bằng vài lít dung dịch Perfadex 4°C. Đổ dung dịch nước muối sinh lý lạnh vào khoang lồng ngực để làm lạnh bề mặt.

Sau khi truyền xong dịch liệt tim và truyền rửa xuôi dòng phổi xong thì rút bỏ cannula. Tim được mổ lấy ra. TMC dưới được bóc tách ở mặt sau và bóc tách lên đến tận tâm nhĩ phải. Kíp mổ lấy tim và kíp mổ lấy phổi cùng phối hợp để chia tách tâm nhĩ trái. Kéo tim sang phải, dùng lưỡi dao số 11 để rạch một đường trên tâm nhĩ trái ở vị trí giữa xoang vành và các TMP trái. Sau đó cho kéo vào cắt mở lên trên xuống dưới sao cho trong lúc cắt vẫn nhìn được các lỗ TMP. Để lại một viền tâm nhĩ cho các TMP. Cắt phía bên phải, lấy rãnh liên nhĩ để định hướng.

Cắt TMC trên giữa hai mối chỉ buộc, tiếp theo cắt ĐMC ngay phía dưới kìm kẹp ĐMC và cắt ĐMP ở chỗ phân chia. Lúc này có thể nhắc quả tim ra. Quả tim hoàn toàn có thể đem ghép cho một bệnh nhân cần nhận tim.

Sau khi đã lấy được tim ra ngoài, dùng một thông Foley cho qua các lỗ TMP để truyền rửa ngược chiều, khoảng 300ml dung dịch Perfadex lạnh cho mỗi lỗ TMP. Trong lúc truyền rửa ngược chiều có thể sẽ thấy máu và các cục máu đông được đẩy ra khỏi ĐMP. Cũng có thể lấy phổi ra bàn rửa bảo quản rồi mới truyền rửa ngược chiều cũng được.

Tiến hành bóc tách lấy thành một khối gồm phổi và các tổ chức dính vào nó ra khỏi lồng ngực đem ra bàn rửa bảo quản, sau đó sẽ bóc tách các thành

phần tại bàn rửa - bảo quản sau. Kỹ thuật lấy cả khối bao gồm những bước chủ yếu sau đây: bóc tách khí quản lên phía trên của chỗ chia đôi khoảng 2-3 vòng sụn. Mở đầu ống NKQ ra ngoài không khí để cho phổi xẹp xuống ngang với lúc thở ra. Kéo lùi ống NKQ lên trên. Cắt đồng thời đóng kín luôn khí quản bằng dụng cụ chuyên biệt ở vị trí phía trên chỗ chia đôi ít nhất là 2 vòng sụn .

Ngay ở phía sau đó là thực quản cũng được bóc tách, cô lập và cắt đồng thời đóng kín luôn bằng dụng cụ chuyên biệt. Kéo cả khối ra, đồng thời dùng một cái kéo to để bóc tách ngay sát xương sống. Thực quản đầu dưới cũng được cắt và đóng kín. Nhấc cả khối gồm 2 lá phổi, thực quản và ĐMC ra bàn rửa. Phổi sau khi được bóc tách khỏi các thành phần khác, 2 lá phổi còn dính với nhau bởi tâm nhĩ trái và phần chưa chia nhánh của ĐMP.

Có thể để nguyên như vậy để ghép cả 2 phổi cho một người. Cũng có thể tách rời 2 lá phổi bằng cách cắt rời tâm nhĩ trái và phần chưa chia nhánh của ĐMP. Trường hợp này có thể ghép cho hai người, mỗi người một lá phổi.

Phổi sau khi xử lý xong cũng được bảo quản lạnh tương tự như tim. Bỏ phổi vào 2 lần túi nylon có chứa dung dịch bảo quản lạnh, bỏ túi vào hộp giữ lạnh, vận chuyển đến chỗ ghép. Thời gian bảo quản có thể trong vòng 4-6 giờ.

3.2. Kỹ thuật ngoại khoa lấy phổi và tim cùng nhau:

Kỹ thuật này nhằm mục đích lấy cả khối tim-phổi để ghép cho bệnh nhân cần nhận cả tim và phổi cùng một lúc.

Kỹ thuật về cơ bản cũng giống như kỹ thuật lấy tim và phổi riêng, từ lúc mở thành ngực cho đến lúc đặt ống truyền dịch vào ĐMC và ĐMP hoàn toàn không có gì khác biệt. Sau khi truyền rửa tại chỗ xong, thay vì lấy riêng tim ra trước thì trong kỹ thuật này người ta lấy cả khối tim-phổi và các tổ chức dính vào nó ra bàn rửa. Sau đó tiến hành bóc tách tại bàn rửa.

4. Kỹ thuật ngoại khoa lấy và bảo quản gan:

Trường hợp lấy cả tim, gan và thận thì kíp phẫu thuật lấy tim và gan làm việc đồng thời, sau khi mở đường vào thì kíp lấy tim sẽ hoàn thành công việc trước, sau đó là kíp lấy gan, cuối cùng là kíp lấy thận

Người cho được đặt nằm ngửa trên bàn mổ, rạch một đường từ hõm trên xương ức cho tới bờ trên xương mu. Mở lồng ngực, mở ổ bụng, đặt van tự đứng vào thành ngực và thành bụng.

Sau khi vào ổ bụng, phẫu thuật viên cần khám xét kỹ lưỡng gan và các tạng khác trong ổ bụng để loại trừ các trường hợp có ổ nhiễm trùng, có bệnh ác tính hay các bệnh lý khác. Gan được xem xét về màu sắc, mật độ, tổn thương...để quyết định có thể lấy cho ghép hay không. Bước tiếp theo là giải phóng gan, tiến hành cắt các dây chằng gan và bộc lộ cuống gan

Kỹ thuật chuẩn bị cho rửa-bảo quản gan:

- Kỹ thuật chuẩn:

+ Tiến hành phẫu tích cuống gan, bộc lộ các ĐM gan, thắt và cắt các nhánh ĐM không cần thiết.

+ Phẫu tích bộc lộ ống mật chủ, lưu ý thao tác phải nhẹ nhàng để tránh ảnh hưởng đến tuần hoàn nuôi dưỡng của nó. Mở đáy túi mật, hút bỏ mật, bơm rửa túi mật để tránh mật có thể làm tiêu hủy biểu mô đường mật trong giai đoạn bảo quản lạnh. Phẫu tích bộc lộ TM cửa, TM lách và TM mạc treo tràng trên.

+ Bộc lộ và thắt ĐM lách, ĐM mạc treo tràng dưới, bộc lộ và luồn dải lụa vào đoạn tận và đoạn trên ĐM mạc treo tràng trên của ĐMC dưới .

+ Đặt cannula vào TM lách, cho heparin toàn thân đường TM (3 ml/ kg cân nặng), sau đó tiến hành đặt cannula vào đoạn tận của ĐMC, lúc này gan đã được chuẩn bị sẵn sàng để truyền rửa và cắt lấy khỏi người cho.

- Kỹ thuật truyền dịch nhanh:

+ Đặc điểm của kỹ thuật truyền dịch nhanh là giai đoạn phẫu tích/ chuẩn bị chỉ làm tối thiểu. Sau khi đặt cannula vào ĐMC, nếu điều kiện cho phép thì đặt một cannula nữa vào TM cửa, tiến hành kẹp ĐMC ở trên ĐM thân tạng và bắt đầu truyền dung dịch lạnh ngay. Trong lúc truyền dịch lạnh thì tiếp tục phẫu tích các thành phần khác của gan.

+ Với kỹ thuật này, giai đoạn chuẩn bị chỉ mất khoảng 15 phút. Vì vậy, nó phù hợp với các trường hợp người cho tim mạch không ổn định hoặc mới bị ngừng tim ngay khi bắt đầu mổ, cần phải tiến hành lấy tạng thật nhanh.

Truyền rửa-bảo quản và cắt gan:

- Sau khi kẹp ĐMC ở trên ĐM thân tạng, bắt đầu truyền dung dịch UW (University of Wisconsin) qua cả hai đường ĐMC và đường TM cửa. Dịch rửa thoát qua vết cắt TMC trong khoang lồng ngực hoặc qua vết cắt TMC ở dưới thận. Sau khi gan đã trắng ra và lạnh đi, tiếp tục phẫu tích, giải phóng TM cửa và ĐM gan, ĐM thân tạng. Nếu ĐM gan chỉ xuất phát từ ĐM thân tạng thì cắt ĐM thân tạng cùng với một mảnh ĐMC.

- Nếu ĐM gan xuất phát từ các nguồn khác nhau (ĐM thân tạng và ĐM mạc treo tràng trên) thì phải lấy một mảnh ĐMC lớn hơn, trong trường hợp này cần lưu ý để tránh làm tổn thương ĐM thận (nếu định lấy cả thận)

- Cắt TMC (dưới gan) ở phía trên TM thận và TMC (trên gan) cùng với một phần cơ hoành. Nhấc gan lên, giải phóng nốt mặt sau gan. Bỏ gan vào chậu dịch bảo quản lạnh. Tổng thời gian cắt gan hết khoảng 15 phút, sử dụng khoảng 1 lít dịch UW nếu người cho là người lớn.

Kỹ thuật chuẩn bị gan để ghép (back table preparation):

- Sau khi được lấy khỏi người cho, gan ghép được đặt vào trong một chậu có chứa dung dịch bảo quản lạnh và được tiếp tục phẫu tích chuẩn bị cho ghép. Tiến hành cắt bỏ cơ hoành còn dính vào gan, thắt các nhánh TM hoành, TM thượng thận phải, các TM lưng ở tại vị trí chúng đổ vào TMC. Tạo hình ĐM gan, nguyên tắc chung là phải tạo thành một miệng nối ĐM gan duy nhất. Có rất nhiều phương pháp tạo hình khác nhau, ví dụ trường hợp ĐM gan phải không xuất phát từ ĐM thân tạng thì có thể khâu nối ĐM gan phải với ĐM lách để tạo thành một thân chung

- Kết thúc khâu chuẩn bị, gan sẽ được bảo quản theo các phương pháp khác nhau tùy theo từng trung tâm và được vận chuyển đến nơi phẫu thuật BỆNH NHÂN nhận gan.

5. Kỹ thuật ngoại khoa lấy và bảo quản thận:

Nếu không cần lấy gan thì bắt đầu bóc tách sơ bộ thận bằng cách di chuyển đại tràng phải và tá tràng ra khỏi thành bụng sau để bộc lộ thận phải, TMC dưới và các TM thận.

Thắt và cắt động, tĩnh mạch mạc treo tràng dưới. Kéo đại tràng trái để bộc lộ thận trái. Nhấc ruột lên, tìm và thắt, cắt ĐM mạc treo tràng trên. Cắt dây chằng gan-tá tràng, tìm ĐM thân tạng để thắt và cắt. Dùng dao sắc hay dao điện để cắt các dây TK ở xung quanh ĐM mạc treo tràng trên và ĐM thân tạng. Đoạn động mạch chủ ở phía trên động mạch thân tạng được giải phóng và luồn dây kéo. Hai niệu quản được bóc tách, chú ý giữ lại tổ chức liên kết bám xung quanh niệu quản để tránh cho nó bị hoại tử vì thiếu mạch nuôi dưỡng. Sau khi cho heparin, giải phóng, cô lập ĐMC đoạn dưới và đặt ống truyền dịch

Sau khi đã lấy xong gan, thì mới tiếp tục giải phóng thận, trường mổ lúc này không còn máu chảy nữa. Thận đã được truyền rửa tại chỗ (in situ) ngay từ lúc mổ lấy gan, bây giờ vẫn được tiếp tục truyền rửa tại chỗ. Giải phóng đại tràng phải và tá tràng, kéo chúng lên góc trên bên trái của ổ bụng. Bộc lộ và giải phóng hai thận. Xác định hai niệu quản, cắt hai niệu quản ở chỗ sát với bàng quang rồi bóc tách dần lên cực dưới thận. Cắt TMC dưới và cắt ĐMC ở dưới chỗ đặt ống thông truyền dịch. Kéo ĐMC, TMC, 2 thận và niệu quản lên phía trên để bóc tách cả khối ra khỏi cột sống

Cả hai thận sau khi lấy ra được đặt vào chậu có dung dịch lạnh và bắt đầu bóc tách. Đầu tiên, cắt TM thận trái cùng với một viên TMC dưới. Cần chú ý, toàn bộ TMC dưới được để lại cùng với thận phải. Lật sấp cả hai thận xuống, cắt xẻ dọc ĐMC ở giữa hai hàng ĐM thắt lưng.

Nhìn từ phía trong lòng ĐMC để xác định các lỗ ĐM thận ở phía trước, qua đó xác định các ĐM thận rồi tách rời hai thận. Truyền rửa lại thận qua ĐM thận, dùng khoảng 250 – 300mm dung dịch UW cho mỗi quả thận. Cắt lọc bớt các tổ chức mỡ xung quanh thận. Lưu ý cả ĐM và TM thận đều có một viên ĐMC và TMC để tiện cho khâu nối, tuy nhiên cũng có tác giả cho rằng việc này là không cần thiết.

Trường hợp dự định bảo quản thận bằng máy truyền rửa liên tục thì không cắt bỏ ĐMC mà đóng bít đầu trung tâm, để lại đầu ngoại vi của ĐMC để lắp vào ống truyền dịch liên tục. Với trường hợp người cho là trẻ em nhỏ hơn 4

tuổi thì giữ nguyên cả hai thận cùng với ĐMC và TMC thành một khối, khi ghép cũng sẽ ghép cả một khối chứ không ghép riêng từng thận.

Sau khi lấy xong thận, có thể bảo quản thận bằng nhiều phương pháp khác nhau, Phương pháp phổ thông nhất là bảo quản lạnh đơn giản. Bỏ thận vào 2 lần túi nylon có chứa dung dịch bảo quản lạnh, bỏ túi vào hộp giữ lạnh, vận chuyển đến chỗ ghép. Đối với thận, thời gian bảo quản có thể lên tới 12 giờ.

6. Đóng lại các vết mổ:

Trước khi đóng lại vết mổ lấy đa tạng của người cho, cần rửa sạch và lau khô tất cả các khoang lồng ngực và khoang bụng. Vết mổ được đóng kín đảm bảo không thấm nước bằng chỉ chắc, xong phải đem xác người cho đi chụp X-quang toàn thân để đảm bảo không bỏ sót dụng cụ sắt trong xác người cho.

21. QUY TRÌNH BẢO ĐẢM AN TOÀN TRUYỀN MÁU GHEP TIM TRÊN NGƯỜI

1. Chuẩn bị:

1.1. Chuẩn bị dụng cụ xét nghiệm, bảo quản và truyền máu:

1.1.1. Dụng cụ xét nghiệm nhóm máu:

- Tube lấy mẫu máu xét nghiệm đã có sẵn chất chống đông EDTA (hoặc citrate): chuẩn bị 2 tube (1 lấy mẫu máu người hiến tim, 1 lấy mẫu máu người nhận tim).

- Các dụng cụ phân loại nhóm máu bằng kỹ thuật gelcard: máy ly tâm tube máu, máy ly tâm card, dung dịch pha loãng hồng cầu, gel card xác định nhóm máu ABO bằng hai phương pháp và xác định nhóm máu Rh, bộ hồng cầu mẫu, pipettes, ống tube pha loãng máu.

1.1.2. Dụng cụ lọc bạch cầu các chế phẩm máu:

- Bộ lọc bạch cầu cho các đơn vị máu toàn phần: 10 – 15 bộ (để lọc bạch cầu cho các đơn vị máu toàn phần trước khi truyền, hoặc trước khi sản xuất chế phẩm máu).

- Dây truyền máu có bộ lọc bạch cầu: dây truyền khối hồng cầu (5 bộ), dây truyền khối tiểu cầu (3 bộ).

1.1.3. Dụng cụ bảo quản chế phẩm máu:

- Tủ bảo quản máu toàn phần, khối hồng cầu: tủ bảo quản máu duy trì nhiệt độ từ 4 - 6 °C.

- Tủ bảo quản huyết tương tươi đông lạnh: tủ âm sâu (- 20 °C, - 30 °C hoặc thấp hơn).

- Tủ bảo quản tiểu cầu có bộ phận lắc liên tục và duy trì nhiệt độ ở 22 °C.

1.1.4. Dụng cụ phát máu và truyền máu:

1.1.4.1. Dụng cụ phát máu:

- Tube lấy mẫu máu người nhận tim để làm xét nghiệm đối ứng chéo: tube nhựa đã có sẵn chất chống đông EDTA (hoặc citrate).

- Máy ly tâm tube máu.
- Tube thủy tinh sạch để rửa hồng cầu và làm xét nghiệm chéo.
- Bộ huyết thanh mẫu gồm 4 loại: anti A, anti B, anti AB và anti D.
- Bộ hồng cầu mẫu gồm 3 loại: hồng cầu A, hồng cầu B và hồng cầu O.
- Các dụng cụ khác để làm xét nghiệm chéo như: pipette, dung dịch nước muối sinh lý, ...
- Bể ấm 37 °C để giải đông huyết tương.
- Thùng vận chuyển chế phẩm máu từ labo phát máu tới nơi thực hiện truyền máu.
- Phiếu truyền máu.

1.1.4.2. Dụng cụ truyền máu:

- Dây truyền máu thông thường với bầu lọc có kích thước 170 µm: 10 - 15 bộ.
- Dây truyền máu có bộ lọc bạch cầu để truyền khối hồng cầu, khối tiểu cầu, huyết tương và tua yếu tố VIII.

1.2. Xét nghiệm nhóm máu đối với người hiến tim và người nhận tim:

Thực hiện xét nghiệm nhóm máu để xác định nhóm máu cho người hiến và người nhận tim. Các xét nghiệm bao gồm:

- Xác định nhóm máu hệ thống ABO
- Xác định nhóm máu hệ thống Rh

1.3. Chuẩn bị các chế phẩm máu cho ca ghép tim:

- Các chế phẩm máu cần chuẩn bị cho một ca ghép tim bao gồm:
 - + Máu toàn phần mới lấy: 4 – 6 đơn vị
 - + Khối hồng cầu: 6 – 8 đơn vị
 - + Huyết tương tươi đông lạnh: 4 – 6 đơn vị
 - + Khối tiểu cầu: 1 – 2 đơn vị
 - + Tua lạnh yếu tố VIII: 2 – 3 đơn vị

+ Albumine: 1 – 2 đơn vị

- Các chế phẩm máu đều phải được xét nghiệm sàng lọc 5 tác nhân lây bệnh qua đường truyền máu theo qui định hiện hành của Bộ Y tế đồng thời phải xét nghiệm sàng lọc cytomegalovirus (CMV).

- Các chế phẩm máu: máu toàn phần, khối hồng cầu phải được lọc bạch cầu trước khi đưa vào bảo quản.

2. Đảm bảo truyền máu trong phẫu thuật:

2.1. Căn cứ chỉ định truyền máu trong phẫu thuật:

- Tình trạng chảy máu trong mổ
- Xét nghiệm hemoglobin và hematocrite
- Xét nghiệm ACT và các xét nghiệm đông máu khác

2.1.1. Khi đang chạy THNCT:

Chỉ định truyền khối hồng cầu khi xét nghiệm hemoglobin <7 g/dl hoặc/và hematocrite < 20%.

2.1.2. Khi kết thúc chạy THNCT:

Chỉ định truyền khối hồng cầu khi xét nghiệm hematocrite < 25%.

Thông thường khi truyền một đơn vị khối hồng cầu sẽ làm tăng hematocrite của người lớn lên 3%. Căn cứ chỉ tiêu này sẽ quyết định số lượng khối hồng cầu cần sử dụng đối với từng trường hợp cụ thể.

2.1.3. Khi kết thúc cuộc mổ:

Cùng với việc trung hoà heparin để đưa chỉ số ACT (thời gian đông máu hoạt hoá) về mức cơ sở ban đầu, kết thúc chạy tuần hoàn ngoài cơ thể, thường có chỉ định truyền máu tươi toàn phần hay huyết tương tươi đông lạnh để bổ xung các yếu tố đông máu.

Vì huyết tương tươi đông lạnh được bảo quản ở nhiệt độ âm sâu nên cần chủ động giải đông huyết tương trước khi cuộc mổ kết thúc khoảng 30 phút đến 1 giờ, đồng thời duy trì chế phẩm huyết tương ở bể ấm có nhiệt độ 37 °C cho đến khi sử dụng.

- Nếu có tình trạng chảy máu nhiều và xét nghiệm đông máu có rối loạn, cân nhắc việc sử dụng khối tiểu cầu và tua lạnh yếu tố VIII.

- Với những điều kiện thực tế của Việt Nam, theo chúng tôi việc thực hiện các biện pháp truyền máu tự thân đối với ghép tim cần có thêm những nghiên cứu đánh giá và có lẽ chỉ nên xem là các biện pháp hỗ trợ việc đảm bảo an toàn truyền máu và làm giảm bớt việc sử dụng máu đồng loại chứ chưa thể là biện pháp thay thế truyền máu đồng loại.

- Sau khi truyền máu cho bệnh nhân khoảng 10 phút, cần tiến hành các xét nghiệm công thức máu, xét nghiệm ACT và các xét nghiệm đông máu thường qui để đánh giá hiệu quả của việc truyền máu, đồng thời quyết định xem có cần truyền tiếp các đơn vị máu tiếp theo hay không.

3. Đảm bảo an toàn truyền máu sau phẫu thuật

Sau phẫu thuật ghép tim, việc xét nghiệm công thức máu trong đó có số lượng hồng cầu, hemoglobin, hematocrite và các xét nghiệm đông máu cần được thực hiện định kỳ. Kết quả của các xét nghiệm kết hợp với tình trạng lâm sàng của bệnh nhân sau mổ là căn cứ để chỉ định truyền máu và các chế phẩm máu.

- Ngưỡng hematocrite chỉ định truyền khối hồng cầu ở bệnh nhân là 25%.

- Nếu có tình trạng chảy máu nhiều và xét nghiệm đông máu có rối loạn, cân nhắc việc sử dụng khối tiểu cầu, huyết tương tươi đông lạnh và tua lạnh yếu tố VIII.

Bên cạnh việc theo dõi chỉ định truyền các chế phẩm máu, việc theo dõi để phát hiện và xử lý ngay các biến chứng và phản ứng liên quan tới truyền máu cũng rất quan trọng để đảm bảo an toàn cho bệnh nhân.

22. QUY TRÌNH GÂY Mê, Hồi SỨC BỆNH NHÂN NHẬN TIM

1. Khám và cho thuốc tiền mê:

- Đánh giá lâm sàng, tâm lý, quá trình sử dụng thuốc, tiền sử bệnh, các xét nghiệm máu, chức năng gan thận, điện tim, Xquang tim phổi, siêu âm tim và kết quả các xét khác.

- Tiền lượng được ảnh hưởng của các thuốc đang điều trị, bệnh nhân khi chịu đựng một cuộc gây mê phẫu thuật.

- Chọn vị trí, kỹ thuật, dự kiến thời gian để gây mê, kể cả kỹ thuật đặt THNCT hỗ trợ hoặc kỹ thuật đặt bóng hỗ trợ tuần hoàn.

- Phòng nhiễm khuẩn: sử dụng kháng sinh phổ rộng.

- Vệ sinh trước mổ

- Sử dụng thuốc tiền mê phải thận trọng, có thể không dùng. Tiền mê phải dùng đường tĩnh mạch. Bệnh nhân thở ô xy, theo dõi nhịp tim, HA, nhịp thở. Thuốc hay dùng Midazolam 0,05- 0,1 mg/kg

2. Nhận và đưa bệnh nhân vào phòng mổ:

- Khi thực hiện xong quy trình chuẩn bị mổ và thăm khám tiền mê.

- Mọi công việc chuẩn bị tại phòng mổ ghép đã sẵn sàng: vệ sinh sạch sẽ, vô khuẩn không khí (cấy khuẩn kiểm tra), hệ thống máy bảo đảm cho gây mê, hồi sức, chạy máy THNCT và phẫu thuật được bố trí hợp lý, đồ tiêu hao được chuẩn bị tối đa, cơ sở đồ vải và bộ dụng cụ phẫu thuật đã tiệt khuẩn, thuốc gây mê hồi sức sẵn sàng.

- Nhận bệnh nhân, hồ sơ bệnh án, đưa người bệnh vào bàn mổ, giữ ấm, đồng viên người bệnh an tâm tin tưởng vào kết quả phẫu thuật.

3. Thứ tự các bước bảo đảm cho gây mê, hồi sức trong phẫu thuật ghép tim:

- Đặt đường truyền TM ngoại vi

- Dùng kháng sinh dự phòng

- Vancomycin 0.5g, Tienam 1g truyền TM chậm 20 phút.

- Dùng thuốc ức chế miễn dịch.

- Dùng ngay từ đầu: ATG liều 1,25mg/ kg /24h pha với 250 mL NaCl 9 ‰ , 24 mL /h trong giờ đầu; 12 mL/h trong 23h tiếp theo.

- Thuốc chống tiêu fibrin: transamin liều 30 mg/kg.
- Đặt điện cực theo dõi điện tim:
 - + Theo dõi điện học của tim trên đạo trình D2 và V5, phân tích sóng ST.
 - + Cố định chắc điện cực vào da bệnh nhân.
- HA không xâm nhập
- Độ bão hòa ô xy ở bên tay đặt đường truyền ngoại vi
- Khởi mê:
 - + Kỹ thuật : thuốc mê TM + thuốc giảm đau họ morphin + thuốc dẫn cơ.
 - * Etomidat 0,2- 0,3 mg/kg
 - * Fentanyl 5-10 µ/kg
 - * Esmeron 0,6mg/kg
- Đặt ống NKQ, đặt cannula mayo
- Thở máy: Vt: 5-10 ml/kg; F:10-14 lần/phút; I/E= ½; FiO₂ = 0,6. Sau đó, kết hợp Sevofluran 1-3% - Lắp sensor phân tích khí thở ra theo dõi nồng độ O₂, CO₂, khí mê.

- Dùng thuốc tăng cường sức bóp cơ tim duy trì HA:

Thuốc	Liều khởi đầu	Liều duy trì
Dopamin	3 µ/kg/phút	3-20 µ/kg/phút
Dobutamin	2,5 µ/kg/phút	2,5 - 20 µ/kg/ phút
Adrenalin	0,025 µ/kg/ phút	0,025 - 0,1 µ/kg/ phút
Noradrenalin	0,025 µ/kg/ phút	0,025 - 0,1 µ/kg/ phút

- Duy trì mê khi chưa chạy THNCT:
 - + Nguyên tắc duy trì mê: giảm đau họ morphin: Fentanyl 0,1 µ/kg/phút + thuốc ngủ: Sevofluran 1-3% + dẫn cơ Esmeron 0,15 mg/kg/giờ, kết hợp thuốc giãn mạch vành, hạ áp lực ĐMP: Nitroglycerin 0,1-7 µ/kg/phút hoặc NO 0,05-80 ppm (qua máy thở), tăng cường sức bóp cơ tim.
 - + Làm khí máu sau khi thở máy ổn định 30 phút, điều chỉnh thông khí theo khí máu.
- Đo huyết áp xâm nhập:

- + Vị trí: thường đặt ở ĐM quay bên phải (làm test Aleent)
- + Sensor ngang với đường nách giữa.
- Đặt TM trung tâm:
- + Vị trí: TM cảnh sâu bên trái
- + Sử dụng catheter ba đường, một đường cho theo dõi PVC, hai đường còn lại dùng để truyền các thuốc hồi sức tim.
- Đặt catheter Swan – Ganz:
- + Vị trí: TM cảnh sâu bên trái
- + Kiểm tra vị trí catheter, cố định đánh giá các thông số.
- Đặt thông tiểu
- Đặt sensor theo dõi nhiệt độ mũi, trực tràng.
- Đặt đầu dò siêu âm qua đường thực quản
- Kiểm tra hoạt động của máy theo dõi bệnh nhân, nghe phổi. Sau khi cố định tư thế mổ cho bệnh nhân phẫu thuật viên sát khuẩn vết vùng mổ, trải ga mổ.
- Kíp chạy máy THNCT đưa máy vào vị trí lắp máy và tiến hành priming.
- Kíp phẫu thuật bắt đầu mổ:
- + Ngừng máy thở, chuyển van xả của máy thở về không khí PTV của xương ức.
- + Kíp phẫu thuật thiết lập THNCT. PTV đặt các cannula, y tá dụng cụ kết hợp với kíp chạy THNCT priming, đuổi khí trong hệ thống dây của máy THNCT. Sau đó, PTV nối các canyl với máy THNCT. Hệ thống THNCT sẵn sàng chạy.
- + Tiêm heparin 3mg/kg (sau khi đặt các mối túi TM) và làm ACT sau 5-10 phút. ACT nhỏ hơn 400 giây cần bổ sung thêm heparin.
- + Khi rạch da, cửa xương ức, mở màng tim, đặc biệt khi khâu các mối túi hoặc đặt cannula thường gặp các rối loạn huyết động. Người gây mê cần theo dõi, phối hợp với phẫu thuật viên để hồi sức cho BỆNH NHÂN.
- + Rối loạn huyết động hay gặp: HA giảm, HA tăng, nhịp chậm, nhịp nhanh, rối loạn dẫn truyền
- Duy trì mê khi chạy THNCT:

- + Chạy THNCT ngay khi quả tim ghép được vận chuyển đến.
- + Ngừng thở khi máy THNCT bảo đảm lưu lượng tối đa.
- + Duy trì thuốc mê qua máy THNCT: bổ xung Fentanyl, Esmeron vào máu, Sevofluran duy trì 1 - 3% qua đường cung cấp khí của phổi máy.
- + Ngừng thuốc hồi sức tuần hoàn, phối hợp với người chạy máy duy trì:
 - * Huyết động: duy trì áp lực bơm từ 50-100mmHg, phù hợp nhất 60-70 mmHg.
 - * Chức năng thận: duy trì nước tiểu 1ml/kg/giờ.
- + Xét nghiệm ACT, Hct, khí máu, điện giải do người chạy máy làm.
- + Thuốc ức chế miễn dịch: Solu Medron 500 mg trước khi mở kẹp ĐMC
- + Bác sỹ gây mê phối hợp PTV đuổi khí ở tim ghép dưới sự theo dõi của siêu âm qua thực quản: bóp bóng 5-10 lần/phút, áp lực đường thở 20-30 cm nước để dồn máu từ phổi về tim trái, giữ căng bóng khi PTV thất mỗi chỉ tại các vị trí xả máu.
 - + Yêu cầu khi mở kẹp động mạch chủ:
 - * Hoàn thành công đoạn ghép tim.
 - * Nhiệt độ cơ thể trên 35°C.
 - * Không có rối loạn điện giải, kiềm - toan.
 - * Tim không còn khí.
- + Sau khi mở kẹp ĐMC: tim có thể tự đập lại hoặc phải dùng sốc điện (khi rung thất mất lớn) hay máy tạo nhịp (khi không có rung thất).
- + Chạy máy THNCT đủ lưu lượng để tim đập rộng khoảng 30-60 phút nhằm đuổi khí và nuôi dưỡng cơ tim trước khi cai THNCT.
- + Người gây mê dùng các thuốc hồi sức: Dopamin, Dobutamin, Adrenelin, Isupren để tim ghép thực hiện tốt chức năng bơm máu ở cơ thể mới.

Thuốc	Liều khởi đầu	Liều duy trì
Dopamin	2,5 µ/kg/phút	2,5 - 20 µ/kg/phút
Dobutamin	2,5 µ/kg/phút	2,5 - 20 µ/kg/phút
Minrinon	0,2- 0,3 µ/kg/phút	0,025- 1 µ/kg/phút
Adrenelin	0,025 µ/kg/phút	0,025 - 0,1 µ/kg/phút
Isoproterenol	0,025 µ/kg/phút	0,025 - 0,1 µ/kg/phút

+ Tiêu chuẩn huyết động cần đạt được sau ghép tim để ngừng THNCT

Thông số huyết động	Giá trị
Tần số tim	90-120 lần/phút (tốt nhất nhịp xoang)
HA ĐM trung bình	> 65 mmHg
Áp lực nhĩ trái	2 - 9 mmHg
Áp lực ĐMP trung bình	10 - 22 mmHg
Áp lực ĐMP bóp	6 - 15 mmHg
Độ bão hòa ô xy máu TM trộn	68 - 80 %
Lưu lượng tim	4 - 8 lít/phút
Chỉ số tim	2,8 - 4,2 lít/phút/m ²
Kháng lực mạch máu hệ thống	800 - 1400 dyne.sec.cm ⁻⁵
Kháng lực mạch máu phổi	45 - 250 dyne.sec.cm ⁻⁵

+ Khi THNCT giảm dần lưu lượng thì thông khí trở lại với ô xy 100% .

- Duy trì mê khi ngừng tuần ngoài cơ thể:

+ Tiếp tục dùng các thuốc mê, hoạt động máy thở như giai đoạn trước chạy máy THNCT.

+ Quá trình hồi sức giai đoạn này dựa theo sơ đồ sau.

+ Rối loạn có thể gặp: Rối loạn nhịp tim. Rối loạn chức năng tâm thất phải. Rối loạn chức năng tâm thất trái. Rối loạn đông chảy máu. Rối loạn chức năng thận. Rối loạn chức năng phổi. Loại thải ghép tối cấp. Trên thực tế, cần căn cứ vào loại rối loạn mà điều chỉnh.

+ Hướng dẫn điều trị suy tim theo các thông số huyết động sau ghép tim

Thông số	Giá trị các chỉ số và hướng điều trị				
CI	< 2,2	< 2,2	< 2,2	< 2,2	Duy trì > 2,2
PCWP	< 14	> 18-20	> 18-20	> 18-20	> 18-20
SAP		> 85	< 85	> 85	
Xử trí	Bù dịch	Dẫn mạch Bù dịch (±)	Inotop Lợi tiểu	Dẫn mạch, Lợi tiểu, Inotop	Lợi tiểu Inotop liều co mạch

+ Đánh giá thông số huyết động để tiên lượng chức năng tim sau ghép

Phân độ suy tim	CI	PCWP	Tiên lượng
I: Không suy tim	> 2,2	< 18	Tốt
II: Sung huyết phổi	> 2,2	> 18	Tốt nếu điều trị
III: HA thấp	< 2,2	< 18	Khá tốt nếu điều trị
IV: Sung huyết, giảm tưới máu	< 2,2	> 18	Dè dặt

+ Khi huyết động ổn định: PTV rút các canyl thì tiến hành trung hòa heparin bằng protamin: liều 1:1 so với heparin. Qua bơm tiêm điện 20-30 phút.

+ Khi PTV cầm máu, đặt dẫn lưu, đặt điện cực tạo nhịp,... đóng vết mổ, gây mê kiểm tra hoạt động điện cực tại cơ tim sau khi đặt và trước khi đóng xương ức.

+ Đặt sonde dạ dày sau khi rút đầu dò siêu âm qua thực quản.

+ Người gây mê tiếp tục hồi sức. Khi tim ghép bảo đảm cung cấp máu cho cơ thể người bệnh và không có các rối loạn thì chuyển bệnh nhân về phòng hồi sức tích cực sau ghép.

4. Chuyển bệnh nhân về phòng hồi sức tích cực sau ghép:

- Đây là giai đoạn quan trọng, có thể có các diễn biến bất thường về hô hấp, nhịp tim, huyết áp. Cần có sự kết hợp giữa bác sỹ gây mê, bác sỹ hồi sức và phẫu thuật viên.

- Bệnh nhân được thông khí nhân tạo bằng bóng bóp tay với ô xy 100%. Các thuốc hồi sức tiếp tục duy trì bằng bơm tiêm điện, máy truyền dịch (bảo đảm nguồn điện do pin cung cấp), các thông số huyết động (điện tim, các đường áp lực...) SpO₂ cần theo dõi liên tục.

23. QUY TRÌNH THIẾT LẬP TUẦN HOÀN NGOÀI CƠ THỂ VÀ CẮT BỎ TIM BỆNH LÝ TRONG GHÉP TIM TRÊN NGƯỜI

1. Gây mê bệnh nhân ghép tim:

- Bệnh nhân được gây mê NKQ tư thế nằm ngửa
- Thiết lập các đường theo dõi với monitor đa thông số và catheter TM trung tâm hoặc catheter Swan-Ganz, HA ĐM xâm nhập, ALMTT, điện tim, thân nhiệt, SpO₂, EtCO₂, SvO₂.
- Làm các xét nghiệm đánh giá các thông số trước mổ.
- Sát trùng từ trên hõm ức đến qua nếp bẹn hai bên theo qui trình mổ tim, trải toan, đặt nối hệ thống dây tuần hoàn ngoài cơ thể.

2. Quy trình thiết lập tuần hoàn ngoài cơ thể (THNCT):

2.1. Mở ngực: Đường mở dọc giữa xương ức:

- Rạch da bằng dao thường theo đường dọc giữa xương ức, từ hõm ức tới mũi ức.
- Dùng dao điện vừa mở vừa cầm máu lớp dưới da và lớp cơ cho tới ngay trước xương ức. Dùng dao điện đốt trên màng xương mặt trước xương ức đánh dấu đường dự kiến sẽ cưa xương ức theo 1 đường dọc chính giữa xương ức. Dây chằng trên xương ức được cắt bằng dao điện.
- Dùng cưa điện hoặc hơi cưa xương ức: nếu bệnh nhân mổ tim lần đầu thì dùng loại cưa rọc có đầu hình chữ L luồn trên hõm ức, phần ngang của chữ L móc áp sát vào mặt sau xương ức. PTV dùng tay phải giữ thẳng dụng cụ nhấc lên để dụng cụ luôn móc áp sát vào thành sau xương ức và luôn đi thẳng đường. Nếu là mổ lại thì phải dùng loại cưa lắt.
- Cầm máu bản xương ức bằng sập xương và đốt kỹ cầm máu màng xương bằng dao điện. Đặt banh tự động (phổ biến là loại Dubost hoặc Pacifico) banh rộng xương ức.
- Phẫu tích tiếp tục bằng việc mở cân trước tuyến ức và tách 2 thùy phải và trái tuyến ức tới thân TM vô danh

- Mở dọc màng tim từ cơ hoành đến thân TM vô danh, sát cơ hoành mở vuông góc với đường mở dọc thành hình chữ T, mở rộng nhiều về bên trái. Khâu các mũi chỉ treo màng tim.

2.2. Chuẩn bị thiết lập THNCT:

- Trước lúc đặt các đường khâu túi chuẩn bị cho đặt cannula, thử ACT sau đó tiêm heparine với liều 300-400 đơn vị/kg. Sau khi dùng heparin toàn thân, thử lại ATC đạt ở mức cho phép ($\geq 400''$) mới có chỉ định chạy máy

- Xác định vị trí và đặt các mũi khâu túi cho cannula ĐMC:

+ Vị trí đặt cannula ĐMC tốt nhất là chỗ nếp màng tim ở cuối ĐMC lên, ngay trước chân của thân ĐM cánh tay đầu. Ở vị trí này màng tim dính vào phía trước ĐMC nên thành ĐMC dày, chắc, thuận lợi cho việc đặt cannula và khâu phục hồi sau mổ. Vị trí nên hơi lệch sang trái hơn là sang bên phải để tránh cho nguy cơ đầu cannula có thể hướng vào thân ĐM cánh tay đầu.

+ Đặt 2 mũi khâu túi chỉ polyester (ethybond 3/0 hoặc tycron 3/0) hoặc polypropylene (prolene 3/0). Chú ý các mũi kim chỉ đi qua lớp áo ngoài (adventicia) không được xuyên thành vì sẽ gây máu tụ. Luôn các sợi khâu túi vào thông lọng cao su.

+ Đặt thêm 1 mũi khâu túi cho đường truyền dịch liệt tim (cardioplegia) ở vị trí vòng cao nhất của ĐMC lên.

- Xác định vị trí và đặt các mũi khâu túi cho cannula TM:

+ Các cannula TM đều được đặt chọn lọc vào 2 TMC trên và dưới, dù với kỹ thuật ghép tim qua 2 nhĩ hoặc 2 TMC.

+ TMC trên: Dùng kéo và dao điện phẫu tích TMC trên khỏi màng tim tới hội lưu với thân TM vô danh trái. Khi phẫu tích bờ ngoài TMC trên không nên dùng dao điện để tránh tổn thương dây TK hoành phải chạy dọc bờ ngoài TM. Cần chú ý quai TM đơn đổ vào TMC trên vuông góc phía sau, ngay trên chỗ giao nhau của TMC trên và ĐMP phải. Phụ mổ dùng 1 gạc nhỏ vén thành bên của ĐMC lên, bộc lộ rõ ràng TMC trên. Mũi khâu túi cho cannula TMC trên hình Ovale chỉ polyester 3/0 hoặc polypropylene 4/0 được đặt ở thành trước TMC trên, cách chân TMC trên khoảng 1- 1,5 cm.

+ TMC dưới: Dùng kéo phẫu tích màng tim mặt hoành, xung quanh chân TMC dưới, bóc lộ 1 đoạn TMC dưới ngoài màng tim dài khoảng 1-2cm ngay trên cơ hoành. Đặt mũi chỉ khâu túi chỉ polyester 3/0 hoặc polypropylene 4/0 thành bên TMC dưới, dưới chỗ đổ của TMC dưới vào nhĩ phải khoảng 1-cm.

- Tiêm heparin:

+ Heparin đường TM 300-400 đơn vị/kg cân nặng. Thử lại ACT sau 3-5 phút. Heparin có thể được bổ xung để đạt ACT mức trên 400 giây. Khi đó có thể tiến hành đặt các cannula.

- Đặt cannula ĐM:

+ Phụ mổ dùng 1 pince Kelly kẹp lớp áo ngoài (adventicia) kéo ĐMC lên xuống phía dưới. Sau khi dùng kéo cắt lớp áo ngoài trong mũi chỉ khâu túi, tay trái phẫu thuật viên dùng mũi dao nhọn chích thủng thành ĐMC và tay phải ấn đầu cannula vào cùng lúc rút lưỡi dao ra. Đầu cannula vào 1 cách dễ dàng và hầu như không chảy máu. Thắt các thông lọng của các mũi khâu túi và buộc cố định vào cannula.

+ Chú ý để đầu cannula hướng về phía quai ĐMC, không hướng vào lỗ ĐM thân cánh tay đầu. Cũng có thể dùng cannula ĐMC có đầu thẳng, ngắn, khi đó đầu cannula có thể hướng vuông góc với thành ĐMC.

+ Đuổi khí cannula: Tay phải phẫu thuật viên dùng 1 pince kẹp ống kẹp sát đầu trên cannula sau đó tay trái cầm chắc cannula, tay phải tháo nút ở đầu trên cannula rồi mở pince từ từ cho máu chảy ra để đuổi hết khí trong cannula, sau đó dùng ngón cái tay trái bịt vào đầu trên cannula trong khi tay phải kẹp lại pince kẹp ống xoay đuôi pince về phía phụ mổ.

+ Dây ĐM (sau khi đã chạy đuổi khí kỹ) được cắt ở độ dài thích hợp, tay trái phẫu thuật viên cầm đầu dây, tay phải cầm cannula lắp vào dây ĐM trong khi phụ mổ mở pince từ từ để đảm bảo không có khí vào cannula và đường ống.

- Đặt cannula TM:

+ TMC trên: Dùng cannula có đầu vuông góc loại đầu sắt (Medtronic) cỡ 28mm. Phụ mổ dùng pince Kelly kẹp thành TMC trên bên ngoài đường khâu túi, kéo vào phía trong, tay trái PTV dùng kẹp phẫu tích kẹp ngoài đường khâu

túi kéo thành TM ra phía ngoài, tay phải dùng dao nhọn mở dọc TMC trên bên trong đường khâu túi vừa đủ rộng. PTV và phụ mổ ép nhẹ lỗ mở TM tránh mất máu nhiều. Sau đó tay phải PTV luồn đầu cannula TM vào TMC trên, phụ mổ thắt thông lộng đường khâu túi và cố định vào cannula.

+ TMC dưới: Tay trái PTV dùng 1 gạc khô ép nhẹ vào nhĩ phải sát chân TMC dưới vén vào trong và hơi ra trước bộc lộ rõ vị trí mỗi khâu túi. Tay phải dùng dao nhọn rạch trong lòng mỗi khâu, sau đó dùng pince Bangolea hoặc Kelly mở rộng lỗ rạch. Sau khi mở rộng lỗ rạch, tay phải PTV đưa nhẹ đầu cannula (loại đầu sắt vuông góc Medtronic số 30 hoặc 28) qua lỗ mở, hướng xuống dưới vào TMC dưới. Phụ mổ siết thông lộng mỗi khâu túi và buộc cố định vào cannula. Giữa các thao tác, ngón trỏ tay trái của PTV bịt vào lỗ mở chân TM để tránh chảy máu.

+ Dùng 1 nối chạc 3 loại 3/8 x 1/2 nối 2 cannula TM và nối với đường dây TM của máy THNCT.

- Đặt kim gốc ĐM (để truyền dung dịch làm liệt tim và để hút gốc ĐM sau khi thả kẹp ĐMC):

+ Dùng 1 kim gốc ĐMC (kim Mac Goon, loại chạc ba, có 1 đường bơm vào và 1 đường hút ra) đặt vào vị trí đường khâu túi cho kim gốc ĐM. Thắt thông lộng mũi khâu túi cố định kim gốc ĐMC.

- Đặt các dây lặc (lace) TMC:

+ Các dây lặc TMC có tác dụng thắt TMC trên và TMC dưới để loại bỏ hoàn toàn máu TM về tim nhằm cô lập tim trong quá trình cắt và ghép tim.

+ TMC trên: Phụ mổ dùng pince Kelly kẹp thành ngoài ĐMC lên vén ĐMC lên vào trong. PTV dùng kéo phẫu tích tách thành sau TMC trên và thành trước ĐMP phải. Dùng pince thẳng góc (Dissecteur) luồn dây lặc vòng quanh TMC, phía dưới chỗ đổ vào của quai TM đơn. Luồn dây lặc vào thông lộng cao su.

+ TMC dưới: Tay trái PTV dùng kẹp phẫu tích không sang chấn (loại De Bakey hoặc Resano) kẹp thành ngoài nhĩ phải sát chân TMC dưới kéo nhẹ ra trước và vào trong, tay phải dùng kéo phẫu tích tách nếp màng tim giữa TMP

dưới và chân TMC dưới. Dùng dissector vòng rộng luồn dây lặc quanh TMC dưới, luồn dây lặc vào thông lộng cao su.

3. Duy trì THNCT và cắt bỏ tim bệnh lý:

3.1. Chạy máy, duy trì THNCT:

- Sau khi hoàn thành việc đặt các cannula và xét nghiệm ACT đạt ≥ 400 , theo yêu cầu của PTV máy, THNCT bắt đầu hoạt động, nâng dần lưu lượng bơm cho đến khi đạt được lưu lượng tối đa, đảm bảo HAĐM từ 50-80mmHg. áp lực bơm giữ ở mức từ 120–160 mmHg.

- Luôn đảm bảo cân bằng Axit-Bazơ, khí máu, điện giải đồ ở mức cho phép

- Chức năng lọc của cầu thận luôn được đảm bảo (thể hiện lượng nước tiểu duy trì ổn định)

- Khi pha loãng đảm bảo tỷ lệ hematocrit $\Rightarrow 25\%$

- Xét nghiệm được thử: máu toàn bộ, khí máu, điện giải đồ, cân bằng axit-bazơ, ATC ..vv

3.2. Cắt bỏ tim bệnh lý:

Sau khi THNCT đạt lưu lượng yêu cầu, PTV yêu cầu gây mê ngừng máy thở, đồng thời thắt các dây lặc TMC, cô lập hoàn toàn tim khỏi hệ thống hô hấp và tuần hoàn.

Dùng clamp kẹp ĐMC: Kẹp ĐMC lên sát ngay chân cannula ĐMC, truyền dung dịch làm liệt tim (loại tinh thể lạnh theo công thức St Thomas) truyền qua kim gốc ĐM số lượng 1000ml trong thời gian khoảng 3 phút. Sau khi tim ngừng bắt đầu tiến hành cắt bỏ tim bệnh lý.

Kỹ thuật cắt tim bệnh lý: kỹ thuật cắt tim bệnh lý cụ thể phụ thuộc vào kỹ thuật ghép được sử dụng (kỹ thuật ghép tim kiểu khâu nối hai tâm nhĩ hoặc kỹ thuật khâu nối hai tĩnh mạch chủ).

24. QUY TRÌNH RỬA VÀ BẢO QUẢN TIM

1. Quy trình rửa tim:

1.1. Chuẩn bị thuốc và dụng cụ.

- Bàn rửa trái khần vô khuẩn, gạc bụng lớn.
- Chậu đựng nước đá vô khuẩn bằng Inox hoặc nhựa (không dùng màu đỏ) đường kính 40cm, cao 20cm.
- Dây rửa, dây truyền, túi bóp áp lực.
- Catheter ĐMC, catheter vành
- Bơm tiêm 50ml, 3 túi polyethylen vô khuẩn.
- Đá đập nhỏ (làm bằng 4000 ml Ringer Lactat). Để chai Ringer lactat loại vỏ nhựa trong tủ đá cho tới khi đông cứng (thường phải chuẩn bị trước ít nhất 1 ngày). Trước khi sử dụng thì bọc vải và đập cho đá càng nhỏ càng tốt.
- Ringer lactat: 5000 ml (10 chai ở nhiệt độ thường)
- Heparin 25000 UI x 2 lọ = 50.000UI
- Cardioplegia 20ml x 2 lọ

1.2. Các bước tiến hành:

- Sau khi bóc tách xong các mạch cuống tim, đặt và cố định catheter 14G vào ĐMC. Pha sẵn 20ml dung dịch cardioplegia vào 500ml Ringer lactat lạnh 40C, nối hệ thống dây rửa từ chai dịch qua máy tuần hoàn ngoài vào catheter ĐMC. Đá đã đập nhỏ được cho khoảng 2000ml (4 chai) vào chậu và đổ 2000ml Ringer lactat thường để có được dung dịch 40C (nước đá đang tan).
- Tiêm 30.000UI heparin vào TM (do kíp gây mê thực hiện) để làm giảm độ nhót của máu.
- Cắt đứt TMC dưới để làm giảm áp buồng tim, sau 3 - 4 nhịp đập thì tiến hành kẹp clamp ĐMC sát trên chỗ đặt kim, đồng thời bơm 500ml dịch ringer lactat lạnh có 20ml dung dịch cardioplegia hoặc dung dịch bảo quản với áp lực 140 mmHg (thông qua máy THNCT hoặc dùng túi bóp áp lực). Cần phối hợp nhịp nhàng giữa kíp mổ lấy tim và kíp vận hành máy THNCT.
- Phối hợp vừa tưới dịch lạnh 4⁰C lấy từ chậu nước đá vào lồng ngực vừa hút máu và dịch trong lồng ngực, chờ cho tới khi tim nhạt màu, mềm và ngừng

đập hoàn toàn. Thời gian khoảng 5 - 8 phút với 20ml cardioplegia trong 500ml ringer lactat. Sau đó cắt các mạch cuống tim theo quy trình lấy tim. Lúc này kẹp gây mê sẽ ngừng máy thở.

- Tim lấy ra vẫn còn catheter ĐMC được đặt vào chậu nước đá đang tan có phủ gạc bông để tránh tim tiếp xúc trực tiếp với đá có thể gây bông tim. Tiến hành sửa các miệng nối kết hợp tưới lạnh lên phần tim nổi trên nước.

- Nếu thời gian sửa miệng nối hoặc chờ ghép lâu thì cứ 30 phút 1 lần bơm dung dịch rửa như trên, chú ý đuổi khí hoàn toàn trước khi bơm rửa lại bằng cách thông qua máy THNCT bơm dung dịch ringer có cardioplegia qua catheter ĐMC, chờ tới khi dịch ra tốt ở miệng cắt ĐMC thì mới kẹp ĐMC lại và bơm tiếp.

1.2. Quy trình bảo quản tim:

- Nếu tim lấy ra chưa được ghép ngay thì cần được bảo quản. Thời gian bảo quản tối đa cho tới nay là 6 giờ. Có nhiều loại dịch bảo quản tim như: Custodiol, EuroCollin, Wisconsin, Celsior, Hopkin, Saint Thomas... có thể bổ sung Pomulin (Glutathion) đối với một số loại dịch để chống các chất oxy hóa sinh ra trong quá trình bảo quản.

- Tim được đặt trong 3 lần túi polyethylen vô khuẩn: túi ngoài cùng đựng 500ml đá ringer lactat, túi thứ 2 đựng 500ml đá ringer có 200ml ringer lactat thường, túi thứ 3 trong cùng đựng tim ngâm trong 500ml dung dịch bảo quản. Như vậy, tim chỉ tiếp xúc với dịch bảo quản được duy trì ở nhiệt độ 4⁰C nhờ đá đang tan ở túi ngoài mà không tiếp xúc trực tiếp với đá. Toàn bộ hệ thống trên được đặt trong hộp bảo ôn.

- Trong quá trình bảo quản, cứ 30 - 60 phút thì rửa tim lại một lần bằng cách đặt catheter vành và bơm dung dịch rửa bằng túi bóp áp lực khoảng 80 - 100 mmHg. Tuy nhiên vấn đề rửa lại trong thời gian bảo quản hiện nay có nhiều ý kiến cho là không cần thiết mà chỉ cần giữ nhiệt độ lạnh 4 - 6⁰C cho dung dịch bảo quản.

25. QUY TRÌNH KỸ THUẬT NGOẠI KHOA NỐI GHÉP TRONG GHÉP TIM

1. Thì 1: mở ngực và thiết lập THNCT:

- Mở ngực đường dọc giữa xương ức: rạch da, cân; cưa xương ức và cầm máu xương ức; mở màng ngoài tim; kiểm tra đánh giá tổng thể.

- Bóc tách giữa ĐMC và ĐMP, đặt dây (tap) qua phần lên quai ĐMC.

- Lấy máu qua TMC trên (SVC) làm xét nghiệm ACT, tiêm heparin qua tiểu nhĩ phải, liều 300UI/kg cân nặng.

- Khâu các mối túi để chuẩn bị đặt cannula:

- + Khâu mỗi túi ĐMC ở cao sát thân cánh tay đầu, dùng chỉ prolene hoặc ethibone 3/0, luồn chỉ vào snare (ống nhựa hoặc cao su nhỏ).

- + Khâu mỗi túi TMC trên tại tiểu nhĩ phải: chỉ prolene 3/0, luồn chỉ vào snare.

- + Khâu mỗi túi TMC dưới tại nhĩ phải: chỉ prolene 3/0, luồn chỉ vào snare.

- Lấy máu làm xét nghiệm ACT (sau dùng heparin khoảng 10 phút), kết quả ACT trên 400 giây là đạt yêu cầu.

- Đặt cannula:

- + Đặt cannula ĐMC, siết các mối chỉ sau khi đã luồn qua các snare để cố định cannula, nối cannula với đường ĐM từ máy THNCT. Khi đặt cannula ĐMC lấy ra khoảng 500 – 700ml máu để sau bù lại khi tim đập.

- + Đặt cannula TMC trên (SVC), siết mỗi túi, cố định cannula.

- + Đặt cannula TMC dưới (IVC) bằng loại cannula thẳng hoặc gấp góc; siết mỗi túi, cố định cannula. Nối hai cannula TM với đường TM từ máy THNCT qua ống nối chữ Y.

- Đặt dây (tap) không chẻ TMC trên và TMC dưới.

- Khâu mỗi túi, đặt kim để truyền dung dịch cardioplegia qua gốc ĐMC, đuổi khí, nối với dây cardioplegia từ máy THNCT. Vị trí đặt kim càng thấp càng tốt để khi cắt cùng bỏ đi với tim bệnh lý.

2. Thì 2: chạy THNCT và cắt tim bệnh:

- Phẫu tích các cuống mạch của tim: phẫu tích ĐMC và ĐMP để dễ dàng cho việc tạo các miệng nối khi ghép.

- Kiểm tra các thông số và hệ thống đường dẫn của THNCT.
- Chạy THNCT, siết các dây snare không chế TMC trên, TMC dưới và TMP trên phải sau khi đạt lưu lượng bơm tối đa.
- Cắt tim bắt đầu từ bờ ngoài nhĩ phải dọc theo rãnh nhĩ thất vòng lên trên và xuống dưới (chỗ đổ vào của TMC trên và TMC dưới) đến vách liên nhĩ. Mốc xoang vành hết sức quan trọng, đi bờ trước xoang vành vòng sang nhĩ trái, lên trên theo vách liên nhĩ.
- Cắt trần nhĩ trái, cắt dọc xuống dưới theo vách liên nhĩ.
- Cắt ĐMC và ĐMP sát các vòng van, đường cắt gần vuông góc với thân ĐM.
- Cắt nhĩ trái theo ranh giới giữa tiểu nhĩ và đường ranh giới của các TMP (trên mức của các TMP khoảng 5 - 10mm), để lại tiểu nhĩ trái làm mốc, sau đó cắt sau.
- Chuẩn bị tim ghép: cắt sửa nhĩ trái theo 4 lỗ đổ vào của 4 TMP, chú ý làm sao cho tương thích với diện nhĩ trái của người nhận. Xẻ dọc từ chỗ cắt TMC dưới theo vách liên nhĩ lên trên, chú ý vị trí xoang vành và không xẻ nhiều vì nếu chưa đủ sau xẻ thêm. Khâu mỗi túi phân môm cụt TMC trên của tim ghép siết snare để sử dụng đuôi khí tim phải.

3. Thì 3: nối ghép tim:

3.1. Liệt tim và bảo vệ cơ tim:

Có nhiều loại dung dịch liệt tim khác nhau, ở đây chúng tôi sử dụng dung dịch custadiol (HTK) lạnh (4°C - 8°C).

- Nếu thời gian thiếu máu dưới 90 phút chỉ cần một lần liệt tim ngay tại buồng lấy tim gồm hai lần bơm:

+ Trước khi cắt tim: dùng 1000ml dung dịch custadiol lạnh, bơm xuôi dòng qua gốc ĐMC, áp lực bơm 150mmHg.

+ Sau khi cắt tim: dùng tiếp dung dịch custadiol lạnh, số lượng 30ml/kg thể trọng, bơm xuôi dòng qua gốc ĐMC, áp lực bơm 150mmHg.

- Nếu thời gian thiếu máu trên 90 phút, sử dụng thêm một lần liệt tim trước ghép, dung dịch custadiol lạnh, số lượng 30ml/kg thể trọng, bơm xuôi dòng qua gốc ĐMC, áp lực bơm 150mmHg.

- Tiêm 500 mg solumedrone qua ECC.

3.2. Khâu nối nhĩ trái:

- Khâu bằng chỉ prolene 3-0 kim 26 dài 120cm.
- Điểm đầu tiên là ở thành sau nhĩ trái đối diện với điểm giữa vách liên nhĩ (tương ứng vị trí đổ vào của TMP trên trái và tiểu nhĩ trái). Khâu 5-6 mỗi đầu rồi thả dù đưa tim vào khoang màng tim, khâu cẩn thận đều nhau từng mối.
- Khâu lên trên vòng đến vách liên nhĩ, khâu xuống dưới vòng đến vách liên nhĩ, chú ý góc dưới lấy rất dày và khâu hai mép của xoang vành chập làm một. Khâu vách liên nhĩ một lớp. Trong quá trình khâu, đầu hút mềm đặt ở đáy nhĩ trái.
- Khâu xong nhĩ trái, khâu mỗi chữ U ở trần nhĩ trái có pledget, rạch một lỗ đặt cannula 20Fr và nối vào hệ thống hút để giảm áp tim trái.

3.3. Khâu nối nhĩ phải:

- Dùng chỉ prolene 3-0 kim 26 dài 120cm, bắt đầu từ góc đổ về của TMC dưới, khâu dần lên trên, phần dưới lấy hai mép bằng nhau để tránh căng kéo tim, đoạn thừa (hai mép không đều) dồn lên phía trên (chỗ tiểu nhĩ phải).

3.4. Khâu nối ĐMP:

- Dùng chỉ prolene 4-0 kim 17 dài 90cm (có PTV dùng chỉ prolene 3-0 kim 26 dài 90cm).
- Trước khi khâu cắt lọc hai miệng nối sao cho tương thích về khẩu kính và độ dài.
- Khâu từ phía sau bên trái của ĐM. Khi khâu nối xong, khâu mỗi chữ U chỉ 3-0 có pledget, dùng dao nhọn rạch 1 lỗ, để mở có tác dụng đuổi khí.

3.5. Khâu nối ĐMC:

- Dùng chỉ prolene 4-0 kim 17 dài 90cm.
- Khâu hai lớp kiểu blalock từ thành sau đi về hai phía, khâu đến đâu chạy luôn hai lớp đến đấy, khâu đều, kỹ, đủ chặt.
- Khi hai đường khâu cách nhau khoảng 5 - 7mm thì dừng lại và buộc chỉ, khâu mỗi chữ U có pledget tại vị trí cuối cùng đó để đuổi khí.

4. Thì 4: đuổi khí và cho tim đập lại:

- Các đường đuôi khí bao gồm:
 - + Sau khi khâu xong nhĩ trái, khâu một mối chữ U có pledget tại trần nhĩ trái và dùng dao nhọn mở một lỗ để đuôi khí.
 - + Tương tự, sau khi khâu nối xong ĐMP cũng khâu một mối chữ U có pledget ở mặt trước ĐMP và mở một lỗ.
 - + Tại ĐMC có hai đường đuôi khí, một qua kim gốc ĐMC, một qua vị trí miệng nối có mối chữ U chờ.
 - + Mở một lỗ tại điểm cao nhất của tiểu nhĩ trái.
- Kỹ thuật đuôi khí:
 - + Đặt các forcep để mở rộng đường đuôi khí qua trần nhĩ trái và ĐMP, để kim gốc ĐMC chảy tự do.
 - + Mở các tap TMC trên và TMC dưới, làm đầy tim kết hợp với bóp và lắc nhẹ tim để đuôi khí. Phối hợp với kỹ thuật viên gây mê bóp bóng, mở snare TMP trên bên phải.
 - + Bóp nhẹ các buồng tim để đuôi khí, duy trì máu trong khoang màng tim ngập trần nhĩ trái. Làm kỹ nhiều lần, khi thấy hết khí, mở kẹp ĐMC và khi đó vẫn để máu trào qua các đường đuôi khí.
 - Massage nhẹ trên tim, chú ý không để tim căng, xả máu qua trần nhĩ trái và ĐMP. Nếu rung thất tiến hành sốc điện, cường độ 5J, có thể sốc nhiều lần. Nếu tim chưa đập lại, tiếp tục đuôi khí, massage tim và đánh sốc lại.
 - Siêu âm qua thực quản để kiểm tra và tiếp tục đuôi khí cho đến khi hết khí trên hình ảnh siêu âm và tim đập ổn định.
 - Khi tim ổn định, buộc và khâu kín lỗ mở ĐMP, trần nhĩ trái và mỏm cụt TMC trên. Nối kim gốc ĐMC vào hệ thống dây TM.
 - Tiếp tục chạy THNCT hỗ trợ, kiểm tra cầm máu thật kỹ các đường khâu.

5. Thì 5: ngừng THNCT, rút cannula, cầm máu, đóng ngực:

- Giảm và ngưng THNCT khi đủ các điều kiện.
- Rút bỏ kim gốc ĐMC, rút bỏ cannula TMC trên và TMC dưới. Buộc và khâu tăng cường lỗ mở cannula TMC dưới còn vị trí cannula TMC trên siết snare để sau bù lại máu. Rút cannula ĐMC và khâu tăng cường.

- Tiêm protamin, liều 1:1 so với heparin.
- Bù máu (lượng máu lấy ra khi đặt cannula và máu còn ở THNCT) qua đường nhĩ phải, bù từ từ, vừa bù vừa theo dõi huyết động.
- Đặt catheter Swan – Ganz qua TM dưới đòn trái.
- Đặt điện cực và dẫn lưu (màng ngoài tim và sau xương ức).
- Kiểm tra cầm máu lần cuối, bơm rửa nhiều lần bằng nước muối ấm để kiểm tra cầm máu thật kỹ tất cả các vị trí trong trường mổ.
- Đóng màng tim, có thể sử dụng màng tim nhân tạo để tránh căng.
- Cầm máu kỹ, đóng xương ức và vết mổ. Băng vô trùng. Nối dẫn lưu vào bình vô trùng và hệ thống hút (áp lực – 20 cmH₂O).