

Nghiên cứu xây dựng quy trình phẫu thuật lấy, rửa và bảo quản tử cung trên chó thực nghiệm

Research on developing a surgical procedure for harvest, washing and preservation of the uterus in experimental uterine transplantation in dogs

Nguyễn Thanh Hà, Trần Thanh Hương*,
Trần Thị Minh Trang, Hoàng Thị Tùng Anh,
Lê Văn Tuyên và Lê Khắc Duy

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Xây dựng quy trình phẫu thuật lấy, rửa và bảo quản tử cung trên chó thực nghiệm. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu tiến cứu can thiệp, được thực hiện trên 10 cặp chó tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 01/2020 đến tháng 10/2020. **Kết quả:** Tử cung của cả 10 con chó cho sau khi lấy rửa và bảo quản đều đủ tiêu chuẩn để ghép vào chó nhận. Thời gian trung bình từ khi bắt đầu mổ đến khi đưa tử cung ra khỏi ổ bụng chó cho của 10 cặp ghép lần lượt là: $70 \pm 8,16$ (phút). Thời gian thiếu máu nóng là $34,4 \pm 4,14$. **Kết luận:** Xây dựng quy trình phẫu thuật lấy, rửa và bảo quản tử cung trên chó thực nghiệm là cơ sở để tiến tới ghép tử cung trên người tại Việt Nam. Đây là những trường hợp ghép tử cung thực nghiệm trên chó được thực hiện đầu tiên tại Việt Nam.

Từ khóa: Ghép tử cung, ghép tử cung thực nghiệm trên chó.

Summary

Objective: To develop a surgical procedure to harvest, washing and preserve the uterus in experimental dogs. **Subject and method:** A prospective interventional study, conducted on 10 pairs of dogs at 108 Military Central Hospital from January 2020 to October 2020. **Result:** The uteruses of all 10 donor dogs, after being perfusion and preserved, met the standards for transplantation into the recipient dog. The average time from the start of the surgery to the time the uterus was removed from the donor dog's abdomen for 10 transplant pairs was: 70 ± 8.16 (minutes). Warm ischemia time was 34.4 ± 4.14 . **Conclusion:** Developing a surgical procedure to harvest, washing and preserve the uterus in experimental dogs is the basis for moving forward with uterine transplantation in humans in Vietnam. These are the first cases of experimental uterus transplants on dogs performed in Vietnam.

Keywords: Uterine transplant, uterine transplant experiment on dogs.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ghép tạng là một trong những thành tựu nổi bật của y học hiện đại, nhiều phẫu thuật ghép cơ quan, mô, bộ phận cơ thể người như ghép gan,

thận, tim đã trở thành thường quy ở nhiều bệnh viện, giúp thay thế các tạng bị mất chức năng, cải thiện chất lượng cuộc sống của người bệnh. Trong chuyên ngành Sản phụ khoa, ghép tử cung thực nghiệm lần đầu tiên được thực hiện vào năm 1966 do Erasland và cộng sự tiến hành trên chó, đặt nền móng đầu tiên cho việc xây dựng quy trình phẫu thuật ghép tử cung trên động vật¹. Sau đó, nhiều mô hình ghép tử cung thực nghiệm trên động vật

Ngày nhận bài: 30/8/2024, ngày chấp nhận đăng: 26/9/2024

* Tác giả liên hệ: huongtranbs108@gmail.com -

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

khác đã được tiến hành như ghép tử cung trên chuột của Akauri với kết quả chuột cái ghép tử cung có khả năng sinh sản²; hay trên cừu của Wranning và cộng sự, sau ghép sinh thành công cừu con khỏe mạnh³. Các nghiên cứu trên đã góp phần xây dựng các quy trình kỹ thuật ghép tử cung thực nghiệm trên động vật và đặt nền tảng cho xây dựng quy trình kỹ thuật ghép tử cung trên người.

Ở Việt Nam chưa có cơ sở y tế nào tiến hành ghép tử cung thực nghiệm trên động vật. Nằm trong đề án “Tăng cường năng lực nghiên cứu để phát triển kỹ thuật ghép mô, bộ phận cơ thể người tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108”, do đó Khoa Phụ sản - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 đã tiến hành: “Nghiên cứu xây dựng quy trình phẫu thuật lấy, rửa và bảo quản tử cung trên chó thực nghiệm tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108”, đồng thời nâng cao kỹ năng mổ lấy, rửa và bảo quản tạng trên người.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng

Động vật thực nghiệm ghép tử cung: 20 chó sống, khỏe mạnh, có trọng lượng khoảng 12kg, giống cái; được chia thành 10 cặp (chó cho và chó nhận tạng).

Điều kiện động vật:

Toàn bộ chó được mua từ cùng 1 trang trại và chó nhận tạng thường có trọng lượng lớn hơn hoặc bằng chó cho tạng.

Chó được nhập về trước mổ từ 7-10 ngày để nuôi, chăm sóc, để chó quen với môi trường mới, loại bỏ chó ốm yếu và có đủ thời gian làm công tác chuẩn bị mổ.

2.2. Phương pháp

Nghiên cứu tiến cứu can thiệp.

Thời gian nghiên cứu: 01/2020-10/2020.

Địa điểm nghiên cứu: Khoa Y học Thực nghiệm - Bệnh viện TƯQĐ 108.

Các bước tiến hành, kỹ thuật sử dụng:

Thực hiện quy trình phẫu thuật lấy tử cung từ chó thực nghiệm:

Động vật nằm ngửa trên bàn mổ, cố định chi, dưới gây mê nội khí quản.

Sát trùng rộng vùng mổ trên bụng từ mũi ức đến xương mu.

Thì 1. Mở thành bụng theo đường trắng giữa. Tất cả ruột được chặn và giữ lại ở phía bụng trên. Kiểm tra ổ bụng, tử cung, phần phụ. Kiểm tra các dây chằng giữ tử cung và mạch thắt lưng buồng trứng, động-tĩnh mạch tử cung, động-tĩnh mạch chậu trong, động-tĩnh mạch chậu ngoài, bàng quang. Giải phóng niệu quản xuống đến tiểu khung (chú ý bảo vệ mạch máu nuôi niệu quản).

Thì 2. Giải phóng các dây chằng giữ tử cung.

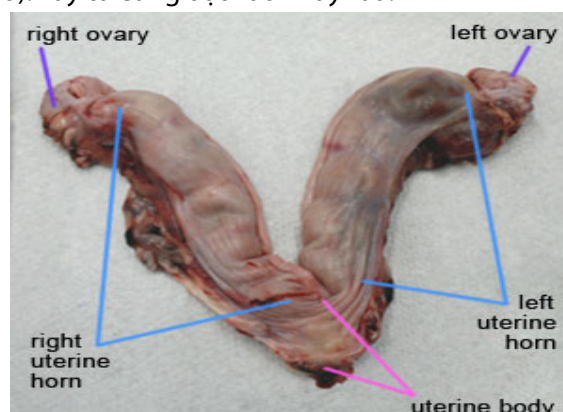
Bộc lộ vào hố buồng trứng 2 bên, phẫu tích tách sừng tử cung 2 bên ra khỏi mạc treo với buồng trứng. Cắt 2 sừng tử cung để lại 2 buồng trứng.

Thì 3. Giải phóng mạch máu tử cung.

Phẫu tích tĩnh mạch tử cung đến tĩnh mạch chậu trong. Buộc chỉ lin các móm cắt phần để lại.

Phẫu tích động mạch tử cung tới tận gốc xuất phát từ động mạch chậu trong một cách nhẹ nhàng, do kích thước của động mạch tử cung nhỏ và để tránh làm hẹp lòng mạch máu, phẫu thuật viên mạch máu tiến hành lấy 1 phần patch của động mạch chậu trong xung quanh gốc động mạch tử cung kích thước 2-3mm. Làm tương tự 2 bên trái và phải. Quá trình phẫu tích lưu ý đẩy niệu quản ra xa chỗ bắt chéo động mạch tử cung.

Thì 4. Cặp cắt phần mạc treo tử cung ngang chỗ eo cổ tử cung. Cắt đoạn thân tử cung ra khỏi phần eo cổ tử cung (để lại phần cổ tử cung bám vào âm đạo). Lấy tử cung đặt vào khay rửa.



Hình 1. Tử cung chó (thân tử cung và hai sừng tử cung trái-phải, hai buồng trứng)

Thực hiện quy trình rửa và bảo quản tử cung

Thì 1. Trước khi tiến hành truyền rửa 5 -10 phút:
Chuẩn bị dịch truyền rửa.

Lấy túi dịch custodiol ra khỏi tủ lạnh (độ lạnh của dung dịch rửa tạng là khoảng 4 độ C).

Pha 0,2ml heparin (lọ 5000UI) vào túi dịch custodiol.

Lắc toàn bộ túi hoặc đặt túi vào trong túi bơm áp lực truyền động mạch nếu cần. Treo cao so với mặt bàn rửa 100-120cm.

Lắp hệ thống dây truyền rửa có đầu tù với túi dịch, kiểm tra bọt khí dòng chảy.

Theo dõi quá trình phẫu thuật cắt tử cung, xác định đường kính động mạch để chọn kim rửa cho phù hợp. Đánh giá màu sắc tử cung, số lượng nhánh động tĩnh mạch vào tử cung để có hướng xử trí trong quá trình truyền rửa tử cung.

Thì 2. Giai đoạn truyền rửa:

Mục đích của rửa tạng: Nhằm loại bỏ tối đa các tế bào máu của động vật hiến tạng có trong tử cung hiến, nhằm tránh hiện tượng bất đồng miễn dịch, gây phản ứng miễn dịch thải ghép từ động vật nhận tạng và tránh hình thành cục máu đông gây thiếu máu tạng sau ghép.

Sau khi nhận tử cung từ phẫu thuật viên cho ngay tử cung vào khay đựng nước đá. Nhanh chóng chuyển sang bàn rửa, đặt canuyl (hoặc kim đầu tù 27 G) vào trong động mạch tử cung dưới kính lúp phẫu thuật, dùng ngón 1, 2 bàn tay trái giữ chặt kim, cho dịch chảy thành tia. Rửa liên tục cho tới khi tử cung có màu sắc trắng đều, dịch chảy từ tĩnh mạch tử cung ra trong.

Trong quá trình truyền rửa, người phụ dùng bơm tiêm có lắp kim đầu tù hút từ tĩnh mạch tử cung ra (tươi đều trên mặt tử cung, có thể sử dụng dịch hút từ tĩnh mạch làm 1 tấm đệm tế bào).

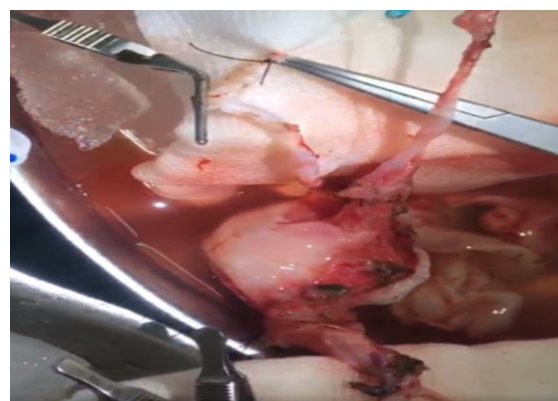
Sau khi truyền rửa kết thúc, kiểm tra, xử lý buộc các nhánh nhỏ không cần thiết, khâu vá thành mạch bị rách nếu cần.

Thì 3. Giai đoạn bảo quản ngắn:

Mục đích của bảo quản tạng là tránh được tổn thương gây ra do hiện tượng thiếu máu và hiện tượng tái tưới máu sau ghép trong đó phản ứng viêm đóng vai trò chủ đạo làm tổn thương tế bào.

Trường hợp ghép ngay, có thể bảo quản lạnh đơn giản bằng phương pháp: Sau khi rửa tử cung xong đặt tử cung trực tiếp trong khay dung dịch custodiol (hoặc Ringerlactat có nhiệt độ khoảng 4-6°C) chuyển sang bộ phận ghép.

Đánh giá sơ bộ kết quả rửa tử cung: Màu sắc, thời gian rửa, màu sắc dịch rửa, số lượng hồng cầu dịch rửa khi kết thúc.



Hình 2. Tử cung và mạch máu sau rửa tạng để chuẩn bị ghép (ảnh trong mổ)

III. KẾT QUẢ

3.1. Một số đặc điểm của chó nghiên cứu và kỹ thuật lấy tử cung chó thực nghiệm

Bảng 1. Một số đặc điểm chó tham gia thực nghiệm ghép tử cung

Đặc điểm/ đối tượng	Tuổi (tháng)	Cân nặng (kg)	Lứa đẻ
Chó cho	12 ± 4,18	18,3 ± 6,33	2,1 ± 0,83
Chó nhận	12,27 ± 4,36	17,18 ± 6,82	2,45 ± 0,93
Tổng số chó thực nghiệm	13,4 ± 1,43	19,65 ± 3,03	2,5 ± 0,51

Nhận xét: Có sự tương đồng trong cân nặng, tuổi và lứa đẻ trong số chó cho và nhận tử cung.

Bảng 2. Thời gian phẫu thuật

Thời gian phẫu thuật	Giá trị (phút)
Thời gian phẫu thuật chó cho	$70 \pm 8,16$
Thời gian thiếu máu nóng	$34,4 \pm 4,14$
Thời gian nối mạch máu 1 bên	$21,1 \pm 7,72$
Tổng thời gian phẫu thuật	312 ± 20

Nhận xét: Thời gian phẫu thuật chó cho trung bình là $70 \pm 8,16$ phút, nhanh nhất là 68 phút, kéo dài nhất là 89 phút. Thời gian thiếu máu nóng là $34,4 \pm 4,14$, thời gian ngắn nhất là 29 phút, dài nhất là 43 phút.

Bảng 3. Kích thước đường kính và chiều dài các thành phần cuống tử cung ghép

Thành phần	Chiều dài (mm)	Đường kính (mm)	Độ dày (mm)
Động mạch tử cung	$20 \pm 0,13$	$5 \pm 0,15$	$0,07 \pm 0,01$
Tĩnh mạch tử cung	$30,3 \pm 2,4$	$7 \pm 1,32$	$0,03 \pm 0,01$
Miệng nối tử cung-âm đạo	$0,5 \pm 0,2$	$20,02 \pm 1,09$	$7 \pm 0,04$
Miệng nối tử cung-vòi trứng	$0,4 \pm 0,1$	$10,46 \pm 1,2$	$5,5 \pm 1,24$

Nhận xét: Chiều dài trung bình của động mạch tử cung là $20 \pm 0,13$ mm, dài nhất là 25mm, ngắn nhất là 16mm. Đường kính lớn nhất là 6,5mm, nhỏ nhất là 3mm. Chiều dài tĩnh mạch tử cung trung bình là $30,3 \pm 2,4$, dài nhất là 34mm, ngắn nhất là 26mm, đường kính tĩnh mạch cũng lớn hơn động mạch, lớn nhất là 9mm, nhỏ nhất là 6mm.

3.2. Một số đặc điểm quá trình rửa và bảo quản tử cung chó thực nghiệm

Dung dịch sử dụng rửa tử cung là dịch custodiol, số lượng dịch trung bình để rửa tử cung khoảng $1,5 \pm 1$ lít, thời gian rửa tử cung kéo dài trong khoảng từ 10 phút đến 20 phút, trung bình là $15,7 \pm 6,4$ phút. 100% tử cung ghép sau khi được rửa có màu sắc trắng và mặt độ mềm, không thấy có trường hợp nào có đốm xuất huyết.

IV. BÀN LUẬN

Đối tượng tham gia nghiên cứu là giống chó cỏ ở Việt Nam, lứa tuổi chọn vào nghiên cứu trung bình là $13,4 \pm 1,43$ tháng, của chó cho tử cung là $12 \pm 4,18$ tháng, chó nhận tử cung là $12,27 \pm 4,36$ tháng. Dù số lượng chó tham gia vào thực nghiệm ghép tử cung cỡ mẫu nhỏ, nhưng có sự tương đồng về tháng tuổi giữa nhóm cho và nhận tử cung. Chúng tôi chọn lứa tuổi này tham gia nghiên cứu vì phần lớn chó trong lứa tuổi này đều đã trưởng thành về

mặt giải phẫu và chức năng sinh sản, đã sinh sản các lứa từ trước, đảm bảo cấu trúc tử giải phẫu tử cung đã trưởng thành, đồng đều giữa con cho và nhận để đảm bảo khi ghép, kích thước tạng ghép tương thích với vị trí ghép của động vật nhận. Cân nặng trung bình của chó tham gia là $19,65 \pm 3,03$ kg, chó nặng nhất là 23kg, nhẹ nhất là 11kg. Giữa cân nặng của chó cho và chó nhận có sự tương đồng, kích thước giữa 2 nhóm không quá chênh lệch. Số lần đẻ của các đối tượng nghiên cứu trung bình là $2,5 \pm 0,51$ lần, nhiều nhất là 3 ít nhất là 0. Số lứa đẻ trung bình của nhóm cho là $2,1 \pm 0,83$ lần, lứa đẻ trung bình của nhóm nhận là $2,45 \pm 0,93$. Lứa đẻ giữa nhóm cho và nhận khá tương đồng, chúng tôi chọn đối tượng nghiên cứu như vậy để đảm bảo sự hoàn thiện về giải phẫu và chức năng sinh sản của hai nhóm động vật tham gia nghiên cứu.

Thời gian thực hiện kỹ thuật ghép tạng được tính từ lúc bắt đầu rạch da đến khi khâu đóng da xong, thời gian trung bình của phẫu thuật là 312 ± 20 phút, nhanh nhất là 190 phút, kéo dài nhất là 350 phút. Thời gian phẫu thuật cho những cặp chó đầu do chưa có kinh nghiệm nên thời gian còn kéo dài, những cặp chó sau khi đã thành thực quy trình và kỹ năng phẫu tích bộc lộ mạch máu thời gian phẫu thuật được rút ngắn đáng kể. Thời gian phẫu thuật chó cho trung bình là $70 \pm 8,16$ phút, nhanh nhất là 68 phút, kéo dài nhất là 89 phút. Đây là thời gian từ

khi mở bụng đến khi lấy được tử cung chó cho. Thời gian thiếu máu nóng là thời gian tính từ khi bắt đầu kẹp động mạch tử cung của tử cung người cho, cho đến khi tử cung được truyền dung dịch làm lạnh vào tạng, thời gian thiếu máu nóng trung bình của nhóm nghiên cứu là $34,4 \pm 4,14$ phút, thời gian ngắn nhất là 29 phút, dài nhất là 43 phút. Kết quả này tương tự nghiên cứu của Erasland với thời gian thiếu máu trung bình của tác giả là 30 phút¹. Theo Wranning và cộng sự thời gian thiếu máu nóng trên mô hình tử cung cừu nếu bảo quản tốt có thể lên đến 3 giờ⁴. Thời gian thiếu máu nóng của những cặp chó đầu tiên còn dài, những cặp chó sau khi đã quen kỹ năng bóc lộ phẫu tích mạch máu, thời gian thiếu máu nóng đã rút ngắn.

Kích thước tử cung và các cuống mạch của tử cung kích thước rất nhỏ, chiều dài trung bình của động mạch tử cung chó cho là $20 \pm 0,13$ mm, dài nhất là 25mm, ngắn nhất là 16mm. Đường kính lớn nhất là 6,5mm, nhỏ nhất là 3mm. Chiều dày trung bình là $0,07 \pm 0,01$ mm. Chiều dài tĩnh mạch tử cung trung bình của chó cho là $30,3 \pm 2,4$ mm, dài nhất là 34mm, ngắn nhất là 26mm, đường kính tĩnh mạch cũng lớn hơn động mạch, lớn nhất là 9mm, nhỏ nhất là 6mm, tuy nhiên thành tĩnh mạch mỏng hơn so với động mạch tử cung, độ dày trung bình là $0,03 \pm 0,01$ mm. Nhìn chung các đường kính động tĩnh mạch tử cung của chó đều nhỏ hơn nhiều so với kích thước động mạch tử cung của người bình thường, là thách thức để khâu nối động tĩnh mạch tử cung với chó nhận. Đường kính miệng nối tử cung-âm đạo trung bình là $20,02 \pm 1,09$ mm, lớn nhất là 22mm nhỏ nhất là 18mm. Độ dày trung bình khoảng $7 \pm 0,04$ mm. Đường kính miệng nối tử cung với trứng trung bình $10,46 \pm 1,2$ mm.

Dung dịch sử dụng rửa tử cung là dịch custodial 4 độ C, số lượng dịch trung bình để rửa tử cung khoảng $1,5 \pm 1$ lít, thời gian rửa tử cung kéo dài trong khoảng từ 10 phút đến 20 phút, trung bình là $15,7 \pm 6,4$ phút. 100% tử cung ghép sau khi được rửa có màu sắc trắng và mật độ mềm, không thấy có trường hợp nào có đốm xuất huyết. Trong một số mô hình ghép tử cung trên chuột Lewis, Akauri và cộng sự sử dụng nước muối sinh lý lạnh pha xylocaine để bơm rửa tử cung, hay Wranning sử dụng ringer lactate lạnh pha xylocaine rửa tử cung

cho đến khi chuyển sang màu trắng bạch². Các tác giả trên cũng nghiên cứu khả năng thành công sau ghép khi bảo quản tử cung sau rửa ở các mốc thời gian khác nhau, tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi tử cung sau rửa được ghép ngay. Quá trình rửa tử cung ban đầu còn kéo dài, những cặp chó nhận sau khi đã quen kỹ thuật, quá trình rửa tử cung diễn ra nhanh chóng và hiệu quả.

V. KẾT LUẬN

Qua 10 ca ghép mổ lấy, rửa và bảo quản tử cung chó tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. Chúng tôi đã rút ra một số kết luận như sau:

Xây dựng quy trình phẫu thuật lấy, rửa và bảo quản tử cung trên chó thực nghiệm là cơ sở để tiến tới ghép tử cung trên người tại Việt Nam.

Các kỹ năng thực hành và kết quả nghiên cứu thu được trong quá trình tổ chức, thực hiện mổ ghép tử cung trên chó 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 tiến tới ghép tử cung trên người ở nước ta.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Eraslan S, Hamernik RJ, Hardy JD (1966) *Replantation of uterus and ovaries in dogs, with successful pregnancy*. Archives of surgery (Chicago, Ill: 1960) 92(1): 9-12.
2. Racho El-Akouri R, Kurlberg G, Dindelegan G, Mölne J, Wallin A, Brännström M (2002) *Heterotopic uterine transplantation by vascular anastomosis in the mouse*. The Journal of endocrinology 174(2): 157-166.
3. Wranning CA, Akhi SN, Kurlberg G, Brännström M (2008) *Uterus transplantation in the rat: Model development, surgical learning and morphological evaluation of healing*. Acta Obstet Gynecol Scand 87(11): 1239-1247.
4. Dahm-Kähler P, Wranning C, Lundmark C, Enskog A, Mölne J, Marcickiewicz J et al (2008) *Transplantation of the uterus in sheep: methodology and early reperfusion events*. The journal of obstetrics and gynaecology research 34(5): 784-793.