

## LỊCH SỬ GHÉP GAN

*Ninh Việt Khải<sup>1</sup>; Nguyễn Tiến Quyết<sup>1</sup>; Nguyễn Quang Nghĩa<sup>1</sup>*

### TÓM TẮT

Quá trình phát triển ghép gan nằm trong bối cảnh chung của lịch sử ghép tạng. Đã tìm thấy tài liệu ghi nhận khái niệm đầu tiên về ghép và thay thế tạng nhằm mục đích điều trị vào khoảng năm 136 - 208 sau Công nguyên. Đầu tiên, ghép tạng nói chung và ghép gan nói riêng thực hiện có tính chất thực nghiệm trên động vật. Tuy nhiên, những thành công trong nghiên cứu về thải loại mảnh ghép, thuốc điều trị miễn dịch, ghép gan sau đó trở thành một phương thức điều trị bệnh lý gan giai đoạn cuối. Bài viết này chúng tôi xin điểm lại các dấu mốc quan trọng trong lịch sử ghép gan trên thế giới và Việt Nam.

\* Từ khóa: Ghép gan; Lịch sử.

### *The History of Liver Transplantation*

#### **Summary**

*Liver transplantation development is in the general context of organs transplantation. The firstly report about the concept transplantation and replacement was found in the years of 136 - 208 B.C. In the early period, the organ transplantation in general and liver transplantation in particular was experimentally carried out with the animal. However, with the success of researching the graft rejection and immunosuppressive drug. In the late periods, liver transplantation has become the treatment for end-stage liver diseases. We recall the important milestones of liver transplantation history of the world and Vietnam as well.*

\* *Keywords: Liver transplantation; History.*

### TÓM LƯỢC LỊCH SỬ GHÉP GAN TRÊN THẾ GIỚI

#### **1. Giai đoạn trước năm 1978.**

- 1902: Alexis Carrel đưa ra kỹ thuật nối mạch máu kiểu tận-tận và nó trở thành kỹ thuật nền tảng cho phẫu thuật mạch máu, đồng thời giúp phát triển ghép tạng. Carrel nhận giải Nobel năm 1912 [8].

- 1955: C.Stuart Welch tại Trường Đại học Y Albany thực hiện trên chó, mô tả đặt một gan khác vào vùng bên phải cạnh cột sống của chó mà không can thiệp vào gan của chó nhận tạng. Nối động mạch

gan được với động mạch chủ bụng hoặc động mạch chậu, tĩnh mạch cửa nối với tĩnh mạch chủ dưới và không dùng thuốc ức chế miễn dịch. Đây là báo cáo đầu tiên được ghi nhận trong y văn về ghép gan phụ trợ.

- 1956: Cannon tại Đại học California, Los Angeles lần đầu tiên đề cập đến khái niệm thay gan trong một nghiên cứu thực nghiệm trên chó [7]. Đây là nghiên cứu ghép gan đúng vị trí thực nghiệm đầu tiên, tuy nhiên không có con chó nào sống sau ghép.

1. Bệnh viện Việt Đức

**Người phản hồi (Corresponding): Ninh Việt Khải (drninhvietkhai@gmail.com)**

**Ngày nhận bài: 09/02/2019; Ngày phản biện đánh giá bài báo: 21/03/2019**

**Ngày bài báo được đăng: 09/04/2019**

- 1958: Francis Moore mô tả kỹ thuật cắt bỏ toàn bộ gan và ghép gan đúng vị trí trên chó [12].

- 1963: Thomas Earl Starzl tại Đại học Colorado, Denver đã thực hiện ca ghép gan trên người đầu tiên cho một bé trai 3 tuổi bị bệnh hẹp đường mật, tuy nhiên bệnh nhân (BN) đã tử vong trong mổ do mất máu. Trong nửa cuối năm 1963, Starzl thực hiện thêm 2 ca ghép gan nữa, đồng thời có 2 ca ghép gan khác được thực hiện tại Boston và Paris nhưng BN đều tử vong sau đó. Sau một loạt những thất bại, việc ghép gan đã tạm dừng trong khoảng 3,5 năm cho đến giữa năm 1967 do những chỉ trích cho là quá nguy hiểm khi thực hiện ghép gan - một tạng rất quan trọng của cơ thể. Tuy nhiên, trong khoảng thời gian này đã có nhiều tiến bộ về ghép tạng nói chung được đưa ra:

+ Vai trò hòa hợp kháng nguyên bạch cầu (hòa hợp mô) - HLA: sự hòa hợp kháng nguyên bạch cầu không phải là yếu tố chính trong ghép tạng.

+ Sự phát triển của globulin kháng lympho bào.

+ Biểu hiện hình thành dung nạp gan.

+ Tiến bộ trong việc bảo quản tạng.

- 1966: Thomas Earl Starzl đã thực hiện ca ghép gan khác loài đầu tiên vào ngày 15 - 7, gan ghép được lấy từ một con tinh tinh cho BN nhi 28 tháng tuổi, BN tử vong sau đó 9 ngày. Cho đến năm 1973, Starzl còn thực hiện thêm 2 ca ghép gan khác loại với thời gian sống sau mổ lần lượt 0 ngày và 14 ngày.

- 1967: Starzl và CS tại Đại học Colorado đã báo cáo những trường hợp ghép gan đúng vị trí thành công đầu tiên thực hiện trên người, trong đó BN vẫn

còn sống sau ghép hơn 9 tháng. Trong kỹ thuật ghép gan của mình, Starzl thực hiện lấy bỏ gan và phần tĩnh mạch chủ dưới sau gan của người nhận và ghép gan của người cho theo thứ tự miệng nối như sau: tĩnh mạch chủ dưới trên gan, tĩnh mạch chủ dưới dưới gan, động mạch gan, tĩnh mạch cửa và nối túi mật với tá tràng. Điều trị ức chế miễn dịch bao gồm: azathioprine, prednisone và globuline kháng lympho bào dùng trong mổ.

- 1968: khái niệm chết não được chấp nhận, Ủy ban Đặc biệt của Đại học Harvard đưa ra tiêu chuẩn, gồm 4 đặc điểm [1]:

+ Không tiếp nhận và không đáp ứng với kích thích từ bên ngoài, ngay cả với kích thích gây đau cũng không gây ra tiếng kêu, không cử động chân tay.

+ Không vận động và không hô hấp.

+ Không phản xạ: đồng tử hai bên giãn và không phản xạ với ánh sáng, phản xạ tai mắt không có.

+ Điện não đồ đẳng điện có giá trị xác định chắc chắn.

- 1968: Roy Calne đã thành lập đơn vị ghép tạng tại Cambridge (Anh). Đồng thời, thực hiện ca ghép gan đầu tiên tại châu Âu, số lượng BN ghép gan lớn thứ hai sau Starzl [6]. Cho đến những năm này, số BN ghép gan chủ yếu thuộc về Starzl và Calne.

- 1971: Dubois lần đầu tiên thông báo ghép gan để điều trị bệnh lý rối loạn chuyển hóa bẩm sinh cho bệnh Wilson ở BN nam 11 tuổi bị suy gan giai đoạn cuối. Tại thời điểm sau ghép 6 và 17 tháng, sinh thiết gan không thấy có lắng đọng đồng trong nhu mô gan ghép [10].

- 1977: Wall W.J và Roy Calne đưa ra cách thức bảo quản gan sau khi lấy từ người cho đưa về chỗ ghép bằng truyền plasma và bảo quản lạnh cho 12 trường hợp, thời gian bảo quản từ 2 giờ 42 phút đến 4 giờ 22 phút. Tất cả gan ghép đều có chức năng tốt sau ghép.

Có thể nói, trong giai đoạn trước 1978, phẫu thuật ghép gan đã đạt được những thành tựu nhất định, điểm nhấn ở đây là vào năm 1967, Thomas Earl Starzl thực hiện thành công ghép gan đúng vị trí lần đầu tiên trên người. Trong giai đoạn này cũng hình thành và xây dựng những kỹ thuật cơ bản trong lấy gan, bảo quản gan, ghép gan. Tuy nhiên, kết quả ghép gan và số lượng ghép gan còn hạn chế do điều trị ức chế miễn dịch chủ yếu bằng azathioprine, prednisone... có nhiều tác dụng phụ và hiệu quả ức chế miễn dịch chưa cao.

## 2. Giai đoạn từ năm 1978 - 1990.

Giai đoạn này có sự cải thiện rõ rệt về kết quả ghép gan nhờ hoàn thiện về kỹ thuật lấy tạng, bảo quản tạng và ghép tạng cũng như việc tìm ra các thuốc điều trị ức chế miễn dịch hiệu quả tốt. Tuy nhiên, kỹ thuật ghép gan trong giai đoạn này chủ yếu là ghép gan đúng vị trí từ người cho chết não. Đánh dấu bằng nghiên cứu của Calne (1979) và Starzl (1980) trong sử dụng cyclosporine điều trị ức chế miễn dịch cho BN ghép tạng nói chung và ghép gan nói riêng [5].

- 1981: Starzl thông báo kết quả nghiên cứu ghép gan cho 14 BN, có 2 BN tử vong trong mổ, 12 BN còn lại được sử dụng cyclosporine kết hợp với prednisone

điều trị ức chế miễn dịch, trong đó 83% BN được ghép gan còn sống sau ghép 1 năm.

- 1984: Byer W Shaw và CS tại Trường Đại học Pittsburg đã đưa ra hệ thống bắc cầu tĩnh mạch giữa tĩnh mạch cửa và tĩnh mạch chủ dưới dưới gan qua hệ thống bơm để đưa máu về tĩnh mạch nách nhằm giúp huyết động ổn định trong quá trình ghép gan đúng vị trí chuẩn (lấy gan của người nhận có cắt đoạn tĩnh mạch chủ dưới sau gan) [0]. Đồng thời, Starzls (lúc này chuyển đến Đại học Pittsburg) đã tiêu chuẩn hóa các bước và kỹ thuật lấy, bảo quản tạng trong lấy đã tạng ở người chết não.

Cũng trong năm này, Henry Bismuth ở Pháp và Broelsch ở Mỹ đã báo cáo độc lập các trường hợp đầu tiên được ghép gan giảm kích thước ở trẻ nhỏ với kết quả tốt bằng việc lấy thùy gan trái ở người cho trưởng thành ghép cho trẻ nhỏ do thiếu nguồn gan cho từ trẻ nhỏ, trong khi đó không thể thực hiện việc ghép gan đúng vị trí lấy nguyên gan từ người lớn cho trẻ nhỏ do không tương hợp giữa kích thước khoang bụng nhỏ ở trẻ với kích thước gan lớn ở người lớn [3, 4].

- Trong năm 1988 và 1989, những nghiên cứu của Kalayoglu và Todo cho thấy vai trò của dung dịch từ Trường Đại học Wisconsin trong bảo quản gan cũng như các tạng khác trong ghép [11].

- 1989: Pichlmayr và CS ở Hannover (Đức) lần đầu tiên thực hiện ghép gan giữa một người cho gan và hai người nhận (chia gan để ghép) [13]. Trong kỹ thuật của mình, ông mô tả việc ghép gan

theo cách sau: phần bên trái gồm hạ phân thùy 2, 3 không có tĩnh mạch chủ dưới được ghép cho trẻ nhỏ, phần bên phải gồm hạ phân thùy 1, 4, 5, 6, 7, 8 ghép cho người lớn. Ống mật chủ và động mạch gan chung đi cùng phần gan bên trái, còn tĩnh mạch cửa đi về phần gan bên phải. Ở người nhận phần gan bên phải, tĩnh mạch chủ dưới được bảo tồn và làm miệng nối với tĩnh mạch gan trái. Ở người nhận gan bên phải, động mạch gan phải của mảnh ghép nối với động mạch gan chung của người nhận và 2 đường mật trong gan tách biệt đều được nối với hồng tràng trên quai chữ Y. Cũng trong năm này, Andreas Tzakis, Todo và Starzls tại Đại học Pittsburgh mô tả một cách đầy đủ kỹ thuật **Piggy back** với bảo tồn tĩnh mạch chủ của người nhận trong một nghiên cứu gồm 24 BN ghép gan được thực hiện kỹ thuật này. Đồng thời, trong khoảng thời gian này, việc tìm ra và đưa vào sử dụng mycophenolate mofetil (cellcept), sirolimus và sau này là tacrolimus (FK 506) đã làm giảm tỷ lệ thải ghép và tác dụng phụ của thuốc.

### 3. Giai đoạn từ năm 1990 đến nay.

Hiểu biết về bệnh lý gan mật ngày càng tăng, kỹ thuật mổ phát triển và thuốc điều trị thải ghép có hiệu quả, do đó kết quả sau mổ ghép gan ngày càng tốt. Nhu cầu ghép gan ngày càng tăng, nhưng nguồn cho gan lại hạn chế. Bắt nguồn từ lý do này, các hình thái ghép gan như chia gan để ghép (split liver transplantation) và ghép gan từ người cho sống đã được thực hiện.

- 1990: Russell W Strong ở Adelaide (Úc) lần đầu tiên thực hiện thành công và thông báo một trường hợp ghép gan từ người cho sống. Người nhận là bé trai 17 tháng tuổi, lấy thùy gan trái từ người cho là mẹ BN. Trong năm này, Christoph Broelsch tại Chicago (Mỹ) thông báo nghiên cứu gồm 61 BN nhi được ghép gan giảm thể tích, trong đó 5 trường hợp gan ghép là thùy gan trái lấy từ người cho sống [4].

- 1992: Belghiti đưa ra kỹ thuật Piggy back cải tiến với miệng nối bên-bên giữa tĩnh mạch chủ người cho và người nhận [2].

- 1994 - 1999: khoảng thời gian thực hiện và nghiên cứu lấy phần gan bên phải của người cho sống ghép cho người nhận, đặc biệt ghép gan ở người lớn. Yamaoka (Nhật Bản) là người đầu tiên thông báo lấy gan phải để ghép cho một trẻ nhỏ do những biến đổi giải phẫu cuống gan ở người cho.

- 2002: Cherqui và CS ở Pháp thông báo 2 trường hợp đầu tiên mổ nội soi cắt thùy gan trái thành công từ người cho ghép cho người nhận là 2 trẻ nhỏ đều 1 tuổi bị teo đường mật bẩm sinh [9]. Sau đó, nhiều tác giả thực hiện và thông báo nghiên cứu lấy gan nội soi để ghép.

### TÓM LƯỢC LỊCH SỬ GHÉP GAN TẠI VIỆT NAM

- 1967: Giáo sư Tôn Thất Tùng thực hiện ghép gan thực nghiệm trên chó.

- 2002: Bệnh viện Việt Đức, Bệnh viện Quân y 103, Bệnh viện Nhi Trung ương và Bệnh viện Chợ Rẫy cùng thực hiện đề tài cấp nhà nước về ghép gan thực

nghiệm trên lợn do Giáo sư Phạm Gia Khánh làm chủ nhiệm đề tài.

- 2004: ca ghép gan đầu tiên được tiến hành tại Việt Nam tại Bệnh viện Quân y 103 với sự cộng tác của các đồng nghiệp Nhật Bản. Người nhận là 1 cháu bé 10 tuổi, teo đường mật bẩm sinh, người cho là bố cháu bé. Hiện tại, BN nhận vẫn khỏe mạnh, đang công tác tại Bệnh viện Quân y 103.

- 2005: tiếp theo là các ca ghép gan cho trẻ em được thực hiện tại Bệnh viện Nhi Trung ương và Bệnh viện Nhi Đồng 2.

- 2007: Bệnh viện Việt Đức thực hiện ca ghép gan trên người lớn đầu tiên và là trường hợp ghép gan từ người cho sống tại Việt Nam.

- 2010: Nguyễn Tiến Quyết, Trịnh Hồng Sơn, Dương Đức Hùng thực hiện ca ghép gan đầu tiên từ người cho chết não.

Gần đây là ở Bệnh viện Chợ Rẫy, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, Bệnh viện Vinmec và Bệnh viện TWQĐ 108 bắt đầu thực hiện ghép gan.

Ngày 10 - 3 - 2019, Nguyễn Quang Nghĩa, Ninh Việt Khải, Nguyễn Tiến Quyết và tập thể Bệnh viện Việt Đức thực hiện ca chia gan để ghép đầu tiên tại Việt Nam. Gan từ người hiến chết não được chia cho 2 BN nhận (1 BN trưởng thành bị carcinoma tế bào gan hai khối trên nền xơ gan và 1 BN nhi bị teo đường mật ngoài gan trên nền xơ gan do bệnh lý Wilson). Tại thời điểm viết bài, chức năng gan của 2 BN sau ghép đang tiến triển tốt (sau 1 tuần).

## KẾT LUẬN

Ghép gan trải qua quá trình phát triển lâu dài với những tiến bộ trong kỹ thuật mổ. Sự ra đời và phát triển của thuốc ức chế miễn dịch và những hiểu biết về miễn dịch học. Ghép gan được chỉ định cho các bệnh lý gan giai đoạn cuối và ngày càng nhiều nơi trên thế giới thực hiện.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. *A definition of unreversible coma.* Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death. JAMA. 1968.
2. *Belghiti J, Panis Y, Sauvanet A, Gayet B, Fekete F.* A new technique of side to side caval anastomosis during orthotopic hepatic transplantation without inferior vena caval occlusion. Surgery, Gynecology & Obstetrics. 1992, Sep, 175 (3), pp.270-272.
3. *Bismuth H, Houssin D.* Reduced-sized orthotopic liver graft in hepatic transplantation in children. Surgery. 1984, Mar, 95 (3). pp.367-370.
4. *Broelsch C.E, Emond J.C, Whittington P.F, Thistlethwaite J.R, Baker A.L, Lichtor J.L.* Application of reduced-size liver transplants as split grafts, auxiliary orthotopic grafts, and living related segmental transplants. Ann Surg. 1990, Sep, 212 (3), pp.368-375. Discussion 75-77.
5. *Calne R.Y, Rolles K, White D.J.G et al.* Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaver organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. Lancet. 1979, 2 (1033).
6. *Calne R.Y, Williams R.* Liver transplantation in man. I. Observations on technique and organization in five cases. BMJ. 1968, 4 (535).
7. *Cannon J.A.* Brief report. Transplant Bull. 1956, 3 (7).

8. *Carrel A.* La technique opératoire des anastomoses vasculaires et la transplantation des viscères. Lyon Med. 1902, 98, p.859.

9. *Cherqui D, Soubrane O, Husson E, Barshasz E, Vignaux O, Ghimouz M et al.* Laparoscopic living donor hepatectomy for liver transplantation in children. Lancet. 2002, Feb 2, 359 (9304), pp.392-396.

10. *DuBois R.S, Giles G, Rodgerson D.O, Lilly J, Martineau.* Orthotopic liver transplantation for Wilson's disease. The Lancet. 1971, 1, pp.505-508.

11. *Kalayoglu M, Sollinger H.W.* Extended preservation of the liver for clinical transplantation. Lancet. 1988, Mar, 19.1 (8586), pp.617-619.

12. *Moore F.D, Wheele H.B, Demissianos H.V, Smith L.L, Balankura O, Abel K et al.*

Experimental whole-organ transplantation of the liver and of the spleen. Ann Surg. 1960, Sep, 152, pp.374-387.

13. *Pichlmayr R, Ringe B, Gubernatis G, Hauss J, Bunzendahl H.* Transplantation of a donor liver to 2 recipients (splitting transplantation): A new method in the further development of segmental liver transplantation. Langenbecks Arch Chir. 1988, 373 (2), pp.127-130.

14. *Russell W. Strong, M.B.B.S, Stephen V. Lynch, M.B.B.S et al.* Successful liver transplantation from a living donor to Her Son. N Engl J Med. 1990, 322, pp.1505-1507

15. *Shaw B.W, Marquez J.M, Kang Y.G, Bugbee A.C Jr, Iwatsuki S.* Venous bypass in clinical liver transplantation. Ann Surg. 1984, 200, pp.524-534.