

ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG ĐIỀU TRỊ TẠI CHỖ CỦA BĂNG NANO BẠC TRÊN VẾT THƯƠNG BỎNG THỰC NGHIỆM

NGUYỄN NHƯ LÂM, NGUYỄN GIA TIẾN
Viện Bỏng Quốc Gia

TÓM TẮT

Mục tiêu: So sánh tác dụng điều trị tại chỗ tổn thương bỏng của băng Nano – bạc do Việt Nam sản xuất thử nghiệm.

Phương pháp: Nghiên cứu thực nghiệm trên thỏ được gây bỏng nhiệt hai vùng A và B có diện tích tương đương ($21,65 \pm 3,32\text{cm}^2$ so với $20,60 \pm 4,16\text{cm}^2$). Vùng A được đắp băng nano bạc do viện Công nghệ Môi Trường cung cấp, vùng B được đắp băng Anson, sản phẩm nano bạc của hãng Anson – Trung Quốc. Theo dõi và so sánh diễn biến lâm sàng, vi khuẩn vết bỏng và mô học qua tiêu bản sinh thiết ở các thời điểm ngày thứ 3, thứ 10 và ngày thứ 17 sau bỏng.

Kết quả: Diễn biến lâm sàng tổn thương bỏng, biến đổi số lượng vi khuẩn tại vết bỏng và các chỉ tiêu mô học trên tiêu bản sinh thiết tương đương nhau giữa hai vùng nghiên cứu. Số lần thay băng tương đương nhau ($11,3 \pm 2,6$ so với $10,6 \pm 2,3$ lần; $p > 0,05$). Ngày điều trị khỏi $27,18 \pm 1,92$ ở vùng A so với $26,78 \pm 1,30$ ngày ở vùng B, khác nhau không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Kết luận: tác dụng điều trị tại chỗ tổn thương bỏng trên thực nghiệm của băng nano bạc tương đương với băng Anson trên diễn biến lâm sàng, vi khuẩn vết bỏng và biến đổi mô học.

Từ khoá: tổn thương bỏng, băng Nano – bạc

SUMMARY

Aims: Investigating local effects of domestic nano – Ag dressing.

Methods: Experimental study on 10 rabbits under thermal burns. Burn surface was divided into two

equal area A and B ($21.65 \pm 3.32\text{cm}^2$ vs. $20.60 \pm 4.16\text{cm}^2$). A position was applied with nano – Ag dressing provided by Technological and Environmental Institute. B position was applied with Anson dressing, a commercial nano-Ag product of Anson Ltd- China. Clinical manifestation, bacteria at the burn wound were followed. Burn wound biopsy was taken at day 3, 10 and 17 post burns.

Results: Clinical manifestation, bacteria at the burn wound as well as historical characteristics were equivalent between two areas A and B. Number of dressing change was not significant different (11.3 ± 2.6 vs. 10.6 ± 2.3 procedures; $p > 0.05$). Wound healing time of A area was 27.18 ± 1.92 days comparing to 26.78 ± 1.30 days with $p > 0.05$.

Conclusion: local burn wound effects of nano – Ag dressing was the same to that of Anson in term of clinical manifestation, burn wound bacteria and historical change.

Keywords: nano – Ag dressing, burn wound.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Các sản phẩm từ bạc đã được sử dụng từ rất lâu trong y học. Ngoài khả năng kháng khuẩn, bạc còn có tác dụng giảm viêm, thúc đẩy quá trình liền vết thương. Bạc ít độc cho tổ chức và ít gây đau khi sử dụng [5]. Cùng với sự phát triển của khoa học, các sản phẩm chứa bạc cũng phát triển ngày càng phong phú, đặc biệt trong lĩnh vực điều trị vết thương, vết bỏng. Hiện nay, với công nghệ nano, có thể tạo ra

các ion bạc Ag^+ và nguyên tử bạc Ag^0 ở dạng kích thước nano làm tăng diện tích tiếp xúc đối với môi trường đồng thời duy trì tác dụng lâu hơn, không bị bất hoạt nhanh chóng bởi các dịch thể, các gốc hữu cơ trong thành phần vết bỏng so với các sản phẩm chứa bạc trước đây [6]. Mục tiêu của đề tài này nhằm đánh giá tác dụng điều trị tại chỗ vết bỏng của băng nano - bạc do Viện Công nghệ - Môi trường cung cấp trên vết bỏng ở thỏ thực nghiệm để làm cơ sở cho nghiên cứu thử nghiệm trên bệnh nhân bỏng.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

10 thỏ được gây bỏng thực nghiệm để đánh giá tác dụng của băng nano bạc do Viện công nghệ Môi Trường sản xuất so sánh với băng Anson, sản phẩm nano bạc của hãng Anson Ltd-Trung Quốc.



Ảnh 1: A: Băng nano Bạc; B: Băng Anson

Chọn thỏ trưởng thành (từ 10-12 tháng tuổi), khỏe mạnh, nhanh nhẹn, mắt sáng, lông mượt, không có bệnh ngoài da, bệnh đường ruột, cân nặng từ 2.0 - 2,5 kg. Thỏ được gây bỏng theo mô hình của Podicalo J.J (1955) và Haldovec JU (1961) bằng dụng cụ chuyên dụng dưới gây mê Ketamin liều 5mg/kg tiêm bắp, vị trí bỏng ở hai bên sống lưng theo hai vùng A và B. Vùng A- vết bỏng bên phải của thỏ (theo hướng từ đuôi lên đầu) đắp băng nano-bạc do Viện Công Nghệ môi trường Việt Nam cung cấp, Vùng B- vết bỏng bên trái của thỏ, đối diện với vùng A, đắp băng nano-bạc của công ty Anson. Quy trình xử lý vết bỏng và đắp thuốc theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Sau khi băng thỏ được mặc áo bảo vệ để tránh tuột băng, xây xát. Thay băng, bổ sung nước cất để làm ẩm băng hàng ngày theo quy trình chung. Mỗi thỏ nghiên cứu được lập một hồ sơ theo dõi từ trước và trong suốt quá trình thí nghiệm.

Theo dõi diễn biến toàn thân của thỏ bao gồm ăn uống, hoạt động, tình trạng cân nặng của thỏ trước khi gây bỏng và mỗi tuần một lần sau khi gây bỏng. Theo dõi tại chỗ tổn thương bỏng gồm tình trạng dịch xuất tiết, viêm tấy, phù nề xung quanh vết bỏng, giả mạc trên bề mặt vết bỏng. Đánh giá quá trình biểu mô hoá tại vết bỏng qua sự thu hẹp diện tích bỏng bằng phương pháp đo diện tích bỏng hàng tuần. Theo dõi thời gian liền sẹo và đánh giá chất lượng sẹo của từng vùng. Cấy khuẩn xác định loài vi khuẩn và số

lượng vi khuẩn trên $1cm^2$ tổn thương vào các ngày thứ 3, ngày thứ 10 và ngày thứ 17 sau bỏng. Cấy khuẩn được thực hiện tại Labo vi sinh vật, Viện Bỏng Quốc Gia. Đánh giá biến đổi cấu trúc vi thể qua bệnh phẩm sinh thiết vết bỏng vào ngày thứ 3, ngày thứ 10 và ngày thứ 17 sau bỏng.

Xử lý số liệu: Số liệu được xử lý theo các thuật toán thống kê bằng chương trình Stata Intercool 9.0. Giá trị $p \leq 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.



Ảnh 2. Sinh thiết vết bỏng làm tiêu bản giải phẫu bệnh lý

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Thay đổi trọng lượng của thỏ

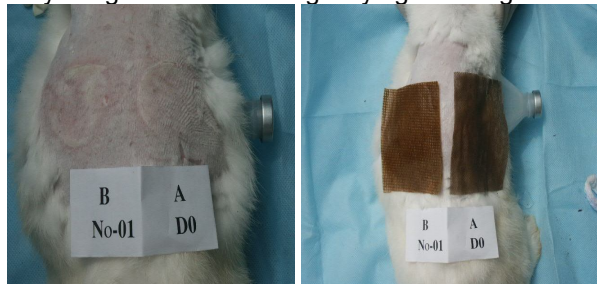
Thời gian sau bỏng				
Ngày bỏng	Ngày 5	Ngày 10	Ngày 15	Ngày 21
2,18 ± 0,22	2,11 ± 0,21	1,99 ± 0,20	1,94 ± 0,22	2,10 ± 0,21

Nhận xét: trọng lượng thỏ giảm sút đáng kể ở ngày thứ 15 sau bỏng từ 2,18 ± 0,22kg còn 1,94 ± 0,22kg (sụt cân 11,01%). Đến ngày thứ 21 trọng lượng thỏ đã phục hồi đến gần về giá trị ban đầu, chỉ còn giảm 3,67%. Tất cả thỏ đều sống, hoạt động, ăn uống bình thường đến hết quá trình nghiên cứu.

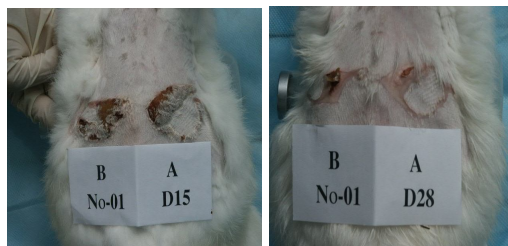
Bảng 2. Diễn biến tại chỗ vết bỏng

Triệu chứng	Vùng A (n=10)	Vùng B (n=10)
Phù nề vết bỏng	Sau 5-7 ngày hết phù viêm	Sau 5-7 ngày hết phù viêm
Xung huyết xung quanh vết bỏng	Xung huyết nhẹ xung quanh vết bỏng, hết sau 3-5 ngày	Xung huyết nhẹ xung quanh vết bỏng, hết sau 3-5 ngày
Dịch tiết	Dịch tiết ít, hết sau 5 ngày	Dịch tiết ít, hết sau 5 ngày
Di ứng tại chỗ	Không	Không
Số lần thay băng	11,3 ± 2,6	10,6 ± 2,3
Nền da khi khô	Màu sắc trắng hồng, mềm mại, đàn hồi tốt	Màu sắc trắng hồng, mềm mại, đàn hồi tốt

Nhận xét: Diễn biến lâm sàng tại chỗ tổn thương bỏng ở hai vùng nghiên cứu tương đương nhau, số lần thay băng khác nhau không có ý nghĩa thống kê.



Ảnh 3. Điều trị bằng băng nano bạc (Vùng A) và băng Anson (vùng B)



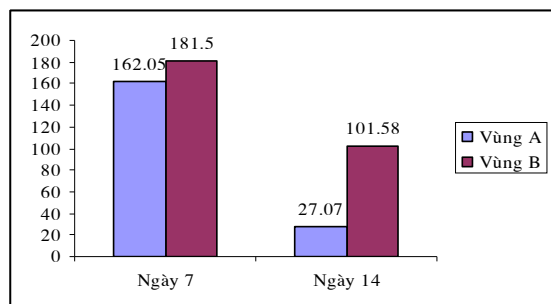
Ảnh 4. Ngày thứ 15 và 28 sau bỏng

Bảng 3. Sự thu hẹp vết bỏng nghiên cứu (cm²)

Thời gian	Vùng A (n=10)	Vùng B (n=10)	p
Ngày thứ 3	21,65 ± 3,32	20,60 ± 4,16	> 0,05
Ngày thứ 10	14,90 ± 2,47	15,30 ± 2,50	
Ngày thứ 15	8,55 ± 1,67	8,80 ± 1,23	
Số ngày khỏi	27,18 ± 1,92	26,78 ± 1,30	

Nhận xét: Diện tích bỏng giảm rõ rệt sau 15 ngày điều trị ở cả vùng A và vùng B với $p > 0,05$. Thời gian khỏi bỏng của vết bỏng nghiên cứu ở cả hai vùng tương đương nhau, không có sự khác biệt với $p > 0,05$.

Kết quả cấy khuẩn cho thấy: Ngày thứ nhất sau bỏng, trong tổng số 10 lần cấy khuẩn ở vùng A, chỉ có 1 lần cấy khuẩn dương tính, chiếm tỷ lệ 10%. Ngày thứ 7 sau bỏng có 5 lần cấy khuẩn dương tính, trong đó loài *E. cloacae* chiếm tỷ lệ cao nhất (40%), tiếp đến là các loài: *P. aeruginosa*, *Cit. freundii*, *Ent. avium* đều chiếm tỷ lệ 20%. Sau 2 tuần điều trị, số lần cấy khuẩn dương tính ở vùng A giảm từ 5 xuống 2. ở vùng B, sau 2 tuần điều trị số lần cấy khuẩn dương tính là 4.



Biểu đồ 1. Số lượng vi khuẩn /1cm² vết bỏng (x 10³)

Nhận xét: Số lượng vi khuẩn/cm² vết bỏng sau 7 ngày điều trị tương đương nhau ở hai nhóm, đến thời điểm ngày thứ 14 sau bỏng số lượng vi khuẩn ở cả hai nhóm đều giảm đáng kể từ 162,05 x 10³/cm² xuống 27,7 x 10³/cm² ở vùng A, từ 181,5 x 10³/cm² xuống còn 101,58 x 10³/cm² ở vùng B. Tuy nhiên mức độ giảm số lượng vi khuẩn ở vùng A nhiều hơn so với vùng B với $p < 0,05$.

Bảng 4. Diễn biến vết bỏng trên tiêu bản sinh thiết

Thời điểm	Vùng A	Vùng B
Ngày thứ 3	Tổn thương đến các lớp của biểu bì hoặc chân bì, mô liên kết dưới da bị phù viêm, các khe gian bào giãn rộng, rải rác có hồng cầu trên nền dịch rỉ viêm, nhiều tế bào viêm, chủ yếu là bạch cầu trung tính, có chỗ tạo thành đám	Tổn thương bỏng đến các lớp của biểu bì hoặc chân bì, mô liên kết dưới da bị phù viêm, các khe gian bào giãn rộng, rải rác có hồng cầu trên nền dịch rỉ viêm, nhiều tế bào viêm, chủ yếu là bạch cầu trung tính, có chỗ xếp thành đám

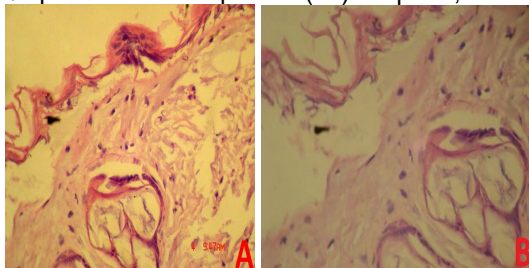
Ngày thứ 10	Mô liên kết đã giảm phù viêm, xuất hiện lớp mầm nhưng chưa đủ các lớp của biểu bì. Biểu mô nang lông tăng sinh mạnh, phát triển lên bề mặt	Mô liên kết đã giảm phù nề, thấy lớp mầm nhưng chưa đầy đủ các lớp của biểu bì. Biểu mô nang lông tăng sinh mạnh, phát triển lên bề mặt
Ngày thứ 15	Đầy đủ các lớp của biểu bì, lớp sừng dày, hết phù viêm, có nhiều sợi tạo keo	Thấy đủ các lớp biểu bì, lớp sừng mỏng, hết phù viêm, có nhiều sợi tạo keo

Bảng 5. Thay đổi một số chỉ tiêu mô học ở vết bỏng nghiên cứu

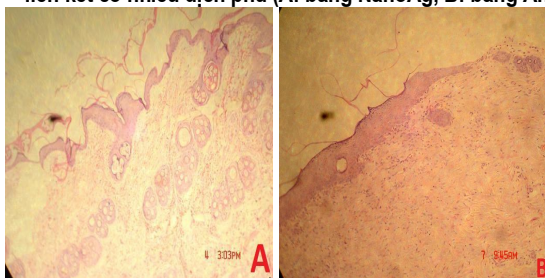
Thời điểm	Chỉ tiêu	Vùng A	Vùng B
Ngày thứ 3	Tế bào viêm/ĐVDT*	12 ± 1,4/	11,45 ± 2,7
	Mạch máu/VT	2,57 ± 0,29	2,47 ± 0,24
	NBS-TBS/ĐVDT	5,59 ± 0,65	5,56 ± 0,75
Ngày thứ 10	Tế bào viêm/ĐVS	8,45 ± 1,58	8,62 ± 1,62
	Mạch máu/VT	6,59 ± 0,52	6,35 ± 0,54
	NBS-TBS/ĐVDT	11,12 ± 1,39	10,95 ± 1,21
Ngày thứ 15	Chỉ số M%	1,86 ± 0,81	1,71 ± 0,57
	Tế bào viêm/ĐVDT	4,72 ± 0,67	4,80 ± 1,37
	Mạch máu/VT	7,22 ± 0,53	7,18 ± 0,53
	NBS-TBS/ĐVDT	11,01 ± 0,96	11,18 ± 1,72
	Chỉ số MI%	2,86 ± 0,67	2,79 ± 0,61

*: NBS-TBS: Nguyên bào sợi-Tế bào sợi; ĐVDT: Đơn vị diện tích; VT: Vi trường; MI: chỉ số phân bào

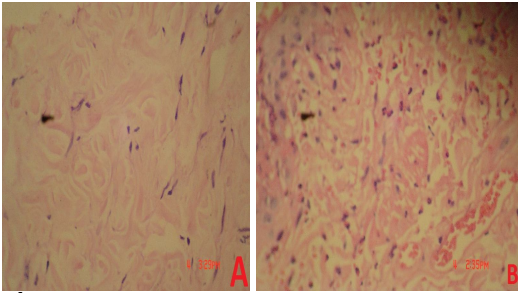
Nhận xét: Các yếu tố định lượng được trên các tiêu bản sinh thiết ở các thời điểm khác nhau ở hai vùng nghiên cứu diễn biến thuận lợi và tương đương nhau về các khía cạnh số lượng tế bào viêm/vi trường (VT), số lượng mạch máu, nguyên bào sợi (NBS), tế bào sợi (TBS) trên một đơn vị diện tích (ĐVS) và chỉ số phân bào của lớp mầm (MI) với $p > 0,05$.



Ảnh 5. Hình ảnh sinh thiết ngày thứ 3 nhuộm HE, x100 (MTB: No.05.D3.A; No.05.D3.B). Biểu mô đông vón, đứt đoạn, tổ chức liên kết có nhiều dịch phù (A: băng NanoAg, B: băng Anson)



Ảnh 6. Hình ảnh sinh thiết ngày thứ 10 nhuộm HE, x100 (MTB: No.05.D10.A; No.05.D10.B). Đảo biểu mô đang hình thành từ nang lông, biểu mô từ bờ mép, mạch máu tân tạo (A: băng NanoAg, B: băng Anson)



Ảnh 7. Vết bỏng ngày thứ 15 sau bỏng, nhuộm HE, x100 (MTB: No.05.D15.A; No.05.D15.B). Rải rác tế bào sợi non và mạch máu tân tạo (A: băng NanoAg, B: băng Anson)

BÀN LUẬN

Băng nano bạc đã được nghiên cứu và đưa vào sử dụng điều trị vết thương bỏng từ những năm 1990s với các lợi điểm vượt trội so với các sản phẩm chứa bạc trước đây như cream silver sulfadiazine 1%, nitrate bạc 0,5%. Băng nano bạc khi đắp lên vết thương bỏng không gây đau, tạo cảm giác dễ chịu cho bệnh nhân. Đây là ưu thế, là sự khác biệt của băng nano bạc so với các chế phẩm có chứa bạc khác dùng điều trị vết thương, vết bỏng như nitrate bạc, silver sulfadiazine. Khi đắp băng nano bạc lên vết thương bỏng, băng có tác dụng như một rào cản, làm giảm hoặc loại trừ đau, hạn chế thay băng, cung cấp môi trường thuận lợi cho quá trình biểu mô hóa. Hơn nữa, băng nano bạc có pH trong khoảng 6-8 nên không gây đau cho bệnh nhân [7,8].

Băng Anson, một sản phẩm thương mại của hãng Anson – Trung Quốc là một dạng băng nano bạc đã được nghiên cứu ứng dụng vào những năm cuối của thế kỷ 20 và đã được thương mại hóa với các tác dụng đã được chứng minh trên vết bỏng nông, vết bỏng sâu, vùng lấy da, trên các vết khâu phần mềm [3,4]. Băng nano bạc do Viện công nghệ môi trường sản xuất thử nghiệm đã được đánh giá hoạt tính kháng khuẩn, độc tính cấp trên chuột với kết quả tương đương với băng Anson của Trung Quốc [1,2].

Khâu then chốt của quá trình liền vết thương bỏng là sự hoạt hóa, tăng sinh, tổng hợp những vật chất căn bản của tế bào. Điều kiện để quá trình biểu mô hóa thuận lợi là tại chỗ vết bỏng sạch, ít dịch mủ, giả mạc hoại tử, phù viêm, nền vết thương phẳng, có độ ẩm và pH thích hợp. Tại vết bỏng nghiên cứu điều trị bằng băng nano bạc và băng Anson tình trạng dịch tiết, dịch mủ, phù viêm giảm dần và hết sau 5 ngày. Vết bỏng khô, nền vết thương hồng sạch, ít giả mạc, tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình biểu mô hóa. Về cơ chế, ion bạc và các nguyên tử bạc làm giảm viêm quá mức tại bề mặt vết thương thông qua cơ chế làm giảm hoạt động của Metalloproteinase (MMP), một enzyme cùng nhóm với protease có mặt và thường tăng cao tại vết thương, vết bỏng. Hoạt động quá mức của proteinase này được cho là nguyên nhân chính làm ảnh hưởng đến quá trình liền vết thương vì nó làm phá hủy tổ chức mới và yếu tố tăng trưởng [6,7,9].

Theo dõi trên tiêu bản áp thu được kết quả tương ứng. Sau 7 ngày nghiên cứu, số lượng tế bào viêm xuất hiện trên bề mặt giảm đi rõ rệt tương đương với vùng điều trị bằng băng Anson. Ion bạc còn làm tăng ion calci ở bề mặt vết thương, do vậy cũng làm tăng quá trình biểu mô hóa và sự di chuyển tế bào. Hơn nữa, băng nano bạc trở nên ẩm khi gặp nước cất vô trùng và tiếp tục giải phóng ion bạc kéo dài vài ngày sau. Hệ thống cung cấp này dễ dàng làm xốp bề mặt vết thương, thấm hút tốt cũng như là giữ độ ẩm thích hợp ở bề mặt, tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình biểu mô hóa. Trong khi các sản phẩm chứa bạc không phải dạng nano không có tính năng này, các sản phẩm này có thời gian tác dụng ngắn và không có khả năng giải phóng ion bạc và nguyên tử bạc một cách có điều tiết.

KẾT LUẬN

So với băng Nano-Anson, băng nano bạc có tác dụng tương đương trên vết thương bỏng ở thỏ thực nghiệm trên các khía cạnh: Tốc độ biểu mô hoá vết thương bỏng, giảm nồng độ vi khuẩn /1cm² tổ chức và biến đổi các chỉ tiêu mô học ở tiêu bản sinh thiết ở các thời điểm ngày thứ 3, 10 và 17 sau bỏng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Như Lâm, Nguyễn Gia Tiến và CS. (2009), "Nghiên cứu nồng độ diệt khuẩn tối thiểu và độc tính cấp của dung dịch nano bạc", *Tạp chí Y học thẩm họa và Bỏng*, số 3, tr. 35 – 42.
2. Nguyễn Gia Tiến, Nguyễn Như Lâm, Trương Thu Hiền, Nguyễn Thành Trung (2009), "Nghiên cứu hoạt lực của băng nano bạc trên một số chủng vi khuẩn", *Tạp chí Y học thẩm họa và Bỏng*, số 2, tr. 25 – 31.
3. Vũ Trọng Tiến, Lâm Đan Chi (2008), "Nghiên cứu tác dụng điều trị tại chỗ vết thương bỏng của băng nano bạc", *Tạp chí Y học thẩm họa và Bỏng*, số 3, tr. 67 – 80.
4. Lê Thế Trung, Lê Năm, Nguyễn Văn Huệ và CS. (2002), "Nghiên cứu ứng dụng băng dính Anson", *Tạp chí Thông tin Y Dược số chuyên đề Bỏng và Phẫu thuật tạo hình di chứng sau bỏng*, tr. 102 - 109
5. Dowsett C. (2003), "An overview of Acticoat dressing in wound management", *Br J Nurs.* 12(19, Suppl: S44-49.
6. Dunn K, Edwards-Jones V. (2004), "The role of Acticoat with nanocrystalline silver in the management of burns", *Burns*, Suppl 1, S1-9.
7. Heggors J, Goodheart RE, et al. (2005), "Therapeutic efficacy of three silver dressings in an infected animal model", *J Burn Care Rehabil*, 26(1), pp. 53-56.
8. Thomas S, McCubbin P. (2003), "A comparison of the antimicrobial effects of four silver-containing dressings on three organisms", *J Wound Care.*12(3), pp. 101-107.
9. Tredget EE, Shankowsky HA, Groeneveld A, Burrell R. (1998), "A matched-pair, randomized study evaluating the efficacy and safety of Acticoat silver-coated dressing for the treatment of burn wounds", *J Burn Care Rehabil*, 19(6), pp. 531-537.