

HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ TẠI CHỖ CỦA GEL CERI NITRATE TRÊN VẾT BỎNG THỰC NGHIỆM

Nguyễn Thành Chung¹, Nguyễn Ngọc Tuấn¹
Đỗ Lương Tuấn¹, Lê Thị Hồng Hạnh¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả điều trị tại chỗ của gel Ceri nitrate trên vết bỏng thực nghiệm. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu trên 35 chuột cống trắng gây bỏng thực nghiệm, được chia thành 03 nhóm điều trị bằng gel Ceri nitrate, kem SSD 1% và dung dịch NaCl 0,9%. Theo dõi, đánh giá, thu thập số liệu nghiên cứu về biểu hiện lâm sàng tại chỗ, vi sinh vật và mô bệnh học tổn thương bỏng. **Kết quả:** Vết thương được điều trị bằng thuốc nghiên cứu (Ceri nitrate) tiết dịch giảm dần, tạo được 1 lớp vảy khô dày (hoại tử khô), biểu mô hoá sớm, giảm nhanh hiện tượng viêm nề, tấy đỏ. Số lượng vi khuẩn sau điều trị 7 ngày trên nhóm điều trị Ceri nitrate giảm nhanh hơn so với điều trị bằng SSD 1%. Trên mô bệnh học, các tế bào viêm giảm rõ ở nhóm điều trị Ceri nitrate, tương đương nhóm điều trị SSD 1%. Đồng thời, điều trị Ceri nitrate cho thấy hiện tượng tăng sinh sợi tạo keo, các tế bào sợi tăng sinh, cấu trúc đều đặn sau điều trị. **Kết luận:** Điều trị vết bỏng bằng Ceri nitrate cho hiệu quả tại chỗ tốt, làm khô hoại tử nhanh chóng, giảm các hiện tượng viêm, phù nề, đồng thời có tác dụng diệt khuẩn hiệu quả các chủng vi khuẩn thường gặp tại vết bỏng như *P. aeruginosa*, *S. aureus* và *E. coli*.

* Từ khóa: Ceri nitrate; Điều trị tại chỗ; Bỏng; Thực nghiệm.

Efficacy of Topical Treatment on Experimental Burn Wounds by Ceri Nitrate Gel

Summary

Objectives: To evaluate the efficacy of topical treatment of Ceri nitrate gel on experimental burns. **Subjects and methods:** A study on 35 white rats caught experimental burns which were divided into 03 groups treated with Ceri nitrate gel, 1% SSD cream and 0.9% NaCl solution. Monitoring, evaluating, and collecting research data on local clinical manifestations, microorganisms and histopathology of burn wounds were performed. **Results:** At the wound treated with Ceri nitrate, there was a gradual reduction in exudation and formation of a thick dry scab layer (dry necrosis), early epithelization, and rapid reduction of inflammation and redness.

¹Học viện Quân y

Người phản hồi: Nguyễn Thành Chung (bsqychung@gmail.com)

Ngày nhận bài: 15/11/2020

Ngày bài báo được đăng: 30/01/2021

The number of bacteria after 7 days of treatment with Ceri nitrate decreased more rapidly compared to the 1% SSD treatment. In histopathology, inflammatory cells decreased significantly in the Ceri nitrate treatment group, equivalent to the 1% SSD treatment group. At the same time, Ceri nitrate treatment showed the phenomenon of colloidal fiber proliferation, fibroblast cells proliferation, even structure after treatment. **Conclusion:** Treatment of burns with Ceri nitrate has good local effect, which helps dry necrosis rapidly, reduce inflammation, edema, and also has an effective bactericidal effect on common strains of bacteria at the wound burn such as *P. aeruginosa*, *S. aureus* and *E. coli*.

* *Keywords:* Ceri nitrate; Topical treatment; Burns; Experiments.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bỏng là nguyên nhân hàng đầu trong chấn thương trên thế giới. Theo Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), tỷ lệ bỏng nặng là 1% và hơn 300.000 ca tử vong hằng năm do bỏng lửa trên toàn cầu. Hơn nữa, tỷ lệ mắc bỏng ở những nước đang phát triển cao hơn đáng kể so với nước đã phát triển [3]. Điều trị bỏng có nhiều phương pháp cùng phối hợp với nhau, trong đó, mục tiêu quan trọng trong điều trị bỏng là ngăn chặn tình trạng nhiễm khuẩn tại chỗ. Để thực hiện tốt điều này, có nhiều loại thuốc, chất diệt khuẩn được bào chế, ứng dụng trên lâm sàng điều trị bỏng như: betadin, silver sulfadiazin, sulfamylon, nitrat bạc... Ceri nitrate được nghiên cứu và sử dụng như một chất kháng khuẩn tại chỗ để điều trị vết thương bỏng nhằm giảm số lượng tử vong do bỏng [3]. Lần đầu tiên tại Bệnh viện Bỏng Quốc gia Lê Hữu Trác, Ceri nitrate được bào chế dưới 2 dạng dung dịch và gel đạt tiêu chuẩn cơ sở (TCCS). Để đánh giá tác dụng điều trị tại chỗ vết bỏng và ứng dụng rộng rãi sản phẩm trên lâm sàng, chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm: *Đánh giá hiệu quả điều trị tại chỗ của gel Ceri nitrate trên vết bỏng thực nghiệm.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

- Gel Ceri nitrate 2,2% do Khoa Dược, Bệnh viện Bỏng Quốc gia Lê Hữu Trác sản xuất, đạt tiêu chuẩn cơ sở.

- Động vật thử nghiệm: 35 chuột cống trắng trọng lượng 150 - 200g, đủ tiêu chuẩn làm thí nghiệm do Ban Cung cấp động vật thí nghiệm, Học viện Quân y cung cấp.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu:*

Tiến hành gây bỏng trên động vật thực nghiệm theo phương pháp của Podidalo JJ và CS (1955), Hladovec J (1961), được ứng dụng và mô tả chi tiết về diện tích, độ sâu trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Ty (1989) [1]. Kỹ thuật được thực hiện tại Khoa Dược lý, Học viện Quân y. Quy trình gây bỏng như sau:

- Chuột được gây mê tĩnh mạch bằng Ketamine với liều lượng 1 mg/100g cân nặng.

- Dùng bình đựng nước sôi bằng nhôm hình trụ, có ghi dấu thể tích, chiều cao 20 cm, đáy hình tròn, bằng phẳng, đường kính 2 cm (tương đương với diện tích 1 bên 3,14 cm²).

- Cho nước sôi 100°C đến độ cao 10 cm, đặt lên vùng da đã chuẩn bị, tại 2 bên cột sống của chuột, vùng da chuẩn bị được cao sạch lông.

- Áp đáy bình đựng nước sôi gây bỏng vào bề mặt da lưng của chuột, thời gian gây bỏng là 30 giây. Mỗi chuột tạo 2 vết bỏng ở 2 bên lưng.

- Sau gây bỏng, vùng da tổn thương có hình tròn, màu trắng bệch, da xung quanh vùng tổn thương xung huyết. Sau 3 - 5 phút, chuột tỉnh trở lại do tác dụng ngăn của thuốc gây mê.

- Tổn thương bỏng đồng nhất về độ sâu và diện tích tổn thương trên tất cả chuột. Độ sâu tổn thương bỏng đồng nhất từ độ III - IV.

- Sau khi gây bỏng, chuột được chia thành 3 nhóm, mỗi chuột có 2 vết bỏng.

+ Nhóm 1: Điều trị tại chỗ tổn thương bỏng bằng dung dịch NaCl 0,9% (10 chuột = 20 vết bỏng).

+ Nhóm 2: Điều trị tại chỗ tổn thương bỏng bằng thuốc đối chứng, kem SSD 1% (10 chuột = 20 vết bỏng).

+ Nhóm 3: Điều trị tại chỗ tổn thương bỏng bằng gel Ceri nitrate (15 chuột = 30 vết bỏng).

- Tất cả chuột sau gây bỏng được đánh số thứ tự, lập phiếu đăng ký theo dõi diễn biến và đắp thuốc 1 lần/ngày cho đến khi khỏi.

- Quy trình đắp thuốc: Từ ngày thứ nhất sau gây bỏng (D1), hằng ngày tắm thuốc vào gạc, đắp lên vết bỏng, đắp 4 lớp gạc vô khuẩn, băng kín. Dùng băng dính to bản cố định sau băng để tránh tụt băng

gạc do chuột chạy nhảy hay dùng mồm để cõ bỏ băng gạc hoặc liếm vết bỏng.

** Chỉ tiêu nghiên cứu:*

- Diễn biến lâm sàng tại chỗ vết bỏng: Chuột được theo dõi hằng ngày, đánh giá tình trạng chung, hoạt động, ăn uống, trọng lượng cơ thể và diễn biến lâm sàng: Tình trạng viêm nề viền mép và da lành với các biểu hiện như da lành phù nề, nóng đỏ, đau, có thể xuất hiện ban đỏ, đau tại chỗ nhiều. Tình trạng dịch tiết, dịch mủ thấm ra lớp ngoài băng gạc và giả mạc tại vết bỏng. Đánh giá tình trạng tiết dịch theo 4 mức độ. Mức độ nhiều: Dịch tiết, dịch mủ thấm ra toàn bộ lớp băng gạc. Mức độ vừa: Dịch tiết, dịch mủ thấm đến lớp gạc ở phía trong. Mức độ ít: Dịch tiết, dịch mủ chỉ thấm đến lớp gạc trong cùng. Hết dịch: Bề mặt tổn thương khô. Tình trạng dị ứng tại chỗ, biểu hiện nổi mẩn ngứa, viêm nề... Tính chất hoại tử: Hoại tử ướt hay hoại tử khô, thời gian bắt đầu chuyển hoại tử, thời gian rụng hoại tử.

- Diện tích tổn thương: Đo ở các thời điểm D1, D7, D14, D21, D28.

- Thời gian điều trị: Từ khi đắp thuốc đến khi khỏi; thời gian biểu mô hóa 50%.

** Chỉ tiêu cận lâm sàng:*

Xét nghiệm huyết học, hóa sinh máu. Tiến hành xác định số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu và hemoglobin ở các thời điểm trước nghiên cứu, sau nghiên cứu 7 và 21 ngày. Đo hoạt độ SGOT, SGPT, nồng độ creatinin, ure máu.

- Xét nghiệm vi sinh vật:

+ Lấy dịch mủ tại chỗ vết bỏng, cấy khuẩn và định danh vi khuẩn ở các thời

điểm nghiên cứu: sau bông 3 ngày (D3), 7 ngày (D7) và 14 ngày (D14).

+ Xác định số lượng vi khuẩn: Dùng loope định lượng loại 1 μl được khử trùng bằng đèn cồn, chờ nguội, lấy 1 loope dung dịch nước muối nói trên cấy lên môi trường thạch thường, ủ ấm đĩa thạch. Đếm số lượng khuẩn lạc sau 18 giờ. Số lượng vi khuẩn tính theo công thức:

Số lượng vi khuẩn/cm² bề mặt vết bông = Số khuẩn lạc $\times 10^3 \times 5$.

+ Xác định loài vi khuẩn: Dùng que cấy lấy một ít khuẩn lạc làm tiêu bản nhuộm gram. Làm các thử nghiệm vi sinh vật xác định giống và loài vi khuẩn theo kỹ thuật thường quy của labo vi sinh.

- Xét nghiệm mô bệnh học:

Bệnh phẩm được lấy bằng dụng cụ sinh thiết (biopsy punch) ở 4 thời điểm trước điều trị, sau điều trị 3, 7 và 14 ngày tại vùng rìa (giáp ranh vùng lành và vùng tổn thương).

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Diễn biến lâm sàng tại chỗ vết bông thực nghiệm

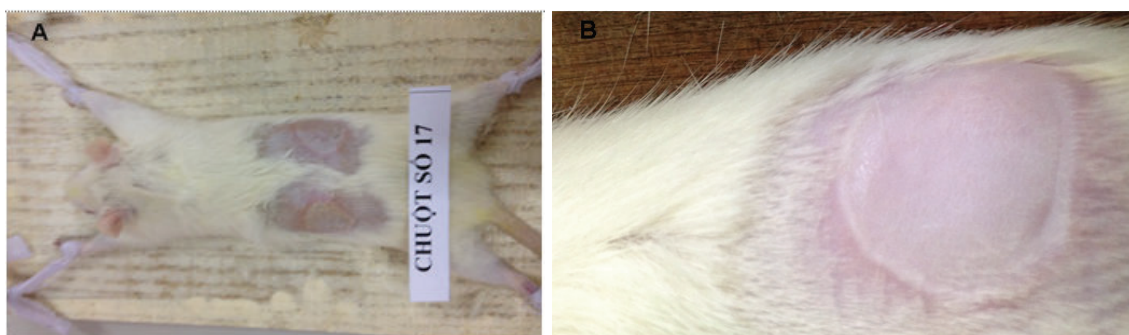
** Diễn biến toàn thân:*

Chuột không có biểu hiện mẫn ngứa, dị ứng. Sau gây bông 1 giờ, chuột tỉnh táo hoàn toàn. Trong ngày đầu gây bông: chuột mệt, ít đi lại, ăn uống hoạt động kém hơn nhiều. Tình trạng trên giảm dần đến ngày thứ 5, 6 chuột ăn uống, đi lại hoạt động bình thường, lông mượt, hậu môn khô, phân thành khuôn, mắt trong. Không có biểu hiện bất thường khác.

Trọng lượng chuột giảm dần ngày thứ 7 - 10, sau đó tăng và dần trở về bình thường ở ngày 14 - 15. Không có sự khác biệt giữa 3 nhóm.

** Diễn biến vết thương bông thực nghiệm:*

Ngay sau khi gây bông, vùng bông có màu trắng ngà, ranh giới rõ với da lành (*hình 1*).



Hình 1: Tổn thương da ngay sau khi gây bông.

Bảng 1: Diễn biến tại chỗ vết thương bỏng thực nghiệm.

Thời gian	Nhóm NaCl 0,9% (n = 20)	Nhóm SSD (n = 20)	Nhóm Ceri nitrate (n = 30)
D1	Tổn thương bỏng màu trắng đục, hoại tử, phù nề, xuất tiết, viêm, ranh giới rõ	Tổn thương bỏng màu trắng đục, hoại tử, phù nề, xuất tiết, viêm, ranh giới rõ	Tổn thương bỏng màu trắng đục, hoại tử, phù nề, xuất tiết, viêm, ranh giới rõ
D7	Tổn thương bỏng viêm nề mạnh, tấy đỏ rõ rệt. Chỉ có 4/20 vết bỏng có hoại tử khô, còn lại là hoại tử ướt. Dịch mủ nhiều, bờ vết bỏng gồ ghề. Ranh giới giữa vết bỏng và mô lành rõ.	Vết bỏng viêm nề, mủ và dịch xuất tiết nhiều. Ranh giới giữa vết bỏng và mô lành rõ. Hoại tử ướt rõ, gồ ghề, xen lẫn với vùng chuyển hoại tử khô, đang rụng từ bờ mép. Biểu mô bờ mép vết thương có (khoảng 0,3 - 0,5 cm).	Vết bỏng khô hơn, viêm nề giảm. Có 10/30 vết bỏng hoại tử ướt, viêm nề và dịch mủ vừa. Có 20/30 vết bỏng tiến triển tương tự như mới gây bỏng, viêm nề ít, dịch mủ ít, sạch. Đường ranh giới khá rõ giữa vết bỏng và mô lành, biểu mô bờ mép khoảng 0,3 - 0,5 cm.
D14	Vết thương dịch mủ, xuất tiết còn. Hoại tử chuyển ướt và khô xen lẫn. Một số đã rụng hoại tử. Viêm nề, tấy đỏ nặng, hoại tử ướt là chủ yếu, tiết dịch, một số vết có loét, viêm mủ và xen kẽ vùng khô, tình trạng nhiễm khuẩn nhiều. Diện tích vết bỏng thu hẹp, biểu mô hóa bờ mép chưa đáng kể.	Vết bỏng đang viêm mủ và rụng hoại tử. Viêm nề, tấy đỏ giảm nhiều so với nhóm điều trị bằng nước muối sinh lý 0,9%. Còn dịch mủ, bề mặt vết bỏng khá phẳng, xen kẽ một số vùng khô sạch. Hoại tử xen lẫn khô và ướt, phần hoại tử rụng để lộ mô hạt. Ranh giới giữa vết bỏng và mô lành rõ. Diện tích vết bỏng thu hẹp.	Tổn thương khô, viêm giảm nhiều. Vết bỏng còn dịch mủ, xuất tiết nhưng giảm rõ rệt so với vùng C. Hoại tử khô dần. Giữa vết bỏng và mô lành có đường ranh giới rõ. Diện tích bỏng thu hẹp đáng kể, biểu mô hóa xung quanh 0,5 - 1 cm.
D21	Vết bỏng đỡ viêm nề, xen kẽ vùng khô. Một số còn hoại tử chảy mủ, dịch trên vết bỏng.	Vết bỏng khô và khá sạch. Xung quanh đóng vảy bong từ rìa vào trung tâm, để lại nền phẳng màu hồng, mô hạt đẹp còn xen lẫn giả mạc.	Vết bỏng sạch, giảm viêm nề rõ. Một số vết bỏng xung quanh vảy cong lên bong từ rìa vào, nền phía dưới vảy màu hồng. Mô hạt đẹp.
D22 - 32	Diện tích bỏng thu hẹp hơn, còn 9/20 vết bỏng còn mủ, chảy dịch viêm. Biểu mô hóa chậm. Tới ngày 32: khỏi tất cả vết thương	Diện tích bỏng thu hẹp, 7/20 vết khô, 10/20 vết liền chưa hoàn toàn. Còn 3/20 vết còn ướt có dịch, diện bỏng thu hẹp rõ rệt. Tới ngày 30: khỏi tất cả vết thương	Diện tích bỏng thu hẹp rõ, còn 2/30 vết bỏng còn viêm, có ít dịch. Tới ngày 29: khỏi tất cả vết thương

Bảng 2: Biến đổi kích thước vết bỏng theo thời gian điều trị.

Thời gian	Diện tích vết bỏng (mm ²)			p
	Nhóm NaCl (n = 20) ¹	Nhóm SSD (n = 20) ²	Nhóm Ceri nitrate (n = 30) ³	
D1	249,84 ± 45,14	289,09 ± 41,48	321,57 ± 62,44	p ₁₋₂ < 0,05 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,05
D7	212,1 ± 36,8	245,99 ± 44,03	247,96 ± 44,59	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ < 0,01 p ₂₋₃ > 0,05
D14	168,41 ± 37,51	152,55 ± 33,01	176,40 ± 38,99	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ < 0,05
D21	106,27 ± 30,13	48,95 ± 13,07	46,89 ± 17,14	p ₁₋₂ < 0,001 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ > 0,05
Tốc độ liền vết thương (mm ² /ngày)	6,83 ± 1,56	11,43 ± 1,84	13,07 ± 3,12	p ₁₋₂ < 0,001 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,05

Theo thời gian, kích thước vết thương bỏng nhỏ dần (p < 0,001). Ở ngày thứ 21, diện tích vết thương bỏng ở nhóm điều trị Ceri nitrate và SSD đều nhỏ hơn nhóm điều trị NaCl 0,9%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p < 0,001).

Thời gian liền vết thương bỏng ở nhóm điều trị Ceri nitrate là 13,07 ± 3,12 mm²/ngày, nhanh hơn so với nhóm SSD (11,43 ± 1,84 mm²/ngày) và nhóm NaCl 0,9% (6,83 ± 1,56 mm²/ngày), khác biệt có ý nghĩa thống kê (p < 0,05 - 0,001).

Bảng 3: Thời gian liền vết thương bỏng thực nghiệm.

Chỉ số nghiên cứu	Nhóm NaCl (n = 20) ¹	Nhóm SSD (n = 20) ²	Nhóm Ceri nitrate (n = 30) ³	p
Thời gian biểu mô hóa 50% (ngày)	19,10 ± 0,85	15,35 ± 2,25	15,53 ± 1,65	p ₁₋₂ < 0,001 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ > 0,05
Thời gian khỏi hoàn toàn (ngày)	29,26 ± 1,0	25,85 ± 1,1	24,80 ± 1,29	p ₁₋₂ < 0,001 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,01

Thời gian biểu mô hóa 50% ở nhóm điều trị Ceri nitrate là 15,53 ± 1,65 ngày, tương đương với nhóm SSD (15,35 ± 2,25 ngày) và ngắn hơn so với nhóm NaCl 0,9% (19,10 ± 0,85 ngày), khác biệt có ý nghĩa (p < 0,001).

Thời gian khởi hoàn toàn ở nhóm điều trị Ceri nitrate ($24,80 \pm 1,29$ ngày) ngắn hơn so với nhóm SSD ($25,85 \pm 1,1$ ngày) và nhóm NaCl 0,9% ($29,26 \pm 1,0$ ngày), khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01 - 0,001$).

2. Kết quả vi khuẩn tại vết thương bỏng thực nghiệm

Bảng 4: Tỷ lệ % cấy khuẩn dương tính ở vết thương bỏng.

Thời gian	Tỷ lệ % cấy khuẩn dương tính			p
	Nhóm NaCl 0,9% (n = 20) ¹	Nhóm SSD (n = 20) ²	Nhóm Ceri nitrate (n = 30) ³	
D3	90	70	60	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{3-2} < 0,05$
D7	95	80	50	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{3-2} < 0,05$
D14	55	45	13,3	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{3-2} < 0,05$

Ngày thứ 7 và 14, tỷ lệ vết thương bỏng mọc vi khuẩn ở nhóm điều trị Ceri nitrate là 50,0% và 13,3%, thấp hơn so với nhóm SSD (80,0% và 45%) và nhóm NaCl 0,9% (95,0% và 55,0%), khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 5: Tỷ lệ % chủng loại vi khuẩn vết thương bỏng.

Thời gian	Vi khuẩn	Tỷ lệ %			Tổng
		Nhóm NaCl (n = 20) ¹	Nhóm SSD (n = 20) ²	Nhóm Ceri nitrate (n = 30) ³	
D3	<i>Enterobacter</i>	3 (15,0)	3 (15,0)	2 (6,7)	8 (11,4)
	<i>P. aeruginosa</i>	7 (35,0)	7 (35,0)	12 (40,0)	26 (37,1)
	<i>S. aureus</i>	8 (40,0)	4 (20,0)	4 (13,3)	16 (22,9)
D7	<i>Enterobacter</i>	3 (15,0)	3 (15,0)	1 (3,3)	7 (10,0)
	<i>P. aeruginosa</i>	8 (40,0)	8 (40,0)	10 (33,3)	26 (37,1)
	<i>S. aureus</i>	8 (40,0)	5 (25,0)	4 (13,3)	17 (24,3)
D14	<i>P. aeruginosa</i>	7 (35,0)	5 (25,0)	3 (10,0)	15 (21,4)
	<i>S. aureus</i>	4 (20,0)	4 (20,0)	1 (3,3)	9 (12,9)

Trong cả 3 nhóm, *P. aeruginosa* có số lần mọc nhiều nhất (37,1%), tiếp đến là vi khuẩn *S. aureus* (22,9%) và cuối cùng là *Enterobacter* (11,4%). Ngày thứ 14, vết bỏng không còn *Enterobacter*, số vết thương mọc các loại vi khuẩn ở nhóm điều trị bằng Ceri nitrate thấp hơn so với nhóm chứng.

Bảng 6: Mật độ vi khuẩn bề mặt vết thương cấy khuẩn dương tính.

Thời gian	Số lượng vi khuẩn ($\times 10^3$)/cm ²			p
	Nhóm NaCl 0,9% ¹	Nhóm SSD ²	Nhóm Ceri nitrate ³	
D3	n = 18	n = 14	n = 18	p ₁₋₂ < 0,001 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,05
	446,94 ± 67,195	277,50 ± 44,191	218,06 ± 92,10	
D7	n = 19	n = 16	n = 15	p ₁₋₂ < 0,001 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ > 0,05
	157,63 ± 59,02	92,19 ± 20,08	89,67 ± 22,63	
D14	n = 11	n = 9	n = 4	p ₁₋₂ < 0,001 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,001
	88,64 ± 17,33	71,67 ± 15,81	35,00 ± 8,16	
p	< 0,001			

Theo thời gian điều trị, mật độ vi khuẩn ở các vết thương bỏng giảm dần, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Ngày thứ 7, mật độ vi khuẩn ở nhóm điều trị Ceri nitrate tương đương nhóm SSD và ít hơn so với nhóm chứng, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Ngày thứ 14, mật độ vi khuẩn ở nhóm điều trị Ceri nitrate ít hơn so với nhóm điều trị SSD và nhóm chứng, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

3. Thay đổi chỉ số huyết học, hóa sinh trên chuột thực nghiệm

Bảng 7: Thay đổi một số chỉ số huyết học của chuột thực nghiệm.

Chỉ số	Thời gian	Nhóm NaCl 0,9% (n = 10) ¹	Nhóm SSD (n = 10) ²	Nhóm Ceri nitrate (n = 15) ³
Hồng cầu (T/l)	D0 (a)	7,90 ± 0,36	7,36 ± 1,03	7,79 ± 0,53
	D7 (b)	7,09 ± 0,30	7,33 ± 0,65	6,76 ± 1,58
	D21 (c)	6,82 ± 0,9	7,87 ± 0,60	7,48 ± 0,56
	p	p _{a-b} < 0,001 p _{a-c} < 0,01	p _{a-b} > 0,05 p _{a-c} > 0,05	p _{a-b} < 0,05 p _{a-c} < 0,01
Bạch cầu (G/l)	D0 (a)	8,00 ± 1,76	8,87 ± 2,13	9,79 ± 2,11
	D7 (b)	8,81 ± 3,6	14,67 ± 6,17	12,82 ± 4,1
	D21 (c)	7,76 ± 4,64	12,11 ± 4,07	9,82 ± 2,9
	p	p _{a-b} > 0,05 p _{a-c} > 0,05	p _{a-b} < 0,05 p _{a-c} < 0,05	p _{a-b} < 0,05 p _{a-c} > 0,05

Tiểu cầu (G/l)	D0 (a)	577,80 ± 142,01	495,50 ± 154,17	653,00 ± 130,94
	D7 (b)	692,70 ± 136,47	799,10 ± 232,23	695,26 ± 209
	D21 (c)	780,90 ± 286,21	739,40 ± 225,72	788,20 ± 117,81
	p	p _{a-b} > 0,05 p _{a-c} > 0,05	p _{a-b} < 0,05 p _{a-c} < 0,05	p _{a-b} > 0,05 p _{a-c} < 0,05

Số lượng hồng cầu của nhóm Ceri nitrate ở ngày thứ 7 giảm hơn so với ngày gây bỏng và phục hồi ở ngày thứ 21 ($p < 0,05 - 0,001$). Số lượng bạch cầu ở nhóm Ceri nitrate cao ở ngày thứ 7, tương đương với nhóm SSD và có giá trị bình thường ở ngày thứ 21 ($p > 0,05$). Số lượng tiểu cầu của nhóm điều trị Ceri nitrate tăng cao ở thời điểm gây bỏng nhưng ở ngày thứ 7 và 21, số lượng tiểu cầu giữa các nhóm không khác biệt ($p > 0,05$).

Bảng 8: Sự thay đổi một số chỉ tiêu sinh hóa chuột.

Chỉ số	Thời gian	Nhóm NaCl (n = 10) ¹	Nhóm SSD (n = 10) ²	Nhóm Ceri nitrate (n = 15) ³
GOT (UI)	D0	179,82 ± 21,64	181,39 ± 33,05	193,03 ± 40,3
	D7	527,76 ± 81,98	161,98 ± 73,51	243,00 ± 114,57
	D21	190,56 ± 44,03	146,85 ± 44,48	218,60 ± 97,13
GPT (UI)	D0	73,68 ± 13,83	68,56 ± 11,06	82,88 ± 57,73
	D7	87,15 ± 83,16	50,73 ± 18,9047	52,14 ± 11,12
	D21	73,22 ± 35,86	48,00 ± 7,87	64,52 ± 13,58
Ure (mmol/l)	D0	7,03 ± 1,33	6,50 ± 1,43	5,93 ± 1,1
	D7	5,49 ± 0,95	7,21 ± 1,74	6,74 ± 0,93
	D21	8,88 ± 1,78	7,02 ± 1,1	8,66 ± 1,93
Creatinin (μmol/l)	D0	78,45 ± 6,28	78,50 ± 10,14	76,12 ± 9,96
	D7	59,36 ± 6,15	65,30 ± 8,81	61,33 ± 5,91
	D21	62,92 ± 10,01	68,04 ± 4,48	67,92 ± 6,40
Protein (mmol/l)	D0	103,1 ± 5,5	106 ± 3,7	105,20 ± 7,64
	D7	73,1 ± 5,4	66,5 ± 7,44	77,13 ± 6,75
	D21	82,9 ± 4,3	88 ± 11,86	88,73 ± 10,76

Albumin (mmol/l)	D0	23,36 ± 1,34	23,362 ± 1,83	23,18 ± 1,20
	D7	20,42 ± 2,08	18,65 ± 0,84	19,94 ± 1,58
	D21	22,34 ± 1,59	18,2 ± 3,09	21,04 ± 2,34
Glucose (mmol/l)	D0	6,93 ± 1,17	6,3 ± 0,85	6,65 ± 1,1
	D7	6,03 ± 1,77	8,49 ± 0,83	7,35 ± 0,67
	D21	7,61 ± 2,89	6,39 ± 2,63	9,28 ± 1,9

Tại các thời điểm nghiên cứu, các chỉ số sinh hóa chuột đều trong giới hạn bình thường.

4. Kết quả nghiên cứu mô bệnh học trên tổn thương bong thực nghiệm

- Tổn thương vi thể ngày thứ nhất: Hình ảnh mất toàn bộ lớp biểu bì, tế bào hoại tử, teo đét, bong tróc, xuất huyết. Trung bì và chân bì: Tế bào phù nề, giãn rộng, mạch máu xung huyết, xuất huyết, xâm nhập nhiều bạch cầu N.

- Tổn thương vi thể ngày thứ 3: Tổn thương tương tự ở 3 nhóm. Hình ảnh biểu bì vùng rìa teo đét, hoại tử, vùng trung tâm tổn thương bong để lộ chân bì phù nề, mạch máu giãn rộng, xung huyết, xuất huyết. Tế bào sợi vùng rìa tổn thương tăng sinh, rải rác xuất hiện tế bào phân chia. Thâm nhiễm nhiều tế bào viêm, chủ yếu là bạch cầu N, rải rác lympho và đại thực bào...

- Tổn thương vi thể ngày thứ 7: Nhóm điều trị bằng Ceri nitrate và SSD: Vùng trung tâm vết bong biểu mô chưa liền, tế bào biểu mô phát triển từ bờ tổn thương. Vẫn còn phù nề, sung huyết mạch máu mạnh, xâm nhập nhiều tế bào viêm chủ yếu là tế bào bạch cầu hạt trung tính.

Tăng sinh các sợi tạo keo và tế bào sợi chiếm ưu thế cao hơn nhóm dùng nước muối sinh lý 0,9%.

- Tổn thương vi thể ngày thứ 14: Nhóm điều trị bằng nước muối sinh lý 0,9%: Phù nề, xung huyết giảm nhưng vẫn còn hình ảnh bong biểu mô vùng trung tâm, chân bì phù nề sung huyết mạnh, xâm nhập nhiều tế bào viêm, mô tái tạo cấu trúc không đều. Ở nhóm điều trị Ceri nitrate và SSD: Tế bào viêm giảm rõ, tăng sinh sợi tạo keo, tế bào sợi tăng sinh, cấu trúc đều đặn, mạch máu còn xung huyết.

- Trên tiêu bản mô học của gan và thận: Sau khi kết thúc nghiên cứu: Hình ảnh cấu trúc bình thường. Mô gan: Các bè gan sắp xếp thành dải, cấu trúc rõ, các tế bào gan và tế bào nội mô lót lòng các xoang tĩnh mạch có cấu trúc bình thường; cấu trúc khoảng cửa bình thường.

Nhu mô thận: Cuộn mạch của các tiểu cầu thận có cấu trúc bình thường, các tế bào nội mô của cuộn mạch nhỏ và đều nhau. Khoang Bowman rõ. Các tế bào ống thận đều nhau, rõ cấu trúc, các tế bào biểu mô ống thận bình thường. Khe thận hẹp. Mao mạch máu thành mỏng, tế bào nội mô rõ.

BÀN LUẬN**1. Tác dụng chống viêm, chống phù nề của Ceri nitrate**

Giai đoạn viêm cấp khởi đầu ngay sau khi bị bỏng với các đáp ứng tuần hoàn và hệ đông máu, đáp ứng tế bào và thể dịch. Tùy theo diện tích và độ sâu, giai đoạn viêm cấp có thể kéo dài 3 - 7 ngày hoặc hơn, phụ thuộc vào phác đồ điều trị và sức đề kháng của BN. Hiện tượng xung huyết, giãn mạch, thoát dịch qua thành mạch được thể hiện với 5 triệu chứng lâm sàng: sưng, nóng, đỏ, đau và kèm theo triệu chứng của rối loạn chức năng. Đây là những phản ứng có lợi cho cơ thể nhưng đáp ứng quá mức sẽ làm chậm quá trình liền vết thương, gây ra ứ trệ tuần hoàn đặc biệt là vi tuần hoàn, dẫn đến thiếu oxy mô tế bào, gây rối loạn chuyển hóa tế bào ở vùng tổn thương và vùng lân cận. Kích thích giải phóng các chất trung gian hóa học làm giãn mạch và tăng tính thấm thành mạch, dẫn đến vết thương bỏng phù nề và xung huyết mạnh hơn. Trong dịch phù bỏng còn chứa các chất gây cảm giác đau như kalium, histamine, bradykinin, prostaglandin... chúng cảm ứng hoặc kích hoạt sợi thần kinh xúc giác gây nên cảm giác đau cho bệnh nhân. Phù viêm quá mức sẽ gây chèn ép các thụ thể thần kinh, góp phần gây đau sau bỏng. Vì vậy, việc ngăn chặn đáp ứng viêm quá mức tại vùng tổn thương bỏng sẽ tạo ra sự cân bằng ổn định tại vết bỏng, làm giảm đau tại chỗ, tạo điều kiện tốt cho quá trình sinh học liền vết thương. Tổn thương nhiệt > 20% diện tích cơ thể dẫn đến thoát mạch toàn thân và gây phù nề [3].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi trên vết bỏng thực nghiệm cho thấy: Sau 5 ngày điều trị Ceri nitrate, vết thương bỏng tiết dịch mức độ ít. Thuốc tạo một lớp vảy khô dày kết hợp một ít giả mạc trên bề mặt, da xung quanh bình thường, có biểu mô hoá và co kéo nhẹ từ bờ mép. Đối với nhóm điều trị bằng SSD: vết thương tiết dịch mức độ vừa. Kết hợp một ít giả mạc trên bề mặt, da xung quanh hơi nề nhẹ, có biểu mô hoá và co kéo nhẹ từ bờ mép. Sau 14 ngày điều trị Ceri nitrate, nền vết thương khô, sạch, có một lớp màng mỏng của thuốc khô, biểu mô hoá rõ, vết thương cũng thu nhỏ dần. So với nhóm chứng (sử dụng nước muối sinh lý) và nhóm điều trị bằng SSD, nhóm điều trị bằng Ceri nitrate cho kết quả tốt hơn.

Hiệu quả điều trị tổn thương bỏng bằng Ceri nitrate cũng được ghi nhận ở một số nghiên cứu khác. Theo Eski M và CS (2001), Ceri nitrate có tác dụng làm cố định LPC ngăn không hấp thu vào máu gây nhiễm độc. LPC là chất gây hoạt hóa bạch cầu. Nghiên cứu trên thực nghiệm cho thấy ở vết thương bỏng điều trị bằng Ceri nitrate, số lượng bạch cầu tới ổ viêm, kết dính và di tản tới ổ viêm giảm hơn so với nhóm chứng. Hậu quả là giảm phù nề bỏng [3, 4]. Kremer T và CS (2009) nghiên cứu thực nghiệm thấy sử dụng Ceri nitrate điều trị ở động vật góp phần làm giảm phù nề bỏng. Điều này cũng có thể gây ra tương tự bằng cách truyền huyết tương bị bỏng từ chuột bị bỏng sang chuột khỏe mạnh [5].

Như vậy, Ceri nitrate có tác dụng chống viêm, tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình liền vết thương do Ceri nitrate có tác dụng làm giảm thoát albumin vào lòng mạch và chống phù nề.

2. Tác dụng kháng khuẩn

Ceri nitrate là một chất kháng khuẩn hiệu quả nhưng phụ thuộc vào pH, với tác dụng hiệu quả nhất ở các giá trị pH acid nhẹ. Các loại vi khuẩn nhạy cảm nhất là các *Pseudomonas*, với sự ức chế phát triển ở Ceri nitrate có nồng độ từ 0,001 - 0,004M; các loài *Escherichia* và *Salmonella* cần nồng độ khoảng 0,005M cho tác dụng kháng khuẩn, trong khi *S. aureus* cần gần gấp đôi nồng độ đó [5, 6]. Điều này cũng phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi trên vết bỏng thực nghiệm: Ở ngày thứ 7 và 14, tỷ lệ vết thương bỏng không mọc vi khuẩn ở nhóm Ceri nitrate (50,0% và 86,7%) cao hơn so với nhóm SSD (20,0% và 55%) và nhóm chứng (5,0% và 45,0%), khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Khi điều trị bằng gel Ceri nitrat 0,05M, không có sự hiện diện của *S. aureus* và giảm đáng kể số lần mọc vi khuẩn *P. aeruginosa*. Theo thời gian điều trị, số lượng vi khuẩn/cm² ở các vết thương bỏng giảm dần ($p < 0,001$). Ở ngày thứ 7, số lượng vi khuẩn/cm² vết thương bỏng ở nhóm điều trị Ceri nitrate ($89,67 \pm 22,63 \times 10^3/\text{cm}^2$) và SSD ($92,19 \pm 20,08 \times 10^3/\text{cm}^2$) không khác biệt ($p > 0,05$) và ít hơn so với nhóm chứng ($157,63 \pm 59,02 \times 10^3/\text{cm}^2$). Ở ngày thứ 14, số lượng vi khuẩn ở nhóm điều trị Ceri nitrate ($35,00 \pm 8,16 \times 10^3/\text{cm}^2$) ít hơn so với nhóm SSD ($71,67 \pm 15,81 \times 10^3/\text{cm}^2$) và nhóm chứng ($88,64 \pm 17,33 \times 10^3/\text{cm}^2$), khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$) (bảng 5, 6).

3. Ảnh hưởng của gel Ceri nitrate đến một số chỉ số huyết học

Kết quả nghiên cứu trên động vật thực nghiệm cho thấy số lượng hồng cầu,

nồng độ hemoglobin ở nhóm điều trị Ceri nitrate giảm ở ngày thứ 5 sau gây bỏng, nhưng phục hồi sau 30 ngày gây bỏng. Các chỉ số này ở nhóm điều trị Ceri nitrate không khác biệt so với nhóm điều trị SSD và cao hơn nhóm chứng ở ngày thứ 30 sau gây bỏng.

4. Ảnh hưởng của gel Ceri nitrate đến một số chỉ số hóa sinh máu

Nghiên cứu trên động vật thực nghiệm cho thấy ở nhóm điều trị Ceri nitrate, nồng độ GPT giảm thấp ở thời điểm sau bỏng 5 ngày và phục hồi ở thời điểm sau bỏng 30 ngày, diễn biến ở nhóm điều trị bằng Ceri nitrate khác so với nhóm điều trị SSD, có sự giảm liên tục hoạt độ GPT sau gây bỏng khi được điều trị bằng SSD. Hoạt độ enzyme GOT không thay đổi đáng kể giữa các nhóm và theo thời gian điều trị. Về chức năng thận, nồng độ ure máu ở động vật thực nghiệm điều trị Ceri nitrate tăng cao sau gây bỏng, diễn biến này có khác so với nhóm điều trị SSD. Nồng độ creatinin sau 5 ngày gây bỏng có hiện tượng giảm ở nhóm điều trị Ceri nitrate và hồi phục một phần sau 30 ngày gây bỏng, diễn biến tương tự như sử dụng SSD trong điều trị bỏng. Chúng tôi cho rằng Ceri nitrate có khả năng giúp giảm tổn thương tế bào gan, tuy nhiên tác dụng này có phần hạn chế hơn so với điều trị SSD.

Nhóm động vật điều trị bằng Ceri nitrate có hiện tượng tăng glucose máu nhiều sau gây bỏng, mức tăng này cao hơn so với nhóm SSD và nhóm NaCl 0,9%. Nồng độ protein và albumin trên động vật thực nghiệm giảm sớm sau 5 ngày gây bỏng, nhưng phục hồi sau bỏng 30 ngày (bảng 8).

Điều này cho thấy hiệu quả điều trị của nhóm sử dụng Ceri nitrate và SSD tương đương nhau, đều có tác dụng liền vết thương, giảm hiện tượng mất protein, albumin qua tổn thương bỏng. Trên lâm sàng, các chỉ số hóa sinh máu đánh giá chức năng gan (hoạt độ enzyme GOT, GPT), thận (nồng độ ure, creatinin), hàm lượng protein, albumin và glucose không có sự biến đổi bất thường nào trong quá trình điều trị bằng Ceri nitrate ($p > 0,05$).

Như vậy, việc sử dụng Ceri nitrate trong điều trị vết bỏng tương đương với sử dụng SSD, đều không gây ra biến đổi bất thường về các chức năng chuyển hóa cơ bản, không gây tổn thương đến những cơ quan quan trọng như cơ quan tạo máu, tuần hoàn, gan, thận...

5. Đặc điểm giải phẫu bệnh tổn thương bỏng thực nghiệm

Trong nghiên cứu của chúng tôi, diễn biến mô bệnh học trên nhóm điều trị Ceri nitrate cho thấy, hiện tượng phù, sung huyết giảm rõ rệt ở các ngày sau điều trị, đặc biệt là sau 14 ngày điều trị. Điều này chứng tỏ tác dụng làm khô hoại tử tốt của thuốc. Các tế bào viêm giảm rõ ở nhóm điều trị Ceri nitrate, tương đương nhóm SSD 1%. Đồng thời, Ceri nitrate cũng cho thấy hiện tượng tăng sinh sợi tạo keo, các tế bào sợi tăng sinh, cấu trúc đều đặn sau điều trị, nhất là sau 14 ngày điều trị.

KẾT LUẬN

Điều trị vết bỏng bằng Ceri nitrate cho hiệu quả tại chỗ tốt, làm khô hoại tử nhanh chóng, giảm hiện tượng viêm, phù nề, đồng thời có tác dụng diệt khuẩn hiệu quả các chủng vi khuẩn thường gặp tại vết bỏng như *P. aeruginosa*, *S. aureus* và *E. coli*.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Thị Tỵ. Tác dụng điều trị tại chỗ vết thương bỏng thực nghiệm của tinh dầu trà và bước đầu ứng dụng lâm sàng. Luận án Phó Tiến sĩ Khoa học Y Dược, Học viện Quân y, Hà Nội 1989.
2. Haisheng Li, ZhihuiYa, Jianglin Tan, et al. Epidemiology and outcome analysis of 6,325 burn patients: A five-year retrospective study in a major burn center in Southwest China. Science Reports 2017; 7(46066):1-9.
3. M Eski, F Ozer, C Firat, et al. Cerium nitrate treatment prevents progressive tissue necrosis in the zone of stasis following burn. Burns 2012; 38(2):283-289.
4. M Deveci, M Eski, M Sengezer, et al. Effects of Cerium nitrate bathing and prompt burn wound excision on IL-6 and TNF-a levels in burned rats. Burns 2000; 26:41-45.
5. Kremer T, Hernekamp F, Riedel K, et al. Topical application of Cerium nitrate prevents burn edema after burn plasma transfer. Microvasc Res 2009; 78(3):425-431.
6. JP Garner, PS Heppell. Cerium nitrate in the management of burns. Burns 2005; 31(5):539-547.