

# Đánh giá bước đầu ứng dụng gel protein tự thân hỗ trợ ghép da trong điều trị vết thương mất da diện rộng

Lê Quang Trí<sup>\*</sup>, Phan Hữu Hùng<sup>2</sup>, Vũ Thị Thanh Tâm<sup>1</sup>, Trương Gia Huy<sup>1</sup>, Trần Nguyễn Như Hiếu<sup>1</sup>, Hoàng Thị Diệu Thuần<sup>1</sup>, Trần Lê Bảo Hà<sup>3</sup>, Tô Minh Quân<sup>3</sup>, Nguyễn Thị Ngọc Mỹ<sup>3</sup>, Đoàn Nguyên Vũ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Bệnh viện Quân y 7A, 466 Nguyễn Trãi, phường 8, quận 5, TP Hồ Chí Minh, Việt Nam

<sup>2</sup>Bệnh viện Quân dân y miền Đông, 50 Lê Văn Việt, phường Hiệp Phú, quận 9, TP Hồ Chí Minh, Việt Nam

<sup>3</sup>Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia TP Hồ Chí Minh, 227 Nguyễn Văn Cừ, phường 4, quận 5, TP Hồ Chí Minh, Việt Nam

Ngày nhận bài 18/12/2023; ngày chuyển phản biện 20/12/2023; ngày nhận phản biện 12/1/2024; ngày chấp nhận đăng 15/1/2024

## Tóm tắt:

**Mục tiêu:** Xây dựng quy trình và đánh giá tác dụng điều trị tại chỗ bằng gel protein trên vết thương ghép da của bệnh nhân. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả báo cáo loạt ca kết quả điều trị vết thương mất da có ứng dụng gel protein trên 5 bệnh nhân vào điều trị tại Khoa Chấn thương Chỉnh hình, Bệnh viện Quân y 7A trong thời gian từ tháng 8/2023 đến tháng 11/2023. **Kết quả:** Tại thời điểm tháo băng da ghép (ngày 7) ghi nhận tỷ lệ bám dính của da ghép vào nền ghép đạt 92-97%. Thời điểm 2 tuần sau ghép, tỷ lệ bám dính da ghép đạt 97-100%. Đến thời điểm 4 tuần sau ghép, da ghép bám dính 100% trên nền ghép ở cả 5 bệnh nhân và tất cả bệnh nhân đều ghi nhận kết quả đạt yêu cầu 100% sau ghép da. **Kết luận:** Việc sử dụng gel protein trong quy trình ghép da làm tăng khả năng bám dính của da ghép, có tác dụng giảm đau, giảm tiết dịch tại vết thương, tăng tỷ lệ da ghép sống.

**Từ khóa:** Bệnh viện Quân y 7A, điều trị mất da, gel protein tự thân, ghép da tự thân.

**Chỉ số phân loại:** 3.5

## 1. Đặt vấn đề

Da là cơ quan lớn nhất của cơ thể, đóng vai trò che phủ, bảo vệ cơ thể khỏi các tác động của môi trường bên ngoài. Các tổn thương trên da sẽ ảnh hưởng đến chức năng da, sinh lý cơ thể và chất lượng cuộc sống. Tác nhân gây tổn thương da khá đa dạng, như vết thương do va chạm cơ học, phẫu thuật, chấn thương do các tác động bên ngoài như áp suất, vết cắt, bỏng, hoặc do tác nhân gây bệnh như tiểu đường và các bệnh lý mạch máu [1, 2]. Thông thường, da có khả năng tự làm lành đối với các vết thương nhỏ. Tiến trình lành hóa bắt đầu từ sự viêm tại vị trí tổn thương, di cư và tăng sinh tế bào, hình thành mạch máu mới và phát triển mô hạt, sửa chữa mô liên kết, tái tạo chất nền ngoại bào. Ở giai đoạn tái cấu trúc mô, các nguyên bào sợi, chất nền ngoại bào và mạch máu mới được kích thích tăng sinh và lấp đầy vị trí tổn thương, các tế bào biểu bì sẽ di cư đến và phủ kín mô da [1]. Trong điều trị vết thương, vết bỏng, phương pháp cấy ghép da tự thân được xem là tiêu chuẩn vàng. Tuy nhiên, liệu pháp này còn gặp hạn chế về kích thước vùng da cho.

Hiện nay, các vật liệu thay thế da đã được chế tạo và ứng dụng trong lâm sàng, phần lớn là ở dạng màng điều trị vết thương. Chúng có nguồn gốc đa dạng, như mảnh ghép tự thân, đồng loài, dị loài, tổng hợp nhân tạo và cả các sản phẩm từ công nghệ mô [3-5]. Chất nền ngoại bào (Extra cellular matrix - ECM) có thành phần gồm các loại collagen, proteoglycan, glycosaminoglycan (GAG), hyaluronic acid (HA). ECM chiếm tỷ trọng lớn trong mô da, đặc biệt là

phần trung bì, quy định tính mềm dẻo, độ đàn hồi và chống chịu lực của da. Một trong các yếu tố tiên quyết của quá trình lành hóa là sự sản sinh một lượng ECM đủ lớn bồi đắp và tái cấu trúc mô. Do đó, việc bổ sung ECM ngoại sinh (không trực tiếp từ cơ thể bệnh nhân) đã trở thành tiền đề của các liệu pháp điều trị tổn thương mất da. Các chế phẩm gel từ ECM được hóa lỏng bằng enzyme giữ lại các protein kết dính tế bào (collagen và elastin), glycosaminoglycans và các yếu tố tăng trưởng [6]. ECM của lớp trung bì từ da là một loại vật liệu tự nhiên, chứa thành phần lý tưởng rất thích hợp cho việc tạo ra các sản phẩm thúc đẩy nhanh quá trình chữa lành các vết thương, vết bỏng. Ngoài ra, cấu trúc và chức năng của ECM đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu về khả năng hỗ trợ tăng sinh, di cư của tế bào.

Dựa trên nền tảng các kết quả nghiên cứu về thu nhận và xử lý tạo gel protein từ các mô của người và động vật, như mô mỡ, màng ối, màng tim, dây rốn, cũng như kinh nghiệm về điều trị vết thương, vết bỏng của chúng tôi, đề tài này được thực hiện nhằm chế tạo gel protein từ mảnh mô da. Sau khi tẩy/loại bỏ toàn bộ tế bào, ECM trung bì da sẽ được xử lý để chế tạo gel protein và được thử nghiệm như chế phẩm điều trị vết thương, vết bỏng. Để có thêm cơ sở ứng dụng rộng rãi sản phẩm trong điều trị người bệnh, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm: i) Xây dựng quy trình ghép da tự thân có sử dụng gel protein trong điều trị vết thương, vết bỏng; ii) Đánh giá tác dụng điều trị tại chỗ bằng gel protein trên vết thương ghép da của bệnh nhân.

\*Tác giả liên hệ: Email: lqtri@gmail.com

# Initial evaluation of the application of autologous protein gel in the treatment of extensive skin loss wounds

Quang Tri Le<sup>1\*</sup>, Huu Hung Phan<sup>2</sup>, Thi Thanh Tam Vu<sup>1</sup>, Gia Huy Truong<sup>1</sup>, Nguyen Nhu Hieu Tran<sup>1</sup>, Thi Dieu Thuan Hoang<sup>1</sup>, Le Bao Ha Tran<sup>3</sup>, Minh Quan To<sup>3</sup>, Thi Ngoc My Nguyen<sup>3</sup>, Nguyen Vu Doan<sup>3</sup>

<sup>1</sup>7A Military Hospital,

466 Nguyen Trai Street, Ward 8, District 5, Ho Chi Minh City, Vietnam

<sup>2</sup>Eastern People Military Hospital,

50 Le Van Viet Street, Hiep Phu Ward, District 9, Ho Chi Minh City, Vietnam

<sup>3</sup>University of Science, Vietnam National University - Ho Chi Minh City,

227 Nguyen Van Cu, Ward 4, District 5, Ho Chi Minh City, Vietnam

Received 18 December 2023; revised 12 January 2024; accepted 15 January 2024

## Abstract:

**Objective:** Develop a process and evaluate the effects of local treatment with protein gel on the patient's skin graft wound. **Subjects and methods:** The case series study reported the results of treating skin loss wounds with protein gel application on 5 patients at the Department of Orthopedics and Traumatology - 7A Military Hospital from August 2023 to November 2023. **Results:** At the time of removing the skin graft bandage (day 7), a very good adhesion rate of the skin graft to the graft base was recorded (from 92-97%). After 2 weeks of transplantation, the graft skin adhesion rate reached 97-100%. By 4 weeks after transplantation, the grafted skin adhered 100% to the graft base in all 5 patients and all patients reported good results after skin grafting. **Conclusion:** The use of protein gel in the skin grafting process increases the adhesion of the grafted skin, reduces pain, reduces exudate at the wound, and increases the survival rate of the grafted skin.

**Keywords:** autologous protein gel, autologous skin graft, treating skin loss, 7A Military Hospital.

**Classification number:** 3.5

## 2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

### 2.1. Đối tượng

Bệnh nhân nhập viện điều trị có tổn thương mất da và được chỉ định điều trị ghép da mỏng che phủ vết thương.

#### 2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh

- Bệnh nhân trên 18 tuổi đồng ý tham gia vào nghiên cứu.
- Bệnh nhân có tổn thương mất da có chỉ định điều trị ghép da mỏng che phủ vết thương.

- Nền ghép đủ tiêu chuẩn ghép da: cân nông, ao cơ lạnh, nền sạch, bảo đảm hết hoại tử, không chảy máu nhiều.

- Nếu ghép lên nền mô hạt (khi hoại tử bồng sâu đã được cắt lọc hoặc tự rụng, hình thành mô hạt): mô hạt đỏ, sạch không có hoại tử, phẳng, rớm máu nhẹ, mật độ vi khuẩn thấp (thường  $<10^5$  vi khuẩn/cm<sup>2</sup> bề mặt mô hạt).

#### 2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Nền tổn thương là gân, xương hoại tử và các mốc tự nhiên.

- Bệnh nhân có diện tích bồng sâu, vết thương sâu thiếu hụt nguồn da lành tự thân.

## 2.2. Phương pháp nghiên cứu

### 2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Báo cáo loạt ca.

**2.2.2. Vật liệu và trang thiết bị nghiên cứu:** Gel protein được tạo từ ECM trung bì da, có các đặc tính: màu trắng đục ở trạng thái tiền gel, vô trùng, âm tính với Mycoplasma, nội độc tố  $<40$  EU/ml, độ nhớt 0,28-0,29 Pa, pH 7-7,4, chứa collagen, elastin, glycosaminoglycan, không gây độc đối với nguyên bào sợi da người *in vitro*, kích thích tăng sinh và di cư đối với nguyên bào sợi da người *in vitro*, tương hợp sinh học *in vivo* trên chuột.

**2.2.3. Phương pháp tiến hành:** Nghiên cứu tiến hành theo quy trình sau:

- Xây dựng thuyết minh nghiên cứu.

- Lựa chọn bệnh nhân: tuyển chọn 5 bệnh nhân phù hợp tiêu chí đưa vào danh sách của nghiên cứu; giải thích và xin chấp thuận tham gia nghiên cứu từ bệnh nhân.

- Can thiệp lâm sàng:

Bước 1: Chăm sóc và đánh giá vết thương, vết bồng trước phẫu thuật tại Khoa Chuẩn thương Chính hình: lập phiếu theo dõi bệnh nhân, khai thác thông tin nền của bệnh nhân.

Bước 2: Phẫu thuật cắt lọc vết thương và thu thập mẫu da:

- + Chuẩn bị: phẫu thuật viên: 2 bác sỹ; kẹp vô cảm: 1 bác sỹ gây mê, 1 điều dưỡng phụ gây mê, 1 điều dưỡng vô trùng.

- + Phương tiện: Tiến hành tại phòng phẫu thuật: đảm bảo các trang thiết bị cần thiết cho cuộc phẫu thuật như bộ đại phẫu, dao lấy da cầm tay kiểu Lagrot, Blair, Jean Gosset hoặc dụng cụ mắt lưới hay dao cạo có cán. Bơm tiêm vô khuẩn 5 hoặc 10 ml; thuốc gây tê Lidocain 1% 5-20 ml (trong trường hợp gây tê tại chỗ); băng gạc, sang vô trùng, chỉ khâu...

+ Người bệnh: khám và giải thích về bệnh tình cho người bệnh và người nhà người bệnh; làm các xét nghiệm thường quy; không có tình trạng nhiễm trùng; người bệnh phải được kiểm soát tốt đường huyết bằng insulin; nước tiểu không có ceton.

Bước 3: Chăm sóc vết thương sau phẫu thuật chờ ghép da: ghi nhận tình trạng bệnh nhân vào phiếu theo dõi; rửa vết thương; phẫu thuật cắt lọc vết thương nếu vết thương chưa sạch hoặc còn tổ chức hoại tử.

Bước 4: Thực hiện ghép da có kết hợp thoa gel protein trên vết thương, vết bỏng. Tư thế bệnh nhân: Người bệnh nằm trên bàn mổ để vùng khuyết da hướng lên trên.

Vị trí phẫu thuật viên: đứng đối diện vùng ghép da.

Các kỹ thuật: sát trùng vùng lấy da bằng betadin, sau đó bằng cồn trắng 70 độ; tê dưới da bằng Lidocain 1% 10-20 ml nếu không gây tê; ghép da và thoa gel protein; băng ép vừa chặt, bất động vùng ghép khoảng 1 tuần; theo dõi vết thương, vết bỏng ghi nhận vào phiếu theo dõi.

Bước 5: Điều trị theo dõi sau ghép da: kháng sinh toàn thân (theo kháng sinh đồ, chống viêm, giảm đau); thay băng vùng ghép (sau 24 giờ), thường xuyên kiểm tra tình trạng da ghép, màu sắc, dinh dưỡng, dịch ứ đọng, viêm nhiễm; thay băng vùng lấy da cách ngày; điều trị tích cực các bệnh lý kèm theo; nâng cao thể trạng: truyền máu, đạm và các chất dinh dưỡng (khi cần thiết); ghi nhận kết quả điều trị trên lâm sàng.

- Tổng hợp dữ liệu, báo cáo kết quả nghiên cứu.

#### 2.2.4. Các chỉ tiêu theo dõi đánh giá

- Chỉ tiêu chung về đặc điểm bệnh nhân và tình trạng toàn thân như sau:

+ Tuổi, giới tính, nguyên nhân chấn thương, diện tích, vị trí vết thương (vết bỏng).

+ Diễn biến toàn thân trong quá trình điều trị: theo dõi mạch, nhiệt độ, huyết áp trước khi thay băng, theo dõi các biểu hiện rối loạn toàn thân khác, dị ứng.

+ Theo dõi tại chỗ các triệu chứng sau: tình trạng viêm nề mép và da lành (được xác định khi có các biểu hiện da lành phù nề, nóng, đỏ, đau hoặc xuất hiện ban đỏ); tình trạng dịch tiết, dịch mủ thấm ra ngoài lớp băng gạc. Đánh giá tình trạng tiết dịch theo 4 mức độ: nhiều, vừa, ít và hết dịch; tình trạng dị ứng tại chỗ: biểu hiện chỗ ghép da nổi mẩn ngứa, nề; tính chất hoại tử: hoại tử ướt hay hoại tử khô; số ngày điều trị: tính từ ngày bắt đầu nghiên cứu đến khi vết thương khỏi hoàn toàn; kết quả ghép da: tốt - mảnh ghép da bám sống >90%; khá - mảnh ghép da bám sống 70-90%; trung bình - mảnh ghép da bám sống 50-70%; xấu - mảnh ghép da bám sống <50%.

- Các chỉ tiêu cận lâm sàng: chỉ tiêu huyết học và sinh hóa máu gồm:

+ Huyết học: xét nghiệm hồng cầu, huyết sắc tố, bạch cầu, tiểu cầu.

+ Sinh hóa: ure, glucose, creatinin, SGOT, SGPT, protein, albumin.

Các chỉ tiêu huyết học và sinh hóa máu được xét nghiệm tại thời điểm trước khi phẫu thuật ghép da và sau 7 ngày ghép da.

### 2.3. Đạo đức trong nghiên cứu y sinh

Nghiên cứu đã được chấp thuận về mặt y đức trong nghiên cứu từ Hội đồng Đạo đức nghiên cứu y sinh học của Bệnh viện Quân y 7A theo Quyết định số 28/HĐĐĐNCYSH ngày 24/8/2023.

## 3. Kết quả

Nghiên cứu tiến hành trên 5 bệnh nhân vào điều trị tại Khoa Chấn thương Chỉnh hình, Bệnh viện Quân y 7A thời gian từ tháng 8/2023 đến tháng 11/2023. Các đặc điểm về tình trạng lành vết thương được nhóm nghiên cứu ghi nhận lại và mô tả.

### 3.1. Đặc điểm chung nhóm nghiên cứu

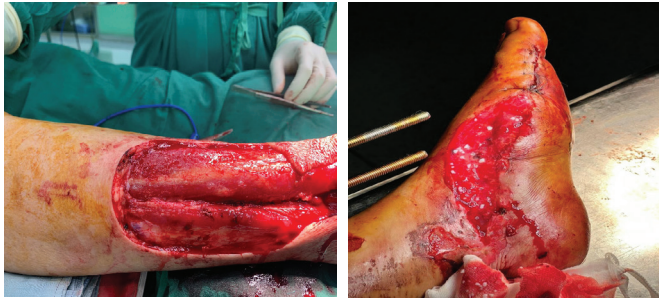
**Bảng 1. Đặc điểm chung (n=5).**

Thứ tự	Tuổi	Giới	Nghề nghiệp	Địa chỉ
1	20	Nam	Bộ đội	TP Hồ Chí Minh
2	27	Nữ	Công nhân	Thanh Hóa
3	42	Nam	Bộ đội	Bình Thuận
4	20	Nam	Công nhân	Long An
5	45	Nữ	Nông dân	Lâm Đồng

Kết quả bảng 1 cho thấy, bệnh nhân tham gia nghiên cứu có độ tuổi từ 20 đến 45 tuổi. Có 2 bệnh nhân nữ và 3 bệnh nhân nam. Có 2 bệnh nhân làm công nhân, 2 bệnh nhân là bộ đội và 1 bệnh nhân là nông dân. Địa chỉ bệnh nhân phân bố đa số ở các tỉnh thành phía Nam như TP Hồ Chí Minh, Long An, Bình Thuận, ngoài ra bệnh nhân cũng đến từ tỉnh Lâm Đồng và Thanh Hóa.

**Bảng 2. Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân (n=5).**

Thứ tự	Nguyên nhân	Vị trí vết thương	Diện tích vết thương (cm)	Thời gian từ khi bị thương đến khi phẫu thuật (ngày)	Thời gian điều trị (ngày)
1	Nhiễm trùng do bỏng	Cổ chân (P)	5x12	10	14
2	Tai nạn giao thông	Cẳng chân (T)	15x10	7	30
3	Tai nạn lao động	Cẳng tay (T)	10x18	6	20
4	Tai nạn giao thông	Cẳng tay (T)	4x6	4	18
5	Tai nạn giao thông	Bàn chân (P)	8x15	4	21



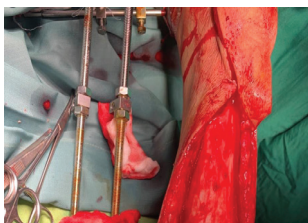
**Hình 1.** Vết thương tai nạn giao thông của bệnh nhân 5. **Hình 2.** Vết thương nhiễm trùng do bỏng của bệnh nhân 1.

Kết quả bảng 2 cho thấy, đa số vết thương của bệnh nhân là do tai nạn, có 2 bệnh nhân bị tai nạn giao thông (hình 1), 2 bệnh nhân bị tai nạn lao động và 1 bệnh nhân tai nạn trong sinh hoạt (hình 2). Nghiên cứu tiến hành trên 5 BN có các đặc điểm vết thương khác nhau. Ca thứ nhất, bệnh nhân có vết thương kích thước 5x12 cm ở cổ chân (P), bệnh nhân bị thương 10 ngày trước khi phẫu thuật và điều trị trong 14 ngày. Ca thứ hai, bệnh nhân bị thương với kích thước 15x10 cm ở cẳng chân (T), bệnh nhân bị thương 7 ngày trước khi phẫu thuật và điều trị trong 30 ngày. Bệnh nhân thứ 3 có vết thương 10x18 cm ở cẳng tay (T), bệnh nhân đã bị thương 6 ngày trước khi phẫu thuật và tổng thời gian điều trị của bệnh nhân tại bệnh viện là 20 ngày. Bệnh nhân thứ 4 có vết thương kích thước xấp xỉ 4x6 cm từ 4 ngày trước khi phẫu thuật với tổng thời gian điều trị là 18 ngày. Bệnh nhân thứ 5 có vết thương kích thước xấp xỉ 8x15 cm từ 4 ngày trước khi phẫu thuật với tổng thời gian điều trị là 21 ngày.

**3.2. Tác dụng của gel protein trong điều trị vết thương, vết bỏng**

**Bảng 3.** Đặc điểm vết thương trước phẫu thuật của bệnh nhân (n=5).

Thứ tự	Mức độ sưng, nề tại vết thương	Dịch thấm băng	Nền vết thương	Mức độ đau
1	Nề	Trung bình	Mô hạt đỏ tươi, rướm máu, nhiều giả mạc	7
2	Nề	Trung bình	Mô hạt đỏ tươi, chảy máu, có giả mạc	9
3	Nề	Trung bình	Mô hạt đỏ tươi, chảy máu, có giả mạc	9
4	Nề ít	Ít	Mô hạt đỏ tươi, rướm máu, có giả mạc	6
5	Nề	Trung bình	Mô hạt đỏ tươi, chảy máu, có giả mạc	8



**Hình 3.** Vết thương trước mổ của bệnh nhân 2.

Kết quả bảng 3 và hình 3 cho thấy, các trường hợp đầu ghi nhận nề tại chỗ xung quanh vết thương, có 1/5 trường hợp nề ít. Tương ứng với đó là tình trạng tăng tiết dịch. Ghi nhận sự tương ứng của mức độ nề và lượng dịch tiết tại chỗ. Tất cả các vết thương đều được chăm sóc lên mô hạt tốt.

**Bảng 4.** Tình trạng tại chỗ ghép da sau khi thực hiện (n=5).

Thứ tự	Mức độ sưng, nề tại vết thương	Mức độ che phủ (%)	Mức độ đau	Tình trạng dịch thấm băng
1	Nề	93	6	ít
2	Nề	95	9	Trung bình
3	Nề	95	8	Trung bình
4	Nề ít	96	6	ít
5	Nề	99	7	Trung bình



**Hình 4.** Vết thương sau ghép của bệnh nhân 1.



**Hình 5.** Vết thương sau khi thực hiện ghép da của bệnh nhân 4.

Kết quả bảng 4, hình 4 và 5 cho thấy, sau phẫu thuật 24 giờ, tất cả vết thương của 5 bệnh nhân đều nề, với lượng dịch thấm băng từ ít đến trung bình. Mức độ đau theo thang điểm VAS của 5 bệnh nhân không có nhiều thay đổi so với thời điểm trước ghép da.

**Bảng 5.** Diễn biến các mảnh da ghép sau phẫu thuật ghép da 7 ngày (n=5).

Thứ tự	Mức độ sưng, nề tại vết thương	Màu sắc da	Mức độ đau	Tình trạng dịch xuất tiết	Mức độ che phủ (%)	Bóng khí, cuộn mép da ghép
1	Nề nhẹ	Như lúc ghép	4	Ít	93	Không
2	Nề nhẹ	Như lúc ghép	6	Ít	95	Có
3	Nề nhẹ	Như lúc ghép	5	Ít	95	Không
4	Nề nhẹ	Như lúc ghép	4	Ít	96	Không
5	Nề nhẹ	Như lúc ghép	6	Ít	99	Có



**Hình 6.** Vết thương sau phẫu thuật 7 ngày của bệnh nhân 2.



**Hình 7.** Vết thương sau phẫu thuật 7 ngày của bệnh nhân 5.

Kết quả bảng 5, hình 6 và 7 cho thấy, tất cả các trường hợp sau tháo băng chỗ da ghép đều ghi nhận da ghép sống tốt trên nền mô hạt, giữ được màu sắc tự nhiên như lúc vừa lấy da. Ghi nhận việc giảm đáng kể sự nề và lượng dịch tiết tại vết thương, kèm theo đó là cảm giác giảm đau đáng kể. Các trường hợp có ít bóng khí hoặc cuộn mép da ở vài vị trí đều được xử lý, không ghi nhận da chết do nguyên nhân trên làm thay đổi tỷ lệ che phủ vết thương.

**Bảng 6. Diễn biến các mảnh da ghép sau phẫu thuật ghép da 2 tuần (n=5).**

Thứ tự	Mức độ sưng, nề tại vết thương	Màu sắc da	Mức độ đau	Tình trạng dịch xuất tiết, dịch mủ	Mức độ che phủ (%)	Bóng khí, cuộn mép da ghép
1	Hết	Đỏ sẫm	3	không có dịch	94	Không
2	Ít	Đỏ sẫm	4	ít dịch	96	Không
3	Ít	Đỏ sẫm	2	không có dịch	97	Không
4	Hết	Đỏ sẫm	2	không có dịch	98	Không
5	Hết	Tươi	3	không có dịch	99	Không



**Hình 8. Vết thương sau phẫu thuật 2 tuần của bệnh nhân 1.**

Kết quả bảng 6 và hình 8 cho thấy, sau 2 tuần đều ghi nhận tại chỗ vết thương không còn hiện tượng nề. Có sự thay đổi màu sắc da theo diễn biến tự nhiên của da ghép, không ảnh hưởng đến khả năng sống và tiên lượng tại chỗ ghép da. Các vết thương gần như không ghi nhận hiện tượng tiết dịch hay nhiễm trùng tại chỗ. Mức độ đau giảm đáng kể. Mức độ che phủ của da ghép gần như hoàn toàn vết thương và không ghi nhận bóng khí, cuộn mép da hay chết da ghép. Mức độ che phủ vết thương có sự tăng lên nhưng không đáng kể.

**Bảng 7. Diễn biến các mảnh da ghép sau phẫu thuật ghép da 4 tuần (n=5).**

Thứ tự	Mức độ sưng, nề tại vết thương	Màu sắc da	Mức độ đau	Tình trạng dịch xuất tiết, dịch mủ	Mức độ che phủ (%)	Bóng khí, cuộn mép da ghép
1	Hết	Đỏ sẫm	2	không có dịch	100	Không
2	Hết	Đỏ sẫm	2	không có dịch	99	Không
3	Hết	Đỏ sẫm	1	không có dịch	100	Không
4	Hết	Đỏ sẫm	0	không có dịch	100	Không
5	Hết	Tươi	1	không có dịch	100	Không



**Hình 9. Vết thương sau phẫu thuật 4 tuần của bệnh nhân 1.**

Kết quả bảng 7 và hình 9 cho thấy, sau 4 tuần ghi nhận tại chỗ ghép da của 5 bệnh nhân da ghép sống tốt. Mức độ che phủ đạt 99-100% ở tất cả bệnh nhân. Mức độ đau của bệnh nhân giảm rất nhiều, có trường hợp hoàn toàn không thấy đau tại chỗ. Màu sắc da ghép chưa tương đồng với các vùng da lành xung quanh. Không có trường hợp nào có bóng khí hoặc cuộn mép da ghép.

**Bảng 8. Tỷ lệ (%) bám dính trên nền ghép của mảnh ghép da (n=5).**

Thứ tự	Thời điểm sau phẫu thuật (tỷ lệ %)		
	Ngày thứ 7	Ngày thứ 14	Ngày thứ 28
1	97	100	100
2	95	97	100
3	92	97	100
4	95	100	100
5	94	97	100

Kết quả bảng 8 cho thấy, tại thời điểm tháo băng da ghép (ngày thứ 7) ghi nhận tỷ lệ bám dính rất tốt của da ghép vào nền ghép (92-97%), các vị trí có bóng nước hoặc cuộn mép đều được xử lý kỹ thuật ngay lúc đó. Đến ngày thứ 14, gần như da ghép bám dính hoàn toàn vào nền (97-100%). Đến thời điểm 4 tuần sau ghép, da ghép bám dính 100% trên nền ghép ở cả 5 bệnh nhân.

**Bảng 9. Kết quả ghép da tự thân (n=5).**

Bệnh nhân	Kết quả ghép da
Bệnh nhân 1	Tốt
Bệnh nhân 2	Tốt
Bệnh nhân 3	Tốt
Bệnh nhân 4	Tốt
Bệnh nhân 5	Tốt

Kết quả bảng 9 cho thấy, tất cả các trường hợp đều ghi nhận kết quả tốt sau ghép da.

## 4. Bàn luận

### 4.1. Xây dựng quy trình ghép da tự thân có sử dụng gel protein trong điều trị vết thương, vết bỏng

ECM nói chung và ECM từ da nói riêng được ứng dụng nhiều trong lĩnh vực y sinh. Ngay từ năm 1995, D.J. Wainwright [7] lần đầu tiên kết hợp tấm da khỉ tế bào với lớp da tự thân làm mảnh ghép da tổng hợp và dán lên vết thương bỏng độ 3. Phương pháp này cho kết quả thành công khi vùng da tái tạo đàn hồi tốt, không có sẹo rõ ràng cũng như không bị đào thải. Kể từ đó, ECM ngày càng được ứng dụng rộng rãi trong điều trị vết thương mất da. Năm 2014, Y. Takami và cs [8] đã phát triển một loại da tương đương được tạo ra từ mô có thể cấy ghép bao gồm các tế bào keratinocytes được nuôi cấy tự thân, các nguyên bào sợi và lớp hạ bì dị sinh đã được khử tế bào, sau đó được cấy ghép theo quy trình một giai đoạn vào các vết thương bỏng cấp độ ba đã được cắt lọc của 4 bệnh nhân. Kết quả cho thấy, tỷ lệ sống sót của mảnh ghép trung bình là 96%, không thấy mảnh ghép bị mất chậm và mảnh ghép dễ vỡ.

Một phân tích tổng hợp cho thấy, ECM thúc đẩy đáng kể quá trình lành vết thương và giảm các biến chứng ở bệnh nhân bị vết thương do tiểu đường [9]. Ngoài ra, một nghiên cứu đa trung tâm có đối chứng, ngẫu nhiên, kéo dài 12 tuần cũng cho kết quả tỷ lệ lành vết loét ở nhóm bệnh nhân sử dụng ECM trong quá trình điều trị cao hơn 2,7 lần so với nhóm đối chứng [10]. Từ các nghiên cứu trên thế giới có thể thấy được lợi ích mà ECM đem lại trong quá trình điều trị vết thương mất da.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng gel protein được làm từ ECM trong điều trị vết thương mất da. Khung ngoại bào sau khi đã khử tế bào (ECM vô bào) bằng các phương pháp như vật lý, hóa học và enzyme sẽ được tiến hành đông khô, nghiền và hòa tan bằng enzyme để tạo thành gel. Hydrogel từ ECM có nhiều ưu điểm như thích hợp dùng để tiêm, lấp đầy các vị trí tổn thương có hình dạng bất thường, kèm theo đó các hoạt tính sinh học tối ưu vốn có của ECM. Trên cơ sở tham khảo các quy trình kỹ thuật ghép da tự thân sử dụng vật liệu y học tái tạo trong điều trị vết thương mất da trước đây [8, 11, 12] cũng như từ thực tế kết quả nghiên cứu, chúng tôi đã hoàn thành quy trình ghép da tự thân có sử dụng gel protein trong điều trị vết thương, vết bỏng. Trong đó, điều rất quan trọng là cần bảo quản dung dịch ECM ở 4°C. Trước khi ghép, dung dịch ECM được ủ ở 37°C tối thiểu 30 phút để tạo tiền gel. Sau khi ghép, gel sẽ hình thành ở nhiệt độ sinh lý của cơ thể và được cố định trên bề mặt vết thương, vết bỏng.

### 4.2. Hiệu quả của gel protein trong điều trị vết thương, vết bỏng

#### 4.2.1. Diễn biến và khả năng bám dính của các mảnh da sau khi bôi gel protein trên nền ghép

Chữa lành vết thương trên da là một quá trình phức tạp và được chia thành 4 giai đoạn chồng chéo, đó là cầm máu, viêm, tăng sinh và tái tạo, qua đó mọi vết thương đều lành bình thường. Các chiến lược can thiệp dựa trên vật liệu sinh học ECM mang lại lợi ích điều trị trong hầu hết các giai đoạn của quá trình chữa lành vết thương. Thời gian bám dính của da tự thân kéo dài tạo điều kiện cơ thể phục hồi và lành vết thương. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, tỷ lệ bám dính rất tốt của da ghép vào nền ghép sau 7 ngày ghép da (92-97%), các vị trí có bóng nước hoặc cuộn mép đều được xử lý kỹ thuật ngay lúc đó. Đến ngày thứ 14, gần như da ghép bám dính hoàn toàn vào nền (97-100%). Đến thời điểm 4 tuần sau ghép, da ghép bám dính 100% trên nền ghép ở cả 5 bệnh nhân. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của M. Meuli và cs (2019) [12] khi thử nghiệm ghép da giai đoạn I ở trẻ em. Trong nghiên cứu này, các tác giả sử dụng các mảnh ghép da dài 49 cm được thiết kế sinh học bằng cách sử dụng tế bào sừng và nguyên bào sợi tự thân được phân lập từ mẫu sinh thiết da nhỏ của bệnh nhân (4 cm), được tích hợp trong collagen hydrogel. Kết quả cho thấy, tỷ lệ da bám dính trên nền ghép sau 21 ngày là 78%. Nghiên cứu của tác giả A. Reyzelman và cs (2009) [10] cũng cho tỷ lệ bám dính da trên nền ghép khi có sử dụng ECM hỗ trợ là 69,6%, trong khi tỷ lệ bám dính da trên nền ghép theo chăm sóc tiêu chuẩn là 46,2% [8].

Từ các kết quả trên cho thấy, việc sử dụng gel protein trong quá trình ghép da làm tăng khả năng bám dính của da ghép, thuận tiện cho phẫu thuật viên trong quá trình dán da che phủ vết thương, băng cố định sau ghép da.

#### 4.2.2. Tác dụng che phủ, bảo vệ của da ghép

Ngoài khả năng bám dính của da, gel protein còn hỗ trợ giảm tiết dịch tại vết thương, giảm đau, không gây kích ứng hoặc dị cảm cho bệnh nhân, không kích thích viêm hoặc phản ứng thải loại tại chỗ. Điều này được thể hiện rõ trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi. Cụ thể, tất cả các trường hợp sau tháo băng chỗ da ghép đều ghi nhận da ghép sống tốt trên nền mô hạt, giữ được màu sắc tự nhiên như lúc vừa lấy da. Ghi nhận việc giảm đáng kể sự nề và lượng dịch tiết tại vết thương, kèm theo đó là cảm giác giảm đau đáng kể. Sau 4 tuần điều trị, ghi nhận tại chỗ ghép da của 5 bệnh nhân da ghép sống tốt, có sự tăng sinh da làm tăng tỷ lệ che

phủ có ý nghĩa. Mức độ đau của bệnh nhân giảm rất nhiều, có trường hợp hoàn toàn không thấy đau tại chỗ. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của J.S. Kim và cs (2016) [5] cho thấy rằng, vật liệu thay thế da từ lớp hạ bì không tế bào của con người là vật liệu ghép hiệu quả để thay thế các phương pháp phẫu thuật hiện có trong việc tái tạo chi dưới, giúp tránh quá trình thu hoạch vật, giảm thiểu sẹo ở vùng hiển vật, tăng cường độ đàn hồi của da so với các phương pháp thay thế da dày thông thường khác, giảm tỷ lệ nhiễm trùng và rút ngắn thời gian cấy ghép.

Bên cạnh đó, gel protein còn hỗ trợ tăng tỷ lệ da ghép sống và tỷ lệ sống của các vùng da bị cuộn mép hoặc có bóng khí sau khi được xử lý. Cụ thể, trong nghiên cứu của chúng tôi, các trường hợp có ít bóng khí hoặc cuộn mép da ở vài vị trí sau khi tháo băng sau 7 ngày ghép da đều được xử lý, không ghi nhận da chết do nguyên nhân trên làm thay đổi tỷ lệ che phủ vết thương. Sau 4 tuần ghi nhận màu sắc da ghép chưa tương đồng với các vùng da lành xung quanh. Mức độ che phủ gần như hoàn toàn vết thương, một trường hợp vùng mép da ghép đang liền da.

Theo một nghiên cứu lâm sàng được thực hiện tại Hoa Kỳ cho thấy, ECM hỗ trợ lành vết thương cho người bệnh đái tháo đường có vết loét và có khả năng che phủ vết thương rất tốt. Kết quả của nghiên cứu cho thấy thời gian lành vết thương hoàn toàn là 5 đến 7 tuần. Tỷ lệ vết loét được chữa lành giữa các nhóm có ý nghĩa thống kê. Nghiên cứu này khẳng định việc sử dụng vật liệu ECM như một phương pháp điều trị hiệu quả cho các vết thương mất da [8].

## 5. Kết luận

- Việc sử dụng gel protein trong quy trình ghép da làm tăng khả năng bám dính của da ghép, thuận tiện cho phẫu thuật viên trong quá trình dán da che phủ vết thương, băng cố định sau ghép da.

- Gel protein có tác dụng giảm đau, giảm tiết dịch tại vết thương, tăng tỷ lệ da ghép sống và tỷ lệ sống của các vùng da bị cuộn mép hoặc có bóng khí sau khi được xử lý.

- Gel protein không kích thích viêm hoặc phản ứng thải loại tại chỗ cũng như không gây kích ứng hoặc dị cảm cho bệnh nhân.

Kiến nghị: Phẫu thuật viên có thể cân nhắc sử dụng gel protein hỗ trợ trong phẫu thuật ghép da vết thương, vết bỏng; nên có thêm nhiều nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn để tăng thêm bằng chứng về tính an toàn và hiệu quả của gel protein.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] H. Sorg, D.J. Tilkorn, S. Hager, et al. (2017), "Skin wound healing: An update on the current knowledge and concepts", *Eur. Surg. Res.*, **58(1-2)**, pp.81-94, DOI: 0.1159/000454919.
- [2] E.M. Tottoli, R. Dorati, I. Genta, et al. (2020), "Skin wound healing process and new emerging technologies for skin wound care and regeneration", *Pharmaceutics*, **12(8)**, DOI: 10.3390/pharmaceutics12080735.
- [3] S. Tavakoli, A.S. Klar (2020), "Advanced hydrogels as wound dressings", *Biomolecules*, **10(8)**, DOI: 10.3390/biom10081169.
- [4] S. John, M.R. Kesting, M. Stoeckelhuber, et al. (2019), "Evaluation of tissue-engineered skin on base of human amniotic membrane for wound healing", *Plastic and Reconstructive Surgery Global Open*, **7(7)**, DOI: 10.1097/GOX.0000000000002320.
- [5] J.S. Kim, A.J. Kaminsky, J.B. Summitt, et al. (2016), "New innovations for deep partial-thickness burn treatment with ACell MatriStem matrix", *Advances in Wound Care*, **5(12)**, pp.546-552, DOI: 10.1089/wound.2015.0681.
- [6] J.A.C. Rizo, J. Delgado, I.A.Q. Ortega, et al. (2018), "Decellularized ECM-derived hydrogels: Modification and properties", *Hydrogels*, **1**, pp.1-22, DOI: 10.5772/intechopen.78331.
- [7] D.J. Wainwright (1995), "Use of an acellular allograft dermal matrix (AlloDerm) in the management of full-thickness burns", *Burns*, **21(4)**, pp.243-248, DOI: 10.1016/0305-4179(95)93866-i.
- [8] Y. Takami, R. Yamaguchi, S. Ono, et al. (2014), "Clinical application and histological properties of autologous tissue-engineered skin equivalents using an acellular dermal matrix", *J. Nippon Med. Sch.*, **81(6)**, pp.356-363, DOI: 10.1272/JNMS.81.356.
- [9] H. Xiao, X. Chen, X. Liu, et al. (2023), "Recent advances in decellularised biomaterials for wound healing", *Mater. Today Bio.*, **19**, DOI: 10.1016/j.mtbio.2023.100589.
- [10] A. Reyzelman, R.T. Crews, J.C. Moore, et al. (2009), "Clinical effectiveness of an acellular dermal regenerative tissue matrix compared to standard wound management in healing diabetic foot ulcers: A prospective, randomised, multicentre study", *Int. Wound J.*, **6(3)**, pp.196-208, DOI: 10.1111/j.1742-481X.2009.00585.x.
- [11] M. Demircan, T. Cicek, M.I. Yetis (2015), "Preliminary results in single-step wound closure procedure of full-thickness facial burns in children by using the collagen-elastin matrix and review of pediatric facial burns", *Burns*, **41(6)**, pp.1268-1274, DOI: 10.1016/j.burns.2015.01.007.
- [12] M. Meuli, F.H. Fritsch, M. Hüging, et al. (2019), "A cultured autologous dermo-epidermal skin substitute for full-thickness skin defects: A phase I, open, prospective clinical trial in children", *Plast. Reconstr. Surg.*, **144(1)**, pp.188-198, DOI: 10.1097/PRS.0000000000005746.