

Rei Ogawa

Điều Trị Sẹo

*Từ liệu pháp laser đến phẫu thuật
điều trị sẹo, sẹo lồi và sẹo co rút*

Cuốn sách: “ **Điều trị sẹo: Từ liệu pháp laser đến phẫu thuật điều trị sẹo, sẹo lồi và sẹo co rút** ” được chuyển ngữ từ sách tiếng Anh sang tiếng Việt từ cuốn “**Total Scar Management: From Lasers to Surgery for Scars, Keloids, and Scar Contractures**” của tác giả “**Rei Ogawa**” bởi nhóm y học E-bacsy.com.

Với mục tiêu giới thiệu những cuốn sách thẩm mỹ nổi tiếng trên thế giới, vừa đảm bảo nội hàm kiến thức chuyên môn cao vừa có giá trị áp dụng trên lâm sàng, chúng tôi đã nỗ lực hết mình trong quá trình tìm kiếm, lựa chọn đầu sách, đồng thời chuyển ngữ bám sát nội dung sách gốc với cách diễn đạt dễ hiểu nhất. Tuy vậy cũng không tránh khỏi sai sót trong quá trình biên soạn. Rất mong nhận được ý kiến đóng góp từ độc giả và quý đồng nghiệp để nhóm tiếp tục hoàn thiện hơn trong những lần sau và trong những tác phẩm sắp tới.

Mọi ý kiến đóng góp xin gửi vào địa chỉ mail: ducta.bic@gmail.com

Fanpage: <https://www.facebook.com/yhocvn2>

Website : E-bacsy.com / Yhoc.pro

Chân thành cảm ơn sự ủng hộ của quý độc giả !

Mục Lục

Phần I KHOA HỌC CƠ BẢN VỀ SỌ **1**

<i>Chương 1</i>	Chữa lành vết thương và liền sọ	2
<i>Chương 2</i>	Sinh lý bệnh của quá trình liền vết thương bồng và tạo sọ	21
<i>Chương 3</i>	Cơ chế tế bào và phân tử của quá trình hình thành sọ phì đại	29
<i>Chương 4</i>	Cơ chế bệnh sinh của sọ lồi rất phức tạp	55
<i>Chương 5</i>	Yếu tố nguy cơ tại chỗ, toàn thân, di truyền của sọ lồi và sọ phì đại và khái niệm tái lập trong điều trị sọ bệnh lý	63

Phần II QUẢN LÝ SỌ TRÊN THỰC HÀNH LÂM SÀNG **81**

<i>Chương 6</i>	Đánh giá sọ	82
<i>Chương 7</i>	Chẩn đoán sọ trên lâm sàng và chẩn đoán sọ bệnh lý	100
<i>Chương 8</i>	Sọ mụn: hình thành như thế nào và loại bỏ chúng ra sao?	118
<i>Chương 9</i>	Bồng và sọ ở trẻ em	127
<i>Chương 10</i>	Thay thế da và hút áp lực âm trong điều trị sọ và tổn thương bồng	146
<i>Chương 11</i>	Điều trị sọ lồi và sọ phì đại bằng phẫu thuật và chiếu xạ	168
<i>Chương 12</i>	Liệu pháp steroid trong điều trị sọ	182
<i>Chương 13</i>	Điều trị sọ lồi và sọ phì đại với phương pháp phẫu thuật lạnh	200
<i>Chương 14</i>	Liệu pháp laser trong điều trị sọ	211

Phần I

KHOA HỌC CƠ BẢN VỀ SẸO

Chương 1

Chữa lành vết thương và liền sẹo

Adriana C. Panayi, Chanan Reitblat, and Dennis P. Orgill

1.1 Mở đầu

Từ thuở hồng hoang của loài người cho tới thời hiện đại, các thương tổn do chấn thương đã tồn tại như một nguyên nhân chính của bệnh tật và tử vong. Thậm chí gần đây nhất là nội chiến ở Hoa Kỳ, có tới 24% ca cắt cụt chi trên và 88% ca cắt cụt từ hông trở xuống đã dẫn đến tử vong. Tuy nhiên, trong hơn 150 năm qua, đã có những tiến bộ to lớn trong cả sự hiểu biết và điều trị vết thương, nhờ đó làm giảm số ca cắt cụt chi và tỷ lệ tử vong cũng giảm đáng kể. Mặc dù đã có thêm tiến bộ, những vết thương và vết sẹo mãn tính để lại sau chấn thương vẫn tiếp tục khiến hàng triệu người trên khắp thế giới đau đớn cả về thể chất và tinh thần. Hiểu biết sâu sắc hơn về các cơ chế tế bào và phân tử cơ bản của quá trình liền vết thương hứa hẹn sẽ giúp cải thiện chất lượng sống của những cá nhân này và thúc đẩy sự phát triển của các liệu pháp mới. Theo đó, trong chương này, chúng ta sẽ tập trung vào việc tìm hiểu các đáp ứng với chấn thương của động vật có vú, các cơ chế liền vết thương cơ bản, các yếu tố tại chỗ và toàn thân ảnh hưởng đến quá trình liền vết thương và những tiến bộ gần đây trong việc kiểm soát các vết thương và sẹo mãn tính.

1.2 Đáp ứng với chấn thương của động vật có vú

Liền vết thương không phải là khoa học, mà là nghệ thuật của tự nhiên - W.H. Auden.

1.2.1 Các khái niệm cơ bản về cân bằng nội môi, thích nghi sinh trưởng và chấn thương.

Sự tồn tại của một sinh vật sống phụ

thuộc vào khả năng duy trì sự sống của sinh vật đó trong một môi trường bên trong (internal environment) ổn định, đây chính là định nghĩa của khái niệm cân bằng nội môi – homeostasis. Khi cân bằng nội môi bị rối loạn bởi sự thay đổi của yếu tố môi trường – được biết đến là “các tác nhân gây stress” cùng lúc đó các hệ vi sinh phức tạp bên trong cơ thể sinh vật sẽ hoạt động nhằm tái cân bằng nội môi thông qua một cơ chế gọi là thích nghi sinh trưởng – growth adaptation.

Cũng như đáp ứng điều hòa nội môi, quá trình thích nghi sinh trưởng phụ thuộc vào tác nhân stress, mức độ stress, và loại tế bào, mô hoặc cơ quan bị ảnh hưởng. Lấy ví dụ về đáp ứng của hệ cơ xương với stress cơ học trong quá trình tập luyện. Khi stress cơ học tăng lên, các tế bào đáp ứng bằng cách tăng số lượng các protein cơ cơ, sợi myofibrin và tăng dự trữ năng lượng, dẫn đến sự phát triển toàn diện về kích thước tế bào, quá trình này gọi là phì đại. Ảnh hưởng nhanh chóng của sự phì đại tế bào có thể được nhìn thấy ở cấp độ mô, khi mà một bụng cơ lớn sẽ phù hợp để xử lý một lực tải lớn hơn. Điều này trái ngược với sự tăng sản (hyperplasia) – quá trình tăng sinh số lượng tế bào thông qua sự tân tạo các tế bào gốc sau đáp ứng với gia tăng stress. Một ví dụ kinh điển là sự tăng sản của gan để bù trừ cho các tế bào bị mất do xơ gan hoặc sau cắt gan. Đáp ứng với gia tăng stress không cần thiết phải có cả hai quá trình phì đại hoặc tăng sản, tuy nhiên có thể thấy cả hai hiện tượng này trong đáp ứng của tử cung trong thời kỳ mang thai với các kích thích cơ học và hormon nhằm giúp thai nhi phát triển tốt hơn.

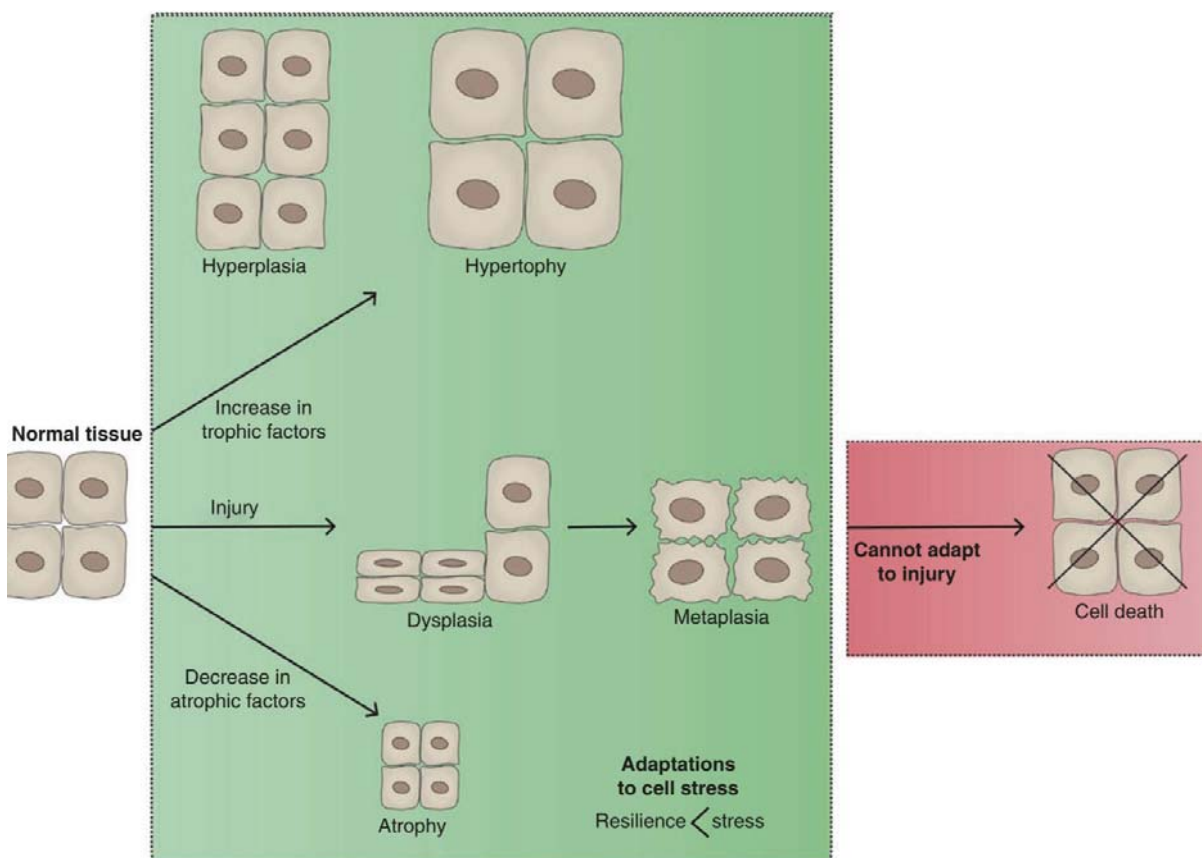
Ngược lại với hai quá trình phì đại và tăng sản nêu trên, các mô cũng trải qua quá trình suy giảm về kích thước, gọi là teo đét (atrophy), do không được cung cấp/ không sử dụng được các dưỡng chất như

oxy, các chất dinh dưỡng và kích thích từ hormon. Các cơ chế của quá trình teo đốt bao gồm giảm cả về kích thước và số lượng của tế bào. Sự giảm về kích thước là do quá trình tự thực bào (autophagy – tiếng Hy Lạp cổ nghĩa là “tự tiêu”) xảy ra trong tiêu thể (lysosome) – nơi mà các thành phần trong bào tương của tế bào bị phân hủy bởi enzym và tái chế để hình thành tế bào mới, cũng như do con đường phân hủy protein qua ubiquitin – cơ chế sự phá hủy được nhắm vào các protein đời sống ngắn. Sự suy giảm về số lượng tế bào, mặt khác, có thể đạt được nhờ sự chết theo chương trình của tế bào (apoptosis) hoặc sự phá hủy không đồng đều của một tập hợp lớn nhiều tế bào trong đáp ứng với chấn thương được thấy trong quá trình hoại tử.

Các thay đổi từ bên ngoài của stress cơ học có thể dẫn tới sự thay đổi về kích thước và số lượng của tế bào, trong khi đó sự tiếp xúc với một số môi trường nhất định có thể gây ra hiện tượng chuyển sản (metaplasia), một sự biến đổi có thể đảo ngược của một loại tế bào biệt hóa thành loại tế bào khác phù hợp hơn với tiếp xúc này. Các dạng chuyển sản phổ biến nhất đều bao gồm sự thay đổi của lớp biểu mô bề mặt. Một ví dụ điển hình là sự biến đổi lớp niêm mạc của thực quản đoạn dưới ở bệnh nhân viêm thực quản do trào ngược kéo dài, còn được gọi là bệnh thực quản Barrett. Các tế bào biểu mô vảy của lớp niêm mạc thực quản có thể bị bong ra trong khi các cấu trúc bên dưới vẫn nguyên vẹn là cơ chế lý tưởng bảo vệ niêm mạc thực quản

khỏi ma sát của các viên thức ăn. Khi quá trình viêm mạn tính diễn ra do trào ngược acid dạ dày kéo dài, con đường biệt hóa của các tế bào biểu mô mầm được tái lập trình để tạo thành các tế bào trụ tiết nhầy – giống như các tế bào ở ruột non – giúp đề kháng tốt hơn với môi trường acid. Mặc dù điều này có thể mang lại lợi ích ngắn hạn, nhưng quá trình tái lập trình tế bào này có thể hoạt động không hiệu quả nếu các tiếp xúc kích thích không được giải quyết. Theo thời gian, sự phát triển và tăng sinh của tế bào trở nên rối loạn, hiện tượng này gọi là loạn sản (dysplasia), từ đó hình thành các tổn thương tiền ung thư với nguy cơ cao chuyển dạng thành ung thư. Trong trường hợp viêm thực quản trào ngược, 0,5-1% bệnh nhân mắc Barrett thực quản sẽ tiến triển thành ung thư biểu mô tuyến thực quản, một loại ung thư có tiên lượng tử vong cao.

Tóm lại, những sự thích nghi của tế bào nói trên chỉ đại diện cho một mắt xích nhỏ các cách thức mà tế bào thay đổi để chống lại tổn thương và duy trì cân bằng nội môi. Tuy nhiên, bất chấp khả năng phục hồi ấn tượng của sinh vật, quá trình thích nghi cũng có thể diễn ra quá mức, dẫn đến tế bào có thể bị tổn thương do một số nguyên nhân như thiếu oxy, viêm, mất cân bằng dinh dưỡng, tổn thương cơ học, rối loạn di truyền và các tác nhân lây nhiễm, và một số tác nhân gây nhiễm trùng, tất cả đều có thể gây ra tổn thương không phục hồi và cuối cùng là chết tế bào (Hình 1.1).



Hình 1.1 Các tế bào có thể trải qua quá trình đáp ứng thích nghi sau khi tiếp xúc với các tác nhân hoặc chấn thương khác nhau. Khi các tế bào không còn thích nghi được nữa, chúng trải qua giai đoạn chết tế bào do hoại tử hoặc chết theo chương trình.

1.2.2 Cơ chế liền vết thương

Quá trình liền vết thương mô tả sự phục hồi về mặt giải phẫu bình thường và tính toàn vẹn sinh lý của các mô bị phá vỡ do chấn thương. Phản ứng đối với chấn thương là rất quan trọng và diễn ra thông qua sự kết hợp giữa quá trình tái tạo (regeneration) và sửa chữa (repair), được định nghĩa tương ứng là sự phục hồi hoàn toàn của mô bị mất đi hoặc thay thế bằng sẹo xơ. Hai quá trình này thường xảy ra đồng thời, giữa chúng luôn tồn tại một cân bằng động cân bằng này phụ thuộc vào khả năng tăng sinh của mô liên quan, cũng như tính chất và mức độ của tổn thương.

Mô có thể được phân loại thành ba nhóm cơ bản dựa trên khả năng thay thế mô tổn thương bằng mô khỏe mạnh thông qua sự tăng sinh của tế bào gốc: Mô biến đổi, mô ổn định và mô vĩnh viễn. Các mô biến đổi (labile tissues) như tủy xương và lớp biểu mô của da liên tục tái tạo và tạo ra các phản ứng phục hồi mạnh mẽ đối với chấn thương. Ít mạnh mẽ hơn là các mô ổn định (stable tissues) bao gồm các tế bào gốc dành phần lớn thời gian sống của chúng trong trạng thái tĩnh nhưng có thể tăng sinh khi cần. Chẳng hạn như sự tái tạo của tế bào gan sau khi cắt bỏ và sự phân chia nhanh chóng của biểu mô ống thận sau chấn thương thận cấp tính. Các

mô vĩnh viễn (permanent tissues) như tế bào cơ tim là mô biệt hóa cao và do đó khả năng tân tạo là rất ít hoặc không có. Thay vào đó, các mô này lành lại thông qua quá trình sửa chữa, điều này giải thích tại sao sau nhồi máu cơ tim, chỉ có rất ít cơ tim có thể được tái tạo.

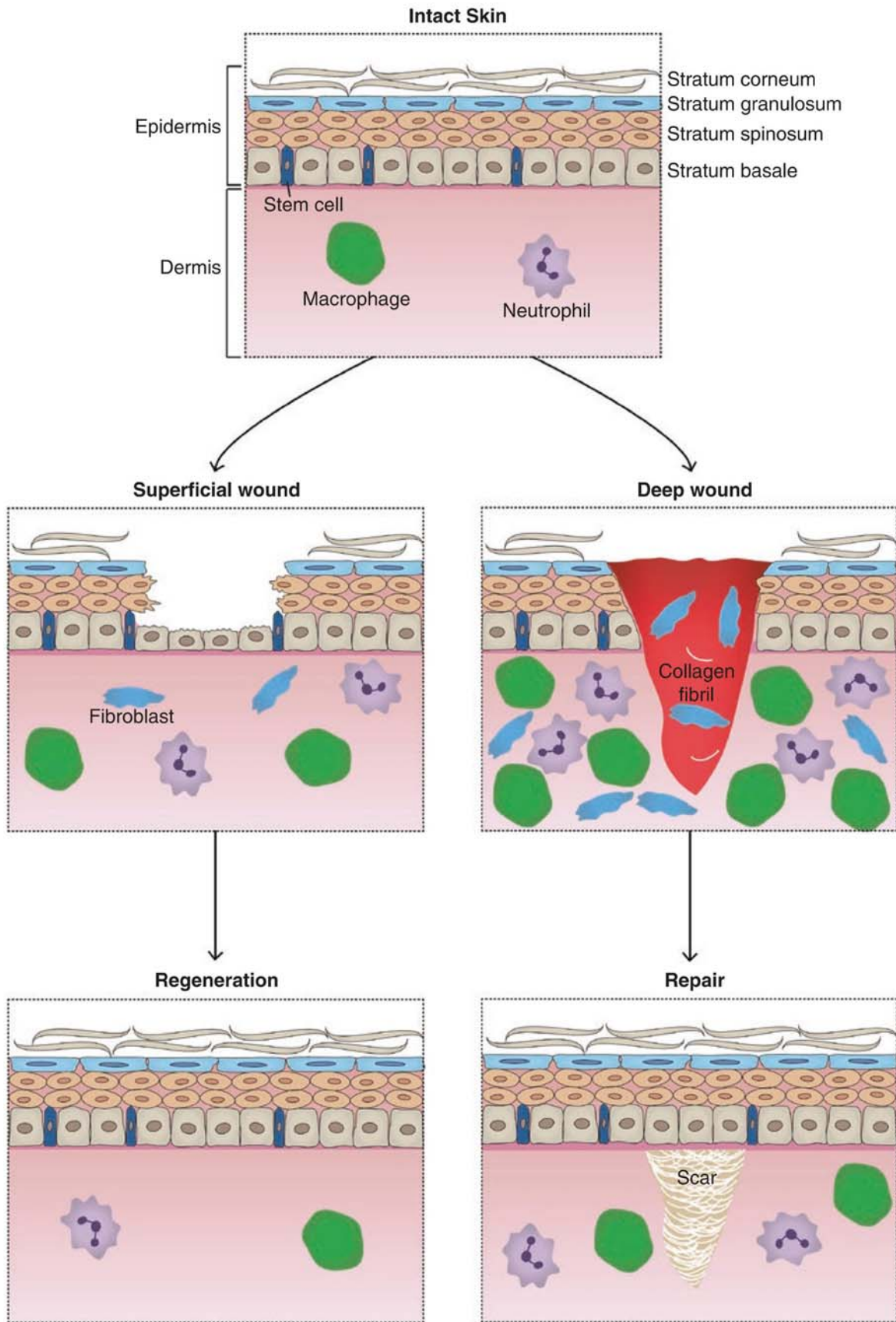
Khi sửa chữa là quá trình liền vết thương chủ đạo, như được thấy trong chấn thương các mô vĩnh viễn, cũng như chấn thương làm mất tế bào gốc, như trong trường hợp bỏng nặng, mô bị thương được thay thế bằng sẹo xơ. Sâu bên trong vết thương, quá trình sửa chữa được tiến hành thông qua sự hình thành mô hạt giúp lấp đầy chỗ khuyết của mô, bảo vệ vết thương khỏi chấn thương và nhiễm trùng sâu hơn, đồng thời tạo nền móng cho quá trình hình thành sẹo. Đặc trưng của mô hạt là có màu đỏ tươi và có dạng hạt, bao gồm các mạch máu mới, nguyên bào sợi và nguyên bào sợi cơ, với nhiệm vụ cung cấp chất dinh dưỡng, lắng đọng các protein cấu trúc cần thiết để tái tạo và co vết thương. Trên bề mặt, các tế bào biểu mô ở rìa vết thương nhanh chóng tăng sinh và di chuyển vào bên trong để bảo vệ các mô lành mới được hình thành (Hình 1.2).

Liền vết thương là một quá trình phức tạp bắt đầu ngay sau khi có chấn thương mô, diễn ra theo một trình tự được mô tả rõ ràng với các giai đoạn được kiểm soát cao và chồng chéo nhau gồm cầm máu (hemostasis), viêm (inflammation),

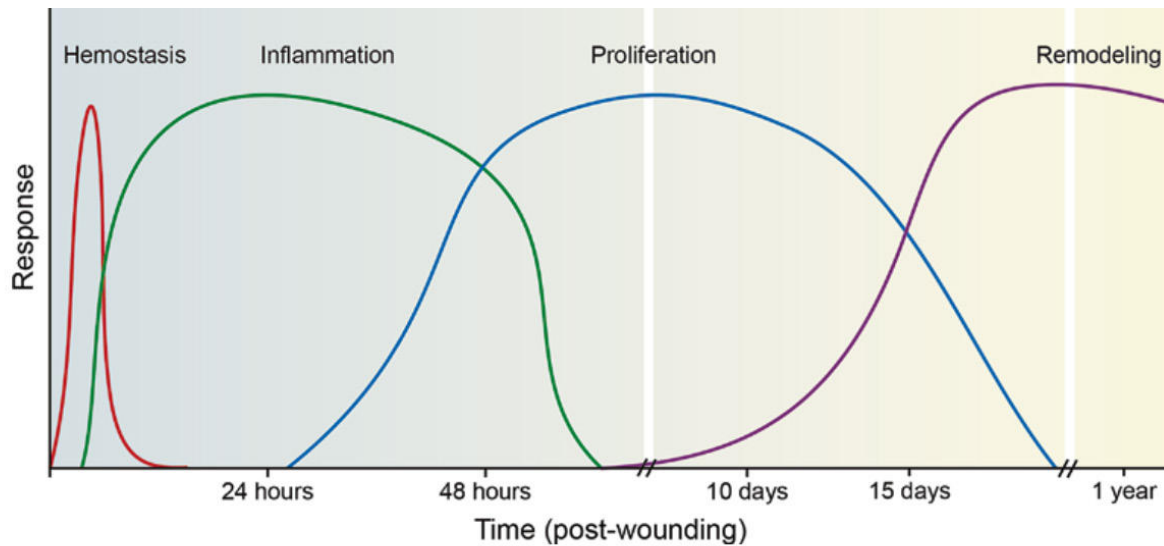
tăng sinh (proliferation) và sửa chữa (remodeling) (Hình 1.3).

1.2.3.1. Cầm máu (ngay sau tổn thương)

Ngay sau tổn thương mô và tổn thương mạch, tiểu cầu bám vào các sợi collagen dưới nội mô mạch máu, tạo thành một nút cầm máu yếu. Mục đích chính của nút này là để ngăn chặn tình trạng mất máu. Các yếu tố đông máu sau đó ổn định nút tiểu cầu thông qua một chuỗi các enzyme thúc đẩy sự kết tập tiểu cầu và hình thành nên lưới fibrin. Ngoài việc đóng vai trò là tế bào tác động chính của quá trình cầm máu, các tiểu cầu được kích hoạt trong lưới fibrin tiết ra các yếu tố tăng trưởng cần thiết để chữa liền vết thương. Các yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc từ tiểu cầu (PDGF) và yếu tố tăng trưởng biến đổi- β là các yếu tố được tìm hiểu rõ nhất thông qua các nghiên cứu, chịu trách nhiệm cho việc thu hút và tăng sinh các tế bào viêm điều phối các giai đoạn tiếp theo của quá trình liền vết thương. Tiểu cầu cũng hỗ trợ quá trình tái lưu thông máu của vết thương bằng cách giải phóng yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF), một yếu tố proangiogenic tạo thuận lợi cho máu lưu thông bằng cách khôi phục tính toàn vẹn của các đoạn mạch bị tổn thương. Tất cả các vai trò của các yếu tố nói trên được phát huy cùng một lúc sẽ tạo nền tảng cần thiết cho sự bắt đầu giai đoạn thứ hai của quá trình liền vết thương - giai đoạn viêm.



Hình 1.2 Tái tạo và sửa chữa vết thương



Hình 1.3 Các pha viêm.

1.2.3 Các pha của quá trình liền vết thương và tiếp sau đó

1.2.3.2 Viêm (Ngày 0-5)

Sau khi đạt được mục tiêu cầm máu, nút cầm máu ban đầu được biến đổi thành chất nền ngoại bào phức tạp (extracellular matrix, ECM) bao gồm các protein và carbohydrate ngoại bào, hình thành nên một mạng lưới/khung cơ học và hỗ trợ cả về mặt sinh hoá cho quá trình liền vết thương. Trong số các phân tử này có chất có nguồn gốc từ tiểu cầu, chất chuyển hóa axit arachidonic, hệ thống bổ thể và các sản phẩm thoái hóa của vi khuẩn thu hút bạch cầu trong hệ tuần hoàn di chuyển vào vị trí vết thương. Trong một quá trình được gọi là viêm. Bạch cầu trung tính đến hiện trường đầu tiên, thực bào vi khuẩn xâm nhập cũng như các mảnh vỡ hoại tử và ngoại lai. Mức độ bạch cầu trung tính đạt đỉnh trong vòng 24 giờ, tại thời điểm đó các đại thực bào di chuyển vào ECM và trở thành chất trung gian gây viêm chủ yếu trong các ngày 2-5. Trong khi các đại thực bào cũng chống lại nhiễm trùng và loại bỏ các mảnh vỡ thông qua quá trình

thực bào, chức năng chính của chúng là thu nhận các tế bào hiệu ứng sửa chữa vào nền vết thương. Điều này được thực hiện bằng cách liên kết với các thụ thể tích phân trong ECM như yếu tố α hoại tử khối u và interleukin-1, cho phép tiết ra các cytokine thu hút các nguyên bào sợi, các hoạt động chữa liền vết thương được thấy trong giai đoạn tăng sinh.

1.2.3.3 Tăng sinh (Ngày 5-10)

Với sự xuất hiện của các nguyên bào sợi vào ngày thứ 5, quá trình liền vết thương chuyển sang giai đoạn tăng sinh và thường tiếp tục cho đến ngày thứ 10 sau chấn thương. Dấu hiệu nhận biết của giai đoạn này là sự hình thành mô hạt bao gồm mao mạch, nguyên bào sợi, nguyên bào sợi cơ và mô liên kết lỏng lẻo. Ngay từ sớm, môi trường thiếu oxy của vết thương sẽ kích thích tiết ra yếu tố HIF-1 α , một chất kích thích tân sinh các mạch máu mới một cách mạnh mẽ, qua đó cung cấp chất dinh dưỡng và oxy để hỗ trợ trao đổi chất trong quá trình liền vết thương. Chính những mạch máu mới này là tác nhân gây biểu hiện ban đỏ và hình thái dạng hạt của mô hạt.

Để hỗ trợ tạo khung cho các mao mạch mới này và nhanh chóng lấp đầy khuyết hổng của mô tổn thương, các nguyên bào sợi tiết ra một lượng lớn collagen tuýp III, đan cài nhau thành một mạng lưới fibrin. Sâu bên trong các sợi này là các nguyên bào sợi đã biệt hóa với khả năng co bóp giống như sợi cơ, được gọi là nguyên bào sợi cơ. Các phức hợp actin – myosin trong các tế bào này tạo ra một lực làm cho các mép của vết thương được kéo lại với nhau - quá trình này gọi là sự co lại của vết thương. Ở phần rìa ngoài của vết thương, tế bào sừng tăng sinh và di chuyển vào trung tâm, bao phủ mô hạt bằng một lớp tế bào bảo vệ mỏng.

Kết quả cuối cùng của ba giai đoạn đầu của quá trình chữa liền vết thương là một vết sẹo chưa trưởng thành (immature scar), một sự thích nghi quan trọng đối với sự tồn tại của loài người chúng ta sau khi bị thương nặng. Kết quả là, ngay sau chấn thương, tình trạng mất máu được ngăn chặn, các vết thương hở nhanh chóng được khôi phục về cấu trúc toàn vẹn ban đầu, ngăn ngừa sự nhiễm trùng, mất nhiệt và mất nước - những quá trình không nhìn thấy được bằng mắt thường. Tuy nhiên, những vết sẹo chưa trưởng thành thường có hình thù xấu xí, dễ tổn thương và độ bền chỉ bằng một phần nhỏ của mô lành. Để khắc phục những vấn đề này, các vết thương phải trải qua một quá trình sửa chữa lâu dài sau chấn thương cấp tính, tạo thành một vết sẹo trưởng thành có hình thức và chức năng gần giống mô khỏe mạnh.

1.2.3.4 Sửa chữa (Ngày thứ 10 - 2 năm)

Giai đoạn cuối cùng của quá trình liền vết thương được đánh dấu bằng việc sửa

chữa vết thương thành một vết sẹo trưởng thành, một quá trình bắt đầu khoảng 2 tuần sau chấn thương và có thể kéo dài trong nhiều năm. Trong suốt khoảng thời gian kéo dài này, quá trình sửa chữa chỉ dừng lại sau khi quá trình hình thành sẹo trưởng thành được hoàn tất.

Bên trong mạng lưới ngoại bào, quá trình sửa chữa cho thấy sự suy thoái và thay thế collagen tuýp III - cấu trúc với độ bền yếu và sắp xếp vô tổ chức bằng collagen tuýp I với độ bền mạnh hơn và sắp xếp có tổ chức hơn nhờ mạng lưới metalloproteinase (MMPs). Sự biến đổi này đạt đỉnh khoảng 60 ngày sau chấn thương, tại thời điểm đó độ bền kéo của sẹo đạt khoảng 80% so với vùng da lành. Cùng lúc đó, collagen type I mới được tổng hợp được dệt thành các sợi ổn định, giúp làm phẳng sẹo. MMPs cũng làm giảm bớt số lượng tế bào và mạch máu của vết thương, làm cho vết sẹo có bề ngoài giống với mô bình thường hơn.

1.3 Các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình liền vết thương

1.3.1 Giới thiệu

Để quá trình liền vết thương diễn ra thuận lợi, tất cả bốn giai đoạn - cầm máu, tiêu viêm, tăng sinh và sửa chữa - phải diễn ra một cách chuẩn xác mà không có sai lệch về trình tự hoặc về thời gian. Một số yếu tố có thể can thiệp quá trình liền vết thương dẫn đến việc sửa chữa mô không đầy đủ hoặc không đúng cách. Các yếu tố can thiệp có thể được phân loại thành các yếu tố không thay đổi được/cố định và yếu tố có thể thay đổi được, chúng cũng có thể được phân loại thêm thành các yếu tố tại chỗ và toàn thân.

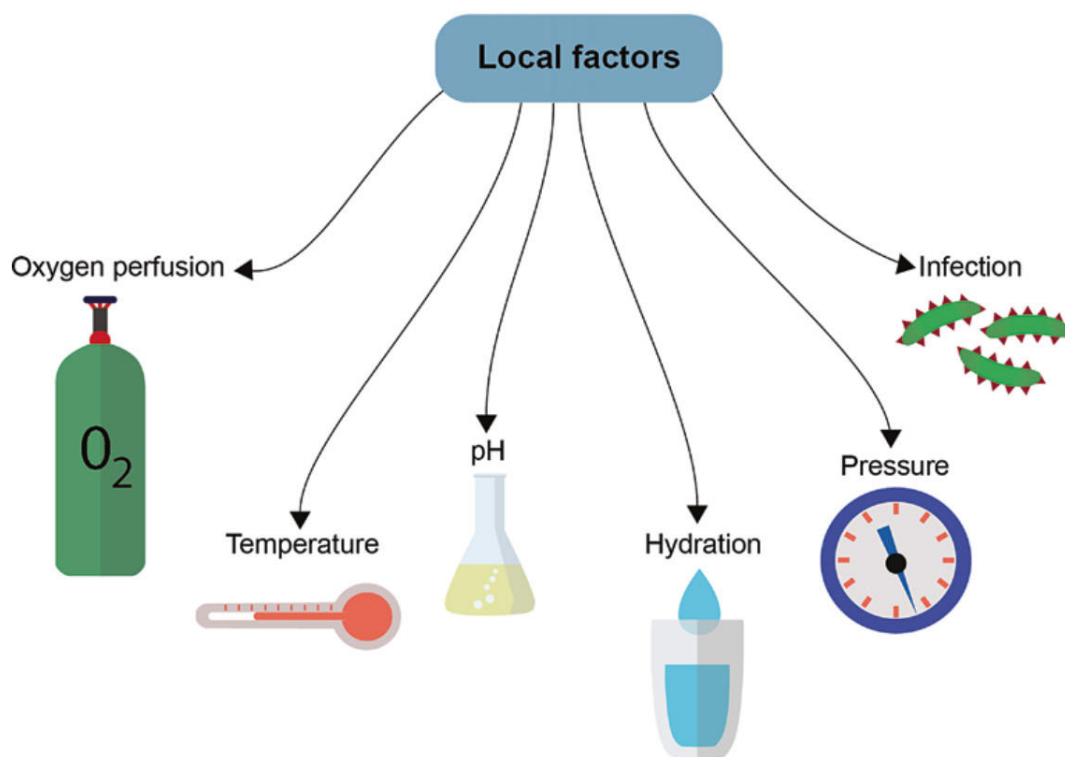
1.3.1.1 Các yếu tố cố định

Một số yếu tố nguy cơ khiến vết thương khó lành nằm ngoài tầm kiểm soát của bác sĩ, bao gồm các rối loạn di truyền, như hội chứng Down, cũng như các rối loạn miễn dịch, như thiếu hụt tính kết dính bạch cầu. Ngoài các tình trạng di truyền và miễn dịch, ví dụ đáng chú ý nhất về yếu tố cố định là tuổi tác. So với dân số chung, bệnh nhân cao tuổi có thời gian liền vết thương chậm hơn và tỷ lệ tạo vết thương mãn tính không liền cao hơn, nhưng chất lượng thực tế của quá trình liền vết thương không bị suy giảm. Giai đoạn viêm ở bệnh nhân cao tuổi khác với những bệnh nhân trẻ hơn: các yếu tố tăng trưởng liên quan giảm theo tuổi, và các cytokine tiền viêm, như yếu tố hoại tử khối u alpha, được duy trì ở mức độ cao hơn. Tuổi càng cao biểu hiện của angiotensin II trên da càng tăng, do đó dẫn đến mức hoạt động cao hơn của yếu

tố tăng trưởng chuyển hóa beta (TGF- β). Kết hợp tất cả những yếu tố này với nhau cho thấy có sự liên quan đến việc ức chế tái lập biểu mô, cuối cùng dẫn đến sự biến đổi vết thương cấp tính thành vết thương mãn tính. Các bác sĩ phẫu thuật nên nhận thức được điều này để tối ưu hóa các yếu tố có thể sửa đổi, từ đó đảm bảo quá trình liền vết thương tối ưu ở bệnh nhân lớn tuổi. Khi đối mặt với các yếu tố nguy cơ cố định, việc tối ưu hóa các yếu tố kiểm soát bởi phẫu thuật viên càng trở nên quan trọng hơn.

1.3.1.2 Các yếu tố có thể thay đổi

Các yếu tố có thể thay đổi đại diện cho các chỉ số có thể phòng ngừa có thể được thay đổi để tạo điều kiện liền vết thương tối ưu. Chúng bao gồm các yếu tố toàn thân như dinh dưỡng, mức đường huyết, tình trạng hút thuốc và sử dụng steroid. Cần lưu ý rằng xử trí thích hợp thiếu máu cục bộ và nhiễm trùng là đặc biệt quan trọng.



Hình 1.4 Các yếu tố tại chỗ ảnh hưởng tới quá trình liền vết thương bao gồm nồng độ oxy trong máu, độ ẩm, nhiệt độ, áp lực, pH và sự hiện diện của vi khuẩn.

1.3.2 Yếu tố tại chỗ (Hình 1.4)

1.3.2.1 Kiểu đóng vết thương

Thời gian và quá trình liền vết thương phụ thuộc nhiều vào kiểu đóng vết thương, có thể được chia đơn giản thành ba nhóm.

Trong liền vết thương sơ cấp chủ yếu, vết thương gần như được đóng trực tiếp ngay sau khi hình thành, hoặc sau khi được hỗ trợ bằng vật da phủ hoặc ghép da, quá trình này thường xảy ra ở những bệnh nhân khỏe mạnh với vết thương sạch và không bị nhiễm trùng. Hiện tại, đây là kiểu liền vết thương tối ưu nhất vì giảm thiểu nguy cơ nhiễm trùng và tạo sẹo.

Vết thương được đóng lại theo kiểu thứ cấp khi quá trình đóng sơ cấp không thành công và vết thương mới hình thành đã bị rách hoặc khi không thể đóng vết thương sơ cấp. Trong những trường hợp như vậy, có thể để vết thương hở và chúng sẽ tự lành nhờ quá trình co vết thương và tái tạo biểu mô. Để lấp đầy khuyết hổng sau chấn thương, cơ thể phải tạo ra một mạng lưới mô hạt mà sau cùng sẽ chuyển thành mô sẹo. Quá trình biểu mô hoá xảy ra từ các mép vết thương hoặc từ các tế bào xung quanh các cơ quan phần phụ. Sự co rút đạt được nhờ lực kéo từ các nguyên bào sợi cơ bên trong vết thương và tạo ra chất nền ngoại bào co lại theo thời gian. Mặc dù co rút là diễn biến bình thường của quá trình đóng vết thương thứ cấp, nhưng cũng cần phải cẩn thận với quá trình này. Nếu sự co rút xảy ra do co thắt quá mức có thể gây ra giảm cử động khớp, dẫn đến biến dạng hình thái và suy giảm chức năng vận động của cơ thể. Các vết thương được điều trị theo kiểu đóng thứ cấp đòi hỏi nhiều thời gian và năng lượng để chữa lành hơn so với kiểu đóng sơ cấp, việc để hở vết thương có thể phải kéo dài, dẫn đến tăng nguy cơ nhiễm bẩn và nhiễm khuẩn sau đó.

Cuối cùng, kiểu đóng vết thương tam cấp liên quan đến việc cố ý trì hoãn việc đóng vết thương. Điều này có thể khá hữu ích đối với các vết thương bẩn, do các vết thương này nếu được đóng sơ cấp sẽ có nguy cơ nhiễm trùng cao, nhưng nếu được băng bó, vết thương có thể được đóng lại một cách an toàn 4–5 ngày sau khi bị thương. Trong giai đoạn này, làm sạch và cắt lọc vết thương sẽ giúp quá trình đóng vết thương thuận lợi hơn. Tiến hành đóng vết thương khi các mép vết thương hồng hào, được tưới máu tốt và sạch sẽ.

1.3.2.2 Tưới oxy

Mục tiêu chính trong chăm sóc vết thương là tối ưu hóa lưu lượng máu để cung cấp oxy tối đa cho mô tổn thương. Oxy là yếu tố cần thiết để quá trình liền vết thương tối ưu vì nó giúp thúc đẩy quá trình tổng hợp collagen, sản xuất nguyên bào sợi, biệt hoá tế bào sừng, mô biểu mô và tăng tân tạo mạch, ngoài ra còn giúp ức chế nhiễm trùng. Oxy rất cần cho hoạt động của một số enzym tham gia vào quá trình tổng hợp collagen và liên kết ngang. Ví dụ, hoạt động của hydroxylase, enzym giúp thủy phân lysine và proline, phụ thuộc trực tiếp vào lượng oxy có trong vết thương. Độ bền của vết thương tỷ lệ thuận với mức tổng hợp collagen, và điều này phụ thuộc vào oxy. Sự hình thành mô biểu mô là tối ưu ở những vết thương ẩm ướt, được tưới máu tốt, bởi các nghiên cứu đã chỉ ra rằng tế bào biểu bì phát triển tốt nhất với nồng độ oxy 10–50%. Vai trò quan trọng của tưới máu đầy đủ oxy đối với quá trình tân tạo mạch máu có thể được đánh giá bằng cách xem xét tác động của tình trạng thiếu oxy đối với sự tân tạo mạch. Khi các tế bào trở thiếu oxy, các con đường sinh hóa kích hoạt sản xuất các yếu tố phiên mã tạo mạch khác nhau được kích hoạt, như yếu tố (HIF-1). Cần lưu ý rằng

lactate cũng là một yếu tố tác động cộng gộp với oxy trong kích thích tân tạo mạch. Cung cấp đủ oxy và tưới máu đủ là rất quan trọng để chống nhiễm trùng. Cơ chế kháng khuẩn tế bào được thực hiện nhờ bạch cầu đa nhân trung tính - phụ thuộc trực tiếp vào sự sẵn có của các gốc oxy tự do, chẳng hạn như diệt khuẩn bằng superoxide. Hơn nữa, sự tưới máu không đủ oxy có liên quan với tình trạng không nhạy cảm với kháng sinh, do đó các vết thương thiếu oxy sẽ ít nhạy cảm hơn với kháng sinh. Cần lưu ý rằng ngay sau khi bị thương, tình trạng thiếu oxy sẽ kích thích quá trình liền vết thương, và chỉ sau khi tiếp xúc mãn tính với tình trạng thiếu oxy thì quá trình liền vết thương mới bị trì hoãn - điều xảy ra ở những vết thương trở thành mãn tính. Nói cách khác, tình trạng thiếu oxy là cần thiết để bắt đầu quá trình liền vết thương, nhưng sau đó cần phải duy trì cung cấp đủ oxy cho vết thương.

1.3.2.3 Giữ ẩm

Giữ ẩm đầy đủ cho vết thương là điều quan trọng để vết thương được liền một cách tối ưu. Sau chấn thương, hàng rào bảo vệ da bị phá vỡ, dẫn đến tăng mất nước qua bề mặt da. Việc để vết thương bị khô có thể dẫn đến mất nước tế bào và chết tế bào, cuối cùng là tạo vảy và suy giảm khả năng liền vết thương. Các vết loét và bỏng đặc biệt có nguy cơ bị khô vì tốc độ mất nước từ bề mặt vết thương cao gấp 10 lần so với da bình thường. Giữ ẩm vết thương cho phép liền vết thương nhanh hơn nhưng cũng ít đau hơn. Môi trường có độ ẩm cao sẽ thúc đẩy quá trình tân sinh mạch và tổng hợp collagen. Ngoài ra, so với vết thương khô, vết thương ẩm có tốc độ tái tạo biểu mô và sản sinh tế bào sừng cao hơn.

Đồng thời, độ ẩm đầy đủ sẽ ức chế sự phân hủy của các yếu tố tăng trưởng và proteinase và dẫn đến tỷ lệ hình thành sẹo

thấp hơn. Các yếu tố khác được cho là có liên quan đến sự thúc đẩy liền vết thương khi gặp môi trường ẩm là tăng cường sự di chuyển của tế bào biểu bì và sản xuất nguyên bào sợi. Cần lưu ý rằng, trái ngược với những quan niệm trước đây, môi trường ẩm không làm tăng nguy cơ nhiễm trùng - điều ngược lại so với vết thương mất nước.

1.3.2.4 Nhiệt độ

Duy trì nhiệt độ tối ưu cũng ảnh hưởng đến quá trình liền vết thương. Có hai yếu tố quyết định nhiệt độ của vết thương là nhiệt độ của môi trường và mức độ cấp máu cho mô tổn thương. Mức độ cấp máu được xác định bởi mức độ co/giãn mạch máu. Trong môi trường vết thương cấp tính, sự gia tăng các chất trung gian vận mạch dẫn đến giãn mạch cục bộ nhằm cung cấp oxy và chất dinh dưỡng hiệu quả hơn. Giãn mạch làm tăng nhiệt độ tại chỗ. Các vết thương mãn tính, như loét bàn chân do tiểu đường, thường có mạng lưới cấp máu kém dẫn đến nhiệt độ bề mặt thấp hơn nhiệt độ bên trong 5°C. Tốt nhất vết thương nên được duy trì ở nhiệt độ gần 37°C để giúp sự liền vết thương diễn ra thuận lợi. Nhiệt độ vết thương tăng lên có thể là dấu hiệu của nhiễm trùng.

1.3.2.5 Vi sinh / Nhiễm trùng

Sự phát triển quá mức của vi khuẩn trong vết thương sẽ tác động không tốt đến quá trình liền vết thương. Dựa trên mức độ và giai đoạn phát triển của vi khuẩn, sự hiện diện của vi khuẩn có thể được phân loại thành nhiễm khuẩn, xâm nhiễm, xâm nhiễm đáng kể và nhiễm khuẩn xâm nhập. Nhiễm khuẩn (contamination) là khi vi khuẩn có mặt nhưng không tăng sinh, trong khi đó, xâm nhiễm (colonization) là khi vi khuẩn đã bắt đầu nhân lên nhưng tổn

thương mô vẫn chưa xảy ra. Xâm nhiễm đáng kể (critical colonization) xảy ra khi phản ứng miễn dịch của vật chủ trở nên quá mức do vi khuẩn tăng sinh. Thông thường, giai đoạn này xảy ra cùng thời điểm với giai đoạn sự liền vết thương tạm ngừng. Khi vi khuẩn tiếp tục tăng sinh ngay cả khi phản ứng của vật chủ xảy ra, và số lượng vi khuẩn đạt tới 10^5 vi khuẩn trên một gam mô, nó được coi là một tình trạng nhiễm trùng xâm nhập (invasive infection) và sau đó gây tổn thương vật chủ. Vi khuẩn trong vết thương gây ra gánh nặng trao đổi chất khi chúng cạnh tranh với các nguyên bào sợi và đại thực bào để lấy chất dinh dưỡng và cản trở quá trình liền vết thương bình thường. Do đó, bắt buộc phải loại bỏ sự tồn tại của vi khuẩn trong vết thương. Vết thương bị nhiễm khuẩn có thể cần được tưới rửa đơn giản, trong khi vết thương bị nhiễm trùng xâm nhập có thể cần được cắt lọc tế bào chết và dùng thuốc kháng sinh toàn thân. Kháng sinh toàn thân có tác dụng tốt nhất ở những vùng vết thương được tưới máu đầy đủ. Tuy nhiên, nếu khử khuẩn không đầy đủ, giai đoạn viêm sẽ kéo dài để loại bỏ gánh nặng vi khuẩn. Nếu mật độ vi khuẩn quá cao, vết thương có thể trở thành mãn tính và quá trình liền vết thương có thể thất bại. Viêm kéo dài sẽ để lại hai di chứng, thứ nhất, nó thúc đẩy sản xuất MMPs - như đã mô tả ở trên là các protease làm suy yếu chất nền ngoại bào, và ức chế sản xuất các chất ức chế protease tự nhiên. Tóm lại, những di chứng này sẽ dẫn đến sự suy thoái của các yếu tố tăng trưởng do không kiểm soát được mức độ hoạt động của các protease trong các vết thương mãn tính.

1.3.2.6 pH

Nồng độ axit ở vị trí tiếp xúc của vết thương có thể quyết định mức độ liền vết thương, mà thực tế, mức độ pH cũng thay

đổi theo quá trình liền vết thương. Ở mô da nguyên vẹn, các tế bào sừng được thấy trong lớp biểu bì tiết ra axit có chức năng bảo vệ chống lại vi khuẩn và nấm. Khi hàng rào này bị phá vỡ sau chấn thương, các mạch máu khu vực cũng có thể bị thương, dẫn đến tăng độ pH của bề mặt vết thương từ xấp xỉ 5 đến 7,4. Vết thương thường có gradient pH, với vùng sâu nhất của vết thương có độ pH cao nhất. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng môi trường axit thúc đẩy quá trình liền vết thương, trong khi môi trường kiềm ức chế quá trình liền vết thương và thúc đẩy hình thành vết thương mãn tính. Môi trường axit hỗ trợ liền vết thương bằng cách thúc đẩy tăng sinh nguyên bào sợi và tế bào sừng và hình thành mô hạt. Ngoài ra, môi trường axit còn ức chế sự phát triển của vi khuẩn, nhờ đó làm giảm nguy cơ nhiễm trùng.

Môi trường kiềm ức chế quá trình liền vết thương thông qua các cơ chế khác nhau. Đầu tiên, do pH thấp sẽ bảo vệ cơ thể chống lại sự phát triển của vi khuẩn, nên trong điều kiện ngược lại - tức ở môi trường kiềm, vi khuẩn sẽ chiếm ưu thế dẫn đến nhiễm trùng và hình thành một lớp màng sinh học. Thứ hai, những vi khuẩn này có thể tiết ra các protease hoạt động tối ưu trong môi trường kiềm, do đó thúc đẩy quá trình phân giải protein, dẫn đến giải phóng các sản phẩm độc hại, cuối cùng là ức chế sự liền vết thương.

1.3.2.7 Áp lực

Vai trò nền tảng của áp lực sẽ được thảo luận chi tiết hơn trong phần 1.4 ở phần sau của chương này. Điều quan trọng là phải duy trì áp lực tại vị trí chấn thương ở mức tối ưu. Ví dụ, nếu áp lực quá thấp, khi không áp dụng liệu pháp ép từ bên ngoài, vị trí chấn thương và các mô xung quanh sẽ bị phù nề ở mức độ cao, do đó làm gia tăng cảm giác đau. Ngược lại, nếu duy trì

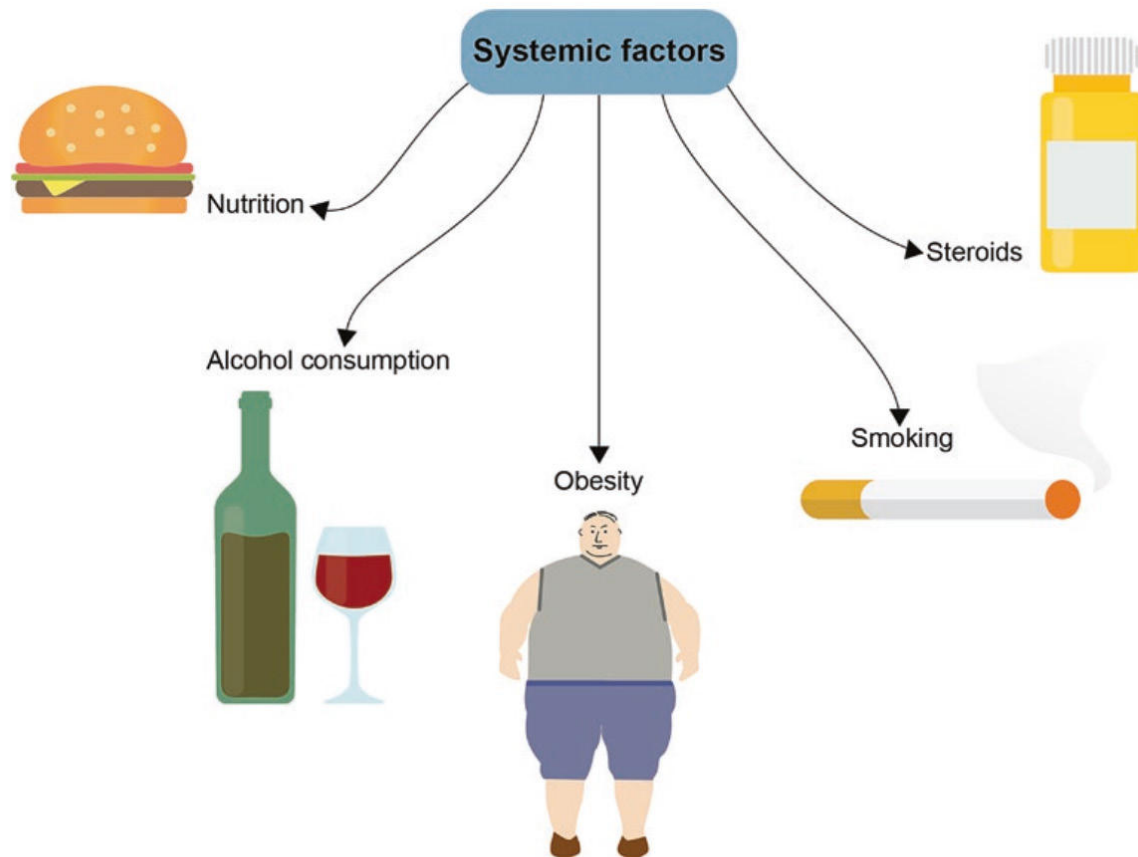
áp lực quá cao trong thời gian dài có thể cản trở mạch máu tại chỗ, hạn chế cung cấp máu cho vùng, giảm dinh dưỡng và cung cấp oxy, đồng thời ức chế quá trình liền vết thương.

1.3.3 Các yếu tố toàn thân (Hình 1.5)

Tốc độ và chất lượng liền vết thương ở bệnh nhân có thể bị ảnh hưởng bởi một số yếu tố toàn thân, bao gồm dinh dưỡng, uống rượu, hút thuốc và sử dụng steroid.

1.3.3.1 Dinh dưỡng

Trao đổi chất là yếu tố cần thiết cho quá trình liền vết thương. Dinh dưỡng đầy đủ là điều kiện cần cho sự liền vết thương, vì thiếu hụt chất dinh dưỡng đa lượng, vi lượng và vitamin có thể khiến quá trình liền vết thương bị kéo dài. Vai trò quan trọng của dinh dưỡng trong việc liền vết thương có thể được nhìn thấy qua tất cả các giai đoạn của quá trình liền vết thương, trong đó thiếu hụt các chất dinh dưỡng khác nhau sẽ ảnh hưởng đến các giai đoạn khác nhau của quá trình liền vết thương.



Hình 1.5 Các yếu tố toàn thân ảnh hưởng đến việc liền vết thương gồm rượu, thuốc lá và lượng steroid, cũng như tình trạng dinh dưỡng và béo phì.

Các yếu tố dinh dưỡng đa lượng quan trọng nhất cần thiết cho quá trình liền vết thương thuận lợi là protein và carbohydrate.

Protein là yếu tố tối quan trọng trong cho quá trình liền vết thương, vì nó không những cần cho sự hình thành nguyên bào sợi, collagen và mao mạch mà còn cần cho hệ thống miễn dịch hoạt động thích hợp để ngăn ngừa nhiễm trùng. Liền vết thương ở những bệnh nhân thiếu protein có giai đoạn viêm kéo dài hơn, nguyên nhân là do giảm sản xuất collagen và các protein khác cần thiết để phục hồi tổn thương, và tỷ lệ thoái hóa vết thương cũng cao hơn. Giai đoạn viêm bị trì hoãn làm trì hoãn giai đoạn tăng sinh và sửa chữa. Cần lưu ý rằng bệnh nhân đang liền vết thương tích cực có nhu cầu protein hàng ngày cao hơn, một nghiên cứu đã cho thấy để cung cấp dinh dưỡng đầy đủ cho bệnh nhân có vết thương, mỗi ngày họ cần nhiều hơn 0,38 g protein so với người bình thường. Ngoài ra, nhu cầu protein này thậm chí còn tăng lên ở những vết thương không lành với lượng dịch tiết ra nhiều.

Liền vết thương là một quá trình đòi hỏi sự trao đổi chất, tương tự như các quá trình khác trong cơ thể, sử dụng carbohydrate làm nguồn năng lượng chính. Carbohydrate monosaccharide như glucose được sử dụng để sản xuất adenosine triphosphate cần thiết để cung cấp năng lượng cho các quá trình như tăng sinh tế bào và tân tạo mạch. Khi thiếu glucose, cơ thể buộc phải trải qua quá trình gluconeogenesis, sử dụng các nguồn năng lượng khác nhau như các axit amin, dẫn đến cạn kiệt các thành phần cần thiết cho việc tổng hợp các protein cần thiết để liền vết thương hiệu quả. Ngược lại, tăng đường huyết cũng có thể gây ra những biến chứng lớn trong quá trình liền vết thương. Tăng đường huyết toàn thân dẫn đến glycosyl hóa vi mạch, do

đó làm giảm lưu lượng máu và giảm tính thấm thấu của hồng cầu. Điều này dẫn đến tình trạng thiếu oxy và cạn kiệt chất dinh dưỡng, cuối cùng làm suy giảm khả năng liền vết thương.

Một số vi chất dinh dưỡng như kẽm có liên quan chặt chẽ đến việc suy giảm quá trình liền vết thương. Điều này được cho là do kẽm rất cần thiết cho việc hình thành các chất nền metalloproteinase - các chất cần thiết cho quá trình liền vết thương đầy đủ. Sắt và magiê cần thiết cho sự hình thành collagen.

Vitamin A, C và E có vai trò rõ ràng nhất trong quá trình liền vết thương và sự thiếu hụt của một trong các loại vitamin này sẽ dẫn đến gián đoạn quá trình liền vết thương. Cụ thể là thiếu hụt vitamin A và vitamin C có liên quan đến việc giảm tân tạo mạch, lắng đọng collagen và tăng sinh nguyên bào sợi. Vitamin A cũng có liên quan đến sự giảm suy thoái chất nền ngoại bào, trong khi vitamin C có liên quan đến sự giảm độ dễ vỡ của mao mạch cũng như cải thiện tổng thể hệ thống miễn dịch, và do đó giảm khả năng nhiễm trùng. Vitamin E được biết đến nhiều nhất với vai trò là chất chống oxy hóa, và trong quá trình liền vết thương, bảo vệ chất nền ngoại bào khỏi bị phá hủy bởi quá trình oxy hóa. Nghiên cứu trên động vật cho thấy rằng việc bổ sung vitamin E có liên quan đến việc cải thiện quá trình liền vết thương, đặc biệt là về mặt giảm hình thành sẹo.

1.3.3.2 Béo phì

Béo phì là một yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến quá trình liền vết thương, và trong thời đại của béo phì như hiện nay, một chủ đề tối quan trọng sẽ được thảo luận trong chương này. Nguy cơ gia tăng biến chứng của các vết thương khác nhau, bao gồm nhiễm trùng, hoại tử, thoái hóa, xuất

tiết dịch, và loét, được chấp nhận. Cơ chế được đề xuất là nguyên nhân gây ra những biến chứng này là sự tưới máu không cung cấp đầy đủ các chất dinh dưỡng và oxy tại mô mỡ dưới da. Lý thuyết được đưa ra giải thích cho hiện tượng này là béo phì dẫn đến phì đại và tăng sản tế bào mỡ, dẫn đến rối loạn chức năng trao đổi chất và khởi phát quá trình viêm mãn tính cấp độ thấp. Đồng thời, đại thực bào M2 có chức năng bảo vệ được thay thế bằng đại thực bào M1 có tính tiền viêm. Ngoài ra, tỷ lệ phì đại tế bào mỡ không tương thích với tốc độ tân tạo mạch, và mạch máu tân tạo hình thành không kịp với sự gia tăng nhu cầu tưới máu tăng. Bên cạnh việc tạo ra môi trường không thuận lợi cho liền vết thương, mô mỡ ở những người béo phì giải phóng các yếu tố gây xơ hóa và ức chế sự tân tạo mạch. Nhìn chung, tất cả các yếu tố này làm giảm tưới máu của khu vực, dẫn đến tình trạng thiếu oxy. Về khía cạnh nhiễm trùng, giảm tưới máu được cho là không chỉ tạo ra môi trường dễ bị nhiễm khuẩn mà còn là môi trường cản trở việc hấp thụ kháng sinh. Ngoài giảm tưới máu, vết thương ở những người béo phì được cho là có sức căng cao hơn, điều này không chỉ làm tăng nguy cơ thoái hoá mà còn làm tăng thêm tình trạng giảm tưới máu, thông qua sự gia tăng bất lợi của áp lực mô. Béo phì cũng có tác động tiêu cực chung đến hệ thống miễn dịch. Tế bào mỡ và đại thực bào được tìm thấy trong mô mỡ giải phóng adipokine, là các phân tử hoạt tính sinh học có thể ức chế hệ thống miễn dịch. Những phân tử này bao gồm cytokine, các yếu tố giống hormone như leptin và adiponectin và nhiều yếu tố khác nữa, được cho là có tác động tiêu cực đến quá trình liền vết thương.

1.3.3.3 Hút thuốc

Tác động tiêu cực của việc hút thuốc lá đối với liền vết thương đã được hiểu

biết rõ. Đặc biệt, hút thuốc làm chậm quá trình liền vết thương và tăng nguy cơ biến chứng. Ví dụ, một nghiên cứu của Wahie và Lawrence cho thấy tỷ lệ nhiễm trùng sau sinh thiết da là 64% ở người hút thuốc so với 12% ở người không hút thuốc. Một nghiên cứu khác cho thấy những người hút thuốc cũng có nguy cơ hoại tử cao hơn, gấp ba lần so với những người không hút thuốc, và nguy cơ này cao hơn ở những người hút thuốc nhiều hơn. Các cơ chế chính xác gây ra những nguy cơ gia tăng này vẫn chưa được hiểu đầy đủ, nhưng người ta tin rằng sự co mạch và thiếu máu cục bộ mô đóng một vai trò nhất định. Sau khi hít phải khói thuốc, lưu lượng máu ngoại vi giảm đáng kể (30–40%). Trong bối cảnh liền vết thương, điều này có nghĩa là mô bị thương nhận được ít oxy hơn, làm suy giảm khả năng sửa chữa tổn thương. Nicotine, một chất co mạch có trong thuốc lá, cũng có tác dụng hình thành huyết khối. Bằng cách tăng khả năng kết dính của tiểu cầu, nicotin có thể góp phần vào chứng thiếu máu cục bộ ở mô. Thiếu máu cục bộ ở mô dẫn đến thiếu oxy ở mô - ảnh hưởng tiêu cực đến quá trình liền vết thương. Do những tác hại của việc hút thuốc đối với việc liền vết thương, bệnh nhân nên kiêng hút thuốc trong vòng 4–6 tuần trước khi phẫu thuật.

1.3.3.4 Uống rượu

Sự liền vết thương bị ảnh hưởng tiêu cực bởi việc sử dụng rượu kể cả trong thời gian ngắn hay kéo dài. Sự suy giảm này là do tỷ lệ nhiễm trùng tăng lên, được cho là do rượu ức chế các cytokine tiền viêm, bạch cầu trung tính và thực bào, và ức chế giai đoạn tăng sinh làm liền vết thương. Cụ thể, uống nhiều rượu ngay tại thời điểm có vết thương mô đã được chứng minh là làm giảm hơn một nửa mức độ tân sinh mạch, một hiện tượng được giả thuyết là do sự

suy giảm biểu hiện của yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi cơ bản proangiogenic cytokine (FGF-2) và yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF). Hơn nữa, các nghiên cứu trên động vật đã chỉ ra rằng nhiễm độc rượu cấp tính ức chế sản xuất collagen, đồng thời thúc đẩy sự biểu hiện của các enzym phân giải chất nền và biến đổi yếu tố tăng trưởng beta (TGF- β), một phân tử ức chế miễn dịch làm suy giảm chức năng bạch cầu đơn nhân.

1.3.3.5 Steroid

Sử dụng steroid toàn thân có thể làm giảm tốc độ liền vết thương thông qua cơ chế giảm tân sinh mạch, tăng sinh nguyên bào sợi và lắng đọng collagen. Trong khi các cơ chế đằng sau hiện tượng này vẫn chưa rõ ràng, người ta đã đề xuất rằng steroid toàn thân làm giảm mức TGF- β , yếu tố tăng trưởng giống insulin-1 (IGF-1) và yếu tố gây giảm oxy-1 (HIF-1). Ngoài những lợi ích được đề cập ở phần 1.3.3.1, vitamin A có thể là một chất hỗ trợ có lợi giúp đảo ngược tác dụng có hại của steroid đối với liền vết thương. Ngoài tác dụng của chúng đối với quá trình liền vết thương, steroid toàn thân cũng có thể làm gia tăng nguy cơ nhiễm trùng vết thương. Điều quan trọng cần lưu ý là trái ngược với steroid toàn thân, sử dụng steroid tại chỗ được chứng minh có thể cải thiện quá trình liền vết thương, đặc biệt là thông qua việc giảm sự hình thành mô hạt quá mức.

1.4 Các chiến lược liền vết thương

1.4.1 Giới thiệu

Điều chỉnh các yếu tố cục bộ và toàn thân được mô tả trong phần 1.2 sẽ giúp tối ưu hóa quá trình liền vết thương. Qua nhiều

năm, các công nghệ chữa liền vết thương nhờ làm thay đổi môi trường vết thương đã phát triển. Phần này sẽ thảo luận về các phương thức chữa liền vết thương khác nhau và tập trung vào những ưu điểm và nhược điểm của các phương pháp này.

1.4.2 Cắt lọc

Cắt lọc là quá trình loại bỏ mô ở mép vết thương với mục đích thúc đẩy quá trình liền vết thương. Có thể tiến hành cắt lọc để loại bỏ các mô bị nhiễm khuẩn và loại bỏ bớt lớp màng sinh học ở rìa vết thương. Mô hoại tử cũng là một chỉ định cần cắt lọc, vì nó là một rào cản vật lý của việc loại bỏ chất bẩn và phân phối oxy và chất dinh dưỡng tới mô tổn thương, đồng thời mô hoại tử cũng là môi trường thuận lợi cho sự phát triển của vi khuẩn. Cắt lọc vết thương cũng hỗ trợ giảm bớt quá trình sừng hoá diện rộng. Ngoài ra, việc cắt lọc thường được thực hiện để tạo nền tảng cho các bước chăm sóc vết thương tiếp theo, ví dụ như ghép da hoặc các yếu tố ngoại sinh.

Phần mô còn lại tiếp giáp với mép vết thương đã được cắt lọc, có khả năng đáp ứng điều trị tốt hơn. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng các tế bào ở rìa vết thương phản ứng với các kích thích liền vết thương một cách kém hiệu quả hơn so với các tế bào vùng lân cận hoặc khu vực không bị loét. Điều này được cho là do sự khác biệt trong biểu hiện của các thụ thể yếu tố tăng trưởng ở hai khu vực.

Cắt lọc có thể được thực hiện bằng phẫu thuật, cơ học, bằng enzym hoặc thông qua việc sử dụng con giòi. Phẫu thuật cắt lọc yêu cầu bác sĩ phẫu thuật loại bỏ một cách có chọn lọc các mô không thể sống được bằng cách sử dụng dao mổ, kéo và các dụng cụ khác. Cắt lọc bằng phương pháp cơ học sử dụng thủy liệu pháp, băng từ ướt đến khô và tưới vết thương để loại bỏ các

mô chết. Ngược lại, cắt lọc bằng enzym và sử dụng giòi là các quy trình sinh học. Quá trình cắt lọc enzym được thực hiện bằng cách bôi các tác nhân enzym tại chỗ vào vết thương. Các enzym này sẽ phá vỡ các mô hoại tử. Mặc dù không được sử dụng phổ biến nhưng giòi có chức năng tương tự như tác nhân enzym; giòi ăn chọn lọc các mô hoại tử. Bất kể sử dụng phương pháp nào, việc cắt lọc thường phải được thực hiện nhiều lần, vì sự xâm lấn của vi sinh vật trong vết thương là phổ biến và thường được cho là do sự hình thành các màng sinh học.

1.4.3 Băng vết thương

Lượng lớn các sản phẩm băng gạc đã được phát triển để hỗ trợ tốt nhất cho quá trình liền vết thương. Băng vết thương có thể được phân loại thành băng thụ động, băng tương tác và băng có hoạt tính sinh học. Băng thụ động, chẳng hạn như băng gạc, không bịt kín và chủ yếu hoạt động như một tấm chắn cho vết thương. Mặc dù đơn giản, băng gạc đơn vẫn là loại băng được sử dụng rộng rãi nhất. Bản thân gạc có thể được ngâm tẩm với nhiều dung dịch khác nhau như iốt hoặc kẽm, là một lựa chọn rẻ tiền và dễ sử dụng để băng bó vết thương. Băng thụ động có xu hướng được ưa chuộng ở vết thương khô ráo, sạch sẽ. Mặt khác, băng tương tác là loại băng kín hoặc bán kín và có thể hoạt động như một hàng rào bảo vệ chống lại sự nhiễm khuẩn. Các tùy chọn có sẵn bao gồm film, bọt, hydrogel và hydrocolloid. Băng film polyurethane dính và phù hợp với hình dạng của da, băng này trong suốt và là dạng bán kín, cho phép hơi nước và khí đi qua. Những đặc tính này làm cho chúng phù hợp nhất với những vết thương bề mặt có ít dịch tiết. Tương tự như vậy, băng dạng bọt là loại băng bán kín. Chúng thường được làm bằng bọt kỵ nước hoặc ưa nước, có lợi

hơn các loại băng khác ở chỗ có thể hấp thụ dịch tiết vết thương; do đó, ưu tiên sử dụng loại băng này ở những vết thương có lượng dịch tiết cao, như vết loét bàn chân của bệnh nhân tiểu đường. Băng hydrogel được cấu tạo từ các polyme tổng hợp như polyvinyl pyrrolidone, có hàm lượng nước cao và có thể tạo môi trường ẩm cho vết thương, được sử dụng phổ biến trong các vết thương mãn tính hoặc hoại tử khô, vết thương bỏng và vết loét do tì đè. Cuối cùng, băng hydrocolloid cung cấp tính thấm chọn lọc, bằng cách cho phép hơi nước và khí đi qua, nhưng là hàng rào ngăn cản vi khuẩn. Hơn nữa, chúng có một lớp keo bên trong cho phép hấp thụ dịch tiết. Chúng thường được sử dụng cho các vết thương có lượng dịch tiết vừa phải, ví dụ như vết loét do tì đè và vết thương bỏng nhẹ. Băng hoạt tính sinh học kết hợp các vật liệu sinh học được biết là có liên quan đến việc liền vết thương, chẳng hạn như collagen, chitosan và axit hyaluronic, để tăng cường liền vết thương. Chúng thường có thể được kết hợp với các yếu tố tăng trưởng và chất kháng khuẩn. Nhìn chung, băng hoạt tính sinh học được công nhận là vượt trội hơn nhiều so với các loại băng khác, đặc biệt vì chúng có tính tương thích sinh học với mô tổn thương và có thể phân hủy sinh học.

1.4.4 Các yếu tố sinh học

Cytokine là một nhóm các protein nhỏ được tiết ra liên quan đến việc điều hoà quá trình viêm, bao gồm chemokine, interleukin và interferon. Yếu tố tăng trưởng là các protein nội sinh giúp thúc đẩy liền vết thương bằng cách kích thích sự tăng sinh, biệt hóa và tồn tại của tế bào. Nhiều giả thuyết cho rằng việc điều trị vết thương tại chỗ bằng các phân tử này sẽ tạo ra một cuộc cách mạng trong việc chữa liền vết thương. Tuy nhiên, tới nay trên thị trường chỉ có một yếu tố tăng trưởng, đó

là PDGF. Becaplermin gel (REGRANEX) là PDGF tái tổ hợp đầu tiên được bán trên thị trường ở Hoa Kỳ và được chấp thuận trong điều trị loét bàn chân do tiểu đường. Các nghiên cứu cơ học ban đầu cho thấy chế phẩm bôi ngoài da này có khả năng thu hút bạch cầu trung tính và đại thực bào, tăng mức độ nguyên bào sợi, kích thích sản xuất các yếu tố nền ngoại bào quan trọng và tăng cường tái tạo, tất cả đều cần thiết để chữa liền vết thương hiệu quả. Trên thực tế, bảy thử nghiệm lâm sàng (cỡ mẫu n = 685) quá trình làm liền vết loét diễn ra nhanh hơn và có ý nghĩa thống kê khi sử dụng PDGF tái tổ hợp so với liệu pháp giả dược. Các thử nghiệm ngẫu nhiên về REPIFERMIN, một phương pháp điều trị tại chỗ tương tự có chứa sản phẩm tái tổ hợp của yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (FGF), cũng cho thấy kết quả đầy hứa hẹn với sự cải thiện đáng kể trong việc làm lành vết loét tĩnh mạch mãn tính. Thử nghiệm sử dụng REPIFERMIN trong điều trị viêm niêm mạc sau điều trị ung thư hiện đang trong giai đoạn thử nghiệm pha II. Mặc dù có kết quả khả quan, việc sử dụng rộng rãi các yếu tố tăng trưởng tái tổ hợp vẫn bị hạn chế bởi sinh khả dụng kém và sự bất hoạt bởi các protease vết thương khiến các phương pháp điều trị này không hiệu quả.

1.4.4.1 Oxy cao áp

Liệu pháp oxy cao áp (HBOT) đã được quảng cáo là một phương pháp điều trị hiệu quả cho bệnh viêm loét chi dưới mãn tính. Về lý thuyết, HBOT làm giảm thiếu máu cục bộ bằng cách thúc đẩy quá trình khuếch tán oxy vào giường vết thương nhờ làm tăng nồng độ oxy hòa tan trong huyết tương. Tuy nhiên, bằng chứng về hiệu quả của HBOT vẫn chưa thể kết luận được. Một số báo cáo nghiên cứu rằng HBOT dẫn đến tỷ lệ cắt cụt chi thấp hơn và cải thiện khả

năng chữa bệnh sau 1 năm, mặc dù bằng chứng có chất lượng kém. Một nghiên cứu khác cho thấy sử dụng HBOT có thể có ảnh hưởng tiêu cực vì làm tăng nguy cơ cắt cụt chi. Các nghiên cứu khác cho thấy HBOT không mang lại lợi ích cũng nhưng cũng không có hại. Nhìn chung, việc thiếu các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên về sử dụng HBOT khiến cho đây là một lĩnh vực còn tranh cãi.

1.4.4.2 Sản phẩm thay thế da

Các sản phẩm thay thế da có thể được phân loại thành các sản phẩm bản chất tế bào hoặc không phải tế bào. Các sản phẩm bản chất tế bào gồm một chất nền chứa mô sống, như nguyên bào sợi hoặc tế bào sừng, có thể là tự thân, nội sinh hoặc ngoại sinh. Mặt khác, các sản phẩm không phải tế bào có chất nền thiếu mô tế bào. Trong số các sản phẩm thay thế da đầu tiên được bán trên thị trường, Epicel® (Genzyme Biosurgery, Cambridge, MA) là một phương pháp ghép biểu mô sống tự thân, được lấy từ tế bào sừng của chính bệnh nhân sau đó nuôi cấy thành tấm da lớn hơn, do đó giảm bớt thương tật ở phần mô lấy da hiến. Apligraf® (Organogenesis, Canton, MA), một “chất tương đương với da” đồng loại bao gồm chất nền collagen từ da bò có chứa nguyên bào sợi tân sinh và tế bào sừng, đã được chứng minh là có tác dụng đẩy nhanh quá trình liền vết thương khi bôi lên vết thương mãn tính. Mẫu tái tạo da Integra® (Integra LifeSciences, Plainsboro, NJ) là một lớp kép silicone biểu bì phủ lên một chất nền collagen da bò và chondroitin-6-sulfat, được bán trên thị trường và đã đạt được thành công đáng kể trong việc điều trị các vấn đề như bỏng đe dọa tính mạng, co rút da sau bỏng, và vết thương lộ gân và khớp.

1.4.5 Lý sinh

1.4.5.1 Trị liệu vết thương bằng áp lực âm

Trị liệu vết thương bằng áp lực âm (Negative pressure wound therapy, NPWT), được mô tả lần đầu tiên cách đây 20 năm, là một thuật ngữ rộng được sử dụng để định nghĩa bất kỳ công nghệ nào được thiết kế giúp tạo ra một lực hút giống như một lớp băng bằng không khí bằng cách chít quanh vết thương. Áp lực âm là một tên gọi sai vì tất cả các giá trị áp suất đều dương và tên gọi chính xác hơn là phương pháp đóng vết thương hỗ trợ bằng chân không (vacuum assisted closure - VAC), liệu pháp áp suất thấp, hoặc liệu pháp vết thương vi biến dạng. NPWT có nhiều chỉ định, bao gồm cả vết thương cấp tính và mãn tính, như bỏng và loét do tiểu đường và áp lực. Công nghệ này sử dụng một miếng vật liệu xốp, một lỗ thoát dịch và lớp film dính. Vật liệu xốp có thể là miếng bọt hoặc gạc, được sử dụng để lấp đầy vết thương và cho phép truyền áp lực vào vết thương một cách đồng đều. Lỗ thoát dịch được kết nối với vật liệu này và một máy bơm chân không được đặt bên ngoài để duy trì áp suất từ -50 đến -150 mmHg. Lớp băng bên ngoài được thiết kế để tạo thành một miếng đệm khí kín xung quanh vết thương.

NPWT hoạt động thông qua bốn cơ chế chính. Đầu tiên, các mép vết thương có thể áp sát nhau tốt hơn trong đó lực hút lớn làm cho miếng bọt co lại và kéo các mép vết thương lại gần nhau hơn. Thứ hai, ngoài sự thay đổi về mặt đại thể này, lực hút trên lớp bọt gây ra những biến đổi về mặt vi thể tạo thành các nếp uốn lượn trên bề mặt vết thương. Ngoài việc hỗ trợ vị trí tốt hơn của các mép vết thương, biến dạng vi thể còn kích thích sự tân sinh mạch máu

và hình thành mô hạt. Thứ ba, NPWT có thể dẫn đến việc loại bỏ các dịch tiết khỏi vết thương, làm giảm lực nén tác động lên giường vết thương và thúc đẩy quá trình lưu thông mạch máu và tưới máu mô tốt hơn. Cuối cùng, NPWT có thể tạo ra những thay đổi tổng thể trong môi trường vết thương. Điều này không có gì đáng ngạc nhiên, vì việc loại bỏ bớt dịch tiết ra khỏi vết thương đã làm thay đổi nồng độ của chất điện giải và chất dinh dưỡng tại đây. Bên cạnh đó, vật liệu che phủ bên ngoài đóng vai trò như một lớp cách nhiệt, giữ cho vết thương luôn ẩm và ấm.

Một nghiên cứu tổng quan gần đây đã so sánh hiệu quả của NPWT so với liệu pháp tiêu chuẩn dựa trên kết quả của các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng. Kết luận chung là công nghệ này vừa an toàn vừa hiệu quả trong việc giảm tỉ lệ cần can thiệp phẫu thuật ở bệnh nhân đái tháo đường, đồng thời giảm viêm và phù nề trong quá trình chuẩn bị hoặc sau phẫu thuật ghép mảnh da dày. Hơn nữa, tỷ lệ nhiễm trùng ở các vết thương do chấn thương cũng giảm xuống.

1.4.5.2 Tái tạo da được hỗ trợ bởi lực kéo

Tái tạo da hỗ trợ bởi lực kéo là một kỹ thuật nhân rộng mô không xâm lấn, được phát triển bởi Daya và Nair một thập kỷ trước. Trong kỹ thuật này, một loạt băng Micropore (3M, St. Paul, MN) được dán lên da trong một thời gian dài. Thông qua lực căng không liên tục của da, mô sẽ trải qua quá trình giãn nở thông qua việc tạo ra mô mới. Không giống như máy làm giãn mô và thiết bị kéo căng da, tái tạo da được hỗ trợ bởi lực kéo là một kỹ thuật không xâm lấn và do đó có lợi thế là dễ thực hiện hơn và giá thành rẻ hơn.