

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y - DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



NGUYỄN ĐÌNH NINH

**ĐÁNH GIÁ KHẢ NĂNG GÂY KÍCH
ỨNG DA VÀ TÁC DỤNG ĐIỀU TRỊ
VẾT THƯƠNG BỎNG CỦA CHẾ PHẨM
DẦU DỪA LÃO NHÀ QUÊ
TRÊN THỰC NGHIỆM**

LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC

HÀ NỘI, NĂM 2024

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TÊ

HỌC VIỆN Y - DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



NGUYỄN ĐÌNH NINH

**ĐÁNH GIÁ KHẢ NĂNG GÂY KÍCH
ỨNG DA VÀ TÁC DỤNG ĐIỀU TRỊ
VẾT THƯƠNG BỎNG CỦA CHẾ PHẨM
DẦU DỪA LÃO NHÀ QUÊ
TRÊN THỰC NGHIỆM**

LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC

Chuyên ngành: Y học cổ truyền

Mã số: 8720115

Người hướng dẫn khoa học:

1. TS.BS. Trần Thanh Tùng

2. PGS.TS. Vũ Đức Lợi

HÀ NỘI, NĂM 2024

LỜI CẢM ƠN

Tôi xin trân trọng cảm ơn Ban Giám đốc, phòng đào tạo Sau Đại học, các thầy cô giáo các Bộ môn Học viện Y - Dược học cổ truyền Việt Nam đã giúp đỡ và tạo điều kiện thuận lợi cho tôi học tập và nghiên cứu.

Tôi xin gửi lời cảm ơn sâu sắc tới TS. Trần Thanh Tùng và PGS.TS. Vũ Đức Lợi, hai thầy đã trực tiếp hướng dẫn và tận tình giúp đỡ tôi trong suốt thời gian học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận văn.

Tôi xin chân thành cảm ơn Ban Giám đốc, Bộ môn Dược lý trường Đại học Y Hà Nội đã hết sức hợp tác, tạo điều kiện hỗ trợ tôi trong quá trình thực hiện đề tài.

Tôi xin được gửi lời cảm ơn sâu sắc tới gia đình, bạn bè, các bạn đồng nghiệp cùng tập thể anh chị em học viên lớp Cao học khóa 15 đã đồng viên, ủng hộ tôi rất nhiều trong quá trình hoàn thành luận văn này.

Tôi xin trân trọng cảm ơn!

Tác giả luận văn

Nguyễn Đình Ninh

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Nguyễn Đình Ninh, Học viên lớp cao học khóa 15 hệ tập trung tại Học viện Y - Dược học cổ truyền Việt Nam, chuyên ngành Y học cổ truyền, tôi xin cam đoan:

1. Đây là luận văn do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của TS. Trần Thanh Tùng và PGS.TS. Vũ Đức Lợi

2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố.

3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Tác giả luận văn

Nguyễn Đình Ninh

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

| Viết tắt | Tiếng việt | Tiếng Anh |
|-------------|-----------------------|-------------------------------------|
| ALT | | Alanin aminotransferase |
| AST | | Aspartate transaminase |
| ECM | | Extracellular Matrix |
| EGF | | Epidermal growth factor |
| FGF | | Fibroblast growth factor |
| MMP | | Matrix degrading metalloproteinase |
| PDGF | | Platelet derived growth factor |
| TGF β | | Transforming growth factor- β |
| VEGF | | Vascular endothelial growth factor |
| WHO | Tổ chức Y tế thế giới | World Health Organization |

MỤC LỤC

| | |
|---|----|
| ĐẶT VẤN ĐỀ | 1 |
| Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU | 3 |
| 1.1. Đại cương | 3 |
| 1.1.1. Khái niệm về bỏng | 3 |
| 1.1.2. Phân loại bỏng | 3 |
| 1.2. Quá trình liên vết thương bỏng | 5 |
| 1.2.1. Giai đoạn cầm máu | 5 |
| 1.2.2. Giai đoạn cấp tính | 5 |
| 1.2.3. Giai đoạn tăng sinh | 6 |
| 1.2.4. Giai đoạn trưởng thành, tạo sẹo | 8 |
| 1.3. Nhiễm khuẩn tại chỗ vết thương bỏng | 10 |
| 1.3.1. Sinh bệnh học nhiễm khuẩn vết thương bỏng | 10 |
| 1.3.2. Căn nguyên | 11 |
| 1.4. Các thuốc điều trị vết thương bỏng | 12 |
| 1.4.1. Thuốc làm rụng hoại tử | 12 |
| 1.4.2. Thuốc kháng khuẩn, sát khuẩn | 12 |
| 1.4.3. Thuốc kích thích tái tạo vết bỏng | 12 |
| 1.4.4. Thuốc làm se khô, tạo màng che phủ | 13 |
| 1.5. Một số mô hình gây bỏng thực nghiệm | 13 |
| 1.6. Y học cổ truyền với bệnh lý bỏng | 14 |
| 1.7. Tổng quan về dầu dừa và một số nghiên cứu trên thế giới và trong nước về dầu dừa điều trị bỏng | 15 |
| Chương 2. ĐỐI TƯỢNG, VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU | 18 |
| 2.1. Đối tượng và phương tiện nghiên cứu | 18 |
| 2.1.1. Chế phẩm nghiên cứu | 18 |

| | |
|---|----|
| 2.1.2. Hóa chất và thiết bị nghiên cứu | 18 |
| 2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu | 19 |
| 2.2.1. Địa điểm nghiên cứu | 19 |
| 2.2.2. Thời gian nghiên cứu | 19 |
| 2.3. Động vật nghiên cứu | 19 |
| 2.4. Phương pháp nghiên cứu | 20 |
| 2.5. Sơ đồ nghiên cứu | 26 |
| 2.6. Xử lý số liệu và phân tích số liệu | 26 |
| 2.7. Vấn đề đạo đức của nghiên cứu | 26 |
| Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU | 28 |
| 3.1. Đánh giá khả năng gây kích ứng da của Dầu dừa Lão nhà quê trên thực nghiệm | 28 |
| 3.2. Đánh giá tác dụng điều trị bỏng của Dầu dừa Lão nhà quê trên động vật gây bỏng thực nghiệm | 31 |
| 3.2.1. Đánh giá tác dụng điều trị bỏng tại chỗ của dầu dừa trên động vật gây bỏng thực nghiệm | 31 |
| 3.2.2. Đánh giá ảnh hưởng toàn thân của dầu dừa trên động vật gây bỏng thực nghiệm | 44 |
| Chương 4. BÀN LUẬN | 62 |
| 4.1. Bàn luận về khả năng gây kích ứng da của Dầu dừa Lão nhà quê trên thỏ | 62 |
| 4.2. Bàn luận về tác dụng điều trị bỏng của Dầu dừa Lão nhà quê trên mô hình gây bỏng thực nghiệm trên chuột cống trắng | 64 |
| 4.2.1. Mô hình lựa chọn | 64 |
| 4.2.2. Đánh giá tác dụng điều trị bỏng tại chỗ của dầu dừa trên động vật gây bỏng thực nghiệm | 65 |
| 4.2.3. Đánh giá ảnh hưởng toàn thân của dầu dừa trên động vật | |

| | |
|----------------------------|----|
| gây bỏng thực nghiệm | 69 |
| KẾT LUẬN | 74 |
| KIẾN NGHỊ | 76 |
| TÀI LIỆU THAM KHẢO | |
| Phụ lục | |

DANH MỤC BẢNG BIỂU

| | |
|---|----|
| Bảng 1.1. Một số mô hình gây bỏng thực nghiệm trên động vật | 13 |
| Bảng 2.1. Bảng đánh giá tính diêm kích ứng da cho hai triệu chứng ban đỏ và phù nề | 21 |
| Bảng 2.2. Bảng xếp loại kích ứng da dựa vào PII | 22 |
| Bảng 3.1: Kết quả đánh giá khả năng gây kích ứng da trên thỏ của Dầu dừa Lão nhà quê trên thực nghiệm | 28 |
| Bảng 3.2. Chỉ số kích ứng (PII) trên thỏ đánh giá kích ứng da của sản phẩm Dầu dừa lão nhà quê | 29 |
| Bảng 3.3. Ảnh hưởng của Dầu dừa Lão nhà quê trên diện tích vết bỏng tại các thời điểm nghiên cứu | 31 |
| Bảng 3.4. Ảnh hưởng của Dầu dừa Lão nhà quê đến nồng độ hydroxyprolin trong da chuột | 33 |
| Bảng 3.5. Ảnh hưởng của Dầu dừa Lão nhà quê liều đến thể trọng chuột | 44 |
| Bảng 3.6. Ảnh hưởng của Dầu dừa Lão nhà quê đến số lượng hồng cầu | 45 |
| Bảng 3.7. Ảnh hưởng của Dầu dừa Lão nhà quê đến hàm lượng huyết sắc tố | 46 |
| Bảng 3.8. Ảnh hưởng của Dầu dừa Lão nhà quê đến lượng hematocrit | 47 |
| Bảng 3.9. Ảnh hưởng của Dầu dừa Lão nhà quê đến thể tích trung bình hồng cầu | 48 |
| Bảng 3.10. Ảnh hưởng của Dầu dừa Lão nhà quê đến số lượng bạch cầu | 49 |
| Bảng 3.11. Ảnh hưởng của Dầu dừa Lão nhà quê đến công thức bạch cầu ... | 50 |
| Bảng 3.12. Ảnh hưởng của Dầu dừa Lão nhà quê đến số lượng tiểu cầu ... | 51 |
| Bảng 3.13. Ảnh hưởng của Dầu dừa Lão nhà quê đến hoạt độ AST | 52 |
| Bảng 3.14. Ảnh hưởng của Dầu dừa Lão nhà quê đến hoạt độ ALT | 53 |
| Bảng 3.15. Ảnh hưởng của Dầu dừa Lão nhà quê đến nồng độ bilirubin toàn phần | 54 |

| | |
|---|----|
| Bảng 3.16. Ảnh hưởng của Dầu dừa Lão nhà quê đến nồng độ albumin ... | 55 |
| Bảng 3.17. Ảnh hưởng của Dầu dừa Lão nhà quê đến nồng độ cholesterol toàn phần | 56 |
| Bảng 3.18. Ảnh hưởng của Dầu dừa Lão nhà quê đến nồng độ creatinin | 57 |

DANH MỤC HÌNH ẢNH

| | |
|--|----|
| Hình 1.1. Phân loại mức độ bỏng | 3 |
| Hình 2.1. Dầu dừa Lão nhà quê | 18 |
| Hình 3.1. Hình ảnh kích ứng da thỏ tại các thời điểm trước dùng thuốc thử, sau 1h, 24h, 48h, 72h sau khi loại bỏ thuốc thử | 29 |
| Hình 3.2. Hình ảnh đại thể của vết bỏng tại các thời điểm nghiên cứu | 35 |
| Hình 3.3. Hình ảnh vi thể da chuột lô chứng sinh học (chuột số 01) | 36 |
| Hình 3.4. Hình ảnh vi thể da chuột lô chứng sinh học (chuột số 03) | 36 |
| Hình 3.5. Hình ảnh vi thể da chuột lô chứng sinh học (chuột số 08) | 37 |
| Hình 3.6. Hình ảnh vi thể da chuột lô mô hình (chuột số 13) | 37 |
| Hình 3.7. Hình ảnh vi thể da chuột lô mô hình (chuột số 14) | 38 |
| Hình 3.8. Hình ảnh vi thể da chuột lô mô hình (chuột số 19) | 38 |
| Hình 3.9. Hình ảnh vi thể da chuột lô bôi sulfadiazin bạc (chuột số 21) | 39 |
| Hình 3.10. Hình ảnh vi thể da chuột lô bôi sulfadiazin bạc (chuột số 22) | 39 |
| Hình 3.11. Hình ảnh vi thể da chuột lô bôi sulfadiazin bạc (chuột số 25) | 40 |
| Hình 3.12. Hình ảnh vi thể da chuột lô bôi Dầu dừa Lão nhà quê 0,1 ml/lần, 2 lần/ngày (chuột số 37) | 40 |
| Hình 3.13. Hình ảnh vi thể da chuột lô bôi Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,1 ml/lần, 2 lần/ngày (chuột số 38) | 41 |
| Hình 3.14. Hình ảnh vi thể da chuột lô bôi Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,1 ml/lần, 2 lần/ngày (chuột số 39) | 41 |
| Hình 3.15. Hình ảnh vi thể da chuột lô bôi Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,2 ml/lần, 2 lần/ngày (chuột số 44) | 42 |
| Hình 3.16. Hình ảnh vi thể da chuột lô bôi Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,2 ml/lần, 2 lần/ngày (chuột số 49) | 42 |
| Hình 3.17. Hình ảnh vi thể da chuột lô bôi Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,2 | 43 |

| | |
|--|----|
| ml/lần, 2 lần/ngày (chuột số 50) | |
| Hình 3.18. Hình thái vi thể gan chuột lô chứng sinh học (chuột số 01) | 58 |
| Hình 3.19. Hình thái vi thể gan chuột lô chứng sinh học (chuột số 08) | 58 |
| Hình 3.20. Hình thái vi thể gan chuột lô bôi Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,1 ml/lần, 2 lần/ngày (chuột số 33) | 58 |
| Hình 3.21. Hình thái vi thể gan chuột lô bôi Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,1 ml/lần, 2 lần/ngày (chuột số 38) | 58 |
| Hình 3.22. Hình thái vi thể gan chuột lô bôi Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,1 ml/lần, 2 lần/ngày (chuột số 40) | 59 |
| Hình 3.23. Hình thái vi thể gan chuột lô bôi Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,2 ml/lần, 2 lần/ngày (chuột số 43) | 59 |
| Hình 3.24. Hình thái vi thể gan chuột lô bôi Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,2 ml/lần, 2 lần/ngày (chuột số 44) | 59 |
| Hình 3.25. Hình thái vi thể gan chuột lô bôi Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,2 ml/lần, 2 lần/ngày (chuột số 46) | 59 |
| Hình 3.26. Hình thái vi thể thận chuột lô chứng sinh học (chuột số 01) | 60 |
| Hình 3.27. Hình thái vi thể thận chuột lô chứng sinh học (chuột số 08) | 60 |
| Hình 3.28. Hình thái vi thể thận chuột lô bôi Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,1 ml/lần, 2 lần/ngày (chuột số 33) | 60 |
| Hình 3.29. Hình thái vi thể thận chuột lô bôi Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,1 ml/lần, 2 lần/ngày (chuột số 38) | 60 |
| Hình 3.30. Hình thái vi thể thận chuột lô bôi Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,1 ml/lần, 2 lần/ngày (chuột số 40) | 61 |
| Hình 3.31. Hình thái vi thể thận chuột lô bôi Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,2 ml/lần, 2 lần/ngày (chuột số 43) | 61 |

| | |
|--|----|
| Hình 3.32. Hình thái vi thể thận chuột lô bì Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,2 ml/lần, 2 lần/ngày (chuột số 44) | 61 |
| Hình 3.33. Hình thái vi thể thận chuột lô bì Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,2 ml/lần, 2 lần/ngày (chuột số 46) | 61 |

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bỏng là tai nạn sinh hoạt thường gặp hàng ngày. Tổ chức Y tế thế giới (World Health Organization - WHO) ước tính, mỗi năm toàn cầu có khoảng 180.000 ca tử vong do bỏng. Phần lớn, xảy ra ở những nước có thu nhập thấp, trung bình, và gần $\frac{2}{3}$ tại khu vực châu Phi, Đông Nam Á [1], [2].

Có nhiều nguyên nhân gây ra bỏng, trong mỗi nguyên nhân lại gây ra 1 loại tổn thương khác nhau: bỏng do nhiệt, do hóa chất, do chất phóng xạ... trong đó bỏng do nhiệt là loại bỏng hay gặp nhất chiếm 84-94% trên tổng số bệnh nhân bỏng [2].

Tùy vào mức độ bỏng dẫn đến mức độ tổn thương khác nhau. Nếu điều trị không đúng cách, có thể sẽ để lại những di chứng lâu dài cho người bệnh, làm ảnh hưởng đến thẩm mỹ, khả năng lao động sinh hoạt, thậm chí gây tử vong cho người bệnh. Hiện nay, trong nước cũng như trên thế giới, đã có nhiều loại thuốc, chế phẩm điều trị tại chỗ vết bỏng cho hiệu quả cao. Bên cạnh các chế phẩm tân dược, nhiều dược liệu cổ truyền đã được nghiên cứu thành công trong điều trị bỏng như: cao và mỡ Maduxin từ cây sến, mật ong, Chitosan (đẫn xuất của Chitin có nhiều trong vỏ các loài giáp xác)... [3], [4], [5].

Ngày nay, đang dần hướng đến các sản phẩm có nguồn gốc từ thiên nhiên, an toàn, hiệu quả, hạn chế tối đa tác dụng không mong muốn. Ở Việt Nam, với lịch sử y học cổ truyền hàng ngàn năm, nguồn dược liệu phong phú, nhiều cây thuốc, bài thuốc chữa bỏng đã được nghiên cứu và ứng dụng để điều trị tại chỗ tổn thương bỏng có hiệu quả. Dầu dừa được chiết tách từ cơm dừa. Ở vùng nhiệt đới, nó là nguồn cung cấp chất béo quan trọng trong các bữa ăn của người dân. Nó được sử dụng trong nhiều lĩnh vực như thực phẩm, dược phẩm, và công nghiệp. Dầu dừa cung cấp nguồn nhiệt rất ổn định do đó nó thích hợp trong các cách nấu ăn ở nhiệt độ cao như chiên hay rán. Do tính

ổn định nên nó ít bị oxy hóa, và do hàm lượng chất béo no cao nên có thể cất giữ lâu đến 2 năm [6].

Trong kinh nghiệm dân gian từ xưa đã sử dụng dầu dừa để điều trị bỏng, tuy nhiên, cho đến nay vẫn chưa được nghiên cứu có hệ thống về tác dụng của chế phẩm. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài “**Đánh giá khả năng gây kích ứng da và tác dụng điều trị vết thương bỏng của chế phẩm Dầu dừa Lão nhà quê trên thực nghiệm**”, với hai mục tiêu:

1. Đánh giá khả năng gây kích ứng da của Dầu dừa Lão nhà quê trên thỏ;
2. Đánh giá tác dụng điều trị bỏng của Dầu dừa Lão nhà quê trên mô hình gây bỏng thực nghiệm trên chuột cống trắng.

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Đại cương

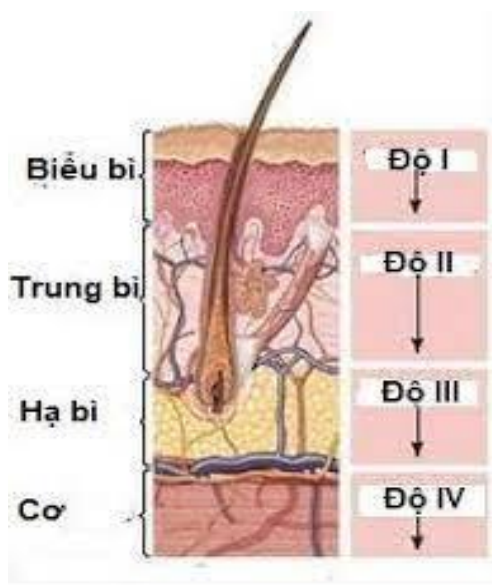
1.1.1. Khái niệm về bỏng

Theo tổ chức y tế thế giới (World Health Organization - WHO): bỏng là một tổn thương cho da hoặc các mô hữu cơ khác, chủ yếu là do nhiệt hoặc do phóng xạ, điện, ma sát hoặc tiếp xúc với hóa chất. Các tổn thương da do tia cực tím, phóng xạ, điện hoặc hóa chất, cũng như các tổn thương về hô hấp do hít phải khói, cũng được coi là các tổn thương bỏng [1].

1.1.2. Phân loại bỏng

1.1.2.1. Theo tác nhân gây bỏng: Nhiệt (sức nóng ướt, sức nóng khô), hóa chất (axit, bazơ), điện, tia vật lý (tia tử ngoại, tia X...) [1], [2].

1.1.2.2. Theo độ sâu của tổn thương bỏng: Có nhiều cách phân loại mức độ tổn thương bỏng căn cứ vào triệu chứng lâm sàng, tổn thương giải phẫu, quá trình tái tạo phục hồi. Về cơ bản, tổn thương bỏng có thể chia làm 2 nhóm chính: bỏng nông và bỏng sâu [1],[2].



Hình 1.1. Phân loại mức độ bỏng

- Bỏng nông (Bỏng một phần da: Partial thickness burn), bao gồm viêm da cấp sau bỏng, bỏng biểu bì, bỏng trung bì. Biểu hiện trên da là các nốt phỏng. Vết bỏng có thể tự liền bằng quá trình biểu mô hoá từ các tế bào biểu mô lớp mầm, tế bào biểu mô của tuyến bã, nang lông, tuyến mồ hôi.

+ Bỏng độ I (viêm da cấp sau bỏng): Tổn thương ở lớp nông của thượng bì (lớp sừng). Lâm sàng biểu hiện ban đỏ, nề, đau rát. Khởi sau 2 - 3 ngày, tổn thương làm bong lớp nông của thượng bì, không để lại rối loạn sắc tố da.

+ Bỏng độ II (Bỏng biểu bì): Tổn thương các lớp thượng bì, nhưng lớp tế bào mầm và màng đáy hầu như còn nguyên vẹn. Lâm sàng là các nốt phỏng vòm mỏng, chứa dịch trong hoặc vàng nhạt. Sau 3 - 4 ngày, dịch nốt phỏng một phần hấp thu, phần bay hơi tạo albumin đông đặc trong nốt phỏng. Khởi sau 1 - 2 tuần, không để lại sẹo.

+ Bỏng độ III (trung bì): Tổn thương toàn bộ lớp biểu bì tới một phần trung bì, các phần phụ của da nằm sâu ở trung bì phần lớn còn nguyên vẹn.

Bỏng trung bì chia làm hai nhóm: bỏng trung bì nông và bỏng trung bì sâu [2], [7].

- Bỏng sâu: Độ IV (bỏng toàn bộ lớp da: Full thickness burns) và độ V (bỏng sâu tới các tổ chức dưới da) [2], [7].

1.1.2.3. Theo diện tích tổn thương

Bằng các công cụ lâm sàng có thể ước tính % diện tích bỏng da. Với những tổn thương bỏng nhỏ, rải rác công cụ đánh giá bỏng hiệu quả là diện tích lòng bàn tay, ngón tay của bệnh nhân, nó sấp xỉ bằng 1 % diện tích da toàn bộ cơ thể. Với các tổn thương bỏng lớn hơn thì quy tắc số 9 được sử dụng, ước tính như sau:

- 18 % cho phía trước ngực, bụng; 18 % cho phía sau lưng và 2 mông,
- 18 % cho mỗi chi dưới,
- 9 % cho đầu và cho mỗi chi trên,

- 1 % cho vùng tầng sinh môn [2], [7].

1.2. Quá trình liền vết thương bỏng

Tùy thuộc vào diện tích, độ sâu của vết bỏng, sức đề kháng của cơ thể, vết bỏng cơ bản tiến triển theo 4 giai đoạn: giai đoạn cầm máu, cấp tính, tái tạo và hình thành sẹo. Bốn giai đoạn này đan xen, ảnh hưởng lẫn nhau [7], [8].

1.2.1. Giai đoạn cầm máu

Giai đoạn cầm máu xảy ra ngay sau bỏng, liên quan đến sự co mạch, kích hoạt và kết tập tiểu cầu, đồng thời giải phóng các yếu tố đông máu và tăng trưởng (như yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc từ tiểu cầu (Platelet derived growth factor: PDGF), yếu tố tăng trưởng biểu bì (Epidermal growth factor: EGF) và yếu tố tăng trưởng chuyển đổi họ β (Transforming growth factor- β : TGF β) bởi tiểu cầu, tế bào sừng, đại thực bào và nguyên bào sợi, dẫn đến lắng đọng cục máu đông fibrin tại vị trí tổn thương, đóng vai trò như một chất nền tạm thời cho các giai đoạn tiếp theo của quá trình liền vết thương [7].

1.2.2. Giai đoạn cấp tính

Giai đoạn cấp tính với biểu hiện viêm cấp (inflammation), xuất tiết, viêm nhiễm khuẩn mủ, rụng hoại tử và làm sạch vết bỏng. Giai đoạn này bắt đầu bằng đáp ứng tuần hoàn, thể hiện ở phản ứng vi mạch: sung huyết, giãn mạch, tăng tính thấm dẫn tới thoát dịch rỉ viêm và tạo phù nề. Tại vùng bỏng có sự đáp ứng của tế bào viêm: bạch cầu đa nhân trung tính, tiếp theo là đại thực bào, muộn hơn là lympho bào. Tế bào viêm có nhiệm vụ loại bỏ hoại tử, diệt vi khuẩn, khởi động và điều hòa sự liền vết thương. Giai đoạn này, tùy theo diện tích và độ sâu của tổn thương bỏng mà có thể kéo dài 3 - 7 ngày hoặc chồng lấn giai đoạn 3. Phản ứng viêm xảy ra trong vòng 72 giờ đầu sau khi bị tổn thương, trong đó đáp ứng của mạch máu diễn ra ngay vào những phút đầu tiên của giai đoạn viêm. Tiếp theo là hiện tượng di chuyển những tế bào viêm (sau 2-4 giờ) và nguyên bào sợi (sau 2 giờ) [7], [8].

Phản ứng viêm là sự kích hoạt phối hợp các con đường truyền tín hiệu điều chỉnh mức độ chất trung gian gây viêm trong các tế bào mô tại chỗ và các tế bào viêm được huy động từ máu. Quá trình phản ứng viêm có thể tóm tắt như sau:

- Các thụ thể mô hình bề mặt tế bào nhận ra các kích thích có hại;
- Con đường viêm được kích hoạt;
- Các marker viêm được giải phóng;
- Các tế bào viêm được huy động [7], [8].

1.2.3. Giai đoạn tăng sinh

Giai đoạn tăng sinh (proliferative phase) gồm tăng sinh các tế bào, bao gồm cả biểu mô hoá, tạo mô liên kết, co kéo vết thương.

- Bông biểu bì tự liền bằng quá trình tái sinh biểu bì, bắt nguồn từ tế bào mầm. Sự tái tạo của bông trung bì bắt nguồn từ các tế bào biểu mô còn sót lại ở các phần phụ của da, kết hợp biểu mô hóa từ bờ mép để phủ kín vết bông.

- Với bông sâu toàn bộ da, sự tái tạo sau khi hoại tử rụng, các quá trình cơ bản là hình thành mô hạt và theo sau là biểu mô hóa từ bờ mép vết thương hoặc phủ kín mô hạt bằng các mảnh da ghép. Tạo mô hạt thường bắt đầu từ ngày thứ 3 - 4, hoàn thành vào ngày 21 sau bông. Mô hạt gồm có các tân mạch, các tế bào mới và chất nền. Trong quá trình liền vết thương, nguyên bào sợi (fibroblaste) được hoạt hóa, tăng sinh và tái tổng hợp đầu tiên là các fibronectin, tiếp đó là các protein ngoại bào gồm có collagen, elastin và các glycosaminoglycan. Mô hạt là tổ chức liên kết tân tạo, là cơ sở cho quá trình biểu mô hoá. Biểu mô hoá phủ kín lớp mô hạt sẽ kết thúc quá trình tái tạo.

Giai đoạn tăng sinh là giai đoạn hình thành nên các mô mới. Bên cạnh việc bắt đầu phản ứng viêm thông qua tương tác với bạch cầu, các tế bào nội mô vi mạch đóng vai trò chính trong giai đoạn sửa chữa tăng sinh. Sự hình thành các mao mạch mới từ những mạch đã có từ trước (sự tạo mạch) là cần thiết để khôi phục oxy và cung cấp chất dinh dưỡng cần thiết cho mô hạt mới

hình thành trong vết thương. Các chất gây kích thích mạch máu, bao gồm các yếu tố tăng trưởng, đáng chú ý nhất là yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (Vascular endothelial growth factor: VEGF), yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (Fibroblast growth factor: FGF) - 2, yếu tố PDGF và các thành phần của yếu tố TGF β , chemokine và enzyme tạo mạch (đáng chú ý là serine protease thrombin), các thụ thể đặc hiệu của nội mô và các phân tử bám dính, như integrins, nhiều loại trong số đó được giải phóng trong giai đoạn viêm sửa chữa [9], [10].

Việc xây dựng một mạng lưới mạch máu đòi hỏi các bước tuần tự bao gồm tăng tính thấm của vi mạch, giải phóng proteinase từ các tế bào nội mô hoạt hóa với sự thoái hóa cục bộ của màng đáy xung quanh mạch máu hiện tại, sự di chuyển và nảy chồi của các tế bào nội mô vào khoảng kẽ, sự tăng sinh tế bào nội mô và biệt hóa thành các mạch máu trưởng thành, sau đó là sự thoái hóa và co nhỏ mạch máu mới khi tái tạo mô [9], [10], [11].

Sự hình thành của một lòng mạch có thể bao gồm sự kết hợp của màng plasma của các tế bào riêng lẻ và/hoặc các tế bào lân cận, cũng như sự hình thành không bào nội bào lớn sau đó là sự hợp nhất của không bào để hình thành các tế bào vòng, mà cuối cùng hợp nhất để tạo thành mao mạch liên mạch. Các mao mạch sau đó trở nên ổn định khi các tế bào nội mô tương tác với màng đáy mới trong vòng 24 giờ sau khi hình thành mạch mới và thông qua việc huy động các tế bào ngoại mạch và tế bào cơ trơn. Trong quá trình liền vết thương, phản ứng tạo mạch này dẫn đến mật độ mạch vượt xa các mao mạch trong mô bình thường, không bị tổn thương và cung cấp cho mô hạt có hình dạng hạt màu đỏ. Các kích thích sinh mạch được điều hòa giảm xuống và/hoặc nồng độ các yếu tố chống tạo mạch tại chỗ (thrombospondin, INF- α , protein 10/CXC motif chemokine 10, và Sprouty 2) tăng và hầu hết các mạng lưới mạch hình thành gần đây nhanh chóng thu nhỏ thông qua hoạt động của metalloproteinase chất nền (Matrix degrading metalloproteinase:

MMP), đặc biệt là MMP - 1 và MMP và chết tế bào chọn lọc của các tế bào nội mô. Màu của vết thương nhạt đi khi lớp mao mạch phong phú biến mất khỏi mô hạt [11], [12], [13].

Một thời gian ngắn sau khi xâm nhập vào vết thương, nguyên bào sợi tổng hợp và bài tiết collagen cùng với mucopolysaccharide (MPS) vào chất nền, giữ vai trò quan trọng trong quá trình liền vết thương. Để đóng khiếm khuyết trong lớp biểu bì, các tế bào sừng ở rìa vết thương trước tiên phải nối lỏng sự kết dính của chúng với nhau và với màng nền, cũng như phát triển tính linh hoạt cần thiết để di chuyển qua chất nền. Nhiều cơ quan điều hòa đóng vai trò quan trọng trong việc điều chỉnh sự tăng sinh và di chuyển của các tế bào sừng trong quá trình biểu mô hóa; chúng bao gồm chemokine, cytokin, integrins, keratin, phân tử ECM (Extracellular Matrix) và MMP [14], [15], [16], [17].

1.2.4. Giai đoạn trưởng thành, tạo sẹo

Giai đoạn trưởng thành (maturation phase), tạo sẹo là thời kỳ dài nhất của quá trình liền vết thương bỏng, kéo dài 12 - 24 tháng hoặc hơn nữa. Trong giai đoạn tái lập sẹo có sự giảm bớt collagen, chuyển dần mô xơ thành lớp đệm mỡ, các mô xơ được sắp xếp lại thứ tự và định hướng. Việc tái lập collagen gồm sự tích tụ collagen do các nguyên bào sợi thực hiện và sự phân huỷ collagen bởi các enzyme collagen. Collagenase giữ vai trò quyết định trong việc duy trì tỷ lệ sinh lí bình thường giữa các typ collagen trong mô sẹo [16], [17], [18].

Trong giai đoạn tái lập sẹo, thời gian đầu thể tích sẹo lớn, hơi chắc, dày, bề mặt sẹo cao hơn mặt da và dính với mô lân cận, ít di động. Vào tháng thứ 2, bề mặt sẹo dần trở lại gần bề mặt da xung quanh, sang tháng thứ 3-4, sẹo di động được trên nền các lớp dưới da, nếu diễn biến tốt màu sắc sẹo gần với màu da bình thường, bề mặt sẹo mịn mềm mại. Tại mô sẹo, dịch gian bào

và MPS giảm, các sợi collagen tái lập và tái kiến trúc được sắp xếp ổn định [7], [15], [16], [17].

Diễn biến vết thương bỏng liên quan đến một chuỗi các quá trình sinh lí, hoá sinh xảy ra trong cơ thể nhằm mục đích sửa chữa và tái tạo mô mới làm liền vết thương. Đối với bỏng nông, bỏng độ II tự liền bằng quá trình tái sinh lại biểu bì, bắt nguồn từ việc phân bào của các tế bào sừng ở lớp tế bào đáy và sự biệt hoá thành các lớp gai, lớp hạt, lớp trong suốt, lớp sừng. Bỏng độ III với tổn thương hoàn toàn lớp biểu bì và một phần lớp trung bì, sự tái tạo vết bỏng phụ thuộc vào quá trình biểu mô hoá từ các đảo biểu mô của các phần phụ của da (ống lông, tuyến bã, tuyến mồ hôi) và từ phần biểu bì của mép da lành bao quanh vết bỏng. Đối với bỏng sâu (độ IV, độ V), quá trình liền vết thương bỏng diễn ra phức tạp hơn nhiều. Sau khi hoại tử bỏng đã rụng hoặc đã được cắt bỏ, mô hạt được hình thành và quá trình biểu mô hoá từ biểu bì của các mép da lành lan phủ kín mô hạt (nếu đường kính vết bỏng dưới 5 cm) hoặc là phủ kín mô hạt bằng các mảnh da ghép. Sinh học quá trình liền vết thương bỏng sâu bao gồm nhiều hiện tượng gối lên nhau, hiện tượng sau nối tiếp hiện tượng trước, nổi bật nhất là hiện tượng viêm, hiện tượng tăng sinh và hiện tượng tái lập sẹo.

Như vậy, quá trình sinh học liền vết thương bỏng có sự điều hoà phối hợp giữa các yếu tố, chỉ một khâu trong quá trình này trục trặc hoặc hoạt động kém sẽ làm chậm quá trình liền vết thương bỏng hoặc hình thành sẹo quá phát. Nhiều tác giả đã lưu ý rằng do tổn thương bỏng gây phá huỷ chất nền của da rất mạnh, nên sự sắp xếp của các sợi collagen không theo trật tự, các protease rất ít phát huy tác dụng ở vùng hoại tử đông do bỏng, do đó sẹo bỏng thường là sẹo phì đại hoặc là sẹo lồi [16], [17], [18].

1.3. Nhiễm khuẩn tại chỗ vết thương bỏng

1.3.1. Sinh bệnh học nhiễm khuẩn vết thương bỏng

Da là một màng mô dai, mềm dẻo che phủ toàn cơ thể người. Da có chức năng bảo vệ cơ thể chống lại ảnh hưởng có hại của môi trường bên ngoài và chống sự xâm nhập của vi khuẩn nhờ lớp tế bào sừng tạo thành một hàng rào sinh học, cách nhiệt, giữ nước cho cơ thể. Khi chấn thương bỏng xảy ra, lớp da bị tổn thương, hàng rào bảo vệ cơ thể không còn nguyên vẹn làm cho vi khuẩn thường trú trên da bệnh nhân và trong môi trường nhất là môi trường bệnh viện dễ dàng thâm nhập vào người bệnh qua vết bỏng [2], [19], [20], [21].

- Hoại tử bỏng là môi trường thuận lợi cho sự sinh trưởng của vi khuẩn.

- Vùng tổn thương bỏng được nuôi dưỡng kém do các vi mạch bị huyết khối bít tắc, dịch phù bỏng ứ đọng cản trở tuần hoàn. Các chất trung gian viêm có ảnh hưởng bất lợi đến vùng mô lành lân cận, tạo điều kiện cho vi khuẩn xâm nhập từ bề mặt vết bỏng theo ống lông, tuyến mồ hôi xâm nhập vào sâu tới cả mô lành xung quanh vết bỏng [2], [19].

- Tại vùng bị bỏng, quá trình diệt khuẩn của bạch cầu bị ảnh hưởng do nồng độ bão hòa oxy giảm thấp, do tuần hoàn tại chỗ giảm, chức năng miễn dịch tế bào (đại thực bào, IL-1, IL-6...) cũng bị cản trở hoạt động [20], [21].

- Các rối loạn toàn thân (nhất là bỏng sâu diện rộng) gây mất huyết tương dẫn đến giảm sức đề kháng của cơ thể.

Nhiễm khuẩn là biến chứng chủ yếu tại vết bỏng và là nguyên nhân gây ra 50 % - 60 % trường hợp tử vong ở bệnh nhân bỏng [2]. Do vậy, diễn biến tại chỗ vết thương bỏng, trạng thái toàn thân có liên quan chặt chẽ tình trạng nhiễm khuẩn tại chỗ tổn thương bỏng.

vi khuẩn gram dương sống sót sau tổn thương nhiệt, nằm sâu trong tuyến mồ hôi và nang lông, xâm chiếm mạnh vào bề mặt vết thương trong 48 giờ đầu trừ khi sử dụng các chất kháng khuẩn tại chỗ. Sau 5- 7 ngày, những

vết thương này sau đó bị nhiễm khuẩn với các vi khuẩn khác, bao gồm vi khuẩn gram dương, vi khuẩn gram âm và nấm men có nguồn gốc từ hệ vi sinh vật đường tiêu hóa và đường hô hấp trên của vật chủ và/hoặc từ môi trường bệnh viện hoặc lây nhiễm từ bàn tay của nhân viên y tế. Trong nhiều thập kỷ qua, các vi khuẩn gram âm đã nổi lên như là căn nguyên phổ biến nhất của nhiễm khuẩn xâm lấn nhờ vào các đặc tính của chúng tiết ra các yếu tố độc hại và đặc điểm kháng kháng sinh. Nếu hàng rào bảo vệ của cơ thể chủ và các biện pháp điều trị (cắt bỏ mô hoại tử và đóng vết thương) là không đủ hoặc chậm trễ thì vi khuẩn sẽ xâm nhập vào mô [22], [23], [24], [25], [26], [27].

Sự hình thành màng sinh học (biofilm) từ vi khuẩn trong môi trường vết thương làm giảm hiệu quả của kháng sinh toàn thân hoặc tại chỗ đối với vi khuẩn [28], [29], [30], [31].

Ở vết thương bỏng, biofilm có thể phát triển trong 48 - 72 giờ. Các yếu tố trì hoãn sự hình thành biofilm có thể liên quan đến nhu cầu bổ sung chất dinh dưỡng của vi sinh vật, tình trạng của hệ thống miễn dịch và sự làm sạch vết thương. Vi khuẩn trong biofilm thường trải qua một sự thay đổi kiểu hình, theo đó sự sản sinh yếu tố độc lực của vi sinh vật bị thay đổi và tốc độ trao đổi chất và vận động bị giảm [32], [33], [34], [35].

Khi biofilm được hình thành sẽ ngăn chặn kháng sinh tiếp xúc với vi khuẩn, đặc biệt là ở trung tâm chất nền của vết thương. Biofilm có khả năng bảo vệ vi khuẩn đề kháng với kháng thể, kháng sinh, các chất khử trùng và đại thực bào viêm. Những vết thương có biofilm có thể điều trị một cách có hiệu quả bằng sự kết hợp của cắt lọc, rửa vết thương và thay băng để loại biofilm ra khỏi vết thương, ngăn chặn vi khuẩn mới xâm nhập, đồng thời tiêu diệt những vi khuẩn còn sót lại tại nền của vết thương [26].

1.3.2. Căn nguyên

Căn nguyên gây nhiễm khuẩn hàng đầu ở các vết thương bỏng là tụ cầu vàng (*Staphylococcus aureus* - *S. aureus*), một số nghiên cứu gần đây cho

thấy các nguyên nhân hàng đầu gây tử vong do nhiễm khuẩn hiện nay là các vi khuẩn kháng thuốc, bao gồm *Pseudomonas* và *Acinetobacter* [36], [37], [38], [39], [40], [41].

- Các vi khuẩn: *S. aureus*, *Enterococcus*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus*), *Anaerobes*

- Nấm/ nấm men: Sự xâm nhập của nấm đã trở thành một vấn đề gia tăng bởi vì sự ra đời của thuốc kháng khuẩn tại chỗ và sử dụng kháng sinh phổ rộng không kiểm soát. Điều này đã dẫn đến sự gia tăng tình trạng nhiễm nấm, có liên quan đến tỷ lệ tử vong cao hơn bất kể mức độ bỏng, bỏng đường hô hấp phối hợp hoặc tuổi bệnh nhân [42], [43].

1.4. Các thuốc điều trị vết thương bỏng

1.4.1. Thuốc làm rụng hoại tử

Giúp loại trừ nhanh mô hoại tử, hạn chế nhiễm khuẩn. Nhóm này gồm các enzym tiêu hủy protein. Các enzym có nguồn gốc từ động vật (như pepsin, chymotrypsin), từ thực vật (như men paparin từ mủ quả đu đủ), từ vi sinh vật (như streptokinase) [1].

1.4.2. Thuốc kháng khuẩn, sát khuẩn

Yêu cầu của một thuốc kháng khuẩn sử dụng trong điều trị bỏng là phải có tác dụng với các vi khuẩn gây nhiễm khuẩn vết bỏng với tỷ lệ kháng thuốc thấp, không hoặc ít gây hoại tử mô lành và tế bào lành, không hoặc ít tác dụng không mong muốn, có khả năng thẩm thấu vào các mô. Nhóm này gồm các thuốc điển hình như: mỡ Maduxin, acid boric,...[1].

1.4.3. Thuốc kích thích tái tạo vết bỏng

Kích thích biểu mô, tái tạo mô hạt. Trong nhóm thuốc này có nhiều loại thuốc như: các thuốc mỡ (dầu gan cá thu, dầu gấc có chứa các vitamin A, D), thuốc mỡ chế từ rau má, thuốc kem nghệ [1], [44].

1.4.4. Thuốc làm se khô, tạo màng che phủ

Thành phần của thuốc có tannin tác dụng làm đông dịch vết thương. Kết tủa protein, liên kết các tơ collagen tạo thành màng. Một số thuốc nam có tác dụng làm se khô và tạo màng thuốc như: cao đặc lá sim, cao lá trà, chè dây. Đặc biệt thuốc bông được chế từ vỏ cây xoan trà (B76) là thuốc được nghiên cứu và sử dụng nhiều ở nước ta [1].

1.5. Một số mô hình gây bỏng thực nghiệm

Bảng 1.1. Một số mô hình gây bỏng thực nghiệm trên động vật

| Mô hình | Ưu điểm | Nhược điểm | Tên một số mô hình |
|---------|---|---|---|
| Chuột | Kích cỡ nhỏ, chi phí thấp, dễ tiến hành, thời gian đánh giá kết quả điều trị ngắn, hệ thống miễn dịch phát triển | Cấu trúc da lỏng lẻo, lớp biểu bì mỏng hơn, nhưng tổ chức nang lông dày hơn, giàu các tế bào tiền thân do đó quá trình keratine hóa nhanh hơn, khả năng làm lành tổn thương nhanh hơn so với tổn thương trên người. Đáp ứng miễn dịch thông qua các hóa chất trung gian thấp hơn so với những phản ứng trên người | 1. Nghiên cứu tác dụng diệt khuẩn của oxy cao áp lên tổn thương bỏng trên mô hình chuột nhất của Dundar và cộng sự 2002 [45]. 2. Vai trò của IL 6 và Simvastatin trong điều trị nhiễm khuẩn huyết sau bỏng trên mô hình chuột nhất của Fischman và cộng sự [46]. |
| Thỏ | Chi phí thấp, dễ tiến hành, có nhiều điểm tương đồng về chuyên hóa và thay đổi giải phẫu bệnh với tổn thương bỏng trên người, đặc biệt là trong các thương tích bỏng nghiêm trọng. Mô hình thỏ được công nhận là mô hình thí nghiệm | Nguy cơ nhiễm khuẩn cao, yêu cầu chăm sóc và vô trùng cao hơn so với chuột, giá thành cao gấp khoảng 10 lần chuột | 1. Nghiên cứu sự cải tạo mạch máu giác mạc sau bỏng gây ra bởi VEGF trên mô hình thí nghiệm thỏ của Coman và cộng sự 2010 [47]. |

| | | | |
|-----|--|--|--|
| | phù hợp để nghiên cứu chuyển hóa cấp cao và những thay đổi bệnh lý trong cân bằng điện năng. | | |
| Lợn | Cấu trúc giải phẫu và sinh lý tương đồng với người nhất, bao gồm cả những biến đổi của các cytokine đáp ứng viêm hệ thống và những thay đổi theo tuổi trong quá trình làm lành tổn thương. | Nguy cơ nhiễm khuẩn cao, yêu cầu chăm sóc và vô trùng cao trong quá trình tiến hành thí nghiệm, chi phí cao hơn rất nhiều so với mô hình chuột và thỏ. | 1. Nghiên cứu hiệu quả tái tạo mô bằng vật liệu sinh học keratine trên mô hình thỏ của Poranki và cộng sự 2013 [48]. |

1.6. Y học cổ truyền với bệnh lý bỏng

Y học cổ truyền đưa những bệnh danh chỉ bệnh lý bỏng như Thang hỏa thương, Hỏa sang, Thang bạt hỏa thương,... gọi chung là “Thủy hỏa thang thương” (bỏng do sức nhiệt cổ xưa chưa phát hiện ra các tác nhân khác gây bỏng). Việc điều trị từ rất sớm đời nhà Tấn - Cát Hồng trong “Trừ lậu bị cấp phương” đã viết: phàm đã là bỏng thì dùng các loại bột đá rắc lên vết thương hoặc chung với mỡ lợn thành dạng cao bôi lên vết thương; Đời nhà Đường – Tôn Tư Mạo đã chỉ rõ bỏng đa phần do ngoại thương hỏa nhiệt tà độc dẫn tới, điều trị nên chú ý dùng các thuốc khô (đắng), hàn (mát), thu liễm làm chủ. Trong thiên kim phương đã viết: bị bỏng thì dùng Chi tử, Hoàng cầm, Bạch liễm sắc uống để trục hỏa nhiệt độc; Đời nhà Thanh – Tân Sĩ Phong cho rằng: Bỏng đa phần do hỏa độc dẫn tới, gây ảnh hưởng cả bên trong và bên ngoài cơ thể, việc điều trị cần kết hợp cả trong và ngoài. Tác giả viết: “Chúng hỏa thương, nhẹ thì tổn thương ngoài da, nặng thì tổn thương gân cơ, thậm chí tổn thương tới cả tạng phủ, cần điều trị cả nội khoa và ngoại khoa, có như vậy hỏa độc mới được giải trừ”...[49]. Đã có rất nhiều những tìm hiểu, bàn luận về

nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh, điều trị bệnh lý bỏng, tuy nhiên đại bộ phận mới đều chỉ dừng lại ở kinh nghiệm mà chưa hình thành nên một hệ thống hoàn chỉnh.

Các nghiên cứu Y học cổ truyền về bỏng đều thống nhất, nguyên nhân gây bệnh là do tổn thương nhiệt, sau khi da cơ bị tổn thương gây ra tình trạng kinh lạc bị bế tắc, khí huyết ứ trệ dẫn tới cảm giác đau rát tại chỗ bỏng, khí huyết tân dịch bị thất điều dẫn đến tràn ra ngoài mạch lạc nên tại vị trí bỏng thấy sưng nề, tiết dịch nhiều, hình thành nốt phỏng...; Khí huyết ứ trệ, thủy thấp ứ tích kéo dài hóa nhiệt nên làm cho tổ chức cơ nhục bị thối rữa hình thành các ổ mủ... Việc điều trị bỏng nên kết hợp cả điều trị bên trong và điều trị bên ngoài, có thể khái quát thành một số nguyên tắc lớn sau: Thanh nhiệt giải độc, Dưỡng âm sinh tân, Lý khí kiện tỳ, Hoạt huyết khứ ứ, Thác độc bài nùng,...

1.7. Tổng quan về dầu dừa và một số nghiên cứu trên thế giới và trong nước về dầu dừa điều trị bỏng

Dầu dừa (beurre de coco) lỏng ở nhiệt độ 25-27°C, nhưng ở nhiệt độ thấp là một chất đặc trắng, gần như không mùi, vị nhạt. So sánh người ta thấy thành phần gần giống thành phần của bơ sữa bò do tỷ lệ axit béo tan trong nước và axit béo bốc hơi được và không tan trong nước. Ngoài ra còn có axit cocxinic có thể xác định dưới dạng cocxinic etyl có mùi đặc biệt. Dầu dừa chảy 22°C, tỷ trọng ở 15°C là 0,9210, chỉ số iốt 8,9, chỉ số xà phòng hóa 257-268 [50].

Một nghiên cứu về dầu dừa nguyên chất thương mại có sẵn ở thị trường Malaysia và Indonesia đã được tiến hành. Bài báo đã trình bày đặc tính hóa học và thành phần axit béo của dầu dừa. Không có sự khác biệt đáng kể về hàm lượng axit lauric (46,64 – 48,03 %) giữa các mẫu dầu dừa nguyên chất. Triacylglycerol chính thu được từ dầu là LaLaLa, LaLaM, CLaLa, LaMM và CCLa (La, lauric; C, capric; M, myristic). Giá trị iốt dao động từ 4,47 đến

8,55, cho thấy chỉ có một số ít liên kết không bão hòa hiện diện. Giá trị xà phòng hóa dao động từ 250,07 đến 260,67 mg KOH/g dầu. Giá trị peroxide thấp (0,21–0,57 mequiv oxy/kg) biểu thị độ ổn định oxy hóa cao của nó, trong khi giá trị anisidine dao động từ 0,16 đến 0,19. Hàm lượng axit béo tự do 0,15–0,25 là khá thấp cho thấy các mẫu dầu dừa nguyên chất có chất lượng tốt. Tất cả các thành phần hóa học đều nằm trong giới hạn tiêu chuẩn Codex dành cho dầu dừa ăn được. Tổng hàm lượng phenolic của mẫu dầu dừa nguyên chất (7,78–29,18 mg GAE/100 g dầu) cao hơn đáng kể so với dầu dừa tinh luyện, tẩy trắng và khử mùi (RBD) (6,14 mg GAE/100 g dầu). Những kết quả này cho thấy rằng dầu dừa nguyên chất tốt như dầu dừa RBD về tính chất hóa học với lợi ích bổ sung là hàm lượng phenolic cao hơn [51].

Dầu nguyên chất có lợi cho các chứng rối loạn da liễu khác nhau. Nó có tác dụng kháng nấm, kháng khuẩn và cũng hoạt động như một chất điều hòa miễn dịch. Nó cũng có đặc tính chống viêm, tạo mạch, chữa lành vết thương và bảo vệ da [52].

Năm 2015, Jansen Silalahi và Surbakti nghiên cứu hoạt tính dầu dừa nguyên chất thủy phân chữa lành vết bỏng. Kết quả nghiên cứu cho thấy mức độ thủy phân của dầu dừa nguyên chất ở các nồng độ 0%, 35% và 70% đều chữa lành vết bỏng. Mức độ thủy phân dầu dừa nguyên chất càng cao thì hiệu quả chữa lành vết bỏng càng cao. Hiệu quả chữa bệnh của dầu dừa nguyên chất thủy phân được cho là nhanh hơn nhiều so với Bioplacenton [53].

Năm 2020, Lister cùng cộng sự đã nghiên cứu phương pháp điều trị bỏng ở thỏ bằng dầu dừa nguyên chất. Kết quả cho thấy dầu dừa nguyên chất có chứa phytosterol, có thể hữu ích như một chất chống viêm. Từ kết quả của thí nghiệm và quan sát cho thấy việc điều trị bỏng với phương pháp điều trị dầu dừa nguyên chất hiệu quả chữa bệnh nhanh hơn nhiều so với điều trị bằng bioplacetone. Quan sát khác, cũng cho thấy rằng điều trị bằng dầu dừa nguyên chất ảnh hưởng đến độ dày tế bào biểu mô thấp hơn các nhóm khác một

khoảng trung bình khoảng 52,6% và cũng có số lượng trung bình tế bào biểu mô nhiều hơn các nhóm khác tính trung bình khoảng 37,1% [54].

Năm 2022, Putri nghiên cứu dầu dừa nguyên chất chống nhiễm khuẩn *Staphylococcus Aureus*. Tỷ lệ nhiễm *Staphylococcus Aureus* (MRSA) kháng Methicillin ở bác sĩ Saiful Anwar lên tới 45,3%. *Staphylococcus Aureus* gây nhiễm trùng ở bệnh nhân bỏng với tỷ lệ nhiễm trùng trên 50%. Dừa được chế biến thành dầu dừa nguyên chất có chứa axit lauric, có thể ảnh hưởng đến *Staphylococcus Aureus* thông qua thành và màng tế bào vi khuẩn, dầu dừa nguyên chất ảnh hưởng đến *Staphylococcus Aureus* trong bỏng cấp độ hai ở chuột cống trắng [55].

Năm 2023, Armadany cùng cộng sự đã nghiên cứu chiết xuất Ethyl Acetate và Dầu dừa nguyên chất để chữa lành vết bỏng [56].

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG, CHẤT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng và phương tiện nghiên cứu

2.1.1. Chế phẩm nghiên cứu



Hình 2.1. Dầu dừa Lão nhà quê

- Dầu dừa Lão nhà quê do Công ty TNHH Y Dược Vi diệu nam sản xuất. Lọ 120 ml. Số lô sản xuất: 02/01/24. Ngày sản xuất: 02/01/24. Hạn sử dụng: 02/01/25.

- Thành phần: Dầu dừa nguyên chất. Bảo quản thuốc nơi khô ráo, tránh ánh sáng mặt trời trực tiếp, nhiệt độ $\leq 30^{\circ}\text{C}$.

2.1.2. Hóa chất và thiết bị nghiên cứu

- Kem bôi sulfadiazin-bạc 1% dạng typ 20g sản xuất bởi Satyam Pharm & Chemicals Pvt.,Ltd - Ấn Độ.

- Dung dịch truyền tĩnh mạch Ringer lactat sản xuất tại công ty TNHH B. Braun Việt Nam.

- Dụng cụ gây bỏng nhiệt bằng kim loại nặng 200g, đường kính 2,5cm.

- Kit định lượng các enzym và chất chuyển hoá trong máu: ALT (alanin aminotransferase); AST (aspartat aminotransferase); bilirubin toàn phần; albumin; cholesterol toàn phần; và creatinin của hãng Erba, định lượng trên máy sinh hóa bán tự động Erba của Ấn Độ.

- Các dung dịch xét nghiệm máu của hãng Horiba Medical, định lượng trên máy phân tích huyết học ABX Micros 60 ES của hãng Horiba Medical (Pháp).

- Máy scan HP G2410 do công ty Hewlett-Packard sản xuất.

- Kim đầu tù cho chuột uống;

- Cân điện tử nhãn hiệu của hãng YMC.Co.Ltd, Nhật Bản;

- Cốc chia vạch, bơm kim tiêm 1ml.

- Băng và gạc sạch cắt miếng hình vuông diện tích 2,5 cm x 2,5 cm.

- Bơm tiêm 1 ml

- Băng dính y tế

- Bàn buộc thỏ và dây cố định.

- Kính lúp.

2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

2.2.1. Địa điểm nghiên cứu

Bộ môn Dược lý – Trường Đại học Y Hà Nội.

2.2.2. Thời gian nghiên cứu

Từ tháng 01/2024 đến tháng 6/2024.

2.3. Động vật nghiên cứu

2.3.1. Dùg trong nghiên cứu khả năng gây kích ứng da

Thỏ chủng *New Zealand White*, cả hai giới, lông trắng, trưởng thành, khỏe mạnh, cân nặng 2,0 – 2,2 kg. Thỏ được nuôi từ 1 tuần trước khi tiến hành nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu tại Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội.

2.3.2. Dùng trong nghiên cứu tác dụng điều trị bỏng

Chuột cống chủng *Wistar*, cả hai giống, khoẻ mạnh, cân nặng 200 ± 20 g. Động vật thí nghiệm được nuôi trong điều kiện nhiệt độ duy trì $25 \pm 1^\circ\text{C}$, độ ẩm không khí và ánh sáng thích hợp. Động vật thí nghiệm được nuôi bằng thức ăn tiêu chuẩn dành riêng cho chuột cống và được uống nước tự do theo nhu cầu.

2.4. Phương pháp nghiên cứu

2.4.1. Đánh giá khả năng gây kích ứng da của Dầu dừa Lão nhà quê trên thực nghiệm

Nghiên cứu khả năng gây kích ứng da của mẫu thử được tiến hành theo hướng dẫn của OECD và ISO 10993-10 về việc đánh giá kích ứng da dành cho các sản phẩm dùng ngoài da [57], [58]. Số lượng thử nghiệm cứu: 03

2.4.1.1. Thiết kế nghiên cứu

Quy trình nghiên cứu được tiến hành trên 3 thỏ như sau:

- Mỗi thỏ được nuôi trong chuồng riêng, cho ăn bằng thức ăn riêng, giữ ở nhiệt độ phòng trong vòng 1 tuần trước khi tiến hành nghiên cứu.

- Trước ngày nghiên cứu, thỏ được cạo lông ở phần hông và lưng với diện tích $10\text{ cm} \times 15\text{ cm}$ ở cả 2 bên cột sống để bôi thuốc thử và quan sát các vị trí thử nghiệm.

- Trước khi tiến hành nghiên cứu, kiểm tra tình trạng da thỏ. Chỉ đưa vào nghiên cứu những thỏ có tình trạng da bình thường, còn nguyên vẹn, không có bất kỳ tổn thương nào.

- Chia phần da đã cạo lông thành 2 phần tương ứng với 2 bên cột sống, chọn mỗi bên một diện tích $2,5\text{ cm} \times 2,5\text{ cm}$ trên mỗi thỏ. Các thỏ được bôi thuốc thử như sau:

+ Một bên bôi mẫu nghiên cứu: bôi 0,5 ml mẫu thử.

+ Một bên để làm chứng: bôi 0,5 ml nước.

- Đắp gạc sạch (kích thước 2,5 cm x 2,5 cm) lên cả 2 vùng bôi thuốc thử và phần dùng làm chứng.

- Lưng thử được băng (không băng quá chặt) bằng băng gạc và băng dính, để trong 4 giờ.

- Sau 4 giờ, tháo bỏ toàn bộ băng gạc ra khỏi lưng thử, rửa sạch mẫu thử đã bôi trên da thử bằng nước sạch.

Đánh giá và tính điểm các chỉ số về ban đỏ (erythema), phù nề (edema) tại thời điểm 1 giờ, 24, 48, 72 giờ sau khi loại bỏ mẫu thử. Nếu có tổn thương, theo dõi thử 14 ngày để đánh giá khả năng phục hồi. Khi tổn thương đã hồi phục thì ngừng theo dõi.

2.4.1.2. Các chỉ tiêu nghiên cứu

Bảng 2.1. Bảng đánh giá tính điểm kích ứng da cho hai triệu chứng ban đỏ và phù nề

| Ban đỏ | Điểm |
|---|-------------|
| - Không có ban | 0 |
| - Ban rất nhẹ (khó nhận thấy) | 1 |
| - Dễ nhận thấy | 2 |
| - Vừa đến nặng | 3 |
| - Nặng đến hình thành vảy trên da | 4 |
| Phù nề | |
| - Không có | 0 |
| - Rất nhẹ (khó nhận thấy) | 1 |
| - Dễ nhận thấy (da dày lên) | 2 |
| - Trung bình (dày lên 1mm) | 3 |
| - Nặng (dày hơn 1mm hoặc ra ngoài vùng bôi) | 4 |

- Đánh giá: Tính chỉ số kích ứng (PII: primary irritation index) như sau:

+ Chỉ tính toán từ các hiện tượng quan sát được ở các thời điểm 24 giờ, 48 giờ và 72 giờ.

+ Tính chỉ số kích ứng cho từng thử, từ đó tính chỉ số kích ứng của mẫu thử.

Bảng 2.2. Bảng xếp loại kích ứng da dựa vào PII

| Xếp loại | PII trung bình |
|-----------------|-----------------------|
| Không kích ứng | 0 – 0,4 |
| Kích ứng nhẹ | 0,5 – 1,9 |
| Kích ứng vừa | 2 – 4,9 |
| Kích ứng nặng | 5 – 8 |

2.4.2. Đánh giá tác dụng điều trị bỏng của Dầu dừa Lão nhà quê trên động vật gây bỏng thực nghiệm

2.4.2.1. Đánh giá tác dụng điều trị bỏng tại chỗ của dầu dừa trên động vật gây bỏng thực nghiệm

a) Thiết kế nghiên cứu

Mô hình được tiến hành dựa trên các nghiên cứu trước đó gây bỏng nhiệt trên da chuột cống trắng [59], [60].

Chuột cống trắng cả hai giống được chia ngẫu nhiên thành 5 lô, mỗi lô 10 con như sau:

Lô 1 (Chứng sinh học): Không gây bỏng, không bôi thuốc.

Lô 2 (Mô hình): Gây bỏng trên da, không bôi thuốc.

Lô 3 (Chứng dương): Gây bỏng trên da. Bôi sulfadiazin-bạc 1% liều 0,3 g/vết bỏng, 2 lần/ngày. Bôi trong 21 ngày.

Lô 4 (Lô trị): Gây bỏng trên da. Bôi Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,1 ml/lần, 2 lần/ngày. Bôi trong 21 ngày.

Lô 5 (Lô trị): Gây bỏng trên da. Bôi Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,2 ml/lần, 2 lần/ngày. Bôi trong 21 ngày.

Thuốc thử và chứng dương được sử dụng ngay sau khi gây mô hình bỏng trên da chuột.

** Quy trình gây bỏng nhiệt*

Chuột ở các lô được gây tổn thương bỏng trên da theo mô hình gây bỏng nhiệt bằng dụng cụ kim loại theo mô tả của Durmus AS và cộng sự [60].



Sơ đồ 1.1. Quy trình gây bỏng nhiệt trên da chuột cống trắng

Mô tả:

- Vị trí cạo lông chuột: Phía dưới ngang 2 mào chấu (đùi chuột) từ đó cắt lên phía trên khoảng 6 cm và rộng ra 2 bên mỗi bên khoảng 3 cm được diện tích vùng cạo lông 6x6 cm.

- Dụng cụ gây bỏng (nặng 200g, đường kính 2,5cm) được nhúng trong nước sôi 100°C cho tới khi đạt nhiệt độ hằng định, đặt vuông góc lên lưng chuột 35 giây và không được tác động thêm lực từ bên ngoài.

b) Các chỉ tiêu nghiên cứu

*** Chỉ số hình thái đại thể**

- Tình trạng tổn thương tại vết bỏng qua quan sát bằng mắt và ghi lại bằng máy ảnh kỹ thuật số.

- Đo diện tích vết bỏng tại các thời điểm 7, 14, 21 ngày sau khi gây bỏng. Diện tích được đo bằng cách chụp ảnh bằng máy kỹ thuật số ở cùng một ống kính và tiêu cự cho mọi chuột, đo diện tích bằng phần mềm ImageJ Basics ver 1.38 đã được Tổ chức y tế thế giới công nhận là phần mềm để đo đạc diện tích cho các nghiên cứu y sinh học.

*** Định lượng nồng độ hydroxyprolin tại mô tổn thương**

Hàm lượng hydroxyprolin trong da được xác định theo phương pháp của Stegemann H. and Stalder K [61].

Quy trình được tóm tắt như sau:

Cân 20 mg mẫu da và cho vào ống thủy phân có nắp. Cho thêm 2 ml HCl 6N, ủ ở nhiệt độ 115°C. Sau 24 giờ thu dịch thủy phân cho vào ống nghiệm. Mỗi ống nghiệm chứa 0,2 ml dịch thủy phân của mẫu thử; 1,8 ml nước cất; 1 ml dung dịch cloramin T. Lắc đều và để 20 phút ở nhiệt độ phòng. Tiếp theo cho thêm vào mỗi ống 2 ml acid pecloric 4M, lắc đều và để 5 phút ở nhiệt độ phòng, sau đó cho tiếp 1 ml dung dịch 4-dimethylamino benzandehyd 10%. Lắc đều ống và đun cách thủy ở 60°C trong 15 phút. Làm nguội đến nhiệt độ phòng và đo độ hấp thụ ở bước sóng 560 nm. Hàm lượng hydroxylprolin trong mẫu được xác định dựa vào đường chuẩn đã được xây dựng.

*** Chỉ số hình thái vi thể**

Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, lúc các vết bỏng đã bong hết vảy và đang hồi phục hoặc đã khỏi, chuột cống trắng được gây mê bằng cloralhydrat liều 350 mg/kg, lấy mô bệnh học tại vị trí tổn thương. Đánh giá tình trạng viêm, sự tăng sinh tế bào sợi, tăng sinh mạch máu, biểu mô hóa vết thương. Kiểm tra ngẫu nhiên cấu trúc vi thể da của 30% số chuột ở mỗi lô. Các xét

nghiệm vi thể được thực hiện tại Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện đa khoa Đức Giang (do TS. Dương Hồng Quân đọc kết quả vi thể).

2.4.2.2. Đánh giá ảnh hưởng toàn thân của dầu dừa trên động vật gây bỏng thực nghiệm

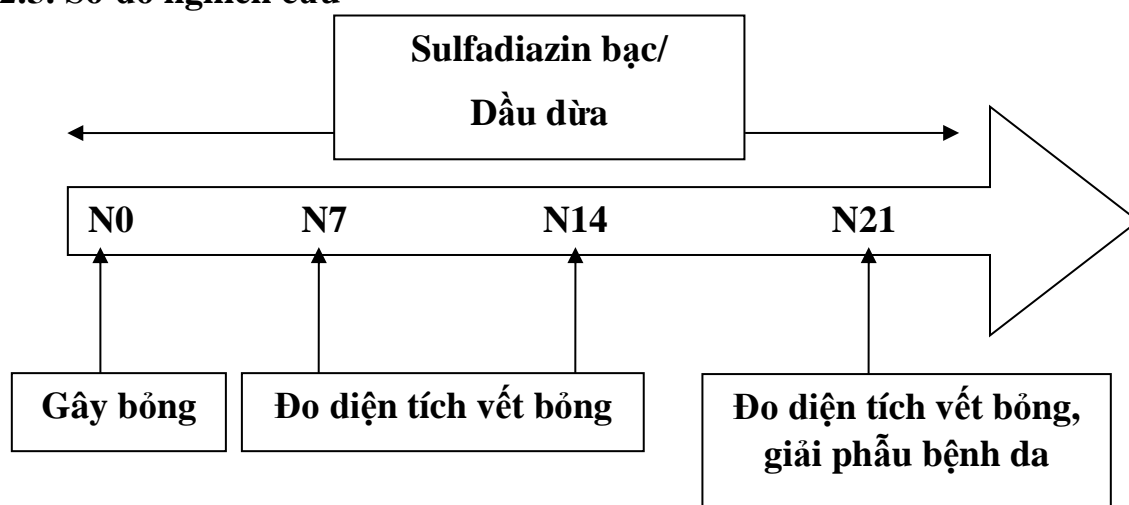
Ảnh hưởng toàn thân của Dầu dừa Lão nhà quê dùng theo đường bôi ngoài da trên chuột cống trắng gây bỏng trên thực nghiệm được đánh giá thông qua các chỉ số sau:

- Tình trạng chung, thể trọng của chuột.
- Đánh giá chức phận tạo máu thông qua số lượng hồng cầu, thể tích trung bình hồng cầu, hàm lượng hemoglobin, hematocrit, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu và số lượng tiểu cầu.
- Đánh giá chức năng gan thông qua định lượng một số chất chuyển hoá trong máu: bilirubin toàn phần, albumin và cholesterol toàn phần.
- Đánh giá mức độ hủy hoại tế bào gan thông qua định lượng hoạt độ enzym trong máu: ALT, AST.
- Đánh giá chức năng lọc của thận thông qua định lượng nồng độ creatinin huyết thanh.

Các thông số được đánh giá vào thời điểm trước khi bôi thuốc thử, sau 10 và sau 21 ngày bôi thuốc thử.

- Mô bệnh học.
- + Mở chuột để đánh giá đại thể các cơ quan.
- + Kiểm tra vi thể ngẫu nhiên gan, thận chuột đối với 30% số chuột mỗi lô. Mô bệnh học: Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, chuột được mổ để quan sát đại thể toàn bộ các cơ quan. Kiểm tra ngẫu nhiên cấu trúc vi thể gan, thận của 30% số chuột ở mỗi lô. Các xét nghiệm vi thể được thực hiện tại Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện đa khoa Đức Giang (do TS. Dương Hồng Quân đọc kết quả vi thể).

2.5. Sơ đồ nghiên cứu



Sơ đồ 2.2. Sơ đồ nghiên cứu tác dụng điều trị bỏng của Dầu dừa

2.6. Xử lý và phân tích số liệu

Phân tích thống kê được thực hiện bằng cách sử dụng SigmaPlot 12.0 (SYSTAT Software Inc, Richmond, CA, USA). Kết quả được biểu thị dưới dạng giá trị trung bình \pm SD. Sự khác biệt giữa các nhóm được đánh giá bằng phương pháp phân tích phương sai một yếu tố (ONE WAY ANOVA) sau đó sử dụng test hậu kiểm Student-Newman-Keuls để so sánh từng cặp.

Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.7. Vấn đề đạo đức của nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện trên chuột nhắt cống trắng chủng *Wistar* và thỏ chủng *New Zealand White*, số lượng động vật sử dụng trong các mô hình thí nghiệm được hạn chế ở mức tối thiểu, đủ để thu được kết quả đảm bảo độ tin cậy và đủ xử lý thống kê.

Những chuột và thỏ chết trong quá trình làm thí nghiệm (nếu có) và số chuột và thỏ sau khi thí nghiệm hoàn thành đều được xử lý theo đúng quy định [62], [63].

Việc lựa chọn động vật thí nghiệm, điều kiện nuôi, chăm sóc và sử dụng động vật đều tuân thủ chặt chẽ theo “Hướng dẫn nội dung cơ bản thẩm

định kết quả nghiên cứu tiền lâm sàng thuốc tân dược, thuốc cổ truyền, vắc xin và sinh phẩm y tế” của Bộ Y tế [62], [63].

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đánh giá khả năng gây kích ứng da của Dầu dừa Lão nhà quê trên thực nghiệm

Các triệu chứng ban đỏ, phù nề được đánh giá trên 3 thử tại các thời điểm 1h, 24h, 48h và 72h sau khi loại bỏ mẫu nghiên cứu bôi trên da và đánh giá điểm theo bảng 2.1. Kết quả được mô tả trong bảng 3.1:

Bảng 3.1: Kết quả đánh giá khả năng gây kích ứng da trên thử của Dầu dừa Lão nhà quê trên thực nghiệm

| Thử | BAN ĐỎ | | | | | | | | PHÙ NÈ | | | | | | | |
|-------|--------|----|-----|----|-----|----|-----|----|--------|----|-----|----|-----|----|-----|----|
| | 1h | | 24h | | 48h | | 72h | | 1h | | 24h | | 48h | | 72h | |
| | TH | Ch | TH | Ch | TH | Ch | TH | Ch | TH | Ch | TH | Ch | TH | Ch | TH | Ch |
| Thử 1 | 2 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Thử 2 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Thử 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

TH: vùng da bôi mẫu nghiên cứu

Ch: vùng da bôi nước sạch

Nhận xét: Kết quả ở bảng 3.1 cho thấy:

- Trên vùng da bôi nước làm đối chứng ở cả 3 thử nghiên cứu đều không xuất hiện tình trạng ban đỏ hay phù nề tại tất cả các thời điểm của nghiên cứu.

- Trên vùng da bôi sản phẩm Dầu dừa lão nhà quê:

+ Thử số 1: ở các thời điểm 1 giờ, 24 giờ, 48 giờ sau khi loại bỏ thuốc ra khỏi vùng da có ban đỏ dễ nhận thấy và không còn quan sát thấy ở thời điểm 72 giờ. Không quan sát thấy hiện tượng phù nề ở tất cả các thời điểm.

+ Thỏ số 2: ở thời điểm 1 giờ sau khi loại bỏ thuốc ra khỏi vùng da, không có hiện tượng ban đỏ. Ở các thời điểm 24 giờ có ban đỏ khó nhận thấy, ở thời điểm 48 giờ có ban đỏ dễ nhận thấy và không còn quan sát thấy ở thời điểm 72 giờ. Không quan sát thấy hiện tượng phù nề ở tất cả các thời điểm.

+ Thỏ số 3: không quan sát thấy hiện tượng ban đỏ, phù nề ở tất cả các thời điểm.



Bảng 3.2. Chỉ số kích ứng (PII) trên thỏ đánh giá kích ứng da của sản phẩm Dầu dừa lão nhà quê









| Thỏ | PII |
|----------|------|
| Thỏ số 1 | 1,33 |
| Thỏ số 2 | 1,0 |
| Thỏ số 3 | 0 |

Nhận xét: Từ kết quả ở bảng 3.2, tính được chỉ số kích ứng PII của sản phẩm Dầu dừa lão nhà quê là: $PII = (1,33 + 1,0 + 0)/3 = 0,78$.

Dựa vào bảng 2.2 xếp loại kích ứng da theo (PII), sản phẩm Dầu dừa Lão nhà quê có khả năng gây kích ứng da nhẹ trên thỏ.

Hình 3.1. Hình ảnh kích ứng da thỏ tại các thời điểm trước dùng thuốc thử, sau 1h, 24h, 48h, 72h sau khi loại bỏ thuốc thử

| Thời điểm | Chứng | Thuốc thử |
|---------------------|---|--|
| Trước bôi thuốc thử |  |  |

| | | |
|------------|---|--|
| Sau 1h |  <p>Sau 1h Lung - P</p> |  <p>Sau 1h Lung - T</p> |
| Sau 24h |  <p>Sau 24h Lung - P</p> |  <p>Sau 24h Lung - T</p> |
| Sau 48h |  <p>Sau 48h Lung P</p> |  <p>Sau 48h Lung T</p> |
| Sau 72h |  <p>Sau 72h Lung <P></p> |  <p>Sau 72h Lung <T></p> |

3.2. Đánh giá tác dụng điều trị bỏng của Dầu dừa Lão nhà quê trên động vật gây bỏng thực nghiệm

3.2.1. Đánh giá tác dụng điều trị bỏng tại chỗ của dầu dừa trên động vật gây bỏng thực nghiệm

3.2.1.1. Diễn biến đại thể tại vết bỏng

Bảng 3.3. Ảnh hưởng của Dầu dừa Lão nhà quê trên diện tích vết bỏng tại các thời điểm nghiên cứu

| Lô chuột | Diện tích vết bỏng (cm ²) | | |
|---|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | Sau 7 ngày gây mô hình | Sau 14 ngày gây mô hình | Sau 21 ngày gây mô hình |
| Lô 2: Mô hình | 4,24 ± 0,61 | 3,17 ± 0,77 | 1,72 ± 0,70 |
| Lô 3: Bôi sulfadiazin bạc liều 0,3 g/lần, 2 lần/ngày | 3,96 ± 0,55 | 2,37 ± 0,71 | 0,83 ± 0,36 |
| <i>p so với lô 2</i> | > 0,05 | < 0,05 | < 0,01 |
| Lô 4: Bôi Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,1 ml/lần, 2 lần/ngày | 4,19 ± 0,48 | 2,53 ± 0,83 | 1,13 ± 0,40 |
| <i>p so với lô 2</i> | > 0,05 | > 0,05 | < 0,05 |
| <i>p so với lô 3</i> | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 |
| Lô 5: Bôi Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,2 ml/lần, 2 lần/ngày | 4,11 ± 0,48 | 2,30 ± 0,51 | 1,10 ± 0,38 |
| <i>p so với lô 2</i> | > 0,05 | < 0,05 | < 0,05 |
| <i>p so với lô 3</i> | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 |
| <i>p so với lô 4</i> | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 |

Nhận xét: Kết quả bảng 3.3 cho thấy:

- Tại thời điểm 7 ngày sau khi gây mô hình bỏng, diện tích vết bỏng trên da chuột lô bôi sulfadiazin bạc và lô bôi Dầu dừa Lão nhà quê cả hai mức liều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p > 0,05$).

- Tại thời điểm 14 ngày sau khi gây mô hình bỏng, sulfadiazin bạc liều 0,3 g/lần, 2 lần/ngày và Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,2 ml/lần, 2 lần/ngày giảm diện tích vết bỏng trên da so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Diện tích vết bỏng trên da chuột lô bôi Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,1 ml/lần, 2 lần/ngày không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p > 0,05$) tại cùng thời điểm.

- Sau 21 ngày gây mô hình bỏng, sulfadiazin bạc liều 0,3 g/lần, 2 lần/ngày giảm rõ rệt diện tích vết bỏng so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,1 ml/lần, 2 lần/ngày và liều 0,2 ml/lần, 2 lần/ngày có tác dụng làm giảm diện tích vết bỏng so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Không có sự khác biệt về diện tích bỏng trên da của chuột lô bôi Dầu dừa Lão nhà quê cả hai mức liều so với lô bôi sulfadiazin bạc ($p > 0,05$).

Bảng 3.4. Ảnh hưởng của Dầu dừa Lão nhà quê đến nồng độ hydroxyprolin trong da chuột

| <i>Lô chuột</i> | Nồng độ hydroxyprolin trong da chuột (mg/g da) |
|--|---|
| Lô 1: Chứng sinh học | 40,47 ± 5,30 |
| Lô 2: Mô hình | 15,65 ± 5,71 |
| <i>p so với lô 1</i> | < 0,001 |
| Lô 3: Bôi sulfadiazin bạc liều 0,3 g/lần, 2 lần/ngày | 31,73 ± 6,62 |
| <i>p so với lô 1</i> | < 0,01 |
| <i>p so với lô 2</i> | < 0,001 |
| Lô 4: Bôi Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,1 ml/lần, 2 lần/ngày | 28,52 ± 6,21 |
| <i>p so với lô 1</i> | < 0,01 |
| <i>p so với lô 2</i> | < 0,001 |
| <i>p so với lô 3</i> | > 0,05 |
| Lô 5: Bôi Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,2 ml/lần, 2 lần/ngày | 29,74 ± 5,72 |
| <i>p so với lô 1</i> | < 0,01 |
| <i>p so với lô 2</i> | < 0,001 |
| <i>p so với lô 3</i> | > 0,05 |
| <i>p so với lô 4</i> | > 0,05 |

Nhận xét: Kết quả bảng 3.4 cho thấy:

- Sau 21 ngày gây mô hình bỏng, nồng độ hydroxyprolin trong da chuột của lô mô hình giảm rõ rệt so với lô chứng sinh học, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

- Nồng độ hydroxyprolin trong da chuột của lô bôi sulfadiazin bạc liều 0,3 g/lần, 2 lần/ngày tăng có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,001$).

- Nồng độ hydroxyprolin trong da của chuột lô bôi Dầu dừa Lão nhà què liều 0,1 ml/lần, 2 lần/ngày và 0,2 ml/lần, 2 lần/ngày tăng có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,001$). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ hydroxyprolin trong da chuột lô bôi Dầu dừa Lão nhà què liều 0,1 ml/lần, 2 lần/ngày và lô bôi Dầu dừa Lão nhà què liều 0,2 ml/lần, 2 lần/ngày ($p > 0,05$).

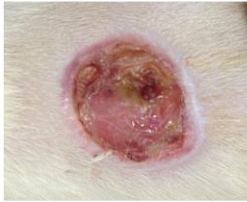
Ngay sau khi dùng nhiệt để gây bỏng, vết bỏng có màu trắng ngà, không phòng rộp, có ranh giới rõ với vùng da lành. Khoảng 1-2 giờ sau, rìa xung quanh vết bỏng nhìn rõ quanh sung huyết. Sau 2 ngày, 100% các vết bỏng có loét. Vết bỏng ở trong tình trạng hoại tử, trên bề mặt có nhiều ổ loét. Các vết loét rộng dần, chứa nhiều dịch tiết. Vùng xung quanh vết bỏng phù nề, nhưng vẫn có ranh giới với vùng da lành.

Thời điểm 7 ngày, vết loét ở lô chuột mô hình vẫn tiết nhiều dịch. Vùng da xung quanh vết bỏng vẫn sung huyết. Vết bỏng của chuột bôi sulfadiazin bạc và bôi Dầu dừa Lão nhà què cả hai mức liều khô và không tiết dịch. Tại thời điểm 14 ngày, các vết bỏng đều đã hình thành vảy tiết, vết bỏng bắt đầu bong vảy để lộ vùng tổn thương phía dưới đang phục hồi, các vết bỏng khô. Vùng da xung quanh tổn thương không còn sung huyết. Thời điểm sau 21 ngày, các vết bỏng đã bong vảy, vết bỏng khô, vùng da tổn thương thu hẹp.

3.2.1.2. Hình ảnh đại thể của vết bỏng tại các thời điểm nghiên cứu

Hình 3.2. Hình ảnh đại thể của vết bỏng tại các thời điểm nghiên cứu

Sau 7 ngày gây mô hình



Mô hình



Sulfadiazin bạc



Dầu dừa Lão nhà
quê liều 0,1 ml/lần,
2 lần/ngày

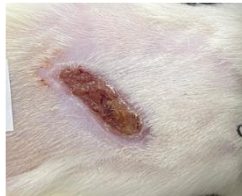


Dầu dừa Lão nhà
quê liều 0,2 ml/lần,
2 lần/ngày

Sau 14 ngày gây mô hình



Mô hình



Sulfadiazin bạc



Dầu dừa Lão nhà
quê liều 0,1 ml/lần,
2 lần/ngày



Dầu dừa Lão nhà
quê liều 0,2 ml/lần,
2 lần/ngày

Sau 21 ngày gây mô hình



Mô hình



Sulfadiazin bạc

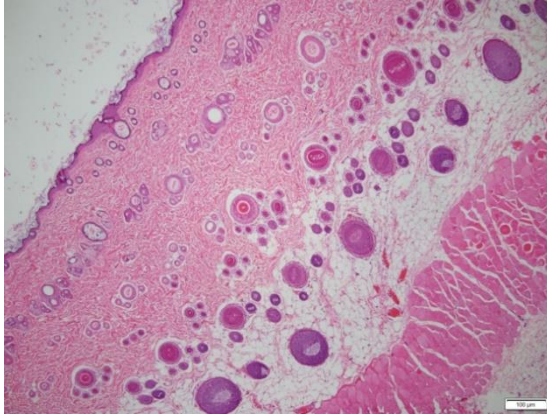


Dầu dừa Lão nhà
quê liều 0,1 ml/lần,
2 lần/ngày

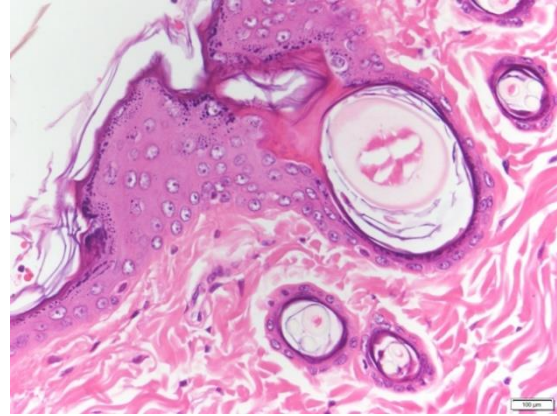


Dầu dừa Lão nhà
quê liều 0,2 ml/lần,
2 lần/ngày

3.2.1.3. Giải phẫu bệnh vi thể da tại vết bỏng

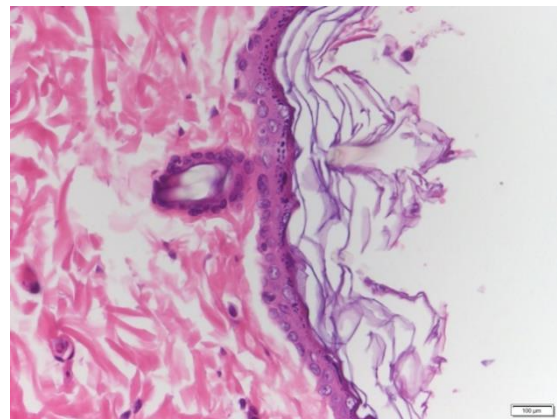
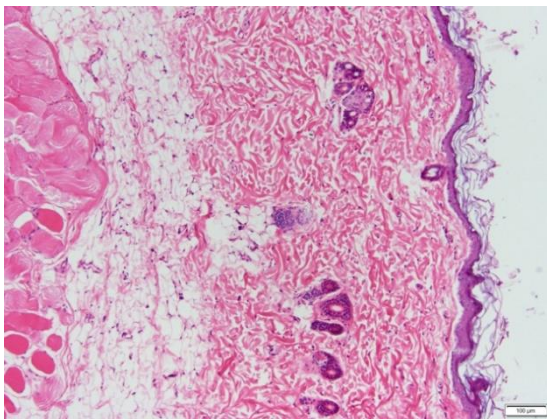


HE x 10

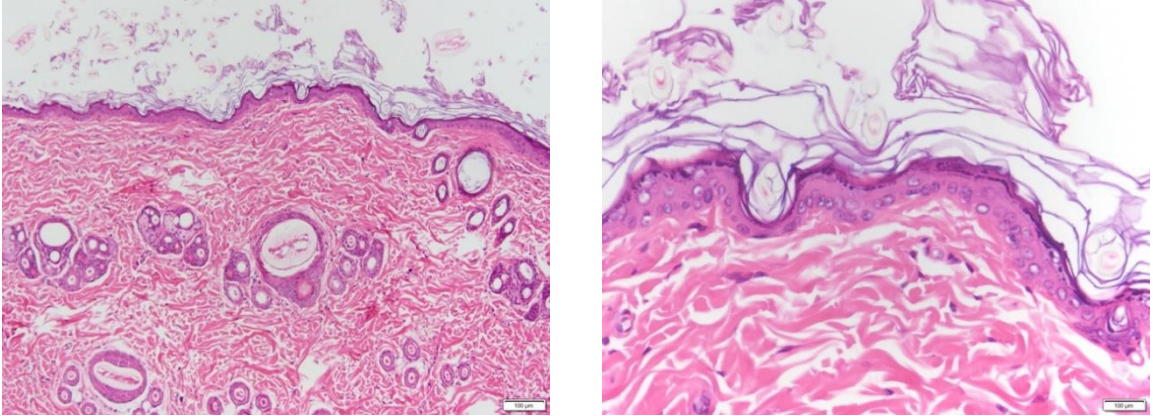


HE x 40

Hình 3.3. Hình ảnh vi thể da chuột lô chứng sinh học (chuột số 01)
Cấu trúc da bình thường. Lớp biểu bì và các tuyến phụ thuộc da bình thường.

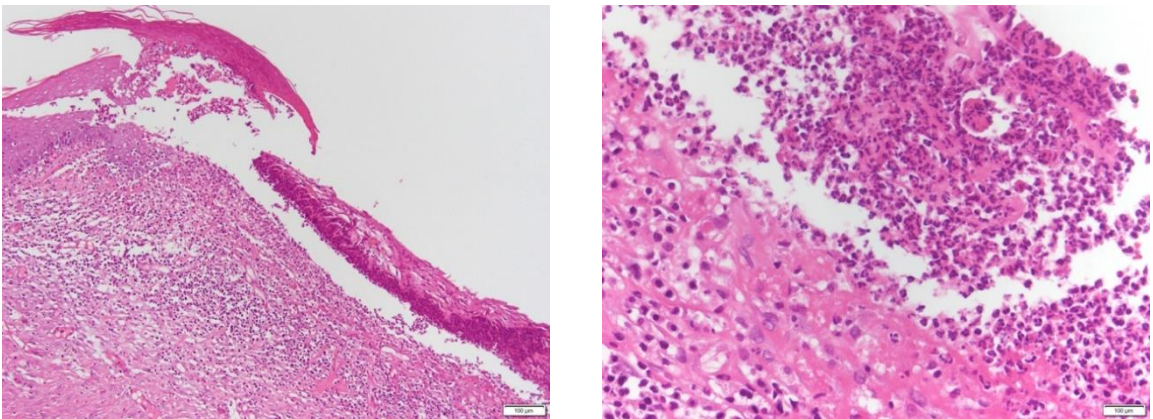


Hình 3.4. Hình ảnh vi thể da chuột lô chứng sinh học (chuột số 03)
Cấu trúc da bình thường. Lớp biểu bì và các tuyến phụ thuộc da bình thường.



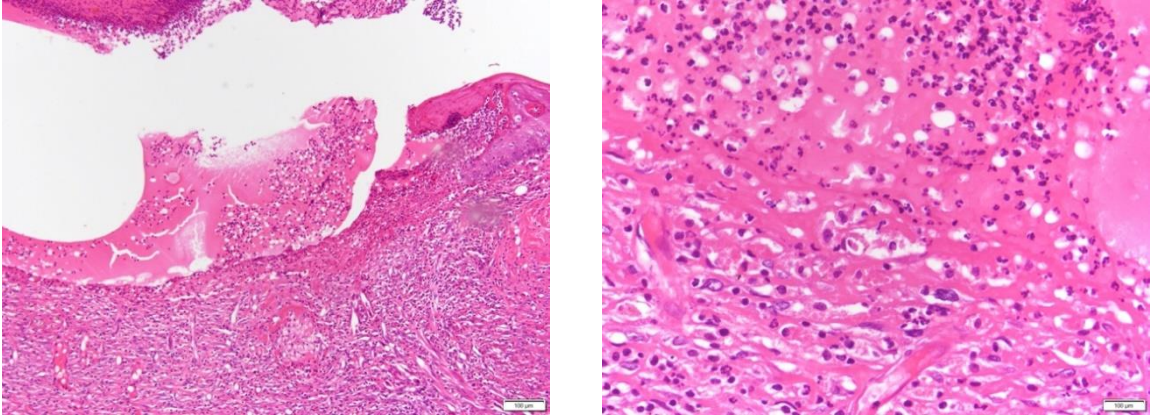
Hình 3.5. Hình ảnh vi thể da chuột lô chứng sinh học (chuột số 08)

Cấu trúc da bình thường. Lớp biểu bì và các tuyến phụ thuộc da bình thường.



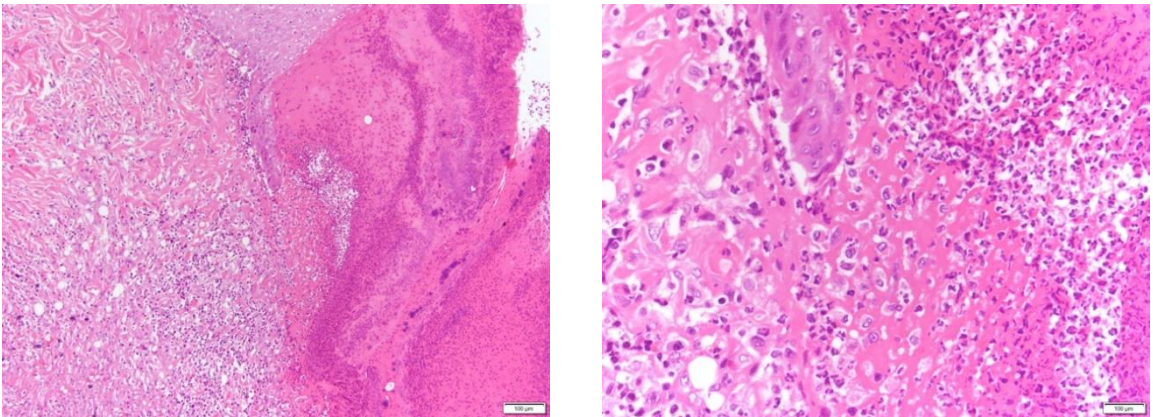
Hình 3.6. Hình ảnh vi thể da chuột lô mô hình (chuột số 13)

Bề mặt da có tổn thương viêm loét. Lớp biểu mô phủ mất hoàn toàn thay thế bởi tổ chức loét gồm bạch cầu đa nhân trung tính, bạch cầu đa nhân trung tính thoái hóa. Bạch cầu đa nhân xâm nhập xuống đáy ổ loét, lan tỏa ra mô liên kết xung quanh. Chưa thấy biểu mô hóa vết thương. Ít tăng sinh tế bào sợi. Tăng sinh mạch máu. Mạch máu sung huyết mạnh.



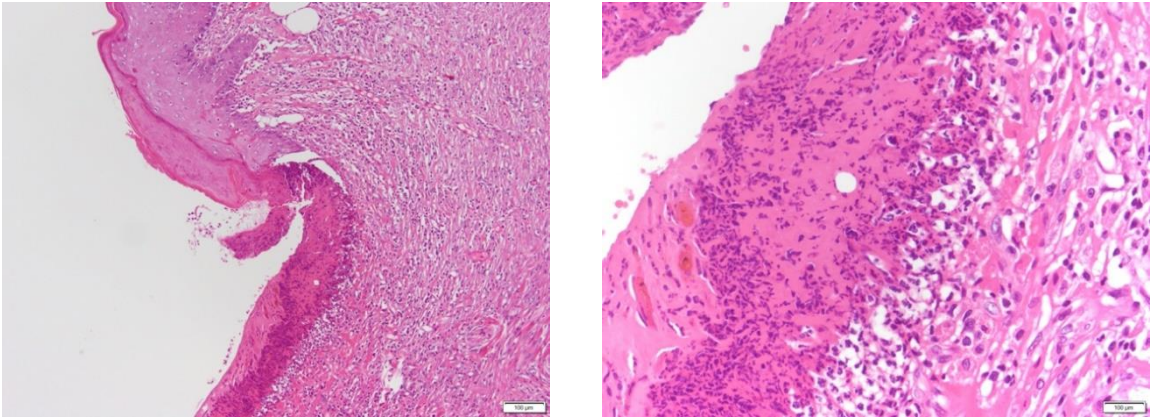
Hình 3.7. Hình ảnh vi thể da chuột lô mô hình (chuột số 14)

Bề mặt da có tổn thương viêm loét. Lớp biểu mô phủ mất hoàn toàn thay thế bởi tổ chức loét gồm bạch cầu đa nhân trung tính, bạch cầu đa nhân trung tính thoái hóa. Bạch cầu đa nhân xâm nhập xuống đáy ổ loét, lan tỏa ra mô liên kết xung quanh. Chưa thấy biểu mô hóa vết thương. Tăng sinh tế bào sợi. Tăng sinh mạch máu. Mạch máu sung huyết mạnh.



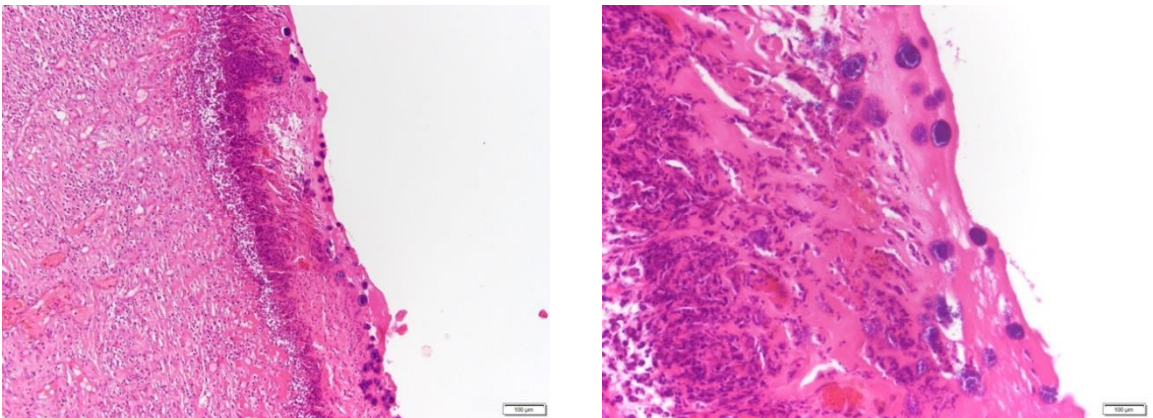
Hình 3.8. Hình ảnh vi thể da chuột lô mô hình (chuột số 19)

Bề mặt da có tổn thương viêm loét. Lớp biểu mô phủ mất hoàn toàn thay thế bởi tổ chức loét gồm hoại tử loét, bạch cầu đa nhân trung tính, bạch cầu đa nhân trung tính thoái hóa. Bạch cầu đa nhân xâm nhập xuống đáy ổ loét, lan tỏa ra mô liên kết xung quanh. Chưa thấy biểu mô hóa vết thương. Tăng sinh tế bào sợi (ít). Tăng sinh mạch máu. Mạch máu sung huyết mạnh.



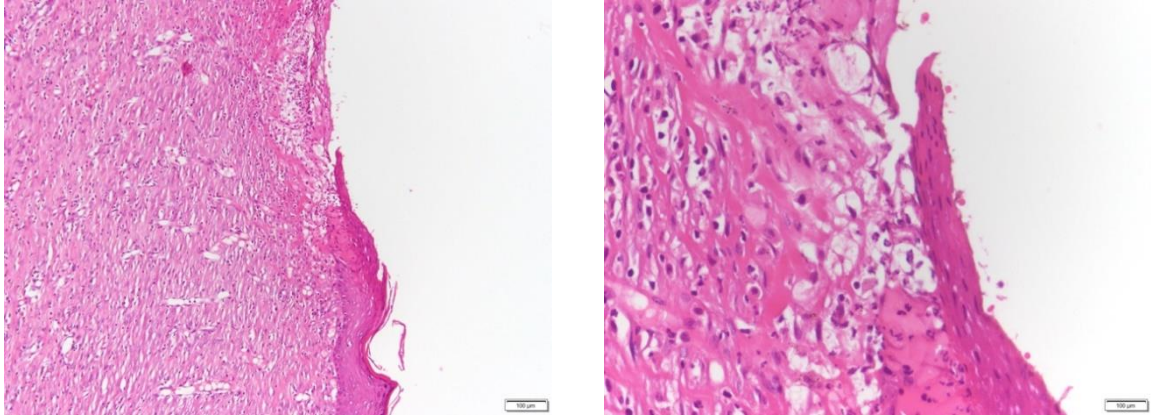
Hình 3.9. Hình ảnh vi thể da chuột lô bôi sulfadiazin bạc (chuột số 21)

Ổ loét thu hẹp lại, biểu mô hóa chưa hoàn toàn. Đáy ổ loét vẫn còn mạch máu tăng sinh. Dưới ổ loét không còn bạch cầu đa nhân trung tính, xâm nhập rải rác lympho bào. Tăng sinh tế bào sợi. Tăng sinh mạch máu.



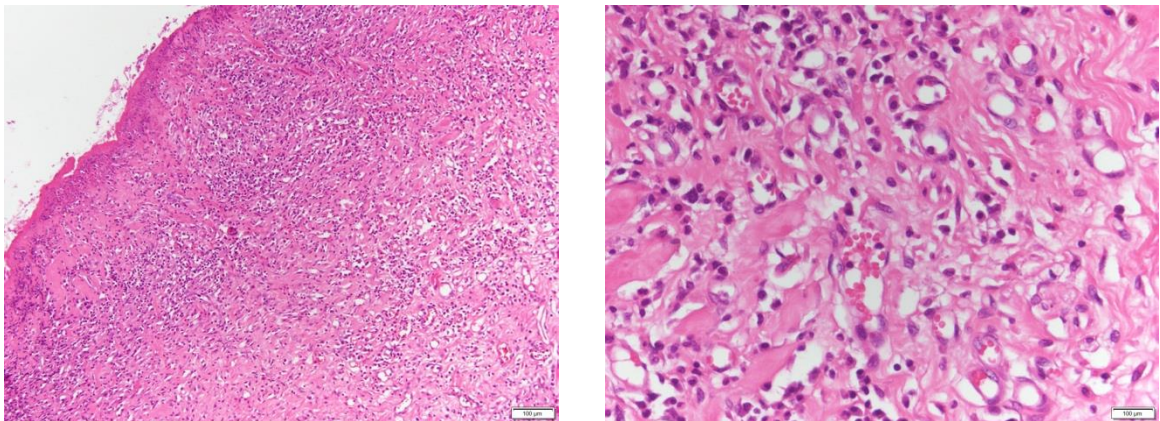
Hình 3.10. Hình ảnh vi thể da chuột lô bôi sulfadiazin bạc (chuột số 22)

Ổ loét thu hẹp lại, biểu mô hóa chưa hoàn toàn. Đáy ổ loét vẫn còn mạch máu tăng sinh. Dưới ổ loét không còn bạch cầu đa nhân trung tính, xâm nhập rải rác lympho bào. Tăng sinh tế bào sợi. Tăng sinh mạch máu.



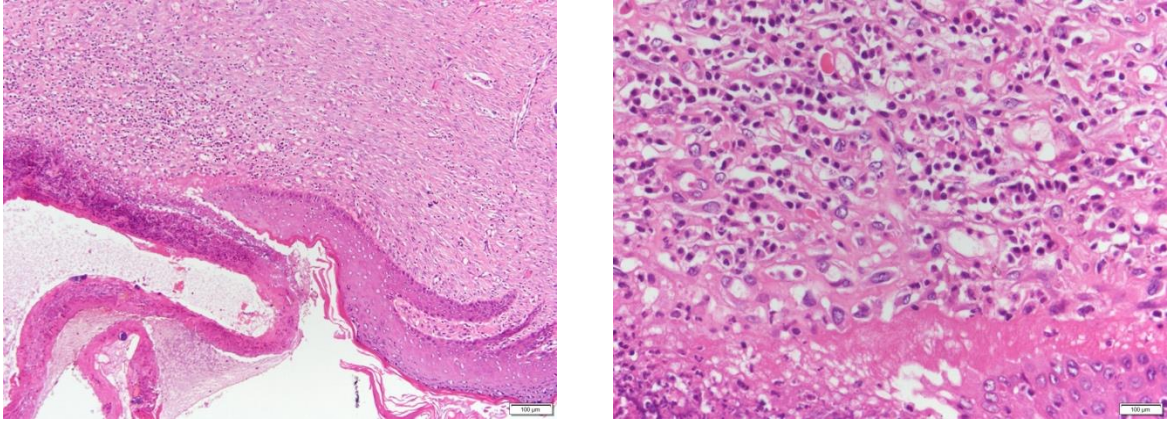
Hình 3.11. Hình ảnh vi thể da chuột lô bôi sulfadiazin bạc (chuột số 25)

Ổ loét thu hẹp lại, biểu mô hóa chưa hoàn toàn. Bề mặt ổ loét còn rất ít bạch cầu đa nhân trung tính và bạch cầu đa nhân trung tính thoái hóa. Đáy ổ loét không còn mạch máu tăng sinh, không sung huyết. Không còn xâm nhập bạch cầu đa nhân trung tính. Tăng sinh tế bào sợi. Mạch máu không sung huyết.



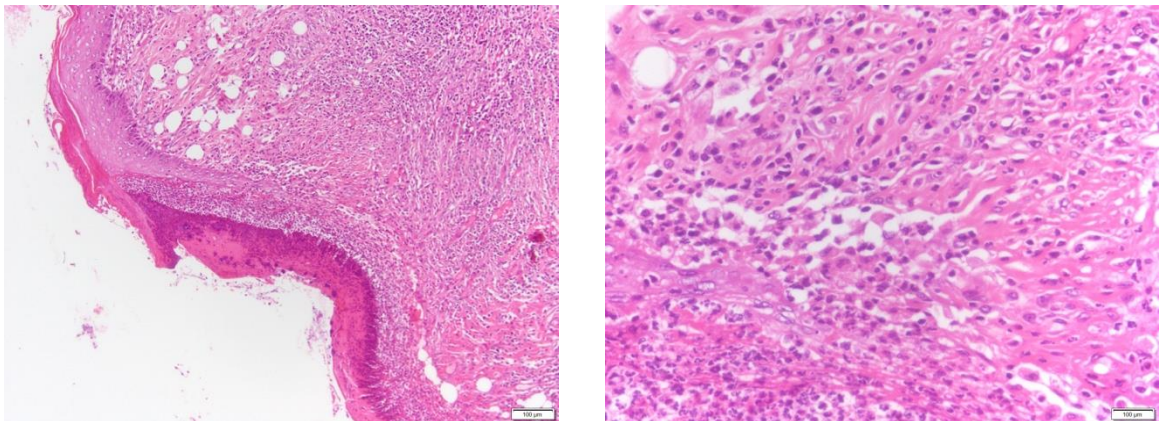
Hình 3.12. Hình ảnh vi thể da chuột lô bôi Dầu dừa Lão nhà quê 0,1 ml/lần, 2 lần/ngày (chuột số 37)

Bề mặt da có tổn thương viêm loét. Lớp biểu mô phủ mất hoàn toàn thay thế bởi tổ chức loét gồm chủ yếu là lympho bào, tương bào, rải rác bạch cầu đa nhân trung tính, bạch cầu đa nhân trung tính thoái hóa. Đáy ổ loét còn xâm nhập bạch cầu đa nhân trung tính xâm nhập, rải rác lympho bào. Tăng sinh tế bào sợi. Tăng sinh mạch máu.



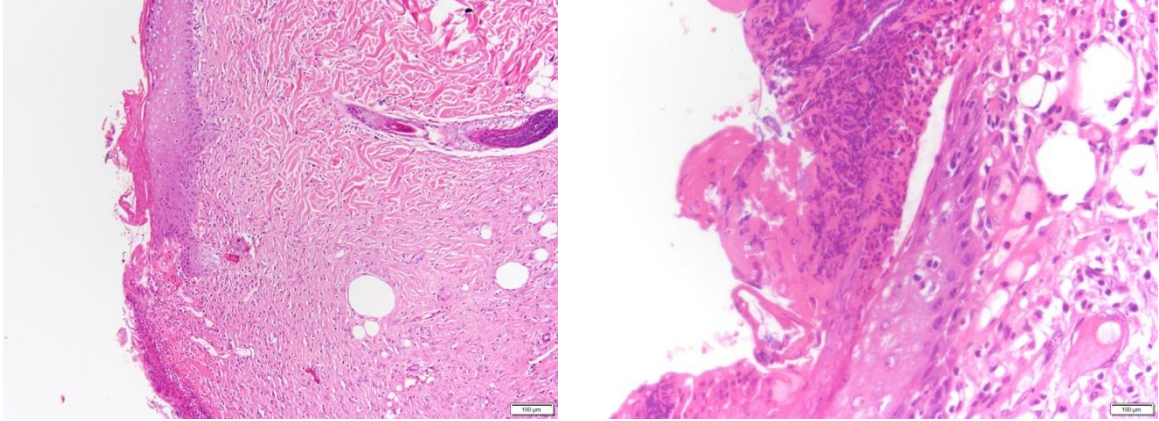
Hình 3.13. Hình ảnh vi thể da chuột lô bôi Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,1 ml/lần, 2 lần/ngày (chuột số 38)

Ổ loét thu hẹp lại, biểu mô hóa chưa hoàn toàn. Đáy ổ loét vẫn còn mạch máu tăng sinh. Xâm nhập rải rác lympho bào, một vài bạch cầu đa nhân trung tính. Tăng sinh tế bào sợi. Tăng sinh mạch máu. Mạch máu sung huyết nhẹ.



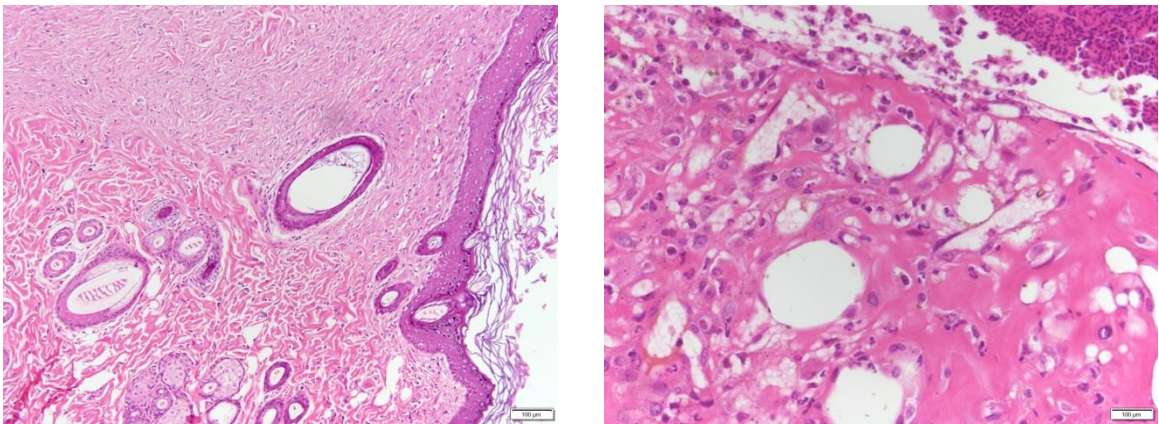
Hình 3.14. Hình ảnh vi thể da chuột lô bôi Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,1 ml/lần, 2 lần/ngày (chuột số 39)

Ổ loét thu hẹp lại, biểu mô hóa chưa hoàn toàn. Đáy ổ loét vẫn còn mạch máu tăng sinh. Xâm nhập rải rác bạch cầu đa nhân, tương bào, lympho bào. Tăng sinh tế bào sợi. Tăng sinh mạch máu. Mạch máu sung huyết nhẹ.



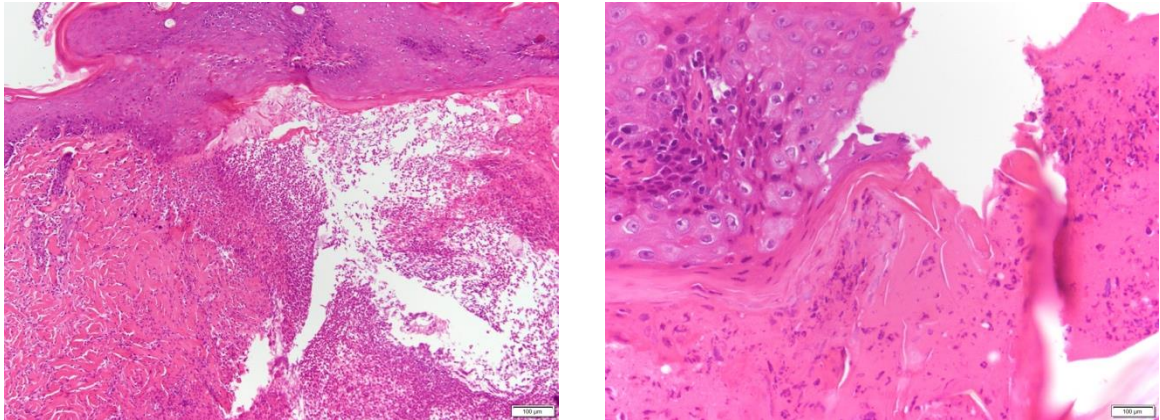
Hình 3.15. Hình ảnh vi thể da chuột lô bôi Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,2 ml/lần, 2 lần/ngày (chuột số 44)

Ổ loét thu hẹp lại, biểu mô hóa chưa hoàn toàn. Bề mặt ổ loét xâm nhập ít bạch cầu đa nhân trung tính và bạch cầu đa nhân trung tính thoái hóa. Đáy ổ loét vẫn còn mạch máu tăng sinh, không còn bạch cầu đa nhân trung tính, xâm nhập rải rác lympho bào, xâm nhập rải rác lympho bào. Tăng sinh tế bào sợi. Tăng sinh mạch máu. Mạch máu sung huyết nhẹ.



Hình 3.16. Hình ảnh vi thể da chuột lô bôi Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,2 ml/lần, 2 lần/ngày (chuột số 49)

Ổ loét thu hẹp lại, biểu mô hóa chưa hoàn toàn. Bề mặt ổ loét còn rất ít bạch cầu đa nhân trung tính và bạch cầu đa nhân trung tính thoái hóa. Đáy ổ loét không còn mạch máu tăng sinh, không sung huyết. Không còn xâm nhập bạch cầu đa nhân trung tính, chỉ còn rất ít lympho bào. Tăng sinh tế bào sợi. Mạch máu không sung huyết.



Hình 3.17. Hình ảnh vi thể da chuột lô bôi Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,2 ml/lần, 2 lần/ngày (chuột số 50)

Ổ loét đã được biểu mô hóa hoàn toàn. Bề mặt da tái tạo còn rất ít bạch cầu đa nhân trung tính thoái hóa. Đáy ổ loét không còn mạch máu tăng sinh, không sung huyết. Không còn xâm nhập bạch cầu đa nhân trung tính, chỉ còn rất ít lympho bào. Mạch máu không sung huyết

Nhận xét:

- Lô chứng sinh học: Cấu trúc da bình thường. Da phủ biểu mô lát tầng có sừng hoá, rõ cấu trúc màng đáy, các tuyến phụ thuộc da bình thường.

- Lô mô hình: Bề mặt da có tổn thương viêm loét. Chưa thấy biểu mô hoá vết thương. Lớp biểu mô phủ mất hoàn toàn thay thế bởi tổ chức loét gồm bạch cầu đa nhân trung tính, bạch cầu đa nhân trung tính thoái hóa. Bạch cầu đa nhân xâm nhập xuống đáy ổ loét, lan tỏa ra mô liên kết xung quanh. Mạch máu sung huyết mạnh.

- Lô bôi sulfadiazin bạc và lô bôi Dầu dừa Lão nhà quê: Ổ loét thu hẹp lại, biểu mô hóa chưa hoàn toàn. Bề mặt ổ loét còn rất ít bạch cầu đa nhân trung tính và bạch cầu đa nhân trung tính thoái hóa. Tăng sinh tế bào sợi. Có tăng sinh mạch máu. Mạch máu không sung huyết.

3.2.2. Đánh giá ảnh hưởng toàn thân của dầu dừa trên động vật gây bệnh thực nghiệm

3.2.2.1. Tình trạng chung và sự thay đổi thể trọng của chuột

Trong thời gian thí nghiệm, chuột ở lô chứng sinh học và 2 lô bôi thuốc thử hoạt động bình thường, nhanh nhẹn, mắt sáng, phân khô. Không thấy biểu hiện gì đặc biệt ở cả 3 lô chuột cống trong suốt thời gian nghiên cứu.

Bảng 3.5. Ảnh hưởng của Dầu dừa Lão nhà quê liều đến thể trọng chuột

| <i>Lô chuột</i> | <i>Trọng lượng (g)</i> | | |
|--|-------------------------|--------------------|--------------------|
| | <i>Trước nghiên cứu</i> | <i>Sau 10 ngày</i> | <i>Sau 21 ngày</i> |
| Chứng sinh học | 192,00 ± 9,19 | 207,00 ± 10,59 | 222,50 ± 12,75 |
| Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,1 ml/lần, 2 lần/ngày | 195,50 ± 12,12 | 204,00 ± 18,38 | 214,50 ± 30,04 |
| <i>p so với lô chứng</i> | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 |
| Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,2 ml/lần, 2 lần/ngày | 191,00 ± 8,76 | 203,00 ± 10,59 | 218,00 ± 20,44 |
| <i>p so với lô chứng</i> | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 |

Nhận xét: Kết quả ở bảng 3.5 cho thấy:

Sau 10 ngày và 21 ngày gây mô hình bồng, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về mức độ thay đổi trọng lượng chuột giữa lô chứng và các lô chuột bôi Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,1 ml/lần, 2 lần/ngày và lô chuột bôi Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,2 ml/lần, 2 lần/ngày ($p > 0,05$).

3.2.2.2. Đánh giá chức năng tạo máu

Bảng 3.6. Ảnh hưởng của Dầu dừa Lão nhà quê đến số lượng hồng cầu

| <i>Lô chuột</i> | <i>Số lượng hồng cầu (T/l)</i> | | | <i>P_{trước-sau}</i> |
|--|--------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------------|
| | <i>Trước nghiên cứu</i> | <i>Sau 10 ngày</i> | <i>Sau 21 ngày</i> | |
| Chứng sinh học | 10,59 ± 0,87 | 11,18 ± 0,65 | 11,06 ± 0,96 | > 0,05 |
| Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,1 ml/lần, 2 lần/ngày | 10,25 ± 0,80 | 10,86 ± 0,91 | 10,42 ± 0,87 | > 0,05 |
| <i>p so với lô chứng</i> | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 | |
| Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,2 ml/lần, 2 lần/ngày | 11,42 ± 1,37 | 11,35 ± 1,57 | 10,54 ± 1,37 | > 0,05 |
| <i>p so với lô chứng</i> | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 | |

Nhận xét: Kết quả ở bảng 3.6 cho thấy:

Sau 10 ngày và 21 ngày gây mô hình bỏng, số lượng hồng cầu của chuột bôi Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,1 ml/lần, 2 lần/ngày và chuột bôi Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,2 ml/lần, 2 lần/ngày đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi bôi thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.7. Ảnh hưởng của Dầu dừa Lão nhà quê đến hàm lượng huyết sắc tố

| <i>Lô chuột</i> | <i>Hàm lượng huyết sắc tố (g/dl)</i> | | | <i>P_{trước-sau}</i> |
|--|--------------------------------------|--------------------|--------------------|------------------------------|
| | <i>Trước nghiên cứu</i> | <i>Sau 10 ngày</i> | <i>Sau 21 ngày</i> | |
| Chứng sinh học | 12,47 ± 1,25 | 13,23 ± 1,30 | 13,07 ± 1,13 | > 0,05 |
| Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,1 ml/lần, 2 lần/ngày | 12,39 ± 0,98 | 13,42 ± 1,14 | 12,63 ± 1,41 | > 0,05 |
| <i>p so với lô chứng</i> | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 | |
| Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,2 ml/lần, 2 lần/ngày | 13,39 ± 1,65 | 13,68 ± 1,21 | 12,73 ± 1,76 | > 0,05 |
| <i>p so với lô chứng</i> | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 | |

Nhận xét: Kết quả ở bảng 3.7 cho thấy:

Sau 10 ngày và 21 ngày gây mô hình bồng, hàm lượng huyết sắc tố của chuột bôi Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,1 ml/lần, 2 lần/ngày và chuột bôi Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,2 ml/lần, 2 lần/ngày đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi bôi thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.8. Ảnh hưởng của Dầu dừa Lão nhà quê đến lượng hematocrit

| <i>Lô chuột</i> | <i>Hematocrit (%)</i> | | | <i>p</i> _{trước-sau} |
|--|-----------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------------|
| | <i>Trước nghiên cứu</i> | <i>Sau 10 ngày</i> | <i>Sau 21 ngày</i> | |
| Chứng sinh học | 52,51 ± 8,14 | 55,26 ± 7,50 | 57,09 ± 8,92 | > 0,05 |
| Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,1 ml/lần, 2 lần/ngày | 51,51 ± 4,60 | 54,48 ± 4,90 | 51,90 ± 4,75 | > 0,05 |
| <i>p so với lô chứng</i> | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 | |
| Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,2 ml/lần, 2 lần/ngày | 56,66 ± 7,53 | 57,26 ± 5,66 | 53,42 ± 7,35 | > 0,05 |
| <i>p so với lô chứng</i> | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 | |

Nhận xét: Kết quả ở bảng 3.8 cho thấy:

Sau 10 ngày và 21 ngày gây mô hình bông, xét nghiệm đánh giá hematocrit của chuột bôi Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,1 ml/lần, 2 lần/ngày và chuột bôi Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,2 ml/lần, 2 lần/ngày đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi bôi thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.9. Ảnh hưởng của Dầu dừa Lão nhà quê đến thể tích trung bình hồng cầu

| <i>Lô chuột</i> | <i>Thể tích trung bình hồng cầu (fl)</i> | | | <i>p</i> _{trước-sau} |
|--|--|--------------------|--------------------|-------------------------------|
| | <i>Trước nghiên cứu</i> | <i>Sau 10 ngày</i> | <i>Sau 21 ngày</i> | |
| Chứng sinh học | 51,70 ± 2,11 | 52,60 ± 1,51 | 52,30 ± 1,25 | > 0,05 |
| Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,1 ml/lần, 2 lần/ngày | 51,10 ± 1,10 | 51,60 ± 1,35 | 51,00 ± 2,21 | > 0,05 |
| <i>p so với lô chứng</i> | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 | |
| Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,2 ml/lần, 2 lần/ngày | 49,90 ± 2,69 | 50,80 ± 2,86 | 50,50 ± 3,44 | > 0,05 |
| <i>p so với lô chứng</i> | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 | |

Nhận xét: Kết quả ở bảng 3.9 cho thấy:

Sau 10 ngày và 21 ngày gây mô hình bông, thể tích trung bình hồng cầu của chuột bôi Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,1 ml/lần, 2 lần/ngày và chuột bôi Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,2 ml/lần, 2 lần/ngày đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi bôi thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.10. Ảnh hưởng của Dầu dừa Lão nhà quê đến số lượng bạch cầu

| <i>Lô chuột</i> | <i>Số lượng bạch cầu (G/l)</i> | | | <i>p_{trước-sau}</i> |
|--|--------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------------|
| | <i>Trước nghiên cứu</i> | <i>Sau 10 ngày</i> | <i>Sau 21 ngày</i> | |
| Chứng sinh học | 5,78 ± 1,89 | 6,43 ± 1,19 | 6,86 ± 1,74 | > 0,05 |
| Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,1 ml/lần, 2 lần/ngày | 6,58 ± 1,74 | 7,63 ± 2,07 | 7,96 ± 2,59 | > 0,05 |
| <i>p so với lô chứng</i> | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 | |
| Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,2 ml/lần, 2 lần/ngày | 7,04 ± 1,56 | 7,68 ± 1,54 | 8,42 ± 1,86 | > 0,05 |
| <i>p so với lô chứng</i> | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 | |

Nhận xét: Kết quả ở bảng 3.10 cho thấy:

Sau 10 ngày và 21 ngày gây mô hình bông, số lượng bạch cầu của chuột bôi Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,1 ml/lần, 2 lần/ngày và chuột bôi Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,2 ml/lần, 2 lần/ngày đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi bôi thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.11. Ảnh hưởng của Dầu dừa Lão nhà quê đến công thức bạch cầu

| Thời gian | Công thức bạch cầu | | | | | |
|-------------------------------|--------------------|-------------------|---|-------------------|--|-------------------|
| | Chứng sinh học | | Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,1 ml/lần, 1 lần/ngày | | Dầu dừa Lão nhà quê 0,2 ml/lần, 2 lần/ngày | |
| | Lympho (%) | Trung tính (%) | Lympho (%) | Trung tính (%) | Lympho (%) | Trung tính (%) |
| Trước nghiên cứu | 71,47 ± 5,45 | 12,26 ± 3,57 | 69,39 ± 6,40 | 14,67 ± 4,69 | 70,71 ± 3,30 | 12,71 ± 2,99 |
| Sau 10 ngày | 72,18 ± 6,20 | 10,96 ± 3,07 | 70,18 ± 3,77 | 13,31 ± 3,60 | 74,85 ± 6,23 | 10,83 ± 3,08 |
| <i>p</i> _{trước-sau} | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 |
| Sau 21 ngày | 69,35 ± 4,88 | 15,21 ± 3,84 | 68,99 ± 7,40 | 16,22 ± 5,24 | 73,02 ± 6,71 | 12,44 ± 2,72 |
| <i>p</i> _{trước-sau} | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 |

Nhận xét: Kết quả ở bảng 3.11 cho thấy:

Sau 10 ngày và 21 ngày gây mô hình bồng, công thức bạch cầu của chuột bôi Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,1 ml/lần, 2 lần/ngày và chuột bôi Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,2 ml/lần, 2 lần/ngày đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi bôi thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.12. Ảnh hưởng của Dầu dừa Lão nhà quê đến số lượng tiểu cầu

| <i>Lô chuột</i> | <i>Số lượng tiểu cầu (G/l)</i> | | | <i>p_{trước-sau}</i> |
|--|--------------------------------|--------------------|--------------------|------------------------------|
| | <i>Trước nghiên cứu</i> | <i>Sau 10 ngày</i> | <i>Sau 21 ngày</i> | |
| Chứng sinh học | 752,00 ± 90,24 | 716,10 ± 106,17 | 679,00 ± 98,48 | > 0,05 |
| Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,1 ml/lần, 2 lần/ngày | 745,30 ± 104,58 | 713,90 ± 91,52 | 707,50 ± 106,57 | > 0,05 |
| <i>p so với lô chứng</i> | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 | |
| Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,2 ml/lần, 2 lần/ngày | 780,30 ± 106,09 | 791,30 ± 111,90 | 752,60 ± 107,84 | > 0,05 |
| <i>p so với lô chứng</i> | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 | |

Nhận xét: Kết quả ở bảng 3.12 cho thấy:

Sau 10 ngày và 21 ngày gây mô hình bỏng, số lượng tiểu cầu của chuột bôi Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,1 ml/lần, 2 lần/ngày và chuột bôi Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,2 ml/lần, 2 lần/ngày đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi bôi thuốc thử ($p > 0,05$).

3.2.2.3. Đánh giá mức độ hủy hoại tế bào gan

Bảng 3.13. Ảnh hưởng của Dầu dừa Lão nhà quê đến hoạt độ AST

| <i>Lô chuột</i> | <i>Hoạt độ AST (UI/l)</i> | | | <i>p_{trước-sau}</i> |
|--|-----------------------------|------------------------|------------------------|------------------------------|
| | <i>Trước nghiên cứu</i> | <i>Sau 10 ngày</i> | <i>Sau 21 ngày</i> | |
| Chứng sinh học | 86,20 ± 12,10 | 90,10 ± 9,89 | 81,60 ± 10,75 | > 0,05 |
| Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,1 ml/lần, 2 lần/ngày | 80,50 ± 12,35 | 86,80 ± 12,85 | 89,30 ± 9,48 | > 0,05 |
| <i>p so với lô chứng</i> | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 | |
| Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,2 ml/lần, 2 lần/ngày | 84,50 ± 10,11 | 95,60 ± 17,60 | 92,80 ± 15,43 | > 0,05 |
| <i>p so với lô chứng</i> | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 | |

Nhận xét: Kết quả ở bảng 3.13 cho thấy:

Sau 10 ngày và 21 ngày gây mô hình bông, xét nghiệm đánh giá mức độ hủy hoại tế bào gan hoạt độ AST của chuột bôi Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,1 ml/lần, 2 lần/ngày và chuột bôi Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,2 ml/lần, 2 lần/ngày đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi bôi thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.14. Ảnh hưởng của Dầu dừa Lão nhà quê đến hoạt độ ALT

| <i>Lô chuột</i> | <i>Hoạt độ ALT (UI/l)</i> | | | <i>p_{trước-sau}</i> |
|--|-----------------------------|------------------------|------------------------|------------------------------|
| | <i>Trước nghiên cứu</i> | <i>Sau 10 ngày</i> | <i>Sau 21 ngày</i> | |
| Chứng sinh học | 35,60 ± 8,06 | 37,50 ± 4,97 | 39,00 ± 6,50 | > 0,05 |
| Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,1 ml/lần, 2 lần/ngày | 38,40 ± 8,18 | 33,10 ± 9,16 | 43,90 ± 7,02 | > 0,05 |
| <i>p so với lô chứng</i> | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 | |
| Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,2 ml/lần, 2 lần/ngày | 39,60 ± 4,65 | 40,60 ± 4,86 | 40,90 ± 7,11 | > 0,05 |
| <i>p so với lô chứng</i> | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 | |

Nhận xét: Kết quả ở bảng 3.14 cho thấy:

Sau 10 ngày và 21 ngày gây mô hình bỏng, xét nghiệm đánh giá mức độ hủy hoại tế bào gan hoạt độ ALT của chuột bôi Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,1 ml/lần, 2 lần/ngày và chuột bôi Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,2 ml/lần, 2 lần/ngày đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi bôi thuốc thử ($p > 0,05$).

3.2.2.4. Đánh giá chức năng gan

Bảng 3.15. Ảnh hưởng của Dầu dừa Lão nhà quê đến nồng độ bilirubin toàn phần

| <i>Lô chuột</i> | <i>Nồng độ bilirubin toàn phần (mmol/l)</i> | | | <i>p</i> _{trước-sau} |
|--|---|--------------------|--------------------|-------------------------------|
| | <i>Trước nghiên cứu</i> | <i>Sau 10 ngày</i> | <i>Sau 21 ngày</i> | |
| Chứng sinh học | 8,65 ± 0,52 | 8,74 ± 0,65 | 9,04 ± 0,57 | > 0,05 |
| Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,1 ml/lần, 2 lần/ngày | 8,73 ± 0,55 | 9,23 ± 0,60 | 9,30 ± 0,75 | > 0,05 |
| <i>p so với lô chứng</i> | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 | |
| Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,2 ml/lần, 2 lần/ngày | 8,54 ± 0,47 | 9,01 ± 0,90 | 9,11 ± 0,87 | > 0,05 |
| <i>p so với lô chứng</i> | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 | |

Nhận xét: Kết quả ở bảng 3.15 cho thấy:

Sau 10 ngày và 21 ngày gây mô hình bỏng, nồng độ bilirubin toàn phần của chuột bôi Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,1 ml/lần, 2 lần/ngày và chuột bôi Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,2 ml/lần, 2 lần/ngày đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi bôi thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.16. Ảnh hưởng của Dầu dừa Lão nhà quê đến nồng độ albumin

| <i>Lô chuột</i> | <i>Nồng độ albumin (g/dl)</i> | | | <i>p trước-sau</i> |
|--|-------------------------------|------------------------|------------------------|--------------------|
| | <i>Trước nghiên cứu</i> | <i>Sau 10 ngày</i> | <i>Sau 21 ngày</i> | |
| Chứng sinh học | 3,17 ± 0,33 | 3,30 ± 0,21 | 3,46 ± 0,28 | > 0,05 |
| Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,1 ml/lần, 2 lần/ngày | 3,18 ± 0,26 | 3,11 ± 0,34 | 3,24 ± 0,31 | > 0,05 |
| <i>p so với lô chứng</i> | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 | |
| Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,2 ml/lần, 2 lần/ngày | 3,30 ± 0,21 | 3,12 ± 0,19 | 3,27 ± 0,29 | > 0,05 |
| <i>p so với lô chứng</i> | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 | |

Nhận xét: Kết quả ở bảng 3.16 cho thấy:

Sau 10 ngày và 21 ngày gây mô hình bồng, nồng độ albumin toàn phần của chuột bôi Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,1 ml/lần, 2 lần/ngày và chuột bôi Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,2 ml/lần, 2 lần/ngày đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi bôi thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.17. Ảnh hưởng của Dầu dừa Lão nhà quê đến nồng độ cholesterol toàn phần

| <i>Lô chuột</i> | <i>Nồng độ cholesterol toàn phần (mmol/l)</i> | | | <i>p_{trước-sau}</i> |
|--|---|--------------------|--------------------|------------------------------|
| | <i>Trước nghiên cứu</i> | <i>Sau 10 ngày</i> | <i>Sau 21 ngày</i> | |
| Chứng sinh học | 1,40 ± 0,16 | 1,34 ± 0,20 | 1,37 ± 0,17 | > 0,05 |
| Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,1 ml/lần, 2 lần/ngày | 1,44 ± 0,14 | 1,36 ± 0,15 | 1,42 ± 0,10 | > 0,05 |
| <i>p so với lô chứng</i> | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 | |
| Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,2 ml/lần, 2 lần/ngày | 1,46 ± 0,11 | 1,42 ± 0,13 | 1,36 ± 0,14 | > 0,05 |
| <i>p so với lô chứng</i> | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 | |

Nhận xét: Kết quả ở bảng 3.17 cho thấy:

Sau 10 ngày và 21 ngày gây mô hình bồng, nồng độ cholesterol toàn phần của chuột bôi Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,1 ml/lần, 2 lần/ngày và chuột bôi Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,2 ml/lần, 2 lần/ngày đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi bôi thuốc thử ($p > 0,05$).

3.2.2.5. Đánh giá chức năng lọc cầu thận

Bảng 3.18. Ảnh hưởng của Dầu dừa Lão nhà quê đến nồng độ creatinin

| <i>Lô chuột</i> | <i>Nồng độ creatinin (mg/dl)</i> | | | <i>P_{trước-sau}</i> |
|--|----------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------------|
| | <i>Trước nghiên cứu</i> | <i>Sau 10 ngày</i> | <i>Sau 21 ngày</i> | |
| Chứng sinh học | 0,88 ± 0,08 | 0,94 ± 0,07 | 0,91 ± 0,06 | > 0,05 |
| Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,1 ml/lần, 2 lần/ngày | 0,89 ± 0,08 | 0,92 ± 0,09 | 0,93 ± 0,06 | > 0,05 |
| <i>p so với lô chứng</i> | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 | |
| Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,2 ml/lần, 2 lần/ngày | 0,84 ± 0,09 | 0,91 ± 0,08 | 0,90 ± 0,09 | > 0,05 |
| <i>p so với lô chứng</i> | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 | |

Nhận xét: Kết quả ở bảng 3.18 cho thấy:

Sau 10 ngày và 21 ngày gây mô hình bồng, nồng độ creatinin của chuột bồng Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,1 ml/lần, 2 lần/ngày và chuột bồng Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,2 ml/lần, 2 lần/ngày đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi bôi thuốc thử ($p > 0,05$).

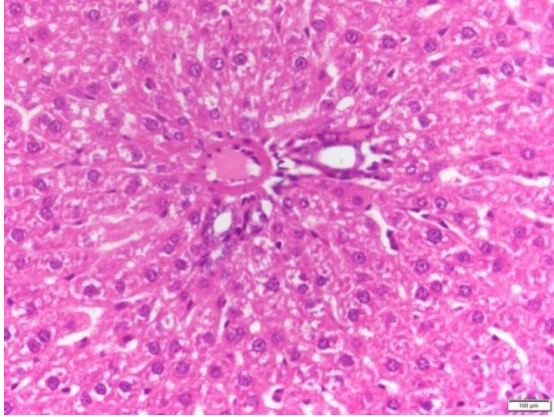
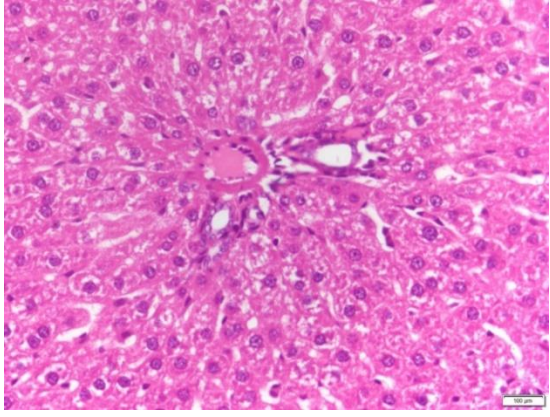
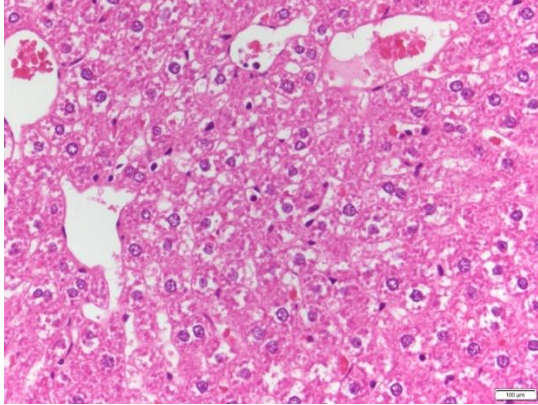
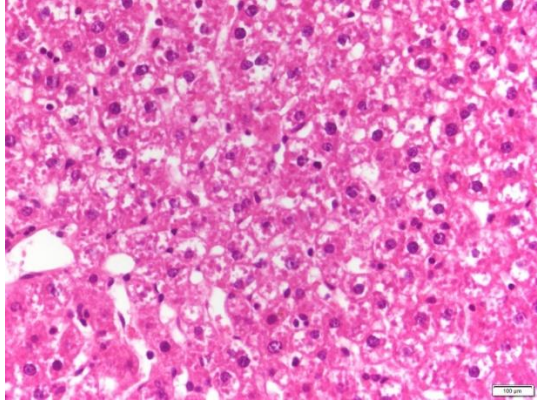
3.2.2.6. Thay đổi về mô bệnh học

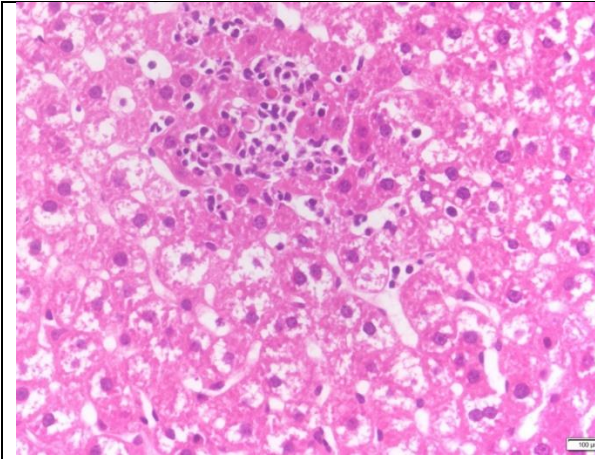
a. Đại thể

Trên tất cả các chuột thực nghiệm (cả lô chứng và 2 lô trị), không quan sát thấy có thay đổi bệnh lý nào về mặt đại thể của các cơ quan tim, phổi, gan, lách, thận và hệ thống tiêu hoá của chuột.

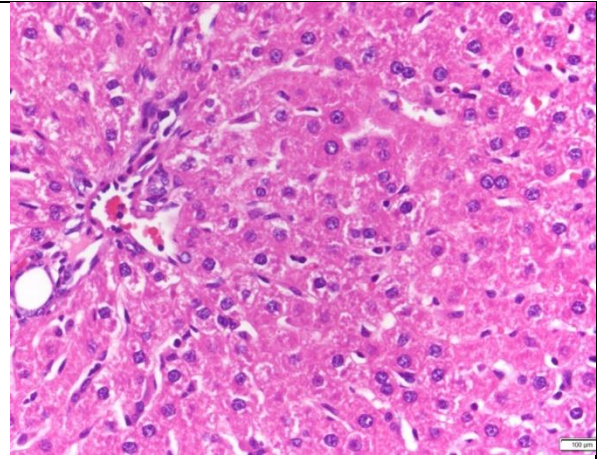
b. Vi thể

* Hình thái vi thể gan

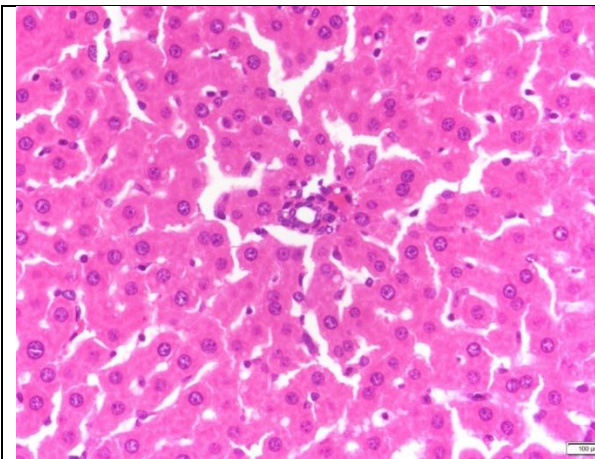
| | |
|--|--|
|  |  |
| <p>Hình 3.18. Hình thái vi thể gan chuột lô chứng sinh học (chuột số 01) Tế bào gan bình thường (Nhuộm Hematoxylin – Eosin, HE x 40)</p> | <p>Hình 3.19. Hình thái vi thể gan chuột lô chứng sinh học (chuột số 08) Tế bào gan bình thường</p> |
|  |  |
| <p>Hình 3.20. Hình thái vi thể gan chuột lô bôi Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,1 ml/lần, 2 lần/ngày (chuột số 33) Tế bào gan bình thường</p> | <p>Hình 3.21. Hình thái vi thể gan chuột lô bôi Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,1 ml/lần, 2 lần/ngày (chuột số 38) Tế bào gan bình thường</p> |



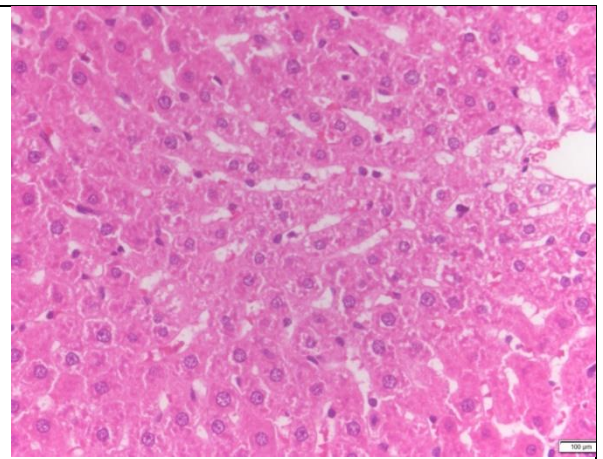
Hình 3.22. Hình thái vi thể gan chuột lô
bôi Dầu dừa Lão nhà quê
liều 0,1 ml/lần, 2 lần/ngày (chuột số 40)
Tế bào gan bình thường



Hình 3.23. Hình thái vi thể gan chuột lô
bôi Dầu dừa Lão nhà quê
liều 0,2 ml/lần, 2 lần/ngày (chuột số 43)
Tế bào gan bình thường

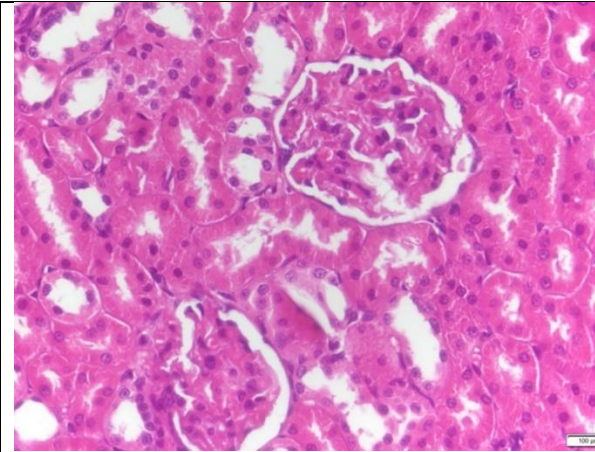


Hình 3.24. Hình thái vi thể gan chuột lô
bôi Dầu dừa Lão nhà quê
liều 0,2 ml/lần, 2 lần/ngày (chuột số 44)
Tế bào gan bình thường

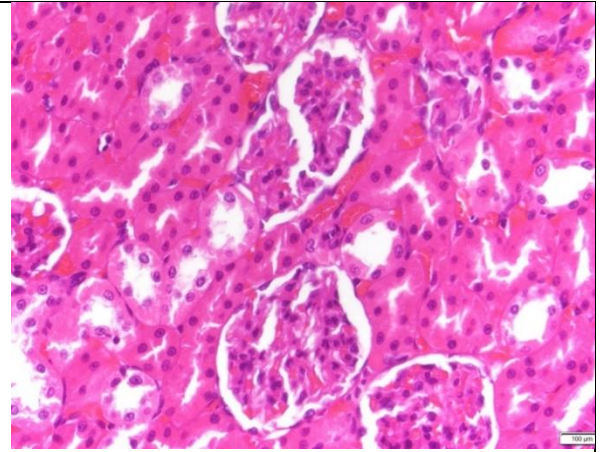


Hình 3.25. Hình thái vi thể gan chuột lô
bôi Dầu dừa Lão nhà quê
liều 0,2 ml/lần, 2 lần/ngày (chuột số 46)
Tế bào gan bình thường

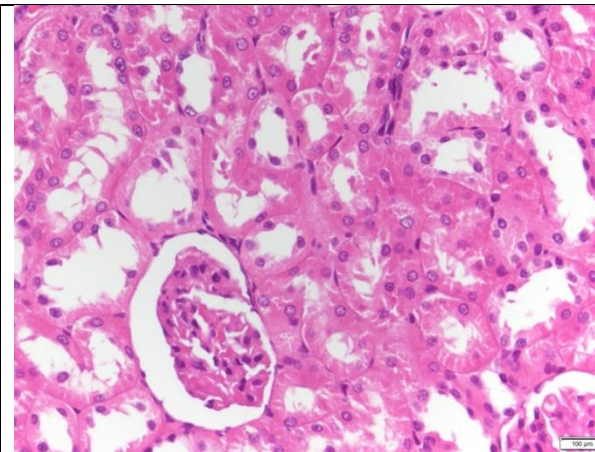
*** Hình thái vi thể thận:**



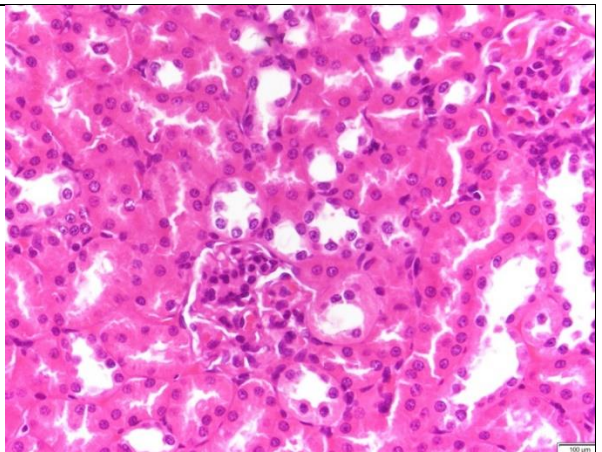
Hình 3.26. Hình thái vi thể thận chuột lô
chứng sinh học
(chuột số 01) (HE x 40)
Thận bình thường



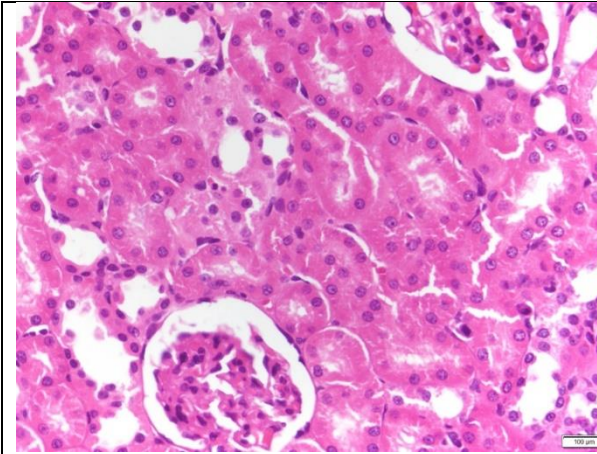
Hình 3.27. Hình thái vi thể thận chuột lô
chứng sinh học (chuột số 08)
Thận bình thường



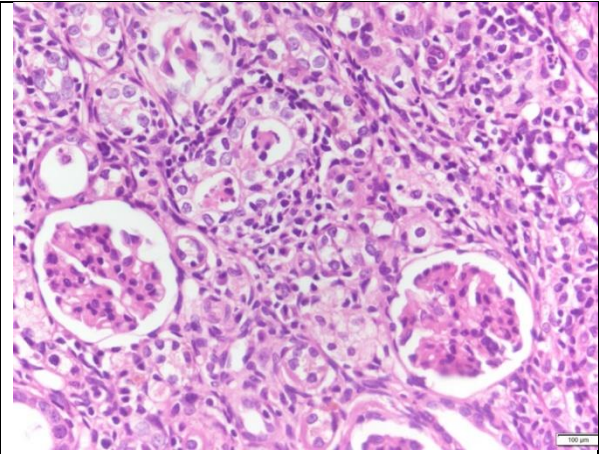
Hình 3.28. Hình thái vi thể thận chuột lô
bôi Dầu dừa Lão nhà quê
liều 0,1 ml/lần, 2 lần/ngày (chuột số 33)
Thận bình thường



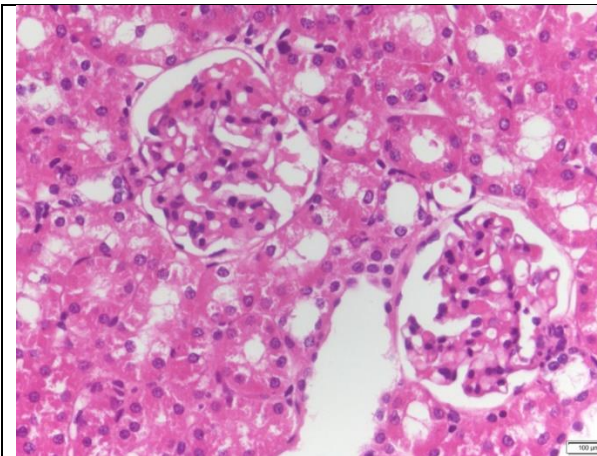
Hình 3.29. Hình thái vi thể thận chuột lô
bôi Dầu dừa Lão nhà quê
liều 0,1 ml/lần, 2 lần/ngày (chuột số 38)
Thận bình thường



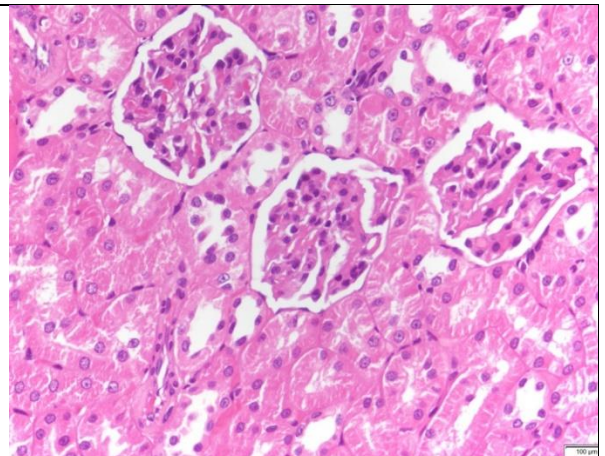
Hình 3.30. Hình thái vi thể thận chuột lô
bôi Dầu dừa Lão nhà quê
liều 0,1 ml/lần, 2 lần/ngày (chuột số 40)
Thận bình thường



Hình 3.31. Hình thái vi thể thận chuột lô
bôi Dầu dừa Lão nhà quê
liều 0,2 ml/lần, 2 lần/ngày (chuột số 43)
Thận bình thường



Hình 3.32. Hình thái vi thể thận chuột lô
bôi Dầu dừa Lão nhà quê
liều 0,2 ml/lần, 2 lần/ngày (chuột số 44)
Thận bình thường



Hình 3.33. Hình thái vi thể thận chuột lô
bôi Dầu dừa Lão nhà quê
liều 0,2 ml/lần, 2 lần/ngày (chuột số 46)
Thận bình thường

Nhận xét về cấu trúc vi thể gan, thận của chuột: Không có sự khác biệt rõ rệt so với lô chứng sinh học sau 21 ngày dùng thuốc thử liên tục trên mô hình gây bỏng thực nghiệm.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Bàn luận về khả năng gây kích ứng da của Dầu dừa Lão nhà quê trên thỏ

4.1.1. Lựa chọn động vật đánh giá

Trong nghiên cứu đánh giá kích ứng da thường được khuyến cáo nên tiến hành trên da có tính mẫn cảm cao. Da thỏ mỏng và nhạy cảm nhất trong các loài động vật và còn dễ kích ứng hơn da người [57], [58].

Các nghiên cứu về độc tính trên da được thực hiện trên động vật có nhiều lông (động vật gặm nhấm/thỏ) có lớp biểu bì tương đối mỏng so với người. Nhìn chung, da người và da linh trưởng không phải người được cho là ít thấm các chất thử nghiệm hơn nhiều so với da thỏ và/hoặc động vật gặm nhấm. Tuy nhiên, kết quả thu được ở thỏ không phải lúc nào cũng dự đoán được phản ứng của con người vì da thỏ dễ bị kích ứng bởi các tác nhân hóa học hơn da người.

Do vậy, khi tính kích ứng trên da thỏ bằng 0 thì gần như chắc chắn trên da người sẽ không có kích ứng [57], [58]. Vì vậy, nghiên cứu lựa chọn thỏ để tiến hành nghiên cứu tính kích ứng da của Dầu dừa Lão nhà quê.

4.1.2. Chuẩn bị động vật thử nghiệm

Động vật thử nghiệm như chuột, thỏ... có lớp da dày đòi hỏi cạo lông trước khi cho tiếp xúc với thuốc nghiên cứu, điều này có thể làm tăng khả năng tiếp xúc và độc tính toàn thân. Nên sử dụng tông đơ điện, ngoài ra có thể sử dụng tại chỗ các chất hóa học làm rụng lông giúp mang lại bề mặt da mịn màng và không có lông. Tuy nhiên, sự rụng lông do hóa chất ở động vật có lớp biểu bì tương đối mỏng có thể làm mất hoặc giảm lớp sừng, khiến da nhạy cảm hơn với các tác nhân bên ngoài da. Nó cũng có thể dẫn đến việc tiếp xúc toàn thân với các hợp chất được dùng tại chỗ cao hơn đáng kể so với vùng da bị cắt. Trong nghiên cứu, chúng tôi không tiến hành sử dụng hóa chất làm

rụng lông. Để ngăn chặn việc động vật liếm, nuốt và mô phỏng việc sử dụng lâm sàng các công thức thử nghiệm trên da, vị trí ứng dụng thường chọn bề mặt lưng của động vật, sau đó băng kín hoặc cố định bằng băng dính... để cố định gạc tại chỗ. Việc quấn thân hoặc cơ thể quá chặt có thể dẫn đến những hậu quả không mong muốn khác như hoại tử. Nên trong nghiên cứu, sau khi đặt lớp gạc bôi Dầu dừa Lão nhà quê, chúng tôi chỉ cố định gạc cẩn thận bằng băng dính không gây dị ứng.

4.1.3. Mô hình thử nghiệm

- Diện tích đánh giá: Theo OECD, chất thử phải được áp dụng cho một khu vực nhỏ (khoảng 6cm^2) của da và che phủ bằng một miếng gạc, được giữ cố định bằng băng dính không gây kích ứng [57], [58]. Trong trường hợp ứng dụng trực tiếp không thể (ví dụ: Chất lỏng hoặc một số bột nhão), chất thử nghiệm trước tiên phải được phết/ tẩm vào miếng băng gạc, sau đó được áp vào da. Miếng dán phải được giữ lỏng lẻo khi tiếp xúc với da bằng cách mặc quần áo nửa kín phù hợp trong suốt thời gian tiếp xúc. Cần ngăn chặn động vật tiếp cận miếng dán và nuốt hoặc hít phải chất thử.

Trong nghiên cứu chúng tôi đã áp dụng phương pháp chất thử dạng lỏng: phết lên mỗi miếng gạc, đắp lên da lành thỏ với diện tích $2,5 \times 2,5\text{cm}$ (khoảng 6cm^2); sau đó cố định theo hướng dẫn của OECD.

- Thời gian tiếp xúc: theo quy định, vào cuối thời gian tiếp xúc, thường là 4 giờ, chất thử còn lại sẽ là loại bỏ, nếu có thể, sử dụng nước hoặc dung môi thích hợp mà không làm thay đổi phản ứng hiện có hoặc sự toàn vẹn của lớp biểu bì [57], [58]. Chúng tôi duy trì tiếp xúc trong 4h, sau đó sử dụng nước cất nhẹ nhàng rửa sạch vùng da, đảm bảo không gây tổn thương, không làm thay đổi tình trạng hiện có vùng da tiếp xúc.

- Mức liều: Chúng tôi áp dụng mức liều 0,5ml Dầu dừa Lão nhà quê cho vị trí thử nghiệm [57], [58].

4.1.4. Kết quả chỉ số kích ứng da

Chúng tôi đánh giá độ kích ứng da của Dầu dừa Lão nhà quê trên da lành thỏ theo hướng dẫn của OECD thấy Dầu dừa Lão nhà quê không gây ra phản ứng phù nề tại tất cả thời điểm nghiên cứu. Ở thỏ số 1 có hiện tượng tấy đỏ tại chỗ ở thời điểm 1 giờ, 24 giờ, 48 giờ sau khi loại bỏ thuốc ra khỏi vùng da và không còn quan sát thấy ở thời điểm 72 giờ. Thỏ số 2 hiện tượng tấy đỏ tại chỗ xuất hiện ở thời điểm 24 giờ, 48 giờ sau khi loại bỏ thuốc ra khỏi vùng da và không còn quan sát thấy ở thời điểm 72 giờ. Thỏ số 3 không quan sát thấy hiện tượng ban đỏ, phù nề ở tất cả các thời điểm.

Điểm trung bình kích ứng sơ cấp bằng 0,78 tại vùng áp Dầu dừa Lão nhà quê. Trạng thái của tất cả chuột sau bôi 72 giờ khỏe mạnh, bình thường (Bảng 3.1, 3.2 và Hình 3.1).

Từ các kết quả trên cho thấy sản phẩm Dầu dừa Lão nhà quê có khả năng gây kích ứng da nhẹ trên thỏ.

4.2. Bàn luận về tác dụng điều trị bỏng của Dầu dừa Lão nhà quê trên mô hình gây bỏng thực nghiệm trên chuột cống trắng

4.2.1. Mô hình lựa chọn

Bảng 4.1. So sánh các đặc điểm khi chọn động vật thí nghiệm

| STT | Tiêu chí | Thỏ | Chuột nhắt | Chuột cống |
|-----|---|-----|------------|------------|
| 1 | Độ đồng đều về cân nặng | + | +++ | +++ |
| 2 | Khả năng bị bệnh do điều kiện chăm sóc nuôi dưỡng | +++ | ++ | + |
| 3 | Số động vật trong 1 lồng | 1 | 10 | 10 |
| 4 | Giá thành | + | +++ | ++ |
| 5 | Lượng máu lấy được một lần | +++ | + | ++ |

Chuột cống là loài có sức chịu đựng cao, sức đề kháng tốt trong việc gây mô hình vết thương da. Nhiều tác giả đã lựa chọn chuột cống để xây dựng

mô hình bỏng. A.S.Durmus và cộng sự (2010) đã lựa chọn chuột cống trắng để đánh giá tác dụng của *Nigella sativa* và sulfadiazine-bạc trong điều trị vết thương bỏng [60]. Vì những lí do trên chúng tôi lựa chọn chuột cống trắng để gây mô hình bỏng.

Bỏng do rất nhiều nguyên nhân, trong đó bỏng do nhiệt là nguyên nhân hay gặp nhất. Trên thế giới cũng như ở Việt Nam đã có nhiều mô hình bỏng nhiệt được thực hiện: mô hình gây bỏng của tác giả Vũ Thị Ngọc Thanh (2003), mô hình gây bỏng của tác giả Durmus và cộng sự (2009), mô hình gây bỏng của tác giả Nguyễn Thanh Hà Tuấn và cộng sự (2022) [5], [60], [64].

Chúng tôi tiến hành thử nghiệm gây bỏng chuột với dụng cụ kim loại ở 100°C trong các khoảng thời gian khác nhau và thấy rằng 35 giây là thời gian gây được tổn thương bỏng phù hợp (tương ứng bỏng độ III). Do đó chúng tôi lựa chọn gây mô hình bỏng nhiệt trên chuột cống trắng chủng *Wistar* với thời gian gây bỏng là 35 giây được mô tả như trên.

4.2.2. Đánh giá tác dụng điều trị bỏng tại chỗ của dầu dừa trên động vật gây bỏng thực nghiệm

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 ra 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 bóng 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 BN. Phù viêm quá mức sẽ gây chèn ép các thụ thể thần kinh cũng góp phần gây đau sau bóng. Vì vậy, việc ngăn chặn đáp ứng viêm quá mức tại vùng tổn thương bóng sẽ tạo ra sự cân bằng ổn định tại vết bóng, làm giảm đau tại chỗ, tạo điều kiện tốt cho quá trình sinh học liền vết thương. Tổn thương nhiệt trên 20% diện tích cơ thể dẫn đến thoát mạch toàn thân và gây phù nề [65], [66], [67].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi trên vết bóng thực nghiệm cho thấy:

Chuột ở lô mô hình, những ngày đầu sau bóng tất cả các vết bóng đều có loét, các vết loét rộng dần chảy nhiều dịch tiết và có mùi khó chịu, những ngày sau các vết loét khô dần, thu hẹp diện tích tổn thương, tuy nhiên đến khi kết thúc 21 ngày nghiên cứu ở lô này vẫn còn một số vết bóng còn chảy dịch tiết. Tại chỗ, vết bóng lô mô hình không có tác dụng kháng khuẩn, chống viêm chính vì vậy làm cho phản ứng viêm càng mạnh và kéo dài cộng với tình trạng nhiễm khuẩn làm vết thương lâu liền. Quá trình tái tạo hồi phục vết thương cả trên đại thể và vi thể đều tiến triển rất chậm (Hình 3.2). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của tác giả Vũ Thị Ngọc Thanh [5].

Ở lô chứng dương, sulfadiazin bạc có tác dụng kháng khuẩn làm hạn chế quá trình nhiễm khuẩn tại vị trí tổn thương đồng thời sulfadiazin bạc làm tăng sinh nguyên bào sợi và tăng cường hình thành collagen tại tổn thương [68]. Kết quả nghiên cứu cho thấy sulfadiazin bạc làm liền các vết thương bóng nhanh hơn so với lô mô hình, đến ngày 21 các vết bóng đa số đều tạo sẹo. Mức độ thu hẹp diện tích vết bóng so với lô mô hình đều có ý nghĩa thống kê ở cả ngày thứ 14 và 21 ($p < 0,05$). Trên hình ảnh vi thể vết bóng thấy các vết bóng được tái tạo mới, đặc biệt có sự tăng sinh xơ mạnh (Hình 3.9, 3.10 và 3.11).

Ở 2 lô bôi Dầu dừa Lão nhà quê, thời gian liền vết thương bỏng tương tự như lô bôi sulfadiazin bạc, sau 7 đến 14 ngày các vết bỏng bắt đầu khô, giảm diện tích vết bỏng trên da và bắt đầu hình thành vảy tiết đến ngày thứ 21 đa số các vết bỏng đã tạo sẹo. Mức độ thu hẹp diện tích vết bỏng nhanh hơn so với lô mô hình ($p < 0,05$) và tương tự như lô chứng dương ($p > 0,05$). Từ kết quả trên cho thấy Dầu dừa Lão nhà quê có tác dụng điều trị tại chỗ vết thương bỏng tương tự sulfadiazin bạc. Trên hình ảnh vi thể vết bỏng cũng có sự tăng sinh xơ mạnh (Hình 3.12, 3.13, 3.14, 3.15, 3.16, 3.17), có thể do Dầu dừa Lão nhà quê có tác dụng kích thích tăng sinh xơ tại mô tổn thương. Phân tích kết quả cho thấy mức độ thu hẹp diện tích vết bỏng ở 2 lô bôi Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,1ml/lần, 2 lần/ngày và 0,2ml/lần, 2 lần/ngày là không có sự khác biệt ($p > 0,05$). Từ kết quả nghiên cứu sự khác biệt về tình trạng toàn thân, tác dụng liền vết thương bỏng của Dầu dừa Lão nhà quê ở 2 mức liều 0,1ml/lần, 2 lần/ngày và 0,2ml/lần, 2 lần/ngày không có khác biệt rõ rệt, cho nên chúng tôi kiến nghị sử dụng Dầu dừa Lão nhà quê liều 0,1ml/lần, 2 lần/ngày.

Khi vết bỏng liền sẹo, nhận thấy vùng có tổn thương bỏng khi hình thành sẹo đã mất hết các tuyến phụ thuộc (tuyến bã, tuyến mồ hôi) hoàn toàn trái ngược với vùng lành xung quanh (Hình 3.17). Hình ảnh này đã chứng minh được mô hình của chúng tôi đã gây được tổn thương bỏng độ III theo phân độ của tác giả Lê Thế Trung (1965) là gây tổn thương thân, nang lông, tuyến mồ hôi, đây là độ tổn thương cần có sự điều trị tại chỗ. Kết quả này cũng phù hợp với sinh lý liền vết thương bỏng, vết thương được tái tạo bằng tổ chức xơ mà không phục hồi được hoàn toàn các tổ chức của da.

Kết quả điều trị vết thương bỏng bằng Dầu dừa Lão nhà quê tương tự với kết quả điều trị vết thương bỏng bằng kem Chitosan 2% của tác giả Vũ Thị Ngọc Thanh (2003). Theo kết quả nghiên cứu này: mức độ thu hẹp diện tích vết bỏng khi dùng kem Chitosan 2% và sulfadiazin bạc sau 14, 21, 28

ngày là như nhau ($p > 0,05$) [5]. Hình ảnh vi thể của da thỏ sau khi bôi kem Chitosan 2% sau 28 ngày, có sự tăng sinh xơ, hình thành sẹo tương tự như hình ảnh của da chuột sau khi dùng Dầu dừa Lão nhà quê 21 ngày. Các thời điểm khác nhau có thể do khả năng hồi phục tổn thương của chuột và thỏ có sự khác biệt cũng như mức độ tổn thương bỏng.

Kết quả điều trị vết thương bỏng nhiệt ở chuột của tác giả Mehrabani và cộng sự (2015) của curcumin dạng kem 2% cho thấy mức độ thu hẹp vết thương da không có sự khác biệt ở lô bôi curcumin 2% so với lô bôi sulfadiazin bạc, theo kết quả mô bệnh học cho thấy curcumin có tác dụng giảm viêm hơn hẳn so với các lô còn lại vào ngày thứ 21 [69].

Kết quả điều trị vết thương bỏng bằng Dầu dừa Lão nhà quê tương tự với kết quả điều trị vết thương bỏng bằng Loxain của tác giả Trần Thanh Tùng và cộng sự (2015) [70]. Theo kết quả nghiên cứu này: mức độ thu hẹp diện tích vết bỏng khi dùng Loxain và sulfadiazin-bạc sau 7, 14, 21 là như nhau ($p > 0,05$). Hình ảnh vi thể của da chuột sau khi bôi Loxain và Dầu dừa Lão nhà quê sau 21 ngày có sự tăng sinh xơ, hình thành sẹo tương tự nhau.

Các yếu tố ảnh hưởng tới quá trình lành vết thương bỏng da do nhiệt là yếu tố dinh dưỡng, khả năng kháng khuẩn, lưu thông máu,... Nghiên cứu của Ademola C. Famurewa cùng cộng sự (2023) Đánh giá so sánh các loại dầu dừa khác nhau: Phân tích sắc ký và quang phổ về dư lượng thuốc trừ sâu, kim loại nặng độc hại và các hàm lượng liên quan. Kết quả cho thấy nhiều axit amin thiết yếu, các thành phần dinh dưỡng và hàm lượng vitamin tương đương với tiêu chuẩn tham chiếu của WHO về protein trong chế độ ăn uống được tìm thấy trong dầu dừa. Những phát hiện này cho thấy dầu dừa có lợi về mặt dinh dưỡng cho sức khỏe con người [71]. Năm 2023, Vibha Bhardwaj cùng cs (2023) Nghiên cứu Tiềm năng kháng khuẩn của dầu *Cocos nucifera* (Dầu dừa) trên các chuẩn vi khuẩn phân lập. Thử nghiệm hoạt tính kháng khuẩn của chủng *Streptococcus* phân lập trên lâm sàng cho thấy khả

năng miễn cảm với dầu dừa cao nhất trong khi *Escherichia coli* có ít nhất. Nghiên cứu này xác nhận việc sử dụng dầu dừa làm tác nhân trị liệu vì nó có chứa axit lauric có tác dụng diệt khuẩn [72].

Những nghiên cứu trên càng thêm minh chứng khả năng làm lành vết thương bỏng da do nhiệt của dầu dừa.

4.2.3. Đánh giá ảnh hưởng toàn thân của dầu dừa trên động vật gây bỏng thực nghiệm

4.2.3.1. Nghiên cứu ảnh hưởng toàn thân

Nhìn vào bảng 4.1 ta thấy chuột nhắt và chuột cống có các ưu điểm về điều kiện chăm sóc nuôi dưỡng dễ, giá thành rẻ, độ đồng đều cao, khả năng bị các bệnh khác do chăm sóc nuôi dưỡng ít hơn thỏ. Chuột cống ngoài các ưu điểm như chuột nhắt thì lượng máu lấy được ở chuột cống nhiều hơn so với chuột nhắt mà không sợ ảnh hưởng tới sức khỏe chuột, thuận lợi cho công tác làm chỉ tiêu huyết học, sinh hóa để so sánh sự khác biệt giữa các lô. Hơn nữa xu hướng của thế giới hiện nay khuyến cáo sử dụng chuột cống vì các ưu điểm của nó [73].

Trong thời gian thí nghiệm, chuột ở lô chứng sinh học và 2 lô bôi thuốc thử hoạt động bình thường, nhanh nhẹn, mắt sáng, phân khô. Không thấy biểu hiện gì đặc biệt ở cả 3 lô chuột cống trong suốt thời gian nghiên cứu

Về sự thay đổi thể trọng của chuột, sau 10 ngày và sau 21 ngày bị bỏng, thể trọng của chuột ở cả 3 lô đều tăng so với trước nghiên cứu.

Điều đó cho thấy khi dùng Dầu dừa Lão nhà quê bôi trên vết thương bỏng không làm ảnh hưởng xấu đến tình trạng toàn thân của chuột mà ngược lại còn giúp phục hồi nhanh thể trọng của chuột sau khi bị bỏng.

4.2.3.2. Đánh giá chức năng tạo máu

Tại bộ môn Dược lý Trường Đại học Y Hà Nội trước đây thường sử dụng thỏ cho các đề tài nghiên cứu độc tính bán trường diễn [74]. Các nghiên cứu tiến hành trên chuột cống thường là lấy máu đuôi chuột bằng phương

pháp cắt đuôi, chọc kim hoặc lấy máu từ ổ mắt chuột. Trước đây với các nguy cơ nhiễm khuẩn hoại tử đuôi gây ảnh hưởng sai lệch cho kết quả nghiên cứu do đó chưa được sử dụng thường quy tại Bộ môn. Hiện nay nhóm nghiên cứu ở Bộ môn đã áp dụng thành công phương pháp lấy máu tĩnh mạch hiển ngoài bằng kim nhỏ, khắc phục được nhược điểm của phương pháp cũ.

Dụng cụ cần thiết bao gồm găng tay giữ chuột, kim tiêm loại to thường dùng để lấy thuốc, kéo cắt lông, bông khô, ống nghiệm chứa chất chống đông.

Kỹ thuật: kỹ thuật viên dùng tay trái đi găng, giữ chuột để lộ một chân. Dùng kéo hoặc tông đơ cắt lông vùng mặt ngoài đùi, yêu cầu cắt sát da nhưng không làm tổn thương da, bộc lộ được tĩnh mạch hiển ngoài, nhìn thấy bằng mắt thường. Dùng kim đâm vuông góc qua da vào tĩnh mạch hiển ngoài của chuột đồng thời cầm ống nghiệm đã mở sẵn nắp hứng từng giọt máu và lắc đều. Không để gạt lấy giọt máu và không lắc quá mạnh sẽ làm vỡ hồng cầu. Mỗi chuột lấy khoảng 1ml máu tương đương 20 giọt.

Biểu hiện chung là thông số tuy không phản ánh cụ thể tổn thương chính xác cơ quan nào nhưng khi thay đổi cho phép chúng ta khẳng định thuốc nghiên cứu có ảnh hưởng tới một cơ quan nào đó gây biến đổi tình trạng chung. Vì thế đây là thông số đầu tiên đưa vào nghiên cứu.

Máu là tổ chức rất quan trọng, liên quan mật thiết tới mọi bộ phận của cơ thể. Về mặt bệnh lý máu chịu ảnh hưởng của tất cả các bộ phận đó và chịu ảnh hưởng của chính cơ quan tạo máu [75]. Nếu thuốc có ảnh hưởng đến cơ quan nào đó thì trước hết các thành phần máu sẽ thay đổi. Vì vậy để đánh giá ảnh hưởng của Dầu dừa Lão nhà quê, các chỉ số về huyết học như số lượng hồng cầu, huyết sắc tố, hematocrit, số lượng và công thức bạch cầu, số lượng tiểu cầu được xác định.

Số lượng hồng cầu, nồng độ hemoglobin, hematocrit và thể tích trung bình hồng cầu của chuột ở cả 3 lô so sánh trước nghiên cứu và sau lần lượt 10 ngày và sau 21 ngày bị bông đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê

($p > 0,05$). Điều đó chứng tỏ Dầu dừa Lão nhà quê không gây ảnh hưởng đến chức năng tạo máu.

Số lượng bạch cầu và công thức bạch cầu sau 10 ngày và sau 21 ngày không thay đổi so với trước nghiên cứu. Điều này phù hợp với diễn biến đại thể của vết bỏng, đồng thời cho thấy Dầu dừa Lão nhà quê không làm ảnh hưởng đến số lượng và công thức bạch cầu sau 10 ngày và sau 21 ngày nghiên cứu.

Số lượng tiểu cầu sau 10 ngày và sau 21 ngày không thay đổi so với trước nghiên cứu. Điều này cho thấy Dầu dừa Lão nhà quê không làm ảnh hưởng đến số lượng tiểu cầu sau 10 ngày và sau 21 ngày nghiên cứu.

4.2.3.3. Đánh giá mức độ hủy hoại tế bào gan

Trong cơ thể gan có rất nhiều chức năng quan trọng: dự trữ, tổng hợp, chuyển hóa, thải độc bằng các phản ứng liên hợp hoặc oxy hóa [76]. Vì vậy một thuốc được đưa vào cơ thể bằng đường uống, đường tiêm hoặc bôi ngoài da đều có thể ảnh hưởng đến chức năng gan. Để đánh giá mức độ hủy hoại các tế bào gan, người ta tiến hành định lượng các enzyme transaminase AST và ALT. ALT có nhiều nhất ở bào tương tế bào gan, AST có trong tế bào gan và một số tế bào khác như tế bào cơ, tế bào ống thận. Trong tế bào gan AST có trong ty thể. Vì vậy khi tổn thương tế bào gan nồng độ ALT trong máu luôn tăng cao hơn AST và đặc hiệu trong các bệnh lý về gan [76]. Bên cạnh đó để đánh giá chức năng gan nhóm nghiên cứu còn tiến hành làm xét nghiệm albumin, bilirubin, cholesterol.

Ở chuột các lô bôi Dầu dừa Lão nhà quê, hoạt độ enzyme AST, ALT; nồng độ bilirubin toàn phần, albumin, cholesterol toàn phần đều không thay đổi sau tại các thời điểm lấy máu so với trước nghiên cứu; hình ảnh cấu trúc vi thể của gan hoàn toàn bình thường. Điều đó cho thấy lượng Dầu dừa Lão nhà quê đã dùng không gây tổn thương tế bào gan cũng như gây ảnh hưởng đến chức năng gan.

4.2.3.4. Đánh giá chức năng lọc cầu thận

Lọc máu là chức năng quan trọng hàng đầu của thận. Khi cầu thận và ống thận bị tổn thương sẽ xảy ra một loạt các rối loạn nội môi. Để đánh giá chức năng lọc của thận phương pháp chính xác nhất là dùng độ thanh thải Inullin, tuy nhiên chỉ dành cho các phòng xét nghiệm chuyên khoa kỹ thuật cao. Nhóm nghiên cứu dùng độ thanh thải Creatinin để đánh giá chức năng lọc của cầu thận, đây là một phương pháp đơn giản và đáng tin cậy, thường được áp dụng trên lâm sàng.

Ở chuột các lô bôi Dầu dừa Lão nhà quê, nồng độ creatinin huyết thanh sau 10 ngày và sau 21 ngày không thay đổi so với trước nghiên cứu; hình ảnh cấu trúc vi thể của thận sau 21 ngày nghiên cứu hoàn toàn bình thường. Điều đó cho thấy Dầu dừa Lão nhà quê không gây tổn thương và không làm ảnh hưởng đến chức năng thận.

Như vậy, trong nghiên cứu này, chúng tôi chưa thấy Dầu dừa Lão nhà quê gây ảnh hưởng tới chức năng gan, thận trên động vật thực nghiệm. Tính an toàn của Dầu dừa Lão nhà quê có thể do dầu dừa là vị thuốc quen thuộc dùng trên lâm sàng, đã được bào chế theo tiêu chuẩn dược điển, đảm bảo đúng quy định, do đó đã hạn chế được những độc tính. Đã có nhiều nghiên cứu về dầu dừa được nghiên cứu dược lý hiện đại, có tác dụng giải độc, bảo vệ gan, hay phối hợp cùng sản phẩm khác để tăng tác dụng bảo vệ gan cũng như trong điều trị. Tuy nhiên, cần có những nghiên cứu sâu hơn nữa để làm rõ hơn tính an toàn của dầu dừa nói chung và sản phẩm Dầu dừa Lão nhà quê nói riêng.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng hoàn toàn phù hợp với các kết quả nghiên cứu của một số tác giả về tính an toàn của dầu dừa như nghiên cứu của Kennedy I. Amagon cùng cs (2024) Dầu dừa nguyên chất bảo vệ chống lại độc tính do Dolutegravir gây ra ở chuột bạch tạng Wistar. Kết quả cho thấy số lượng tế bào bạch cầu và hồng cầu tăng lên ở các nhóm dùng dầu dừa nguyên chất so với động vật trong nhóm đối chứng (chỉ

dolutegravir). Dầu dừa nguyên chất, với sự hiện diện của dolutegravir, đã làm giảm mức chất béo trung tính và tăng mức lipoprotein mật độ cao. Creatinine huyết thanh và urê được quan sát thấy giảm ở nhóm dùng đồng thời dolutegravir và dầu dừa nguyên chất. Dầu cho thấy tác dụng bảo vệ chống lại những thay đổi mô học do dolutegravir gây ra trong mô gan của chuột. Có thể kết luận rằng dầu dừa nguyên chất bảo vệ gan cũng như thận khỏi độc tính dolutegravir gây ra [77].

Xuất phát từ các bằng chứng khoa học về các nguyên liệu chính của Dầu dừa Lão nhà quê có tác dụng tăng nhanh quá trình liền vết thương, tăng tạo sẹo và quá trình biểu mô hoá đồng thời Dầu dừa Lão nhà quê có tác dụng kháng viêm do đó có tác dụng tốt trong điều trị tại chỗ vết bỏng. Các kết quả trên đây cho thấy hiệu quả rõ rệt trong điều trị vết thương bỏng của Dầu dừa Lão nhà quê trên mô hình gây bỏng nhiệt thực nghiệm. Tuy nhiên đây mới là những đánh giá bước đầu về ảnh hưởng toàn thân, tác dụng điều trị bỏng của Dầu dừa Lão nhà quê theo đường bôi trên động vật thực nghiệm. Để khẳng định ảnh hưởng của Dầu dừa Lão nhà quê đến tỷ lệ chết, tính kháng khuẩn trên các chủng vi khuẩn thực tế tại vết bỏng, tìm hiểu cơ chế tác dụng,... theo chúng tôi cần phải làm thêm các thí nghiệm khác nhằm làm sáng tỏ các vấn đề nêu trên trước khi tiến hành thử nghiệm lâm sàng để đánh giá tính an toàn hiệu quả trên người.

KẾT LUẬN

1. Về tác khả năng gây kích ứng da của Dầu dừa Lão nhà quê

Từ kết quả đánh giá khả năng gây kích ứng da của sản phẩm Dầu dừa Lão nhà quê trên thử nghiệm, rút ra kết luận như sau:

Sản phẩm Dầu dừa Lão nhà quê có khả năng gây kích ứng nhẹ trên da thử nghiệm.

2. Về tác dụng điều trị bỏng của Dầu dừa Lão nhà quê

2.1. Tác dụng điều trị bỏng của Dầu dừa Lão nhà quê trên mô hình gây bỏng thực nghiệm

Dầu dừa Lão nhà quê bôi liều 0,1 ml/lần, 2 lần/ngày và liều 0,2 ml/lần, 2 lần/ngày có tác dụng điều trị bỏng trên mô hình gây bỏng thực nghiệm thể hiện qua việc làm giảm diện tích vết bỏng trên da, tăng nồng độ hydroxyprolin trong da và cải thiện cấu trúc vi thể da so với lô mô hình.

2.2. Ảnh hưởng toàn thân của Dầu dừa Lão nhà quê dùng đường bôi ngoài da trên mô hình gây bỏng thực nghiệm

- Dầu dừa Lão nhà quê bôi liều 0,1 ml/lần, 2 lần/ngày và liều 0,2 ml/lần, 2 lần/ngày không làm ảnh hưởng đến tình trạng chung, mức độ tăng trọng lượng của chuột so với lô chứng.

- Không làm thay đổi kết quả các xét nghiệm đánh giá chức năng tạo máu (số lượng hồng cầu, hàm lượng huyết sắc tố, hematocrit, thể tích trung bình hồng cầu, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu, số lượng tiểu cầu) so với lô chứng.

- Không làm thay đổi kết quả các xét nghiệm đánh giá chức năng gan (nồng độ bilirubin toàn phần, albumin và cholesterol toàn phần trong máu chuột) so với lô chứng. Không gây hủy hoại tế bào gan (hoạt độ AST, ALT trong máu chuột) so với lô chứng.

- Không làm thay đổi kết quả xét nghiệm creatinin trong máu chuột sau 21 ngày dùng thuốc thử liên tục so với lô chứng.

- Không gây tổn thương về mặt hình thái khi quan sát đại thể các cơ quan của chuột so với lô chứng. Cấu trúc vi thể gan, thận của chuột: Không có sự khác biệt rõ rệt so với lô chứng sinh học sau 21 ngày dùng thuốc thử liên tục trên mô hình gây tổn thương da.

KIẾN NGHỊ

- Đánh giá tác dụng điều trị bỏng của Dầu dừa Lão nhà quê trên một số mô hình bỏng thực nghiệm khác.
- Đánh giá tác dụng kháng khuẩn của Dầu dừa Lão nhà quê trên mô hình thực nghiệm.
- Xây dựng thêm các mô hình bỏng để đánh giá tác dụng điều trị Dầu dừa Lão nhà quê trên vết bỏng với các tác nhân khác nhau.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Học viện Quân y (2016), Giáo trình sau đại học, Học viện Quân y, Hà Nội.
2. Lê Thế Trung (2003), Bỏng - Những kiến thức chuyên ngành, Nhà xuất bản y học, Hà Nội.
3. Lê Thế Trung, Trần Xuân Vận, Nguyễn Liêm (1991), Nghiên cứu thuốc Maduxin oil điều trị tại chỗ nhiễm khuẩn mũ xanh vết bỏng. Thông tin bỏng, 5, 23-26.
4. Phạm Văn Địch, Nguyễn Văn Ngọc (1986), Ảnh hưởng của mật ong đến sự tái tạo phục hồi vết bỏng da chuột cống trắng, Y học Việt Nam (chuyên đề hình thái học), 2, 43-47.
5. Vũ Thị Ngọc Thanh (2003), Nghiên cứu độc tính và tác dụng điều trị tại chỗ vết thương bỏng nhiệt của kem Chitosan 2% trên thực nghiệm, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội
6. Fife, Bruce (2005). Coconut Cures. Piccadilly Books, Ltd. tr. 184–185. ISBN 978-0-941599-60-3.
7. Jeschke M. G., Baar M. E. V., Choudhry M. A., et al. (2020). Burn injury. Nat Rev Dis Primers, 6(11): 1-25.
8. Michael R. H. (2019). Novel pharmacotherapy for burn wounds: what are the advancements. Expert Opin Pharmacother, 20(3): 305–321.
9. Ridiandries A, Tan J. T. M., Bursill C. A. (2018). The Role of Chemokines in Wound Healing. Int J Mol Sci, 19(3217): 1-20.
10. Veith A. P., Henderson K., Spencer A. (2019). Therapeutic Strategies for Enhancing Angiogenesis in Wound Healing. Adv Drug Deliv Rev, 146: 97–125.
11. Wietecha. M. S., Chen. L., Ranzer. M. J., et al. (2011). Sprouty2 downregulates angiogenesis during mouse skin wound healing. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 300(2): H459-67.

12. Hesketh M., Sahin K. B., West Z. E., et al. (2017). Macrophage Phenotypes Regulate Scar Formation and Chronic Wound Healing. *Int J Mol Sci*. 2017 Jul, 18(1545): 1-10.
13. Davis. G. E., Senger. D. R. (2005). Endothelial extracellular matrix: biosynthesis, remodeling, and functions during vascular morphogenesis and neovessel stabilization. *Circ Res*, 97(11): 1093-107.
14. Pastar. I., Stojadinovic. O., Yin. N. C., et al. (2014). Epithelialization in Wound Healing: A Comprehensive Review. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 3(7): 445-464.
15. Keane T. J., Horejs C. M., Stevens M. M. (2018). Scarring vs. Functional repair: Matrix-based strategies to regulate tissue healing. *Adv Drug Deliv Rev*, 129: 407–419.
16. Chiang R. S., Borovikova A. A., King K., et al. (2018). Current concepts related to hypertrophic scarring in burn injuries. *Wound Repair Regen*, 24(3): 466–477.
17. Ayadi A. E., Jay J. W., Prasai A. (2020). Current Approaches Targeting the Wound Healing Phases to Attenuate Fibrosis and Scarring. *Int J Mol Sci*, 21(1105): 1-28.
18. Wilgus T. A. (2019). Vascular Endothelial Growth Factor and Cutaneous Scarring. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 8(12): 671–678.
19. Chen Y. Y., Wu P. F., Chen C. S., et al. (2020). Trends in microbial profile of burn patients following an event of dust explosion at a tertiary medical center. *BMC Infect Dis*, 20(193): 1-11.
20. Gupta M., Naik A. K., Singh S. K. (2019). Bacteriological profile and antimicrobial resistance patterns of burn wound infections in a tertiary care hospital. *Heliyon*, 5(12): e02956.
21. Church. D., Elsayed. S., Reid. O., et al. (2006). Burn wound infections.

- Clin Microbiol Rev, 19(2): 403-34.
22. Branski. L. K., Al-Mousawi. A., Rivero. H., et al. (2009). Emerging infections in burns. *Surg Infect (Larchmt)*, 10(5): 389-97.
 23. Emami A., Pirbonyeh N., Keshavarzi A., et al. (2020). Three Year Study of Infection Profile and Antimicrobial Resistane Pattern from Burn Patients in Southwest Iran. *Infect Drug Resist*, 13: 1499-1506.
 24. Dalamaga. M., Karmaniolas. K., Chavelas. C., et al. (2003). *Stenotrophomonas maltophilia*: a serious and rare complication in patients suffering from burns. *Burns*, 29(7): 711-3.
 25. Li L., Dai J. X., Xu L., et al. (2018). Antimicrobial resistane and pathogen distribution in hospitalized burn patients: A multicenter study in Southeast China. *Medicine (Baltimore)*, 97(34): e11977.
 26. Phạm Trịnh Quốc Khanh (2018). Cập nhật chọn lựa dung dịch rửa vết thương. *Tạp chí Y học Thẩm họa và Bông*, 1: 17- 27.
 27. Rendueles O., Ghigo. J. M. (2012). Multi-species biofilms: How to avoid unfriendly neighbors. *FEMS Microbiol. Rev*, 36: 972–989.
 28. Omar A., Wright J. B., Schultz G., et al. (2017). Microbial Biofilms and Chronic Wounds. *Microorganisms*, 5(9): 1-15.
 29. Brandenburg K. S., Weaver A. J. Jr, Qian L., et al. (2019). Development of *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms in Partial- Thickness Burn Wounds Using a Sprague-Dawley Rat Model. *J Burn Care Res*, 40(1): 44-57.
 30. Brandenburg K. S., Weaver A. J. Jr., Karna S. L. R., et al. (2019). Formation of *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms in Full-thickness Scald Burn Wounds in Rats. *Sci Rep*, 9(13627): 1-12.
 31. Ohadian Moghadam S., Pourmand M. R., Aminharati F. (2014). Biofilm formation and antimicrobial resistanghiên cúe in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from burn patients, Iran. *J Infect Dev*

Ctries, 8(12): 1511-7.

32. Ghanbarzadeh Corehtash Z., Khorshidi A., Firoozeh F., et al. (2015). Biofilm Formation and Virulenghiên cúue Factors Among *Pseudomonas aeruginosa* Isolated From Burn Patients. *Jundishapur J Microbiol*, 8(10): e22345.
33. Ramakrishnan M., Putli Bai S., Babu M. (2016). Study on biofilm formation in burn wound infection in a pediatric hospital in Chennai, India. *Ann Burns Fire Disasters*, 29(4): 276-280.
34. Asati S., Chaudhary U. (2017). Prevalenghiên cúue of biofilm producing aerobic bacterial isolates in burn wound infections at a tertiary care hospital in northern India. *Ann Burns Fire Disasters*, 30(1): 39-42.
35. Foster L. L., Yusa S. I., Kuroda K. (2019). Solution-Mediated Modulation of *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm Formation by a Cationic Synthetic Polymer. *Antibiotics (Basel)*, 8(61): 1-16.
36. Williams. F. N., Herndon. D. N., Hawkins. H. K., et al. (2009). The leading causes of death after burn injury in a single pediatric burn center. *Crit Care*, 13(6): R183
37. Montazeri. E. A., Khosravi. A. D., Jolodar. A., et al. (2015). Identification of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains isolated from burn patients by multiplex PCR. *Burns*, 41(3): 590-4.
38. Vinaik R., Barayan D., Shahrokhi S., et al. (2019). Management and prevention of drug resistant infections in burn patients. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 17(8): 607-619.
39. Lachiewicz A. M., Hauck C. G., Weber D. J., et al. (2018). Bacterial Infections After Burn Injuries: Impact of Multidrug Resistance. *Clin Infect Dis*, 65(12): 2130-2136.
40. Chen K., Lin S., Li P., et al. (2018). Characterization of *Staphylococcus aureus* isolated from patients with burns in a regional burn center,

Southeastern China. *BMC Infect Dis*, 18(51): 1-7.

41. Latifi N. A., Karimi H. (2017). Correlation of occurrence of infection in burn patients. *Ann Burns Fire Disasters*, 30(3): 172-176.
42. Lê Quốc Chiêu, Trương Thị Thu Hiền, Ngô Minh Đức và cs. (2018). Căn nguyên và mức độ kháng kháng sinh của các chủng vi khuẩn gây bệnh thường gặp tại Viện Bỏng Quốc gia năm 2017. *Tạp chí Y học Thảm họa và Bỏng*, 5: 178-179.
43. Horvath. E. E., Murray. C. K., Vaughan. G. M., et al. (2007). Fungal wound infection (not colonization) is independently associated with mortality in burn patients. *Ann Surg*, 245(6): 978-85.
44. Đỗ Thị Hoàng Dung (1997). Điều trị bỏng thực nghiệm bằng cao Xoan trà, mỡ rau má, mỡ má đề, kem nghệ. Luận án phó tiến sĩ khoa học y dược, Học viện Quân y
45. Nguyễn Minh Tâm (2002), Nghiên cứu tác dụng của liệu pháp oxy cao áp trong điều trị bỏng do nhiệt Luận án tiến sĩ Y học, Học viện Quân y.
46. Beffa, D. C., Fischman, A. J., Fagan, S. P., Hamrahi, V. F., Paul, K. W., Kaneki, M., ... & Carter, E. A. (2011). Simvastatin treatment improves survival in a murine model of burn sepsis: Role of interleukin 6. *Burns*, 37(2), 222-226.
47. Sarkar, K., & Semenza, G. L. (2010). Physiological and Therapeutic Vascular Remodeling Mediated by Hypoxia-Inducible Factor 1. In *Biophysical Regulation of Vascular Differentiation and Assembly* (pp. 111-125). New York, NY: Springer New York.
48. Poranki, D., Whitener, W., Howse, S., Mesen, T., Howse, E., Burnell, J., ... & Van Dyke, M. (2014). Evaluation of skin regeneration after burns in vivo and rescue of cells after thermal stress in vitro following treatment with a keratin biomaterial. *Journal of biomaterials*

- applications, 29(1), 26-35.
49. Nguyễn Vinh Quốc, Chu Anh Tuấn (2011), Y học cổ truyền với bệnh lý bỏng, Tạp chí Y học Thảm họa và Bỏng, 4: 29-32.
 50. Đỗ Tất Lợi (2009), Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam, Nhà xuất bản y học, Hà Nội, 918-919.
 51. Marina, AM, Che Man, YB, Nazimah, SAH, & Amin, I. (2009). Tính chất hóa học của dầu dừa nguyên chất. Tạp chí của Hiệp hội các nhà hóa học dầu mỏ Hoa Kỳ, 86, 301-307.
 52. Umate, N., Kuchewar, V., & Parwe, S. (2022). A narrative review on use of virgin coconut oil in dermatology. *Journal of Indian System of Medicine*, 10(2), 86
 53. Silalahi, J., & Surbakti, C. (2015). Burn wound healing activity of hydrolyzed virgin coconut oil. *International Journal of PharmTech Research*, 8(1), 67-73.
 54. Lister, I. N. E., Fachrial, E., Ginting, C. N., & Lie, S. (2020, June). An experiment of Virgin Coconut Oil Treatments for Burn Incidence on Rabbits. In 2020 3rd International Conference on Mechanical, Electronics, Computer, and Industrial Technology (MECnIT) (pp. 386-389). IEEE.
 55. Putri, M. M. (2022). Pengaruh virgin coconut oil terhadap methicillin resistant staphylococcus aureus pada luka bakar derajat ii tikus putih (Doctoral dissertation, Universitas Muhammadiyah Malang).
 56. Armadany, F. I., Fitrawan, L. M., Saputri, F. R., Aspadijah, V., & Kasmawati, H. (2023). Combination of Gotu Kola (*Centella asiatica* (L.)) Ethyl Acetate Extract and Virgin Coconut Oil (VCO) as Burn Healing. *Journal Borneo*, 3(2), 95-105.
 57. Organisation for Economic Co-operation and Development (2002),

- “Guideline for testing of chemicals: Acute Dermal Irritation/Corrosion”, OECD 404.
58. International Organisation of Standardization (2010), “Biological evaluation of medical devices – Part 10: Tests for irritation and skin sensitization”, ISO 10993-10.
 59. Pham Thi Van Anh, Tong Cong Minh, Nguyen Thi Thanh Loan et al. (2023). The effects of Kem con ong and Kem tri bong creams on thermal burn in rats. *Journal of medicinal research*, 166(5):20-28.
 60. Durmus AS, Han MC, Yaman I (2009). Comparative evaluation of collagenase and silver sulfadiazine on burned wound healing in rats. *Firat Universitesi Saglik Bilimleri Veteriner Dergisi*, 23, 135 – 139.
 61. H Stegemann, K Stalder (1967). Determination of hydroxyproline. *Clinica Chimica Acta*, 18(2):267-73.
 62. Bộ Y tế (2012), Thông tư 03/2012/TT-BYT, Thông tư hướng dẫn về thử thuốc trên lâm sàng.
 63. Lê Quang Cường và CS (2015). Hướng dẫn thử nghiệm phi lâm sàng và lâm sàng đông y, thuốc từ dược liệu, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
 64. Nguyễn Thanh Hà Tuấn, Nguyễn Xuân Khái, Nguyễn Phương Thảo, Hoàng Thị Tuyết Nhung, Nguyễn Thị Hiên, Nguyễn Văn Thanh, Nguyễn Trung Hiếu, Lê Hải Trung, Hoàng Mỹ Hạnh, Nguyễn Đình Ninh (2022). Tác dụng làm liền vết bỏng của thuốc mỡ NCB trên chuột cống. *Tạp chí y học thảm họa và Bông số*. 2022;(3): 54-60.
 65. Kremer. T., Hernekamp. F., Riedel. K., et al. (2009). Topical application of cerium nitrate prevents burn edema after burn plasma transfer. *Microvasc Res*, 78(3): 425-31.
 66. Hernekamp J. F., Harenberg P. S., Lehnhardt M. et al. (2012). Microvascular effects of burn plasma transfer and therapeutic options in

- a rat model. *Handchir Mikrochir Plast Chir*, 44(4): 209-19.
67. Eski M., Deveci M., Celiköz B., et al. (2001). Treatment with cerium nitrate bathing modulate systemic leukocyte activation following burn injury: an experimental study in rat cremaster muscle flap. *Burns*, 27(7): 739-46.
 68. Yuksel E.B và cộng sự (2014). The effect of different topical agents (Silver sulfadiazin, Povidone – iodine, and sodium chloride 0,9%) on burn injuries in rats. *Plastic Surgery International*. 2014, 6-12.
 69. Mehrabani D, Farjam M, Geramizadeh B, Tanideh N, Amini M, Panjehshahin MR. The healing effect of curcumin on burn wounds in rat. *World J Plast Surg*. 2015; 4 (1): 29-35.
 70. Trần Thanh Tùng, Phạm Thị Vân Anh, Nguyễn Trọng Thông, Đào Kim Long (2015). Tác dụng của loxain trên invitro và điều trị bỏng trên mô hình bỏng ở chuột cống trắng. *Tạp chí nghiên cứu y học*.
 71. Famurewa, A. C., Ekeleme-Egedigwe, C. A., Onyeabo, C., Kanu, S. C., Besong, E. E., & Maduagwuna, E. K. (2023). Comparative assessment of different coconut oils: Chromatographic and spectrometric analyses of pesticide residues, toxic heavy metals, and associated contents. *Measurement: Food*, 10, 100082.
 72. Bhardwaj, V. (2023). Antimicrobial potential of *Cocos nucifera* (coconut) oil on bacterial isolates.
 73. Yaman, I., Durmus, A. S., Ceribas1, S., & Yaman, M. (2010). Effects of *Nigella sativa* and silver sulfadiazine on burn wound healing in rats.
 74. Dorsett-Martin, W. A., & Wysocki, A. B. (2008). Rat models of skin wound healing. *Sourcebook of models for biomedical research*, 631-638.
 75. Mehrabani, D., Farjam, M., Geramizadeh, B., Tanideh, N., Amini, M., & Panjehshahin, M. R. (2015). The healing effect of curcumin on burn

wounds in rat. *World journal of plastic surgery*, 4(1), 29.

76. Yüksel, E. B., Yıldırım, A. M., Bal, A., & Kuloglu, T. (2014). The Effect of Different Topical Agents (Silver Sulfadiazine, Povidone-Iodine, and Sodium Chloride 0.9%) on Burn Injuries in Rats. *Plastic surgery international*, 2014(1), 907082.
77. Amagon, K. I., Dachin, S. P., Amagon, L., & Makwin, L. (2024). Virgin Coconut Oil Protects Against Dolutegravir-induced Toxicity in Wistar Albino Rats.