

TÍNH TƯƠNG THÍCH SINH HỌC CỦA VẬT LIỆU KẾT XƯƠNG TITAN TRÊN ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM

Lê Văn Quân¹; Cán Văn Mão²

TÓM TẮT

Mục tiêu: đánh giá phản ứng tại chỗ và toàn thân với vật liệu kết xương titan trên động vật thực nghiệm. *Đối tượng và phương pháp:* 12 thỏ trưởng thành khỏe mạnh được phẫu thuật cấy vật liệu kết xương titan xốp và titan đặc lên xương đùi. Đánh giá thay đổi trọng lượng và nhiệt độ toàn thân trước và sau phẫu thuật cũng như tình trạng vết mổ sau phẫu thuật. *Kết quả:* sau phẫu thuật 1 tuần, trọng lượng và nhiệt độ toàn thân của thỏ ít thay đổi và không khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm nghiên cứu. Sau phẫu thuật 1 tháng, không có tình trạng viêm, phù nề tại chỗ, tổ chức xung quanh vết mổ hồng hào, đàn hồi tốt. *Kết luận:* vật liệu kết xương có tính tương thích sinh học cao, không gây biến chứng khi đưa vào xương đùi thỏ.

* Từ khóa: Vật liệu kết xương titan; Tương thích sinh học; Thỏ.

Biological Compatibility of Titanium Materials in Experimental Animals

Summary

Objectives: To determine biological responses to titan materials in experimental animals. *Subjects and methods:* 12 healthy rabbits were implanted titanium materials to their femurs. Changes in body weights, body temperature and local implanting areas of rabbits between before and after implantations were monitored. *Results:* At 1 week after implantations, there were no significant differences in body weights and body temperature of rabbits, in compared to these before implantation 1 month later. At local implanting areas, there were no symptoms of inflammation and edema; tissue rounding materials was normal. *Conclusion:* Titan materials had high biological compatibility; there were no side effects of materials on implanted animals.

* *Keywords:* Titanium materials; Biological responses; Rabbits.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhu cầu vật liệu kết xương có xu hướng tăng trong những năm gần đây. Nguyên nhân có thể liên quan đến gia tăng chấn thương do tai nạn giao thông, đặc biệt ở các thành phố lớn như Hà Nội và Thành phố Hồ Chí Minh. Vật liệu sử

dụng tại cơ sở y tế, đặc biệt là cơ sở y tế lớn chủ yếu nhập khẩu từ nước ngoài với giá thành cao, không phù hợp với khả năng tài chính của đa số người dân trong nước. Vì vậy, nghiên cứu và chế tạo vật liệu kết xương ở trong nước hết sức cần thiết.

1. Bệnh viện Quân y 103

2. Học viện Quân y

Người phản hồi (Corresponding): Lê Văn Quân (levanquan2002@yahoo.com)

Ngày nhận bài: 20/12/2018; Ngày phản biện đánh giá bài báo: 15/01/2019

Ngày bài báo được đăng: 22/01/2019

Gần đây, Khoa Vật liệu, Đại học Bách Khoa Hà Nội đã nghiên cứu và chế tạo thành công vật liệu titan xốp và titan đặc, có tiềm năng trong việc ứng dụng kết xương. Tuy nhiên, cần phải đánh giá tính tương thích sinh học của vật liệu trên mô hình động vật thí nghiệm trước khi thực hiện thử nghiệm lâm sàng. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu: *Đánh giá tính tương thích sinh học của vật liệu kết xương qua phản ứng tại chỗ và toàn thân trên động vật thực nghiệm.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu.

Động vật nghiên cứu: 12 thỏ khỏe mạnh, cân nặng khoảng 2 - 2,5 kg, được chia làm 2 nhóm, mỗi nhóm 6 con:

- Nhóm titan xốp: thỏ được phẫu thuật đặt vật liệu titan xốp chữ nhật vào xương đùi bằng vít titan.

- Nhóm titan đặc: thỏ được phẫu thuật đặt vật liệu titan đặc chữ nhật vào xương đùi bằng vít titan.

Sau phẫu thuật, theo dõi động vật đến khi tỉnh. Rửa vết thương và thay băng hàng ngày, đến khi vết thương khô, không ra dịch.

** Nguyên liệu:*

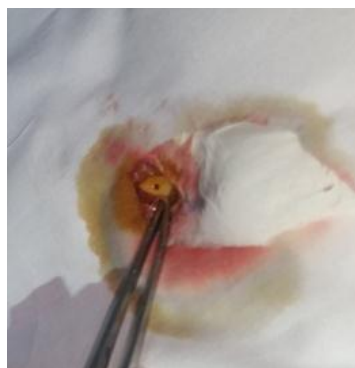
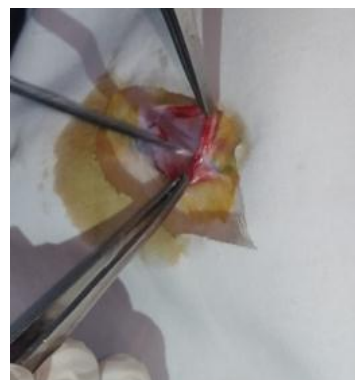
Vật liệu kết xương có kích thước khoảng 1,5 x 0,5 x 0,3 cm được Khoa Vật liệu, Đại học Bách Khoa Hà Nội sản xuất và cung cấp.

2. Phương pháp nghiên cứu.

** Phương pháp cấy vật liệu kết xương:*

Thỏ được gây mê bằng ketamin với liều 25 mg/kg. Sau khi mê, đặt động vật nằm nghiêng trên bàn mổ, vùng mặt ngoài đùi sau cạo sạch lông và sát trùng

bằng dung dịch cồn 70⁰ và betadine 10%. Rạch da vùng đùi dài 5 cm, bóc tách vùng tổ chức dưới da, tìm khe giữa khối cơ vùng mặt trước đùi sau. Bóc tách các khối cơ để bộc lộ rõ xương đùi, mở rộng vết mổ bằng đầu tù. Tách hết các cân cơ để làm sạch mặt trước xương đùi (khoảng 3 cm đoạn giữa xương đùi). Dùng lược cốt mạc cắt sạch màng xương đùi ở mặt trước. Khoan 2 lỗ (đường kính 2 mm, sâu hết vỏ xương) cách nhau 1 cm (tương ứng với lỗ khuyết trên vật liệu) trên bề mặt xương đùi. Đặt vật liệu lên xương và bắt vít để nẹp ép sát chặt lên bề mặt xương đùi (không để khoảng hở giữa xương và vật liệu). Rửa vết thương bằng dung dịch thuốc kháng sinh gentamycin sulphate 80 mg. Khâu vết thương và chăm sóc động vật sau phẫu thuật.



Hình 1: Phẫu thuật bóc lộ và khoan lỗ trên xương đùi thỏ.

** Phương pháp đo trọng lượng và đo thân nhiệt lượng động vật:*

Trọng lượng của động vật nghiên cứu được xác định bằng sử dụng cân Nhơn Hòa (30 kg) với độ chính xác đến 0,1 kg. Cân động vật vào cùng thời gian trong ngày (lúc 8 giờ sáng trước khi cho ăn). Mỗi thỏ được cân vào 3 thời điểm: trước khi phẫu thuật, sau phẫu thuật 1 tuần và sau phẫu thuật 1 tháng. Đo nhiệt độ thân trước và sau khi phẫu thuật, sử dụng cảm nhiệt kế thủy ngân để đặt vào hậu môn thỏ (ghi thân nhiệt).



Hình 2: Nhiệt kế thủy ngân đo thân nhiệt.

** Đánh giá tình trạng tại chỗ vết mổ:*

Quan sát, kiểm tra, đánh giá biến đổi về màu sắc, mức độ phù nề, chảy dịch, mép của vết mổ, tổ chức dưới da tại vết mổ dọc theo mặt ngoài đùi.

** Các chỉ tiêu cần đánh giá:*

- Kết quả về trọng lượng của động vật nghiên cứu.
- Thông số về thân nhiệt, nhiệt độ tại chỗ.
- Số lượng bạch cầu trước và sau đặt vật liệu kết xương.
- Tại chỗ vết mổ sau khi đặt vật liệu vào vùng đùi trước của thỏ.
- Hình ảnh mô bệnh học xương và phần mềm tại vị trí đặt vật liệu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

1. Phản ứng toàn thân.

Sau phẫu thuật, toàn bộ động vật đều tỉnh sau 1 - 3 giờ, có thể tự ăn uống sau 12 giờ, tỷ lệ sống 100%. Động vật đi lại ít, chậm trong vòng 24 giờ đầu sau mổ.

** Trọng lượng của thỏ trước và sau phẫu thuật:*

Bảng 1: Kết quả trọng lượng động vật nghiên cứu.

	Nhóm titan xốp	Nhóm titan đặc	p
Trước phẫu thuật	2,64 ± 0,28	2,61 ± 0,33	> 0,05
Sau phẫu thuật 1 ngày	2,64 ± 0,28	2,61 ± 0,33	> 0,05
Sau phẫu thuật 1 tuần	2,63 ± 0,25	2,66 ± 0,28	> 0,05
p	> 0,05	> 0,05	

Trước phẫu thuật, trọng lượng trung bình của thỏ ở ba nhóm dao động từ 2,61 - 2,64 kg và không có sự khác biệt về trọng lượng giữa các nhóm. Trọng lượng của động vật ở các nhóm cho thấy quá trình phát triển của động vật bình thường, tương ứng với lứa tuổi động vật từ 6 - 8 tháng [2].

Sau phẫu thuật 1 tuần, trọng lượng của động vật nghiên cứu hầu như

không khác biệt so với trước phẫu thuật ở cả 2 nhóm, cân nặng của thỏ không giảm so với trước phẫu thuật. Kết quả này cho thấy phẫu thuật đặt vật liệu vào xương đùi thỏ không ảnh hưởng nhiều đến sức khỏe động vật, điều này cũng phù hợp với thực tế quan sát thấy thỏ vẫn ăn uống, đi lại bình thường [4, 5].

** Nhiệt độ toàn thân của thỏ:*

Bảng 2: Kết quả nhiệt độ thân ($^{\circ}\text{C}$).

	Nhóm titan xốp	Nhóm titan đặc	p
Trước phẫu thuật	38,40 ± 0,85	37,38 ± 0,99	> 0,05
Sau 1 ngày	38,25 ± 0,38	38,68 ± 0,22	> 0,05
Sau 1 tuần	38,90 ± 0,32	37,83 ± 0,99	> 0,05
p	> 0,05	> 0,05	

Thân nhiệt của thỏ ở thời điểm trước phẫu thuật có giá trị trung bình 37,38 - 38,40 $^{\circ}\text{C}$. Đây là giá trị thân nhiệt tương tự như trên thỏ khỏe mạnh, không có tình trạng bệnh lý gây viêm nhiễm khi đo qua đường hậu môn. Như vậy, động vật được lựa chọn nghiên cứu đảm bảo khỏe mạnh và tương đồng giữa các nhóm ở thời điểm chưa phẫu thuật.

Sau phẫu thuật 1 ngày và 1 tuần, thân nhiệt của thỏ không có xu hướng tăng hơn so với thời điểm trước khi phẫu thuật ($p > 0,05$). Điều này cho thấy phẫu thuật đặt vật liệu vào xương đùi thỏ không gây viêm làm tăng thân nhiệt, đây là phản ứng bình thường của cơ thể khi có can thiệp ngoại khoa [3, 6] mà đảm bảo vô trùng.

** Số lượng bạch cầu:*

Bảng 3: Số lượng bạch cầu trước và sau phẫu thuật.

	Nhóm titan xốp	Nhóm titan đặc	p
Trước phẫu thuật	7,81 ± 0,35	7,58 ± 0,89	> 0,05
Sau 1 tuần	8,35 ± 0,59	8,71 ± 1,01	> 0,05
Sau 1 tháng	8,11 ± 0,19	7,89 ± 0,97	> 0,05
p	> 0,05	> 0,05	

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về số lượng bạch cầu trước và sau phẫu thuật đặt vật liệu kết xương ở cả hai nhóm titan xốp và titan đặc ($p > 0,05$). Số lượng bạch cầu là một chỉ số đánh giá tình trạng viêm [3]. Kết quả này cùng với thay đổi nhiệt độ tại chỗ và toàn thân của động vật cho thấy vật liệu kết xương có tính tương thích sinh học cao và không gây phản ứng viêm trên động vật thực nghiệm.

2. Tình trạng tại chỗ.

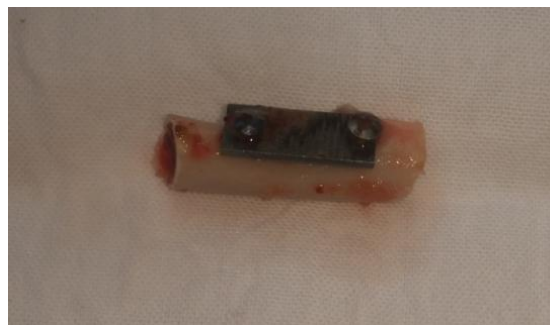


Hình 3: Hình ảnh tổ chức nơi cấy ghép sau phẫu thuật 1 tháng.

Vết mổ có dấu hiệu phù nề, xung huyết nhẹ trong 3 ngày đầu tiên, không có dịch thấm băng, không có hiện tượng chảy máu, chảy dịch từ vết mổ. Sau 7 ngày, mép vết mổ khít, tổ chức dưới da không bị căng phồng, tràn dịch, tràn khí, hết tình trạng phù nề, xung huyết.

Sau phẫu thuật 1 tuần và 1 tháng, bóc tách kiểm tra cân cơ tại chỗ vết mổ ở cả hai nhóm đều thấy: tổ chức dưới da vùng ghép và xung quanh không thấy biến đổi bất thường. Không có hạch, không xơ hóa. Không thấy các mảnh vụn của vật liệu rơi ra. Vùng mô cơ tiếp xúc trực tiếp

với vật liệu và xung quanh vật liệu có màu đỏ hồng như những vùng khác, không quan sát thấy vật liệu ngấm màu ra xung quanh.



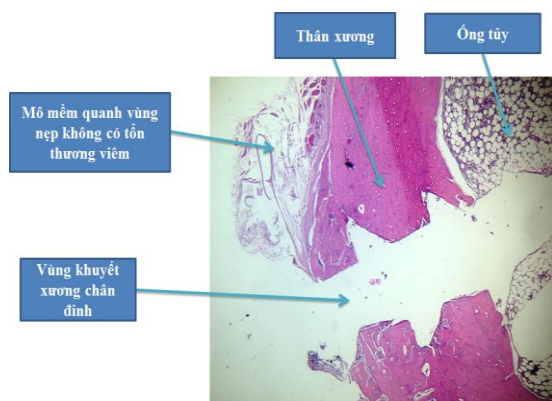
Hình 4: Hình ảnh vật liệu trên xương đùi sau phẫu thuật 1 tháng.

Khối mô cơ chứa vật liệu đàn hồi tốt, màu sắc hồng, trong, giống như vùng mô cơ xung quanh. Vật liệu áp sát vào xương, màu sáng, xung quanh không thấy hình ảnh viêm, hoại tử. Có hiện tượng mô phát triển che phủ vật liệu, không có hiện tượng tạo xơ hay vật liệu bám lỏng lẻo trên bề mặt xương.

Kết quả này phù hợp với tiến trình liền vết thương, tạo sẹo của vết thương không có biến chứng [7, 8]. Nguyễn Hồng Hà (2005) nghiên cứu ảnh hưởng của nẹp vít mạ titan-nitrit đến phần mềm cho thấy vật liệu titan có tương thích sinh học cao với cơ thể cũng có quá trình liền vết thương tương tự như nghiên cứu này [1].

* Hình ảnh mô bệnh học tại chỗ cấy vật liệu kết xương:

Sau 1 tháng đặt vật liệu kết xương, chúng tôi tiến hành phẫu thuật đánh giá tình trạng tại chỗ và làm mô bệnh học trên 4 thỏ ở mỗi nhóm để quan sát hình ảnh vi thể tại vị trí đặt vật liệu kết xương.



Hình 5: Hình ảnh mô bệnh học tại vị trí đặt vật liệu kết xương.

Kết quả trên hình ảnh mô bệnh học cho thấy không có hiện tượng viêm tại tổ chức xương và phần mềm xung quanh vị trí đặt vật liệu kết xương.

KẾT LUẬN

Qua theo dõi tình trạng toàn thân và tại chỗ trên động vật nghiên cứu tại các thời điểm trước phẫu thuật, sau phẫu thuật 1 ngày, 1 tuần cho thấy các chỉ số thu được đều nằm trong phạm vi bình thường trên thỏ khỏe mạnh và tương tự người khỏe mạnh. Ở thời điểm sau nghiên cứu 1 tháng vết mổ liền sẹo tốt, hình ảnh đại thể xung quanh vùng đặt vật liệu bình thường, không thấy có hình ảnh gây viêm xương, hoại tử xương. Hình ảnh vi thể trên mô bệnh học không thấy hiện tượng viêm xương và tổ chức phần mềm xung quanh. Điều này cho thấy vật liệu titan

xốp và titan đặc có tính tương thích sinh học cao, không gây biến chứng khi đưa vào xương đùi thỏ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Hồng Hà. Nghiên cứu ảnh hưởng của nếp vít mạ titan-nitrit đến phần mềm và tổ chức xương quanh ổ kết xương trên thực nghiệm. Đề tài Bộ Quốc phòng - Học viện Quân y. 2005.
2. Vũ Như Quán. Những đặc điểm sinh học cần biết khi khám-chữa bệnh cho thỏ. Nhà xuất bản Đại học Nông nghiệp. Hà Nội. 2013.
3. Bộ môn Miễn dịch-Sinh lý bệnh. Đại học Y Hà Nội. Sinh lý bệnh học. Nhà xuất bản Y học. Hà Nội. 2012.
4. Hartz R.A, Niedner W, Vanscheidt, Westehof. Wound healing and wound management. Springer. 1997.
5. Johnston R.B. Jr Current concepts: immunology. Monocytes and macrophages. N Engl J Med. 1988, 318 (12), pp.747-752.
6. Hart J. Inflammation. 1: Its role in the healing of acute wounds'. J Wound Care. 2002, 11, p.205.
7. Kane D.P. Chronic wound healing and chronic wound management', chronic wound care: A clinical source book for healthcare professionals, 4th ed. Malvern, PA: HMP Communication. 2007, pp.11-23.
8. Madden J.W, Arem A.J. Wound healing: Biologic and clinical features. In Textbook of Surgery. W. B Saunders Company. 1986, 1, pp.193-209.