

NGUYÊN CỨU SỰ BIẾN ĐỔI VI KHUẨN VÀ MỘT SỐ CHỈ SỐ HÌNH THÁI MÔ TẠI CHỖ VẾT THƯƠNG THỰC NGHIỆM ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ BẰNG POLYHEXAMETHYLENE BIGUANIDE HYDROCHLORIDE

Nguyễn Tiến Dũng^{✉1}, Lê Quốc Chiêu¹, Nguyễn Huy Minh²

¹Bệnh viện Bỏng Quốc gia Lê Hữu Trác

²Bộ Y tế

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá sự biến đổi vi khuẩn và một số chỉ số hình thái mô tại chỗ vết thương thực nghiệm được điều trị bằng Polyhexamethylene Biguanide Hydrochloride (PHMB).

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu tiến cứu thực nghiệm có đối chứng được thực hiện trên 10 thỏ New Zealand White được gây 2 vết thương đối xứng ở lưng. Vết thương vùng A được điều trị bằng PHMB, vùng B điều trị bằng Silver Sulfadiazin 1%. Đánh giá tỷ lệ cấy khuẩn, mật độ vi khuẩn trên 1 cm² vết thương và một số chỉ số hình thái mô tại các thời điểm trước điều trị (T0), ngày 5 (T1) và ngày 10 (T2).

Kết quả: Tỷ lệ cấy khuẩn dương tính tại vùng A giảm từ 60% xuống 33,3% vào ngày 10. Mật độ vi khuẩn tại vùng A cao hơn vùng B ($78,7 \pm 7,2$ so với $35,7 \pm 5,2 \times 5 \times 10^3/\text{cm}^2$, $p < 0,05$). Số lượng nguyên bào sợi và tân mạch tại vùng A tăng rõ rệt so với vùng B ($p < 0,05$). Số lượng tế bào viêm tăng vào ngày 5 và giảm vào ngày 10, không khác biệt giữa hai vùng ($p > 0,05$).

Kết luận: PHMB có tác dụng kiểm soát vi khuẩn và thúc đẩy tăng sinh nguyên bào sợi, tân mạch tại vết thương, góp phần cải thiện quá trình lành thương.

Từ khóa: Polyhexamethylene Biguanide Hydrochloride; vi khuẩn; hình thái mô; vết thương thực nghiệm.

ABSTRACT

Objective: To evaluate bacterial changes and certain local histomorphology parameters in experimental wounds treated with Polyhexamethylene Biguanide Hydrochloride (PHMB).

Subjects and methods: A controlled prospective experimental study was conducted on 10 New Zealand White rabbits, each with two symmetrical wounds created on their backs. Wound area A was treated with PHMB, and area B was treated with Silver Sulfadiazine 1%.

¹Chịu trách nhiệm: Nguyễn Tiến Dũng, Bệnh viện Bỏng Quốc gia Lê Hữu Trác

Email: ntzung_0350@yahoo.com

Ngày gửi bài: 10/5/2025; Ngày nhận xét: 07/6/2025; Ngày duyệt bài: 26/6/2025

<https://doi.org/10.54804/yhthvb.3.2025.430>

Bacterial culture positivity rate, bacterial density per 1 cm² of wound, and selected histomorphology parameters were assessed at baseline (T0), day 5 (T1), and day 10 (T2).

Results: *The bacterial culture positivity rate in area A decreased from 60% to 33.3% by day 10. Bacterial density in area A was higher than in area B (78.7 ± 7.2 vs. $35.7 \pm 5.2 \times 5 \times 10^3/\text{cm}^2$, $p < 0.05$). The number of fibroblasts and neovascularization in area A increased significantly compared to area B ($p < 0.05$). The number of inflammatory cells increased on day 5 and decreased by day 10, with no significant difference between the two areas ($p > 0.05$).*

Conclusion: *PHMB effectively controls bacterial load and promotes fibroblast proliferation and neovascularization in wounds, thereby contributing to improved healing.*

Keywords: *Polyhexamethylene Biguanide Hydrochloride; bacteria; histomorphology; experimental wounds.*

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Chăm sóc và điều trị vết thương là một lĩnh vực đang ngày càng được quan tâm trong y học hiện đại. Việc kiểm soát nhiễm khuẩn tại chỗ vết thương đóng vai trò quyết định trong tiến trình lành thương. Nhiều nghiên cứu cho thấy vi khuẩn không chỉ làm chậm quá trình tái tạo mô mà còn có thể dẫn đến các biến chứng nghiêm trọng như viêm mô tế bào, nhiễm trùng huyết [1].

Polyhexamethylene Biguanide Hydrochloride (PHMB) là một hợp chất có phổ kháng khuẩn rộng, được chứng minh có khả năng tiêu diệt nhiều loại vi sinh vật bao gồm vi khuẩn Gram dương, Gram âm và nấm, đồng thời có độc tính thấp đối với mô lành [2], [3]. PHMB đã được ứng dụng trong nhiều sản phẩm chăm sóc vết thương với mục tiêu làm sạch, kiểm soát nhiễm khuẩn và thúc đẩy lành thương [4]. Tuy nhiên, tại Việt Nam, các nghiên cứu thực nghiệm đánh giá hiệu quả của PHMB trên mô hình vết thương vẫn còn hạn chế.

Vì vậy, nghiên cứu này được thực hiện nhằm đánh giá sự biến đổi vi khuẩn và một số chỉ số hình thái mô tại chỗ vết thương thực nghiệm được điều trị bằng Polyhexamethylene Biguanide Hydrochloride, từ đó góp phần cung cấp

thêm bằng chứng thực nghiệm về hiệu quả của chế phẩm này trong điều trị vết thương.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành trên 10 thỏ tiêu chuẩn khỏe mạnh, chủng Newzealand white - Việt Nam, ở cả hai giống.

Tiêu chuẩn lựa chọn thỏ thực nghiệm: Các thỏ thí nghiệm đều đã trưởng thành (từ 10 - 12 tháng tuổi), cân nặng mỗi thỏ từ 2-2,5 kg. Trước khi thí nghiệm, thỏ được theo dõi từ 2-3 ngày để lựa chọn theo tiêu chuẩn: khỏe mạnh, nhanh nhẹn, mắt sáng, lông mượt, không có bệnh ngoài da, không có bệnh đường ruột. Ngoài ra thỏ được và cái được chọn ngẫu nhiên.

2.2. Chất liệu nghiên cứu

- Dung dịch chứa thành phần chính là Polyhexamethylene biguanide hydrochloride nồng độ 0,1% (Latex HB®) do Công ty Cổ phần Sinh học Dược phẩm Biopro, Việt Nam sản xuất và đã được Bộ Y tế cấp phép lưu hành.

- Kem Silver sulfadiazin 1% (Silvirin®) được sử dụng trong nghiên cứu là sản phẩm do Công ty Cổ phần Dược - Thiết bị

Y tế Bình Định (Bidiphar), Việt Nam sản xuất, được đăng ký lưu hành tại Việt Nam với số đăng ký VD-22254-1.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu này được triển khai bảo đảm đầy đủ yêu cầu khi nghiên cứu trên động vật thực nghiệm bao gồm: nguyên tắc 3R (Replacement [Thay thế động vật nếu có thể] - Reduction [Giảm thiểu số lượng động vật sử dụng] - Refinement [làm giảm đau đớn, stress cho động vật]). Toàn bộ quy trình chăm sóc, gây mê, can thiệp và theo dõi thỏ thực nghiệm được thực hiện bởi cán bộ có chuyên môn, đảm bảo giảm thiểu tối đa đau đớn và stress cho động vật.

* Thiết kế nghiên cứu

Thực hiện nghiên cứu tiến cứu, thực nghiệm có so sánh đối chứng từng cặp trên cùng một cá thể. Thỏ được gây 2 vết thương đối xứng ở vùng lưng có diện tích, độ sâu tương ứng:

Vùng A (vùng nghiên cứu): Thay băng cách ngày, đắp dung dịch Polyhexamethylene Biguanide Hydrochloride (Latex HB®). Vùng B (vùng chứng): Thay băng cách ngày, đắp kem Silver sulfadiazin 1%.

* Phương pháp gây vết thương thực nghiệm

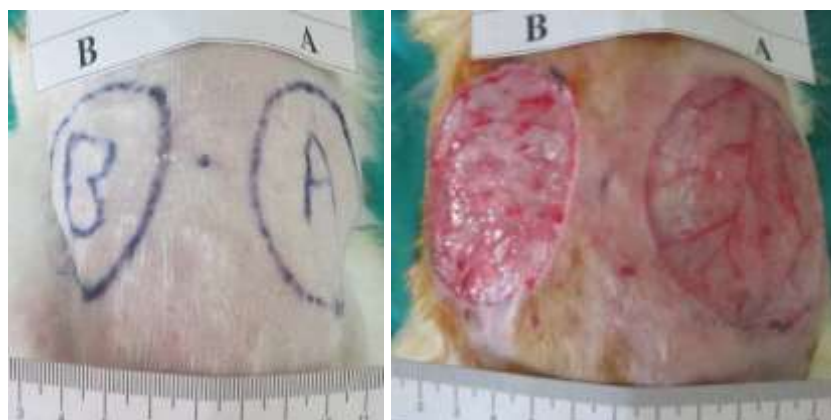
- Các bước tiến hành: Vị trí vết thương: Mỗi thỏ gây 2 vết thương đối xứng ở vùng lưng, tư thế đầu thỏ ở phía xa, đuôi thỏ ở phía gần chọn vết thương bên phải (vùng A) để nghiên cứu, vết thương bên trái (vùng B) để đối chứng (hình 2.1).

Thỏ được cố định vào bàn thí nghiệm chuyên dụng. Cạo sạch lông ở lưng thành 2 mảng đối xứng, vùng cạo lông có độ rộng khoảng 10cm. Đánh dấu vị trí gây vết thương có đường kính 5 cm (diện tích là : $\pi r^2 = 3,14 \times 2,5^2 = 19,6 \text{ cm}^2$).

- Gây mê tĩnh mạch thỏ (Ketamin liều 5 mg/1kg cân nặng).

- Khi thỏ đã mê, sát trùng da vùng gây vết thương và xung quanh bằng Betadine 10%. Sử dụng dụng cụ cắt toàn bộ lớp da theo diện đã được đánh dấu, tránh gây tổn thương các mạch máu và tổ chức dưới da. Kiểm tra cầm máu kỹ.

- Đặt 3 lớp gạc thấm nước muối 0,9% lên vết thương, đặt 1 lớp gạc vaselin lên trên, đặt tiếp 5 lớp gạc hút vô trùng, băng kín vết thương, đeo áo bảo vệ bằng băng lớp vải may theo dạng áo để tránh thỏ làm tuột băng. Đánh dấu số thỏ ở mặt trong tai thỏ và áo bảo vệ.



Hình 2.1. Thỏ trước và sau khi gây vết thương thực nghiệm

* Phương pháp thay băng điều trị vết thương

Thay băng vết thương được tiến hành sau 24 giờ gây vết thương và cách ngày theo quy trình: Mở băng, đánh giá tình trạng của vết thương. Sát trùng vùng da lành xung quanh bằng Povidine 3%. Rửa vết thương nhiều lần bằng dung dịch Natriclorid 0,9%.

Vết thương bên phải (vùng A) được đắp gạc tẩm dung dịch dung dịch Polyhexamethylene Biguanide Hydrochloride.

Vết thương bên trái (vùng B) đắp băng gạc thuốc Silvirin 1%. Đặt 6 lớp khô vô trùng. Băng vết thương đủ chặt, tránh tuột, đảm bảo cho thở hô hấp. Đeo áo bảo vệ băng cho thở. Thay băng lần sau cách ngày và theo kế hoạch thời gian. Thở được theo dõi thường xuyên, nếu tuột băng, hở vết thương phải tiến hành thay băng bổ xung ngay. Vùng B được sử lý như vùng A nhưng được đắp thuốc điều trị là Silvirin.

* Các chỉ tiêu theo dõi đánh giá

Mỗi thở nghiên cứu được thành lập 1 hồ sơ theo dõi từ trước khi thí nghiệm và trong suốt quá trình thí nghiệm. Các thông số được ghi chép tại các thời điểm: T0: Trước đắp khi thay băng vết thương bằng dung dịch Polyhexamethylene Biguanide Hydrochloride. T1 ngày nghiên cứu thứ 5. T2 Ngày nghiên cứu thứ 10.

Các chỉ tiêu theo dõi gồm:

- *Xác định chủng vi khuẩn và số lượng vi khuẩn trên 1 cm² bề mặt vết thương:* Lấy bệnh phẩm theo phương pháp Ivanov N.A (1984). Đặt miếng phim (film) vô trùng có đục lỗ kích thước 1 cm²

lên vết thương vùng lấy bệnh phẩm. Dùng tăm bông vô trùng nhúng vào nước muối sinh lý 0,9%, sau đó đặt lên vùng đục lỗ 1 cm², lăn nhẹ đầu tăm bông trong 10 giây để lấy bệnh phẩm. Cho tăm bông bệnh phẩm vào ống chứa 5 ml nước muối 0,9%. Lắc nhẹ ống nước muối sinh lý có tăm bông bệnh phẩm trong 15 giây. Dùng loop cấy định lượng 0,01 ml và 0,001 ml đã khử trùng, lấy bệnh phẩm trong nước muối sinh lý, cấy vào hai đĩa môi trường thạch dinh dưỡng. Kỹ thuật cấy: Đầu tiên cấy một đường thẳng theo hết đường kính đĩa thạch, sau đó dàn đều sang hai bên. Để đĩa cấy khuẩn ở 37⁰ trong 24 giờ, sau đó đếm số lượng khuẩn lạc có trong đĩa thạch. Xác định số lượng vi khuẩn có trong 1 cm² vết thương theo công thức:

$$SLVK/ cm^2 = \frac{(5 N_1 \times 10^3) + (5 N_2 \times 10^2)}{2}$$

N₁: Số lượng khuẩn lạc ở đĩa thạch cấy loop 0,001.

N₂: Số lượng khuẩn lạc ở đĩa thạch cấy loop 0,01.

5: 5 ml nước muối 0,9%.

- *Xác định một số chỉ số hình thái mô tại chỗ vết thương:* Bệnh phẩm mô vết thương được sinh thiết tại 3 vị trí bờ mép vết thương ở vị trí 12 giờ, nền vết thương vị trí 6 giờ sát với mép vết thương và trung tâm nền vết thương. Bệnh phẩm cố định trong dung dịch Formaldehyde trung tính 10% và gửi làm tiêu bản, đếm số lượng tế bào viêm, nguyên bào sợi và tân mạch trên một đơn vị diện tích (ĐVDT). Số lượng tế bào viêm, nguyên bào sợi và tân mạch mô tại chỗ vết thương được tính là giá trị trung

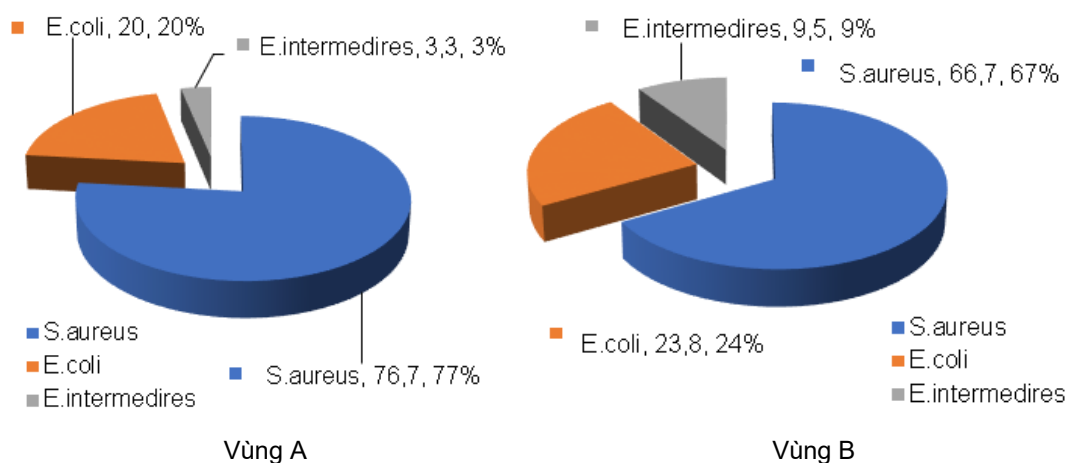
bình của ba mẫu bệnh phẩm trên cùng một vết thương. Nghiên cứu được thực hiện tại Bộ môn - Khoa Giải phẫu bệnh pháp y (Bệnh viện Quân y 103).

2.3. Xử lý số liệu

Các số liệu được tính theo trị giá trung bình ($\bar{X} \pm SD$) hoặc tỷ lệ phần trăm (%). So sánh theo nghiệm pháp T - Student và thuật toán X^2 . Việc kiểm định được tiến hành trên phần mềm SPSS 20.0, sự khác biệt có ý nghĩa khi $p < 0,05$.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Biến đổi vi khuẩn tại chỗ vết thương thực nghiệm



Biểu đồ 3.1. Chủng vi khuẩn vết thương thực nghiệm tại thời điểm T1

Bảng 3.2. Mật độ vi khuẩn tại chỗ vết thương tại các thời điểm nghiên cứu (n = 10)

Thời điểm	Số lượng vi khuẩn ($\times 10^3 / \text{cm}^2$)		
	Vùng A	Vùng B	p
T0	$16 \pm 1,4$	$15,5 \pm 0,7$	$> 0,05$
T1	$125,1 \pm 16,6$	$101,1 \pm 8,8$	$> 0,05$
T2	$78,7 \pm 7,2$	$35,7 \pm 5,2$	$< 0,05$

Bảng 3.1. Tỷ lệ vết thương cấy khuẩn dương tính (n = 10)

Thời điểm	Tỷ lệ cấy khuẩn vết thương dương tính			
	Vùng A (n = 10)		Vùng B (n = 10)	
	Số mẫu (+)	Tỷ lệ %	Số mẫu (+)	Tỷ lệ %
T0	1	3,3	1	3,3
T1	18	60	12	40
T2	10	33,3	6	20

Nhận xét: Vùng A có tần xuất cấy khuẩn dương tính cao hơn vùng B ở cả hai thời điểm T1 và T2 (bảng 3.1). Trong đó tại thời điểm T1, các vi khuẩn hay gặp là trực khuẩn đường ruột, liên cầu đường ruột và tụ cầu vàng (Biểu đồ 3.1).

Nhận xét: Số lượng vi khuẩn trên 1 cm² bề mặt vết thương cả 2 vùng tăng ở thời điểm T1 và giảm ở thời điểm T2. Tại thời điểm T2, số lượng vi khuẩn trên 1 cm² bề mặt vết thương ở vùng A cao hơn vùng B, khác biệt giữa hai vùng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.2. Thay đổi một số chỉ số hình thái cấu trúc mô vết thương thực nghiệm

Bảng 3.3. Thay đổi số lượng tế bào viêm tại mô vết thương

Thời điểm	Số lượng tế bào viêm/ ĐVDT		
	Vùng A (n = 10)	Vùng B (n = 10)	p
T0	10,8 ± 1,7	11,3 ± 1,9	> 0,05
T1	32,7 ± 3,2	35,1 ± 4,6	> 0,05
T2	14,2 ± 1,8	17,1 ± 1,8	> 0,05

Nhận xét: Số lượng tế bào viêm trên 1 ĐVDT của cả 2 vùng đều tăng ở thời điểm T1 và giảm vào thời điểm T2. Số lượng tế bào viêm tại các thời điểm nghiên cứu của hai vùng A và B không có sự khác nhau có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.4. Thay đổi số lượng nguyên bào sợi tại mô vết thương

Thời điểm	Số lượng nguyên bào sợi/ ĐVDT		
	Vùng A (n = 10)	Vùng B (n = 10)	p
T0	13,8 ± 1,3	13,1 ± 1,4	> 0,05
T1	48,3 ± 1,7	31,7 ± 2,1	< 0,05
T2	61,4 ± 1,8	38,7 ± 2,3	< 0,05

Nhận xét: Số lượng nguyên bào sợi trên 1 ĐVDT ở cả vùng A và B đều tăng lên theo thời gian nghiên cứu. Ở nhóm A tại thời điểm T1 và T2 số lượng nguyên bào

sợi tăng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm B ($p < 0,05$).

Bảng 3.5. Thay đổi số lượng tân mạch tại mô vết thương

Thời điểm	Số lượng tân mạch/ ĐVDT		
	Vùng A (n = 10)	Vùng B (n = 10)	p
T1	3,1 ± 0,9	2,6 ± 0,7	> 0,05
T2	6,8 ± 0,7	4,1 ± 0,8	< 0,05
P	< 0,05	< 0,05	

Nhận xét: Số lượng tân mạch trên 1 ĐVDT vết thương cả hai vùng đều tăng theo thời gian. Trong đó số lượng tân mạch trên 1 ĐVDT tại thời điểm T2 ở nhóm A tăng cao hơn rõ rệt so với nhóm B ($p < 0,05$).

4. BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu cho thấy PHMB có hiệu quả rõ rệt trong việc kiểm soát sự phát triển vi khuẩn và cải thiện các chỉ số hình thái mô tại vết thương thực nghiệm. Mật độ vi khuẩn giảm đáng kể sau khi áp dụng PHMB, đồng thời các đặc điểm mô học như sự tái tạo biểu mô, sự hình thành mô hạt và mức độ viêm cũng được cải thiện. Những phát hiện này khẳng định vai trò tiềm năng của PHMB trong chăm sóc và điều trị vết thương nhiễm khuẩn. Các kết quả phù hợp với các bằng chứng thực nghiệm và lâm sàng gần đây.

Dong và cộng sự đã chứng minh rằng các hydrogel chứa PHMB không chỉ có tác dụng kháng khuẩn bền vững mà còn hỗ trợ tái tạo mô thông qua cơ chế kiểm soát viêm và chống oxy hóa tại chỗ [1].

Tương tự, nghiên cứu của Kumar et al. khi sử dụng PHMB tích hợp trong nền chitosan cho thấy giảm rõ rệt mật độ vi

khuẩn và cải thiện quá trình lành thương ở mô hình động vật bị nhiễm trùng [3].

Cơ chế sát khuẩn của PHMB là do khả năng phá vỡ màng tế bào vi khuẩn thông qua tương tác với các thành phần phospholipid, từ đó làm thay đổi tính thấm màng và gây chết tế bào. Đồng thời, PHMB có ái lực thấp với màng tế bào động vật, do đó độc tính đối với mô lành tương đối thấp. Đây là lợi thế quan trọng so với các chất sát khuẩn truyền thống như Povidone-iodine hoặc Hydrogen peroxide vốn có nguy cơ gây hoại tử mô lành và làm chậm quá trình lành thương [5].

Ngoài hiệu quả kháng khuẩn, PHMB còn cho thấy khả năng hỗ trợ quá trình lành vết thương thông qua việc giảm mức độ viêm và hỗ trợ hình thành mô hạt. O-chongpian và cộng sự đã phát triển nền hydrogel chứa PHMB có khả năng giải phóng hoạt chất kéo dài và ổn định, đồng thời duy trì môi trường ẩm - điều kiện lý tưởng cho quá trình biểu mô hóa và tái cấu trúc mô [2].

Tuy nhiên, nghiên cứu này còn một số hạn chế. Thứ nhất, đây là nghiên cứu thực nghiệm trên động vật, do đó việc suy diễn kết quả sang điều kiện lâm sàng cần được thận trọng. Các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình lành thương ở người như bệnh lý nền, tình trạng miễn dịch, hoặc tác động của thuốc điều trị đồng thời chưa được kiểm soát trong mô hình nghiên cứu này. Thứ hai, nghiên cứu chưa thực hiện so sánh hiệu quả của PHMB với các chất sát khuẩn khác đang được sử dụng phổ biến tại cơ sở y tế, do đó chưa thể đưa ra đánh giá tương đối về hiệu quả điều trị. Cuối cùng, thời gian theo dõi còn ngắn, chủ yếu ghi nhận ở giai đoạn đầu của tiến trình lành

thương, trong khi các chỉ số liên quan đến tái cấu trúc mô (remodeling phase) và hình thành sẹo chưa được phân tích [6].

Trong bối cảnh kháng kháng sinh đang trở thành thách thức toàn cầu, việc sử dụng các chất sát khuẩn tại chỗ như PHMB có thể là giải pháp hữu hiệu nhằm giảm áp lực sử dụng kháng sinh đường toàn thân. Đồng thời, với độc tính thấp, hiệu quả cao và khả năng tích hợp vào các hệ mang hiện đại (hydrogel, màng sinh học), PHMB có nhiều triển vọng trở thành lựa chọn ưu tiên trong chiến lược chăm sóc vết thương nhiễm khuẩn [4], [7].

Để khẳng định giá trị ứng dụng của PHMB trong thực hành lâm sàng, cần thiết thực hiện thêm các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng, thời gian theo dõi dài hơn, cũng như so sánh trực tiếp với các chế phẩm sát khuẩn đang lưu hành. Việc đánh giá thêm tính kinh tế - hiệu quả, cũng như nguy cơ tích lũy hay phản ứng bất lợi của PHMB khi sử dụng lâu dài cũng là hướng nghiên cứu cần được xem xét [8].

5. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu tác dụng của Polyhexamethylene Biguanide Hydrochloride trên 10 thử nghiệm, bước đầu chúng tôi có kết luận như sau: Polyhexamethylene Biguanide Hydrochloride làm giảm tỷ lệ cấy khuẩn dương tính tại vết thương từ 60% xuống 33,3% sau 10 ngày điều trị, dù mật độ vi khuẩn vẫn cao hơn nhóm Silver sulfadiazin ($78,7 \pm 7,2$ vs $35,7 \pm 5,2 \times 5 \times 10^3/\text{cm}^2$, $p < 0,05$). Polyhexamethylene Biguanide Hydrochloride cũng thúc đẩy tăng sinh nguyên bào sợi và tân mạch rõ rệt ($p < 0,05$), góp phần cải thiện quá trình lành thương.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Dong Y, Li Y, Fan B, Zhang H, Chen J, Liu X. Long-term antibacterial, antioxidative, and bioadhesive hydrogel wound dressing for infected wound healing applications. *Biomater Sci.* 2023;11(6):2080-2090.
2. O-chongpian P, Chaiwarit T, Jantanasakulwong K, Pavasant P, Ruktanonchai UR. Surface-modified carboxylated cellulose nanofiber hydrogels for prolonged release of polyhexamethylene biguanide hydrochloride (PHMB) for antimicrobial applications. *Polymers (Basel).* 2023;15(17):3572.
3. Kumar Anil, Singh Ajay, Singh Sandeep, Mishra Shalini, Shukla PK. Antiseptic chitosan-poly(hexamethylene) biguanide hydrogel for the treatment of infectious wounds. *J Funct Biomater.* 2023;14(10):528.
4. Guiomar Ana J, Urbano Ana M. Polyhexanide-releasing membranes for antimicrobial wound dressings: a critical review. *Membranes (Basel).* 2022;12(12):1281.
5. Lin Yu, Zhang Yan, Zhang Mei, Wang Li, Liu Jun. Antimicrobial and wound healing properties of polyhexamethylene biguanide and its applications in wound care: a review. *Int J Mol Sci.* 2021;22(15):8246.
6. Smith John R, Brown Kevin, Johnson Rachel, Lee Michael. The impact of wound healing phases on treatment efficacy: A comprehensive review. *Wound Repair Regen.* 2022;30(4):567-579.
7. Zhao Xia, Wu Hai, Guo Bing, Dong Ren, Qian Tian. Antibacterial antioxidant electroactive injectable hydrogel as self-healing wound dressing with hemostasis and adhesiveness for cutaneous wound healing. *Biomaterials.* 2017; 122:34-47.
8. Patel Viral, Patel Ankit, Prasad Pankaj, Mehta Chirag. Safety and efficacy of polyhexamethylene biguanide (PHMB) in clinical wound care: a systematic review. *J Wound Care.* 2020;29(Suppl 4): S10-S18.