

cho thấy *Aspergillus fumigatus* chiếm 95%, *Aspergillus flavus* chiếm 5%. Kết quả này tương đồng với Jhun B.W. (2013) và Denning D.W. (2022) trong đó nhiều nhất *Aspergillus fumigatus* từ 72% - 96%, còn *Aspergillus flavus* chỉ chiếm 16%. Xét nghiệm mô bệnh học có sợi nấm *Aspergillus* chiếm 31,3%. Kết quả này cũng tương tự với các nghiên cứu khác trên thế giới như nghiên cứu của Olivier Despois và CS (2022), số bệnh nhân có sợi nấm trên mô bệnh chiếm 32,1% [7].

## V. KẾT LUẬN

- Về lâm sàng: bệnh hay gặp ở độ tuổi trung niên 45 – 64 tuổi, tuổi trung bình 57 tuổi, chủ yếu gặp ở nam giới chiếm 78%, thường có tiền sử lao phổi trước đó 76%, phát hiện bệnh thường muộn trung bình 8,2 tháng. Triệu chứng ho khạc đờm, ho ra máu là những triệu chứng lâm sàng thường gặp và chiếm lần lượt là 72% và 56%.

- Cận lâm sàng: xét nghiệm bạch cầu tăng có tỉ lệ 52% và trung bình là 10,03 G/L; CRP tăng chiếm 56% và trung bình là 36,4 mg/L. Tổn thương ở thùy trên chiếm 94%, tổn thương hang có tỉ lệ 86%, u nấm 76%, dày hoặc xơ hóa màng phổi 70%. Xét nghiệm *Aspergillus* Galactomannan cho tỉ lệ dương tính từ 80% - 97,1%, cấy nấm *Aspergillus* dương tính từ 26,7% - 36,4% trong đó 95% là *Aspergillus fumigatus*. Xét nghiệm mô bệnh học dương tính chiếm 31,3%.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. David W.D, Jacques C., Catherine B.A., (2016). Chronic pulmonary Aspergillois: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management, ESR journals.
2. Nguyễn Thị Bích Ngọc, Lê Ngọc Huy, Nguyễn Việt Nhung, et al. (2021). Chronic Pulmonary Aspergillois Situation among Post Tuberculosis Patients in Vietnam: An Observational Study, Journal of Fungi, 7(7), 532.
3. Nguyễn Hoàng Bình, Vũ Hữu Vĩnh (2020). Phẫu thuật nội soi điều trị bệnh u nấm phổi Aspergilloma, Tạp chí phẫu thuật tim mạch và lồng ngực Việt Nam, 2020. 22, 43-47.
4. J. Beardsley, D. W. Denning, N. V. Chau (2015). Estimating the burden of fungal disease in Vietnam, Mycoses - Wiley Online Library.
5. Jhun B.W., Jeon K., Eom J.S., et al. (2013). Clinical characteristics and treatment outcomes of chronic pulmonary aspergillosis. Medical Mycology, 51(8). 811–817.
6. David L., Khaled A.S., Pippa J. N., et al. (2017). Predictors of mortality in chronic pulmonary aspergillosis, ERJ
7. Despois O., Chen S.C.-A., Gilroy N., et al. (2022). Chronic Pulmonary Aspergillosis: Burden, Clinical Characteristics and Treatment Outcomes at a Large Australian Tertiary Hospital. J. Fungi (Basel), 2022. Jan 25; 8(2), 110.
8. Agarwal R., Vishwanath G., Aggarwal A.N., et al. (2013). Itraconazole in chronic cavity pulmonary aspergillosis: a randomised controlled trial and systematic review of literature. Mycoses, 56(5), 559–570.
9. Ohba H., Miwa S., Shirai M., et al. (2012). Clinical characteristics and prognosis of chronic pulmonary aspergillosis. Respiratory Medicine, 106(5), 724–729.
10. Hou X., Zhang H., Kou L., et al. (2017). Clinical features and diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis in Chinese patients. Medicine (Baltimore), 2017 Oct; 96(42): e8315.

## NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG ĐIỀU TRỊ TIÊU CHẢY CỦA CAO CHIẾT NƯỚC SÂM LINH BẠCH TRUẬT TÁN TRÊN MÔ HÌNH THỰC NGHIỆM

Nguyễn Trương Minh Thế<sup>1</sup>, Nguyễn Phương Dung<sup>1</sup>, Tăng Khánh Huy<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Tiêu chảy là một trong những biến chứng thường gặp khi sử dụng kháng sinh trị liệu, tùy thuộc vào loại kháng sinh và phổ kháng khuẩn của thuốc. Phương thuốc Sâm linh bạch truật tán (SLBTT) được chọn để nghiên cứu tác dụng trên thực nghiệm gây tiêu chảy nhằm cung cấp các dữ liệu khoa học cho ứng dụng bài thuốc này trong hỗ trợ điều trị tiêu chảy

do loạn khuẩn đường ruột bởi kháng sinh. **Phương pháp nghiên cứu:** Đánh giá tác dụng giảm tiêu chảy của SLBTT với liều 7,72g cao/kg (1/3 D<sub>max</sub>), 5,79g cao/kg (1/4 D<sub>max</sub>), 4,63g cao/kg (1/5 D<sub>max</sub>), 2,31g cao/kg (1/10 D<sub>max</sub>) trên mô hình gây tiêu chảy bằng 30mg Streptomycin + 40mg Lincomycin/10g chuột, 2 lần/ngày (sáng, chiều), liên tục 3 ngày. Khi 100% chuột tiêu chảy vào ngày thứ 3, đến ngày thứ 4, cho chuột uống liều duy trì 1% liều kháng sinh trên (sáng, chiều) để hạn chế khả năng tự phục hồi. Từ ngày thứ 4, cho uống cao SLBTT liên tục trong 5 ngày tiếp theo. Thuốc đối chiếu là Loperamid 2mg/ kg, 1mg /kg; Biosubtyl DL 10<sup>5</sup> CFU/g. Chỉ tiêu đánh giá bao gồm tỷ lệ tiêu chảy, mức độ giảm cân và tỉ lệ chết. **Kết quả:** SLBTT có tác dụng giảm tiêu chảy và phục hồi thể trọng tốt hơn Loperamid 2mg/ kg chuột, Loperamid

<sup>1</sup>Đại Học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Tăng Khánh Huy

Email: khanhhuy073@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 3.3.2023

Ngày phản biện khoa học: 21.4.2023

Ngày duyệt bài: 8.5.2023

1mg/kg chuột và Probiotic 10<sup>5</sup> CFU/g chuột. Liều SLBTT có tác dụng tốt nhất là 7,72g cao/ kg chuột. SLBTT có tác dụng phòng ngừa tiêu chảy và phục hồi thể trạng tốt hơn Loperamid 1mg/ kg chuột và Probiotic 10<sup>5</sup> CFU/ g chuột. Liều SLBTT có tác dụng tốt nhất là 7,72g cao/ kg chuột. **Kết luận:** SLBTT có tác dụng giảm và phòng ngừa tiêu chảy, phục hồi thể trạng tốt hơn Loperamid và Probiotic trên thực nghiệm. **Từ khóa:** Tiêu chảy, Sâm linh bạch truật tán, Shen Ling Bai Zhu San, Loperamid, Probiotic.

## SUMMARY

### SURVEYING THE TREATMENT EFFECTS OF DIARRHEA FROM "SAM LINH BACH TRUAT TAN" EXTRACT ON EXPERIMENTAL MODEL

**Objectives:** Diarrhea is one of the most common complications of antibiotic therapy, depending on the type of antibiotic and its antibacterial spectrum. The remedy "Sam Linh Bach Truat Tan" (SLBTT) was selected to study its effect on experimental diarrhea in order to provide scientific data for the application of this remedy in supporting the treatment of diarrhea caused by intestinal dysbiosis with antibiotics.

**Methods:** The anti-diarrheal effect of SLBTT extract at doses of 7.72g/ kg (1/3 D<sub>max</sub>), 5.79g/ kg (1/4 D<sub>max</sub>), 4.63g/ kg (1/5 D<sub>max</sub>), and 2.31g/ kg (1/10 D<sub>max</sub>) on a diarrhea-causing model (30mg Streptomycin + 40mg Lincomycin/ 10g mice) was evaluated twice a day (morning and afternoon) for three days. When 100% of mice have diarrhea on day 3, to day 4, give mice a maintenance dose of 1% of the above antibiotic dose (morning, afternoon) to limit the possibility of self-healing. From day 4, give SLBTT extract continuously for the next 5 days. The reference drugs were Loperamide 2mg/ kg, 1mg/ kg; Biosubtyl DL 105 CFU/ g. Evaluation criteria included diarrhea rate, weight loss, and mortality. **Results:** SLBTT had a better effect on reducing diarrhea and restoring body weight than Loperamide 2mg/ kg, Loperamide 1mg/ kg, and Probiotic 105 CFU/ g. The most effective dose of SLBTT extract was 7.72 g/kg. SLBTT prevented diarrhea and restored body weight better than Loperamide 1mg/ kg and Probiotic 105 CFU/ g. The most effective dose of SLBTT extract was 7.72g/ kg. **Conclusion:** In experimental studies, SLBTT reduces and prevents diarrhea and restores body weight better than Loperamide and Probiotic.

**Keywords:** Diarrhea, Sam Linh Bach Truat Tan, Shen Ling Bai Zhu San, Loperamide, Probiotic.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay, nguyên tắc chủ yếu trong điều trị tiêu chảy do loạn khuẩn đường ruột do kháng sinh là bổ sung vi sinh vào đường tiêu hóa để tạm thời thay thế các vi sinh vật có lợi đã bị tiêu diệt bởi kháng sinh<sup>1</sup>. Chính vì vậy, trên thị trường thuốc có khá nhiều biệt dược chứa các chủng vi sinh khác nhau với các liều lượng khác nhau. Mặc dù, các chế phẩm vi sinh có ưu thế trong điều trị loạn khuẩn về hiệu quả, chi phí và ít tác dụng phụ, nhưng vẫn cần phải thận trọng

khi sử dụng ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch hoặc có các rối loạn tiềm ẩn<sup>2</sup>). Đây là một vấn đề cần quan tâm giải quyết do tình trạng này có thể dẫn đến rối loạn hấp thu, tăng nguy cơ nhiễm trùng trong tương lai và tăng tỉ lệ tử vong. Sâm linh bạch truật tán (SLBTT) đã được sử dụng từ lâu trong Y học cổ truyền để điều trị chứng Tỳ khí hư bất kiện vận với các triệu chứng người mệt mỏi, tay chân yếu sức, không muốn ăn, bụng đầy tức, tiêu lỏng nhiều lần,...<sup>3,4</sup>). Các triệu chứng Tỳ hư bất kiện vận có nhiều điểm tương tự như tình trạng loạn khuẩn đường ruột do kháng sinh. Do đó, nhằm khảo sát sơ bộ tác dụng điều trị tiêu chảy do loạn khuẩn đường ruột do kháng sinh của SLBTT, chúng tôi tiến hành thực hiện nghiên cứu trên mô hình thực nghiệm.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**Nguyên liệu nghiên cứu.** Các dược liệu sử dụng trong nghiên cứu được cung cấp bởi Khoa Dược - Cơ sở 3 - Bệnh viện Đại học Y Dược TP. HCM và lưu mẫu tại Bộ môn Bào chế - Khoa Y Học Cổ Truyền - Đại Học Y Dược TP. HCM. Cao SLBTT thỏa tiêu chuẩn nghiên cứu trước đó của cùng nhóm tác giả.

### Phương tiện

Hóa chất: Cồn 96<sup>o</sup>, cồn tuyệt đối, nước muối sinh lý, nước cất.

Kháng sinh gây mô hình: Streptomycin 1g (Mystrep®, Shenzhen South China Pharmaceutical Co.,Ltd - Trung Quốc); Lincomycin 500mg (Vidipha - Việt Nam); Đại hoàng và Phan tả diệp nguồn gốc Trung Quốc, đạt tiêu chuẩn của Viện kiểm nghiệm thuốc Tp. Hồ Chí Minh.

Thuốc đối chiếu: Loperamid 2mg (Công ty cổ phần dược phẩm 2/9 - Việt Nam); Biosubtyl DL (Công ty TNHH MTV vắc xin Pasteur Đà Lạt - Việt Nam).

**Động vật nghiên cứu.** Chuột nhắt trắng chủng Swiss albino, khỏe mạnh, đồng đều về giới, 6-8 tuần tuổi, trọng lượng 20 ± 2g, cung cấp bởi Viện Pasteur TP. Hồ Chí Minh. Ổn định chuột 7 ngày trước khi thử nghiệm, chọn chuột không có biểu hiện bất thường về phân (phân phải có màu đen, khô). Tất cả các thử nghiệm được tiến hành từ 9:00 đến 16:00 giờ, trong điều kiện ổn định về nhiệt độ và độ ẩm.

**Phương pháp nghiên cứu.** Chia ngẫu nhiên làm các lô, mỗi lô 10 con. Mỗi chuột được nuôi tách riêng và lót giấy thấm để theo dõi tiêu chảy. Sử dụng mô hình đã được kiểm chứng của cùng nhóm tác giả: Chuột được gây tiêu chảy bằng cách cho uống kháng sinh 30mg

Streptomycin + 40mg Lincomycin/ 10g chuột, 2 lần/ ngày (sáng, chiều), liên tục 3 ngày. Khi 100% chuột tiêu chảy vào ngày thứ 3, đến ngày thứ 4, cho chuột uống liều duy trì 1% liều kháng sinh trên (sáng, chiều) để hạn chế khả năng tự phục hồi. Từ ngày thứ 4, cho uống cao SLBTT hoặc thuốc thử (buổi trưa) liên tục trong 5 ngày tiếp theo.

#### **Nghiên cứu tác dụng của bài thuốc SLBTT trên mô hình chuột nhất tiêu chảy**

Từ nghiên cứu trước đó của cùng nhóm tác giả, đã xác định được  $D_{max}$  của cao SLBTT là 23,16 g cao /kg chuột/20 ml. Chúng tôi quyết định chọn liều cho các thử nghiệm tiếp theo dựa theo phương pháp của Đỗ Trung Đàm<sup>(5)</sup> với các liều như sau:

- Lô SLBTT 7,72g: 7,72g cao SLBTT/ 10 g chuột/ 10 ml nước
- Lô SLBTT 5,79g: 5,79g cao SLBTT/ 10 g chuột/ 10 ml nước
- Lô SLBTT 4,63g: 4,63g cao SLBTT/ 10 g chuột/ 10 ml nước
- Lô SLBTT 2,31g: 2,31g cao SLBTT/ 10 g chuột/ 10 ml nước
- Lô Bệnh lý: Nước cất 0,1ml/ 10g chuột.

Theo dõi tình trạng tiêu chảy, cân nặng mỗi ngày, liên tục 5 ngày.

#### **So sánh tác dụng giảm tiêu chảy của SLBTT với Loperamid và Probiotic**

### **III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

#### **Tác dụng giảm tiêu chảy của bài thuốc SLBTT**

**Bảng 1. Tỷ lệ chuột tiêu chảy sau 5 ngày điều trị**

Lô (n=10)	Ngày 0	Ngày 1	Ngày 2	Ngày 3	Ngày 4	Ngày 5
SLBTT 7,72g	100% 10/10	50% 5/10	10% 1/10	0% 0/10	0% 0/10	0% 0/10
SLBTT 5,79g	100% 10/10	55% 5/9*	12% 1/8*	0% 0/8*	0% 0/8*	0% 0/8*
SLBTT 4,63g	100% 10/10	62% 5/8*	14% 1/7*	0% 0/7*	0% 0/7*	0% 0/7*
SLBTT 2,31g	100% 10/10	87% 7/8*	28% 2/7*	14% 1/7*	0% 0/7*	0% 0/7*
Bệnh lý	100% 10/10	100% 8/8*	60% 3/5*	33% 1/3*	33% 1/3*	0% 0/3*

*Chú thích: \*: n<10 do chuột chết*

**Nhận xét:** Tỷ lệ chuột tiêu chảy giảm đáng kể ở các lô được điều trị bằng SLBTT theo thứ tự liều uống: 7,72g, 5,79g và 4,63g. Sau 1 ngày điều trị, tỷ lệ chuột tiêu chảy lần lượt là 50%, 55% và 62%. Ở những ngày kế tiếp tỷ lệ chuột tiêu chảy giảm hẳn, độ ẩm phân giảm dưới 50% được xem là ngưng tiêu chảy. Chuột ở 3 lô này ngưng tiêu chảy hoàn toàn sau 3 ngày điều trị.

#### **So sánh tác dụng giảm tiêu chảy của SLBTT với Loperamid và Probiotic**

**Bảng 2. Tỷ lệ chuột tiêu chảy sau 5 ngày điều trị**

Lô (n=10)	Ngày 0	Ngày 1	Ngày 2	Ngày 3	Ngày 4	Ngày 5
SLBTT 7,72g	100% 10/10	50% 5/10	10% 1/10	0% 0/9*	0% 0/9*	0% 0/9*
Loper 2mg	100% 10/10	11% 1/9*	0% 0/6*	0% 0/5*	0% 0/5*	0% 0/5*
Loper 1mg	100% 10/10	20% 2/10	10% 1/10	0% 0/9*	0% 0/9*	0% 0/9*
Probio	100% 10/10	55% 5/9*	37,5% 3/8*	0% 0/7*	0% 0/7*	0% 0/7*
Bệnh lý	100% 10/10	100% 8/8*	60% 3/5*	33% 1/3*	33% 1/3*	0% 0/3*

*Chú thích: \*: n<10 do chuột chết.*

Chuột được chia lô với các liều như sau:  
- Lô SLBTT 7,72g: 7,72g cao SLBTT/ 10g chuột/ 10ml nước

- Lô Loper 2mg: Loperamid 2mg/ kg chuột

- Lô Loper 1mg: Loperamid 1mg/ kg chuột

- Lô Probio: Biosubtyl DL 10<sup>5</sup> CFU/ g chuột

- Lô Bệnh lý: Nước cất 0,1ml/ 10g chuột

Theo dõi tình trạng tiêu chảy, cân nặng mỗi ngày, liên tục 5 ngày

#### **Nghiên cứu khả năng phòng ngừa tiêu chảy do kháng sinh của SLBTT**

Chuột được chia lô với các liều như sau:

- Lô dự phòng SLBTT 7,72g: 7,72g cao SLBTT/ 10g chuột/ 10ml nước

- Lô dự phòng SLBTT 5,79g: 5,79g cao SLBTT/ 10g chuột/ 10ml nước

Theo dõi tình trạng tiêu chảy, cân nặng mỗi ngày, liên tục 5 ngày

#### **Phương pháp xử lý thống kê số liệu thực nghiệm.**

Các dữ liệu được trình bày dưới dạng Mean  $\pm$  SD. Các số liệu được khảo sát trên các nhóm động vật thí nghiệm độc lập (nhóm chứng và nhóm dùng thuốc) và các mẫu đều bé (<30). Do đó phương pháp thống kê được sử dụng là phép kiểm Student cho 2 dãy số liệu độc lập. Sự khác nhau được xem là có ý nghĩa khi giá trị  $p < 0,05$ . Đồ thị được vẽ theo giá trị Mean  $\pm$  SD bằng phần mềm MS.EXCEL 2010.

**Nhận xét:** Lô Loper 2mg và Lô Loper 1 mg có tỉ lệ ngưng tiêu chảy cao, sau 1 ngày điều trị tỉ lệ tiêu chảy chỉ còn 10 – 20%. Trong khi tỉ lệ tiêu chảy ở lô điều trị bằng SLBTT 7,72g và Probio sau 1 ngày điều trị còn 50 – 55%. Chỉ sau 3 ngày điều trị chuột mới phục hồi hoàn toàn. So sánh thời gian ngưng tiêu chảy của chuột được điều trị bằng Loper 2mg, Loper 1mg, SLBTT 7,72g và Probio ngắn hơn nhóm chỉ uống nước cất.

**Bảng 3. Trọng lượng chuột sau 5 ngày điều trị bằng SLBTT, Loperamid, Probiotic**

Lô (n=10)	Ngày bắt đầu	Ngày 0	Thay đổi trọng lượng	Ngày 1	Thay đổi trọng lượng	Ngày 2	Thay đổi trọng lượng	Ngày 3	Thay đổi trọng lượng	Ngày 4	Thay đổi trọng lượng	Ngày 5	Thay đổi trọng lượng
SLBTT 7,72g	19,2 ±1,03	16,2 ±0,78	-3 ±1,15	15,8 ±0,91	-3,4 ±1,17	16,3 ±0,95	-2,9 ±1,37	17,2 ±1,5	-2 ±1,5	18,1 ±2,5	-1,1 ±1	19,1 ±1	-0,2 ±0,9
Loper 2mg	18,4 ±0,96	15,12 ±0,99	-3,25 ±1,16	13 ±1,27	-5 ±1,73*	12,75 ±0,5	-5,25 ±1,89*	14 ±1	-3,33 ±0,57*	15,6 ±1,52	-1,66 ±1,15#	16,33 ±1,52	-1 ±1#
Loper 1mg	19,45 ±1,03	15,75 ±1,06	-3,37 ±1,3	14,38 ±1,19	-4,5 ±1,19*	14,25 ±1,04	-4,63 ±0,92*	15,71 ±0,95	-3,14 ±0,89*	16,85 ±1,07	-2 ±1*	17,57 ±1,39	-1,29 ±0,95*
Probio	19,4 ±0,7	15,25 ±1,6	-3 ±1,5	13,71 ±1,38	-4,42 ±0,49*	13,5 ±1,51	-4,66 ±1,10**	14,6 ±1,34	-3,6 ±1,2*	15,75 ±1,78	-2,25 ±1,78#	17,25 ±2,06	-1 ±1,72#
Bệnh lý	19,5 ±0,97	16,5 ±0,97	-3 ±1,33	14 ±2,14	-5,5 ±2,06*	13,2 ±1,63	-6,3 ±1,58**	12,67 ±3,05	-6,83 ±0,57***	14 ±4,04	-5,5 ±0,58***	15 ±1	-4,5 ±0,6***

Chú thích: \*: p<0,05 so với lô SLBTT (7,72g cao/ kg), \*\*: p<0,01 so với lô SLBTT (7,72g cao/ kg), \*\*\*: p<0,001 so với lô SLBTT (7,72g cao/ kg), #: p>0,05 so với lô SLBTT (7,72g cao/ kg).

**Nhận xét:** So sánh tác dụng của SLBTT 7,72g (liều có tác dụng tốt nhất) với Loperamid, Probiotic và Nước cất. Chúng tôi nhận thấy trong những ngày đầu điều trị, tỉ lệ chuột ngưng tiêu

chảy của SLBTT 7,72g không tốt bằng Loperamid, nhưng vẫn tốt hơn điều trị bằng Probiotic. Những ngày sau, tỉ lệ chuột tiêu chảy, tỉ lệ chết thấp hơn, khả năng hồi phục nhanh và tăng trọng tốt hơn các lô Loperamid, Probiotic và Nước cất.

**Tác dụng phòng ngừa tiêu chảy do kháng sinh của SLBTT**

**Bảng 4. Tỉ lệ chuột tiêu chảy sau 5 ngày điều trị**

Lô (n=10)	Ngày 0	Ngày 1	Ngày 2	Ngày 3	Ngày 4	Ngày 5
SLBTT 7,72g	100% 10/10	70% 7/10	0% 0/10	0% 0/10	0% 0/10	0% 0/10
SLBTT 5,79g	100% 9/9*	89% 8/9*	0% 0/9*	0% 0/9*	0% 0/9*	0% 0/9*
Loper 1mg	100% 10/10	20% 2/10	10% 1/10	0% 0/9*	0% 0/9*	0% 0/9*
Probio	100% 10/10	55% 5/9*	37,5% 3/8*	0% 0/7*	0% 0/7*	0% 0/7*
Bệnh lý	100% 10/10	100% 8/8*	60% 3/5*	33% 1/3*	33% 1/3*	0% 0/3*

Chú thích: \*: n < 10 do chuột chết.

**Nhận xét:** Kết quả thực nghiệm cho thấy ở 2 lô chuột được uống SLBTT ngay từ đầu với kháng sinh liều cao, vẫn có tiêu chảy giống các lô khác, chứng tỏ SLBTT không ảnh hưởng đến hoạt tính kháng sinh nhưng chuột ở 2 lô này thể hiện khả năng phục hồi nhanh hơn các lô khác.

**Bảng 5. Trọng lượng chuột sau 5 ngày điều trị SLBTT (dự phòng), Loperamid, Probiotic**

Lô (n=10)	Ngày bắt đầu	Ngày 0	Thay đổi trọng lượng	Ngày 1	Thay đổi trọng lượng	Ngày 2	Thay đổi trọng lượng	Ngày 3	Thay đổi trọng lượng	Ngày 4	Thay đổi trọng lượng	Ngày 5	Thay đổi trọng lượng
SLBTT 7,72g	21 ±1,63	17 ±2,08	-3,9 ±1,73	15,4 ±1,96	-5,6 ±1,90*	14,5 ±1,84	-6,5 ±1,58**	14,9 ±2,85	-6,1 ±2,38***	15,7 ±3,33	-5,3 ±2,95***	16,4 ±3,31	-4,6 ±2,88***
SLBTT 5,79g	21 ±1,8	17 ±2	-3,6 ±2,7	15,6 ±2,01	-5,4 ±2,35*	15,6 ±3,02	-5,4 ±3,11*	16,9 ±4,02	-4,1 ±3,63*	16,8 ±3,96	-4,3 ±3,6*	17,6 ±3,54	-3,4 ±3,33*
Loper 1mg	19,45 ±1,03	15,75 ±1,06	-3,37 ±1,3	14,38 ±1,19	-4,5 ±1,19***	14,25 ±1,04	-4,63 ±0,92**	15,71 ±0,95	-3,14 ±0,89**	16,85 ±1,07	-2 ±1**	17,57 ±1,39	-1,29 ±0,95*

Probio	19,4 ±0,7	15,25 ±1,6	-3 ±1,5	13,71 ±1,38	-4,42 ±0,49*	13,5 ±1,51	-4,66± 1,10**	14,6 ±1,34	-3,6 ±1,2*	15,75 ±1,78	-2,25± 1,78#	17,25 ±2,06	-1± 1,72#
Bệnh lý	19,5 ±0,97	16,5 ±0,97	-3 ±1,33	14 ±2,14	-5,5 ±2,06	13,2 ±1,63	-6,3 ±1,58	12,67 ±3,05	-6,83 ±0,57	12,9 ±4,04	-5,5 ±0,58	13,4 ±1	-4,5 ±0,6

Chú thích: \*:  $p < 0,05$  so với lô Bệnh lý, \*\*:  $p < 0,01$  so với lô Bệnh lý, \*\*\*:  $p < 0,001$  so với lô Bệnh lý, #:  $p > 0,05$  so với lô Bệnh lý.

**Nhận xét:** Qua các thống kê về tỉ lệ chuột tiêu chảy, tỉ lệ chuột chết, so sánh mức độ sụt cân giữa các lô SLBTT dự phòng, Loperamid, Probiotic với lô nước cất, chúng tôi nhận thấy chuột ở lô dự phòng SLBTT 7,72g có tỉ lệ giảm tiêu chảy sau điều trị tốt nhất, tỉ lệ chết thấp nhất và có khả năng phục hồi, tăng cân tốt nhất.

#### IV. BÀN LUẬN

**Về tác dụng của SLBTT.** Qua các thống kê về tỉ lệ chuột tiêu chảy, tỉ lệ chuột chết, so sánh mức độ sụt cân giữa các liều SLBTT, chúng tôi nhận thấy liều có tác dụng của SLBTT khoảng 4,63 – 7,72g cao/ kg chuột/ 10ml nước tương đương 0,5 – 1 lần liều người.

So sánh tác dụng của SLBTT 7,72g (liều có tác dụng tốt nhất) với Loperamid, Probiotic và Nước cất. Chúng tôi nhận thấy trong những ngày đầu điều trị, tỉ lệ chuột ngưng tiêu chảy của SLBTT 7,72g không tốt bằng Loperamid, nhưng vẫn tốt hơn điều trị bằng Probiotic. Những ngày sau, tỉ lệ chuột tiêu chảy, tỉ lệ chết thấp hơn, khả năng hồi phục nhanh và tăng trọng tốt hơn các lô Loperamid, Probiotic và Nước cất.

**Về tác dụng dự phòng tiêu chảy do kháng sinh của SLBTT.** Khi tiến hành thử nghiệm dùng SLBTT dự phòng ngay từ đầu song song với kháng sinh liều cao. Chúng tôi nhận thấy chuột được dự phòng SLBTT có tỉ lệ tiêu chảy, tỉ lệ chết thấp, khả năng phục hồi nhanh và tăng cân tốt hơn các lô Loperamid, Probiotic và Nước cất.

Đây cũng là một trong những điểm mới của đề tài. Việc tìm được liều SLBTT có tác dụng tốt nhất trong dự phòng tiêu chảy do kháng sinh là một ưu thế lớn so với dùng các Probiotic (vì không thể dùng song song với kháng sinh như SLBTT). Hơn nữa SLBTT cũng cho thấy khả năng phục hồi tốt hơn Probiotic.

Kết quả của nghiên cứu này cho thấy bài thuốc SLBTT có tác dụng giảm tiêu chảy. Mặc dù tác dụng không nhanh như Loperamid nhưng hiệu quả hơn hẳn Probiotic. Chuột được điều trị bằng SLBTT có tỉ lệ chết (10%) thấp hơn đáng kể so với Loperamid 2mg/ kg (50%). Đó là lý do tại sao Loperamid không được sử dụng cho các trường hợp tiêu chảy nặng của bệnh viêm đại

tràng<sup>6</sup>). Trong nghiên cứu của chúng tôi, chuột được điều trị bằng Loperamid liều cao không thải được độc tố tạo ra do kháng sinh gây mất cân bằng trong hệ vi sinh đường ruột, do đó làm chuột chết nhiều hơn mặc dù đã ngưng tiêu chảy. Trong khi chuột được điều trị bằng SLBTT giảm tiêu chảy nhưng tỉ lệ chuột chết rất thấp. Các liều SLBTT có tác dụng giảm tiêu chảy và giảm tỉ lệ chuột chết vào khoảng 4,63g/ kg đến 7,72g/ kg chuột tương đương 0,38g/ kg – 0,64g/ kg người, tương ứng với liều lượng của bài thuốc trong sách cổ phương<sup>4</sup>).

Theo nguyên lý YHCT, bài thuốc SLBTT có tác dụng kiện tỳ chỉ thấp, được hiểu là làm tăng khả năng hấp thu, chuyển hóa chất dinh dưỡng và làm ngưng tiêu chảy. Theo các phân tích về thành phần hóa học chính trong bài thuốc, phải chăng tác dụng của bài thuốc SLBTT do có chứa chủ yếu là saponin triterpen giúp hấp thu các chất dinh dưỡng<sup>7</sup> bằng cơ chế tăng tính thấm của tế bào nhô niêm mạc ruột. Do đó, thông qua thành phần hóa học của bài thuốc SLBTT chúng ta hiểu được khả năng chống tiêu chảy và tăng khả năng phục hồi của bài thuốc này.

#### V. KẾT LUẬN

SLBTT có tác dụng giảm tiêu chảy và phục hồi thể trọng tốt hơn Loperamid 2mg/ kg chuột, Loperamid 1mg/ kg chuột và Probiotic  $10^5$  CFU/ g chuột. Liều SLBTT có tác dụng tốt nhất là 7,72g cao/ kg chuột. SLBTT có tác dụng phòng ngừa tiêu chảy và phục hồi thể trọng tốt hơn Loperamid 1mg/ kg chuột và Probiotic  $10^5$  CFU/ g chuột. Liều SLBTT có tác dụng tốt nhất là 7,72g cao/ kg chuột.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Văn Thanh, Huỳnh Thị Ngọc Lan, Trần Cát Đông, Võ Thị Mai (2002). Nghiên cứu phối hợp bifidobacterium bifidum và lactobacillus acidophilus để sản xuất chế phẩm trị loạn khuẩn đường ruột. Đề tài khoa học cấp bộ, TP. Hồ Chí Minh, tr. 5-7.
2. Nguyễn Lâm (2012). Ảnh hưởng của sữa bổ sung pre-probiotic lên tình trạng dinh dưỡng, nhiễm khuẩn và hệ vi khuẩn chí đường ruột ở trẻ 6-12 tháng tuổi tại huyện Phổ Yên, tỉnh Thái Nguyên. Luận án tiến sĩ, Viện dinh dưỡng, Hà Nội, tr. 28-32.
3. Phạm Thanh Trúc (2004). Nghiên cứu thuốc bổ dưỡng cho trẻ em từ bài cổ phương Sâm linh bạch truật tán. Viện dược liệu, tr. 11-26.
4. Lê Bảo Lưu, Nguyễn Trương Minh Thế (2021). Phương tễ học. NXB Y học, tr. 118.

5. **Đỗ Trung Đàm** (1996). Phương pháp xác định độc tính cấp của thuốc. NXB Y học, tr. 8-72.
6. **Hanauer S. B.** (2008). The role of loperamide in gastrointestinal disorders. *Reviews in gastroenterological disorders*, 8(1), 15-20.
7. **Johnson, I. T., Gee, J. M., Price, K., Curl, C., & Fenwick, G. R.** (1986). Influence of saponins on gut permeability and active nutrient transport in vitro. *The Journal of nutrition*, 116(11), 2270-2277.

## KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ PHÁC ĐỒ IRINOTECAN TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ CỔ TỬ CUNG GIAI ĐOẠN TÁI PHÁT DI CĂN TẠI BỆNH VIỆN K

Phùng Thị Huyền<sup>1</sup>, Khúc Chí Hiếu<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Nhận xét kết quả điều trị ung thư cổ tử cung tái phát di căn bằng phác đồ Irinotecan và các tác dụng không mong muốn của phác đồ. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu kết hợp tiến cứu trên 26 bệnh nhân ung thư cổ tử cung tái phát di căn tại bệnh viện K. **Kết quả:** Tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 46,2%; trong đó có 15,4% đạt đáp ứng một phần và 30,8% bệnh giữ nguyên, không có bệnh nhân nào đạt đáp ứng hoàn toàn. Tỷ lệ hạ bạch cầu trung tính, tiểu cầu, huyết sắc tố độ 3 là 7,7%, 0% và 19,3%. Không có trường hợp nào hạ độ 4. Các tác dụng không mong muốn khác như tăng creatinin, tăng GOT/GPT, viêm miệng, nôn buồn nôn, tiêu chảy không gặp độ 3,4. **Kết luận:** Phác đồ đơn trị Irinotecan có hiệu quả trên bệnh nhân ung thư cổ tử cung tái phát. Phác đồ dung nạp tốt, ít gặp các tác dụng không mong muốn độ 3,4 phù hợp điều trị triệu chứng ở các bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn muộn.

**Từ khóa:** Ung thư cổ tử cung tái phát, Irinotecan cổ tử cung

### SUMMARY

#### RESULTS OF IRINOTECAN IN THE TREATMENT OF RECURRENT AND METASTATIC CERVICAL CANCER, IN K HOSPITAL

**Objectives:** Evaluation of Overall Response Rate and Side Effects in patients with recurrent and metastatic cervical cancer treated with paclitaxel carboplatin. **Materials and methods:** A retrospective and prospective descriptive study was conducted on 26 recurrent and metastatic cervical cancer patients received Irinotecan in K hospital. **Results:** The clinical benefits was 46,2%; complete response was 0%; partial response account 15,4%, stable disease was recorded as 30,8%. **Conclusions:** Paclitaxel carboplatin regimen is effective in recurrent endometrial cancer patients.

**Keywords:** Recurrent cervical cancer patients, Irinotecan

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư cổ tử cung (UTCTC) là một trong những bệnh lý khối u ác tính thường gặp ở phụ nữ. Theo GLOBOCAN 2020 trên thế giới ghi nhận 604.127 ca mắc mới và 341.831 ca tử vong do ung thư cổ tử cung, đứng thứ 4 về tỷ lệ mắc mới và nguyên nhân gây tử vong do các bệnh ung thư ở nữ giới [1], [2]. Điều trị ung thư cổ tử cung phụ thuộc vào giai đoạn bệnh. Với những trường hợp giai đoạn muộn, hóa chất là phương pháp điều trị tối ưu để kiểm soát, giảm nhẹ triệu chứng, cải thiện chất lượng cuộc sống và kéo dài thời gian sống thêm. Điều trị bước 1 đối với ung thư cổ tử cung tái phát di căn thường ưu tiên lựa chọn các phác đồ kết hợp có nhóm platin có hoặc không bevacizumab. Đối với trường hợp bệnh tiến triển sau điều trị bước 1 và những trường hợp không phù hợp hóa trị liều kết hợp, hóa chất đơn trị được lựa chọn. Tuy nhiên, tỷ lệ đáp ứng của UTCTC đối với hóa chất bước sau không cao khoảng 4,5 – 30% [3]. Một số hóa chất đã được chứng minh có hiệu quả trong điều trị UTCTC tái phát di căn như Cisplatin, Carboplatin, Paclitaxel, Ifosfamid, Topotecan, Irinotecan... Ngoài ra, đối với những trường hợp khối u biểu hiện PD-L1, pembrolizumab là một lựa chọn điều trị ở những bước sau tuy nhiên do chi phí điều trị cao nên không nhiều bệnh nhân tiếp cận được [4]. Irinotecan là hoá chất được sử dụng trong điều trị ung thư cổ tử cung giai đoạn muộn đã được khuyến cáo trong nhiều hướng dẫn điều trị quốc tế như NCCN hay của Bộ y tế. Tuy nhiên, so với các hoá chất khác Irinotecan không được sử dụng nhiều nên chưa có đánh giá về hiệu quả điều trị của phác đồ cũng như khả năng dung nạp của thuốc. Chúng tôi thực hiện đề tài: "*Kết quả điều trị phác đồ Irinotecan trên bệnh nhân ung thư cổ tử cung tái phát di căn tại bệnh viện K*" với mục tiêu: Đánh giá đáp ứng điều trị và tác dụng không mong muốn của phác đồ Irinotecan trên bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn tái phát di căn.

<sup>1</sup>Bệnh viện K cơ sở Tân Triều

Chịu trách nhiệm chính: Khúc Chí Hiếu

Email: oncohieu@gmail.com

Ngày nhận bài: 3.3.2023

Ngày phản biện khoa học: 21.4.2023

Ngày duyệt bài: 9.5.2023