

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Dadkhah-Tirani H, Salari A, Shafighnia S, Hosseini SF, Naghdipoor M. Coronary artery to pulmonary artery fistula. *Am J Case Rep.* 2013;14:486-488. doi:10.12659/AJCR.889416
2. Lim JJ, Jung JI, Lee BY, Lee HG. Prevalence and types of coronary artery fistulas detected with coronary CT angiography. *AJR Am J Roentgenol.* 2014;203(3):W237-243. doi:10.2214/AJR.13.11613
3. Al-Hijji M, El Sabbagh A, El Hajj S, et al. Coronary Artery Fistulas: Indications, Techniques, Outcomes, and Complications of Transcatheter Fistula Closure. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021;14(13):1393-1406. doi:10.1016/j.jcin.2021.02.044
4. Rao SS, Agasthi P. **Coronary Artery Fistula.** In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2023. Accessed April 24, 2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559191/>
5. Reddy G, Davies JE, Holmes DR, Schaff HV, Singh SP, Alli OO. **Coronary Artery Fistulae.** *Circ Cardiovasc Interv.* 2015;8(11):e003062. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003062
6. Shyam Sunder KR, Balakrishnan KG, Tharakan JA, et al. Coronary artery fistula in children and adults: a review of 25 cases with long-term observations. *Int J Cardiol.* 1997; 58(1):47-53. doi:10.1016/S0167-5273(96)02792-1
7. Li X, Song L, Xu M, Zhang G, Jin J. Long-Term Follow-Up of Pediatric Patients After Congenital Coronary Artery Fistula Closure. *Pediatr Cardiol.* 2020;41(7):1346-1353. doi:10.1007/s00246-020-02379-y
8. El-Sabawi B, Al-Hijji MA, Eleid MF, et al. Transcatheter closure of coronary artery fistula: A 21-year experience. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2020;96(2):311-319. doi:10.1002/ccd.28721
9. Ngọc TL, Công HN, Quạng HĐ. PHẪU THUẬT ĐÓNG ĐƯỜNG RỖ CỦA ĐỘNG MẠCH VÀNH PHẢI VÀO THẤT TRÁI. *Tạp Chí Phẫu Thuật Tim Mạch Và Lồng Ngực Việt Nam.* 2014;9:34-40. doi:10.47972/vjcts.v9i.288
10. Said SM, Burkhart HM, Schaff HV, et al. Late outcome of repair of congenital coronary artery fistulas—a word of caution. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013; 145(2):455-460. doi:10.1016/j.jtcvs.2012.11.028

ĐÁNH GIÁ ĐỘC TÍNH BÁN TRƯỜNG DIỄN CỦA CAO KHÔ LÁ CÂY TRÀ HOA VÀNG (CAMELLIA HAKODAE NINH)

Ngô Thị Mỹ Bình¹, Nguyễn Hoàng Ngân², Nguyễn Hồng Hạnh³

TÓM TẮT

Nghiên cứu tính an toàn khi dùng dài ngày cao khô lá cây Trà hoa vàng (*Camellia hakodae* Ninh) với **mục tiêu:** Xác định độc tính bán trường diễn của cao khô lá cây Trà hoa vàng (CKL-THV) trên chuột cống thực nghiệm. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Xác định độc tính bán trường diễn trên chuột cống trắng theo hướng dẫn của Bộ y tế và của OECD. **Kết quả nghiên cứu:** Chuột cống trắng uống liên tục chế phẩm trong 90 ngày với các liều 0,35 g/kg/24h và 1,05 g/kg/24h đều không gây ra các thay đổi có ý nghĩa thống kê về thể trọng, chỉ số huyết học (số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, nồng độ huyết sắc tố), chỉ tiêu sinh hóa máu (AST, ALT, creatinin, albumin, cholesterol toàn phần), không gây tổn thương mô bệnh học các tạng gan, lách, thận. **Kết luận:** CKL-THV an toàn trong nghiên cứu độc tính bán trường diễn trên chuột cống thực nghiệm ở các mức liều trong nghiên cứu.

Từ khóa: Tính an toàn, độc tính bán trường diễn, Trà hoa vàng.

SUMMARY

STUDYING THE SUB-CHRONIC TOXICITY OF DRY EXTRACT OF YELLOW TEA LEAVES (CAMELLIA HAKODAE NINH)

The research examines the safety of dry extract of Yellow tea leaves (*Camellia hakodae* Ninh). **Objectives:** Studying the sub-chronic toxicity of dry extract of Yellow tea leaves *Camellia hakodae* Ninh (CKL-THV) in rat. **Subjects and methods:** Evaluate sub-chronic toxicity in rats by the guidelines of the Ministry of Health and the OECD. **Research results:** Continuous oral administration of CKL-THV to rats for 90 days at doses of 0.35 g/kg/24h and 1.05 g/kg/24h didn't cause statistically significantly changed in body weight, the number of erythrocytes, leukocytes, hemoglobin concentration, AST, ALT, creatinin and total cholesterol. In addition, CKL-THV didn't cause any change in histology of liver and kidney of experimented rats. **Conclusion:** CKL-THV was safe in sub-chronic toxicity studies in experimental mices and rats at the study doses.

Keywords: The safety, sub-chronic toxicity, Yellow tea, *Camellia hakodae*

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trà hoa vàng là cây thuốc quý hiếm của Việt Nam, nằm trong sách đỏ của liên minh bảo tồn thiên nhiên quốc tế. Trà hoa vàng đang được các nhà khoa học quốc tế rất quan tâm vì có nhiều tác dụng như tăng cường hệ miễn dịch, chống

¹Trường Đại học Y - Dược Thái Nguyên

²Học viện Quân Y

³Bệnh viện E

Chịu trách nhiệm chính: Ngô Thị Mỹ Bình

Email: mybinh.tn@gmail.com

Ngày nhận bài: 5.6.2023

Ngày phản biện khoa học: 18.7.2023

Ngày duyệt bài: 10.8.2023

viêm, chống oxy hóa, giảm huyết áp ở bệnh nhân tăng huyết áp, kiểm soát rối loạn lipid máu, giảm cân ở bệnh nhân béo phì và có thể ngăn ngừa đột quỵ, ức chế tế bào ung thư... [1], [2]. Camellia hakodae Ninh là một loài trà hoa vàng đặc hữu và được ưa chuộng dùng làm trà uống ở huyện Tam Đảo, tỉnh Vĩnh Phúc. Để đánh giá một cách có khoa học và đầy đủ về tính an toàn của cao khô lá cây trà hoa vàng Camellia hakodae Ninh, chúng tôi tiến hành đề tài với mục tiêu: *Xác định độc tính cấp và độc tính bán trường diễn của cao khô lá cây Trà hoa vàng Camellia hakodae Ninh trên chuột thực nghiệm.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

* **Chế phẩm nghiên cứu:** Cao khô lá cây Trà hoa vàng (Camellia hakodae Ninh), đạt tiêu chuẩn cơ sở.

Theo kinh nghiệm dân gian, liều dùng tính theo trọng lượng của lá trà khô trên người là 20g/24h. Dựa theo quy trình bào chế cao khô lá cây Trà hoa vàng (CKL-THV), liều dùng dự kiến trong ngày tính theo trọng lượng cao khô trên người là 0,05g/kg thể trọng. Để đánh giá tính an toàn, nghiên cứu sử dụng liều dùng trên để làm cơ sở tính liều quy đổi sang động vật thực nghiệm. Theo quy ước quy đổi liều dùng từ người sang chuột [3], ta có liều dùng quy đổi sang chuột cống (hệ số 7) là 0,35 g/kg/24h.

Chuẩn bị các mẫu thử: Phân tán đều cao khô lá cây Trà hoa vàng với nước cất để được dung dịch có nồng độ 0,105g/ml. Từ dung dịch này pha loãng 3 lần để tạo dung dịch thứ hai. Cho chuột uống 10ml/kg để được các liều dùng 0,35 g/kg/24h và 1,05 g/kg/24h.

* **Động vật nghiên cứu:** Chuột cống trắng chủng Wistar trưởng thành, cả 2 giống, khỏe mạnh, cân nặng 180 ± 20 g, số lượng 30 con. Động vật do Ban cung cấp động vật thí nghiệm,

Học viện Quân Y cung cấp, được nuôi dưỡng trong điều kiện phòng thí nghiệm, ăn thức ăn theo tiêu chuẩn, nước uống tự do.

* **Dụng cụ máy móc – hóa chất:** Máy xét nghiệm sinh hoá Biochemical Systems International Srl (Italia); Máy phân tích huyết học Humancout 30TS (Đức); Bộ dụng cụ mô động vật cỡ nhỏ và các dụng cụ thí nghiệm khác; Các hóa chất xét nghiệm sinh hóa, huyết học, hóa chất làm tiêu bản mô bệnh học.

2.2. Phương pháp nghiên cứu. Chuột cống trắng được chia làm 3 lô, mỗi lô 10 con. Các lô chuột được uống nước hoặc CKL-THV trong 90 ngày liên tiếp, mỗi ngày một lần vào buổi sáng: Lô chứng: uống nước cất liều 10ml/kg/24h; Lô trị 1: uống cao khô lá Trà hoa vàng liều 0,35 g/kg/24h; Lô trị 2: uống cao khô lá Trà hoa vàng liều 1,05 g/kg/24h.

Chỉ tiêu nghiên cứu:

- Tình trạng chung và thể trọng của chuột.
- Các chỉ số huyết học: số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, huyết sắc tố.
- Các chỉ số sinh hóa: ALT, AST, creatinin, cholesterol toàn phần, albumin.

Các thông số theo dõi được kiểm tra vào trước lúc uống CKL-THV sau 45 ngày và 90 ngày. Sau 90 ngày, mổ ngẫu nhiên 30% số chuột ở mỗi lô để quan sát đại thể, vi thể gan, lách, thận của các chuột.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Ảnh hưởng của CKL-THV lên tình trạng chung và sự thay đổi trọng lượng của chuột cống trắng khi dùng dài ngày

* **Tình trạng chung:** Toàn bộ chuột ở các lô đều hoạt động bình thường. Chuột lông mượt, da niêm mạc bình thường, ăn uống bình thường, phân thành khuôn.

* **Ảnh hưởng của CKL-THV đến trọng lượng chuột**

Bảng 1. Trọng lượng chuột ở các lô nghiên cứu theo thời điểm (n = 10, $\bar{X} \pm SD$)

Thời điểm XN	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	P giữa các lô
Trước TN (a)	182,1 ± 5,93	181,8 ± 4,71	182,8 ± 4,92	p ₂₋₁ > 0,05
Sau 45 ngày (b)	211,2 ± 12,35	210,9 ± 8,67	208,2 ± 5,61	p ₃₋₁ > 0,05
Sau 90 ngày (c)	221,9 ± 10,19	221,9 ± 10,28	226,4 ± 9,29	p ₃₋₂ > 0,05
P trong cùng lô	P _{b,c-a} < 0,01; p _{c-b} < 0,01			-

Nhận xét: So sánh trong từng lô giữa các thời điểm thí nghiệm thấy trọng lượng chuột của cả ba lô nghiên cứu đều tăng, sự thay đổi có ý nghĩa thống kê với p < 0,01. So sánh các lô với nhau trong cùng một thời điểm, trọng lượng chuột ở các lô cho uống CKL-THV không có sự khác biệt so với ở lô chứng sinh lý (p > 0,05).

3.2. Ảnh hưởng của CKL-THV đối với một số chỉ tiêu huyết học của chuột

Bảng 2. Một số chỉ tiêu huyết học máu chuột ở các lô nghiên cứu theo thời điểm (n = 10, $\bar{X} \pm SD$)

Thời điểm	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	Pgiữa các lô
Số lượng hồng cầu chuột ($\times 10^{12}/L$)				
Trước TN (a)	8,9 ± 0,89	9,0 ± 0,73	8,7 ± 0,49	p ₂₋₁ > 0,05
Sau 45 ngày (b)	8,2 ± 1,38	9,0 ± 0,26	8,7 ± 0,60	p ₃₋₂ > 0,05
Sau 90 ngày (c)	8,1 ± 1,42	9,1 ± 0,63	8,6 ± 0,73	p ₃₋₁ > 0,05
P trong cùng lô	p _{b,c-a} > 0,05; p _{c-b} > 0,05			-
Hàm lượng huyết sắc tố trong máu chuột (g/L)				
Trước TN (a)	161,3 ± 10,97	157,9 ± 14,69	163,0 ± 7,62	p ₂₋₁ > 0,05
Sau 45 ngày (b)	153,8 ± 15,20	149,8 ± 15,63	161,3 ± 12,44	p ₃₋₂ > 0,05
Sau 90 ngày (c)	152,9 ± 13,80	152,7 ± 15,99	160,5 ± 13,70	p ₃₋₁ > 0,05
P trong cùng lô	p _{b,c-a} > 0,05; p _{c-b} > 0,05			-
Số lượng bạch cầu ($\times 10^9/L$)				
Trước TN (a)	7,1 ± 1,89	6,7 ± 2,07	6,9 ± 2,21	p ₂₋₁ > 0,05
Sau 45 ngày (b)	7,5 ± 2,49	7,7 ± 1,09	8,2 ± 1,03	p ₃₋₂ > 0,05
Sau 90 ngày (c)	7,4 ± 2,16	7,4 ± 1,29	7,4 ± 1,39	p ₃₋₁ > 0,05
P trong cùng lô	p _{b,c-a} > 0,05; p _{c-b} > 0,05			-
Số lượng tiểu cầu ($\times 10^9/L$)				
Trước TN (a)	603,9 ± 61,54	657,4 ± 114,99	528,8 ± 87,15	p ₂₋₁ > 0,05
Sau 45 ngày (b)	605,7 ± 77,25	653,9 ± 89,66	533,3 ± 94,63	p ₃₋₂ > 0,05
Sau 90 ngày (c)	684,0 ± 101,0	668,7 ± 69,28	539,3 ± 72,17	p ₃₋₁ > 0,05
P trong cùng lô	p _{b,c-a} > 0,05; p _{c-b} > 0,05			-

Nhận xét: So sánh các lô với nhau trong cùng một thời điểm thí nghiệm, số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu và hàm lượng huyết sắc tố trong máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). So sánh trong từng lô giữa các thời điểm thí nghiệm, số lượng hồng cầu,

bạch cầu, tiểu cầu và hàm lượng huyết sắc tố trong máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.3. Ảnh hưởng của CKL-THV đối với một số chỉ tiêu sinh hóa của chuột

Bảng 3. Một số chỉ tiêu sinh hóa máu chuột ở các lô nghiên cứu theo thời điểm (n = 10, $\bar{X} \pm SD$)

Thời điểm XN	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	Pgiữa các lô
Hoạt độ AST (UI/l)				
Trước TN (a)	147,4 ± 6,35	151,5 ± 11,34	144,3 ± 12,99	p ₂₋₁ > 0,05
Sau 45 ngày (b)	149,7 ± 12,03	154,1 ± 5,13	147,5 ± 9,51	p ₃₋₂ > 0,05
Sau 90 ngày (c)	145,0 ± 14,05	149,0 ± 12,71	140,4 ± 15,85	p ₃₋₁ > 0,05
P trong cùng lô	p _{b,c-a} > 0,05; p _{c-b} > 0,05			-
Hoạt độ ALT (UI/l)				
Trước TN (a)	91,4 ± 14,37	95,6 ± 12,12	89,1 ± 12,44	p ₂₋₁ > 0,05
Sau 45 ngày (b)	86,0 ± 13,26	92,9 ± 15,08	91,6 ± 9,90	p ₃₋₂ > 0,05
Sau 90 ngày (c)	81,7 ± 13,16	90,4 ± 10,64	82,5 ± 12,08	p ₃₋₁ > 0,05
P trong cùng lô	p _{b,c-a} > 0,05; p _{c-b} > 0,05			-
Albumin (g/L)				
Trước TN (a)	31,3 ± 4,55	33,7 ± 4,67	33,9 ± 5,45	p ₂₋₁ > 0,05
Sau 45 ngày (b)	33,6 ± 4,62	32,1 ± 4,15	33,1 ± 2,60	p ₃₋₂ > 0,05
Sau 90 ngày (c)	35,4 ± 5,30	35,9 ± 6,62	34,2 ± 2,86	p ₃₋₁ > 0,05
P trong cùng lô	p _{b,c-a} > 0,05; p _{c-b} > 0,05			-
Cholesterol toàn phần (mmol/L)				
Trước TN (a)	1,7 ± 0,21	1,6 ± 0,21	1,6 ± 0,16	p ₂₋₁ > 0,05
Sau 45 ngày (b)	1,7 ± 0,20	1,6 ± 0,19	1,7 ± 0,34	p ₃₋₂ > 0,05
Sau 90 ngày (c)	1,6 ± 0,17	1,5 ± 0,18	1,5 ± 0,22	p ₃₋₁ > 0,05
P trong cùng lô	p _{b,c-a} > 0,05; p _{c-b} > 0,05			-
Creatinin ($\mu\text{mol/l}$)				
Trước TN (a)	78,4 ± 7,73	74,4 ± 12,08	72,1 ± 7,92	p ₂₋₁ > 0,05
Sau 45 ngày (b)	74,4 ± 10,30	74,4 ± 7,93	74,0 ± 7,73	p ₃₋₂ > 0,05

Sau 90 ngày (c)	73,3 ± 8,00	68,7 ± 12,43	77,3 ± 7,79	p ₃₋₁ > 0,05
Trong cùng lô	p _{b,c-a} > 0,05; p _{c-b} > 0,05			-

Nhận xét: So sánh các lô với nhau trong cùng một thời điểm, hoạt độ các enzym AST, ALT, albumin, cholesterol toàn phần và creatinin trong máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05). So sánh trong từng lô giữa các thời điểm thí nghiệm, hoạt độ các enzym

AST, ALT, albumin, cholesterol toàn phần và creatinin trong máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

3.4. Ảnh hưởng của CKL-THV lên hình ảnh đại thể, vi thể các tạng của chuột



(A) Lô chứng



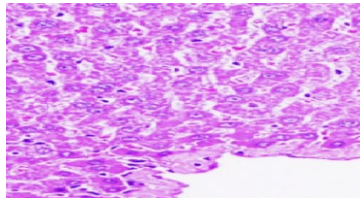
(B) Lô trị 1



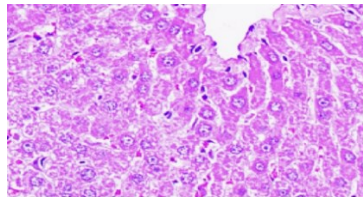
(C) Lô trị 2

Hình 1. Hình ảnh đại thể gan, lách, thận chuột sau 90 ngày uống CKL-THV

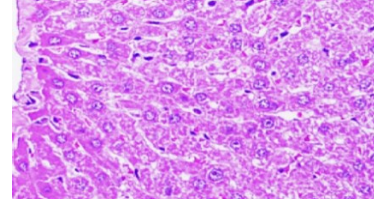
Nhận xét: Hình ảnh đại thể các tạng gan, lách thận của chuột ở các lô đều có màu nâu đỏ thẫm đồng đều, bề mặt nhẵn, không có u cục hoặc xuất huyết, có đàn hồi khi ấn xuống.



(A) Lô chứng



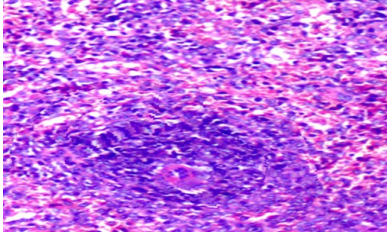
(B) Lô trị 1



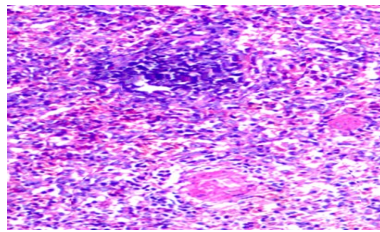
(C) Lô trị 2

Hình 2. Hình ảnh mô bệnh học gan chuột sau 90 ngày uống CKL-THV

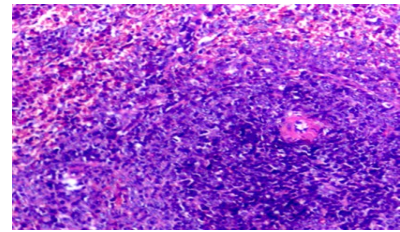
Nhận xét: Hình ảnh vi thể gan chuột dưới kính hiển vi với độ khuếch đại 400 lần của chuột ở lô trị 1 và lô trị 2 không khác biệt so với hình ảnh vi thể gan chuột ở lô chứng. Trên hình ảnh không thấy ở xuất huyết hoặc ổ hoại tử, thoái hóa tế bào gan.



(A) Lô chứng



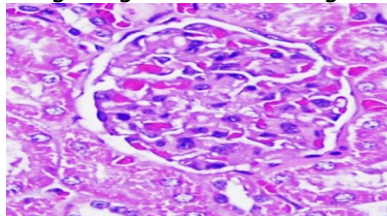
(B) Lô trị 1



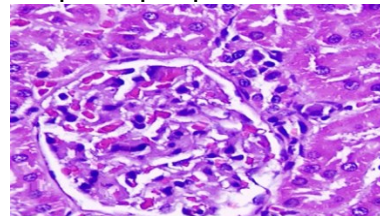
(C) Lô trị 2

Hình 3. Hình ảnh mô bệnh học lách chuột sau 90 ngày uống CKL-THV

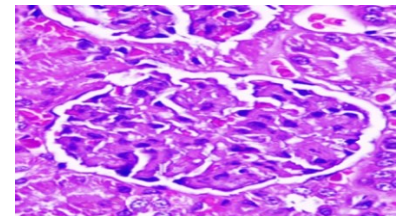
Nhận xét: Hình ảnh vi thể lách dưới kính hiển vi với độ khuếch đại 400 lần của chuột ở lô trị 1 và lô trị 2 không khác biệt so với hình ảnh vi thể lách chuột ở lô chứng. Trên hình ảnh thấy vùng tủy trắng bắt màu xanh thẫm, tập trung các nang lympho lớn. Vùng tủy đỏ có màu xanh đỏ, với các xoang nang chứa nhiều hồng cầu và một số đại thực bào.



(A) Lô chứng



(B) Lô trị 1



(C) Lô trị 2

Hình 4. Hình ảnh mô bệnh học thận chuột sau 90 ngày uống CKL-THV

Nhận xét: Hình ảnh vi thể thận dưới kính hiển vi với độ khuếch đại 400 lần của chuột ở lô trị 1 và lô trị 2 không khác biệt so với hình ảnh vi thể thận chuột ở lô chứng. Cấu trúc các vùng chức năng thận bình thường.

IV. BÀN LUẬN

Tình trạng chung và cân nặng của chuột là các chỉ số nghiên cứu bắt buộc theo dõi trước khi dùng thuốc và định kỳ trong thời gian dùng thuốc. Trong suốt thời gian nghiên cứu, chuột ở cả 3 lô đều hoạt động bình thường, lông mượt, da niêm mạc hồng hào, ăn uống bình thường, phân thành khuôn. Cân nặng của chuột ở các lô đều tăng theo thời gian, có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Khi so sánh giữa các lô trong cùng một thời điểm nghiên cứu thì không có sự khác biệt về cân nặng. Như vậy, CKL-THV không ảnh hưởng tới tình trạng chung và sự phát triển cân nặng của chuột.

Công thức máu ngoại vi là một xét nghiệm thường quy để đánh giá tình trạng sức khỏe. Các biến đổi về chỉ số huyết học (nếu có) có thể phản ánh độc tính của chế phẩm lên tủy xương, lên đời sống hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu... Kết quả nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa khi so sánh các lô trị với lô chứng và so sánh các thời điểm trong cùng một lô ở tất cả các chỉ số huyết học bao gồm hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, huyết sắc tố ($p > 0,05$). Các kết quả này bước đầu cho phép khẳng định chưa thấy có độc tính của CKL-THV trên tủy xương và các tế bào máu ngoại vi ở các liều nghiên cứu.

Gan, thận là những cơ quan dễ bị tổn thương trong quá trình dùng thuốc, do liên quan nhiều đến quá trình chuyển hóa, thải trừ của thuốc. Sự tổn thương tế bào gan làm tăng hoạt độ của một số enzym có nguồn gốc gan trong huyết thanh, quan trọng nhất là 2 enzym ALT và AST. Albumin là loại protein quan trọng nhất của huyết thanh. Việc xét nghiệm chỉ số albumin trong máu cũng có giá trị trong đánh giá tổn thương chức năng gan. Trong nghiên cứu này, hoạt độ ALT, AST và nồng độ albumin trong máu chuột ở hai lô uống CKL-THV đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng ($p > 0,05$). Khi so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thứ 45 và 90 ngày trong cùng một lô cũng không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa ($p > 0,05$). Ngoài ra, gan còn có chức năng tổng hợp và chuyển hóa lipid. Do vậy, định lượng cholesterol toàn phần có thể phản ánh ảnh hưởng của chế phẩm nghiên cứu đến chức năng tổng hợp lipid của gan. Kết quả nghiên cứu cho

thấy sau 90 ngày uống CKL-THV ở cả hai mức liều 0,35g/kg/24h và 1,05g/kg/24h chỉ số cholesterol toàn phần trong máu chuột ở cả 2 lô trị đều không có sự khác biệt so với trước nghiên cứu và so với lô chứng tại cùng một thời điểm nghiên cứu ($p > 0,05$). Kết quả mô bệnh học cũng phù hợp với kết quả xét nghiệm hóa sinh máu. Hình ảnh đại thể và vi thể gan ở cả hai lô uống CKL-THV đều có cấu trúc tế bào gan bình thường, khoảng cửa và mạch máu bình thường giống như lô chứng, không thấy hình ảnh tổn thương vi thể gan. Như vậy CKL-THV không gây tổn thương tế bào gan, cũng không ảnh hưởng tới chức năng gan.

Thận là cơ quan thải trừ thuốc, do vậy rất dễ bị tổn thương khi dùng thuốc. Hiện nay, creatinin là chỉ số thường được dùng để đánh giá và theo dõi chức năng thận. Khi cầu thận bị tổn thương, nồng độ creatinin máu tăng sớm và tin cậy. Trong thí nghiệm này, ở cả 2 lô uống CKL-THV, lượng creatinin sau 45 và 90 ngày không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng cũng như so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống ($p > 0,05$). Các kết quả này phù hợp với kết quả về mô bệnh học thận. Quan sát đại thể thận và cấu trúc vi thể thận của chuột thực nghiệm cho thấy ở hai lô uống CKL-THV, hình ảnh đại thể cấu trúc vi thể các vùng chức năng của thận bình thường như chuột lô chứng, không có hiện tượng xơ hóa hay tăng sinh tế bào.

Lách vừa liên quan đến chức năng miễn dịch, vừa có chức năng phá hủy các tế bào máu già cỗi. Những độc tính của thuốc gây ra cho cơ thể liên quan đến huyết học và miễn dịch (nếu có) cũng dễ được nhận thấy ở lách. Kết quả nghiên cứu cho thấy quan sát đại thể lách và cấu trúc vi thể lách của chuột thực nghiệm ở hai lô uống CKL-THV thấy bình thường, không khác biệt so với lô chứng.

Như vậy, các kết quả nghiên cứu đã chứng minh CKL-THV với các mức liều 0,35g/kg/24h và 1,05g/kg/24h sử dụng trong 90 ngày liên tục không gây độc tính bán trường diễn trên chuột cống trắng. Cụ thể, không ảnh hưởng đến các chỉ số đánh giá chức năng của cơ quan tạo máu, không gây tổn thương cấu trúc, chức năng gan, thận.

V. KẾT LUẬN

CKL-THV an toàn trong nghiên cứu độc tính bán trường diễn 90 ngày trên chuột cống trắng ở các mức liều 0,35g/kg/24h và 1,05g/kg/24h. Không có bất kỳ sự thay đổi có ý nghĩa thống kê nào về thể trọng, chỉ số huyết học (số lượng

hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, nồng độ huyết sắc tố), chỉ số sinh hóa máu (AST, ALT, creatinin, cholesterol toàn phần, albumin), không gây tổn thương mô bệnh học các tạng gan, thận ở các mức liều trên trong thời gian nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Tran Duc Manh, Nguyen Toan Thang, Hoang Thanh Son, et al.** (2019), Golden Camellias: A Review, Archives of Current Research International, 16 (2), 1-8
2. **Malgorzata Kujawska, Malgorzata Ewertowska, Ewa Ignatowicz, et al.** (2016), Evaluation of Safety and Antioxidant Activity of Yellow Tea (*Camellia sinensis*) Extract for Application in Food, Journal of Medicinal Food, 19

- (3), 330-336
3. **Cục Khoa học công nghệ và Đào tạo Bộ Y tế** (2015), Quyết định số 141/QĐ-K2ĐT "Quyết định về việc ban hành tài liệu chuyên môn "Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu"
4. **Organization of Economic Co-operation and Development - OECD** (2001), The OECD Guideline for Testing of Chemicals: Acute Oral Toxicity—Acute Toxic Class Method.
5. **World Health Organization** (2000), Working group on the safety and efficacy of herbal medicine, 745-767.
6. **Organization of Economic Co-operation and Development - OECD** (2018), OECD Guidelines for the Testing of Chemicals: Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Rodents.

CĂN NGUYÊN VI KHUẨN GÂY NHIỄM KHUẨN HUYẾT TRÊN NGƯỜI BỆNH CÓ BỆNH LÝ VAN TIM (1/2018 – 6/2022)

Nguyễn Văn Dũng¹, Phạm Thị Thanh Huyền², Phan Đình Phong²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả các căn nguyên vi khuẩn gây nhiễm khuẩn huyết trên người bệnh có bệnh lý van tim điều trị tại bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương và bệnh viện Bạch Mai. **Người bệnh và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang 239 người bệnh điều trị nội trú tại bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương và Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 01/2018 đến tháng 6/2022. **Kết quả:** Nam giới chiếm tỷ lệ lớn hơn với 64,4% và độ tuổi trung bình gặp được là 56,3 tuổi, hay gặp nhất là nhóm tuổi từ 30 đến 59 tuổi (50,6%). Làm ruộng chiếm tỷ lệ cao nhất (20,5%) sau đó là hưu trí và viên chức. Đa số trong nghiên cứu là nhóm người bệnh không có tiền sử bệnh lý tim, van tim (66,9%) và chưa có can thiệp thủ thuật tuyến trước (86,4%). Căn nguyên hay gặp nhất là *S.aureus*, *E.coli*, *S.viridans*, CoNS và *K.pneumoniae*, trong đó *S.aureus* chiếm tỷ lệ cao nhất 35,6%. Căn nguyên MRSA là 62,4% và *E.coli* sinh ESBL là 53,1%. Không có sự khác biệt về 5 nhóm căn nguyên hay gặp giữa van tim tự nhiên và van tim nhân tạo. **Kết luận:** Năm nhóm căn nguyên hay gặp nhất là *S.aureus*, *E.coli*, nhóm *S.viridans*, nhóm CoNS và *K.pneumoniae*. Căn nguyên MRSA là 62,4% và *E.coli* sinh ESBL là 53,1%. Không có sự khác biệt về 5 nhóm căn nguyên hay gặp giữa van tim tự nhiên và van tim nhân tạo.

Từ khóa: Nhiễm khuẩn huyết, căn nguyên vi khuẩn, bệnh lý van tim

SUMMARY

THE BACTERIA ASSOCIATED SEPSIS IN PATIENTS WITH VALVULAR HEART DISEASE (1/2018 – 6/2022)

Objective: Describe bacteria associated sepsis in patients with valvular heart disease at National Hospital of Tropical Disease and Bach Mai Hospital. **Subjects and methods:** Cross-sectional description of 239 inpatients at National Hospital of Tropical Disease and Bach Mai Hospital from January 2018 to June 2022. **Result:** The most patient male 64,4% and common in the age group of 30 – 59 years old (50,6%). Farming accounted for the highest proportion (20,5%) followed by pensioners and employees. Most of the people in the study were patients with no history of heart disease, heart valves (66,9%) and no prior surgical intervention (86,4%). The most common etiologies were *S.aureus*, *E.coli*, *S.viridans* group, CoNS (Coagulase negative Staphylococci) group and *K.pneumoniae*, in which *S.aureus* accounted for the highest rate of 35,6%. There was no difference in 5 common etiological groups between natural and artificial heart valves. **Conclusion:** The five most common etiological groups are *S.aureus*, *E.coli*, *S.viridans*, CoNS and *K.pneumoniae*. MRSA is 62,4% and *E.coli* with ESBL positive. There was no difference in 5 common etiological groups between natural and prosthetic heart valves. **Conclusion:** The most common etiological groups are *S.aureus*, *E.coli*, *S.viridans*, CoNS and *K.pneumoniae*. MRSA is 62,4% and *E.coli* with ESBL positive. There was no difference in 5 common etiological groups between natural and artificial heart valves. **Keywords:** Sepsis, bacteria, valvular heart disease.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm khuẩn huyết là vấn đề sức khỏe

¹Bệnh viện Bạch Mai

²Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Văn Dũng

Email: dungaids2003@yahoo.com

Ngày nhận bài: 6.6.2023

Ngày phản biện khoa học: 20.7.2023

Ngày duyệt bài: 11.8.2023