

98,2% với 110 trường hợp thành công và 2 trường hợp thất bại vì chảy máu nhiều nên phải chuyển mổ hở. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Đinh Thị Mỹ Hòa (2022)<sup>4</sup> và Nông Thị Hồng Lê (2021)<sup>8</sup> với tỷ lệ thành công lần lượt là 97,4% và 100%. Như vậy, qua nhiều nghiên cứu về phẫu thuật nội soi nhằm điều trị khối thai ngoài tử cung đều cho cùng một kết luận là phương pháp này có tỷ lệ thành công rất cao, và các trường hợp thất bại đều vì mức độ chảy máu nhiều và đều được giải quyết tốt khi chuyển mổ hở.

## V. KẾT LUẬN

Tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là 31,3 với nhóm từ 30 đến 39 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (48,2%). Triệu chứng cơ năng thường gặp nhất là đau bụng hạ vị với 83,0%, ít gặp nhất là ra huyết âm đạo với 50,0%. Trong các triệu chứng thực thể, triệu chứng xuất hiện nhiều nhất là ấn đau hạ vị với 84,8%, triệu chứng xuất hiện ít nhất là túi cùng sau căng đau với 26,8%. Nhóm bệnh nhân có nồng độ  $\beta$  hCG trước phẫu thuật > 5000 mIU/mL chiếm tỷ lệ cao nhất (49,1%) với mức trung bình là 7487,7 mIU/mL.

Vị trí khối thai ngoài tử cung gặp nhiều nhất là đoạn bóng với 63,4%. Phẫu thuật nội soi giải quyết khối thai ngoài tử cung là một phương pháp xử trí có tỷ lệ thành công rất cao (98,2%), đặc biệt là trên các trường hợp có lượng máu mất ít và trung bình.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trường Đại học Y Dược - Đại học Huế. "Thai lạc chỗ", Giáo trình Sản phụ khoa (dành cho đào

tao sau đại học) - Tập 1. Nxb Đại học Huế. Huế. 2022. 155 - 169.

2. Bộ Y tế. "Phẫu thuật nội soi điều trị thai ngoài tử cung", Danh mục hướng dẫn Quy trình kỹ thuật Khám bệnh, chữa bệnh chuyên ngành Phụ sản (Ban hành kèm theo Quyết định 1377/QĐ-BYT ngày 24/4/2013 của Bộ trưởng Bộ Y tế). Hà Nội. 2013. 128 - 131.
3. Nguyễn Duy Anh. "Nhận xét các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân chữa ngoài tử cung tại Bệnh viện Phụ sản Hà Nội, quý IV năm 2017". Tạp chí Y dược lâm sàng 108, 2022, 16(2), 95 - 102. <https://doi.org/10.52389/ydls.v17i2.1157>.
4. Đinh Thị Mỹ Hòa, Lê Minh Tâm. "Đánh giá kết quả điều trị thai lạc chỗ bằng phẫu thuật nội soi tại Bệnh viện Sản - Nhi Quảng Ngãi". Tạp chí Phụ sản, 2022, 20(2), 57 - 62. <https://doi.org/10.46755/vjog.2022.2.1379>.
5. Đào Nguyễn Hùng, Nguyễn Hà Việt Hưng, Hoàng Văn Sơn. "Nhận xét đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân chữa ngoài tử cung điều trị tại Bệnh viện Quân Y 103 từ tháng 6/2020 đến tháng 5/2022". Tạp chí Y học Việt Nam, 2022, 517(2), 304 - 309. <https://doi.org/10.51298/vmj.v517i2.3287>.
6. Cao Thị Lý. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị chữa ngoài tử cung bằng phẫu thuật tại Bệnh viện Phụ sản Trung Ương. Khóa luận tốt nghiệp đại học ngành Y đa khoa. Khoa Y Dược - Đại học Quốc Gia Hà Nội. Hà Nội. 2020.
7. Nguyễn Quốc Tuấn, Lê Trần Thanh Thảo, Thái Thịnh Phát. "Nghiên cứu tỷ lệ, đặc điểm và các yếu tố liên quan đến thai ngoài tử cung vỡ tại Bệnh viện Phụ Sản Thành phố Cần Thơ" Đề tài nghiên cứu cấp cơ sở (2022).
8. Nông Thị Hồng Lê, Nguyễn Thị Nga, Nguyễn Thị Giang, Lê Đức Thọ. "Kết quả phẫu thuật nội soi điều trị chữa ngoài tử cung tại Khoa Sản Bệnh viện Trung Ương Thái Nguyên năm 2020". Tạp chí Y học Việt Nam, 2021, 501(1). <https://doi.org/10.51298/vmj.v501i1.467>.

## NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG CHỐNG XƠ GAN CỦA VIÊN NANG CỨNG TD.0072 TRÊN ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM

Trần Thái Hà<sup>1</sup>, Nguyễn Thành Tiến<sup>2</sup>, Phạm Thị Vân Anh<sup>3</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu nghiên cứu:** Nghiên cứu tác dụng chống xơ gan của viên nang cứng TD.0072 trên chuột nhắt trắng. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:**

**cứu:** Chuột nhắt trắng chủng Swiss, cả hai giống, khoẻ mạnh, trọng lượng 25-30 g do Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương cung cấp. Nghiên cứu tác dụng chống xơ gan của TD0072 trên mô hình gây xơ gan bằng cách tiêm màng bụng chuột nhắt dung dịch CCl<sub>4</sub>. **Kết quả:** Không có sự khác biệt khi so sánh trọng lượng gan chuột giữa lô mô hình và các lô uống thuốc (TD0072, silymarin). Hoạt độ AST và ALT không có sự khác biệt giữa các lô uống TD0072 và lô mô hình. Hoạt độ GGT ở cả 2 mức liều nghiên cứu đều giảm đáng kể so với lô mô hình ( $p < 0,05$  và  $p < 0,01$ ). TD0072 ở cả 2 mức liều nghiên cứu đều không làm thay đổi có ý nghĩa thống kê nồng độ albumin và cholesterol trong huyết thanh so với lô mô hình ( $p > 0,05$ ). Không có sự khác biệt khi so sánh với lô mô

<sup>1</sup>Bệnh viện Y học Cổ truyền Trung Ương

<sup>2</sup>Học viện Y - Dược học cổ truyền Việt Nam

<sup>3</sup>Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thành Tiến

Email: nguyenthanhtienyhc1976@gmail.com

Ngày nhận bài: 7.3.2024

Ngày phản biện khoa học: 16.4.2024

Ngày duyệt bài: 23.5.2024

hình ( $p > 0,05$ ) về nồng độ MDA và lượng hydroxyproline. **Kết luận:** TD0072 ở 2 mức liều 1,728 g/kg/ngày (tương đương liều dự kiến lâm sàng) và 5,184 g/kg/ngày (liều gấp 3) trên mô hình thực nghiệm gây xơ gan bằng CCl<sub>4</sub> cho thấy sự cải thiện rõ rệt các chỉ số hoạt độ GGT so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Chưa quan sát thấy sự khác biệt khi so sánh trong lượng gan; các chỉ số hoạt độ AST, ALT; nồng độ albumin và cholesterol toàn phần huyết thanh; nồng độ MDA và hydroxyproline của các lô chuột uống TD0072 và lô mô hình

**Từ khóa:** xơ gan, TD0072.

**SUMMARY**

**STUDY ON THE EFFECTS TO PREVENT THE CIRCURRIS PROCESS OF HARD CAPSULE TD.0072 IN EXPERIMENTAL ANIMALS**

**Research objective:** Research on the anti-cirrhosis effect of hard capsule TD.0072 on white mice. **Subjects and methods:** Swiss white mice, both breeds, healthy, weighing 25-30 g provided by the National Institute of Hygiene and Epidemiology. Research on the anti-cirrhosis effect of TD0072 on the liver cirrhosis model by injecting mice peritoneally with 50% CCl<sub>4</sub> solution (mixed in olive oil) with a volume of 5 µL/10 g, injecting twice a week continuously for 19 weeks. **Result:** There was no difference when comparing mouse liver weight between the model group and the drug groups (TD0072, silymarin). AST and ALT activities did not differ between the TD0072 oral batches and the model batches. GGT activity at both studied dose levels decreased significantly compared to the model batch ( $p < 0.05$  and  $p < 0.01$ ). TD0072 at both studied dose levels did not cause statistically significant changes in serum albumin and cholesterol concentrations compared to the model batch ( $p > 0.05$ ). There was no difference when compared with the model batch ( $p > 0.05$ ) in MDA concentration and hydroxyproline amount. **Conclusion:** TD0072 at two dose levels of 1,728 g/kg/day (equivalent to the expected clinical dose) and 5,184 g/kg/day (triple dose) on an experimental model of liver cirrhosis with CCl<sub>4</sub> showed a clear improvement in the symptoms. GGT activity index compared to the model batch, the difference was statistically significant. No differences were observed when comparing liver weights; activity indices AST, ALT; serum albumin and total cholesterol concentrations; MDA and hydroxyproline concentrations of TD0072 oral mouse batches and model batches. **Keywords:** cirrhosis, TD0072.

**I. ĐẶT VẤN ĐỀ**

Gan là cơ quan có nhiều chức năng đặc biệt quan trọng và phức tạp [1]. Do đảm nhiệm nhiều chức phận chuyển hoá và là cửa ngõ của các chất vào cơ thể qua bộ máy tiêu hoá, nên gan là một cơ quan dễ bị nhiễm bệnh. Một tổn thương mạn tính hoặc tổn thương kéo dài, lặp lại nhiều lần có thể tạo ra những tổn thương gan không hồi phục trong đó có xơ gan. Bệnh được chia làm các giai đoạn lâm sàng khác nhau, tỷ lệ tử vong

hàng năm từ 1% - 57% phụ thuộc vào từng giai đoạn của bệnh [5]. Bên cạnh các phương pháp điều trị của Y học hiện đại, nhiều bài thuốc kinh nghiệm cũng đang được sử dụng bên cạnh thuốc cổ phương có hiệu quả trong việc hỗ trợ điều trị các bệnh lý về gan nói chung.

Viên nang cứng TD.0072 chế phẩm y học cổ truyền với thành phần gồm Nhội, Ba chạc, Dâu da, Bồ cu vẽ, Dẻ Trung Quốc, Xoan nhừ, có tác dụng thanh lợi thấp nhiệt, tiêu viêm, chỉ thống. Để chứng minh tác dụng của viên nang cứng TD.0072 trong hỗ trợ và ngăn chặn tiến triển của xơ gan, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài với mục tiêu: "*Nghiên cứu tác dụng chống xơ gan của viên nang cứng TD.0072 trên chuột nhắt trắng*".

**II. CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

**2.1. Chất liệu nghiên cứu**

Thuốc nghiên cứu: Viên nang cứng TD.0072 do Công ty cổ phần Sao thái dương sản xuất và phân phối dưới dạng viên nang cứng, đạt tiêu chuẩn cơ sở.

100mg bột cao mịn được chiết xuất từ các thành phần		
Tên vị thuốc	Tên khoa học	Hàm lượng
Nhội	Bischofia polycarpa	0,3gram
Ba chạc	Melicope pteleifolia	0,3gram
Dâu da	Baccaurea ramiflora Lour	0,3gram
Bồ cu vẽ	Breynia fucicose	0,3gram
Dẻ Trung Quốc	Sterculia monosperma	0,3gram
Xoan nhừ	Choerospondias axillaris	0,3gram
Tá dược vừa đủ		

Như vậy 1 viên chứa 1,8 gam dược liệu. Liều dùng dự kiến trên lâm sàng ở người: 4,8-7,2 g/ngày. Tính trung bình một người nặng 50kg thì liều trên người lớn là 0,144g/kg. Quy đổi ra liều tương đương trên chuột nhắt trắng với hệ số ngoại suy 12 thì liều dự kiến có tác dụng trên chuột là 1,728g/kg và liều cao gấp 3 lần là 5,184 viên/kg [2].

**2.2. Đối tượng nghiên cứu.**

Chuột nhắt trắng chủng Swiss, cả hai giống, khoẻ mạnh, trọng lượng 25-30 g do Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương cung cấp. Chuột được nuôi 7 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu trong điều kiện phòng thí nghiệm với đầy đủ thức ăn và nước uống tại Bộ môn Dược lý – Đại học Y Hà Nội.

**2.3. Hóa chất, máy móc và thiết bị phục vụ nghiên cứu**

- Silymarin viên nang 140 mg, biệt dược Légalon (MADAUS GmbH – Đức);
- Dung dịch CCl<sub>4</sub> ≥ 99,5% (Xilong Scientific Co., Ltd – Trung Quốc);
- Dầu olive;
- Nước muối sinh lý Braun;
- Các hóa chất nghiên cứu để định lượng nồng độ MDA và hydroxyprolin
- Kit định lượng các enzym và chất chuyển hoá trong máu: ALT, AST, GGT, albumin, cholesterol toàn phần của hãng Erba;
- Dung dịch xét nghiệm máu của hãng Horiba Medical.
- Bộ dụng cụ phẫu thuật;
- Cân phân tích LX 220A chính xác đến 0,1 mg của hãng Precisa;
- Micropipet của hãng Eppendorf;
- Máy ly tâm Eba 20 của hãng Hettich;
- Máy sinh hoá bán tự động Chem5 V3 của hãng Erba;

**2.4. Phương pháp nghiên cứu**

**Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu thực nghiệm có đối chiếu với nhóm chứng.

Tiêm màng bụng chuột nhắt dung dịch CCl<sub>4</sub> 50% (pha trong dầu olive) với thể tích 5 µL/10 g, tiêm 2 lần/tuần liên tục trong 19 tuần [6].

Chuột nhắt trắng được chia ngẫu nhiên thành 5 lô như sau

**Bảng 1: Phân lô chuột**

TT	Lô nghiên cứu	n	Uống thuốc	Tiêm màng bụng
1	Chứng sinh học	20	Nước 0,2 mL/10g	Dầu olive 5 µL/10 g
2	Mô hình	30	Nước 0,2 mL/10g	Dung dịch CCl <sub>4</sub> 5µL/10g
3	TD.0072 liều cao	30	5,184 g/kg/ngày	
4	TD.0072 liều thấp	30	1,728 g/kg/ngày	
5	Silymarin	30	Silymarin	

**Bảng 2: Ảnh hưởng của TD0072 lên các chỉ số enzym và chức năng gan**

Lô	n	AST (UI/L)	ALT (UI/L)	GGT (UI/L)	Albumin (mmol/L)	Cholesterol toàn phần (g/dL)
Lô 1: Chứng sinh học	20	84,95 ± 14,98***	40,30 ± 12,30***	12,57 ± 3,67***	2,95 ± 0,24*	2,60 ± 0,55*
Lô 2: Mô hình	30	2768,24 ± 510,87	2778,82 ± 870,30	19,32 ± 5,43	2,78 ± 0,26	2,22 ± 0,50
Lô 3: TD0072 liều cao	30	2853,50 ± 951,09	2632,50 ± 829,88	14,42 ± 3,86*	2,70 ± 0,26	2,20 ± 0,49
Lô 4: TD0072 liều thấp	30	2885,57 ± 729,76	2344,78 ± 732,63	14,34 ± 4,27**	2,63 ± 0,24	2,08 ± 0,47
Lô 5: Silymarin	30	1659,46 ± 548,59***	1367,50 ± 416,59***	14,84 ± 4,66**	2,94 ± 0,23*	2,44 ± 0,55

		140mg/kg	
--	--	----------	--

Tuần thứ 20 tiến hành mổ chuột, lấy máu và gan làm các xét nghiệm để xác định các chỉ số nghiên cứu, bao gồm:

- Trọng lượng tương đối của gan chuột (trọng lượng gan quy về 10g thể trọng chuột)
- Đánh giá mức độ tổn thương gan và chức năng gan:
  - + Hoạt độ enzyme trong máu: ALT, AST, GGT.
  - + Hội chứng suy tế bào gan: định lượng albumin và cholesterol toàn phần trong máu.
  - Định lượng nồng độ MDA, hydroxyproline trong gan chuột

**2.5. Thời gian và địa điểm nghiên cứu**

**Địa điểm nghiên cứu:** Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội

**Thời gian nghiên cứu:** Tháng 6 - tháng 11 năm 2023.

**2.6. Xử lý số liệu.** Số liệu được thu thập và xử lý bằng phần mềm Microsoft Excel 2010, sử dụng test thống kê thích hợp. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi p < 0,05.

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

**Bảng 1. Ảnh hưởng của TD0072 lên trọng lượng gan chuột**

Lô	n	Trọng lượng gan tương đối (g/10g thể trọng)
Lô 1: Chứng sinh học	20	0,36 ± 0,07***
Lô 2: Mô hình	30	0,63 ± 0,07
Lô 3: TD0072 liều cao	30	0,64 ± 0,09
Lô 4: TD0072 liều thấp	30	0,62 ± 0,09
Lô 5: Silymarin	30	0,62 ± 0,09

**Nhận xét:** Trọng lượng gan chuột ở các lô tiêm màng bụng CCl<sub>4</sub> đều tăng cao đáng kể so với lô chứng sinh học (p<0,001). Không có sự khác biệt khi so sánh trọng lượng gan chuột giữa lô mô hình và các lô uống thuốc (TD0072, silymarin).

**Ghi chú:** \*p < 0,05; \*\*p < 0,01; \*\*\*p < 0,001 so với lô mô hình (Student's t-test)

**Nhận xét:** - Lô mô hình:

+ Hoạt độ AST, ALT, GGT tăng cao rõ rệt so với lô chứng sinh học (p<0,001).

+ Nồng độ albumin và cholesterol trong huyết thanh giảm rõ rệt so với lô chứng sinh học (p<0,05)

- Lô uống TD0072:

+ Hoạt độ AST và ALT không có sự khác biệt giữa các lô uống TD0072 và lô mô hình.

+ Hoạt độ GGT ở cả 2 mức liều nghiên cứu đều giảm đáng kể so với lô mô hình (p<0,05 và p < 0,01)

+ TD0072 ở cả 2 mức liều nghiên cứu đều không làm thay đổi có ý nghĩa thống kê nồng độ albumin và cholesterol trong huyết thanh so với lô mô hình (p>0,05)

- Lô uống silymarin:

+ Hoạt độ enzym gan AST, ALT, GGT ở cả 2 mức liều nghiên cứu đều giảm đáng kể so với lô mô hình (p< 0,001).

+ Nồng độ albumin huyết thanh tăng rõ rệt so với lô mô hình (p<0,05)

+ Nồng độ cholesterol toàn phần có xu hướng tăng so với lô mô hình nhưng chưa có ý nghĩa thống kê.

**Bảng 3. Ảnh hưởng của TD0072 đến nồng độ MDA và hydroxyproline trong gan chuột**

Lô	n	MDA (nmol/g gan)	Hydroxyproline (mg/g gan)
Lô 1: Chứng sinh học	20	10,38 ±3,11***	0,25±0,04***
Lô 2: Mô hình	30	26,55 ±7,94	0,43±0,07
Lô 3: TD0072 liều cao	30	30,02 ±5,77	0,47±0,12
Lô 4: TD0072 liều thấp	30	25,82 ±7,04	0,50±0,15
Lô 5: Silymarin	30	20,34 ±5,88**	0,40±0,10

\*p < 0,05; \*\*\*p < 0,001 so với lô mô hình (Student's t-test)

**Nhận xét:** -Lô mô hình: nồng độ MDA và lượng hydroxyproline tăng có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học.

- Các lô uống TD0072: không có sự khác biệt khi so sánh với lô mô hình (p > 0,05)

- Lô Silymarin: nồng độ MDA giảm đáng kể so với lô mô hình (p < 0,01). Không có sự khác biệt về lượng hydroxyproline khi so sánh với lô mô hình (p > 0,05)

#### IV. BÀN LUẬN

**Bàn luận về ảnh hưởng của TD0072 lên trọng lượng gan chuột.** Trong bệnh lý xơ gan, gan xơ thường thay đổi về kích thước, mật độ và màu sắc. Gan có thể to, nặng hơn bình thường do xâm nhập nhiều mỡ hoặc các thành phần khác. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi đánh giá trọng lượng gan chuột ở các lô tiêm màng bụng CCl<sub>4</sub> đều tăng cao đáng kể so với lô chứng sinh học (p<0,001). Không có sự khác biệt khi so sánh trọng lượng gan chuột giữa lô mô hình và các lô uống thuốc (TD0072, silymarin). Cụ thể trọng lượng gan chuột ở nhóm điều trị TD.0072 liều thấp và liều cao tương ứng 0,64 ± 0,09 gram/10gram thể trọng và 0,62 ± 0,09 gram/10gram thể trọng.

**Bàn luận về ảnh hưởng của TD0072 lên các enzyme AST, ALT, GGT, chỉ số Cholesterol toàn phần và Albumin trong huyết thanh.** Transaminase là các enzyme nội bào, thường tăng khi có tổn thương tế bào gan, bao gồm: men aspartate aminotransferase (AST). Còn men alanine aminotransferase (ALT) hiện diện chủ yếu ở trong bào tương tế bào gan nên sự tăng ALT đặc hiệu hơn cho tổn thương ở gan. Chức năng của các men này là xúc tác các phản ứng chuyển gốc amin (NH<sub>2</sub>) giữa các acid amin với nhau.

Kết quả nghiên cứu cho thấy: Lô uống TD0072 hoạt độ AST không có sự khác biệt khi so giữa các lô uống TD0072 và lô mô hình. Lô uống silymarin hoạt độ enzym gan AST ở cả 2 mức liều nghiên cứu đều giảm đáng kể so với lô mô hình (p< 0,001).

GGT là một enzym hầu hết gắn ở màng tế bào, có tác dụng tạo ra các isopeptid của glutamat với các amino acid tự do khác, giải phóng dipeptid cysteinyl-glycin từ glutathion (GSH). Trên lâm sàng chỉ số GGT chỉ báo dấu hiệu cho viêm gan nhiễm độc, trong đó nhiễm độc do rượu là trường hợp thường gặp nhất. [3]

Kết quả hiệu quả điều trị chỉ số GGT cho biết lô mô hình hoạt độ enzym GGT gan tăng cao rõ rệt so với lô chứng sinh học (p<0,001). Lô uống TD0072 hoạt độ GGT ở cả 2 mức liều nghiên cứu đều giảm đáng kể so với lô mô hình (p<0,05 và 0,01). Lô uống silymarin hoạt độ GGT gan giảm đáng kể so với lô mô hình (p<0,01). Không có sự khác biệt về hoạt độ enzym GGT gan khi so sánh giữa lô các uống TD0072 và lô uống silymarin.

Sinh lý bệnh cơ bản của xơ gan, đặc biệt là xơ gan mất bù đặc trưng bởi tình trạng tiền viêm và tiền oxy hóa toàn thân. Tình trạng

này đóng vai trò chính trong tiến triển rối loạn chức năng đa cơ quan. Việc duy trì nồng độ albumin ổn định, hoặc sử dụng albumin tăng cường trong điều trị các xơ gan mất bù, chủ yếu nhằm cải thiện thể tích tuần hoàn hiệu quả hoặc ngăn ngừa sự suy giảm thể tích tuần hoàn, cải thiện khả năng sống sót.

Trong nghiên cứu này, đánh giá sự ảnh hưởng của TD.0072, một trong những chỉ số cũng quan trọng không kém là sự thay đổi của hàm lượng albumin tại thời điểm trước và sau can thiệp. Kết quả cho thấy, trên lô mô hình, nồng độ albumin huyết thanh giảm rõ rệt so với lô chứng sinh học; trong khi đó, ở cả hai nhóm sử dụng TD.0072 với hai mức liều cao và thấp, albumin đều có xu hướng ổn định ( $p > 0,05$ ). Đối với nhóm sử dụng Silymarin, mức cải thiện nồng độ albumin khá rõ rệt, tăng có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình. Kết quả này phần nào cho thấy tác dụng của viên nang TD.0072 trong sự ổn định chỉ số quan trọng này

Đối với chỉ số cholesterol toàn phần, kết quả nghiên cứu cho thấy, ở lô mô hình, nồng độ cholesterol toàn phần trong huyết thanh giảm rõ rệt so với lô chứng sinh học ( $p < 0,05$ ). Trong khi đó, cả TD.0072 ở cả hai mức liều và Silymarin đều không làm thay đổi nồng độ cholesterol toàn phần trong huyết thanh so với lô mô hình ( $p > 0,05$ ). Theo cơ chế chung, cholesterol có ba vai trò quan trọng đối với cơ thể. Thứ nhất, nó là nguyên liệu cho quá trình sản xuất các mô tế bào. Thứ hai, nó hỗ trợ quá trình sản xuất nội tiết tố sinh dục. Thứ ba là hỗ trợ quá trình bài tiết mật trong gan [3].

**Bàn luận về ảnh hưởng của TD0072 lên nồng độ MDA và hydroxyproline trong gan chuột thí nghiệm.** Xơ gan thường đi kèm với tăng các stress oxy hóa được thể hiện bằng sự gia tăng của marker chỉ điểm cho sự peroxy hóa Lipid, Malondialdehyde (MDA). Do vậy, MDA là một chỉ số để đánh giá tác dụng bảo vệ gan của thuốc nghiên cứu [7].

Sự lắng đọng quá mức của các sợi collagen trong các mô liên kết gan là một dấu hiệu đặc trưng cho sự phát triển của bệnh xơ gan. Hydroxyproline là một trong những acid amin có mặt nhiều nhất trong collagen sau quá trình hydroxyl hóa gốc proline. Sự thay đổi hàm lượng của các acid amin này được chứng minh là có tương quan rõ rệt với lượng collagen được tổng hợp và thoái hoá, và có thể được sử dụng để đánh giá hàm lượng collagen trong các mô bình

thường và mô xơ [8].

Kết quả nghiên cứu cho thấy ở các lô uống TD0072: không có sự khác biệt về nồng độ MDA và hydroxyproline khi so sánh với lô mô hình ( $p > 0,05$ ). Như vậy TD0072 chưa thể hiện tác dụng cải thiện nồng độ MDA và hydroxyproline trong bệnh lý xơ gan.

Viên nang cứng TD.0072 chế phẩm y học cổ truyền với thành phần gồm Nhội, Ba chạc, Dầu da, Bồ cu vẽ, Dẻ Trung Quốc, Xoan nhừ. Theo Y học cổ truyền, cả bài thuốc kết hợp lại có tác dụng thanh lợi thấp nhiệt, tiêu viêm, chỉ thống trong các chức hoàng đản, viêm gan. [4]

## V. KẾT LUẬN

TD0072 ở 2 mức liều 1,728 g/kg/ngày (tương đương liều dự kiến lâm sàng) và 5,184 g/kg/ngày (tương đương liều dự kiến gấp 3 lần lâm sàng) trên mô hình thực nghiệm gây xơ gan bằng  $\text{CCl}_4$  cho thấy sự cải thiện rõ rệt các chỉ số hoạt độ GGT.

Chưa quan sát thấy sự khác biệt khi so sánh trọng lượng gan; các chỉ số hoạt độ AST, ALT; nồng độ albumin và cholesterol toàn phần huyết thanh; nồng độ MDA và hydroxyproline của các lô chuột uống TD0072 và lô mô hình

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Đào Văn Long (2018)**. "Xơ gan". Bệnh học nội khoa. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr 9-16
2. **Đỗ Trung Đàm (2006)**, Phương pháp ngoại suy liều có hiệu quả tương đương giữa người và động vật thí nghiệm. Phương pháp nghiên cứu tác dụng dược lý của thuốc từ dược thảo
3. **Bộ môn Hoá sinh, Trường Đại học Y Hà Nội, (2001)**, Hoá sinh, Nhà xuất bản Y học, tr. 646-685
4. **Bích, Đ. H., Tập, N., Hiến, P. V., Toàn, T., Lô, V. N., Mân, P. K., ...& Chung, Đ. Q. (2006)**. Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam, tập I, II. Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật.
5. **Tsochatzis E.A., Bosh J., Burroughs A.K. (2014)**. Liver cirrhosis, *Lancet*, 383(9930), pp 1749-1761
6. **Scholten D, Trebicka J, Liedtke C, Weiskirchen R.** The carbon tetrachloride model in mice. *Lab Anim.* 2015;49(1 Suppl):4-11.
7. **Lepara Z, Lepara O, Fajkić A, et al.** Serum malondialdehyde (MDA) level as a potential biomarker of cancer progression for patients with bladder cancer. *Rom J Intern Med.* 2020; 58(3): 146-152
8. **Gabr SA, Alghadir AH, Sherif YE, Ghfar AA.** Hydroxyproline as a biomarker in liver disease. In: Patel V, Preedy V, eds. *Biomarkers in liver disease. Biomarkers in disease: Methods, discoveries and applications.* Springer, Dordrecht; 2017:471-491. [https://doi.org/10.1007/978-94-007-7675-3\\_26](https://doi.org/10.1007/978-94-007-7675-3_26)

# TÍNH KHÁNG KHUẨN ENTEROCOCCUS FAECALIS CỦA DUNG DỊCH NANO BẠC VÀ KHẢ NĂNG ỨNG DỤNG NANO BẠC TRONG ĐIỀU TRỊ NỘI NHA

Trần Duy Tùng<sup>1</sup>, Huỳnh Hữu Thực Hiền<sup>1</sup>

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** (1) Xác định nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) và nồng độ diệt khuẩn tối thiểu (MBC) của dung dịch AgNPs kích thước 5-7 nm đối với vi khuẩn *E. faecalis*. (2) Đánh giá hiệu quả kháng khuẩn của dung dịch AgNPs ở nồng độ diệt khuẩn tối thiểu đối với vi khuẩn *E. faecalis* được nuôi cấy trong chân răng 21 ngày. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu in vitro thực nghiệm gồm có 2 phần. Phần 1: Xác định nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của dung dịch AgNPs bằng phương pháp pha loãng vi nồng độ trên đĩa vi phiến. Sau đó xác định nồng độ diệt khuẩn tối thiểu (MBC) của AgNPs theo phương pháp cấy khuẩn trên đĩa thạch và phương pháp xét nghiệm Real-time PCR. Phần 2: Nuôi cấy vi khuẩn *E. faecalis* trong chân răng 21 ngày sau đó thực hiện bơm rửa với các loại dung dịch: nhóm A (10 răng) bơm rửa nước muối sinh lý; nhóm B (10 răng) bơm rửa dung dịch AgNPs ở nồng độ diệt khuẩn tối thiểu được xác định từ phần 1. Lấy mẫu vi khuẩn sau bơm rửa bằng côn giấy thấm trong ống tủy, thực hiện xét nghiệm Real-time PCR. So sánh chỉ số Ct trung bình giữa hai nhóm để đánh giá hiệu quả kháng khuẩn của dung dịch AgNPs ở nồng độ diệt khuẩn tối thiểu đối với vi khuẩn *E. faecalis* được nuôi cấy trong chân răng 21 ngày. **Kết quả:** Nồng độ ức chế tối thiểu của dung dịch AgNPs được xác định bằng kỹ thuật pha loãng trên đĩa vi phiến là 62,5 ppm. Nồng độ diệt khuẩn tối thiểu của dung dịch AgNPs được xác định theo phương pháp cấy khuẩn trên đĩa thạch và phương pháp xét nghiệm Real-time PCR là 62,5 ppm. Đánh giá hiệu quả kháng khuẩn của các dung dịch bơm rửa trong chân răng có nuôi cấy vi khuẩn *E. faecalis* 21 ngày cho thấy dung dịch AgNPs 62,5 ppm có hiệu quả kháng khuẩn tương tự dung dịch NaCl 0,9 % ( $p > 0,05$ ). **Kết luận:** Nồng độ ức chế tối thiểu và nồng độ diệt khuẩn tối thiểu của dung dịch AgNPs kích thước 5-7 nm là 62,5 ppm. Hiệu quả kháng khuẩn *E. faecalis* được nuôi cấy trong chân răng 21 ngày của dung dịch AgNPs 62,5 ppm tương đương dung dịch NaCl 0,9%. **Từ khóa:** nano bạc, nội nha, *Enterococcus faecalis*

## SUMMARY

### THE ANTIBACTERIAL PROPERTIES OF SILVER NANOPARTICLES AGAINST ENTEROCOCCUS FAECALIS AND THE POSSIBILITY OF APPLYING NANO SILVER IN ENDODONTIC TREATMENT

<sup>1</sup>Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Huỳnh Hữu Thực Hiền

Email: hhthien@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 11.3.2024

Ngày phản biện khoa học: 17.4.2024

Ngày duyệt bài: 21.5.2024

**Objectives:** (1) To determine the minimum inhibitory concentration (MIC) and minimum bactericidal concentration (MBC) of AgNPs (5 - 7 nm) solution against *E. faecalis* bacteria. (2) Evaluate antibacterial effectiveness of AgNPs solution at the minimum bactericidal concentration against *E. faecalis* cultured in tooth roots for 21 days. **Method:** This in vitro study consisted of two parts. Part 1: Determining the minimum inhibitory concentration of AgNPs solution using the microdilution method on a microplate plate. Then determine the minimum bactericidal concentration of AgNPs according to the bacteria culture method on agar plates and the Real-time PCR testing method. Part 2: Irrigation the roots which were cultured of *E. faecalis* bacteria for 21 days with following solutions: group A (10 teeth) irrigated with 0.9% NaCl; group B (10 teeth) irrigated with AgNPs solution at minimum bactericidal concentration. Take a bacterial sample after irrigation with an absorbent paper cone in the root canal and perform a Real-time PCR test. Compare the average Ct index of the groups to evaluate the antibacterial effectiveness of AgNPs solution at the minimum bactericidal concentration against *E. faecalis* bacteria cultured in tooth roots for 21 days. **Results:** The minimum inhibitory concentration of AgNPs solution determined by microplate dilution technique was 62.5 ppm. The minimum bactericidal concentration of AgNPs solution determined by the bacteria culture method on agar plates and Real-time PCR testing method is 62.5 ppm. Results of irrigation in the tooth root after culturing *E. faecalis* bacteria for 21 days showed that 62.5 ppm AgNPs solution was as effective against *E. faecalis* bacteria as 0.9 % NaCl solution ( $p > 0.05$ ). **Conclusion:** The minimum inhibitory concentration and minimum bactericidal concentration of AgNPs (5 - 7 nm) solution is 62.5 ppm. The antibacterial effect against *E. faecalis* was cultured in tooth roots for 21 days of 62.5 ppm AgNPs solution equivalent to 0.9 % NaCl solution. **Keywords:** Silver, Nanoparticles, endodontic, *Enterococcus faecalis*

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm trùng nội nha được coi là nhiễm trùng đa vi khuẩn. Trong số các vi khuẩn kỵ khí thường được phát hiện trong các nhiễm trùng dai dẳng, *Enterococcus faecalis* là vi khuẩn phổ biến nhất, được phát hiện trong khoảng 20% - 30% trường hợp nhiễm trùng nguyên phát và 67% - 77% trường hợp nhiễm trùng thứ phát.<sup>1,2</sup>

Hiện nay, ngoài các dung dịch bơm rửa kháng khuẩn truyền thống như Natri hypochlorit (NaOCl) và Chlorhexidine (CHX), các hạt nano bạc (AgNPs) đã được nghiên cứu và ứng dụng để khử khuẩn hệ thống ống tủy dưới dạng thuốc đặt trong ống