

Nghiên cứu

Nghiên cứu xác định liều gây mê qua đường hô hấp bằng isoflurane trên chuột thực nghiệm

Đỗ Thị Hồng Diệp, Lê Phước Dương*
Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

*Tác giả liên hệ: Lê Phước Dương, email: lpduong@huemed-univ.edu.vn

Ngày nhận bài (Received): 02/02/2026; Ngày duyệt đăng (Accepted): 11/02/2026; Ngày duyệt đăng (Published): 28/06/2026

DOI:10.34071/jmp.2026.3.943

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Gây mê qua đường hô hấp bằng Isoflurane là kỹ thuật phổ biến trong nghiên cứu y sinh nhờ khả năng kiểm soát chính xác độ sâu gây mê, ổn định huyết động và thời gian hồi tỉnh nhanh. Tại Việt Nam, dữ liệu thực nghiệm về liều gây mê tối ưu của Isoflurane trên chuột nhắt trắng còn hạn chế.

Mục tiêu: Xác định nồng độ gây mê hiệu quả của Isoflurane qua đường hô hấp trên chuột thực nghiệm.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu thực nghiệm được tiến hành trên 90 chuột nhắt trắng dòng Swiss. Chuột được phân chia ngẫu nhiên thành 6 nhóm ($n = 15/\text{nhóm}$), gây mê bằng bình bốc hơi chuyên dụng với các nồng độ Isoflurane: 0,5%; 1,0%; 1,5%; 2,0%; 2,5% và 3,0% được đưa qua lưu lượng dòng oxy 1 L/phút. Các chỉ số theo dõi bao gồm: biểu hiện lâm sàng, thời gian mất phản xạ lật ngửa, phân tích Probit để xác định ED_{50} , ED_{90} , ED_{95} .

Kết quả: Ở nồng độ 0,5%, chuột không có biểu hiện kích thích hay hôn mê. Ở mức 1,0%, 100% chuột xuất hiện giai đoạn kích thích nhưng chưa đạt trạng thái hôn mê. Tất cả chuột thí nghiệm đều biểu hiện phản xạ mất phản xạ lật ngửa ở nồng độ 1,5% trở lên. Kết quả phân tích Probit ước tính nồng độ gây mê hiệu quả ED_{50} , ED_{90} , ED_{95} lần lượt khoảng 1,26%, 1,51% và 1,58%.

Kết luận: Isoflurane 3,0% là nồng độ tối ưu để khởi mê trong khi đó 1,6% dùng để duy trì mê an toàn và hiệu quả cho phần lớn chuột nhắt dòng Swiss.

Từ khóa: ED_{50} ; Isoflurane; gây mê; MAC.

Determination of the effective dose of inhalational isoflurane anesthesia in experimental mice

Do Thi Hong Diep, Le Phuoc Duong*

Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

Abstract

Background: Inhalational anesthesia using Isoflurane is a common technique in biomedical research due to its ability to precisely control the depth of anesthesia, stable hemodynamics, and rapid recovery time. In Vietnam, experimental data regarding the optimal anesthetic dose of Isoflurane in white mice remains limited.

Objective: To determine the effective inhalational anesthetic concentration of Isoflurane in an experimental mouse model.

Subjects and Methods: An experimental study was conducted on 90 Swiss albino mice. The mice were randomly divided into 6 groups ($n = 15/\text{group}$) and anesthetized using a specialized vaporizer with Isoflurane concentrations of 0.5%, 1.0%, 1.5%, 2.0%, 2.5%, and 3.0%, delivered via an oxygen flow rate of 1 L/min. Monitored parameters included clinical signs and the time to Loss of Righting Reflex. Probit analysis was performed to estimate the ED_{50} , ED_{90} , and ED_{95} values.

Results: At a concentration of 0.5%, the mice showed no signs of excitation or unconsciousness. At 1.0%, 100% of the subjects exhibited an excitation phase but did not reach a state of unconsciousness. Notably, Loss of Righting Reflex was observed in all animals at concentrations of 1.5% and above. Probit analysis yielded estimated effective anesthetic concentrations ED_{50} , ED_{90} and ED_{95} of approximately 1.26%, 1.51%, and 1.58%, respectively.

Conclusion: An isoflurane concentration of 3.0% is optimal for induction, whereas 1.6% serves as a safe and effective maintenance dose for the majority of Swiss mice.

Keywords: ED_{50} ; Isoflurane; Anesthesia; MAC.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Gây mê trong nghiên cứu trên động vật thực nghiệm đóng vai trò quan trọng trong việc đảm bảo an toàn cho đối tượng nghiên cứu cũng như nâng cao độ chính xác của các thủ thuật và kết quả thí nghiệm. Việc kiểm soát tốt độ sâu và thời gian gây mê giúp hạn chế phản ứng stress, đau đớn và các biến đổi sinh lý không mong muốn, đồng thời duy trì tính ổn định của các chỉ số sinh hóa, phân tử và huyết động. Trong nghiên cứu y sinh học, đặc biệt trên chuột nhắt và chuột cống, lựa chọn phương pháp gây mê phù hợp là yếu tố quyết định để đảm bảo tiêu chuẩn đạo đức nghiên cứu, cũng như độ tin cậy của dữ liệu thu thập được [1].

Trong số các phương pháp gây mê hiện nay, gây mê qua đường hô hấp bằng Isoflurane được đánh giá là một trong những kỹ thuật phổ biến và ưu việt. Isoflurane là thuốc gây mê dạng hít thuộc nhóm ether halogen hóa, có hệ số hòa tan máu/khí thấp, nhờ đó dễ dàng đạt trạng thái cân bằng nhanh giữa phế nang và tuần hoàn, giúp khởi mê và hồi tỉnh nhanh chóng. Thuốc cho phép điều chỉnh chính xác độ sâu và thời gian gây mê, đồng thời duy trì ổn định các thông số sinh lý quan trọng trong quá trình thí nghiệm [2, 3]. Do phần lớn thuốc được thải trừ nguyên vẹn qua phổi, Isoflurane ít chuyển hóa ở gan và thận, giảm nguy cơ gây nhiễu lên các chỉ số sinh hóa và phân tử vốn được sử dụng làm biến số nghiên cứu [4].

Mặc dù sở hữu nhiều ưu điểm, việc sử dụng Isoflurane cũng tồn tại các thách thức nhất định liên quan đến an toàn và hiệu quả. Về mặt lý thuyết, hiệu lực của thuốc mê hô hấp thường được chuẩn hóa dựa trên chỉ số MAC (Minimum Alveolar Concentration) được định nghĩa là nồng độ thuốc mê trong phế nang tại đó 50% cá thể không có phản ứng vận động khi chịu kích thích đau. MAC được xem là chỉ số tương đương với ED₅₀ (Effective Dose 50% - nồng độ thuốc tạo ra hiệu quả mong muốn ở 50% quần thể nghiên cứu) của thuốc mê hô hấp và là cơ sở chuẩn hóa liều lượng trong cả lâm sàng và nghiên cứu thực nghiệm [5, 6]. Tuy nhiên, trên thực tế thuốc có thể gây ức chế hô hấp, giảm huyết áp và ảnh hưởng tới chức năng tim mạch, đặc biệt ở các đối tượng yếu hoặc khi thời gian gây mê kéo dài [7, 8].

Liều lượng gây mê an toàn và hiệu quả của Isoflurane không cố định, phụ thuộc vào nhiều yếu tố sinh học như loài, giống, tuổi, cân nặng, tình trạng sức khỏe tổng quát, cũng như các thuốc phối hợp. Việc sử dụng liều không tối ưu có thể dẫn đến hai kết cục nguy hiểm: quá liều gây độc tính và biến chứng sinh lý nghiêm trọng, hoặc thiếu liều gây mê không đủ sâu, khiến đối tượng nghiên cứu còn phản xạ đau

đớn, ảnh hưởng đến đạo đức nghiên cứu và tính thành công của các thủ thuật thí nghiệm [9].

Hiện nay tại Việt Nam, mặc dù có nhiều hướng dẫn về liều lượng Isoflurane trong tài liệu quốc tế và lâm sàng nhưng vẫn chưa có nghiên cứu nào xác định liều gây mê tối ưu qua đường hô hấp trên chuột thực nghiệm. Sự thiếu hụt dữ liệu này gây khó khăn trong việc chuẩn hóa các thí nghiệm y sinh, đặc biệt là những nghiên cứu liên quan đến thần kinh, miễn dịch và chuyển hóa. Xuất phát từ những vấn đề nêu trên, nhóm nghiên cứu tiến hành đề tài: **“Nghiên cứu xác định liều gây mê qua đường hô hấp bằng Isoflurane trên chuột thực nghiệm”** với mục tiêu:

Xác định nồng độ gây mê hiệu quả của Isoflurane qua đường hô hấp trên chuột thực nghiệm.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành trên chuột nhắt trắng (Mus musculus) dòng Swiss, trưởng thành, được cung cấp bởi Viện Pasteur Nha Trang.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Giới tính: Chuột đực, nhằm hạn chế sai số do sự khác biệt giới tính và ảnh hưởng của chu kỳ sinh sản.

- Độ tuổi: 8 - 10 tuần tuổi.

- Tình trạng sức khỏe: Chuột khỏe mạnh, hoạt động bình thường, không có dị tật ngoại hình.

2.1.2. Điều kiện nuôi dưỡng

Chuột được nuôi thích nghi trong phòng thí nghiệm ít nhất 07 ngày trước khi tiến hành thực nghiệm.

- Nhiệt độ môi trường: 28 - 30°C.

- Chu kỳ chiếu sáng: 12 giờ sáng / 12 giờ tối.

- Chế độ dinh dưỡng: Thức ăn viên tiêu chuẩn và nước uống cung cấp tự do.

2.2. Hóa chất và trang thiết bị

2.2.1. Hóa chất

- Isoflurane (USP/EP, độ tinh khiết >99%).

- Khí mang: Oxy y tế (O₂ 100%).

2.2.2. Trang thiết bị

- Máy gây mê bay hơi chuyên dụng cho Isoflurane (Precision vaporizer).

- Buồng gây mê bằng nhựa trong suốt, hình hộp chữ nhật, cho phép quan sát trực tiếp động vật, kích thước 14 cm x 10 cm x 7 cm (Dài x Rộng x Cao).

- Đệm cách nhiệt nhằm duy trì thân nhiệt trong quá trình gây mê.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1 Thời gian và địa điểm nghiên cứu

- Thời gian nghiên cứu: từ tháng 02 năm 2025 đến tháng 02 năm 2026.

- Địa điểm nghiên cứu: Phòng Dược lý thực

nghiệm, Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế.

2.3.2. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu được thiết kế theo mô hình nghiên cứu thực nghiệm. Các cá thể chuột được phân chia ngẫu nhiên thành 6 nhóm, tương ứng với các nồng độ Isoflurane:

- Nhóm 1: 0,5%
- Nhóm 2: 1,0%
- Nhóm 3: 1,5%
- Nhóm 4: 2,0%
- Nhóm 5: 2,5%
- Nhóm 6: 3,0%

Dải nồng độ từ 0,5% đến 3,0% với bước nhảy 0,5% được lựa chọn dựa trên các căn cứ: dải liều bao quanh giá trị MAC tham khảo của chuột khoảng 1,3% - 1,4% [3, 10].

2.3.3. Cỡ mẫu

Cỡ mẫu nghiên cứu được xác định dựa trên phân tích công suất thống kê trên phần mềm G*Power cho kiểm định ANOVA một yếu tố [11].

Các tham số thiết lập như sau:

- Mức ý nghĩa thống kê $\alpha = 0,05$.
- Công suất thống kê $1 - \beta = 0,80$.
- Kích thước hiệu ứng $f = 0,40$ cho 6 nhóm.

Cỡ mẫu được tính toán: $n = 90$ (15 cá thể/nhóm).

2.3.4. Quy trình gây mê và theo dõi

2.3.4.1. Chuẩn bị

- Chuột được cân trọng lượng trước khi tiến hành thực nghiệm.

- Hệ thống máy gây mê được kiểm tra và hiệu chuẩn trước mỗi buổi thực nghiệm.

2.3.4.2. Khởi mê

- Chuột được đặt vào buồng gây mê và dẫn hỗn hợp khí gồm Isoflurane theo nồng độ định sẵn của từng nhóm trên nền oxy với lưu lượng 1 L/ phút.

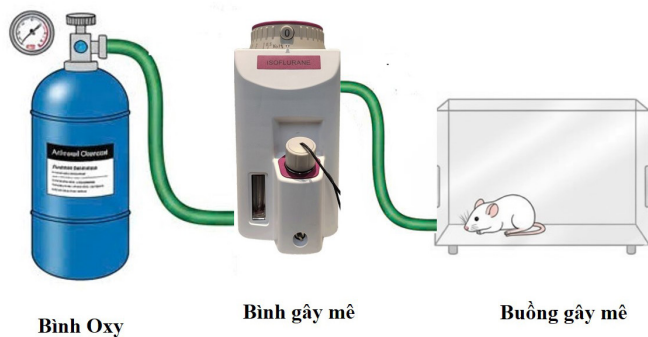
- Trong suốt quá trình gây mê, chuột được đặt trên đệm cách nhiệt nhằm ổn định thân nhiệt.

- Thời gian khởi mê được ghi nhận từ thời điểm bắt đầu dẫn khí đến khi chuột mất phản xạ lật ngửa (Loss of Righting Reflex - LORR). LORR được xác định khi chuột không thể tự lật lại tư thế bình thường trong vòng 15 giây sau khi bị đặt nằm ngửa [12].

2.3.4.3. Duy trì mê

- Nồng độ Isoflurane được duy trì ổn định trong 6 phút.

- Nhịp thở của chuột được ghi nhận định kỳ mỗi 2 phút trong thời gian duy trì mê bằng phương pháp quan sát trực tiếp cử động của lồng ngực.



Hình 1. Hệ thống gây mê trên chuột Swiss

2.3.4.4. Hồi tỉnh và theo dõi sau gây mê

Sau thời gian duy trì mê, ngừng cấp Isoflurane và chuyển chuột sang môi trường khí trời.

Thời gian hồi tỉnh được xác định từ thời điểm ngừng thuốc đến khi chuột phục hồi vận động hoàn toàn.

Chuột được theo dõi trong 24 giờ sau gây mê để đánh giá khả năng vận động, ăn uống và tỷ lệ tử vong.

2.4. Xử lý và phân tích số liệu

2.4.1. Các biến số nghiên cứu

- Biến số độc lập: Nồng độ khí mê Isoflurane (các mức nồng độ: 0,5%; 1,0%; 1,5%; 2,0%; 2,5% và 3,0%).
- Biến số phụ thuộc:
 - + Tình trạng mất phản xạ lật ngửa (LORR): Biến nhị phân (có/không).

+ Thời gian khởi mê và thời gian hồi tỉnh (tính bằng giây).

+ Tần số hô hấp trong quá trình gây mê (lần/phút).

+ Tỷ lệ sống sót sau 24 giờ (%).

2.4.2. Xác định các chỉ số hiệu lực gây mê (ED_{50} , ED_{90} , ED_{95})

Hiệu lực gây mê của Isoflurane được xác định thông qua đường cong liều - đáp ứng để tính toán các giá trị liều hiệu dụng, trong đó:

- ED_{50} (Effective Dose 50%): Nồng độ Isoflurane gây LORR trên 50% cá thể chuột thực nghiệm. Trong dược lý gây mê hô hấp, chỉ số này tương đương với khái niệm MAC đối với tiêu chí LORR [13, 14].

- ED₉₀ và ED₉₅: Nồng độ gây mê hiệu quả trên 90% và 95% quần thể nghiên cứu, được sử dụng để xác định ngưỡng nồng độ đảm bảo trạng thái mê cho đa số cá thể [9].

2.4.3. Phân tích thống kê

Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS.

Các biến định lượng được biểu diễn dưới dạng giá trị trung bình ± độ lệch chuẩn.

So sánh sự khác biệt giá trị trung bình giữa các nhóm nồng độ được thực hiện bằng kiểm định One-way ANOVA, kết hợp kiểm định hậu nghiệm Tukey HSD để so sánh từng cặp nhóm.

Các giá trị ED₅₀, ED₉₀ và ED₉₅ cùng khoảng tin cậy 95% (95% CI) được xác định thông qua mô hình hồi quy Probit.

Mức ý nghĩa thống kê được xác định khi $p < 0,05$.

2.5. Đạo đức trong nghiên cứu trên động vật

Nghiên cứu tuân thủ các nguyên tắc 3Rs (Replacement, Reduction, Refinement). Các thủ thuật được thực hiện nhẹ nhàng, giảm thiểu tối đa stress và đau đớn cho chuột. Nghiên cứu đã được Hội đồng tư vấn về đạo đức với động vật trong nghiên cứu Đại học Huế chấp nhận với mã số HUVN0074.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung

Bảng 1. Đặc điểm cân nặng của các nhóm chuột thí nghiệm (n = 90)

Chỉ số theo dõi	$\bar{X} \pm SD$	Khoảng biến thiên (Min – Max)
Trọng lượng (g)	39,4 ± 0,4	38,5 - 40,1

Kết quả khảo sát trên 90 chuột nhắt trắng dòng Swiss cho thấy:

Về thể trạng: Trọng lượng trung bình của chuột đạt 39,4 ± 0,4 g. Các cá thể có sự đồng đều cao về cân nặng, với khoảng biến thiên hẹp dao động từ 38,5g đến 40,1 g.

3.2. Mối liên quan giữa nồng độ Isoflurane biểu hiện lâm sàng

Bảng 2. Các biểu hiện của chuột sau khi dùng Isoflurane

Nồng độ/ Biểu hiện	Kích thích		LORR	
	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)
0,5%	0	0%	0	0%
1,0%	15	100%	0	0%
1,5%	15	100%	15	100%
2,0%	15	100%	15	100%
2,5%	15	100%	15	100%
3,0%	15	100%	15	100%

Kết quả cho thấy sự phụ thuộc rõ rệt giữa nồng độ Isoflurane và các giai đoạn mê:

Tại nồng độ 0,5%: Thuốc chưa gây ra tác dụng lâm sàng

Tại nồng độ 1,0%: Gây kích thích trên 100% cá thể nhưng chưa đủ để đạt trạng thái mê.

Tại nồng độ ≥ 1,5%: Đạt hiệu quả gây mê hoàn toàn với 100% chuột mất phản xạ lật ngửa. Tỷ lệ này duy trì ổn định ở các nồng độ cao hơn (2,0% - 3,0%), như vậy 1,5% là ngưỡng nồng độ tối thiểu để đạt trạng thái mê đồng nhất trên mẫu nghiên cứu.

Bảng 3. Ảnh hưởng nồng độ đến thời gian kích thích (pha kích động)

Nồng độ	$\bar{X} \pm SD$ (giây)	% giảm so với nồng độ 1,0%
0,5%	Không biểu hiện	-
1,0%	186,4 ± 4,1 ^a	-
1,5%	150,7 ± 3,9 ^b	19,1%
2,0%	86,5 ± 3,6 ^c	53,6%
2,5%	42,7 ± 3,4 ^d	77,1%
3,0%	30,1 ± 3,5 ^e	83,9%
Giá trị p	< 0,05	

Ghi chú: Các chữ cái khác nhau (a, b, c, d, e) biểu thị sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm (Kiểm định Tukey HSD, $p < 0,05$).

Có sự liên quan giữa nồng độ Isoflurane và thời gian của pha kích động. Khi nồng độ tăng, thời gian kích thích giảm mạnh. Cụ thể, nồng độ 3,0% giúp rút ngắn thời gian kích thích xuống chỉ còn khoảng 1/6 so với nồng độ 1,0% (30,1 giây so với 186,4 giây). Điều này cho thấy nồng độ cao giúp quá trình dẫn mê diễn ra nhanh chóng và êm dịu hơn do rút ngắn được giai đoạn kích thích bất lợi.

Bảng 4. Mối liên quan giữa nồng độ Isoflurane và thời gian khởi mê

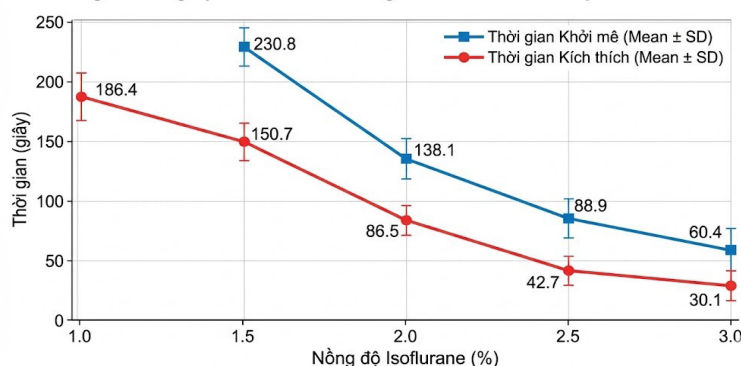
Nồng độ	$\bar{X} \pm SD$ (giây)	% giảm so với nồng độ 1,5%
1,5%	230,8 ± 4,5 ^a	-
2,0	138,1 ± 3,4 ^b	40,2%
2,5%	88,9 ± 4,3 ^c	61,5%
3,0%	60,4 ± 3,7 ^d	73,8%
Giá trị p	< 0,05	

Ghi chú: Các chữ cái khác nhau (a, b, c, d) biểu thị sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm (Kiểm định Tukey HSD, p < 0,05).

Thời gian khởi mê tỷ lệ nghịch với nồng độ thuốc sử dụng (p < 0,05). Ở nồng độ thấp nhất có hiệu quả (1,5%), thời gian khởi mê kéo dài trung bình 230,8 giây. Việc tăng nồng độ giúp rút ngắn đáng kể khoảng thời gian này; tại nồng độ 3,0% thời gian khởi mê giảm 73,8% so với nồng độ 1,5%. Kết quả khẳng định tác dụng khởi mê nhanh của Isoflurane phụ thuộc chặt chẽ vào nồng độ khí hít vào.

Để trực quan hóa mối liên quan giữa nồng độ thuốc và các giai đoạn gây mê, kết quả được biểu diễn qua biểu đồ dưới đây

Ảnh hưởng của Nồng độ Isoflurane đến Thời gian Khởi mê và Giai đoạn Kích thích ở Chuột



Biểu đồ 1. Liên quan giữa nồng độ Isoflurane với thời gian kích thích và khởi mê

Biểu đồ trực quan hóa xu hướng giảm dốc của cả thời gian kích thích và thời gian khởi mê khi tăng liều. Độ dốc lớn nhất xuất hiện trong khoảng nồng độ từ 1,5% đến 2,5%, cho thấy đây là khoảng nồng độ mà sự thay đổi liều lượng tác động nhạy bén nhất đến tốc độ đi vào trạng thái mê của động vật thí nghiệm.

3.3. Mối liên quan giữa nồng độ Isoflurane với chức năng hô hấp và phục hồi

Bảng 5. Mối liên quan giữa liều lượng Isoflurane và thời gian hồi tỉnh

Nồng độ	$\bar{X} \pm SD$ (Giây)	% tăng so với nồng độ 1,5
1,5%	23,4 ± 2,3 ^a	-
2,0%	37,9 ± 2,9 ^b	62,1%
2,5%	44,5 ± 2,7 ^b	90,3%
3,0%	97,1 ± 2,8 ^c	315,1%
Giá trị p	< 0,05	

Ghi chú: Các chữ cái khác nhau (a, b, c, d) biểu thị sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm (Kiểm định Tukey HSD, p < 0,05).

Trái ngược với quá trình khởi mê, thời gian hồi tỉnh tỷ lệ thuận với nồng độ thuốc. Nồng độ gây mê càng cao, thời gian để chuột tỉnh lại càng kéo dài. Đặc biệt, ở nồng độ 3,0%, thời gian hồi tỉnh tăng gấp hơn 4 lần (315,1%) so với nồng độ 1,5%. Điều này phản ánh sự tích lũy thuốc trong cơ thể khi dùng liều cao, đòi hỏi thời gian thải trừ dài hơn để phục hồi phản xạ.

Bảng 6. Sự biến đổi tần số hô hấp của chuột khi mê

Nồng độ	X ± SD (lần/ phút)	% giảm so với giá trị 1,5%
1,5%	104,9 ± 3,3 ^a	-
2,0%	89 ± 2,4 ^b	15,2%
2,5%	83,9 ± 2,3 ^c	20,0%
3,0%	63,3 ± 2,5 ^d	38,0%
Giá trị p	< 0,05	

Ghi chú: Các chữ cái khác nhau (a,b,c,d) trong cùng một cột thể hiện sự khác nhau giữa các cặp nồng độ ($p < 0,05$, kiểm định Tukey HSD)

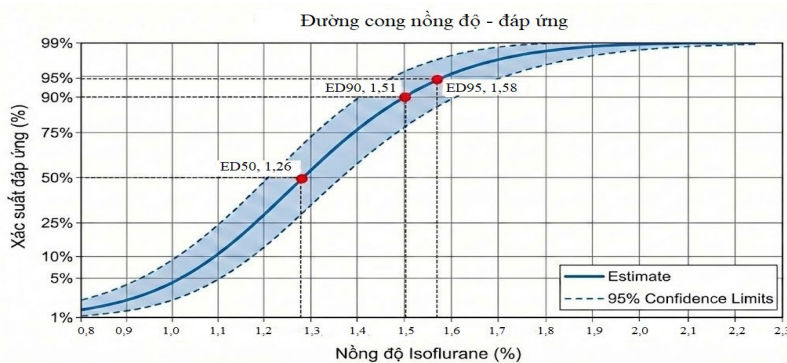
Isoflurane gây tác dụng ức chế hô hấp phụ thuộc liều. Tần số thở giảm có ý nghĩa thống kê ở tất cả các nhóm nồng độ gây mê ($p < 0,05$). Mức độ ức chế hô hấp nghiêm trọng nhất được ghi nhận ở nồng độ 3,0%, với tần số thở giảm còn $63,3 \pm 2,5$ lần/ phút. Kết quả này cảnh báo nguy cơ suy hô hấp khi sử dụng Isoflurane ở nồng độ cao trên động vật thí nghiệm.

Bảng 7. Tỷ lệ sống sót và thay đổi hành vi sau 24 giờ

Nồng độ	Tỷ lệ sống sót	Trạng thái hành vi	Ăn uống
0,5% - 3,0%	100% (90/90)	Bình thường Lông mượt	Tốt

Độ an toàn của Isoflurane được ghi nhận ở mức cao trong dải liều nghiên cứu (0,5% - 3,0%). Sau 24 giờ theo dõi, 100% chuột thí nghiệm sống sót. Các chỉ số hành vi, phản xạ ăn uống và tình trạng lông đều trở về bình thường, cho thấy thuốc không để lại di chứng thần kinh hay vận động kéo dài sau gây mê.

3.4. Xác định nồng độ gây mê hiệu quả

**Biểu đồ 2.** Biểu đồ đường cong nồng độ - đáp ứng của Isoflurane

Phân tích hồi quy Probit cho thấy mối liên quan thuận có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ Isoflurane và tỷ lệ LORR ở chuột. Nồng độ gây mê hiệu quả 50% (ED_{50}) được ước tính khoảng 1,26% (khoảng tin cậy 95%: 1,11 - 1,41%). Các nồng độ để đạt hiệu quả gây mê trên 90% (ED_{90}) và 95% (ED_{95}) lần lượt là 1,51% và 1,58%.

4. BÀN LUẬN

Nghiên cứu này được thực hiện nhằm xác định các đặc điểm lâm sàng, ảnh hưởng lên hô hấp và xác định nồng độ gây mê hiệu quả (ED_{50}) của Isoflurane trên chuột nhắt trắng (*Mus musculus*) dòng Swiss. Kết quả thu được không chỉ cung cấp các thông số định lượng cụ thể cho dòng chuột này mà còn làm sáng tỏ mối quan hệ liều - đáp ứng, từ đó đưa ra khuyến nghị

an toàn trong thực nghiệm tiền lâm sàng.

4.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Kết quả nghiên cứu cho thấy sự đồng nhất cao về các chỉ số sinh lý nền của 90 chuột thí nghiệm, với trọng lượng trung bình $39,4 \pm 0,4$ g. Việc lựa chọn mẫu có độ lệch chuẩn (SD) nhỏ về trọng lượng là cực kỳ quan trọng. Trong các nghiên cứu dược lý, đặc biệt là xác định ED_{50} , sự biến thiên sinh học lớn giữa các cá thể có thể làm sai lệch đường cong liều - đáp ứng. Sự đồng nhất này giúp khẳng định rằng các thay đổi sinh lý quan sát được trong quá trình thí nghiệm là do tác động trực tiếp của Isoflurane chứ không phải do sự khác biệt nội tại của động vật [1, 15].

4.2. Mối liên quan giữa nồng độ Isoflurane biểu hiện lâm sàng

Kết quả cho thấy mối liên quan giữa nồng độ và

hiệu quả lâm sàng. Nồng độ 1,5% là ngưỡng tối thiểu để đạt trạng thái mê. Việc sử dụng nồng độ cao (ví dụ 3,0%) tạo ra gradient nồng độ lớn giữa phế nang và máu, giúp đạt trạng thái gây mê nhanh chóng. Đây là cơ sở của kỹ thuật “Overpressure” (dùng nồng độ cao khởi đầu) để rút ngắn giai đoạn khởi mê [3, 5]. Kết quả này phù hợp với Fish và cộng sự (2008), cho rằng nồng độ thấp chỉ gây an thần và cần nồng độ cao hơn để đạt trạng thái phẫu thuật [16].

Đáng chú ý, việc tăng nồng độ Isoflurane giúp rút ngắn đáng kể thời gian khởi mê (từ 230,8 giây ở nồng độ 1,5% xuống còn 60,4 giây ở nồng độ 3,0%). Bodnar và cộng sự (2023) cũng báo cáo kết quả tương tự khi thời gian mất phản xạ lật ngược giảm từ ~149 giây xuống ~101 giây khi tăng nồng độ Isoflurane [17]. Kết quả này hơi chậm hơn một chút so với nghiên cứu của Gargiulo và cộng sự (2012), thời gian khởi mê khoảng 45 - 50 giây ở nồng độ 3,0 - 4,0% [18]. Sự chênh lệch nhỏ này có thể do sự khác biệt về lưu lượng khí hoặc thể tích buồng chứa - yếu tố ảnh hưởng đến hằng số thời gian để nồng độ khí trong buồng đạt mức cân bằng. Tuy nhiên, xu hướng chung là hoàn toàn thống nhất.

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận thời gian kích thích giảm từ 150,7 giây (tại 1,5%) xuống còn 30,1 giây (tại 3,0%). Điều này tương đồng với báo cáo của Bodnar và cộng sự (2023), khi nhóm tác giả này nhận thấy việc tăng nồng độ Isoflurane từ 1,7% lên 3,7% làm giảm đáng kể các hành vi giật gựa và kích động [17]. Giai đoạn kích thích là giai đoạn rủi ro nhất do sự phóng thích catecholamine, gây tăng nhịp tim và stress. Việc rút ngắn giai đoạn này bằng nồng độ cao (2,5% - 3,0%) như kết quả nghiên cứu đã chứng minh là một biện pháp quan trọng giúp nâng cao phúc lợi động vật.

4.3. Mối liên quan giữa nồng độ Isoflurane với chức năng hô hấp và phục hồi

Song song với hiệu quả gây mê, Isoflurane gây ức chế hô hấp phụ thuộc vào liều lượng. Tần số thở giảm mạnh còn 63,3 lần/phút ở nồng độ 3,0%. Điều này phù hợp với cơ chế tác dụng của thuốc mê halogen, trong đó có Isoflurane, gây ức chế hô hấp phụ thuộc liều thông qua việc làm giảm đáp ứng của trung tâm hô hấp với CO₂ và ức chế dẫn truyền thần kinh tại hành não [5]. Smith và cộng sự (2004) cảnh báo rằng sự suy giảm tần số thở quá mức có thể dẫn đến toan hô hấp và thiếu oxy mô [15]. Do đó, mặc dù nồng độ 3,0% giúp khởi mê nhanh, việc duy trì nồng độ này kéo dài tiềm ẩn rủi ro an toàn cao.

Về khả năng phục hồi, nghiên cứu cho thấy thời gian hồi tỉnh tỷ lệ thuận với nồng độ thuốc sử dụng. Chuột ở nhóm liều cao (3,0%) thời gian hồi tỉnh kéo dài gấp 4 lần so với nhóm liều thấp (1,5%).

Hiện tượng này được giải thích bởi tính tan của Isoflurane trong mô mỡ; khi dùng liều cao, lượng thuốc tích lũy trong các mô càng lớn, đòi hỏi thời gian thải trừ dài hơn [3, 18]. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Gargiulo và cộng sự (2012) và Eger EI (1981), khuyến cáo nên giảm nồng độ thuốc ngay khi đạt độ mê mong muốn để rút ngắn thời gian hồi tỉnh [3, 18].

Khi so sánh với nghiên cứu của Arras và cộng sự (2001) về gây mê đường tiêm (Ketamine/Xylazine), Isoflurane thể hiện tính an toàn vượt trội nhờ khả năng kiểm soát độ mê linh hoạt. Khác với thuốc tiêm vốn gây khó khăn trong việc đảo ngược tình trạng ức chế hô hấp, số liệu hồi tỉnh tại Bảng 5 cho thấy đối với Isoflurane, ngay cả ở liều cao, động vật vẫn có khả năng tự phục hồi sau khi ngừng cung cấp khí [2].

4.4. Xác định liều gây mê hiệu quả ED₅₀, ED₉₀, ED₉₅

Phân tích hồi quy Probit trong nghiên cứu ước tính nồng độ hiệu quả trung bình (ED₅₀) đối với trạng thái LORR khoảng 1,26%. Giá trị này đại diện cho ngưỡng mất ý thức của chuột thí nghiệm dòng Swiss. Kết quả này thấp hơn một ít so với khoảng MAC (thường từ 1,3% - 1,4% xác định bằng phản xạ đau) được báo cáo trong y văn [10, 19]. Điều này hoàn toàn phù hợp với quy luật dược lý, khi trạng thái mất ý thức luôn đạt được ở nồng độ thấp hơn so với trạng thái mê phẫu thuật.

Để đảm bảo gây mê hiệu quả trên 90% và 95% cá thể, nồng độ ước tính lần lượt khoảng 1,51% và 1,58%, tương đồng với dữ liệu thực nghiệm tại Bảng 2. Dựa trên kết quả này, việc thiết lập bình bốc hơi Isoflurane (vaporizer) ở mức 1,6% được khuyến nghị là nồng độ nền tảng duy trì mê tối ưu. Mức liều này đủ để duy trì trạng thái mê và đảm bảo an toàn sinh lý cho hầu hết chuột nhất dòng Swiss, hạn chế việc sử dụng các nồng độ duy trì quá cao (2,0 - 3,0%) có thể gây suy hô hấp không cần thiết [12].

5. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã xác định có mối liên quan giữa nồng độ thuốc với tốc độ khởi mê và mức độ ức chế hô hấp trên chuột nhất trắng dòng Swiss. Kết quả chỉ ra nồng độ 1,5% là ngưỡng tối thiểu để chuột đạt trạng thái LORR, trong khi liều cao giúp khởi mê nhanh nhưng kéo dài thời gian hồi tỉnh. Nghiên cứu kết luận, Isoflurane 3,0% là nồng độ tối ưu để khởi mê trong khi đó nồng độ 1,6% dùng để duy trì mê an toàn và hiệu quả cho phần lớn chuột nhất dòng Swiss với trọng lượng khoảng 39,4 ± 0,4 g.

Tuyên bố về xung đột lợi ích: Các tác giả khẳng định không có xung đột lợi ích đối với các nghiên cứu, tác giả, và xuất bản bài báo.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Flecknell PA. Laboratory animal anaesthesia. 4th ed. London: Academic Press; 2016.
2. Arras M, Autenried P, Rettich A, Spaeni D, Rüllicke T. Optimization of inhalation anesthesia for mouse surgery. *Lab Anim*. 2001;35(3):245-58.
3. Eger EI. Isoflurane: a review. *Anesth Analg*. 1981;55(5):559-576.
4. Bộ Y tế. Isofluran. Trong: Dược thư Quốc gia Việt Nam. Lần xuất bản thứ 3. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học; 2022. tr. 936-9.
5. Evers AS, Kharasch ED. Anesthetic pharmacology: basic principles and clinical practice. Cambridge: Cambridge University Press; 2011.
6. Aranake A, Mashour GA, Avidan MS. Minimum alveolar concentration: ongoing relevance and clinical utility. *Anaesthesia*. 2013;68(5):512-22.
7. Bộ Y tế. Dược lý học (Sách đào tạo Dược sĩ Đại học). Hà Nội: Nhà xuất bản Y học; 2024.
8. Lê Chuyển. Giáo trình Dược lý học. Huế: Nhà xuất bản Đại học Huế; 2025.
9. Todd TE, Morse JM, Casagni TJ, Engelman RW. Monitoring and mitigating isoflurane emissions during inhalational anesthesia of mice. *Lab Anim (NY)*. 2013;42(10):371-9.
10. Sonner JM, Antognini JF, Dutton RC, Flood P, Gray AT, Harris RA, et al. Inhaled anesthetics and immobility: mechanisms, mysteries, and minimum alveolar anesthetic concentration. *Anesth Analg*. 2007;105(4):935-46.
11. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*. 2007;39(2):175-91.
12. Teng MZ, Merenick D, Jessel A, Ganshorn H, Pang DSJ. Consistency in reporting of loss of righting reflex for assessment of general anesthesia in rats and mice: a systematic review. *Comp Med*. 2024;74(2):89-101.
13. Katzung BG, Vanderah TW, Trevor AJ. Basic and clinical pharmacology. 15th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2021.
14. Kenny BJ, Preuss CV. ED50. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2025 Feb 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538269/>
15. Smith JC, Corbin TJ, McCabe JG, Bolon B. Isoflurane with morphine is a suitable anaesthetic regimen for embryo transfer in the production of transgenic rats. *Laboratory Animals*. 2004;38(1):38-43.
16. Fish RE, Danneman PJ, Brown M, Karas A, editors. Anesthesia and analgesia in laboratory animals. 2nd ed. San Diego: Academic Press; 2008.
17. Bodnar MJ, Ratuski AS, Weary DM. Mouse isoflurane anesthesia using the drop method. *Lab Anim*. 2023;57(6):623-30.
18. Gargiulo S, Greco A, Gramanzini M, Segre S, Brunetti A, Salvatore M. Mice anesthesia, analgesia, and care, part I: anesthetic considerations in preclinical imaging studies. *ILAR J*. 2012;53(1):E55-69.
19. Eger EI, Saidman LJ, Brandstater B. Minimum alveolar anesthetic concentration: a standard of anesthetic potency. *Anesthesiology*. 1965;26(6):756-63.