

triển khớp cắn, cũng như xem xét ứng dụng chỉ số này trong thực hành chỉnh hình dự phòng và can thiệp lâm sàng.

Điểm mạnh và hạn chế: Một trong những điểm mạnh đáng kể của nghiên cứu là tính chất dọc, thuần túy, kéo dài trong nhiều năm - điều hiếm gặp trong nghiên cứu nha khoa tại Việt Nam. Thứ hai, nghiên cứu đã tích hợp khoảng E như một yếu tố mới, đơn giản, dễ đo, có thể thay thế cho khoảng leeway trong một số tình huống lâm sàng. Hạn chế của nghiên cứu là chưa tích hợp yếu tố sọ mặt (xương hàm, tăng trưởng) từ phim sọ nghiêng – vốn đóng vai trò quan trọng trong sự phát triển tương quan R6. Thêm vào đó, việc chỉ sử dụng mẫu hàm cũng có thể làm thiếu hụt một số thông tin về cơ sinh học toàn diện.

Ứng dụng và hướng nghiên cứu tương lai: Kết quả nghiên cứu cho thấy khoảng E có vai trò quan trọng trong sự hình thành tương quan khớp cắn sau cùng của R6. Vì thế, nghiên cứu tương lai nên tìm hiểu sâu về khoảng E, có thể thay thế khoảng leeway trong nghiên cứu cũng như lâm sàng vì nhiều ưu điểm vượt trội như có ý nghĩa hơn trong sự hình thành tương quan R6 và đơn giản, dễ tính toán. Thêm vào đó, cần có nghiên cứu kết hợp phim sọ nghiêng để đánh giá yếu tố tăng trưởng, vị trí và kích thước xương hàm, đồng thời theo dõi từ giai đoạn răng sữa để có cái nhìn toàn diện hơn về tiến trình hình thành khớp cắn trong toàn bộ quá trình phát triển của bộ răng.

V. KẾT LUẬN

Khoảng E ở hàm dưới lớn hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm có tương quan R6 hạng I so

với nhóm có tương quan R6 hạng II ở bộ răng vĩnh viễn. Trong khi đó, khoảng leeway ở hai nhóm không khác biệt. Điều này chứng tỏ khoảng E có vai trò quan trọng hơn khoảng leeway trong việc ảnh hưởng đến sự hình thành tương quan vùng R sau trong quá trình phát triển của bộ răng từ giai đoạn bộ răng hỗn hợp sang bộ răng vĩnh viễn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Proffit WR, Fields HW, Larson BE, Sarver DM. Contemporary Orthodontics. 6th ed. St. Louis: Mosby; 2018.
2. Baume LJ. Physiological tooth migration and its significance for the development of occlusion. J Dent Res. 1950;29(4):331-337.
3. Trần Thị Bích Vân, Đồng Khắc Thẩm, Hoàng Tử Hùng. So sánh khoảng E và khoảng Leeway trong chỉnh hình răng mặt. Y học TP Hồ Chí Minh. 2019;17(2)
4. Moorrees CFA. The dentition of the growing child: a longitudinal study. Cambridge (MA): Harvard University Press; 1959.
5. Huỳnh Kim Khang (2011). Nghiên cứu dọc mối liên hệ một số đặc điểm hình thái giữa răng sữa và răng vĩnh viễn trẻ em người Việt. Luận án tiến sĩ Y học. Đại Học Y Dược Tp.HCM
6. Barros SE, et al. Longitudinal changes in molar relationship from mixed to permanent dentition. Angle Orthod. 2015;85(5):775-781.
7. Bishara SE, Hoppens BJ. Changes in molar relationship between the deciduous and permanent dentitions. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 1988;93(1):19-28.
8. Tsourakis A, Johnston LE. Prediction of molar occlusion based on early skeletal and dental relationships. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2014;145(1):52-60.
9. Gianelly AA. Leeway space and the resolution of crowding in the mixed dentition. Semin Orthod. 1995;1(3):188-194.

BIẾN ĐỔI NỒNG ĐỘ MỘT SỐ MATRIX METALLOPROTEINASE HUYẾT TƯƠNG Ở BỆNH NHÂN COPD TRONG ĐỢT CẤP

Nguyễn Thành Phương¹, Tạ Bá Thắng², Đào Ngọc Bằng²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả nồng độ Matrix Metalloproteinase 1, 2, 9, 12 huyết tương ở bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (BPTNMT) trong đợt cấp. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả

cắt ngang trên 65 bệnh nhân BPTNMT trong đợt cấp điều trị nội trú tại Trung tâm Nội Hô hấp, Bệnh viện Quân y 103 và 33 người bình thường. Định lượng nồng độ MMP-1, 2, 9, 12 trong huyết tương bằng kỹ thuật ELISA. **Kết quả:** Nồng độ trung bình MMP-9 huyết tương bệnh nhân BPTNMT trong đợt cấp cao hơn so với người bình thường ($p < 0,05$). Nồng độ trung bình MMP-12 cao hơn ở nhóm bệnh nhân BPTNMT đợt cấp không do nhiễm trùng, số lượng bạch cầu và CRP bình thường. Những bệnh nhân BPTNMT có sử dụng corticoid trước khi nhập viện có nồng độ trung bình MMP-1 và MMP-9 huyết tương thấp hơn ($p < 0,05$). **Kết luận:** Ở bệnh nhân BPTNMT trong đợt cấp có nồng độ MMP-9 huyết tương cao hơn

¹Bệnh viện Hữu nghị Việt Tiệp Hải Phòng

²Bệnh viện Quân y 103

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thành Phương

Email: bshohaphp@gmail.com

Ngày nhận bài: 16.6.2025

Ngày phản biện khoa học: 22.7.2025

Ngày duyệt bài: 27.8.2025

so với người bình thường. Nồng độ MMP-1, MMP-9 huyết tương có liên quan đến sử dụng corticoid trước đó. **Từ khoá:** Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính; Đợt cấp; Nồng độ MMP huyết tương.

SUMMARY

CHANGES IN PLASMA CONCENTRATIONS OF MATRIX METALLOPROTEINASES IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE PATIENTS DURING AN ACUTE EXACERBATION

Objectives: To describe plasma concentrations of Matrix Metalloproteinase 1, 2, 9, 12 in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients during an acute exacerbation. **Subjects and methods:** A Cross-sectional study on 65 COPD patients with acute exacerbation, treated at the Respiratory Medicine Center - Military Hospital 103 and 33 normal people. Quantification of MMP-1, 2, 9, 12 concentration in plasma by ELISA technique. **Results:** Plasma MMP-9 concentration in COPD patients during acute exacerbation are higher than in normal people ($p < 0.05$). Plasma MMP-12 levels were higher in patients with non-infectious acute exacerbations, with normal white blood cell counts and CRP. Patients with acute exacerbation who used corticosteroids before admission had lower plasma MMP-1 and MMP-9 concentrations ($p < 0.05$). **Conclusions:** In COPD patients with acute exacerbation, plasma MMP-9 concentrations were higher than in normal subjects. Plasma MMP-1 and MMP-9 concentrations were related to previous corticosteroid use. **Keywords:** Chronic obstructive pulmonary disease; Actue exacerbation; Plasma MMPs concentrations.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (BPTNMT) là gánh nặng bệnh tật trên toàn cầu, với tỉ lệ mắc và tử vong cao, chi phí điều trị lớn. Cơ chế bệnh sinh của BPTNMT rất phức tạp, bao gồm cơ chế viêm dai dẳng và stress oxy hóa, mất cân bằng protease và antiprotease, liên quan giữa nhiễm khuẩn và viêm, trong đó cơ chế viêm có vai trò chủ đạo [1], [2]. Các nghiên cứu gần đây đã tập trung nhiều đến yếu tố mất cân bằng protease-antiprotease do rối loạn biểu hiện các gen Matrix Metalloproteinase (MMP) dẫn đến gia tăng sản xuất protease, làm mất cân bằng hệ thống protease-antiprotease. Matrix Metalloproteinase là enzyme có nhiều chức năng về sinh học và bệnh lý, trong đó mỗi liên quan đến sự phân hủy collagen và gelatine, có ý nghĩa quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của BPTNMT. Kết quả các nghiên cứu đã chứng minh nồng độ các MMP -1, 2, 9, 12 có liên quan đến đánh giá mức độ đợt cấp, đánh giá và tiên lượng bệnh [3]. Tại Việt Nam, chưa có nghiên cứu về sự thay đổi nồng độ của MMP-1, 2, 9, 12 trong huyết tương bệnh nhân trong đợt cấp của BPTNMT. Vì vậy, nghiên

cứ được thực hiện với mục tiêu: *Mô tả nồng độ Matrix Metalloproteinase 1, 2, 9, 12 huyết tương ở bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính trong đợt cấp.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu. Gồm 65 bệnh nhân BPTNMT trong đợt cấp (Nhóm I), điều trị tại Trung tâm Nội Hô hấp, Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 03/2023 đến tháng 12/2023 và 33 người bình thường (Nhóm II).

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Nhóm I: Bệnh nhân được chẩn đoán xác định bệnh và đợt cấp BPTNMT theo GOLD 2023 [4], đồng ý tham gia nghiên cứu.

- Nhóm II: Người đi khám sức khỏe định kỳ, trên 40 tuổi, không mắc bệnh mạn tính, không hút thuốc lá và tình nguyện tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Nhóm I: Bệnh nhân có mắc các bệnh hô hấp khác như lao phổi, ung thư, hen phế quản, bệnh lý suy giảm miễn dịch, điều trị ức chế miễn dịch,...

- Nhóm II: Mắc các bệnh lý cấp tính trong vòng 2 tuần trước khi khám sức khỏe.

2.2. Phương pháp nghiên cứu. Nghiên cứu mô tả, cắt ngang, chọn mẫu thuận tiện. Những đối tượng đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn, không có tiêu chuẩn loại trừ được mời tham gia trong khoảng thời gian nghiên cứu.

Các biến số nghiên cứu:

- Nhóm 1: Khám lâm sàng, xét nghiệm số lượng bạch cầu (SLBC), công thức máu (Tỷ lệ bạch cầu trung tính-Neutrophil) và CRP máu ngoại vi, xét nghiệm nồng độ MMP-1, 2, 9, 12 huyết tương tại thời điểm nhập viện.

- Nhóm 2: Khám lâm sàng, xét nghiệm công thức máu, sinh hóa máu thường quy và xét nghiệm nồng độ MMP-1, 2, 9, 12 huyết tương tại thời điểm đến khám sức khỏe.

Kỹ thuật xét nghiệm MMP-1, 2, 9, 12 huyết tương:

- Lấy 3 mL máu tĩnh mạch chống đông bằng EDTA để ở nhiệt độ phòng trong 10 - 20 phút, sau đó ly tâm trong 20 phút với tốc độ quay 2.000 - 3.000 vòng/phút.

- Hút phần huyết tương bên trên cho vào 4 ống nghiệm eppendorf có dán cùng mã vạch, được chuyển ngay đến tủ âm 80°C để lưu trữ cho đến khi làm xét nghiệm mới rã đông một lần duy nhất.

- Định lượng nồng độ MMP-1, 2, 9, 12 bằng kỹ thuật ELISA tại Labo của Bộ môn Sinh lý bệnh - Học viện Quân y.

Tiêu chuẩn đánh giá trong nghiên cứu:

- Đánh giá mức độ nặng đợt cấp BPTNMT

theo GOLD 2023 [6].

- Đánh giá thay đổi số lượng bạch cầu, CRP theo bảng tham chiếu xét nghiệm bình thường ở người Việt Nam.

Thu thập và xử lý số liệu: Các số liệu thu thập được mã hoá trên Excel 2016 và xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS phiên bản 27.0. Các biến phân loại được mô tả bằng tần số, tỷ lệ; biến liên tục có phân phối chuẩn được mô tả bằng giá trị trung bình và độ lệch chuẩn, biến liên tục không phân phối chuẩn được mô tả bằng giá trị trung vị. So sánh trung vị của biến không có phân phối chuẩn bằng kiểm định Mann-Whitney. So sánh trung vị của MMP-1, 2, 9, 12 của các phân nhóm để đánh giá liên quan với đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng.

2.3. Đạo đức nghiên cứu. Nghiên cứu được thực hiện sau khi được chấp thuận bởi Hội đồng đạo đức Bệnh viện Quân y 103 theo Quyết định số 31/CHCHT-HĐĐĐ.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm tuổi, giới nhóm nghiên cứu

Đặc điểm		Nhóm I, n(%) (n ₁ =65)	Nhóm II, n(%) (n ₂ =33)	p
Tuổi	X±SD	67,63±10,19	64,58±9,12	0,15 ^a
	<50	4 (6,15)	2 (6,06)	0,238 ^b
	50-<60	5 (7,69)	6 (18,18)	
	60-<70	26 (40,0)	17 (51,52)	
	70-<80	21 (32,31)	6 (18,18)	
	≥80	9 (13,85)	2 (6,06)	
Giới	Nam	61 (93,85)	28 (84,85)	0,159 ^b
	Nữ	4 (6,15)	5 (15,15)	

a: t-test, b: Fisher's exact

Nhận xét: Tuổi trung bình ở nhóm I và nhóm II lần lượt là 67,63 ± 10,19 tuổi và 64,58 ± 9,12 tuổi, khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05. Phân bố nhóm tuổi ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng là tương đương nhau, p > 0,05. Nam giới chiếm tỷ lệ chủ yếu ở cả 2 nhóm, lần lượt là 93,85% và 84,85%. Phân bố giới tính ở 2 nhóm là tương đương nhau, p > 0,05.

Bảng 3.2. Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trong đợt cấp của nhóm bệnh nhân

Bảng 3.4. Liên quan giữa nồng độ các MMP huyết tương ở bệnh nhân với mức độ đợt cấp

Nồng độ MMP Trung vị (Q ₂₅ -Q ₇₅)	Đợt cấp nhẹ (n=6)	Đợt cấp trung bình (n=49)	Đợt cấp nặng (n=10)	P
MMP-1	80,70 (2,33 - 92,34)	94,096 (6,19 - 136,18)	57,91 (3,11 - 105,17)	0,386 ^g
MMP-2	10,12 (8,18 - 21,5)	9,71 (8,14 - 15,17)	10,8 (6,86 - 21,03)	0,885 ^g
MMP-9	80,69 (47,78 - 113,87)	52,1 (22,83 - 108,1)	37,59 (24,96 - 55,4)	0,257 ^g
MMP-12	0,87 (0,44 - 1,32)	0,66 (0,17 - 1,23)	0,24 (0,08 - 1,30)	0,402 ^g

g: Kruskal-Wallis test

Đặc điểm	Số lượng (n=65)	Tỷ lệ (%)	
Mức độ đợt cấp	Nhẹ	6	9,24
	Trung bình	49	75,38
	Nặng	10	15,38
Nguyên nhân đợt cấp	Nhiễm trùng	54	83,08
	Không nhiễm trùng	11	16,92
Điều trị corticoid trước khi nhập viện	Không	30	46,15
	Có	35	53,85
Số lượng bạch cầu (G/L)	Bình thường	45	69,23
	Tăng	20	30,77
Tỷ lệ bạch cầu trung tính (%)	Giảm	19	29,23
	Bình thường	19	41,54
	Tăng	27	29,23
CRP (mg/L)	Bình thường	36	55,38
	Tăng	29	44,62

Nhận xét: Phần lớn bệnh nhân nhập viện với đợt cấp mức độ trung bình (75,38%), với nguyên nhân đợt cấp chủ yếu không do nhiễm trùng (83,08%). 53,85% bệnh nhân đã điều trị corticoid trước khi nhập viện. Chỉ có 30,77% bệnh nhân có số lượng bạch cầu tăng và 44,62% bệnh nhân có tăng nồng độ CRP huyết thanh.

3.2. Nồng độ các MMP huyết tương ở bệnh nhân BPTNMT trong đợt cấp

Bảng 3.3. Nồng độ các MMP ở đối tượng nghiên cứu

MMP Trung vị (Q ₂₅ -Q ₇₅)	Nhóm I, n(%) (n ₁ =65)	Nhóm II, n(%) (n ₂ =33)	p
MMP-1	88,878 (3,11 - 128,1)	120,24 (1,90 - 140,96)	0,43 ^c
MMP-2	9,965 (8,14 - 19,57)	18,45 (7,38 - 27,81)	0,177 ^c
MMP-9	49,76 (24,96 - 107,6)	36,69 (19,1 - 57,3)	0,029 ^c
MMP-12	0,574 (0,17 - 1,30)	0,61 (0,30 - 1,25)	0,563 ^c

c: Mann-Whitney U test

Nhận xét: Nồng độ trung bình MMP-1, MMP-2 và MMP-12 ở nhóm I và nhóm II là tương đương nhau (p > 0,05). Nồng độ trung bình MMP-9 ở nhóm I cao hơn so với nhóm II có ý nghĩa thống kê, với p < 0,05.

Nhận xét: Nồng độ trung bình các MMP huyết tương chưa có sự khác biệt theo mức độ đợt cấp với $p > 0,05$.

Bảng 3.5. Liên quan giữa nồng độ các MMP huyết tương của bệnh nhân với nguyên nhân đợt cấp

Nồng độ MMP Trung vị (Q ₂₅ -Q ₇₅)	Nhiễm trùng (n=54)	Không nhiễm trùng (n=11)	P
MMP-1	91,47 (7,95-128,1)	72,53 (1,05-130,77)	0,57 ^c
MMP-2	9,84 (7,38 - 19,57)	11,16 (8,18-21,5)	0,421 ^c
MMP-9	49,08 (24,96-91,93)	50,63 (22,83-163,4)	0,656 ^c
MMP-12	0,50 (0,15-1,17)	1,01 (0,71-1,92)	0,031 ^c

c: Mann-Whitney U test

Nhận xét: Nồng độ trung bình các MMP-1, MMP-2, MMP-9 ở nhóm bệnh nhân có nguyên nhân đợt cấp do nhiễm trùng và không do nhiễm trùng là tương đương nhau ($p > 0,05$). Nồng độ trung bình MMPs12 ở nhóm bệnh nhân đợt cấp do nhiễm trùng thấp hơn có ý nghĩa thống kê so

với nhóm không nhiễm trùng, $p < 0,05$.

Bảng 3.6. Liên quan giữa nồng độ các MMP huyết tương của bệnh nhân với tiền sử điều trị corticoid

Nồng độ MMP Trung vị (Q ₂₅ -Q ₇₅)	Có (n=35)	Không (n=30)	p
MMP-1	67,93 (2,91-107,62)	107,62 (3,11-136,18)	0,039 ^c
MMP-2	9,97 (7,38-21,03)	10,08 (8,18-14,59)	0,433 ^c
MMP-9	34,25 (20,14-52,1)	84,63 (50,63-231,2)	<0,001 ^c
MMP-12	0,57 (0,152-1,30)	0,57 (0,17-1,32)	0,942 ^c

c: Mann-Whitney U test

Nhận xét: Nồng độ trung bình MMP-1, MMP-9 ở nhóm bệnh nhân có điều trị Corticoid toàn thân thấp hơn nhóm không điều trị Corticoid trước đó có ý nghĩa thống kê với ($p < 0,05$). Nồng độ trung bình MMP-2, MMP-12 ở nhóm có và không điều trị Corticoid toàn thân trước đó là tương đương nhau ($p > 0,05$).

Bảng 3.7. Liên quan giữa nồng độ các MMP huyết tương của bệnh nhân với bạch cầu và CRP máu ngoại vi ở bệnh nhân BPTNMT trong đợt cấp

Nồng độ MMP Trung vị (Q ₂₅ -Q ₇₅)		MMP-1	MMP-2	MMP-9	MMP-12
SLBC	Bình thường (n=45)	83,804 (2,913 - 122,32)	10,86 (8,18 - 19,63)	49,76 (22,83 - 107,6)	0,73 (0,28 - 1,35)
	Tăng (n=20)	88,878 (55,81 - 133,47)	8,18 (6,17 - 11,71)	49,52 (35,56 - 99,08)	0,27 (0,14 - 0,63)
p		0,565 ^c	0,068 ^c	0,418 ^c	0,039 ^c
Neutrophil	Bình thường (n=19)	88,88 (1,05 - 128,1)	8,74 (8,18 - 12,53)	55,4 (20,55 - 229)	0,73 (0,15 - 1,30)
	Tăng (n=27)	88,88 (0,99 - 130,77)	10,44 (7,38 - 24,33)	54 (23,89 - 163,4)	0,34 (0,15 - 0,92)
	Giảm (n=19)	83,80 (3,11 - 122,84)	11,51 (7,38 - 19,63)	40,47 (24,96 - 63,2)	0,71 (0,28 - 1,97)
p		0,924 ^g	0,614 ^g	0,325 ^g	0,221 ^g
CRP	Bình thường (n=36)	86,34 (2,99 - 125,47)	9,71 (7,86 - 17,4)	41,39 (19,73 - 110,74)	0,95 (0,29 - 1,42)
	Tăng (n=29)	92,34 (51,01 - 136,18)	11,16 (8,18 - 19,57)	55,4 (36,88 - 87,4)	0,34 (0,14 - 0,69)
p		0,942 ^c	0,802 ^c	0,285 ^c	0,016 ^c

c: Mann-Whitney U test; g: Kruskal-Wallis test tăng, với $p < 0,05$.

Nhận xét: Liên quan đến số lượng bạch cầu, nồng độ trung bình MMP-12 ở nhóm bệnh nhân có bạch cầu bình thường cao hơn có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ so với nhóm bạch cầu tăng. Không có sự khác biệt về nồng độ trung bình các MMP ở các nhóm bệnh nhân theo % neutrophil ($p > 0,05$). Nồng độ trung bình MMP-12 ở nhóm bệnh nhân có CRP bình thường cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm CRP

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu. Bệnh nhân trong nghiên cứu này có độ tuổi trung bình cao; chủ yếu ở độ tuổi ≥ 60 tuổi (86,16%), với phần lớn là nam giới (93,85%). Không có sự khác biệt về tuổi giới giữa nhóm nghiên cứu và nhóm chứng. Phần lớn bệnh nhân nhập viện với đợt cấp trung bình trở

lên (90,76%), có nguyên nhân do nhiễm trùng (83,08%), với 44,62% bệnh nhân có tăng nồng độ CRP huyết thanh. Đặc điểm này tương tự với đặc điểm nhóm bệnh nhân BPTNMT được nghiên cứu trong nước và trên thế giới, là những bệnh nhân nam giới, tuổi cao, có phơi nhiễm với các yếu tố nguy cơ của BPTNMT. Bên cạnh đó, nguyên nhân hàng đầu của các đợt cấp mức độ trung bình trở lên là do nhiễm trùng và thường chỉ định nhập viện điều trị cho nhóm bệnh nhân này [5]. Tỷ lệ bệnh nhân đã điều trị corticoid trước khi nhập viện cao (53,85%). Đặc điểm này có thể liên quan đến các bệnh nhân nặng nhiều đợt cấp hoặc tuân thủ điều trị không tốt, cần phải kiểm soát lại chế độ điều trị ngoài đợt cấp cho bệnh nhân.

4.2. Biến đổi nồng độ các MMP huyết tương ở bệnh nhân BPTNMT trong đợt cấp

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy không có sự khác biệt về nồng độ trung bình MMP-1, 2, 12 huyết tương ở bệnh nhân BPTNMT trong đợt cấp so với nhóm bình thường. Chỉ có nồng độ trung bình MMP-9 ở nhóm bệnh nhân BPTNMT cao hơn nhóm người bình thường có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Cho đến nay, các kết quả về nồng độ MMP-9 huyết tương ở bệnh nhân BPTNMT không đồng nhất giữa các nghiên cứu. Một số nghiên cứu cho thấy nồng độ MMP-9 trong huyết tương ở bệnh nhân BPTNMT cao hơn rõ rệt so với nhóm người bình thường [2]. Tuy nhiên, nghiên cứu của Mahor và CS (2020) lại thấy nồng độ MMP-9 trong huyết tương ở bệnh nhân BPTNMT không khác biệt so với nhóm bình thường [6]. Sự khác biệt về kết quả nồng độ MMP-9 trong huyết tương ở bệnh nhân BPTNMT có thể liên quan đến nhiều yếu tố như tuổi bệnh nhân BPTNMT và nhóm người bình thường, chủng tộc, giới, ... Nồng độ MMP-9 có xu hướng thấp hơn khi nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân BPTNMT tại châu Á. Ngoài ra, nồng độ MMP-1, MMP-2, và MMP-12 không khác biệt so với nhóm người bình thường. So các nghiên cứu trước đây trên thế giới, nồng độ các MMP này cũng khác biệt ở từng nghiên cứu. Nồng độ các MMP này trong các nghiên cứu này thường tăng trong các bệnh nhân có khí phế thũng nặng, tình trạng nặng của BPTNMT hoặc có tình trạng xơ phổi [1]. Tuy nhiên, cũng có nghiên cứu lại cho kết quả MMP-12 không có liên quan mức độ nặng và tình trạng khí phế thũng [7].

Các nghiên cứu trên thế giới cho thấy MMP-1, MMP-9 có vai trò trong đánh giá tình trạng bệnh ổn định, đồng thời có giá trị trong đánh giá mức độ nặng và tiên lượng bệnh nhân BPTNMT

[1]. Trong nghiên cứu của Wells và CS (2018), nồng độ MMP-9 trong huyết tương cao có liên quan độc lập với nguy cơ đợt cấp BPTNMT và MMP-9 có thể được sử dụng làm dấu hiệu chỉ điểm cho đợt cấp BPTNMT. Kết quả một số nghiên cứu cho thấy số lượng bạch cầu tăng có liên quan đến nồng độ MMP-9 cao ở bệnh nhân BPTNMT trong đợt cấp [8]. Sanja Dimic-Janjic và CS (2023), cho rằng bạch cầu là nguồn lưu hành MMP-9 tiềm năng trong cơ thể [2]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ MMP-9 không liên quan đến thay đổi số lượng bạch cầu. Đặc điểm này có thể liên quan đến việc sử dụng corticoid điều trị trước đó của nhóm bệnh nhân nghiên cứu. Kết quả của chúng tôi cũng nhận thấy các bệnh nhân đã sử dụng corticoid trước thời điểm nhập viện, bao gồm cả đường toàn thân và tại chỗ, có nồng độ MMP-1, MMP-9 huyết tương trong đợt cấp thấp hơn rõ rệt so sánh với nhóm bệnh nhân không điều trị corticoid. Đặc điểm này cũng được nhận thấy trong nghiên cứu của Russell R.E.K. và CS (2002), nghiên cứu trên bệnh nhân điều trị dexamethason cho thấy dexamethason làm giảm tiết MMP-9 ở bệnh nhân BPTNMT, dẫn tới nồng độ MMP-9 thấp [10]. Các nghiên cứu khác cũng cho thấy corticoid có thể làm giảm nồng độ MMP trong BPTNMT [1].

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu nồng độ MMP-1, 2, 9, 12 huyết tương ở 65 bệnh nhân BPTNMT trong đợt cấp, bước đầu chúng tôi nhận thấy: Nồng độ MMP-9 huyết tương ở bệnh nhân BPTNMT cao hơn so với người bình thường. Nồng độ MMP-1, MMP-9 huyết tương có liên quan sử dụng corticoid của bệnh nhân trước đó.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Chung A., Zhou S., Wright J.L.** (2012), "Series matrix metalloproteinases in lung health and disease": Matrix metalloproteinases in COPD", *Eur Respir J*, 39(1): 197-209.
2. **Dimic-Janjic S., Hoda M. A., Milenkovic B., et al.** (2023), "The usefulness of MMP-9, TIMP-1 and MMP-9/TIMP-1 ratio for diagnosis and assessment of COPD severity", *Eur J Med Res*, 28(1): 127.
3. **Linder R., Rönmark E., Pourazar J., et al.** (2015), "Serum metalloproteinase-9 is related to COPD severity and symptoms - cross-sectional data from a population based cohort-study", *Respir Res*, 16(1): 28.
4. **The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease** (2023), Global strategy for prevention, diagnosis and management of BPTNMT: 2023 Report.
5. **Nguyễn Thị Thảo** (2018), Đánh giá mức độ nặng và căn nguyên vi sinh của đợt cấp bệnh

- phổi tắc nghẽn mãn tính, Luận văn Thạc sỹ Y học, Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
6. **Mahor D., Kumari V., Vashisht K., et al.** (2020), "Elevated serum matrix metalloprotease (MMP-2) as a candidate biomarker for stable COPD", *BMC Pulm Med*, 20(1): 302.
 7. **Koo H., Hong Y., Lim M.N., et al.** (2015), "Relationship between plasma matrix metalloproteinase levels, pulmonary function, bronchodilator response, and emphysema severity", *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 11(1): 1129-1137
 8. **Russell R. E., Culpitt S. V., DeMatos C., et al.** (2002), "Release and activity of matrix metalloproteinase-11 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 by alveolar macrophages from patients with chronic obstructive pulmonary disease", *Am J Respir Cell Mol Biol*, 26(5): 602-9.

TỔNG QUAN HỆ THỐNG VỀ HIỆU LỰC VÀ AN TOÀN CỦA THUỐC PHỐI HỢP LIỀU CỐ ĐỊNH DORZOLAMIDE+TIMOLOL TRONG ĐIỀU TRỊ TĂNG NHÃN ÁP VÀ GLÔCÔM GÓC MỞ

Nguyễn Mạnh Hùng¹, Trần Thị Hồng Nguyên¹, Trần Ngọc Thiên Phú¹,
Dương Thị Hồng Đoàn¹, Quang Ánh Nguyệt¹, Nguyễn Thanh Huy¹,
Phan Thanh Dũng¹, Đặng Thị Kiều Nga¹, Nguyễn Đức Tuấn¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Glôcôm là một trong những bệnh lý về mắt phổ biến và nguy hiểm, ảnh hưởng đến sức khỏe cộng đồng một cách nghiêm trọng. Việc bổ sung các lựa chọn điều trị đảm bảo hiệu quả và an toàn là cần thiết và gia tăng khả năng tiếp cận điều trị của người bệnh. **Mục tiêu:** Nghiên cứu thực hiện tổng quan hệ thống về hiệu lực, an toàn của thuốc phối hợp liều cố định Dorzolamide+Timolol trong điều trị tăng nhãn áp và glôcôm góc mở, so sánh với Brinzolamide + Timolol (BTFC). **Phương pháp:** Tổng quan hệ thống được thực hiện dựa trên hướng dẫn của Cochrane và tuân theo bảng kiểm đánh giá PRISMA dành cho tổng quan hệ thống (PRISMA) sử dụng 2 cơ sở dữ liệu là Pubmed và Ovid Embase. Các nghiên cứu được sàng lọc, trích xuất và đánh giá nguy cơ sai lệch độc lập bởi hai nghiên cứu viên, sử dụng công cụ ROB2 của Cochrane. **Kết quả:** Tổng cộng 9 nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên được đưa vào phân tích. Hầu hết các nghiên cứu cho thấy DTFC có hiệu lực hạ nhãn áp tương đương với BTFC, với sự khác biệt không có ý nghĩa lâm sàng rõ rệt. Về an toàn, cả hai thuốc đều có hồ sơ dung nạp tốt, phần lớn các tác dụng không mong muốn là nhẹ và không cần can thiệp y tế bổ sung. **Kết luận:** DTFC là một lựa chọn điều trị hiệu quả và an toàn tương đương BTFC trong kiểm soát áp lực nội nhãn ở bệnh nhân tăng nhãn áp và glôcôm góc mở, góp phần mở rộng các phương án điều trị phù hợp trong thực hành lâm sàng. **Từ khóa:** thuốc phối hợp liều cố định, Dorzolamide+Timolol, tổng quan hệ thống, điều trị tăng nhãn áp, glôcôm góc mở

SUMMARY

¹Trường Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Đức Tuấn
Email: ductuan@ump.edu.vn
Ngày nhận bài: 23.6.2025
Ngày phản biện khoa học: 23.7.2025
Ngày duyệt bài: 26.8.2025

SYSTEMATIC REVIEW ON THE EFFICACY AND SAFETY OF FIXED-DOSE COMBINATION DORZOLAMIDE/TIMOLOL IN THE TREATMENT OF ELEVATED INTRAOCULAR PRESSURE AND OPEN-ANGLE GLAUCOMA

Introduction: Glaucoma is one of the most prevalent and severe eye diseases that heavily affects public health. It is necessary to expand treatment options that ensure effectiveness and safety and increase patients' access to treatment. **Objectives:** To systematically review the efficacy and safety of the fixed-dose combination Dorzolamide/Timolol (DTFC) compared to Brinzolamide/Timolol (BTFC) in patients with glaucoma and open-angle glaucoma. **Methods:** A systematic review was conducted following Cochrane guidelines and the PRISMA 2020 checklist. Literature searches were performed in PubMed and Ovid Embase up to April 2024. Eligible randomized controlled trials (RCTs) were independently screened, extracted, and assessed for risk of bias using the Cochrane ROB2 tool. **Results:** Nine RCTs met the inclusion criteria. DTFC demonstrated comparable intraocular pressure (IOP)-lowering efficacy to BTFC, with no clinically significant differences. Both treatments were generally well tolerated, with most adverse events being mild and not requiring additional intervention. **Conclusion:** DTFC is an effective and well-tolerated option for IOP control in patients with glaucoma and open-angle glaucoma, offering a viable alternative to BTFC in clinical practice. **Keywords:** fixed-dose combination, Dorzolamide/Timolol, systematic review, glaucoma, open-angle glaucoma

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Glôcôm là một bệnh lý tiến triển của thần kinh thị giác, thường liên quan đến sự tăng áp lực nội nhãn, dẫn đến tổn thương không hồi phục và mất thị lực không thể hồi phục (1). Theo Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), năm 2010 có khoảng 7,6 triệu người trên thế giới mù do