

chỉ số GI ở giai đoạn thai 21-23 tuần (3 tháng giữa) tăng $66,3 \pm 0,17\%$, giai đoạn thai 34-36 tuần (3 tháng cuối) tăng $74,5 \pm 0,18\%$ so với mốc ban đầu [7].

Đối với chỉ số mảng bám, trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ số mảng bám tăng dần theo tuổi thai, sự khác biệt giữa các nhóm có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,01$ (biểu đồ 3.2). Mặc dù không có sự khác biệt về mức độ mảng bám theo tuổi của phụ nữ mang thai (bảng 3.3), nhưng theo tuổi thai mức độ mảng bám ở giai đoạn 3 tháng cuối thai kì cao hơn so với 3 tháng đầu (bảng 3.4). Vì vậy chỉ số mảng bám sẽ tăng dần theo tuổi thai. Kết quả này cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của Gonzalez - Jaranay M tiến hành nghiên cứu trên 96 phụ nữ mang thai [7]. Tác giả nhận thấy có sự gia tăng chỉ số mảng bám trong quá trình mang thai: tỷ lệ mảng bám tăng $42,6 \pm 0,14\%$ ở 3 tháng giữa và $45,6 \pm 0,13\%$ ở 3 tháng cuối thai kỳ so với mốc ban đầu.

Khi so sánh chỉ số GI và PI giữa các nhóm răng ta có thể thấy nhóm răng phía trước có chỉ số GI cao hơn so với nhóm răng phía sau (1,52 so với 1,39), tuy nhiên chỉ số PI lại thấp hơn (1,25 với nhóm răng trước và 1,41 với nhóm răng sau). Điều này phù hợp với kết quả của Loe, H., & Silness (1963) cho rằng nhóm răng phía trước có sự gia tăng chỉ số GI lớn nhất so với nhóm răng sau và vùng kẽ răng có chỉ số GI cao nhất so với các vùng còn lại.

V. KẾT LUẬN

Trong nghiên cứu này, phụ nữ mang thai chủ yếu mắc viêm lợi mức độ 2. Mức độ viêm lợi với chỉ số GI và mức độ mảng bám với chỉ số PI tăng dần theo tuổi thai. Mức độ viêm lợi cũng tăng theo tuổi phụ nữ mang thai. Mức độ viêm lợi ở nhóm răng phía trước nặng hơn so với nhóm răng phía sau.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lunardelli A.N., Peres M.A (2005). Is there an association between periodontal disease, premature and low birth weight? A population-based study. *J.Clin.Periodontol.* 32(9):938-946.
2. Ide M., Papapanou PN. (2013). Epidemiology of association between maternal periodontal disease and adverse pregnancy outcomes—systematic review. *J Periodontol*, 84(4 Suppl):S181-S194.
3. Trần Văn Trường, Lâm Ngọc Ân, Trịnh Đình Hải và cộng sự (2001). Điều tra sức khỏe răng miệng toàn quốc, Nhà xuất bản Y học - Hà Nội.
4. Marta Silveira da Mota Krüger, Renata Picanço Casarin, et al (2017). Periodontal Health Status and Associated Factors: Findings of a Prenatal Oral Health Program in South Brazil. *International Journal of Dentistry*. 2017:3534048.
5. Nguyễn Đức Thiên, Trần Tấn Tài (2018). Thực trạng bệnh nha chu, kiến thức, thái độ, thực hành và nhu cầu điều trị ở phụ nữ mang thai. *Tạp chí Y Dược học - Trường Đại học Y Dược Huế - Tập 8, số 6.*
6. Diawara O, Kane et al (2018). Periodontal Health in Pregnant Women Study of 208 Pregnancies at Chu Gabriel Touré. Bamako. Mali. *Dentistry and Practices*, 1(1): 001-004.
7. Maximino Gonzalez-Jaranay, Luis Tellez, Antonio Roa-Lopez, et al (2017). Periodontal Status during pregnancy and postpartum. *Plos One*. 12(5): e0178234.

PHÁT TRIỂN VÀ ÁP DỤNG XÉT NGHIỆM DI TRUYỀN TRƯỚC CHUYỂN PHÔI (PGT-M) CHO BỆNH THALASSEMIA Ở VIỆT NAM

Đào Mai Anh¹, Gary L Harton², Nguyễn Quang Vinh¹,
Nguyễn Văn Huỳnh¹, Hoàng Thị Nhung¹, Phạm Thúy Nga³,
Lê Thị Thu Hiền⁴, Nguyễn Minh Đức⁴, Trần Quốc Quân¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Thiết kế, tối ưu và xây dựng quy trình cho thực hiện đồng thời xét nghiệm PGT-A và PGT-M cho bệnh thalassemia, sử dụng hệ thống giải trình tự

thể hệ mới cho phép kiểm tra đồng thời các đột biến trong gen HBB và các dấu chuẩn đa hình đơn nucleotide (SNP). **Phương pháp:** Thiết kế và tối ưu quy xét nghiệm kết hợp PGT-A và PGT-M cho bệnh nhân IVF tại Việt Nam, trong đó xét nghiệm thực hiện sử dụng hệ thống giải trình tự thể hệ mới cho phép kiểm tra các đột biến gây bệnh beta-thalassemia đồng thời cùng lượng lớn các đa hình SNP sử dụng cho phân tích di truyền liên kết và kiểm soát nhiễm chéo. **Kết quả:** Đến nay, 2 trường hợp đã hoàn thành toàn bộ quy trình bao gồm cả chuyển phôi trong khi 9 trường hợp khác đã hoàn thành phân tích IVF và PGT-M/A nhưng vẫn chưa hoàn thành chuyển phôi. Trong 2 trường hợp được chuyển phôi, cả 2 bệnh nhân đều có thai với phôi thai không mang bất thường di bội và

¹Công ty Cổ phần Dịch vụ Phân tích Di truyền GENTIS

²PerkinElmer Health Sciences Australia

³Bệnh viện Phụ Sản Hà Nội

⁴Bệnh viện Nam học & Hiếm muộn Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Quang Vinh

Email: vinhnq@gentis.com.vn

Ngày nhận bài: 4.01.2021

Ngày phản biện khoa học: 1.3.2021

Ngày duyệt bài: 12.3.2021

không mắc bệnh beta-thalassemia, đã được xác nhận bằng xét nghiệm chọc ối. Trong 9 trường hợp tiếp theo, 39 phôi được sinh thiết và khuếch đại toàn hệ gen, đạt tiêu chuẩn cho thực hiện xét nghiệm. Có 8 phôi không mang gen bệnh, 31 phôi mang đột biến dạng dị hợp tử và 11 phôi mang đột biến dạng đồng hợp tử/dị hợp tử kép. Trong đó, kết quả xét nghiệm PGT-A cũng chỉ ra 22 phôi lưỡng bội và 2 phôi mang bất thường lệch bội. **Thảo luận:** Ở đây chúng tôi báo cáo ứng dụng của quy trình xét nghiệm cho 11 cặp bệnh nhân, trong đó đưa ra các kết quả chi tiết đối với 2 trường hợp đã thực hiện chuyển phôi và thực hiện các xét nghiệm chẩn đoán trước sinh.

Từ khóa: Xét nghiệm di truyền trước chuyển phôi cho các bệnh đơn gen (PGT-M), Xét nghiệm di truyền trước chuyển phôi (PGT-A), Sinh thiết phôi, Thể dị bội, Beta thalassemia

SUMMARY

DEVELOPMENT AND CLINICAL APPLICATION OF A PREIMPLANTATION GENETIC TESTING FOR MONOGENIC DISEASE (PGT-M) FOR BETA THALASSEMIA IN VIETNAM

Purpose: The purpose of this research is to study the clinical outcomes using a next-generation sequencing-based protocol allowing for simultaneous testing of mutations in the beta thalassemia (HBB) gene, including single nucleotide polymorphism (SNP) markers for PGT-M along with low-pass whole genome analysis of chromosome aneuploidies for PGT-A. **Methods:** A combined PGT-M (thalassemia) plus PGT-A system was developed for patients undergoing IVF in Vietnam. Here we developed a system for testing numerous thalassemia mutations plus SNP-based testing for backup mutation analysis and contamination control using next-generation sequencing (NGS). Low-pass next-generation sequencing was used to assess aneuploidy in some of the clinical PGT cases. Patients underwent IVF followed by embryo biopsy at the blastocyst stage for combined PGT-A/M. **Results:** Two cases have completed the entire process including transfer of embryos, while a further nine cases have completed the IVF and PGT-M/A analysis but have not completed embryo transfer. In the two cases with embryo transfer, both patients achieved pregnancy with an unaffected, euploid embryo confirmed through prenatal diagnosis. In the further nine cases, 39 embryos were biopsied and all passed QC for amplification. There were 8 unaffected embryos, 31 carrier embryos, and 11 affected embryos. A subset of 24 embryos also had PGT-A analysis with 22 euploid embryos and 2 aneuploid embryos. **Conclusions:** Here we report the development and clinical application of a combined PGT-M for HBB and PGT-A for gross chromosome aneuploidies from 11 patients with detailed laboratory findings along with 2 cases that have completed embryo transfer.

Keywords: Preimplantation genetic testing for monogenic diseases (PGT-M). Preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A). Embryo biopsy. Aneuploidy. Beta thalassemia

I. GIỚI THIỆU

Xét nghiệm di truyền trước chuyển phôi cho các bệnh di truyền đơn gen (PGT-M) được thực hiện lần đầu tiên vào năm 1990 (Handyside AH, 1990). Xét nghiệm áp dụng cho bệnh nhân (IVF), phôi được sinh thiết lấy ra một hoặc một vài tế bào để thực hiện xét nghiệm (Handyside 1990).

Đối với xét nghiệm sinh học phân tử, việc sử dụng mẫu sinh thiết gồm một số tế bào có lợi thể hơn sử dụng sinh thiết một tế bào, bao gồm giảm tỷ lệ allele drop-out (ADO) và khuếch đại ưu tiên (preferential amplification-PA). ADO phát sinh trong giai đoạn đầu của quá trình khuếch đại của phản ứng PCR, trong đó một allele không được gắn môi và các sản phẩm khuếch đại cho allele này không được tạo ra. Trong trường hợp kiểu gen dị hợp tử, điều này có nghĩa là sẽ bỏ sót một allele và có thể dẫn đến chẩn đoán nhầm là phôi mang kiểu gen đồng hợp tử (Findlay I, 1995). Hiện tượng khuếch đại ưu tiên tương tự như ADO, khác biệt ở việc sản phẩm PCR của 1 allele được tạo ra nhiều hơn một cách ưu thế so với allele còn lại. Như vậy, điều này có thể dẫn đến sai lầm trong đưa ra kết luận. Dreesen's và các đồng nghiệp đã công bố một một tổng quan chi tiết về các khả năng đưa ra kết luận sai lầm trong xét nghiệm PGT-M (PGD) (Dreesen J, 2014).

Các phương pháp mới đã được phát triển để loại bỏ hoặc ít nhất là giảm thiểu một số vấn đề trên. Nhiều nhóm nghiên cứu bắt đầu thêm các marker sử dụng cho phân tích di truyền liên kết, điển hình là các STR (short tandem repeat) được tìm thấy bên trong gen hoặc liên kết chặt chẽ với gen quan tâm (Rechitsky S. 1998). Việc sử dụng các marker này cho phép phân tích thứ cấp về di truyền liên kết của gen và cũng cho phép phòng thí nghiệm theo dõi sự nhiễm DNA từ các nguồn ngoại sinh bao gồm mẹ, cha, nhân viên phòng thí nghiệm IVF và nhân viên phòng thí nghiệm phân tử. Kỹ thuật này tiếp tục là công cụ chính cho PGT-M ngày nay.

Năm 2010, Handyside và các đồng nghiệp đã công bố một phương pháp mới để chẩn đoán di truyền trước chuyển phôi cho hầu hết các bệnh (trong trường hợp đã xác định được gen mang đột biến gây bệnh). Công nghệ này, được gọi là Karyomapping, sử dụng một panel khoảng 300000 SNP đặc hiệu trên toàn bộ hệ gen (Handyside AH, 2010). Bằng cách xác định NST mà phôi được thừa hưởng từ cha mẹ, Karyomapping có thể xác định được kiểu gen

của vùng gen quan tâm. Karyomapping cũng cho phép phát hiện một số bất thường lệch bội trên phôi, tuy nhiên không phải tất cả các bất thường lệch bội đều có thể phát hiện chính xác. Ngoài ra, chi phí cho kỹ thuật Karyomapping được đánh giá là cao hơn phương pháp sử dụng phản ứng PCR truyền thống, bên cạnh đó yêu cầu nhiều mẫu tham chiếu từ các thành viên trong gia đình không phải lúc nào cũng khả thi.

Một hệ thống thương mại khác được phát triển bởi Agilent cho phép phân tích đồng thời cả các bệnh di truyền đơn gen và các bất thường lệch bội phổ biến. Công nghệ này được gọi là OnePGT, sử dụng kỹ thuật MDA (multiple displacement amplification) cho quá trình khuếch đại toàn hệ gen (WGA). Công nghệ này sử dụng công nghệ giải trình tự thế hệ mới với yêu cầu 16.10^6 reads/mẫu để đảm bảo độ chính xác cho phân tích PGT-M. Trong công bố về phương pháp này, kết quả giữa các xét nghiệm lặp lại (trên cùng 1 sản phẩm WGA hoặc giữa 2 mẫu sinh thiết từ cùng một phôi) có độ lặp lại cao, trong đó 15% mẫu không thể phân tích do hiện tượng trao đổi chéo.

Hàng ngàn chu kỳ IVF thực hiện xét nghiệm PGT-M đã được thực hiện trên toàn thế giới kể từ khi xét nghiệm đầu tiên được thực hiện năm 1992. Hàng ngàn đột biến gen đơn lẻ khác nhau có thể được sàng lọc ở phôi trước khi chuyển phôi (De Rycke M, 2017). Trong 10 năm qua, phần lớn các trường hợp đã chuyển từ sinh thiết phôi nang đơn tế bào ngày 3 sang sinh thiết phôi ở giai đoạn phát triển muộn hơn, xảy ra từ ngày thứ 5 đến ngày thứ 7 của quá trình phát triển phôi, tuy nhiên thế hệ dị bội trong các chu kỳ PGT-M vẫn là một vấn đề. Mặc dù kết quả PGT-M có thể chỉ ra rằng phôi không bị ảnh hưởng bởi bệnh đơn gen, thì xét nghiệm PGT-M tiêu chuẩn không thể phát hiện trong trường hợp phôi mang bất thường lệch bội. Tùy thuộc vào tuổi của bệnh nhân nữ, khoảng từ 44% đến 75% số phôi được chuyển này có thể mang bất thường lệch bội.

Thalassemia ảnh hưởng đến khoảng 1,5% dân số toàn cầu và 1,5% dân số Việt Nam là người mang bệnh beta-thalassemia (Galanello R. 2010, Nguyễn HN. 2015). Các cặp vợ chồng mang gen beta-thalassemia thường thực hiện IVF và PGT-M để đảm bảo người con sinh ra không mắc bệnh.

Ở đây chúng tôi mô tả một phương pháp cho phép phân tích đột biến beta-thalassemia và phân tích di truyền liên kết (sử dụng SNP) đồng thời phân tích bất thường số lượng ở 24 nhiễm

sắc thể. Phương pháp này sử dụng sản phẩm WGA cho phép phát hiện bất thường cấu trúc >10 MB cùng với việc làm giàu trình tự đích (TSE) để khuếch đại bộ SNP đặc hiệu cho liên kết với gen HBB. Phương pháp này cho phép giảm thiểu hiện tượng ADO và AP đối với bệnh beta-thalassemia, PGT-M và PGT-A được thực hiện đồng thời trong cùng một lần giải trình tự.

II. VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP

Sinh thiết phôi được rửa và chứa trong ống PCR 0,2 ml vô trùng và thực hiện phản ứng WGA bằng bộ kit DOPlify (PerkinElmer Inc. Waltham, MA), tuân theo quy trình TSE mà hãng khuyến cáo. Các SNP đặc hiệu sử dụng là các SNP nằm trong phạm vi 300kb nằm về 2 đầu của gen HBB và đáp ứng yêu cầu tần số dị hợp tử > 0,3.

Sau quá trình khuếch đại WGA ban đầu, phản ứng PCR làm giàu thứ cấp được thực hiện bằng cách sử dụng sản phẩm WGA làm DNA khuôn mẫu cùng với các mồi đặc hiệu khuếch đại vùng HBB và các SNP quan tâm. Sản phẩm PCR được bổ sung sản phẩm WGA trước khi chuẩn bị thư viện bằng bộ kit Nextera XT DNA (Illumina, Inc., San Diego, CA USA) (tỷ lệ sản phẩm WGA: sản phẩm PCR = 10: 1).

Giải trình tự được thực hiện trên hệ thống máy Miseq (Illumina)-1 chiều-76 chu kỳ và so sánh với hệ gen tham chiếu Hg19, sử dụng phần mềm Miseq Reporter. Dữ liệu giải trình tự được phân tích bằng phần mềm Nexus Copy Number (BioDiscovery, Los Angeles, CA USA) hoặc PG-Find cho phát hiện bất thường số lượng và bất thường cấu trúc NST và Miseq Reporter cho phân tích đột biến và phân tích di truyền liên kết sử dụng SNP.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Hai trường hợp đã sử dụng quy trình được thiết kế để sàng lọc trước chuyển phôi. 7 phôi được sinh thiết và thực hiện xét nghiệm đối với cặp vợ chồng thứ nhất và 5 phôi được thực hiện đối với cặp vợ chồng thứ 2. Sau quá trình WGA, 1/12 mẫu có sản phẩm WGA không đạt tiêu chuẩn và không được tiếp tục thực hiện xét nghiệm (hiệu suất khuếch đại 91,7%).

Trong mỗi trường hợp, phôi chuyển được lựa chọn dựa trên kết quả sàng lọc PGT-A kết hợp với PGT-M. Thêm vào đó, 9 cặp vợ chồng khác cũng đã thực hiện IVF và sàng lọc phôi theo quy trình nêu trên. Tại thời điểm thực hiện bài viết này, chúng tôi đang chờ thông tin về phôi đã được chuyển cũng như kết quả lâm sàng của quá trình chuyển phôi từ các trung tâm IVF đối tác của chúng tôi.

Trong trường hợp thứ nhất, 7 phôi được sinh thiết ở giai đoạn phôi nang, cả 7 phôi đều được WGA thành công và được phân tích các đột biến trên gen HBB. Đối với trường hợp này, người bố mang đột biến CD17 dị hợp tử và người mẹ mang đột biến -28M dị hợp tử trên gen HBB. Trong tất cả các trường hợp, 12 SNP khác trong và xung quanh gen HBB cũng được sử dụng để phân tích di truyền liên kết và kiểm soát nhiễm chéo từ các nguồn DNA ngoại sinh. Kết quả PGT-M cho thấy 2 phôi mang đột biến dị hợp tử kép (Phôi A và B), 2 phôi mang đột biến trên gen HBB của bố (C và E), 1 phôi mang đột biến của mẹ (F) và 2 phôi không mang đột biến. 7 phôi trên cũng được thực hiện sàng lọc PGT-A, kết quả cho thấy 4 phôi lưỡng bội (A, D, F và G) và 3 phôi lệch bội (B, C và E). Phôi F đã được chọn để chuyển và ghi nhận kết quả mang thai đơn. Kết quả chọc ối cho thấy thai phụ mang thai bé gái, có kiểu gen HBB phù hợp với kết quả PGT-M.

	Paternal	Maternal	A	B	C	D	E	F	G
rs160	G	G	G	G	G	G	G	G	G
9812	G	A	G	G	G	G	G	G	G
rs748	A	A	A	A	A	A	A	A	A
0526	A	C	A	A	A	A	A	A	A
rs107	C	C	C	C	C	C	C	C	C
68683	C	G	C	C	C	C	C	C	C
CD17 mutation	T	T	A	T	T	T	T	A	T
rs713	A	A	A	A	A	A	A	A	A
040	A	G	A	A	A	A	A	A	A
-28M mutation	T	T	C	T	C	T	T	T	T
rs375	A	A	A	A	A	A	A	A	A
9071	A	A	A	A	A	A	A	A	A
rs375	G	G	G	G	G	G	G	G	G
9069	G	A	G	A	G	A	G	A	G
rs107	C	C	C	C	C	C	C	C	C
68737	C	C	C	C	C	C	C	C	C
rs375	T	T	T	T	T	T	T	T	T
9067	T	T	C	T	C	T	T	T	T
rs107	C	C	C	C	C	C	C	C	C
42660	C	C	C	C	C	C	C	C	C
rs107	G	A	A	A	A	A	A	A	A
42661	G	A	A	A	A	A	A	A	A
rs217	G	C	C	C	C	C	C	C	C
3414	G	C	C	C	C	C	C	C	C
rs149	C	A	A	A	A	A	A	A	A
8466	C	A	A	A	A	A	A	A	A
	P 1 2	M 1 2	P 1 2	P 1 2	P 1 2	P 1 2	P 1 2	P 1 2	P 1 2

Genotype	Affected	Affected	Carrier (P)	Unaffected	Carrier (P)	Carrier (M)	Unaffected
Karyotype	Euploid Male	Affected Seg. mos +2 Male	Trisomy 16 Male	Euploid Female	Trisomy 16 Female	Euploid Female	Euploid Female

Trong trường hợp thứ hai, 5 phôi được thực hiện sinh thiết và 4 phôi có kết quả WGA đạt tiêu chuẩn để tiếp tục thực hiện xét nghiệm. Trong trường hợp này, người bố mang đột biến CD26 dị hợp tử, còn người mẹ mang đột biến CD17 dạng dị hợp tử. 19 SNP nằm về hai phía của gen HBB được sử dụng cho xác nhận kết quả bằng di truyền liên kết và kiểm soát nhiễm chéo. Kết quả xét nghiệm PGT-M chỉ ra 1 phôi mang đột biến dạng dị hợp tử kép (A), 2 phôi mang đột biến CD17 dạng dị hợp tử (C, D) và 1 phôi mang đột biến CD26 dạng dị hợp tử (B). Kết quả PGT-A cũng chỉ ra 3 phôi lưỡng bội (A, B, D) và 1 phôi mang bất thường lệch bội

(trisomy 9). Phôi B được lựa chọn cho chuyển phôi, xét nghiệm chọc ối được thực hiện khi bệnh nhân mang thai đã xác nhận thai giới tính nữ lưỡng bội và mang đột biến dạng dị hợp tử trên gen HBB tương đồng với kết quả PGT-M.

	Paternal	Maternal	A	B	C	D	E
rs2898971	A	A	C	A	A	A	A
rs28600214	T	T	C	T	T	T	T
rs4482027	C	C	T	C	C	C	C
rs2500007	A	A	G	A	A	A	A
rs2500008	C	C	A	C	C	C	C
rs1378736	A	A	G	A	A	A	A
rs1378737	A	A	G	A	A	A	A
rs2500010	A	A	G	A	A	A	A
rs1609812	G	A	A	A	G	A	A
rs10768683	C	G	G	G	C	G	G
CD26 mutation	C	C	C	T	C	T	C
CD17 mutation	A	T	T	T	A	T	T
rs713040	A	G	G	G	A	G	G
rs4312094	A	A	A	T	A	T	A
rs6578611	C	C	C	T	C	T	C
rs7123112	G	G	G	A	G	A	G
rs10742660	C	T	C	C	C	C	C
rs10742661	A	G	A	A	A	A	A
rs2173414	C	G	C	C	C	C	C
rs1498466	A	C	A	A	A	A	A
rs1391607	G	A	A	A	G	A	A
	P1 P2	M1 M2	P1 M2	P1 M1	P2 M2	P2 M2	P2 M2

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, chúng tôi báo cáo quy trình kết hợp PGT-M cho bệnh beta thalassemia và PGT-A trong cùng một xét nghiệm. Hai bệnh nhân IVF đã thực hiện quy trình này và có kết quả 2 trẻ sinh sống có bộ NST lưỡng bội và không mắc bệnh beta thalassemia.

Trong báo cáo poster tại Hội nghị PGD-IS (Bangkok, Thailand), Warren và cộng sự đã so sánh hiệu quả của quy trình TSE so với quy trình PCR truyền thống kết hợp với bổ sung mỗi vào phản ứng WGA. Khác với phương pháp PCR truyền thống, quy trình TSE kết hợp với phân tích các marker STR có thể sàng lọc đột biến trên gen BRCA mà không ghi nhận hiện tượng ADO và PA.

Tổng cộng, 11 phôi đã được thực hiện với quy trình xét nghiệm nêu trên. Trong đó 10/11 phôi (90.9%) đã được sàng lọc đồng thời đột biến gen gây bệnh beta thalassemia và bất thường số lượng 24 NST. Kết quả sàng lọc đột biến gen gây bệnh beta thalassemia cho thấy 3 phôi mang đột biến dị hợp tử kép, 5 phôi mang đột biến dị hợp tử và 2 phôi không mang đột biến. Trong khi đó, kết quả sàng lọc bất thường số lượng 24 NST báo cáo 7 phôi lưỡng bội và 4 phôi lệch bội, trong đó có 1 phôi thể khảm (+4p).

Beta-thalassemia ảnh hưởng đến một lượng lớn bệnh nhân ở Châu Á, vì vậy việc có một xét nghiệm đáng tin cậy, hiệu quả về chi phí và cho

phép kết hợp PGT-M và PGT-A trong cùng một xét nghiệm là một bước tiến thực sự cho khu vực châu Á. Không phụ thuộc vào nguyên nhân làm IVF, luôn có một tỷ lệ nhất định phôi mang bất thường NST. Trong khi các bệnh nhân có nguy cơ mắc bệnh beta thalassemia thường có khả năng sinh sản bình thường, nhưng vẫn sẽ có một tỷ lệ nhất định phôi thất bại làm tổ do nguyên nhân lệch bội. Chính vì vậy, việc kết hợp hai xét nghiệm PGT-M và PGT-A trong cùng một quy trình giúp lựa chọn phôi lưỡng bội và không mang gen gây bệnh thalassemia, quy trình này cũng nên được áp dụng với các bệnh đơn gen khác.

V. KẾT LUẬN

Ở đây chúng tôi báo cáo quá trình phát triển và ứng dụng lâm sàng của PGT-M cho HBB kết hợp với PGT-A cho tổng các thể dị bội nhiễm sắc thể từ 11 bệnh nhân với những phát hiện chi tiết trong phòng thí nghiệm cùng với 2 trường hợp đã hoàn thành chuyển phôi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Agilent-OnePGT Library Prep for Illumina Sequencers.** <https://www.agilent.com/cs/library/usermanuals/public/G9425-90000.pdf>. Accessed Nov 4 2020.
2. **De Rycke M, Goossens V, Kokkali G, Meijer-**

- Hoogveen M, Coonen E, Moutou C.:** "EHSRE PGD consortium data collection XIV-XV: cycles from January 2011 to December 2012 with pregnancy follow-up to October 2013". *Hum Reprod.* 2017; 32(10):1974–94.
3. **Dreesen J, Destouni A, Kourlaba G, Degn B, Mette WC, Carvalho F, et al.:** "Evaluation of PCR-based preimplantation genetic diagnosis applied to monogenic diseases: a collaborative ESHRE PGD consortium study". *Eur J Hum Genet.* 2014; 22(8):1012–8.
4. **Findlay I, Ray P, Quirke P, Rutherford A, Lilford R.:** "Allelic dropout and preferential amplification in single cells and human blastomeres: implications for preimplantation diagnosis of sex and cystic fibrosis". *Hum Reprod.* 1995;10(6):1609–18.
5. **Forman EJ, Hong KH, Ferry KM, Tao X, Taylor D, Levy B, Treff NR, Scott Jr RT.:** "In vitro fertilization with single euploid blastocyst transfer: a randomized controlled trial". *Fertil Steril.* 2013; 100(1):100–7.
6. **Franasiak JM, Forman EJ, Hong KH, Werner MD, Upham KM, Treff NR, et al.:** "The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: a review of 15,169 consecutive trophectoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening". *Fertil Steril.* 2014;101(3):656–63.
7. **Galanello R, Origa R.:** "Beta-thalassemia". *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:11.
8. **Và nhiều tài liệu tiếng nước ngoài khác.**

TÁC DỤNG GIẢM ĐAU VÀ CẢI THIỆN CHỨC NĂNG VẬN ĐỘNG CỘT SỐNG THẮT LƯNG CỦA THỦY CHÂM THUỐC GOLVASKA TRÊN BỆNH ĐAU THẦN KINH HÔNG TO MẠN TÍNH

Lê Thị Hòa**, Nguyễn Thanh Thủy*, Đặng Kim Thanh*

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá tác dụng giảm đau và phục hồi chức năng cột sống của thủy châm thuốc Golvaska trên bệnh nhân đau thần kinh hông to do thoái hóa cột sống và khảo sát tác dụng không mong muốn của phương pháp. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu cứu can thiệp, so sánh kết quả trước và sau điều trị, có đối chứng trên 60 bệnh nhân được chẩn đoán đau thần kinh hông to do thoái hóa cột sống. **Kết quả:** Nhóm 1 sử dụng Thủy châm Golvaska kết hợp điện châm và Độc hoạt tang kí sinh thang có điểm VAS trung bình giảm $3,57 \pm 1,54$ điểm, nhiều hơn nhóm 2 sử dụng điện châm và Độc hoạt tang kí sinh thang sau

15 ngày điều trị ($p > 0,05$). Nhóm 1 cải thiện tầm vận động cột sống thắt lưng tốt hơn nhóm 2 ($p < 0,01$). **Kết luận:** Thủy châm thuốc Golvaska có tác dụng giảm đau và cải thiện chức năng cột sống thắt lưng ở bệnh nhân đau thần kinh hông to mạn tính và chưa thấy tác dụng không mong muốn của phương pháp. **Từ khóa:** Đau thần kinh hông to, thủy châm, Golvaska.

SUMMARY

THE EFFECTS OF HYDRO – ACUPUNCTURE GOLVASKA ON RELIEVING PAIN AND IMPROVING LUMBAR SPINE MOVEMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC SCIATICA

Objective: To evaluate the effects of hydro – acupuncture Golvaska on relieving pain and improving lumbar spine movement in patients with chronic sciatica and side effects of the method on clinic and paraclinic. **Methods:** A prospective study, comparing before and after treatment, controlled on 60 patients diagnosed with chronic sciatica, type of degenerative lumbar spine according to traditional medicine.

*Trường Đại học Y Hà Nội

**Trung ương Hội đồng y Việt Nam

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thanh Thủy

Email: drthuy.yhct@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 5.01.2021

Ngày phản biện khoa học: 2.3.2021

Ngày duyệt bài: 15.3.2021