

Mục lục

Y HỌC SINH SẢN TẬP 53 – QUÝ I/2020

CHẨN ĐOÁN TIỀN SẢN – Y HỌC BÀO THAI

- 05 Đánh giá nguy cơ di truyền trước mang thai
BS. Thái Doãn Minh, BS. Hồ Ngọc Anh Vũ
- 10 Giá trị của siêu âm tầm soát dị tật thai ở quý 3
BS. CKI Lê Phước Hóa
- 12 Siêu âm đánh giá tuyến ức thai nhi
BS. Nguyễn Văn Hiền, BS. Võ Tá Sơn
- 19 Giá trị của siêu âm Doppler ống tĩnh mạch trong siêu âm thai
TS. BS. Nguyễn Thị Hồng, PGS. TS. Lê Hoàng, GS. TS. Phan Trường Duyệt
- 27 NIPT và sàng lọc dị bội đầu tay còn những rào cản nào?
BS. Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thanh, ThS. BS. Thân Trọng Thạch
- 30 Đánh giá sớm nguy cơ đái tháo đường thai kỳ: sàng lọc kết hợp quý một và phòng ngừa
BSNT. Trần Huy Phan, TS. BS. Trần Nhật Thăng
- 34 Hội chứng truyền máu song thai cho nhận
BS. Trần Doãn Tú
- 38 Kỹ thuật can thiệp bào thai bằng kẹp tắc dây rốn ở các cặp song thai một nhau có biến chứng
ThS. BS. Phạm Công Toàn, ThS. BS. Trịnh Nhật Thư Hương, TS. BS. Trần Nhật Thăng, TS. BS. Nguyễn Hồng Hoa
- 42 Dự phòng tiền sản giật bằng Aspirin liều thấp: khuyến cáo cập nhật
BS. CKI Bùi Quang Trung
- 46 Nhau tiền đạo: chẩn đoán và quản lý lâm sàng dựa trên siêu âm
BS. Lê Đức Vinh, BS. Võ Tá Sơn
- 50 Phôi thai
BS. CKI Lê Tiểu My
- 53 Chẩn đoán trước sinh hội chứng Joubert
BS. Võ Tá Sơn, TS. Đỗ Ngọc Hân, TS. Giang Hoa, TS. BS. Trần Nhật Thăng
- 57 PGT-A trên bệnh nhân lớn tuổi: nên hay không nên
BS. Lê Khắc Tiến, BS. Lê Thị Hà Xuyên
- 62 Xét nghiệm tiền sản ở thai kỳ sau chuyển phôi đã được xét nghiệm di truyền tiền làm tổ
ThS. BS. Nguyễn Khánh Linh
- 65 Phôi khám trong giai đoạn phát triển tiền làm tổ
CNSH. Hồ Lan Trâm, ThS. Lưu Thị Minh Tâm, ThS. Nguyễn Ngọc Quỳnh
- 70 Chẩn đoán tiền sản phôi tiền làm tổ không xâm lấn đột phá hay thiếu khả thi?
BS. Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thanh, ThS. BS. Thân Trọng Thạch
- 74 Hỗ trợ sinh sản ở phụ nữ lớn tuổi
BS. Mai Đức Tiến
- 78 Thượng di truyền (epigenetics) và những vấn đề liên quan đến công nghệ hỗ trợ sinh sản (ART)
ThS. Lê Thị Thu Thảo, CNSH. Nguyễn Thị Minh Anh
- 83 Việc tuân thủ chế độ ăn Địa Trung Hải và tỷ lệ thành công thụ tinh ống nghiệm ở những phụ nữ mong con không béo phì (kỳ 2)
BS. CKI Tăng Quang Thái, BS. Trần Chiêu Thiên Phúc, ThS. BS. Trần Bảo Ngọc

Journal Club

- 91 Dự đoán sinh non dựa trên nồng độ dấu chỉ sinh học mới - Endocan huyết thanh
- 92 Bác sĩ nội tiết sinh sản là “người canh cổng” cho việc chăm sóc sức khỏe sinh sản nam giới ở Bắc Mỹ: Kết quả từ khảo sát về đặc điểm và mô hình tham chiếu của nam giới đến bác sĩ nam khoa để kiểm tra sức khỏe sinh sản
- 95 Tỷ lệ phân mảnh DNA tinh trùng của những người đàn ông hiếm muộn
- 97 Tổng quan mới 2019 cập nhật về hệ thống time-lapse trong nuôi cấy và đánh giá phôi trong điều trị thụ tinh trong ống nghiệm

Mời viết bài Y học sinh sản



Y học sinh sản tập 55 - Quý III/2020
Chủ đề “Các tiến bộ của siêu âm và chẩn đoán hình ảnh trong sản phụ khoa”
Vui lòng nộp bài trước 30/5/2020



Y học sinh sản tập 56 - Quý IV/2020
Chủ đề “Thời điểm và các biện pháp chấm dứt thai kỳ”
Vui lòng nộp bài trước 30/8/2020

XÉT NGHIỆM DI TRUYỀN TIỀN LÀM TỔ KHÔNG XÂM LẤN ĐỘT PHÁ HAY THIẾU KHẢ THI?

BS. Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thanh¹, ThS. BS. Thân Trọng Thạch²

¹Đại học Tân Tạo, ²Đại học Y Dược

Hỗ trợ sinh sản (assisted reproductive techniques – ART) mà chủ đạo là thụ tinh trong ống nghiệm (in vitro fertilization – IVF) đang trở thành cứu cánh cho hàng triệu cặp đôi hiếm muộn trên thế giới. Cũng trong giai đoạn này, kỹ thuật di truyền đã phát triển mạnh mẽ để trở thành cánh tay đắc lực cho ART trong việc chọn lọc những phôi có bộ nhiễm sắc thể (NST) nguyên bội với tên gọi Xét nghiệm di truyền tiền làm tổ (preimplantation genetic testing for aneuploidy – PGT-A). Bởi vì lệch bội là một trong những nguyên nhân khiến điều trị IVF thất bại. Trên những đối tượng nguy cơ cao lệch bội được thực hiện IVF như mẹ lớn tuổi, tiền căn sảy thai liên tiếp hay bố mẹ mang bệnh lý di truyền đã biết, PGT-A được khuyến cáo thực hiện nhằm tăng tỷ lệ điều trị thành công. Tuy nhiên, kỹ thuật PGT hiện nay vẫn buộc phải lấy tế bào phôi dâu ngày 3 hay khối nguyên bào nuôi (trophoblast) sau ngày 5 với tính an toàn và độ chính xác còn là dấu hỏi.

Những năm gần đây, ý tưởng về một phương pháp phân tích di truyền tiền làm tổ mà không lấy đi tế bào phôi nhưng có độ chính xác ngoại mục đã được đặt ra với tên gọi xét nghiệm di truyền tiền làm tổ không xâm lấn (noninvasive preimplantation genetic testing for aneuploidy – niPGT-a) và càng được định hình rõ dưới sự hỗ trợ của giải trình tự gen thế hệ mới (next generation sequencing – NGS)^[1]. Liệu rằng hướng đi mới này có thể định hình lại cuộc phối

hợp giữa những nhà di truyền với nhà điều trị hiếm muộn hay chỉ có thể dừng lại ở ý tưởng?

NHƯỢC ĐIỂM VỀ KỸ THUẬT CỦA PGT CỔ ĐIỂN

Cho đến thời điểm hiện tại, PGT được thực hiện chủ yếu để xác định số lượng bộ NST của phôi và phần lớn tiến hành theo cách “xâm lấn” bằng sinh thiết phôi truyền thống trên khối ngoại bào nuôi (TE: trophoctoderm). Mặc dù có cùng một nguồn gốc từ hợp tử ban đầu, những tế bào này không hoàn toàn giống với khối tế bào bên trong (ICM – inner cell mass) do tình trạng khảm sau đó. Vì thế, nhiều báo cáo cho thấy có tồn tại sự bất tương hợp giữa kết quả PGT với bộ NST thực tế mà thai nhi mang và nhiều trường hợp dự báo lệch bội nhưng thai nhi sinh ra bình thường. Tồi tệ hơn, nếu PGT không phát hiện ra lệch bội bởi sai lệch kỹ thuật này có thể dẫn đến thất bại làm tổ hay sinh ra em bé mắc bệnh lý NST. Mặc dù chứng cứ hiện nay không chứng minh được ảnh hưởng rõ ràng lên sức sống phôi, lấy đi một lượng tế bào TE cũng có thể ít nhiều ảnh hưởng lên tiến trình làm tổ và phát triển bánh nhau sau đó^[2]. Mặc dù thông thường sinh thiết TE chỉ lấy đi từ 4 – 6 tế bào, việc lấy nhiều hơn tuy có thể làm tăng độ chính xác của xét nghiệm nhưng đồng thời nguy cơ thất bại làm tổ cũng đáng kể^[3]. Bằng chứng về tính an toàn của PGT trên cơ thể người trong thời gian dài vẫn chưa xác lập, tuy nhiên đã có những phát

hiện về ảnh hưởng của việc sinh thiết phôi động vật lên hệ thần kinh, tuyến thượng thận. Ngoài ra, kỹ thuật sinh thiết phôi đòi hỏi rất cao ở con người, cần nhiều thời gian để huấn luyện và thực tập. Những hạn chế đó là động lực để một phương tiện ít xâm lấn lên tự toàn vẹn của phôi – niPGT – được tăng cường nghiên cứu^[1].

CƠ SỞ CỦA niPGT-A

Ý tưởng về phân tích di truyền không làm tổn hại lên tế bào phôi bắt đầu bằng việc khảo sát di truyền thể cực. Tuy nhiên, phương pháp này khó thực hiện.

Nếu như PGT-A cổ điển dựa trên sinh thiết phôi và phân tích trực tiếp trên bộ nhân của phôi bào thì niPGT-A được thực hiện bằng khảo sát nguồn acid nucleic được phóng thích ra ngoài tế bào (cell-free DNA/cfDNA). Nguồn gốc của các cfDNA có liên quan đến quá trình chết tế bào và phóng thích sau ly giải màng^[4]. Sau khi được thu thập có thể được khuếch đại lên nhiều lần để tạo đủ bản sao cho việc phân tích. Năm 2016, Xu và cộng sự lần đầu mô tả phương pháp thu thập những DNA trong môi trường nuôi cấy phôi (spent blastocyst medium – SBM) và phân tích bằng NGS^[1]. Từ đó, các nghiên cứu khác đều cho thấy sự tồn tại của cfDNA trong SBM có thể hữu ích khi phân tích^[1,3].

Ở một nhánh khác của niPGT-A, phân tích dịch khoang phôi (blastocoel fluid – BF) cũng là một lựa chọn đầy triển vọng. Năm 2013, Palini và cộng sự lần đầu tiên báo cáo về sự hiện diện của cfDNA phôi trong BF ở 90% trường hợp khi đông trữ lạnh phôi (Palini và cs, 2013). Điều này mở ra triển vọng về phân tích đầy đủ di truyền phôi nhờ phân tích BF mà không thông qua bất kỳ phôi bào nào. So với PGT-A cổ điển, phân tích BF chỉ sử dụng pipette kích thước rất nhỏ (loại dùng trong kỹ thuật bơm tinh trùng vào bào tương noãn – Intra-cytoplasmic Sperm Injection – ICSI) để hút dịch. Một mặt nó ít xâm lấn và gây mất phôi bào hơn phương pháp cũ, đồng thời có thể tiến hành bởi những kỹ thuật viên được đào tạo về ICSI^[1]. Việc lấy BF hầu

như vô hại mà còn được chứng minh đem lại lợi ích trong điều trị IVF khi sử dụng phôi trữ (Darwish và Magdi, 2016).

Một chỗ dựa quan trọng cho niPGT-A là sự phát triển của NGS. Càng về sau này, NGS càng cho thấy tính ứng dụng đáng kinh ngạc của nó trong chẩn đoán di truyền. Đặc biệt với phân tích những mẫu DNA rời rạc xuất hiện bên ngoài tế bào, NSG với sự hỗ trợ của khuếch đại thông tin di truyền cho phép xây dựng lại bộ gen một cách hoàn chỉnh từ những mảnh ghép tương chừng rời rạc ấy, một cách chính xác hơn các phương tiện cũ, như lai so sánh hệ gen (Microarray-based comparative genomic hybridization – aCGH) vốn vẫn được sử dụng phổ biến cho PGT^[3,4].

Tuy nhiên, dù phân tích BF hay SBM thì cũng tồn tại những khuyết điểm của nó. Khả năng khuếch đại lượng thông tin di truyền thu nhận được có đủ để phân tích toàn diện được bộ nhân người vẫn còn không chắc chắn, cùng với việc ngoại nhiễm DNA tế bào của mẹ có thể là nguyên nhân làm kết quả bị xáo trộn. Thể khám cũng là một thách thức cho niPGT-A bởi kết quả còn tùy thuộc vào loại tế bào nào – nguyên bội hay dị bội – sẽ đóng góp vào cfDNA^[1,2,5].

NHỮNG CHỨNG CỨ HIỆN TẠI VỀ niPGT-A

Năm 2016, Magli và cộng sự tiến hành một nghiên cứu đoàn hệ trên 51 cặp đôi được điều trị IVF với tổng số 116 phôi được chiêu mộ, sử dụng aCGH để đánh giá tình trạng di truyền phôi từ cfDNA trong BF với DNA trong tế bào. Theo đó có 95 mẫu BF (82%) khuếch đại thành công và các tác giả còn ghi nhận khả năng khuếch đại DNA đạt cao nhất trên phôi ngày 5 kèm với hình ảnh phôi nang rộng (expanded blastocysts). Tiếp đến, khi so sánh kết quả phân tích BF với tế bào thể cực và tế bào phôi cho tỷ lệ tương đồng kết quả về số lượng NST lên đến 94,3% (66/70) với 4 mẫu chẩn đoán âm tính giả cho độ nhạy 0,93, độ chuyên 1, khả năng chính xác 94% với giá trị tiên đoán dương (PPV) là 1 và giá trị tiên đoán âm (NPV) là 0,74. Nếu so sánh phương pháp

dùng BF với phương pháp cũ sử dụng TE thì tỷ lệ tương đồng kết quả về số lượng NST đạt 97,1% (67/69), độ nhạy 98%, độ chuyên 93% với PPV và NPV lần lượt là 0,98 và 0,93. Tính riêng từng NST trong bộ 24 NST, BF tương hợp 97,9% với phân tích thể cực, 97,7% với phôi bào và 98,9% với TE^[4]. Tương tự, nghiên cứu tiến cứu của Gianaroli và cộng sự trên 51 phôi cũng cho thấy 76,5% số mẫu khuếch đại được DNA cho phân tích. Khi so với bộ nhân của phôi bào, có đến 8/9 trường hợp BF cho kết quả tương đồng trên toàn bộ NST và tỷ lệ 94% tương đồng khi phân tích trên từng NST đơn lẻ. Nếu so với phương pháp cũ phân tích dựa trên TE, 32/39 phôi cho kết quả tương đồng trên toàn bộ NST và 96,6% trường hợp có được kết quả đồng nhất khi phân tích riêng từng NST^[6]. Với việc niPGT-A dựa trên BF cho kết quả chính xác hơn TE trong thể khám có thể là một gợi ý về một lựa chọn mới cho PGT-A ở tương lai.

Năm 2016, Xu và cộng sự của mình lần đầu tiên mô tả việc phân tích cfDNA phóng thích vào môi trường nuôi cấy phôi (SBM) bằng một công cụ rất mới trong kỹ thuật di truyền – giải trình tự gen thế hệ mới (NGS). Độ chính xác được kiểm chứng bằng đối chiếu sau phân tích toàn bộ các tế bào phôi hiến tặng này. Kết quả cho thấy việc dùng SBM của phôi ngày 3 – 5 kết hợp NGS và khuếch đại DNA cho tỷ lệ 100% mẫu đạt đủ thông tin để đánh giá về số lượng trên 24 NST. Trong đó có 36/42 mẫu tương hợp với chính phôi bào, độ nhạy 88,2%, độ đặc hiệu 84,0%, PPV và NPV lần lượt là 78,9% và 91,3%. Nhóm tác giả giải thích 2/17 trường hợp âm tính giả có liên quan đến ngoại nhiễm từ những tế bào xung quanh trứng, 4/25 trường hợp dương giả do vấn đề tồn tại thể khám. Tiếp nối đột phá này, nhóm đã dùng phân tích SBM trên 7 cặp đôi mang đột biến cấu trúc NST, 6 ca đã kết thúc bằng một thai kỳ thành công với chuyển đơn phôi^[1]. Tương tự, nghiên cứu tiến cứu của Yeung và cộng sự năm 2019 trên 168 phôi sau ngày 3 cho thấy dùng SBM có 89,3% mẫu khuếch đại thành công, độ nhạy 81,6%, độ đặc hiệu 48,3%,

PPV 82,6% và NPV 46,7%^[7]. Cùng năm 2019, Huang và cộng sự tiến hành nghiên cứu phân tích cfDNA trong SBM của 52 phôi ngày 5 – 6 hiến tặng thì 100% mẫu khuếch đại thành công. Việc phân tích SBM cho kết quả thể khám chính xác hơn với tỷ lệ dương tính giả là 20% so với 50% khi sinh thiết khối TE. Đồng thời PPV là 91,7% so với 78% và NPV là 80% so với 50% về thể khám ở nhóm sinh thiết TE^[2]. Họ và cộng sự trong nghiên cứu của mình trên 141 phôi ghi nhận khả năng khuếch đại cfDNA trong SBM thành công là 80,9% so với chỉ 39% nếu làm sớm hơn vào giai đoạn phôi ngày 3^[8]. Những kết quả đầy khích lệ này cho thấy niPGT-A bằng SBM không hề là một câu chuyện không tương với sự hỗ trợ của kỹ thuật di truyền hiện đại.

Tuy nhiên, những kết quả về niPGT-A không hoàn toàn thống nhất với nhau và không hẳn mang đến tín hiệu tích cực. Năm 2018, Capalbo và cộng sự đã công bố một nghiên cứu so sánh cả phân tích BF, SBM với sinh thiết TE trong PGT-A bằng công nghệ NSG. Đối với mục đích xác định tình trạng bộ NST, 2/3 số mẫu sử dụng BF không thể khuếch đại hoàn chỉnh bộ gen của phôi, và chỉ 1/3 trong nhóm 1/3 còn lại khuếch đại thành công cho kết quả tương hợp với TE. Với mục đích chẩn đoán bệnh lý đơn gen bằng đoạn mồi, khả năng khuếch đại thông tin di truyền của hai cách không xâm lấn rất hạn chế khiến tỷ lệ gặp thất bại khuếch đại là 72,6% và 10,3% tương ứng lần lượt cho BF và SBM trong khi 100% mẫu dùng TE khuếch đại thành công. Điều này khiến tỷ lệ chẩn đoán chính xác của hai phương tiện này không cao khi so với TE dù phân tích SBM chính xác hơn BF ($p = 0,002$). Thậm chí nếu sử dụng đoạn mồi đặc hiệu cho bố mẹ đã biết trước có đột biến thì tình hình vẫn không cải thiện. Ngoài ra, tình trạng ngoại nhiễm DNA mẹ cũng được ghi nhận khi phân tích BF hay SBM^[5].

Như vậy, việc áp dụng đồng thời cả hai phương pháp không xâm lấn này liệu có cải thiện tình hình? Năm 2018, Kuznyetsov và cộng sự lần đầu công bố nghiên cứu so sánh việc kết

hợp cả phân tích dữ liệu di truyền trong BF và môi trường nuôi phôi với sinh thiết TE cổ điển trong chẩn đoán tiền làm tổ. Kết quả cho thấy, trong số 28 phôi trữ lạnh từ nguồn cho tặng, kết hợp BF và dịch rửa môi trường nuôi phôi cho phép có thể khuếch đại thành công lượng thông tin di truyền trong tất cả trường hợp, và không có bất kỳ thông tin di truyền nào được tìm thấy trong các môi trường nuôi cấy không có phôi được dùng làm chứng âm. Khi so sánh niPGT-A bằng phương pháp này với sinh thiết TE và sinh thiết trực tiếp lên phôi bào (whole blastocyst – WB) cho thấy sự tương hợp lần lượt là 87,5% và 96,4%, trong khi sinh thiết TE tương hợp với WB trong 91,7% ($p > 0,05$). Khi phân tích trên từng NST, tỷ lệ tương hợp giữa niPGT-A với TE và WB gần như tuyệt đối ($> 99\%$, $p > 0,05$). Đối với 19 phôi trữ, phương pháp kết hợp này cho phép khuếch đại thành công ở 100% phôi, dù lượng DNA thực tế khuếch đại được thấp hơn nhóm phôi trữ ($15,2 \pm 2,7 \text{ ng}/\mu\text{l}$ so với $21,7 \pm 5,2 \text{ ng}/\mu\text{l}$) nhưng không có ý nghĩa thống kê. Khi so sánh niPGT-A với TE, sự tương hợp cho toàn bộ NST được tìm thấy trên 100% mẫu trong khi phân tích từng NST riêng lẻ tỷ lệ này là 98,2%. Nhóm nghiên cứu cho rằng, kết hợp mẫu từ BF và môi trường nuôi phôi cho thấy niPGT-A có tính chính xác và đáng tin cậy trên thực tế^[3]. Liệu đây có thể là cách giúp khắc phục nhược điểm của niPGT-A? Ngoài ra, những nghiên cứu gian đoạn sau cho thấy công nghệ khuếch đại cfDNA mới và NGS đang góp phần làm giảm tỷ lệ các mẫu thử không rõ chẩn đoán và tăng tính chính xác của niPGT-A^[9].

KẾT LUẬN

Chẩn đoán lệch bội tiền làm tổ là thao tác quan trọng để kiểm soát chất lượng di truyền phôi trước khi chuyển vào buồng tử cung ở những đối tượng nguy cơ cao lệch bội. Phương pháp phân tích dựa trên tế bào bọc lộ nhiều khuyết điểm về cả khả năng ảnh hưởng lên mục tiêu điều trị lẫn những sai sót liên quan đến yếu tố khám. Trái lại, phương pháp không xâm lấn

dù mới manh nha xuất hiện trong những năm gần đây đã đạt được những điểm nhấn nhất định. Với những bằng chứng hiện tại, phân tích dịch khoang phôi và môi trường nuôi cấy phôi ngày 5 có thể là một lựa chọn đáng cân nhắc để thay thế cho phương pháp cũ. Những bước tiến không ngừng về kỹ thuật di truyền có thể khắc phục được hạn chế của chẩn đoán không xâm lấn và giúp nó ứng dụng được trong tương lai. Khi đó, việc khảo sát di truyền trước chuyển phôi có thể được tiến hành một cách ít xâm lấn, hứa hẹn sẽ tạo nên những thay đổi không nhỏ trong thực hành lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Xu J et al. Noninvasive chromosome screening of human embryos by genome sequencing of embryo culture medium for in vitro fertilization. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2016. 113(42): p. 11907-11912.
- Huang L et al. Noninvasive preimplantation genetic testing for aneuploidy in spent medium may be more reliable than trophoctoderm biopsy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2019: p. 201907472.
- Kuznyetsov V et al. Evaluation of a novel non-invasive preimplantation genetic screening approach. *PLoS one*, 2018. 13(5): p. e0197262.
- Magli MC et al. Preimplantation genetic testing: polar bodies, blastomeres, trophoctoderm cells, or blastocoelic fluid? *Fertility and sterility*, 2016. 105(3): p. 676-683. e5.
- Capalbo A et al. Diagnostic efficacy of blastocoel fluid and spent media as sources of DNA for preimplantation genetic testing in standard clinical conditions. *Fertility and sterility*, 2018. 110(5): p. 870-879. e5.
- Gianaroli L et al. Blastocentesis: a source of DNA for preimplantation genetic testing. Results from a pilot study. *Fertility and sterility*, 2014. 102(6): p. 1692-1699. e6.
- Yeung QS et al. A prospective study of non-invasive preimplantation genetic testing for aneuploidies (NiPGT-A) using next-generation sequencing (NGS) on spent culture media (SCM). *Journal of assisted reproduction and genetics*, 2019. 36(8): p. 1609-1621.
- Ho JR et al. Pushing the limits of detection: investigation of cell-free DNA for aneuploidy screening in embryos. *Fertility and sterility*, 2018. 110(3): p. 467-475. e2.
- Farra C, F Choucair and J Awwad, Non-invasive pre-implantation genetic testing of human embryos: an emerging concept. *Human Reproduction*, 2018. 33(12): p. 2162-2167.



Hãy theo dõi chúng tôi trên facebook để nhận được những thông tin mới nhất từ HOSREM.

<https://www.facebook.com/HOSREM/>