

Vô sinh nguyên phát	18,75%		
Vô sinh thứ phát	81,25%		

Thể tích mẫu PRP được lọc để bơm vào buồng tử cung cho bệnh nhân là 2ml. Số lượng tiểu cầu trong 1 lần bơm rất dao động từ $3,09 \times 10^9$ cho tới $8,4 \times 10^9$ tế bào. Trung bình hệ số thu hồi tiểu cầu (E) (số lượng tiểu cầu mẫu bơm/số lượng tiểu cầu mẫu máu ban đầu) là 67,77% cùng với độ tinh khiết (P) của tất cả các mẫu bơm >80% cho thấy các mẫu bơm đủ tiêu chuẩn để đưa vào sử dụng (Bảng 2).

Bảng 2. Đặc điểm mẫu PRP bơm cho bệnh nhân (n=47)

Đặc điểm	Trung bình	Min	Max
Số lượng tiểu cầu trong mẫu PRP ($\times 10^9$ tế bào)	5,38 $\pm$ 1,24	3,09	8,4
Hệ số thu hồi tiểu cầu (E)	67,77 $\pm$ 5,92	55,89	78,25
Độ tinh khiết của mẫu PRP (P)	91,77 $\pm$ 4,64	82,84	96,83

3.2. Sự thay đổi độ dày NMTC sau bơm và kết quả chuyển phôi trữ. Kết quả nghiên cứu cho thấy độ dày NMTC trung bình trước và sau bơm lần lượt là $6,79 \pm 0,80$ và $7,86 \pm 0,91$ (mm). Có sự cải thiện độ dày NMTC sau bơm PRP so với trước bơm PRP với $p < 0,001$ (Bảng 3).

Bảng 3. Độ dày NMTC trước và sau tiêm PRP (n=47)

Thời điểm	Độ dày NMTC (mm)	p
Trước PRP	$6,79 \pm 0,80$	<0,001
Sau PRP	$7,86 \pm 0,91$	

Nghiên cứu ghi nhận tỉ lệ có thai là 53,19%, tỉ lệ thai lâm sàng là 40,4%. Tỉ lệ thai sinh hóa là 6,38%. Ngoài ra chúng tôi cũng ghi nhận 1 trường hợp thai ngoài tử cung sau chuyển phôi (2,12%) và 2 trường hợp thai lưu (4,26%), không ghi nhận trường hợp sảy thai nào (Bảng 4). Một tỉ lệ nhỏ bệnh nhân bơm PRP 2 lần chiếm 8,51% đối tượng nghiên cứu.

Bảng 4. Kết quả chuyển phôi trữ trên nhóm bệnh nhân có NMTC mỏng sau bơm PRP (n=47)

Chỉ số	Tỉ lệ (%)
Tỉ lệ có thai	25/47 (53,19%)
Tỉ lệ thai lâm sàng	19/47 (40,4%)
Tỉ lệ thai sinh hóa	3/47 (6,38%)
Tỉ lệ sảy thai	0/47 (0%)
Tỉ lệ thai ngoài tử cung	1/47 (2,12%)
Tỉ lệ thai lưu	2/47 (4,26%)

IV. BÀN LUẬN

Độ dày của NMTC là yếu tố cần thiết quyết định sự thành công của chu kỳ chuyển phôi. Sự phát triển của NMTC liên quan trực tiếp đến quá trình hình thành mạch máu, trong khi đó việc

điều hòa hình thành mạch ở NMTC do yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF) đảm nhiệm.^{4,5} PRP là chế phẩm giàu VEGF, từ đó chế phẩm đã gián tiếp tác động tới độ dày NMTC. Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là nhóm bệnh nhân có đặc điểm lâm sàng điển hình của NMTC mỏng và khó điều trị bao gồm 47 bệnh nhân có độ tuổi trung bình $34,77 \pm 5,29$, thời gian vô sinh trung bình 2,28 năm, trong đó nhóm vô sinh thứ phát chiếm tỷ lệ lớn (81,25%). Trung bình số lần hủy chuyển phôi do NMTC mỏng là 2,51 lần, có những trường hợp bị hủy đến 6 chu kỳ. Những số liệu này cho thấy đây là nhóm bệnh nhân khó, có nhiều chu kỳ thất bại trước đó và rất cần một giải pháp can thiệp hiệu quả (Bảng 1). Ngoài ra, chất lượng mẫu PRP được sử dụng trong nghiên cứu được đảm bảo với độ tinh khiết trung bình >91% và hệ số thu hồi tiểu cầu đạt xấp xỉ 67,8%, cho thấy kỹ thuật PRP được kiểm soát tốt và đáng tin cậy về mặt thực nghiệm (Bảng 2).

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy huyết tương giàu tiểu cầu tự thân (PRP) có tiềm năng cải thiện đáng kể độ dày NMTC ở những bệnh nhân có NMTC mỏng. Cụ thể, độ dày NMTC trung bình tăng từ $6,79 \pm 0,80$ mm trước bơm PRP lên $7,86 \pm 0,91$ mm sau bơm, với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$) (Bảng 3). Kết quả này phù hợp với giả thuyết về tác dụng của các yếu tố tăng trưởng trong PRP như VEGF, IGF-1, TGF- β ... trong việc kích thích tái tạo và tăng sinh nội mạc tử cung. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Eftekhari và cộng sự (2018). Các tác giả đã tiến hành thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng với 66 bệnh nhân có niêm mạc mỏng dù đã sử dụng phác đồ estradiol tiêu chuẩn. Các bệnh nhân được chia thành hai nhóm: nhóm chứng và nhóm được thực hiện bơm PRP trước chuyển phôi. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê của độ dày NMTC được ghi nhận trên nhóm được thực hiện bơm PRP so sánh với nhóm chứng ($p=0,001$) cùng với tỉ lệ làm tổ cao hơn ($p=0,002$). Các tác giả cũng nhận thấy tỉ lệ hủy chu kỳ thấp hơn và tỉ lệ có thai cao hơn ở nhóm bệnh nhân có bơm PRP, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.⁶

Nghiên cứu của Hounyoung Kim và cộng sự (2019) đánh giá tác dụng của PRP trên 24 bệnh nhân thất bại chuyển phôi đông lạnh trên 2 chu kỳ IVF có NMTC mỏng < 7 mm. Kết quả cho thấy tỉ lệ thụ thai và trẻ sinh sống đều là 20%. Độ dày NMTC tăng trung bình 0,6 mm so với chu kỳ trước đó. Tuy nhiên sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê trong đó NMTC của 12 bệnh

nhân tăng trung bình 1,3 mm trong khi 7 bệnh nhân còn lại NMTC giảm trung bình 0,7 mm.⁷ Trong nghiên cứu của chúng tôi cũng có một số ít trường hợp sau bơm PRP mà độ dày NMTC không có sự cải thiện thậm chí còn giảm. Nguyên nhân có thể là do NMTC ở những trường hợp này đã bị tổn thương rất nặng đến tận lớp đáy do các can thiệp vào buồng tử cung trước đó và để lại sẹo xơ dính, dẫn đến NMTC không đáp ứng với các yếu tố tăng trưởng có trong PRP.

Về kết quả chuyển phôi, nghiên cứu cho thấy tỷ lệ có thai đạt 53,19% và tỷ lệ thai lâm sàng là 40,4% (Bảng 4). Kết quả này cũng tương đương với kết quả của Chang và cộng sự (2019) với tỷ lệ thai lâm sàng là 44,12%,⁸ góp phần củng cố thêm giá trị thực tiễn của PRP trong cải thiện khả năng tiếp nhận nội mạc tử cung. Tuy vậy, một số trường hợp vẫn gặp phải biến chứng như thai ngoài tử cung (2,12%) và thai lưu (4,26%), dù không ghi nhận sảy thai, cho thấy cần thận trọng lựa chọn bệnh nhân và theo dõi chu kỳ.

Bên cạnh đó, do đây là nghiên cứu mô tả hồi cứu, một số yếu tố như chất lượng phôi, tuổi bệnh nhân, chỉ số BMI hoặc đặc điểm di truyền của phôi chưa được kiểm soát hoặc phân tích đồng biến. Điều này tạo ra những giới hạn trong đánh giá chính xác tác động riêng biệt của PRP. Trong tương lai, các nghiên cứu tiền cứu với thiết kế đối chứng ngẫu nhiên và mẫu lớn hơn là cần thiết để xác định rõ hơn vai trò và tính hiệu quả của PRP.

Tóm lại, kết quả nghiên cứu cho thấy PRP là một biện pháp hỗ trợ tiềm năng trong cải thiện NMTC mỏng và nâng cao khả năng mang thai ở bệnh nhân chuyển phôi trữ. Tuy nhiên, việc lựa chọn đúng đối tượng và kiểm soát các yếu tố ảnh hưởng vẫn là điều kiện then chốt để phát huy tối đa hiệu quả của phương pháp này trong lâm sàng.

V. KẾT LUẬN

Liệu pháp bơm PRP tự thân vào buồng tử cung ở nhóm bệnh nhân có NMTC mỏng PRP là một phương pháp điều trị tiềm năng. Nghiên cứu cho thấy PRP giúp cải thiện rõ rệt độ dày NMTC ở đa số bệnh nhân. Tỷ lệ có thai, tỷ lệ thai lâm sàng, thai sinh hóa ở nhóm NMTC mỏng có điều trị liệu pháp bơm PRP tự thân tương ứng là 53,19%; 40,4% và 6,38%.

VI. LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu được thực hiện tại Trung tâm Hỗ trợ sinh sản và Công nghệ mô ghép, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội. Chúng tôi trân trọng cảm ơn lãnh đạo, nhân viên và bệnh nhân của Trung tâm đã tạo điều kiện cho chúng tôi thực hiện nghiên cứu này.

Các tác giả cam kết không có tranh chấp về quyền lợi trong nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Al-Ghamdi A, Coskun S, Al-Hassan S, Al-Rejjal R, Awartani K.** The correlation between endometrial thickness and outcome of in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET) outcome. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 2008;6:37. doi:10.1186/1477-7827-6-37
2. **El-Toukhy T, Coomarasamy A, Khairy M, et al.** The relationship between endometrial thickness and outcome of medicated frozen embryo replacement cycles. *Fertil Steril*. 2008; 89(4): 832-839. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.04.031
3. **Amui J, Check JH, Cohen R.** Successful twin pregnancy in a donor oocyte recipient despite a maximum endometrial thickness in the late proliferative phase of 4 mm. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2011;38(4):328-329.
4. **Shimizu T, Jiang JY, Sasada H, Sato E.** Changes of messenger RNA expression of angiogenic factors and related receptors during follicular development in gilts. *Biol Reprod*. 2002; 67(6): 1846-1852. doi:10.1095/biolreprod.102.006734
5. **Sugino N, Suzuki T, Sakata A, et al.** Angiogenesis in the human corpus luteum: changes in expression of angiopoietins in the corpus luteum throughout the menstrual cycle and in early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(11): 6141-6148. doi:10.1210/jc.2005-0643
6. **Eftekhari M, Neghab N, Naghshineh E, Khani P.** Can autologous platelet rich plasma expand endometrial thickness and improve pregnancy rate during frozen-thawed embryo transfer cycle? A randomized clinical trial. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2018;57(6): 810-813. doi:10.1016/j.tjog.2018.10.007
7. **Kim H, Shin JE, Koo HS, Kwon H, Choi DH, Kim JH.** Effect of Autologous Platelet-Rich Plasma Treatment on Refractory Thin Endometrium During the Frozen Embryo Transfer Cycle: A Pilot Study. *Front Endocrinol*. 2019; 10:61. doi:10.3389/fendo.2019.00061
8. **Chang Y, Li J, Wei LN, Pang J, Chen J, Liang X.** Autologous platelet-rich plasma infusion improves clinical pregnancy rate in frozen embryo transfer cycles for women with thin endometrium. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(3):e14062. doi:10.1097/MD.00000000000014062

TỈ LỆ CÁC ĐỘT BIẾN Ở GEN COL1A1/COL1A2 TRONG BỆNH TẠO XƯƠNG BẤT TOÀN

Bùi Thị Hồng Châu¹, Trần Văn Khánh²,
Lê Thị Xuân Thảo¹, Nguyễn Thị Bằng Sương¹

TÓM TẮT

Mở đầu: Nghiên cứu này thực hiện khảo sát tỉ lệ các đột biến trong gen COL1A1/ COL1A2 ở người mắc bệnh tạo xương bất toàn - là loại bệnh di truyền hiếm và hạn chế nghiên cứu. **Đối tượng - phương pháp nghiên cứu:** Hồi cứu bệnh án và kết quả phân tích di truyền những người có chẩn đoán xác định bệnh tạo xương bất toàn theo hồ sơ lưu trữ tại Trung tâm Gen – Protein, trường Đại học Y Hà Nội từ năm 2014-2024.

Kết quả: Tỉ lệ có đột biến gen COL1A1/COL1A2 là 84,5%, chủ yếu ở gen COL1A1. Đột biến xảy ra ở vùng intron chiếm đa số. Đối với đột biến vùng exon, phần lớn là dạng đột biến sai nghĩa (missense), đột biến mất đoạn (deletion) và đột biến vô nghĩa (nonsense) chiếm tỉ lệ thấp. Ở những người bệnh tạo xương bất toàn, có 41/42 trường hợp mang đột biến di truyền từ bố/mẹ. **Kết luận:** Tỉ lệ đột biến gen COL1A1/COL1A2 trong nghiên cứu phù hợp với các báo cáo trước đây. Kết quả nghiên cứu cung cấp cơ sở dữ liệu di truyền về đột biến gen gây bệnh tạo xương bất toàn, hữu ích cho chẩn đoán lâm sàng và tư vấn di truyền. **Từ khóa:** COL1A1, COL1A2, bệnh tạo xương bất toàn

SUMMARY

PREVALENCE OF MUTATIONS IN THE COL1A1/ COL1A2 GENES IN OSTEOGENESIS IMPERFECTA

Background: This study investigated the prevalence of mutations in the COL1A1/COL1A2 gene in people with osteogenesis imperfecta - a rare and poorly studied genetic disease. **Method:** Retrospective review of medical records and genetic analysis results of people with confirmed diagnosis of osteogenesis imperfecta according to records archived at Center for gene protein research, Hanoi Medical University, from 2014-2024. **Results:** The rate of COL1A1/COL1A2 gene mutations is 84.5%, mainly in the COL1A1 gene. Mutations occurring in the intron region account for the majority. For exon mutations, the majority are missense mutations, deletion mutations, and nonsense mutations, accounting for a low rate. In patients with osteogenesis imperfecta, 41/42 cases carry genetic mutations inherited from their parents. **Conclusion:** The rate of COL1A1/COL1A2 gene mutations in the study is consistent with previous reports. The study results provide a genetic database of gene mutations causing osteogenesis imperfecta, useful for clinical diagnosis and genetic counseling. **Keywords:** COL1A1, COL1A2, osteogenesis imperfecta

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh tạo xương bất toàn (TXBT), hay còn gọi là bệnh xương thủy tinh, là một rối loạn di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường, gây ra chủ yếu bởi các đột biến trong gen tổng hợp collagen loại I dẫn đến sự thiếu hụt hoặc bất thường về cấu trúc của phân tử collagen loại I, khiến xương giòn, giảm khối lượng xương và gây bất thường mô liên kết. Phần lớn các trường hợp TXBT (khoảng 85%) là do các đột biến gen COL1A1/ COL1A2 – là các gen mã hóa cho các chuỗi protein tạo nên phân tử procollagen loại I. Collagen loại I chiếm tới 90% thành phần hữu cơ của xương, chịu trách nhiệm về tính đàn hồi của xương [2]. Do đó, những sai lệch về cấu trúc và số lượng trong collagen I có thể khiến xương trở nên giòn và dễ gãy. Mặt khác, bệnh TXBT có kiểu di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường, nghĩa là chỉ cần nhận một bản sao gen đột biến từ bố hoặc mẹ là có thể mắc bệnh. Trẻ mắc TXBT loại I hoặc loại IV chủ yếu là do nhận gen đột biến từ bố/mẹ. Ngược lại, những người mắc TXBT loại II và loại III thường không có tiền sử bệnh trong gia đình [4]. Bệnh tạo xương bất toàn ở trẻ em tương đối hiếm gặp trong cộng đồng với tỉ lệ mắc khoảng 1/15.000 – 20.000. Tần suất mắc bệnh tạo xương bất toàn loại I đã được báo cáo nằm trong khoảng từ 2,35 đến 4,7 trên 100.000 người trên toàn thế giới; loại II nằm trong khoảng từ 1 trên 40.000 đến 1,4 trên 100.000 trẻ được sinh ra. Không có dữ liệu rõ ràng về tỉ lệ mắc bệnh tạo xương bất toàn loại III và IV [10]. Tỉ lệ mắc và độ nặng của bệnh không có sự khác biệt đáng kể giữa các khu vực địa lý, chủng tộc hay giới tính [3]. Tại Việt Nam, thông tin về bệnh TXBT còn hạn chế do đây là một bệnh di truyền hiếm gặp. Người mắc TXBT có biểu hiện bệnh rất đa dạng, từ các triệu chứng nhẹ như gãy xương do chấn thương nhẹ hoặc không rõ ràng, đến các trường hợp nặng có biến chứng nghiêm trọng hoặc thậm chí gây tử vong. Mức độ nặng nhẹ của bệnh phụ thuộc vào việc đột biến gây giảm lượng collagen loại I bình thường hay tạo ra các khiếm khuyết cấu trúc trong phân tử collagen. Hiện nay, chưa có phương pháp điều trị đặc hiệu cho TXBT. Việc điều trị chủ yếu tập trung vào nội khoa, giảm đau và hạn chế tình trạng gãy xương tái phát [6]. Việc chẩn đoán bệnh tạo xương bất toàn thường phụ thuộc vào tiền sử gia đình và biểu hiện lâm sàng đặc trưng bởi gãy xương trong thời kỳ tiền sản, khi sinh hoặc thời thơ ấu; hoặc

¹Đại học Y Dược TP.HCM

²Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Bùi Thị Hồng Châu

Email: buithihongchau@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 24.6.2025

Ngày phản biện khoa học: 23.7.2025

Ngày duyệt bài: 27.8.2025

xét nghiệm di truyền. Mặc dù tầm soát trước sinh là một chương trình cần thiết để sàng lọc các đột biến gây bệnh, nhưng đối với bệnh tạo xương bất toàn thì không được khuyến khích do thiếu các tiêu chí đánh giá về tỉ lệ mắc bệnh cao. Trên thực tế, bệnh TXBT gây ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của người bệnh và cả những thành viên trong gia đình có gen chứa đột biến gây bệnh ở thế lặn. Xét nghiệm di truyền cung cấp thông tin về đặc điểm kiểu gen và nguy cơ di truyền bệnh. Hiện nay, phương pháp giải trình tự là kỹ thuật phổ biến nhất để xác định đột biến gen COL1A1/COL1A2. Tại Việt Nam, phân tích di truyền phân tử để chẩn đoán xác định bệnh TXBT là hạn chế. Mặc dù TXBT có tỉ lệ mắc thấp, nhưng việc di truyền các đột biến mới (de novo) cho các thế hệ sau và mối liên hệ giữa các loại de novo với tuổi cha tăng lên khi sinh cho thấy nên khuyến cáo sàng lọc người mang gen đột biến trước khi có dự định sinh con cho các cặp vợ chồng có nguy cơ [7].

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu: Báo cáo hàng loạt ca.

Dân số nghiên cứu: Tất cả người bệnh đã được chẩn đoán xác định có bệnh tạo xương bất toàn.

Phương pháp chọn mẫu. Hồi cứu bệnh án tất cả người bệnh đã được chẩn đoán có bệnh tạo xương bất toàn (từ năm 2014 - 2024) theo hồ sơ lưu trữ tại Trung tâm Gen – Protein, trường Đại học Y Hà Nội. Qua bệnh án, ghi nhận kết quả xét nghiệm phân tử.

Tiêu chí chọn mẫu: đã được chẩn đoán có bệnh tạo xương bất toàn và đã từng được thực hiện xét nghiệm phân tử xác định đột biến ở gen COL1A1/COL1A2. Quy trình phân tích gen được thực hiện bao gồm: tách chiết DNA từ máu tĩnh mạch. Phân tử DNA thu được sẽ được kiểm tra độ tinh sạch bằng phương pháp đo mật độ quang ở bước sóng 260/280 nm và điện di trên gel agarose 0,8%. Sau đó tiến hành điện di DNA. Sản phẩm PCR được tiến hành giải trực tiếp sau khi tinh sạch DNA từ gel agarose. Giải trình tự gen theo phương pháp BigDye terminator sequencing (Applied Biosystems, Foster city, USA). Kết quả giải trình tự gen được phân tích bằng phần mềm CLC Main Workbench. Các nucleotid trên gen sẽ được biểu hiện bằng các đỉnh (peak) với 4 màu tương đương với 4 loại nucleotid A,T,G,C. So sánh trình tự gen của bệnh nhân với trình tự gen chuẩn của GeneBank (National center for biotechnology information, NCBI) và phân tích theo phương pháp ABI Prism 3100 genetic analyzer (Applied Biosystems).

Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Y đức theo quyết định số 3094/HĐĐĐ-ĐHYD năm 2024.

Xử lý và phân tích số liệu. Kết xuất và nhập liệu bằng phần mềm Excel, thực hiện đồng kiểm tra để tránh bỏ sót hoặc sai sót trong quá trình nhập liệu. Xử lý và phân tích số liệu bằng phần mềm Stata 17.0. Các biến số định tính được mô tả bằng tần số và tỉ lệ phần trăm.

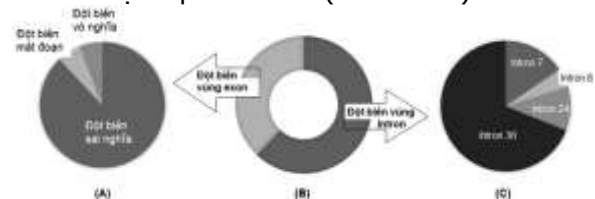
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu đã ghi nhận dữ liệu từ hồi cứu bệnh án của 50 người có bệnh tạo xương bất toàn, trong đó nam giới chiếm đa số với 64%. Độ tuổi trung bình của dân số nghiên cứu là $9,1 \pm 5,3$ tuổi (dao động từ 3–20 tuổi). Dựa trên kết quả kỹ thuật giải trình tự, nghiên cứu đã tìm thấy 42/50 người bệnh có đột biến gen COL1A1/COL1A2, chiếm tỉ lệ 84,5%. Hầu hết các đột biến gen được phát hiện ở gen COL1A1 (với 39/42 trường hợp) (biểu đồ 1).



Biểu đồ 1. Tỉ lệ đột biến gen COL1A1/COL1A2 (n=42)

Trong những trường hợp có đột biến gen COL1A1/COL1A2 (n=42), đột biến vùng intron chiếm đa số với tỉ lệ 62% (biểu đồ 2B). Đột biến ở intron 36 chiếm tỉ lệ cao nhất (12/26 trường hợp), và thấp nhất là đột biến ở intron 8 (2/26 trường hợp) (biểu đồ 2C). Đối với đột biến vùng exon (n=16), phần lớn là dạng đột biến sai nghĩa (missense), còn lại là đột biến mất đoạn (deletion) và đột biến vô nghĩa (nonsense) đều chiếm tỉ lệ thấp như nhau (biểu đồ 2A).



Biểu đồ 2. Tỉ lệ đột biến exon và intron trên gen COL1A1/COL1A2 (n=42)

Kết quả giải trình tự gen của những người bệnh tạo xương bất toàn có đột biến gen COL1A1/COL1A2, hình 1 minh họa một trường hợp có đột biến xảy ra ở vùng exon của gen COL1A1, trong đó, đột biến dị hợp tử thay thế G thành T tại vị trí 2183 làm cho bộ ba tại vị trí 686

