

XÂY DỰNG CƠ SỞ DỮ LIỆU “SpoligoBD ver4” ỨNG DỤNG TRONG NGHIÊN CỨU ĐA DẠNG DI TRUYỀN CỦA *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* COMPLEX

Nguyễn Hoàng Bách^{1,2}, Huỳnh Thị Hải Đường^{1,2}, Ngô Việt Quỳnh Trâm^{1,2}

(1) Bộ môn Vi sinh, Trường Đại học Y Dược Huế

(2) Trung tâm Carlo Urbani, Trường Đại học Y Dược Huế

Tóm tắt

Mục tiêu nghiên cứu: Xây dựng cơ sở dữ liệu (CSDL) lưu trữ toàn bộ kiểu gen spoligotype phục vụ phân tích kết quả kỹ thuật spoligotyping trong các nghiên cứu về đa dạng di truyền của các chủng vi khuẩn gây bệnh lao. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Sử dụng CSDL tham chiếu SpolDB4 từ Viện Pasteur Guadeloupe, lập trình ứng dụng bằng ngôn ngữ PHP và lưu trữ dữ liệu trong MySQL và chạy trên nền tảng web. Xây dựng các chức năng thống kê theo các trường dữ liệu khác nhau, các công cụ tìm kiếm theo các kiểu dữ liệu nhập khác nhau. **Kết quả:** Xây dựng hoàn chỉnh CSDL SpoligoDB ver4 đáp ứng yêu cầu tìm kiếm nhanh chóng, trực quan, chính xác; phục vụ công tác kiểm tra kết quả kỹ thuật spoligotyping trong các nghiên cứu về phân loại và tính kháng thuốc của các vi khuẩn gây bệnh lao tại Trung tâm Carlo Urbani, Đại học Y Dược Huế và các đơn vị khác tại các địa chỉ sau: <http://khdn-yhue.vn/modules.php?name=Spoligodb>; <http://carlo-urbani-center.org/en/modules.php?name=Spoligodb>. **Kết luận:** Đã xây dựng hoàn chỉnh, đạt yêu cầu hệ CSDL SpoligoDB ver4 từ dữ liệu trích xuất từ SpolDB4 cung cấp bởi Viện Pasteur Guadeloupe phục vụ phân tích kết quả kỹ thuật spoligotyping cho các đơn vị có nghiên cứu về đa dạng di truyền của vi khuẩn gây bệnh lao.

Từ khóa: Spoligotyping, hình vạch spoligotype, SpoligoDB ver4, AIE-VNM.

Abstract

SpoligoBD ver4 – A GENOTYPE DATABASE OF SPOLIGOTYPING FOR *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* COMPLEX

Nguyen Hoang Bach^{1,2}, Huynh Thi Hai Duong^{1,2}, Ngo Viet Quynh Tram^{1,2}

(1) Department of Microbiology, Hue University of Medicine and Pharmacy

(2) Carlo Urbani Center, Hue University of Medicine and Pharmacy

Objectives: To build a database recording all types of spoligotyping genes to serve the purpose of analyzing the result of spoligotyping technique in the study of the genetic diversity of *Mycobacteria tuberculosis* complex. **Materials and Methods:** To use SpolDB4 as the reference database from Guadeloupe Paster Institute to employ PHP language for programming and record the spoligotyping data in MySQL. The module is run on the web platform. To build statistical functions according to different data entries and different searching tools according to various data input. **Results:** To complete the building of “SpoligoDB ver4” database to meet the demand of fast, visual and exact searching requirements and to fulfill the result testing process on spoligotyping technique among researches on classifications and drug-resistance and of *Mycobacterium tuberculosis* complex at Carlo Urbani Center, Hue University of Medicine and Pharmacy and other agencies at the following address <http://khdn-yhue.vn/modules.php?name=Spoligodb>; <http://carlo-urbani-center.org/en/modules.php?name=Spoligodb>. **Conclusion:** To complete the building of SpoligoDB ver4 database from enucleated SpolDB4 database provided by the Guadeloupe Pasteur Institute and meet its requirements to serve the result analysis process on spoligotyping technique for those units that wish to research on the genetic diversity of *Mycobacterium tuberculosis* complex.

Keywords: Spoligotyping, spoligotype pattern, SpoligoDB ver4, AIE-VNM.

Địa chỉ liên hệ: Nguyễn Hoàng Bách, email: jtbach2010@gmail.com

DOI: 10.34071/jmp.2014.2.15

Ngày nhận bài: 23/2/2014, Ngày đồng ý đăng: 12/4/2014, Ngày xuất bản: 6/5/2014

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Spoligotyping là kỹ thuật xác định kiểu gen dựa trên việc phát hiện 43 đoạn trung gian (spacer) trong vùng DR (Direct repeat) của hệ gen các nhóm vi khuẩn gây bệnh lao. Các kiểu sắp xếp hình vạch spoligotype (spoligotype pattern) thể hiện sự có mặt của các đoạn trung gian đặc trưng cho kiểu gen của vi khuẩn lao. Kỹ thuật Spoligotyping có ưu điểm thực hiện nhanh, đặc hiệu và có khả năng phát hiện chủng vi khuẩn lao kiểu gen Beijing liên quan đến tính kháng thuốc và các chủng vi khuẩn lao kiểu gen khác [3].

Tập hợp các kiểu hình vạch spoligotype đại diện cho các chủng vi khuẩn gây bệnh lao trên toàn thế giới được lưu trữ gọi là cơ sở dữ liệu (CSDL) spoligotyping quốc tế. Phiên bản hiện nay là SpolDB4 mô tả 1939 kiểu sắp xếp hình vạch spoligotype của 39.295 chủng vi khuẩn gây bệnh lao từ 122 nước trên thế giới, được chia làm 62 nhánh (dòng) dựa trên tổng hợp các thông tin sinh học và các nghiên cứu chuyên sâu về phân loại [2]. SpolDB4 đã cung cấp một thông tin về tính đa dạng di truyền hiện nay của nhóm vi khuẩn gây bệnh lao (*Mycobacterium tuberculosis complex*) mối liên quan về di truyền giữa các kiểu spoligotype, thông tin phân loại dưới loài và về lịch sử tiến hóa dưới loài. SpolDB4 còn cập nhật các thông tin dịch tễ về các kiểu spoligotype, cũng như bản đồ dịch tễ một số nhánh của nhóm vi khuẩn gây bệnh lao phổ biến. SpolDB4 là CSDL hữu hiệu trong việc xác định nhận dạng của một chủng vi khuẩn lao nào đó đồng thời phân tích giữa vị trí lưu hành hiện tại của chủng với lịch sử tiến hóa trước đó [2].

Quá trình phân tích kết quả spoligotyping một chủng vi khuẩn lao tại trung tâm Carlo Urbani gặp nhiều khó khăn, mất khá nhiều thời gian. Để phân tích kết quả bằng thiết bị và phần mềm chuyên dụng cần có đầu tư về tài chính. Hiện nay, 3 công cụ trực tuyến sử dụng CSDL tham chiếu SpolDB4 miễn phí, giúp các phòng thí nghiệm có thể kiểm tra kết quả xác định kiểu gen spoligotype các chủng vi khuẩn lao như SITVIT WEB, SPOTCLUST, SpolTools. Tuy nhiên các công cụ này vẫn chưa đáp ứng được một giao diện thân thiện, các tiếp cận dữ liệu theo nhiều hướng: từ khoá, tìm theo kết quả spoligotype hoàn chỉnh và tìm theo gợi ý để giúp người làm nghiên cứu xác định nhanh, chính xác các kiểu spoligotype khác nhau trong thời gian ngắn nhất. Trên CSDL tham chiếu SpolDB4, chúng tôi tiến hành xây dựng một hệ CSDL trực tuyến đáp ứng nhu cầu sử dụng của người nghiên cứu một cách hiệu quả hơn với đề tài nghiên cứu “**Xây dựng cơ sở dữ liệu SpoligoDB ver4 ứng dụng trong nghiên cứu đa dạng di truyền của *Mycobacterium tuberculosis complex***”.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Cơ sở dữ liệu tham chiếu SpolDB4 được cung cấp bởi Viện Pasteur Guadeloupe tại địa chỉ <http://www.pasteur-guadeloupe.fr/tb/spolddb4/spolddb4.pdf> gồm 1939 kiểu gen spoligotyping khác nhau được lưu trữ dưới dạng file PDF (Portable Document Format, Acrobat System). Sử dụng ngôn ngữ lập trình kịch bản PHP (Hypertext Preprocessor) để xử lý, truy vấn dữ liệu 1939 kiểu gen spoligotype và lưu trữ trong hệ cơ sở dữ liệu MySQL. Tích hợp hệ thống vào trang thông tin điện tử chuyên ngành khdn-yhue.vn và carlo-urbani-center.org.

Kết quả phân tích 122 chủng vi khuẩn gây bệnh lao bằng kỹ thuật spoligotyping được biểu hiện trên 5 phim x-quang. Trên mỗi phim x-quang có 25-30 kết quả kiểu gen của các chủng vi khuẩn gây bệnh lao.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Xây dựng sơ đồ dữ liệu trên hệ cơ sở dữ liệu MySQL

Dữ liệu kiểu gen spoligotype sẽ được lưu trữ trên một bảng dữ liệu với đầy đủ các thông tin gồm các trường thông tin: SIT (spoligo-international-type number), spoligotype description binary, spoligotype description octal and label.

Field	Type	Collation
sit	int(10)	
binary_desc	int(43)	
octal_desc	int(14)	
label	varchar(100)	utf8_unicode_ci
version	varchar(100)	utf8_unicode_ci

Bảng 1. Bảng ghi dữ liệu kiểu gen spoligotyping

Khoá đơn nhất (UNIQUE) của bảng dữ liệu là SIT, khoá này sẽ giúp CSDL không bị trùng lặp các bản ghi khi ta cập nhật phiên bản mới hơn. Mỗi kiểu gen sẽ gắn liền với mỗi SIT duy nhất. Spoligotype description binary (binary_desc) là dãy ký tự gồm 43 chữ số 0 và 1 mã hoá dạng nhị phân (binary) của 43 đoạn trung gian trong vùng DR trong kết quả kỹ thuật spoligotyping, tương ứng có xuất hiện băng tín hiệu lai (ô hình vuông nhỏ màu đen ■) là 1 và không xuất hiện băng (ô hình vuông không màu □) là 0. Để đơn giản trong việc phân loại, bản mã nhị phân (binary) gồm 43 số sẽ được chuyển sang dạng bát phân (octal_desc) với dữ liệu chỉ còn 15 ký tự trong dãy số từ 0-7.

Việc chuyển đổi từ mã nhị phân sang bát phân được thực hiện theo cách sau: (1) chia dãy số 43 số nhị phân thành nhóm 14 nhóm số nhị phân,

mỗi nhóm 3 số và 1 số cuối cùng giữ nguyên. (2) chuyển 14 nhóm 3 số nhị phân thành 14 nhóm bát phân theo bảng 2. Số cuối cùng trong bảng mã

nhị phân giữ nguyên. Như vậy chuỗi số 15 bảng mã bát phân chuyển đổi từ nhị phân luôn kết thúc bằng số 0 hoặc 1 (bảng 2)

Nhị phân	000	001	010	011	100	101	110	111
Bát phân	0	1	2	3	4	5	6	7

Example 1

spaces → 43

Original banding pattern
Binary code
14 + 1 grouping
Octal designation

Example 2

spaces → 43

Original banding pattern
Binary code
14 + 1 grouping
Octal designation

Bảng 2. Chuyển đổi từ nhóm số nhị phân mô tả hình vạch spoligotype sang bát phân

2.2.3. Trích xuất dữ liệu từ CSDL SpolDB4 và lưu vào CSDL MySQL

CSDL được sử dụng làm tham chiếu là “SpolDB4, sorted by increasing spoligo-international-type number” gồm 1939 biểu ghi được xếp theo thứ tự tăng dần của SIT [2]. Từ CSDL này ta sẽ chuyển đổi dữ liệu lưu trữ trong bảng tính EXCEL dưới dạng file .xml (Spreadsheet). Các kiểu hình vạch spoligotype sẽ được chuyển đổi sang mã nhị phân, mỗi bảng ghi có lưu 1 dãy số nhị phân gồm 43 ký tự số 0 và 1.

2.2.4. Xây dựng công cụ lưu dữ liệu bảng tính vào MySQL

Chuyển đổi dữ liệu từ bảng tính EXCEL sang bảng dữ liệu MySQL theo bảng 1 bằng cách sử dụng DOMDocument Class trong nhóm hàm XML Manipulation của PHP [4,5]. Xây dựng giao diện đồ họa cho công cụ nhập liệu nhanh trên giao diện website.

2.2.5. Xây dựng chức năng cho người sử dụng:

- **Trang thông tin, thống kê dữ liệu:**
Toàn bộ hệ thống và CSDL chúng tôi gọi là SpoligoDB ver4. Trang giao diện cho người dùng gồm các trang giới thiệu ứng dụng: giới thiệu, cơ sở khoa học của kỹ thuật spoligotyping, các tính năng của CSDL, số hiệu CSDL... Về thống kê dữ liệu, SpoligoDB ver4 sẽ tạo các bảng thống kê chi tiết như:
 - Thống kê theo SIT (phân trang và không phân trang): hiển thị các biểu ghi theo thứ tự tăng dần các SIT.
 - Thống kê theo Spoligotype description binary (phân trang và không phân trang): hiển thị các biểu ghi theo sự sắp xếp tăng dần của dãy số mã nhị phân mã hoá cho kết quả kiểu hình vạch spoligotyping.
 - Thống kê theo hình vạch spoligotype (phân trang và không phân trang): hiển thị các biểu ghi theo sự sắp xếp tăng dần của sự xuất hiện băng của 43 hình vạch trong mỗi kết quả spoligotype.
 - Thống kê toàn bộ CSDL theo SIT: hiển thị thông tin toàn bộ CSDL theo thứ tự tăng dần của SIT, các thông tin xuất hiện gồm: SIT, Spoligotype

description binary, hình vạch spoligotype, octal description và label.

▪ **Chức năng tìm kiếm, tra cứu kết quả thực nghiệm với SpoligoDB ver4:**

Xây dựng các công cụ tìm kiếm theo từng nhóm yêu cầu thực thể khác nhau. Chúng tôi xây dựng 3 công cụ tìm kiếm khác nhau, tùy thuộc vào yêu cầu người sử dụng để cung cấp kết quả nhanh và chính xác cho người sử dụng. Mỗi biểu ghi sẽ lưu trữ một bảng ghi spoligotype description binary tương ứng. Nếu thông tin kết quả kỹ thuật spoligotyping phù hợp thì sẽ hiển thị toàn bộ thông tin chi tiết của chủng vi khuẩn lao đó.

Thông tin được đưa vào truy vấn theo giao thức POST sẽ được truy vấn vào cơ sở dữ liệu theo hàm WHERE trong MySQL, nhằm so sánh thông tin đưa vào với các thông tin được lưu trong bảng dữ liệu của thông tin 1939 kiểu gen [1,6,7].

- Tìm kiếm khi đã xác định chính xác được Spoligotype description binary của vi khuẩn chủng nghiên cứu theo thực nghiệm: người sử dụng sẽ nhập vào đủ 43 ký tự 0 và 1 theo sự xuất hiện các băng tín hiệu lai trên phim x-quang và hệ thống sẽ so sánh dãy ký tự đó với các bảng ghi mã nhị phân của 1939 chủng trong CSDL SpoligoDB ver4. Tất cả các ký tự nhập từ bàn phím sẽ bị khoá chỉ trừ ký tự 0 và 1. Bộ đếm ký tự nhập sẽ ghi nhận số ký tự đã nhập vào trường tìm kiếm. Kết quả tìm kiếm sẽ trả về 2 trường hợp: tìm thấy 1 biểu ghi chuỗi nhị phân tương ứng trong CSDL sẽ hiển thị thông tin đầy đủ của chủng đó như mô tả theo bát phân (octal description), tên nhóm phân loại (label)... Trong trường hợp không tìm thấy kết quả nào sẽ hiển thị bảng nhập lại dữ liệu và thông báo kiểm tra thông tin trên phim x-quang.

- Kiểm tra kết quả thí nghiệm với CSDL SpoligoDB ver4: người nhập sẽ nhập theo thứ tự từ trái sang phải các ký tự 0 và 1 theo đúng sự phân bố các băng trên phim x-quang, hệ thống sẽ liên tục so sánh với các kết quả tương ứng trong CSDL và hiển thị theo thời gian thực ngay bên dưới cho đến khi không có kết quả nào trùng khớp trong CSDL.

2.2.6. Kiểm tra tính chính xác và toàn vẹn của dữ liệu

Để đảm bảo tính chính xác và toàn vẹn dữ liệu của CSDL trong SpoligoDB ver4 với CSDL tham chiếu, chúng tôi tiến hành xác định kiểu gen của 122 chủng thí nghiệm bằng cả hai công cụ, SITVIT WEB và SpoligoDB ver4 [4].

Qua quá trình nghiên cứu kết hợp với kiểm tra bằng thực tiễn, chúng tôi đã xây dựng hoàn chỉnh CSDL SpoligoDB ver4 đáp ứng mục tiêu đặt ra là tìm kiếm nhanh chóng, trực quan, chính xác; phục vụ công tác kiểm tra kết quả kỹ thuật spoligotyping trong các nghiên cứu về phân loại

- `http://khdn-yhue.vn/modules.php?name=Spoligodb`

- <http://carlo-urbani-center.org/en/modules.php?name=Spoligodb>

Dữ liệu chỉ được nhập mới cho lần đầu tiên sử dụng và cập nhật cho các lần sau khi có bản cập nhật dữ liệu chính thức từ Viện Pasteur Guadeloupe và việc này được thực hiện bởi quản trị dữ liệu với tài khoản quản trị hệ thống website.

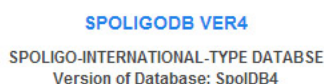
- Đăng nhập vào hệ thống với ba thông tin bảo mật là tên đăng nhập, địa chỉ email và mật khẩu.

- Quản trị viên lưu trữ dữ liệu lần đầu: sử dụng chức năng “Add multiple spoligotyping records” để đưa toàn bộ dữ liệu đã trích xuất, lưu trữ trong file XML Spreadsheet vào hệ CSDL MySQL



Hệ thống sẽ tự động chuyển tất cả dữ liệu đang lưu trữ dưới dạng bảng tính EXCEL vào CSDL MySQL và sẽ thông báo cho quản trị viên biết số

lượng bảng ghi được lưu trữ và liệt kê theo dạng bảng thông tin toàn bộ các bảng ghi từ SIT có số thứ tự 1 đến 1939 (hình 2).



- Cập nhật dữ liệu mới cho CSDL: trong trường hợp có phiên bản mới của CSDL tham chiếu (SpolDB5) thì quản trị viên có thể sử dụng chức năng thêm nhiều kiểu gen spoligotype (Add multiple spoligotyping records) với các dữ liệu cập nhật có SIT từ 1940 trở về sau. Nếu số lượng SIT cập nhật không quá lớn thì

quản trị viên có thể sử dụng chức năng thêm mới một bản ghi kiểu gen spoligotype (Add new SIT number) để cập nhật (hình 3). Trong đó trường dữ liệu “spoligotyping description binary” sẽ là dãy số 43 chữ số 0 và 1 mã hoá cho hình vạch spoligotype của chủng được bổ sung mới.

3.3. Kiểm tra tính chính xác và toàn vẹn cơ sở dữ liệu

Để đánh giá được tính chính xác và toàn vẹn dữ liệu khi chuyển CSDL SpolDB4 sang SpoligoDB

ver4 và lưu trên hệ CSDL MySQL, chúng tôi đã tiến hành xác định kiểu gen của 122 chủng vi khuẩn gây bệnh lao bằng SITVIT WEB và SpoligoDB ver4. Kết quả kiểm thử được thể hiện ở bảng 3.

Nhóm và dưới nhóm kiểu gen spoligotype	Công cụ kiểm tra	
	SpoligoDB ver4	SITVIT WEB
EAI	80	80
EAI4-VNM	19	19
EAI5	57	57
EAI1-SOM	3	3
EAI2-NTB	1	1
Beijing	15	15
U	10	10
T	6	6
MANU	3	3
H	3	3
CAS	1	1
Ngoài CSDL	4	4
Số chủng kiểm tra	N = 122	N = 122
Tổng thời gian hoàn thành	8 tiếng	12 tiếng

Bảng 3. Kết quả xác định kiểu gen spoligotype của 122 chủng vi khuẩn gây bệnh lao.

Bảng 3 cho thấy hai công cụ đều xác định chính xác kiểu gen của 118 chủng tập trung trong các nhóm EAI, EAI1, EAI2, BEIJING, U, T, MANU, H, CAS và đồng xác định được 4 chủng với kiểu gen spoligotype không có trong CSDL SpolDB4. Ngoài ra, thời gian phân tích toàn bộ kết quả bằng SpoligoDB ver4 là 8 giờ, nhanh hơn so với SITVIT WEB là 12 giờ. Điều này cho thấy sự hiệu quả trong việc sử dụng các công cụ tìm kiếm khác nhau của SpoligoDB ver4.

4. BÀN LUẬN

4.1. Tính hiệu quả

SpoligoDB ver4 đã hỗ trợ phân tích kết quả spoligotyping cho 122 chủng vi khuẩn lao trong nghiên cứu của Ngô Viết Quỳnh Trâm và cs (2012), phát hiện ra 4 chủng có kiểu gen không thuộc 1939 kiểu gen trong CSDL [8]. Tiến hành phân tích kết quả spoligotyping bằng các công cụ SITVIT WEB, SPOTCLUST và SpolTools song song cùng SpoligoDB ver4 thì thời gian hoàn thành với tên SpoligoDB ver4 nhanh hơn khi sử dụng chức năng tìm kiếm tự động gợi ý.

4.2. Tính chính xác

Sự toàn vẹn dữ liệu được chúng tôi kiểm tra bằng cách so sánh và ánh xạ CSDL, đảm bảo tất cả

1939 kiểu spoligotyping trong SpolDB4 sẽ được chuyển vào CSDL MySQL một cách toàn vẹn.

Tất cả 122 kết quả spoligotyping đều được phân tích đồng thời với SpoligoDB ver4 và SITVIT TOOLS. Kết quả đều hoàn toàn giống nhau, có nghĩa là độ tin cậy của chức năng tìm kiếm và sự chính xác của CSDL là tương đương nhau. Trong 4 chủng có kiểu spoligotyping mới thu nhận được khi phân tích với SpoligoDB ver4, chủng MTB_HUE_20 đã được kiểm tra bằng kỹ thuật giải trình tự toàn bộ genome. Kết quả phân tích trình tự DR (Direct repeat) khẳng định là chủng có kiểu gene spoligotype mới [8].

4.3. Khả năng phát triển, sự ổn định và bảo mật

SpoligoDB ver4 được phát triển như là một module riêng biệt trên nền tảng web với ngôn ngữ PHP và sử dụng hệ CSDL MySQL. Nó có thể dễ dàng tích hợp vào các cổng thông tin điện tử hay các website chuyên ngành. Chức năng quản trị dữ liệu cho phép CSDL có thể cập nhật phiên bản mới khi nhận được dữ liệu cập nhật từ Viện Pasteur Guadeloupe. Hiện nay, số thứ tự của SIT mới nhất là 1939. Khi có CSDL SpolDB5 (phiên bản tiếp theo SpolDB4) thì chúng ta chỉ bổ sung những SIT từ 1940 trở về sau, hoặc sẽ chỉnh sửa từng bản ghi theo định chính dữ liệu từ CSDL gốc từ Viện Pasteur Guadeloupe.

Dữ liệu trong SpoligoDB ver4 được bảo vệ thông qua 2 lớp mật khẩu: tên đăng nhập để vào trang quản trị hosting và tên đăng nhập vào máy chủ MySQL trên webserver. Dữ liệu luôn được tự động lưu dự phòng hàng tháng. Chưa có sự cố nào ghi nhận trong 2 năm hoạt động trên website khdn-yhue.vn và carlo-urbani-center.org.

5. KẾT LUẬN

Qua quá trình nghiên cứu và thực tiễn sử dụng từ năm 2011 đến nay, chúng tôi đã rút ra những kết luận sau:

- Đã xây dựng hoàn chỉnh, đặt yêu cầu khoa học hệ CSDL SpoligoDB ver4 trên dữ liệu tham chiếu SpolDB4 cung cấp bởi Viện Pasteur Guadeloupe phục vụ phân tích kết quả kỹ thuật spoligotyping cho các đơn vị có nghiên cứu về đa dạng di truyền của vi khuẩn lao.

- Xây dựng hoàn chỉnh bộ 3 công cụ tìm kiếm để rút ngắn thời gian phân tích kết quả, tránh sai sót trong kỹ thuật spoligotyping.

- Hoạt động ổn định trên 2 website chính thức: khdn-yhue.vn và carlo-urbani-center.org

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Adrian W. West. Practical PHP and MySQL Website Databases: A Simplified Approach. Apress. 2013.
2. Demay C, Liens B, Burguière T, Hill V, Couvin D, Millet J, Mokrousov I, Sola C, Zozio T, Rastogi N. SITVITWEB - A publicly available international multimarker database for studying *Mycobacterium tuberculosis* genetic diversity and molecular epidemiology. Infect Genet Evol. 2012 ; 12 : 755-766.
3. Driscoll JR. Spoligotyping for molecular epidemiology of the Mycobacterium tuberculosis complex. Methods Mol Biol. 2009; 551:117-28. doi: 10.1007/978-1-60327-999-4_10.
4. Frank P. Coyle. XML, Web Services, and the Data Revolution. Addison-Wesley Professional. 2009. ISBN: 0-201-77641-3.
5. Guy Harrison, Steven Feuerstein. MySQL Stored Procedure Programming. O'Reilly Media, Inc. 2006. ISBN-10: 0-596-10089-2.
6. Leon Atkinson, Zeev Suraski. Core PHP Programming. Prentice Hall Professional. 2004. ISBN: 0-13-046346-9.
7. Luke Welling, Laura Thomson. PHP and MySQL Web Development. Pearson Education. 2008.
8. Ngo Viet Quynh Tram, Nguyen Hoang Bach, Nguyen T. Chau Anh, Huynh Hai Duong. Preliminary remarks on assembly whole genome sequencing of MDR *M. tuberculosis* isolated in Vietnam. J Infect Dev Ctries. 2011; 6(1): 95-96.