

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ CỦA THUỐC TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARAT TRONG ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN VIRUS B MẠN SAU MỘT NĂM ĐẦU ĐIỀU TRỊ TẠI BỆNH VIỆN HOÀN MỸ CỬU LONG

Dương Quốc Trung¹, Dương Xuân Chử², Trần Công Luận¹
Nguyễn Văn Hoàng³, Đào Thị Cẩm Giang²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm bệnh nhân viêm gan B mạn và đánh giá hiệu quả điều trị của thuốc Tenofovir disoproxil fumarat trong điều trị viêm gan B mạn sau một năm đầu điều trị tại bệnh viện Hoàn Mỹ Cửu Long. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Tất cả bệnh nhân được chỉ định điều trị viêm gan B mạn bằng thuốc Tenofovir disoproxil fumarat và tuân thủ điều trị liên tục ít nhất trong một năm đầu. Thời gian nghiên cứu từ tháng 1/2024 đến tháng 9/2024. **Kết quả:** Tuổi trung bình của bệnh nhân là $48,7 \pm 12,6$ tuổi, nam giới chiếm đa số 62,7%. Tỷ lệ chuyển đảo huyết thanh sau 12 tháng là 54,3%. Tỷ lệ hồ sơ bệnh án đáp ứng 4 tiêu chuẩn sau 12 tháng là 53,4%. **Kết luận:** TDF là thuốc điều trị đầu tay, mang lại hiệu quả điều trị cao cho bệnh viêm gan B mạn. **Từ khóa:** Tenofovir disoproxil fumarat, viêm gan B mạn tính.

SUMMARY

EVALUATION OF THERAPEUTIC EFFECTIVENESS OF TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARAT IN THE TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS B AFTER THE FIRST YEAR OF TREATMENT AT HOAN MY CUU LONG HOSPITAL

Objectives: Describe the characteristics of patients with chronic hepatitis B and evaluate the effective treatment effect of Tenofovir disoproxil fumarat in the treatment of chronic hepatitis B after one year of treatment at Hoan My Cuu Long Hospital. **Methods:** All patients were prescribed Tenofovir disoproxil fumarat for chronic hepatitis B and adhered to continuous treatment for at least the first year. Data collection began from the time the protocol was approved by the retrospective method until the calculated sample size was reached. **Results:** The average age of patients was 48.7 ± 12.6 years old, with a maximum use limit of 62.7% for males. The seroconversion rate after 12 months was 54.3%. The rate of medical records meeting the 4 criteria after 12 months was 53.4%. **Conclusion:** TDF is a first-line treatment drug, bringing high efficiency for chronic hepatitis B. **Keywords:** Tenofovir disoproxil fumarat, chronic hepatitis B.

¹Trường Đại học Tây Đô

²Trường Đại học Y dược Cần Thơ

³Bệnh viện đa khoa Hoàn Mỹ Cửu Long

Chịu trách nhiệm chính: Dương Quốc Trung

Email: mr.duongquoc trung@gmail.com

Ngày nhận bài: 9.9.2024

Ngày phản biện khoa học: 16.10.2024

Ngày duyệt bài: 13.11.2024

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm gan B là bệnh truyền nhiễm quan trọng, do virus viêm gan B gây ra, là một gánh nặng cho y tế toàn thế giới. Theo báo cáo của WHO vào năm 2021, chỉ 10% số người sống chung với viêm gan B mạn được chẩn đoán, và 6,6 triệu người được điều trị [1]. Tenofovir disoproxil fumarat (TDF) được đưa vào điều trị viêm gan virus B mạn từ tháng 11/2008 đã giúp kiểm soát được bệnh, cải thiện chất lượng cuộc sống cho người bệnh và làm giảm tỉ lệ tử vong do virus viêm gan B. Trên thế giới và tại Việt Nam đã có vài nghiên cứu về hiệu quả điều trị của thuốc TDF. Tuy nhiên, tại Bệnh viện Hoàn Mỹ Cửu Long Cần Thơ chưa có nghiên cứu cụ thể nào về vấn đề trên. Xuất phát từ thực tế đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu: "Đánh giá hiệu quả điều trị của thuốc Tenofovir disoproxil fumarat trong điều trị viêm gan virus B mạn sau một năm đầu điều trị tại bệnh viện Hoàn Mỹ Cửu Long".

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu. Các bệnh nhân được chẩn đoán xác định viêm gan virus B mạn tính từ 18 tuổi trở lên và có chỉ định điều trị bằng thuốc Tenofovir disoproxil fumarat.

Tiêu chuẩn chọn mẫu

- Các bệnh nhân được chẩn đoán viêm gan B mạn tính theo phác đồ hướng dẫn chẩn đoán và điều trị của Bộ Y Tế Việt Nam ban hành theo quyết định số 3310/QĐ-BYT ngày 29/07/2019 [2].

- Được chỉ định điều trị đặc hiệu chỉ bằng thuốc Tenofovir disoproxil fumarat và tuân thủ điều trị ít nhất trong 1 năm đầu theo phác đồ.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân đồng nhiễm các loại viêm gan khác hoặc HIV.

- Bệnh nhân có dùng thuốc đông y, bệnh nhân dùng thuốc khác để điều trị viêm gan virus B.

- Bệnh nhân là phụ nữ có thai và đang cho con bú.

- Bệnh nhân dưới 18 tuổi.

- Bệnh nhân không tuân thủ điều trị: Không dùng thuốc theo toa, không tái khám theo lịch hẹn, tự ý nghỉ điều trị.

- Bệnh nhân suy thận có Creatinin $\geq 130\mu\text{mol/L}$.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu

cứu mô tả cắt ngang. Thu thập hồ sơ bệnh án bắt đầu từ khi đề cương được duyệt ngày 1/6/2024 theo phương pháp hồi cứu đến khi đạt được cỡ mẫu nghiên cứu đã tính.

Cỡ mẫu nghiên cứu: Áp dụng công thức tính cỡ mẫu ước lượng một tỷ lệ:

$$n = \frac{Z_{1-\frac{\alpha}{2}}^2 \times p \times (1-p)}{c^2}$$

Trong đó: n: cỡ mẫu.

α: Xác suất sai sót loại 1, chọn α = 0,05,

$Z_{1-\frac{\alpha}{2}} = 1,96$; c: Sai số cho phép là 0,05.

p: Tỷ lệ đáp ứng HBV-DNA sau 12 tháng điều trị bằng Tenofovir (TDF) theo nghiên cứu của tác giả Lê Trung Kiên [3] tại bệnh viện nhiệt đới trung ương năm 2020 là 87,3%, nên chọn p = 0,873

⇒ Thay vào công thức tính được cỡ mẫu cần lấy là 107 bệnh nhân.

Trong quá trình thu thập mẫu, chúng tôi thấy tổng số mẫu đạt tiêu chuẩn chọn mẫu là 118 mẫu, nên chúng tôi sử dụng hết toàn bộ mẫu là 118.

Xử lý số liệu: xử lý thống kê bằng phần mềm SPSS 20.0, tính tần suất, tỷ lệ % đối với các biến định tính. Các biến định lượng có phân phối chuẩn biểu diễn bằng giá trị trung bình ± độ lệch chuẩn. Các biến định lượng không có phân phối chuẩn biểu diễn bằng giá trị trung bình ± độ lệch chuẩn kèm theo giá trị trung vị và khoảng tứ phân vị. Mô tả các yếu tố liên quan bằng phân tích hồi quy logistic, các yếu tố liên quan có ý nghĩa thống kê khi p < 0,05.

2.3. Đạo đức nghiên cứu. Đây là một nghiên cứu mô tả, hồi cứu trên hồ sơ bệnh án, số liệu được thu thập dựa trên bệnh án điện tử không làm ảnh hưởng đến quá trình điều trị. Toàn bộ thông tin thu thập chỉ phục vụ mục đích nghiên cứu, góp phần chẩn đoán và điều trị, vì lợi ích sức khỏe của bệnh nhân, hoàn toàn không phục vụ cho bất kỳ mục đích nào khác.

2.4. Nội dung nghiên cứu. Mô tả đặc điểm chung của bệnh nhân viêm gan B mạn: tuổi, giới tính, yếu tố nguy cơ.

Đánh giá hiệu quả sau một năm đầu điều trị thông qua chỉ số hiệu quả dựa trên 4 dấu hiệu cận lâm sàng bao gồm: Xét nghiệm nồng độ ALT, đáp ứng huyết thanh ở nhóm bệnh nhân HBeAg(+) sang HBeAg(-), tải lượng HBV-DNA và độ xơ hóa gan.

Chỉ số hiệu quả điều trị (CSHQ) được tính theo công thức:

$$CSHQ (\%) = \frac{|Psau - Ptrước|}{Ptrước} \times 100$$

Trong đó: Psau: Tỷ lệ kết quả xét nghiệm sau điều trị.

Ptrước: Tỷ lệ kết quả xét nghiệm trước điều trị

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung

Bảng 1. Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi

Đặc điểm	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Tuổi	18-30	9, 7,6
	31-40	28, 23,7
	41-50	28, 23,7
	Trên 50	53, 44,9
Giới tính	Nam	74, 62,7
	Nữ	44, 37,3
Yếu tố nguy cơ	Mẹ có HBsAg(+)	35, 29,7
	Vợ/Chồng có HBsAg(+)	32, 27,1
	Không rõ nguồn lây	51, 43,2

Nhận xét: Nhóm tuổi trên 50 chiếm đa số với tỷ lệ 44,9%, tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu là 48,7±12,6. Tuổi nhỏ nhất là 23 tuổi, tuổi lớn nhất là 82 tuổi. Nam giới chiếm đa số (62,7%, đa số bệnh nhân không biết rõ nguồn lây bệnh.

3.2. Đánh giá kết quả điều trị

Bảng 2. Chỉ số hiệu quả theo nồng độ ALT của bệnh nhân xét nghiệm mỗi 3 tháng

Thời gian	Nồng độ ALT > 40 IU/l		
	n	%	CSHQ (%)
T0	95	80,5	
T3	35	29,7	63,1
T6	24	20,3	74,7
T9	26	22	72,6
T12	20	16,9	78,9

Nhận xét: Ở thời điểm trước điều trị, ta có số bệnh nhân có nồng độ ALT > 40 IU/l là 95 bệnh nhân. Kết quả xét nghiệm mỗi 3 tháng cho thấy số bệnh nhân có nồng độ men gan > 40 IU/l giảm dần. Chỉ số hiệu quả của TDF về đáp ứng sinh hóa ở thời điểm 3 tháng là 63,1% tăng lên 78,9% sau một năm điều trị.

Bảng 3. Chỉ số hiệu quả dựa theo đáp ứng huyết thanh mỗi 6 tháng.

Thời gian	n	CSHQ (%)
T0 HBeAg(+)	35	
T6 HBeAg(+)	32	8,6
T12 HBeAg(+)	16	54,3

Nhận xét: Trong 35 bệnh nhân có HBeAg(+) trước điều trị, kết quả sau 6 tháng điều trị chỉ số hiệu quả dựa theo chuyển đổi huyết thanh là 8,6%, sau một năm điều trị tỷ lệ này tăng lên 54,3%.

Bảng 4. Chỉ số hiệu quả dựa theo tải lượng HBV – DNA mỗi 6 tháng.

Thời gian	Trên ngưỡng phát hiện		
	n	%	CSHQ (%)
T0	118	100	
T6	64	54,2	45,8
T12	21	17,8	82,2

Nhận xét: Sau một năm điều trị số bệnh nhân có HBV-DNA trên ngưỡng phát hiện giảm từ 118 bệnh nhân xuống còn 21 bệnh nhân, chỉ số hiệu quả đạt 82,2%.

Bảng 5. Mối liên quan giữa đáp ứng tải lượng HBV-DNA tại thời điểm 12 tháng và HBeAg trước điều trị

Tải lượng HBV-DNA	HBeAg (+)		HBeAg (-)		Tổng		p	OR 95% CI
	n	%	n	%	N	%		
Trên ngưỡng	16	45,7	5	6	21	17,8	< 0,001	13,137 4,276-40,360
Dưới ngưỡng	19	54,3	78	94	97	82,2		
Tổng	35	100	83	100	118	100		

Nhận xét: Có mối liên quan giữa tải lượng HBV-DNA tại thời điểm 12 tháng và HBeAg trước điều trị với mức ý nghĩa thống kê là $p < 0,001$. Cụ thể ở nhóm HBeAg(-) có sự đáp ứng virus tốt hơn gấp 13 lần so với nhóm HBeAg(+) với khoảng tin cậy 95% từ 4,276 đến 40,360.

Bảng 6. Chỉ số hiệu quả dựa theo độ xơ hóa gan mỗi 6 tháng điều trị.

Thời gian	T6		T12	
	n	CSHQ (%)	n	CSHQ (%)
Giảm độ xơ hóa gan	36	40	44	48,9

Nhận xét: Trong 90 bệnh nhân có độ xơ hóa gan từ F2 trở lên, TDF giúp giảm độ xơ hóa gan của bệnh nhân với chỉ số hiệu quả điều trị sau 6 tháng và 12 tháng lần lượt là 40% và 48,9%.

Bảng 7. Tỷ lệ hồ sơ bệnh án đạt 4 tiêu chuẩn sau 6 tháng và 12 tháng điều trị

Thời gian	T6		T12	
	n	%	n	%
Đạt	29	24,6	63	53,4
Không đạt	89	75,4	55	46,6
Tổng	118	100	118	100

Nhận xét: Tỷ lệ hồ sơ bệnh án đạt 4 tiêu chuẩn sau 6 tháng và 12 tháng điều trị lần lượt là 24,6% và 53,4%.

IV. BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu trên 118 bệnh nhân viêm gan B mạn đang điều trị bằng TDF cho thấy:

Tuổi trung bình của bệnh nhân viêm gan B mạn là $48,7 \pm 12,6$ tuổi, trong đó nhóm tuổi trên 50 chiếm đa số với tỷ lệ 44,9%. Về giới tính, nam giới chiếm đa số, tỷ lệ nam/nữ là 1,68. Kết

quả này tương đồng với nghiên cứu của Sam Trinh (2019) độ tuổi trung bình ghi nhận được là $49,4 \pm 16,14$ [4], nghiên cứu của Trịnh Thị Hằng (2020) tỷ lệ nam/nữ là 1,69 [5]. Về yếu tố nguy cơ, đa số bệnh nhân không rõ nguồn lây bệnh chiếm 43,2.

Đáp ứng sinh hóa: Nồng độ ALT là chỉ dấu để phát hiện có hay không tình trạng hoạt động của bệnh ở gan và sự bình thường hóa ALT được sử dụng làm mục tiêu điều trị ngắn hạn. Trong nghiên cứu tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng tốt về sinh hóa với mức ALT ≤ 40 IU/L tại thời điểm 3 tháng là 63,1%, tăng lên 78,9% sau một năm đầu điều trị. Nghiên cứu của Seval Müzeyyen Ecin (2020) ghi nhận ALT trở về mức bình thường ở tháng thứ 12 là 80,4% [6].

Đáp ứng huyết thanh: HBeAg phản ánh tình trạng nhân lên của virus và là thời kỳ lây lan mạnh. Đáp ứng huyết thanh là sự chuyển đổi HBeAg(+) sang HBeAg(-) chứng tỏ virus HBV ngưng nhân đôi. Nghiên cứu cho thấy tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh sau 6 tháng là 8,6%, sau một năm điều trị tỷ lệ này tăng lên là 19 bệnh nhân tương ứng với 54,3%. Kết quả của Trần Trúc Giang (2022) ghi nhận tỷ lệ chuyển đổi sang HBeAg(-) sau một năm điều trị là 37,89% [7].

Đáp ứng virus học: Sau 6 tháng điều trị, số bệnh nhân có HBV-DNA trên ngưỡng phát hiện giảm từ 118 bệnh nhân xuống còn 64 bệnh nhân (chỉ số hiệu quả 45,8%), sau một năm điều trị tỷ lệ này là 82,2%. HBV-DNA là dấu hiệu của virus nhân lên và là mục tiêu chính trong điều trị kháng virus. Việc đưa nồng độ HBV-DNA về dưới ngưỡng phát hiện có liên quan đến việc giảm nguy cơ xơ gan, ung thư gan.

Mối liên quan giữa đáp ứng tải lượng HBV-DNA tại thời điểm 12 tháng và HBeAg trước điều trị: Có mối liên quan giữa tải lượng HBV-DNA tại thời điểm 12 tháng và HBeAg trước điều trị với mức ý nghĩa thống kê là $p < 0,001$. Cụ thể ở nhóm HBeAg(-) có sự đáp ứng virus tốt hơn gấp 13 lần so với nhóm HBeAg(+) với khoảng tin cậy 95% từ 4,276 đến 40,360. Nghiên cứu của Petek Konya (2022) nhận thấy sau một năm điều trị đáp ứng virus học ở nhóm HBeAg(-) tốt hơn so với nhóm HBeAg(+) [8].

Đáp ứng độ xơ hóa gan: Sử dụng TDF giúp giảm độ xơ hóa gan của bệnh nhân với chỉ số hiệu quả điều trị sau 6 tháng và 12 tháng lần lượt là 40% và 48,9%. Tiên lượng bệnh nhân viêm gan siêu vi mạn tính có liên quan chặt chẽ với sự tiến triển của xơ hóa gan. Đánh giá chính xác giai đoạn xơ hóa gan là rất quan trọng để

theo dõi và đưa ra quyết định điều trị ở bệnh nhân viêm gan mạn tính.

Tỷ lệ hồ sơ bệnh án đạt 4 tiêu chuẩn sinh hóa, chuyển đảo huyết thanh, virus học và độ xơ hóa gan là 24,6% tại thời điểm 6 tháng và 53,4% tại thời điểm 12 tháng.

V. KẾT LUẬN

Tenofovir disoproxil fumarat (TDF) có hiệu quả cao trên bệnh nhân viêm gan B tuân thủ điều trị liên tục, thuốc giúp cải thiện nồng độ ALT trong máu, tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh, đáp ứng virut học và độ xơ hóa gan ngày càng cải thiện.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. WHO (2021), "Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021: accountability for the global health sector strategies 2016–2021: actions for impact".
2. Bộ Y Tế (2019), Quyết định về việc ban hành Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh viêm gan vi rút B, Hà Nội.

3. Lê Trung Kiên (2020), Đánh giá sự thay đổi các dấu ấn huyết thanh ở bệnh nhân viêm gan vi rút B mạn tính điều trị bằng tenofovir tại bệnh viện bệnh nhiệt đới Trung ương (2018-2020), Luận văn thạc sỹ Y học, Trường đại học Y Hà Nội.
4. Trịnh Sâm, et al (2019), "Changes in renal function in patients with chronic HBV infection treated with tenofovir disoproxil fumarat vs entecavir", Clinical Gastroenterology and Hepatology, 17(5), pp. 948-956. e1.
5. Trịnh Thị Hằng, Nguyễn Vũ Trung và Lê Văn Duyệt (2020), "Xác định đột biến kháng thuốc của HBV ở bệnh nhân viêm gan B mạn tính điều trị tại bệnh viện bệnh nhiệt đới Trung ương", Tạp chí Truyền nhiễm Việt Nam, 1(29), pp. 12-18.
6. Ecin Seval Müzeyyen, Başaran Nursel Çalik và Aladağ Murat (2020), "Evaluation of the effectiveness of tenofovir in chronic hepatitis B patients", Acta Medica, 51(1), pp. 9-14.
7. Trần Trúc Giang và Nguyễn Thị Thu Hương (2022), "Đánh giá hiệu quả của thuốc điều trị viêm gan siêu vi B lamivudin và tenofovir tại Bệnh viện Đa khoa số 10-Hậu Giang".
8. Petek Konya và Neşe Demirtürk (2022), "Evaluation of tenofovir disoproxil fumarat treatment in patients with chronic hepatitis B", Infectious Diseases & Clinical Microbiology, 4(1), pp. 47.

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ GỠ KÍN THÂN XƯƠNG CÁNH TAY Ở NGƯỜI CAO TUỔI BẰNG NẸP VÍT TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA TỈNH THÁI BÌNH

Nguyễn Duy Quyên^{1,2}, Trương Công Đạt¹, Vũ Minh Hải^{1*}

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả phẫu thuật gở kín thân xương cánh tay ở người cao tuổi bằng nẹp vít tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thái Bình. **Phương pháp nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang hồi cứu và tiền cứu 71 bệnh nhân cao tuổi gở kín thân xương cánh tay, được điều trị kết hợp xương nẹp vít tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thái Bình từ tháng 01/2020 đến tháng 3/2024. **Kết quả:** 71 bệnh nhân gồm 28 nam (39,4%), 43 nữ (60,6%); tuổi trung bình 72,5±8,2 (từ 60 - 98 tuổi); 54 bệnh nhân sống ở nông thôn (76,1%). Nguyên nhân tai nạn sinh hoạt (ngã) 43/71 (60,6%), tai nạn giao thông 26/71 (36,6%). Phần lớn bệnh nhân gãy xương cánh tay thuộc type A theo phân loại của AO với 38/71 bệnh nhân (53,5%). Bệnh nội khoa đi kèm: 29/71 (40,9%) bệnh nhân mắc từ 1 đến 2 bệnh; từ 3 bệnh trở lên là 38%; 35 bệnh nhân được kết hợp xương nẹp khóa (49,3%); 28 bệnh nhân được kết hợp nẹp vít AO (39,4%). 8 bệnh nhân kết hợp xương nẹp khóa nén ép (11,3%). Kết quả khám lại 55 bệnh nhân, thời gian theo dõi trung bình

sau 26,3±12,9 tháng (từ 7 đến 53 tháng). Đánh giá theo thang điểm Neer: 74,5% phục hồi chức năng rất tốt, 18,2% tốt, 7,3% trung bình, không có trường hợp nào kém. **Kết luận:** Gở kín thân xương cánh tay ở người cao tuổi hay gặp do tai nạn sinh hoạt; nữ chiếm nhiều hơn nam; đa số có bệnh nền kèm theo. Hầu hết bệnh nhân có kết quả phẫu thuật và PHCN theo thang điểm Neer ở mức tốt và rất tốt. Kết quả phẫu thuật và PHCN theo thang điểm Neer mức trung bình và kém gặp ở bệnh nhân cao tuổi, có nhiều bệnh nền. **Từ khóa:** gãy thân xương cánh tay; người cao tuổi; kết hợp xương nẹp vít.

SUMMARY

TREATMENT OUTCOMES OF CLOSED HUMERAL SHAFT FRACTURES IN ELDERLY USING PLATE AND SCREW FIXATION AT THAI BINH PROVINCIAL GENERAL HOSPITAL

Objective: To evaluate the surgical outcomes of closed humeral shaft fractures in elderly patients treated with plate and screw fixation at Thai Binh Provincial General Hospital. **Methodology:** A retrospective and prospective cross-sectional study was conducted on 71 elderly patients with humeral shaft fractures who received plate and screw fixation treatment at Thai Binh Provincial General Hospital from January 2020 to March 2024. **Results:** The study included 71 patients, consisting of 28 males (39.4%) and 43 females (60.6%), with a mean age of

¹Trường Đại học Y Dược Thái Bình.

²Bệnh viện Đa khoa Đông Hưng, Thái Bình.

Chịu trách nhiệm chính: Vũ Minh Hải

Email: vuminhhai777@gmail.com

Ngày nhận bài: 6.9.2024

Ngày phản biện khoa học: 15.10.2024

Ngày duyệt bài: 15.11.2024