

nhận bệnh nhân trong nghiên cứu có tiếng rale bệnh lý, trong đó chủ yếu là rale rít/ngáy (98,6%). Tỷ lệ rút lõm lồng ngực 38,4%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như kết quả trong nghiên cứu của Phạm Thị Minh Hồng năm 2004, tỷ lệ rút lõm lồng ngực là 48,5% (7).

Bệnh nhân VTPQ có bất thường trên phim Xquang có tỷ lệ 26,0% với chủ yếu là hình ảnh ứ khí. Nghiên cứu trên 499 trẻ VTPQ nhiễm RSV, Phạm Thị Minh Hồng (2004) ghi nhận 31,3% có hình ảnh ứ khí, 28,5% có tổn thương thâm nhiễm phổi rải rác và 1,8% xẹp phổi trên X-quang(7). Chẩn đoán VTPQ chủ yếu dựa vào lâm sàng và Hội Nhi khoa Hoa Kỳ khuyến cáo không nên chỉ định chụp X-quang ở trẻ VTPQ không có biến chứng. Tuy nhiên ở nhiều trẻ với triệu chứng lâm sàng không điển hình thì việc có kết quả X-quang cũng có giá trị hỗ trợ chẩn đoán.

V. KẾT LUẬN

Triệu chứng lâm sàng của VTPQ có nhiễm RSV rất đa dạng như sốt, ho, khò khè, thở nhanh, hình ảnh Xquang phổi thường không đặc hiệu. Vì thế cần lưu ý khi khám hô hấp ở trẻ nhỏ dưới 2 tuổi để chẩn đoán sớm VTPQ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Trần Quy. (2009).** "Viêm tiểu phế quản cấp ở trẻ em". Bài giảng Nhi khoa tập 1. Bộ môn Nhi Đại học Y Hà Nội. Nhà xuất bản Y học. tr398-402.
2. **Miller EK, Gebretsadik T, Carroll KN, et al.** Viral etiologies of infant bronchiolitis, croup and upper respiratory illness during 4 consecutive years. *Pediatr Infect Dis J.* 2013 Sep;32(9):950-5
3. **Hau Rainsard (2000).** "Les criteres d'hospitalisation". La Conférence de Consensus sur la prise en charge de la Bronchiolite du Nourrisson. pp37 – 56
4. **Kecia N.C, Tebeb G, Marie R.G (2008).** Increasing Burden and Risk Factors for Bronchiolitis-Related Medical Visits in Infants Enrolled in a State Health Care Insurance Plan, *Pediatrics*,122
5. **Nascimento-Carvalho CMC, Rocha H, Santos-Jesus R, Benguigui Y.** Childhood pneumonia: clinical aspects associated with hospitalization or death. *Braz J Infect Dis.* 2002;6:22-28. doi:10.1590/S1413-867020 02000100004
6. **Đoàn Thị Mai Thanh, Đào Minh Tuấn.** Nghiên cứu đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng nhiễm trùng hô hấp cấp do virus hợp bào hô hấp tại khoa hô hấp bệnh viện Nhi Trung Ương từ 1/2005-9/2005. *Tạp chí Nghiên cứu Y học.* 2005; 38(5):214-218.
7. **Phạm Thị Minh Hồng. (2004).** "Vai trò của vi rút hợp bào hô hấp trong viêm tiểu phế quản ở trẻ em và các yếu tố tiên lượng". Luận án tiến sĩ y học Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh.

ĐÁNH GIÁ TÌNH TRẠNG MẤT ỔN ĐỊNH VI VỆ TINH TRONG UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG VÀ LIÊN QUAN MÔ BỆNH HỌC

Nguyễn Quốc Đạt*

TÓM TẮT

Ung thư đại trực tràng (UTĐTT) là một trong những loại ung thư ác tính nhất trên thế giới. Sự mất ổn định vi vệ tinh (Microsatellite instability – MSI) trong UTĐTT liên quan chặt chẽ đến hội chứng Lynch và xảy ra ở khoảng 12-15% UTĐTT đơn lẻ. Xác định tình trạng MSI giúp sàng lọc hội chứng Lynch, cho phép dự báo khả năng đáp ứng với hóa trị cũng như liệu pháp miễn dịch. **Mục tiêu:** Đánh giá tình trạng MSI trong UTĐTT và liên quan mô bệnh học. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 97 bệnh nhân UTĐTT được nghiên cứu bằng phương pháp HMMD với các dấu ấn MLH1, PMS2, MSH2, MSH6. **Kết quả:** Tỷ lệ MSI 12,4%. Độ tuổi <50 hay gặp trong nhóm MSI (41,7%) hơn nhóm MSS (30,6%), vị trí đại tràng phải có tỉ lệ cao 83,3%. Tuyến chế nhày 50%, kém biệt hóa 66,7%, thâm nhiễm lymphô bào trong mô u

58,3% là những đặc điểm thường gặp trong nhóm MSI. **Kết luận:** UTĐTT có tình trạng mất ổn định vi vệ tinh (MSI) có đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học đặc trưng: độ tuổi trẻ thường <50, vị trí đại tràng gần, tip mô học chế nhày và thể tủy, kém biệt hóa và thâm nhiễm lymphô bào trong mô u thường gặp. Xác định tình trạng MSI giúp sàng lọc hội chứng Lynch, cho phép dự báo khả năng đáp ứng với hóa trị cũng như liệu pháp miễn dịch.

Từ khóa: mất ổn định vi vệ tinh, hội chứng Lynch, hóa mô miễn dịch, mô bệnh học.

SUMMARY

MICROSATELLITE INSTABILITY STATUS AND CORRELATE WITH HISTOPATHOLOGY IN COLORECTAL CANCER

Introduction: Colorectal cancer (CRC) is one of the most common malignancies in the world. Microsatellite instability (MSI) is a hallmark feature of Lynch syndrome cancers and occurs in about 12-15% of sporadic colorectal cancers as well. Determining the status of MSI helps screen Lynch syndrome, a predictive marker for response to chemotherapy as well as immunotherapy. **Objective:** Evaluate MSI status in CRC and correlate with histopathology.

*Bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Quốc Đạt

Email: datnguyen20987@gmail.com

Ngày nhận bài: 12.5.2022

Ngày phản biện khoa học: 30.6.2022

Ngày duyệt bài: 8.7.2022

Methods: 97 patients with colorectal cancer were studied by Immunohistochemistry method with markers MLH1, PMS2, MSH2, MSH6. **Result:** MSI rate 12.4%. Age <50 is more common in MSI tumor (41.7%) than Microsatellite stability (MSS) tumor (30.6%), high rate in proximal colon 83.3%. Mucinous type 50%, poor differentiation 66.7%, tumor infiltrating lymphocytes 58,3% are common features in MSI tumor. **Conclusion:** Colorectal cancer (CRC) with MSI status has distinctive clinicopathologic features, such as young patients under 50, proximal colon, mucinous and medullary phenotypes, poor differentiation and tumor infiltrating lymphocytes. Determining the status of MSI helps screen Lynch syndrome, a predictive marker for response to chemotherapy as well as immunotherapy.

Keywords: Microsatellite, Lynch syndrome, Immunohistochemistry, Histopathology.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại trực tràng (UTĐTT) là ung thư phổ biến thứ ba sau ung thư phổi và ung thư vú với gần 1,4 triệu trường hợp mới mắc trong năm 2012 [1]. UTĐTT cũng như nhiều loại ung thư khác dường như có liên quan đến sự mất ổn định về mặt di truyền. Sự mất ổn định có thể chia thành hai loại: Mất ổn định nhiễm sắc thể và mất ổn định vi vệ tinh (Microsatellite Instability MSI). Vùng vi vệ tinh là đoạn AND được lặp lại đơn giản, thường là hai nucleotit trên vùng không mã hóa của AND, cũng có thể nằm trong gen hoặc ở giữa gen. Mất ổn định vi vệ tinh biểu hiện bởi tăng chiều dài đoạn vi vệ tinh, hậu quả của sự suy giảm chức năng hệ thống gen sửa chữa ghép cặp sai, khoảng 12-15% UTĐTT có tình trạng MSI, nhưng hầu hết trong số đó là UTĐTT đơn lẻ, chỉ có khoảng 2% khối u là có liên quan đến hội chứng Lynch[2]. Việc xác định tình trạng mất ổn định vi vệ tinh trong UTĐTT là quan trọng vì nó cho phép sàng lọc những bệnh nhân có khả năng mắc UTĐTT không polyp có tính chất di truyền (hay hội chứng Lynch), ngoài ra nó còn đóng vai trò là yếu tố tiên lượng và dự đoán khả năng đáp ứng với hóa trị [3]. Các khối u ĐTT có MSI thường gặp ở độ tuổi dưới 50, tít mô học chế nhày, kém biệt hóa, thâm nhiễm lymphô bào vào mô u [4]. Hiện nay các nghiên cứu về MSI trong nước còn ít nên chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm mục tiêu: *đánh giá tình trạng mất ổn định vi vệ tinh trong UTĐTT và tương quan với lâm sàng, mô bệnh học.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu. Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi gồm 97 bệnh nhân được mổ và chẩn đoán mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng tại bệnh viện Hữu nghị Việt

Đức từ tháng 01/2018 đến tháng 12/2018.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Các bệnh nhân được phẫu thuật UTĐTT và có chẩn đoán giải phẫu bệnh là ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng. Bệnh phẩm còn lại đủ để xét nghiệm hóa mô miễn dịch với các kháng thể MLH1, MSH2, MSH6 và PMS2. Có hồ sơ bệnh án đầy đủ.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh phẩm sinh thiết quá nhỏ không đủ để nhuộm hóa mô miễn dịch. Các khối u di căn đến đại trực tràng và tất cả các trường hợp không thỏa mãn bất kỳ một trong các tiêu chuẩn chọn mẫu nêu trên.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang, hồi cứu.

Biến số nghiên cứu: tuổi, vị trí u, tít mô bệnh học, độ biệt hóa, tình trạng thâm nhập lymphô bào vào mô u.

Kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu: nhuộm hóa mô miễn dịch (HMMD) với các dấu ấn MLH1, PMS2, MSH2, MSH6, được thực hiện trên mô đúc khối nén đã cố định Formalin trung tính 10%. Quy trình nhuộm HMMD tự động theo phương pháp phức hợp Avidin Biotin tiêu chuẩn bằng máy BenchMark-XT của hãng Ventana.

Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Tình trạng mất ổn định vi vệ tinh (MSI)

Nghiên cứu trên 97 bệnh nhân UTĐTT chúng tôi thấy có 12,4% trường hợp có mất ổn định vi vệ tinh (MSI). Trong đó chủ yếu là mất biểu hiện đồng thời cặp gen MLH1-PMS2 với tỉ lệ 58% n=12, tỷ lệ mất biểu hiện cặp gen MSH2-MSH6 là 42% n=12. Không thấy trường hợp nào mất biểu hiện đơn độc từng gen.

Liên quan với đặc điểm mô bệnh học

Bảng 1: Liên quan với đặc điểm mô bệnh học.

	MSI(n %)	MSS(n %)	P
Nhóm tuổi			
<50	5 (41,7%)	26 (30,6%)	0,647
50-70	6 (50%)	46 (54,1%)	
>70	1 (8,3%)	13 (15%)	
Vị trí u			
Đại tràng phải	10 (83,3%)	36 (42,4%)	0,026
Đại tràng trái	2 (16,7%)	49 (57,6%)	
Tít mô bệnh học			
Tuyến thông thường	5 (41,7%)	63 (74,1%)	0,027
Tuyến chế nhày	6 (50%)	21 (24,7%)	
Tế bào nhân	0 (0%)	1 (1,2%)	
Thế tụy	1 (8,3%)	0 (0%)	
Độ biệt hóa			
Cao và Vừa	4 (33,3%)	58 (68,2%)	0,061

Kém biệt hóa	8 (66,7%)	27 (31,8%)	
Thâm nhập lympho vào mô u			
Có	7 (58,3%)	25 (29,4%)	0,046
Không	5 (41,7%)	60 (70,6%)	

Nhận xét: Độ tuổi <50 có tỷ lệ gặp cao hơn ở nhóm MSI (41,7%) so với nhóm MSS (30,6%). Vị trí đại tràng phải thường gặp hơn đại tràng trái trong nhóm MSI với tỷ lệ 83,3% và không có sự khác biệt rõ ràng trong nhóm vi vệ tinh ổn định (Microsatellite Stability - MSS). Típ mô học tuyến chế nhày gặp nhiều nhất (50%) trong nhóm MSI, còn nhóm MSS chủ yếu gặp típ tuyến thông thường (74,1%). Các khối u có MSI thường kém biệt hóa (66,7%) trong khi khối u không có MSI lại chủ yếu biệt hóa vừa và cao (68,2%). Tính chất thâm nhập lympho vào mô u cũng tần suất phát hiện cao ở các khối u có MSI (58,3%) và ít gặp ở khối u MSS (29,4%).

IV. BÀN LUẬN

Mất ổn định vi vệ tinh có thể xuất hiện ở nhiều loại ung thư khác nhau như Ung thư nội mạc tử cung, ung thư dạ dày, ung thư buồng trứng, trong đó việc xác định tình trạng mất ổn định vi vệ tinh ở UTĐTT có nhiều ý nghĩa đối với tiên lượng và điều trị. Nghiên cứu của chúng tôi thấy có 12,4% các UTĐTT có mất ổn định vi vệ tinh, kết quả là tương đồng so với nhiều nghiên cứu trên thế giới với tỉ lệ trong khoảng 12-15% [2]. Trong số những bệnh nhân có MSI thì chỉ khoảng 2% là liên quan tới hội chứng Lynch, còn lại hầu hết là UTĐTT đơn lẻ gây ra bởi hiện tượng methyl hóa quá mức vùng khởi động của gen MLH1 các khối u này thường bao gồm đột biến gen BRAF chính vì vậy việc xét nghiệm đột biến BRAF trong những trường hợp mất tín hiệu gen MLH1 và PMS2 là quan trọng để sàng lọc hội chứng Lynch [5]. Ngoài ra còn có một số ít UTĐTT giống Lynch những u này không xác định được đột biến dòng mầm cũng như không thấy hiện tượng methyl hóa quá mức, và rất hiếm gặp những UTĐTT có đột biến dòng mầm song song [6]. Tình trạng mất ổn định vi vệ tinh cho phép dự đoán khả năng đáp ứng kém hoặc không đáp ứng với phác đồ nền tảng 5-FU, việc kết hợp với Oxaliplatin trong phác đồ FOLFOX giúp cải thiện khả năng đáp ứng hóa trị của nhóm UTĐTT mất ổn định vi vệ tinh [3]. Chính vì vậy những bệnh nhân UTĐTT cần được xét nghiệm tình trạng mất ổn định vi vệ tinh để lựa chọn phác đồ hóa trị phù hợp tránh tình trạng không đáp ứng cũng như những tác dụng phụ không mong muốn đối với người bệnh.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấy tình

trạng MSI thường liên quan với một số đặc điểm đặc trưng về độ tuổi và vị trí u. Độ tuổi dưới 50 có tỉ lệ gặp cao hơn trong nhóm MSI (41,7%) so với nhóm MSS (30,6%) tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Vị trí gần (đại tràng phải và đại tràng ngang) thường gặp nhất với tỉ lệ lên đến 83,3%, trong khi đó tỉ lệ này ở nhóm MSS chỉ là 42,4%, sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ ($p = 0,026$). Nhiều nghiên cứu khác trên thế giới cũng nhận thấy UTĐTT mất ổn định vi vệ tinh thường phân bố ở phía đại tràng gần hơn là đại tràng trái và trực tràng [2] [4].

Típ mô bệnh học chế nhày cũng thường gặp với tỉ lệ 50%, ung thư thể tùy có tỉ lệ 8,3% ($n = 12$, $p = 0,027$). Ung thư biểu mô thể tùy cũng cho thấy độ đặc hiệu cao với tình trạng mất ổn định vi vệ tinh, theo nghiên cứu của Alexander (99% $p = 0,000001$, odds ratio 37,8) nhưng tần số thấp của loại u này (tỉ lệ lưu hành chỉ 4% $n = 323$) dẫn đến độ nhạy thấp chỉ 14% [7]. Các UTĐTT kém biệt hóa thường đi kèm với MSI với tỉ lệ lên đến 66,7% ($n = 12$, $p = 0,061$), trong khi tỉ lệ này ở các u không có MSI chỉ là 31,8% ($n = 85$, $p = 0,061$) kết quả này trong nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với những nghiên cứu khác trên thế giới [2] [4].

Tình trạng thâm nhập lymphô bào vào mô u trong nhóm MSI chiếm tỉ lệ cao trong nghiên cứu của chúng tôi (58,3% $n = 12$, $p = 0,046$). Các khối u đặc có tình trạng MSI thường có đặc tính sinh miễn dịch và thâm nhập lymphô bào vào trong mô u, dẫn đến khả năng đáp ứng với các liệu pháp ức chế điểm kiểm soát miễn dịch (immune checkpoint inhibitor therapy) bằng kháng thể kháng PD-L1. Tình trạng MSI không đảm bảo chắc chắn liệu pháp miễn dịch sẽ có tác dụng nhưng nó cho phép dự báo khả năng đáp ứng cao với liệu pháp miễn dịch. Một nghiên cứu thực hiện trên 88 bệnh nhân với 12 loại ung thư khác nhau có MSI được điều trị bằng Pembrolizumab, cho thấy tỉ lệ đáp ứng khách quan là 53%, đáp ứng hoàn toàn là 21%, đáp ứng một phần là 33% [8].

V. KẾT LUẬN

UTĐTT có tình trạng mất ổn định vi vệ tinh có những đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học đặc trưng: hay gặp ở độ tuổi trẻ <50, vị trí gần, típ mô học tuyến chế nhày, kém biệt hóa và thường có thâm nhiễm lymphô bào trong mô u. Việc xác định tình trạng MSI trong UTĐTT là quan trọng vì nó cho phép sàng lọc hội chứng Lynch, ngoài ra nó còn đóng vai trò là yếu tố tiên lượng và dự

đoán khả năng đáp ứng với hóa trị cũng như liệu pháp miễn dịch.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Torre L.A., Bray F., Siegel R.L., et al. (2015).** Global cancer statistics, 2012: Global Cancer Statistics, 2012. CA Cancer J Clin, **65(2)**, 87–108.
2. **Kawakami H., Zaanan A., and Sinicrope F.A. (2015).** Microsatellite Instability Testing and Its Role in the Management of Colorectal Cancer. Curr Treat Options Oncol, **16(7)**.
3. **Zaanan A., Flejou J.-F., Emile J.-F., et al. (2011).** Defective Mismatch Repair Status as a Prognostic Biomarker of Disease-Free Survival in Stage III Colon Cancer Patients Treated with Adjuvant FOLFOX Chemotherapy. Clin Cancer Res, **17(23)**, 7470–7478.
4. **Jenkins M.A., Hayashi S., O’Shea A.-M., et al. (2007).** Pathology Features in Bethesda Guidelines Predict Colorectal Cancer Microsatellite Instability: A Population-Based Study. Gastroenterology, **133(1)**, 48–56.
5. **Jin M., Hampel H., Zhou X., et al. (2013).** BRAF V600E Mutation Analysis Simplifies the Testing Algorithm for Lynch Syndrome. Am J Clin Pathol, **140(2)**, 177–183.
6. **Carethers J.M. (2015).** Lynch syndrome and Lynch syndrome mimics: The growing complex landscape of hereditary colon cancer. World J Gastroenterol, **21(31)**, 9253.
7. **Alexander J., Watanabe T., Wu T.-T., et al. (2001).** Histopathological Identification of Colon Cancer with Microsatellite Instability. Am J Pathol, **158(2)**, 527–535.
8. **Le D.T., Durham J.N., Smith K.N., et al. (2017).** Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. Science, **357(6349)**, 409–413.

TÁC ĐỘNG CỦA GẮN KẾT TỚI MỨC ĐỘ HOÀN THÀNH CÔNG VIỆC CỦA NHÂN VIÊN Y TẾ: TRƯỜNG HỢP TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA THÁI THỤY, THÁI BÌNH

Nguyễn Thị Minh Hòa¹, Phạm Thị Ngân¹, Hà Tuấn Anh²

TÓM TẮT

Nhân viên y tế đóng một vai trò quan trọng trong việc cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe trên toàn thế giới. Mục đích của phân tích này nhằm khám phá tác động của sự gắn kết với tổ chức của nhân viên y tế, có kiểm soát các biến số nhân khẩu học, tới mức độ hoàn thành công việc, đặc biệt trong bối cảnh ngành y tế vừa trải qua giai đoạn căng thẳng trong phòng, chống đại dịch Covid-19. Nghiên cứu này sử dụng bộ công cụ đánh giá bệnh viện do Bộ Y tế Việt Nam ban hành, khảo sát 156 nhân viên y tế trực tiếp cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe tại Bệnh viện đa khoa Thái Thụy, tỉnh Thái Bình. Kết quả phân tích bằng mô hình phương trình cấu trúc PLS-SEM chỉ ra rằng, khi sự gắn kết của nhân viên y tế được cải thiện sẽ dẫn đến mức độ hoàn thành công việc cao hơn. Bên cạnh đó, việc nhân viên y tế phải kiêm nhiệm thêm công việc khác sẽ tác động tiêu cực tới mức độ hoàn thành công việc. Điều này ngụ ý rằng, mức độ hoàn thành công việc của nhân viên y tế có thể phụ thuộc rất lớn vào sự gắn kết với tổ chức và đơn nhiệm của nhân viên y tế.

Từ khóa: Sự gắn kết, Nhân viên y tế, Kiêm nhiệm, Hiệu quả công việc, Bệnh viện đa khoa Thái Thụy

SUMMARY

THE IMPACT OF ENGAGEMENT ON JOB COMPLETION'S LEVEL OF MEDICAL STAFF: A CASE AT THAI THUY GENERAL HOSPITAL, THAI BINH

Healthcare workers play an important role in the delivery of healthcare around the world. The purpose of this analysis was to explore the impact of healthcare workers' organizational commitment, controlling for demographic variables, on job satisfaction, particularly in the context of the mid-career health sector, going through a stressful period in the fight against the Covid-19 pandemic. This study used a hospital assessment toolkit issued by the Vietnamese Ministry of Health, surveying 156 medical staff directly providing health care services at Thai Thy General Hospital, Thai Binh province. The analysis results by the PLS-SEM structural equation model show that, when the cohesion of medical staff is improved, it will lead to a higher level of job completion. Besides, the medical staff must concurrently take on other jobs, which will negatively affect the level of job completion. This implies that the level of the job performance of healthcare workers can depend to a large extent on the organizational commitment and the medical staff's single duty.

Keywords: Cohesion, Medical staff, Part-time, Work efficiency, Thai Thy General Hospital

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đại dịch COVID-19 đã gây ra sự xáo trộn liên tục và nghiêm trọng tới các hệ thống chăm sóc sức khỏe trên toàn thế giới cũng như ở Việt

¹Trường Đại học Lao động - Xã hội

²Trường Đại học Kinh tế quốc dân

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Thị Ngân

Email: phamngan1976@yahoo.com

Ngày nhận bài: 16.5.2022

Ngày phản biện khoa học: 1.7.2022

Ngày duyệt bài: 11.7.2022