KHẢO SÁT TÌNH TRẠNG DỊ ỨNG Ở BỆNH NHI VIÊM TAI GIỮA TIẾT DỊCH

Nguyễn Thị Ngọc Dung[*], *Nguyễn Đình Chương*[**]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: *Gần đây có nhiều công trình nghiên cứu trên thế giới nhận thấy có sự liên quan giữa viêm tai giữa tiết dịch (VTGTD) và các bệnh dị ứng.*

Mục tiêu nghiên cứu: *Khảo sát tỉ lệ tình trạng dị ứng (TTDƯ) ở những bệnh nhi VTGTD, tỉ lệ thành phần bạch cầu trong dịch tai giữa, từ đó khảo sát sự liên quan giữa TTDƯ và VTGTD.*

Đối tượng – phương pháp nghiên cứu: *Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 33 bệnh nhi được chẩn đoán VTGTD tại bệnh viện Nhi Đồng 2 từ tháng 09/2014 đến tháng 04/2015.*

Kết quả: *Tỉ lệ bệnh nhân VTGTD có TTDƯ chiếm 39,4% trong đó biểu hiện của VMDƯ (33,3%) hoặc có biểu hiện chàm, mề đay, hen phế quản (6,1%). Tỉ lệ bạch cầu đa nhân trung tính (BCĐNTT) trong dịch tai giữa có tỉ lệ cao nhất chiếm 48,34%; bạch cầu đa nhân ái toan (BCĐNAT) chỉ chiếm 3,29%. Tỉ lệ BCĐNAT trong dịch tai giữa ở bệnh nhi có TTDƯ cao hơn so với bệnh nhi không có TTDƯ ($p < 0,05$) và không có sự khác biệt về tỉ lệ BCĐNTT trong dịch tai giữa ở hai nhóm bệnh nhi có TTDƯ và nhóm bệnh nhi không có TTDƯ ($p > 0,05$).*

Kết luận: *Dị ứng là yếu tố thuận lợi gây ra những bệnh lý viêm nhiễm ở vùng mũi họng, ảnh hưởng đến chức năng vòi nhĩ và tai giữa. Do đó những bệnh nhân có biểu hiện dị ứng cần được kiểm tra tai để phát hiện và điều trị sớm tình trạng viêm tai giữa.*

Từ khoá: *viêm tai giữa tiết dịch, tình trạng dị ứng, bạch cầu đa nhân ái toan.*

ABTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN ATOPIC DISEASE AND OTITIS MEDIA WITH EFFUSION

Nguyen Thi Ngoc Dung, Nguyen Dinh Chuong*Y Hoc TP. Ho Chi Minh * Vol. 20 - No 1 - 2016: 12 - 17

Background: *Many studies over many years have determined a correlation between atopic diseases and otitis media with effusion (OME).*

Objective: *To determine the incidence of atopy associated with OME, the white blood cell composition of middle ear fluid; and to identify if there is the relationship between atopic diseases and otitis media with effusion.*

Methods: *A cross – sectional study was performed on 33 patients with OME in Children's Hospital No.2 from 09/2014 to 04/2015.*

Results: *We found allergic rhinitis in 33.3%, asthma in 6.1%, eczema in 6.1%, urticarial in 6.1% of children with OME. Neutrophils had the highest percentage of WBC count in MEF at 48.34%, whereas the proportion of eosinophils was 3.29%. There was a higher percentage of eosinophils in atopic patients with OME compared with that seen in nonatopic patients ($P < 0.05$), but there is no significant difference in percentage of neutrophils between atopic patients with OME and nonatopic patients ($P > 0.05$).*

Conclusion: *Allergy plays a role as a risk factor for nose and throat inflammation, may also involve both Eustachian tube dysfunction and middle ear pressure dysregulation. Therefore, patients with atopic diseases should be evaluated and treated for otitis media in the early phase.*

[*] ĐH Y Khoa Phạm Ngọc Thạch [**] Đại học Y dược TPHCM

Tác giả liên lạc: BS.Nguyễn Đình Chương, *ĐT*: 0903638316, *Email*: chuongdinhnguyen@gmail.com

Key words: *otitis media with effusion, atopic disease, allergy, eosinophils.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Dị ứng là tình trạng quá mẫn với kháng nguyên qua trung gian IgE thể hiện ở nhiều bệnh khác nhau. Theo thống kê, tỷ lệ mắc bệnh dị ứng đứng thứ năm trong các bệnh mạn tính ở mọi lứa tuổi và đứng thứ ba ở lứa tuổi dưới 18 tuổi. Gần đây, nhiều nghiên cứu cho thấy có sự liên quan giữa đường hô hấp trên và đường hô hấp dưới trong bệnh dị ứng. Sự tương tác giữa những đáp ứng thần kinh, miễn dịch, dị ứng với tình trạng đáp ứng viêm là nền tảng cho mô hình đường thở thống nhất và tai giữa là một phần của đường hô hấp (7). Về mặt mô học, niêm mạc tai giữa được lót bởi biểu mô trụ giả tầng có lông chuyển và cũng giống như biểu mô đường hô hấp trên và dưới. Những thay đổi về mặt mô học của niêm mạc tai giữa ở bệnh nhân dị ứng giống với sự thay đổi niêm mạc phế quản khi bị hen.

Ở trẻ em, viêm tai giữa tiết dịch (VTGTD) có thể diễn ra âm thầm mà không gây bất kỳ khó chịu nào cho trẻ, việc chẩn đoán dựa trên khai thác bệnh sử và thăm khám lâm sàng, thiếu thử nghiệm khách quan do vậy thiếu chính xác và rất dễ bỏ sót bệnh. Nếu không được điều trị thích hợp, trẻ có thể bị ù tai, nghe kém và nhiều biến chứng nguy hiểm khác.

Trên thực tế, trẻ em mắc bệnh viêm mũi dị ứng (VMDƯ) khá nhiều nhưng việc khám và điều trị cho các bé thường chỉ được bác sĩ tập trung ở việc giảm triệu chứng tại mũi mà chưa quan tâm nhiều đến bệnh lý tai giữa ở những đứa trẻ này. Để tìm hiểu mối tương quan giữa bệnh dị ứng và VTGTD ở trẻ em nhằm xây dựng phác đồ điều trị thích hợp, chúng tôi tiến hành đề tài nghiên cứu: "Khảo sát tình trạng dị ứng ở bệnh nhi viêm tai giữa tiết dịch".

Mục tiêu nghiên cứu

Xác định tỉ lệ TTDƯ ở bệnh nhi VTGTD.

Khảo sát tỉ lệ của thành phần bạch cầu trong dịch tai giữa ở bệnh nhi VTGTD.

Khảo sát sự liên quan giữa TTDƯ và VTGTD.

ĐỐI TƯỢNG - PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu tiền cứu, mô tả cắt ngang trên 33 bệnh nhi được chẩn đoán VTGTD tại bệnh viện Nhi Đồng 2 từ tháng 09/2014 đến tháng 04/2015, có chỉ định trích rạch nhĩ, đặt ống thông nhĩ với chẩn đoán VTGTD bằng các triệu chứng nghe kém, ù tai, cảm giác đầy nặng tai, nội soi tai và nhĩ lượng đồ.

Cha mẹ đồng ý cho trẻ tham gia vào lô nghiên cứu.

Phương pháp thu thập số liệu

Khai thác và thu thập thông tin theo bệnh án nghiên cứu mẫu.

Khám nội soi tai mũi họng: đánh giá sự thay đổi của màng nhĩ và các bệnh lý đi kèm vùng mũi họng.

Đo nhĩ lượng đồ, thính lực đồ.

Lấy dịch tai giữa và xét nghiệm tế bào học dịch tai giữa

- Đặt bông gòn có tẩm adrenaline 1:1000 lên màng nhĩ để hạn chế chảy máu khi trích rạch màng nhĩ. Dùng ống hút có hệ thống thu nhận dịch (dụng cụ Juhn Tym Taps) đưa vào hòm nhĩ qua lỗ rạch màng nhĩ để hút dịch từ hòm nhĩ.

- Bệnh phẩm được pha loãng trong 1ml dung dịch nạp mẫu, lắc đều trong 30 giây và được đưa tới phòng xét nghiệm trong 30 phút.

- Dịch được chia làm 2 phần: một phần được xét nghiệm đếm tỉ lệ tế bào bạch cầu trong dịch tai giữa bằng hệ thống xét nghiệm huyết học ADVIA 2120i, một phần được quay ly tâm tế bào, phết lame và quan sát tế bào bằng kính hiển vi.

Yếu tố đạo đức trong nghiên cứu

Đề cương được xét duyệt bởi Hội Đồng Y Đức của Đại Học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh trước khi tiến hành.

KẾT QUẢ - BÀN LUẬN

Đặc điểm Lâm sàng và cận lâm sàng của VTGTD

Chúng tôi nhận thấy rằng trẻ bị VTGTD có tỉ lệ cao nhất ở nhóm trẻ dưới 4 tuổi. Tuy nhiên trẻ bị VTGTD có biểu hiện dị ứng lại tập trung chủ yếu ở nhóm trẻ trên 5 tuổi, chiếm tỉ lệ 76,9%.

Nghe kém là triệu chứng cơ năng thường gặp nhất chiếm 81,8%. Đây là một trong những triệu chứng cơ năng để phát hiện bệnh. Tuy nhiên đôi khi trẻ đến khám nhưng không có biểu hiện rõ rệt ở tai.

Không có trường hợp nào thấy màng nhĩ phồng, tỉ lệ màng nhĩ trung tính chiếm 56,2% và tỉ lệ màng nhĩ lõm chiếm 43,8%. Màng nhĩ có hình ảnh bóng khí và/hoặc mức nước hơi chiếm 47,9%. Tất cả các trường hợp đều mờ hoặc đục trong đó tình trạng mờ chiếm 91,3%, tình trạng đục chiếm 8,7%. màu trắng mờ chiếm 45,8%, màu vàng hổ phách chiếm 45,8%, màu trắng đục chiếm 8,4%.

Nhĩ lượng đồ dạng B là thường gặp nhất chiếm 83,3%.

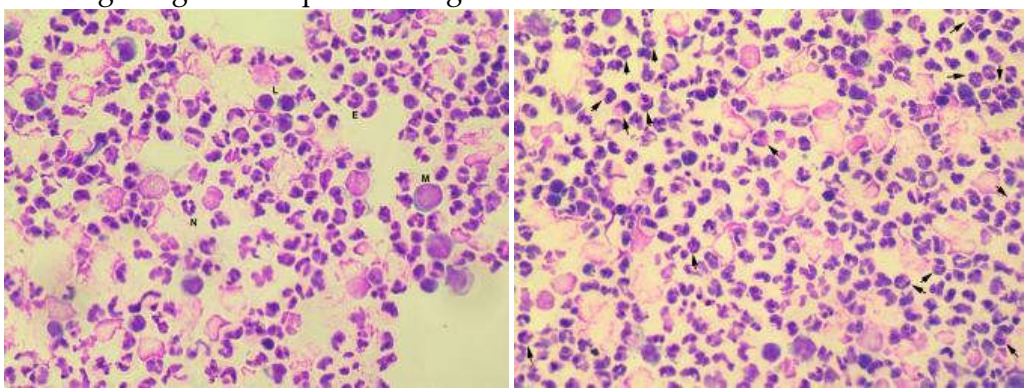
Tính chất dịch tai giữa

Chúng tôi ghi nhận tỉ lệ thanh dịch chiếm nhiều nhất với 56,3%, dịch keo chiếm 35,4%, dịch mủ chiếm 8,3%. Trong tổng số 33 bệnh nhân, thì tỉ lệ VMDƯ chiếm lần lượt trong các loại dịch thanh dịch, keo và mủ là 35%, 36,4%, 0%. Kết quả này khá tương đồng với kết quả của tác giả Chul Kwon trên 370 bệnh nhân bị VTGTD sau 2 tuần điều trị kháng sinh và tiếp tục sau 2-3 tháng theo dõi[6]. Tác giả ghi nhận thanh dịch chiếm tỉ lệ cao nhất (50,2%), tiếp theo là dịch keo (34,9%) và dịch mủ (14,9%). Trong đó, tỉ lệ VMDƯ chiếm tỉ lệ trong các loại dịch là 40,3%, 27,9%, 25,5%. Đồng thời, ông cũng ghi nhận tỉ lệ bệnh nhân VMDƯ và hen trong nhóm thanh dịch cao hơn so với nhóm dịch keo. Theo tác giả, VMDƯ và hen có xu hướng ít xảy ra ở nhóm dịch có độ nhớt cao. Mặt khác vi khuẩn được phân lập ở nhóm dịch mủ cao hơn là nhóm thanh dịch hay dịch keo. Từ đó ông kết luận VTGTD thể thanh dịch có liên quan tới TTDƯ, trong khi VTGTD thể dịch mủ có liên quan tình trạng nhiễm trùng hơn là dị ứng.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận có 8,3% trường hợp có dịch mủ. Đây là một dạng viêm tai khá đặc biệt mà nhiều tác giả như Sadé, Hurst,… cũng mô tả[4]. Dạng này thường gặp ở những trẻ em bị viêm tai giữa cấp tái đi tái lại trên nền một VTGTD làm cho dịch thường xuyên ứ đọng trong tai giữa.

Thành phần tế bào bạch cầu trong dịch tai giữa

Chúng tôi ghi nhận tế bào bạch cầu đa nhân trung tính (BCĐNTT) chiếm ưu thế với tỉ lệ 48,34%, tiếp theo là thành phần lympho bào chiếm tỉ lệ 24,01%, mono bào chiếm 19,53%, bạch cầu đa nhân ái kiềm (BCĐNAK) chiếm 4,89%, bạch cầu đa nhân ái toan (BCĐNAT) chiếm 3,29%.



Hình 1: *Hình ảnh các tế bào BCĐNTT (N), BCĐNAT (E), Lympho bào (L), Mono bào (M) trong dịch tai giữa (hình trái) và hình ảnh 15 tế bào BCĐNAT (mũi tên) trong dịch tai giữa (hình phải) ở QT x80.*

Palva cho rằng xét nghiệm tế bào học dịch tai giữa và tế bào trong các mẫu sinh thiết tạo nên một bức tranh toàn cảnh quá trình miễn dịch sinh học đang diễn ra chính xác hơn. BCĐNAT và dị ứng cũng được xem là những yếu tố kết hợp trong sinh bệnh học và mô học của VTGTD. Năm 1973 Miglets dùng cỏ phấn hương kích thích niêm mạc tai giữa và ông ghi nhận sự xuất hiện nhiều tế bào bạch cầu đa nhân bao gồm luôn BCĐNTT và BCĐNAT trong niêm mạc tai giữa.

LIÊN QUAN GIỮA TTDƯ VÀ VTGTD

Một số biểu hiện TTDƯ ở bệnh nhi VTGTD

Trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ bệnh nhi có biểu hiện VMDƯ chiếm 33,3%, tiếp theo là hen và viêm da cơ địa chiếm 6,1%, biểu hiện TTDƯ (có ít nhất một trong các bệnh trên) là 39,4%.

Sự khác nhau về tỉ lệ các bệnh dị ứng của nhiều nghiên cứu đã được các tác giả giải thích là do các nguyên nhân:

- Nghiên cứu dựa trên bảng trả lời câu hỏi từ cha mẹ bệnh nhi, do đó kết quả có độ tin cậy thấp.

- Sai lệch do nhớ lại (recall bias).

- Sai lệch do giới thiệu bệnh nhân (referral bias): Những nghiên cứu thường được thực hiện tại các trung tâm về bệnh dị ứng và/hoặc viêm tai giữa nên tỉ lệ các bệnh dị ứng cao hơn trong cộng đồng.

- Không nhất quán trong chọn mẫu và phương pháp nghiên cứu[3].

Cơ chế của bệnh dị ứng đóng vai trò trong VTGTD vẫn còn nhiều bàn cãi. Bluestone đưa ra giả thuyết "Vai trò của bệnh dị ứng trong bệnh nguyên và sinh bệnh học của VTGTD" có thể do một hoặc các cơ chế sau[2]:

- Niêm mạc tai giữa hoạt động như một cơ quan đích của phản ứng dị ứng

- Niêm mạc vòi nhĩ bị viêm nề do các phản ứng dị ứng làm tắc vòi gây viêm tai giữa

- Dị ứng làm viêm tắc mũi

- Hiện tượng tắc mũi, tắc vòi nhĩ tạo ra áp lực âm trong tai giữa, sẽ tạo ra lực hút kéo vi khuẩn, dịch tiết từ vòm mũi họng vào tai giữa.

Ngày nay, một số tác giả cho rằng tai giữa được xem là một thành phần trong hệ đường thở thống nhất bao gồm họng mũi, tai giữa và vòi nhĩ. Về cơ bản, quá trình VMDƯ sẽ làm phù nề và tắc nghẽn vòi nhĩ tạo áp lực âm trong tai giữa và cản trở quá trình thông khí hòm nhĩ. Khi vòi nhĩ mở thoáng qua sẽ hút những chất tiết chứa vi khuẩn và siêu vi từ họng mũi vào tai giữa. Do vậy, rối loạn chức năng vòi nhĩ khi VMDƯ sẽ gây những tổn thương niêm mạc hòm nhĩ[1]. Sau đó, vòi nhĩ sẽ bị đóng lại và những hoá chất trung gian do phản ứng dị ứng tại hốc mũi và niêm mạc dạ dày, làm tăng tính thấm niêm mạc màng nhầy, do đó những chất tiết chứa vi khuẩn sẽ từ họng mũi chảy vào hòm nhĩ. Cuối cùng, các yếu tố sức căng bề mặt (surfactant) trong vòi nhĩ sẽ bị thay đổi trong phản ứng dị ứng gây nên rối loạn chức năng thanh thải của vòi nhĩ. Do đó, nhiều nghiên cứu khác đã chứng minh mối liên quan giữa VMDƯ và VTGTD là do rối loạn chức năng vòi nhĩ thứ phát sau phản ứng dị ứng ở mũi. Hơn thế nữa, người ta còn chứng minh những dị nguyên đường hô hấp có liên quan đến khởi phát VTGTD trong khi viêm da cơ địa và viêm kết mạc dị ứng thì không.

Tính chất dịch tai giữa và TTDƯ

Tỉ lệ thanh dịch, dịch keo, dịch mủ trong bệnh nhi VMDƯ là 35%, 36,4%, 0%.

Tỉ lệ thanh dịch, dịch keo, dịch mủ trong bệnh nhi hen, chàm, mề đay đều lần lượt là 5%, 9,1%, 0%.

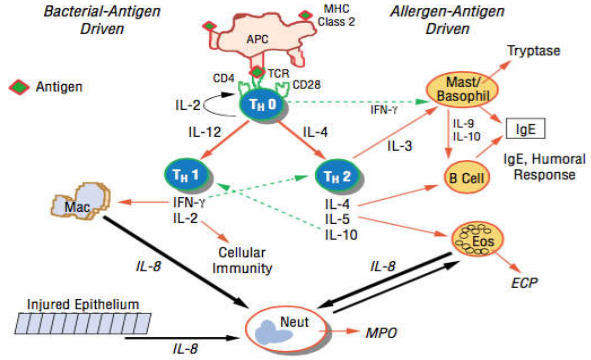
Tỉ lệ BCĐNTT và BCĐNAT trong dịch tai giữa ở bệnh nhi VTGTD có TTDƯ và không có TTDƯ

Tỉ lệ BCĐNAT trong dịch tai giữa ở nhóm có TTDƯ cao hơn so với nhóm không có TTDƯ và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê. Kết quả này phù hợp với những nghiên cứu trước đó cho rằng tai giữa cũng tham gia vào phản ứng dị ứng pha muộn T_h2. Wright và cộng sự[9] cũng ghi

nhận sự tăng IL-5 và major basic protein (protein trong các hạt của BCĐNAT) ở niêm mạc tai giữa trên bệnh nhân VTGTD so với nhóm chứng. Ngoài ra, Hurst và Venge[5] cũng báo cáo tăng nồng độ ECP (eosinophilic cationic protein - protein được tiết ra từ BCĐNAT) ở những bệnh nhân VTGTD có dị ứng so với không có TTDƯ. Lily H.P.N và cộng sự[8] cũng ghi nhận nồng độ BCĐNAT, tế bào lympho T, IL-4 mRNA trong dịch tai giữa, VA và vòi nhĩ cao hơn ở nhóm VTGTD có TTDƯ so với nhóm không có TTDƯ. Đồng thời nồng độ BCĐNTT và IFN-γ mRNA trong các vị trí trên ở nhóm VTGTD có TTDƯ thấp hơn so với nhóm không có TTDƯ. Do đó, các tác giả cho rằng phản ứng dị ứng ở những người có bệnh dị ứng và VTGTD không chỉ xảy ra đơn thuần ở tai giữa mà còn ở 2 bên vòi nhĩ và họng mũi. Quá trình viêm này xảy ra cũng giống như ở những cơ quan khác trong hệ hô hấp.

Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi thì không có sự khác biệt tỉ lệ BCĐNTT trong dịch tai giữa ở những bệnh nhân VTGTD có TTDƯ và không có TTDƯ.

Cho tới nay, người ta chưa thấy rõ ràng vai trò của BCĐNTT trong bệnh tai giữa. Người ta cho rằng BCĐNTT thường hiện diện ở bệnh nhân VTGTD mủ. Nhưng trong nghiên cứu của Hurst và Venge[4] thì các tác giả ghi nhận BCĐNTT được hoạt hoá nhiều ngay cả VTGTD giai đoạn mạn. Ông ghi nhận ở những bệnh nhân có TTDƯ có tăng nồng độ MPO (myeloperoxidase - glycoprotein được tiết ra từ BCĐNTT) và ECP trong dịch tai giữa, mặc dù những bệnh nhân này không có tình trạng nhiễm trùng cấp nhưng ở những bệnh nhân viêm tai giữa mủ thì có tăng cả 2 hoá chất trung gian trên nhưng tăng không tương xứng với MPO nhiều hơn. Điều đáng lưu ý là trong viêm tai giữa mủ không thấy sự hoạt động của dưỡng bào (mast cell). Trong pha muộn của đáp ứng dị ứng qua trung gian IgE cũng ghi nhận sự hoạt động của bạch cầu đa nhân trung tính và các yếu tố hoá hướng động bạch cầu đa nhân trung tính ở mô da và mũi, đặc biệt là IL-8 (như hình minh họa). Các yếu tố này xuất hiện ở cả bệnh nhân có bệnh dị ứng và không có bệnh dị ứng. Do đó dị ứng có thể đóng góp vào sự tăng nồng độ của MPO. Do vậy sự tăng hoạt động của cả BCĐNAT và BCĐNTT đều là những thành phần không thể thiếu trong dịch tai giữa.



Hình 1: *Tác động của thể tạng dị ứng lên hoạt động của BCĐNTT trong dịch tai giữa ở BN VTGTD. "Nguồn: Hurst D.S., Venge P., 2002".*

KẾT LUẬN

Đa số các bệnh nhi trong nghiên cứu của chúng tôi là ở nhóm 0-4 tuổi.

Bệnh nhân có TTDƯ chiếm 39,4% các trường hợp với các biểu hiện của VMDƯ như nghẹt mũi, ngứa mũi, chảy mũi, hắt hơi (33,3%) hoặc có biểu hiện chàm, mề đay, hen phế quản được xác định bởi các bác sĩ chuyên khoa Hô Hấp và Da Liễu (6,1%).

Bạch cầu đa nhân trung tính có tỉ lệ cao nhất chiếm 48,34%; trong khi đó bạch cầu đa nhân ái toan chỉ chiếm 3,29%.

Tỉ lệ bạch cầu đa nhân ái toan trong dịch tai giữa ở bệnh nhi có TTDƯ cao hơn so với bệnh nhi không có TTDƯ ($p < 0,05$). Không có sự khác biệt về tỉ lệ bạch cầu đa nhân trung tính trong dịch tai giữa ở hai nhóm bệnh nhi có TTDƯ và không có TTDƯ ($p > 0,05$).

Như vậy dị ứng là yếu tố thuận lợi gây ra những bệnh lý viêm nhiễm ở vùng mũi họng, ảnh hưởng đến chức năng vòi nhĩ và tai giữa. Do đó những bệnh nhân có biểu hiện dị ứng cần được kiểm tra tai để phát hiện và điều trị sớm tình trạng viêm tai giữa.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bernstein JM (1996), "Role of allergy in eustachian tube blockage and otitis media with effusion: a review", *Otolaryngol Head Neck Surg*. 114(4), pp. 562-8.
2. Bluestone CD and Doyle WJ (1988), "Anatomy and physiology of eustachian tube and middle ear related to otitis media", *J Allergy Clin Immunol*. 81(5 Pt 2), pp. 997-1003.
3. Gentile DA and Skoner DR (2014), "Allergy and Immunology", in Bluestone CD, Simons JP, and Healy GB, Editors, *Bluestone and Stool's: Pediatric Otolaryngology*, People's Medical Publishing House, USA, pp. 127-132.
4. Hurst DS and Venge P (1996), "Levels of eosinophil cationic protein and myeloperoxidase from chronic middle ear effusion in patients with allergy and/or acute infection", *Otolaryngol Head Neck Surg*. 114(4), pp. 531-44.
5. Hurst DS and Venge P (2000), "Evidence of eosinophil, neutrophil, and mast-cell mediators in the effusion of OME patients with and without atopy", *Allergy*. 55(5), pp. 435-41.
6. Kwon C et al. (2013), "Allergic diseases in children with otitis media with effusion", *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 77(2), pp. 158-61.
7. Marple BF (2010), "Allergic rhinitis and inflammatory airway disease: interactions within the unified airspace", *Am J Rhinol Allergy*. 24(4), pp. 249-54.
8. Nguyen LH et al. (2004), "Similar allergic inflammation in the middle ear and the upper airway: evidence linking otitis media with effusion to the united airways concept", *J Allergy Clin Immunol*. 114(5), pp. 1110-5.
9. Wright ED et al. (2000), "Increased expression of major basic protein (MBP) and interleukin-5(IL-5) in middle ear biopsy specimens from atopic patients with persistent otitis media with effusion", *Otolaryngol Head Neck Surg*. 123(5), pp. 533-8.

Ngày nhận bài báo: *12/11/2015*

Ngày phản biện nhận xét bài báo: *16/11/2015*

Ngày bài báo được đăng: *20/01/2016*