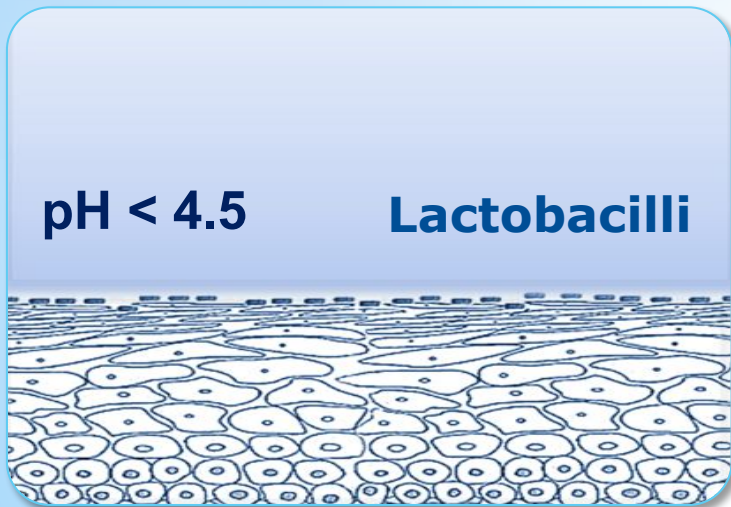


VIÊM TEO ÂM ĐẠO Ở PHỤ NỮ MÃN KINH - VAI TRÒ KẾT HỢP LACTOBACILLI VÀ ESTRIOL TRONG ĐIỀU TRỊ RỐI LOẠN HỆ SINH THÁI ÂM ĐẠO



*BS CKII Nguyễn Thị Bích Ty
Bệnh viện Từ Dũ*

NỘI DUNG

1

Viêm teo âm đạo ở phụ nữ mãn kinh (GSM)

2

Vai trò kết hợp lactobacilli và estriol trong điều trị rối loạn hệ sinh thái âm đạo

VIÊM TEO ÂM HỘ - ÂM ĐẠO – NIỆU ĐẠO (GSM)

MỞ ĐẦU

Khái niệm

Viêm âm đạo (Vaginitis)

- Thuật ngữ chung
- Những rối loạn ÂĐ
- Nhiễm khuẩn, viêm, thay đổi hệ vi sinh bình thường ÂĐ

Triệu chứng

- Thay đổi: thể tích, màu, mùi, dịch tiết ÂĐ
- Ngứa, nóng rát, kích thích
- Khó chịu
- Viêm đỏ
- Giao hợp đau
- Ra máu thâm giọt
- Tiểu khó

Đánh giá ban đầu

- Bệnh sử
- Khám lâm sàng
- Xét nghiệm KHV
- Test CTC BLTQĐTD

Căn nguyên

Nhiễm khuẩn

- Bacterial vaginosis
- Candida vulvovaginitis
- Trichomoniasis

Không nhiễm khuẩn

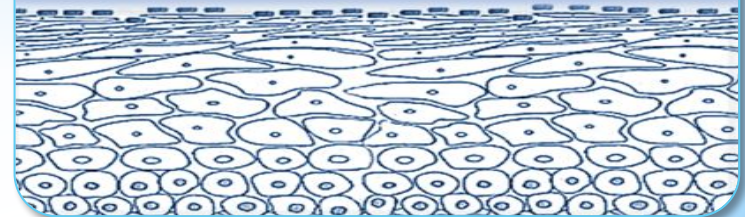
- Viêm teo Âm Đ/ mãn kinh
- Vật lạ: tampon, BCS
- Dị ứng (thụt rửa Âm Đ)

SINH BỆNH HỌC

Hệ sinh thái âm đạo

- Biểu mô lát tầng không sừng hóa PN chưa mãn kinh □ Estrogen □ giàu glycogen
- Glycogen từ các tế bào bong là tiền chất cho Doderlein lactobacilli, chuyển glucose □ acid lactic □ môi trường ÂĐ acid (pH 4.0 – 4.5) □ duy trì hệ vi sinh ÂĐ bình thường + ức chế phát triển vi sinh gây bệnh.
- Phá vỡ hệ sinh thái bình thường □ điều kiện thuận lợi viêm ÂĐ

pH < 4.5 **Lactobacilli**



**CƠ CHẾ TỰ BẢO VỆ
TỰ NHIÊN**

Estrogen

Tế bào biểu mô âm đạo

Lượng Glycogen

Acid Lactic

Tăng cường

pH acid AĐ
(pH < 4.5)

Ức chế

Sự phát triển VK
có lợi (Lactobacilli)

Sự phát triển của VK
có hại

Yếu tố phá vỡ hệ sinh thái Âm Đ:

-BLTQĐTD

-Kháng sinh

-Vật lạ

-Estrogen

-Thai kỳ

-Dụng cụ vệ sinh

-Hoạt động tình dục

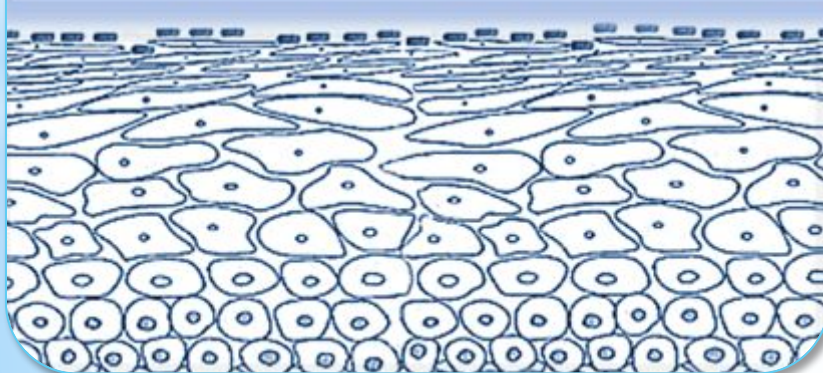
-Lựa chọn ngừa thai

NHIỄM KHUẨN VÀ ĐIỀU TRỊ

HỆ SINH THÁI KHOẺ MẠNH
(HEALTHY ECOSYSTEM)



Lactobacilli

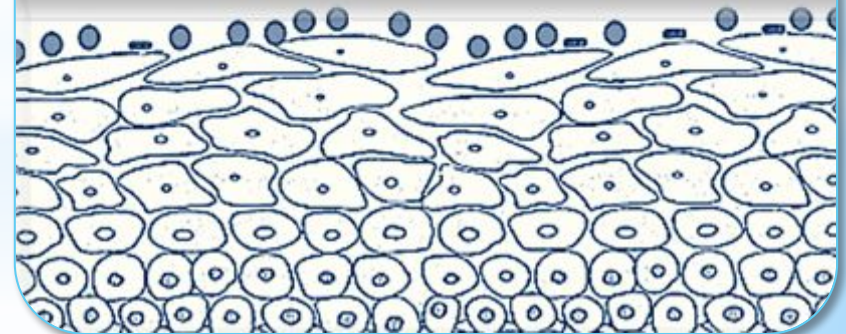


NHIỄM KHUẨN VÀ ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ
(INFECTION + TREATMENT)

Antimicrobial treatment



Pathogenes



Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy - IMS

Sinh lý âm đạo liên quan thiếu Estrogen

Lượng estradiol huyết thanh:

-Trước MK: 147-1468 pmol/l (40-400pg/ml)

-Sau MK: < 73 pmol/ml (20 pg/ml)

ÂĐ cơ quan nhạy lượng estrogen máu thấp

Mất SX estrogen BT □ teo ÂĐ □ tiến triển □ đáp ứng LP estrogen nhanh

Mất nếp nhăn ÂĐ + biểu mô mỏng rõ # 2-3 năm sau MK

Mất nếp nhăn: phá vỡ collagen nâng đỡ của BM Â Đ □ quan trọng □ sa ÂĐ

Khô ÂĐ xảy ra sớm sau MK, rõ nhất PN có hoạt động TD liên quan GH đau.

Thể tích dịch ÂĐ:

Trước MK: 0,214g/15 phút, đa số do tb bm ÂĐ tiết ra

MK: 0,0825g.

Sinh lý âm đạo liên quan thiếu Estrogen

pH Âm Đ:

-chưa MK: < 4,5 □ lactobacilli SX acid lactic

-MK > 6, do giảm lactobacillus, thứ phát do ↓ tế bào bề mặt, □ ↓ glycogen, bm Âm Đ mỏng hơn

□ MK ↑ NC nhiễm khuẩn và viêm

Niệu đạo và BQ liên quan phát triển Âm Đ giai đoạn phôi

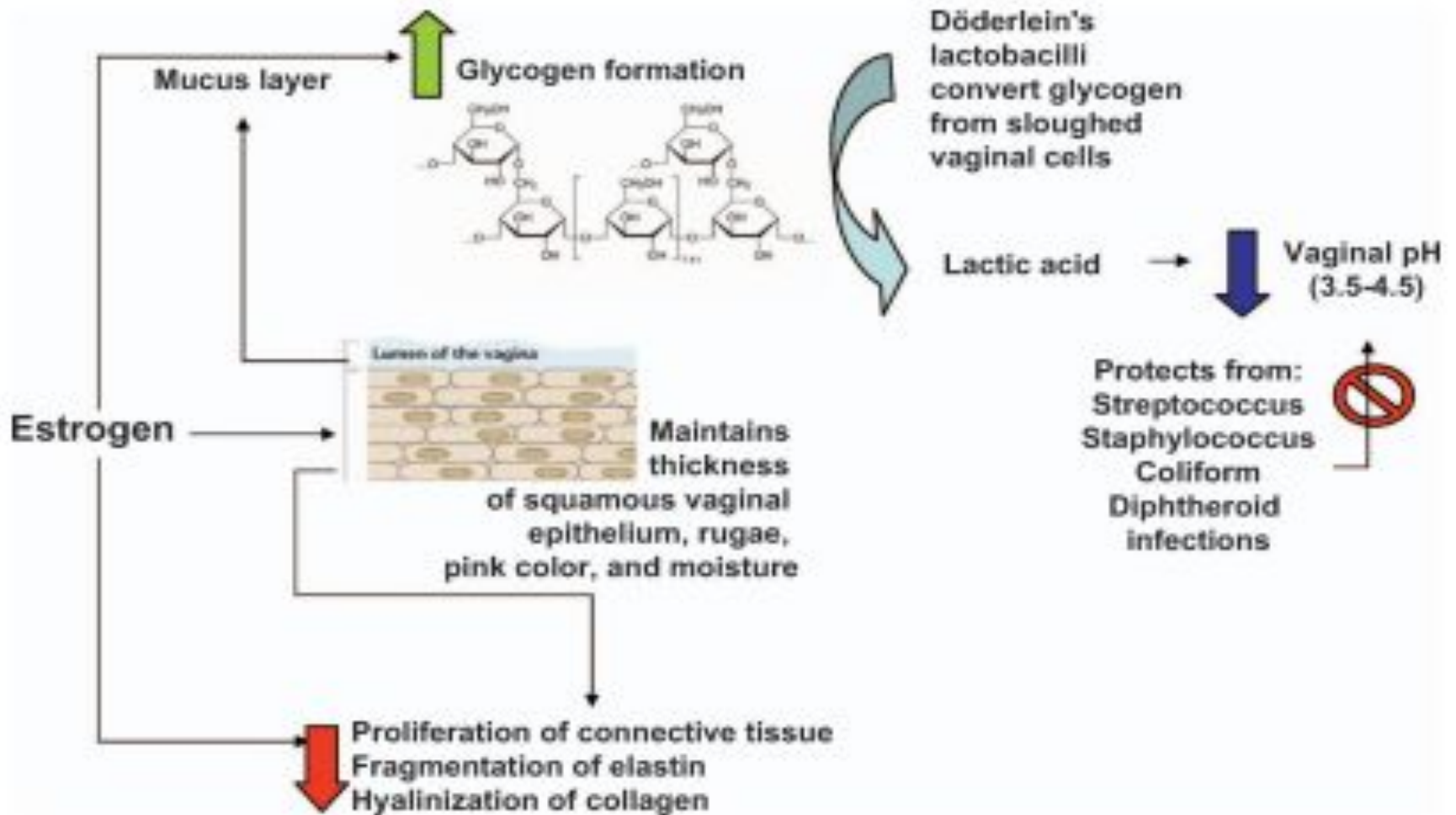
Niệu đạo có nhiều thụ thể estrogen do có cùng nguồn gốc 1/3 dưới Âm Đ thời phôi thai

MK: Teo NĐ, giảm tb trung gian, bề mặt

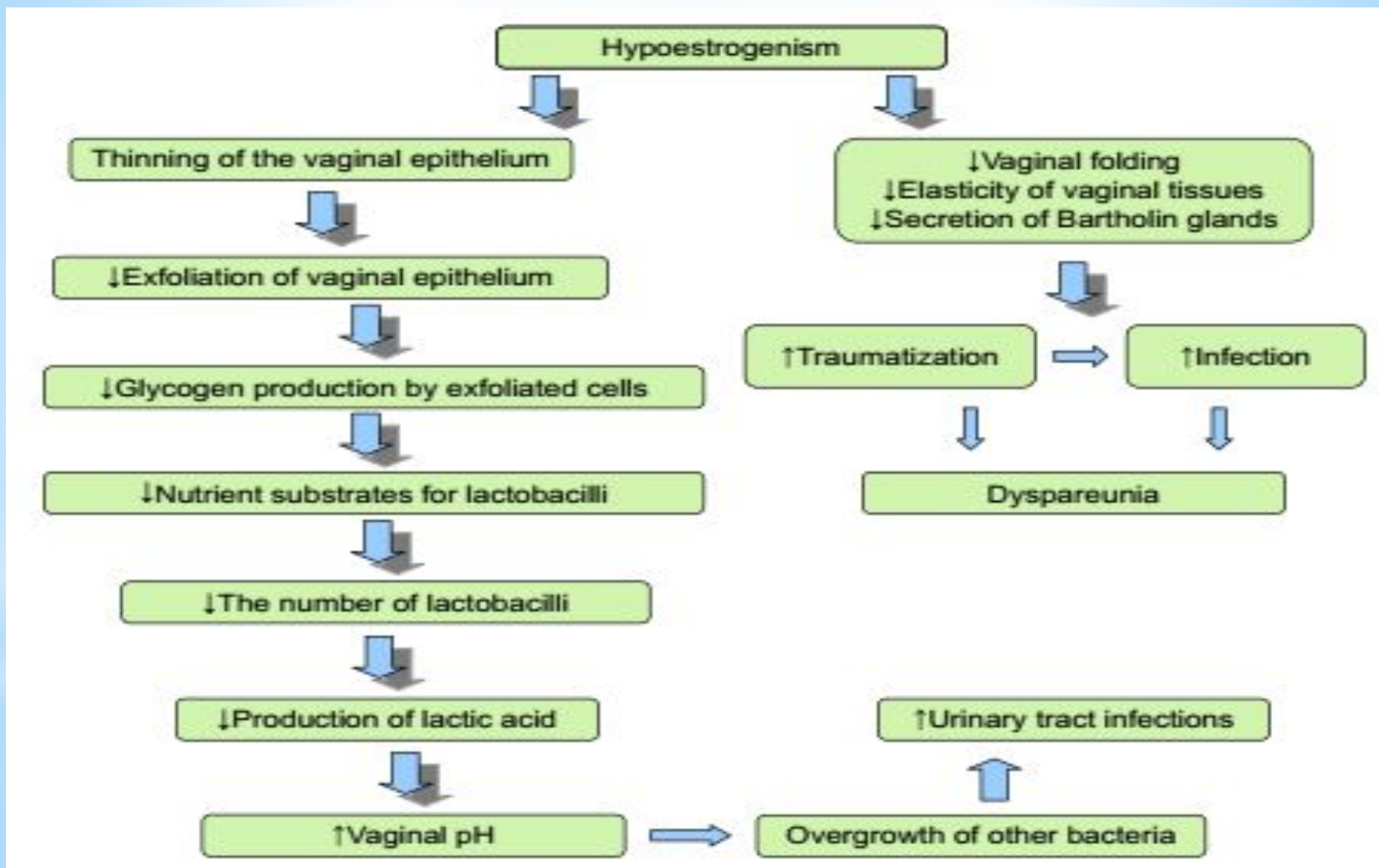
Cơ trơn đường niệu dục dưới teo dần theo tuổi □ MK: ảnh hưởng lớp cơ tam giác BQ, NĐ và Âm Đ.

Giảm estrogen máu liên quan chặt chẽ với: ↓ lactobacilli Âm Đ, ↑ pH, thay đổi hình thái bm Âm Đ, ↓ tưới máu, ↓ tiết dịch Âm Đ.

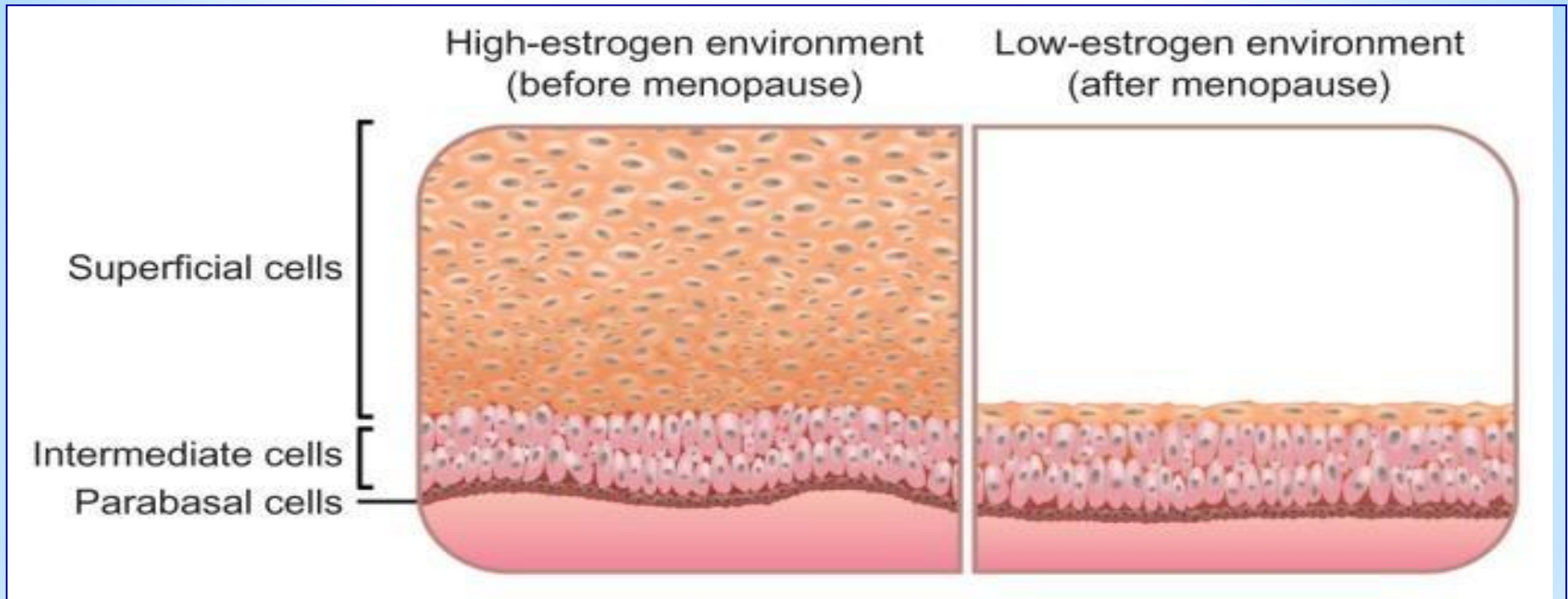
Sinh lý âm đạo liên quan thiếu Estrogen



Sinh lý âm đạo liên quan thiếu Estrogen



Sinh lý âm đạo liên quan thiếu Estrogen



Trước MK

- Estrogen
- BM nhiều lớp, tưới máu tốt, tế bào bề mặt giàu glycogen

Sau MK

- Thiếu Estrogen
- BM mỏng, tưới máu↓, mất glycogen

CHẨN ĐOÁN

Triệu chứng

- Khô Âm Đạo 75%
- Giao hợp đau 38% □ chất lượng cuộc sống TD/năng thêm RLTD có trước
- Ngứa, dịch tiết, kích thích Âm Đạo, đau Âm Đạo, xuất huyết sau giao hợp 15%
- Tiểu nhiều lần, tiểu khó, tiểu đêm, tiểu gấp, tiểu không kiểm soát

(Teo tam giác BQ, sức căng cơ + cấu trúc mô liên kết vách niệu dục ↓, RLCH collagen + hoạt động alpha-adrenergic cổ BQ + vách NĐ ↓, niêm mạc NĐ + đám rối dưới NM mỏng hơn □ ↓ áp lực trong NĐ □ tiểu không tự chủ.

pH, VK # Âm Đạo □ ảnh hưởng đường niệu dưới □ ↑ NC viêm NĐ + viêm BQ cấp + tái phát).

CHẨN ĐOÁN

-Khám lâm sàng:

-Niêm mạc CTC, ÂĐ, ÂH mỏng, dễ tổn thương

-Nếp nhăn ÂĐ ↓, tưới máu ↓ --> nhạt màu, viêm

-Loét vi thể/đại thể tự nhiên/ chấn thương nhỏ □ xuất huyết khi giao hợp / đặt MV

-ÂĐ hẹp và ngứa

-Đo pH:

pH ↑ (6,0-8,0) □ thuận lợi VK gây bệnh

CHẨN ĐOÁN

-Soi tươi

tb cận đáy, không lactobacilli

-Chỉ số trưởng thành ÂĐ (VMI: Vaginal Maturation Index)

tb bề mặt/tb trung gian, cận đáy (%)

Hiện diện tb bm trưởng thành CĐPB: BV # viêm teo ÂĐ

Đáp ứng triệu chứng khi ĐT estrogen, khôi phục tế bào biểu mô hỗ trợ CĐ

*CĐ phân biệt:

- Nhiễm khuẩn, ác tính

-ĐT nội tiết # SERMs, GnRH đồng vận/đối vận, aromatase inhibitors, progestogen mạnh/liều cao kéo dài

-ĐTĐ: ↓ dịch ÂĐ + khô (bệnh thần kinh +vi mạch)

ĐIỀU TRỊ

+Nguyên tắc:

-Bảo tồn sinh lý niệu dục

Liệu pháp estrogen: ↓ pH, làm dày biểu mô, ↑ tưới máu, cải thiện bôi trơn Âm Đ

-Làm giảm triệu chứng

+Hướng điều trị

-Không nội tiết: bôi trơn/ dưỡng ẩm:

Tạm thời, không lâu dài, NC cao LP nội tiết

ĐIỀU TRỊ

-Liệu pháp nội tiết (estrogen)

+Toàn thân: ↓ 75%, toàn thân + tại chỗ có thể cần một số NB

+Tại chỗ:

Thích hơn (tránh TD ngoại ý toàn thân, hiệu quả hơn)

Dạng: Viên đặt, cream, vòng ÂĐ: estrogen liên hợp, estradiol, estriol, estrone

Hấp thu qua thành ÂĐ, mới ĐT hấp thu nhiều, sau đó ↓ dần, liều nhỏ ngăn tái phát teo, chỉ liều nhỏ để ĐT ÂĐ so với triệu chứng toàn thân, estriol có tác dụng yếu có thể được dùng, hiệu quả đủ

ÂĐ, ảnh hưởng toàn thân thấp

Tất cả dạng hiệu quả, lựa chọn NB quyết định dạng điều trị

ĐIỀU TRỊ

Estrogen liên hợp, estradiol can thể kích thích NMTC liên quan liều

Không cần Progestin bảo vệ NMTC

Thời gian: không có hướng dẫn, giảm triệu chứng # 3 tuần (80-90%) (1 số #4-6 tuần), triệu chứng thường trở lại khi ngưng, khuyến cáo 3-6 tháng, > 6 tháng chưa chứng minh bệnh lý NMTC

Tác dụng ngoại ý

Không có CCD khi dùng estrogen tại chỗ, lâu dài, liều thấp

-SERMs

-DHEA

-Laser

Khuyến cáo

- Nguyên nhân thường gặp triệu chứng khó chịu do thiếu estrogen
- Ít được NVYT phát hiện, NB e ngại tư vấn /than phiền.
- Điều trị estrogen tại chỗ: đơn giản, an toàn, ↑ chất lượng cuộc sống.
- NVYT cần khuyến khích thường qui, tư vấn cởi mở, nhạy cảm về sức khỏe niệu dục □ đảm bảo teo có triệu chứng được phát hiện sớm + xử trí thích hợp.
- Điều trị nên được bắt đầu sớm trước khi những thay đổi không sửa chữa được xảy ra.

Khuyến cáo

-Điều trị cần liên tục để duy trì ích lợi

-Tất cả chế phẩm estrogen tại chỗ đều hiệu quả, quyết định loại dùng tùy lựa chọn NB

-Không chỉ định Progentogen khi dùng estrogen tại chỗ, liều thấp (thiếu dữ liệu lâu dài > 1 năm)

-Estrogen không hiệu quả/không thích □ bôi trơn, dưỡng ẩm có thể ↓ triệu chứng do khô Âm Đ.

VAI TRÒ KẾT HỢP LACTOBACILLI VÀ ESTRIOL

Use of lactobacilli and estriol combination in the treatment of disturbed vaginal ecosystem: a review

Để duy trì hệ sinh thái ÂĐ khỏe mạnh/ phục hồi bất kỳ rối loạn □
sự kết hợp lợi khuẩn lactobacilli có + estrogen □ cần thiết

Lactobacilli

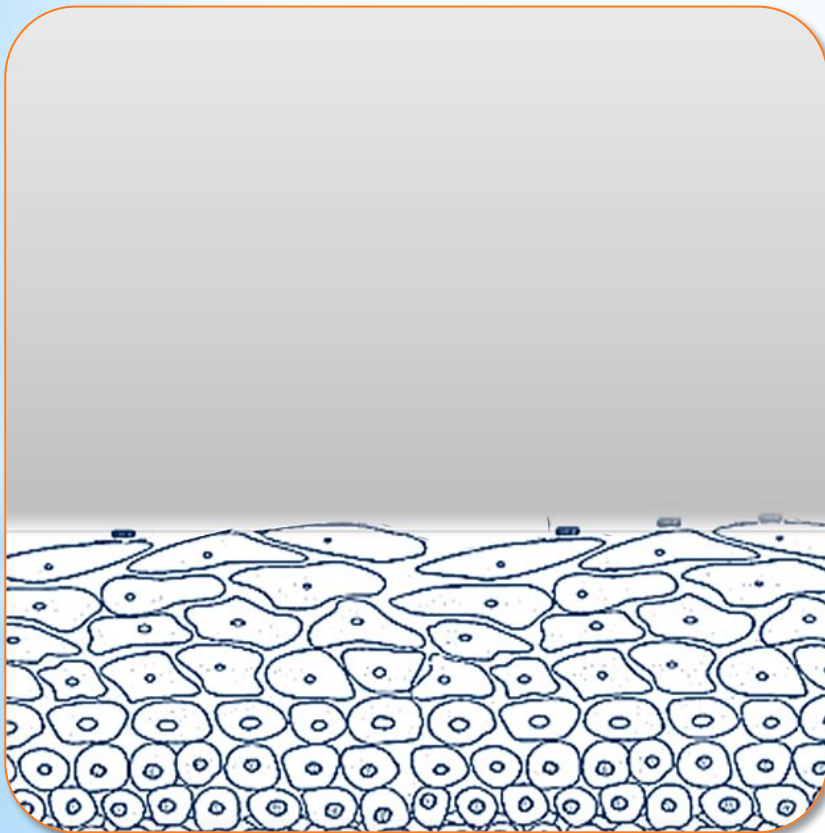
- Sản xuất acid lactic, hydrogen peroxide (H₂O₂)
- Ức chế sự bám dính tác nhân gây bệnh vào tb biểu mô
- Ức chế sự phát triển tác nhân gây bệnh

Estriol (E3)

- Tăng sinh, trưởng thành và bong vảy biểu mô ÂĐ, các TB chứa glycogen là nguồn **dinh dưỡng cho lactobacilli**
- Phát triển NMÂĐ đáng kể + không kích thích NMTC

VAI TRÒ KẾT HỢP LACTOBACILLI VÀ ESTRIDIOL

HỆ SINH THÁI BỊ PHÁ VỠ
(DISTURBED ECOSYSTEM)



PHỤC HỒI HỆ SINH THÁI &
NGĂN NGỪA TÁI PHÁT
(RESTORATION + PREVENTION)

**Lactobacilli + Estrogen
combination**

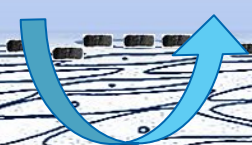
Estriol



Lactobacilli



pH < 4.5



VAI TRÒ KẾT HỢP LACTOBACILLI VÀ ESTRIOL

16 NC LS L.acidophilus KS 400 + 0.03mg E3:

- Cải thiện bm ÂĐ phục hồi hệ vi sinh rất an toàn, ngay cả thai kỳ
- Trước và sau mãn kinh □ phục hồi hệ vi sinh ÂĐ:
 - .Sau điều trị kháng nhiễm khuẩn
 - .Viêm teo ÂĐ có triệu chứng
 - .Điều trị hệ vi sinh ÂĐ bất thường
 - .Ngăn ngừa lâu dài bacterial vaginosis (BV) tái phát

VAI TRÒ KẾT HỢP LACTOBACILLI VÀ ESTRIOL

Những đặc trưng Estriol

- Estrogen: estrone (E1), estradiol (E2), estriol (E3)
- E3 đặc hiệu cho người
- E2 và E1 có thể chuyển hóa lẫn nhau
- E3 không thể chuyển hóa trở lại
- E3 kích thích phát triển + trưởng thành biểu mô ÂĐ
- E3 ái lực thụ thể thấp hơn E2 (# 10 lần) □ không thể tạo hiệu quả estrogenic trên mô NMTC, xương, vú ở nồng độ sinh lý

VAI TRÒ KẾT HỢP LACTOBACILLI VÀ ESTRIOL

Những đặc trưng Estriol (tt)

- Khác E2, sau khi uống liều duy nhất/ đặt ÂĐ E3 liều bt (uống $\leq 8-10\text{mg}$, ÂĐ $\leq 0.5\text{mg}$) không/ chỉ phát triển NMTC yếu
- Estrogen ÂĐ hấp thu phụ thuộc liều, không chuyển hóa qua gan
- Estrogen ÂĐ giảm triệu chứng niệu dục hiệu quả > đường uống:
 - +liều thấp hơn (không chuyển hóa qua gan)
 - +lượng estrogen tại chỗ cao đáp ứng trực tiếp / ÂĐ
- E3 đt BL ÂĐ Ưa thích do E3 tại chỗ an toàn > estrogen khác + phát triển bm ÂĐ > uống

VAI TRÒ KẾT HỢP LACTOBACILLI VÀ ESTRIOI

Sức mạnh tổng hợp của sự kết hợp L-E3

-Dao động lượng estrogen + thay đổi phát triển, trưởng thành biểu mô □ thay đổi sự bám dính và những tính chất khác □ ảnh hưởng thành phần hệ vi sinh Âm Đ

-Sự bám dính lactobacilli vào tb bm Âm Đ mạnh hơn vào những ngày nồng độ estrogen cao + chỉ định estrogen có thể phục hồi hệ vi sinh Âm Đ Ở PNMK

-RL HST Âm Đ: ↓ / không có lactobacilli + bm Âm Đ bị tổn thương ít / nhiều

-Không luôn có bằng chứng sự thay đổi bm Âm Đ / vi sinh vật gây bệnh là nguyên nhân tiên phát RL HST Âm Đ

□ điều trị kết hợp lactobacilli + estriol liều thấp □ hỗ trợ phục hồi HST Âm Đ
PN MK + PN tuổi sinh sản

VAI TRÒ KẾT HỢP LACTOBACILLI VÀ ESTRIOL

Dữ liệu lâm sàng

-Dược lực học

Kaiser et al (2000):

.Lượng E3/huyết tương ↑ thoáng qua sau liều đầu tiên, nhưng vẫn trong giới hạn bình thường/ PN sau MK

.Sau 12 ngày điều trị không ↑ E3 (bm ÂĐ phát triển và trưởng thành
□ ngăn cản hấp thu E3 qua niêm mạc ÂĐ)

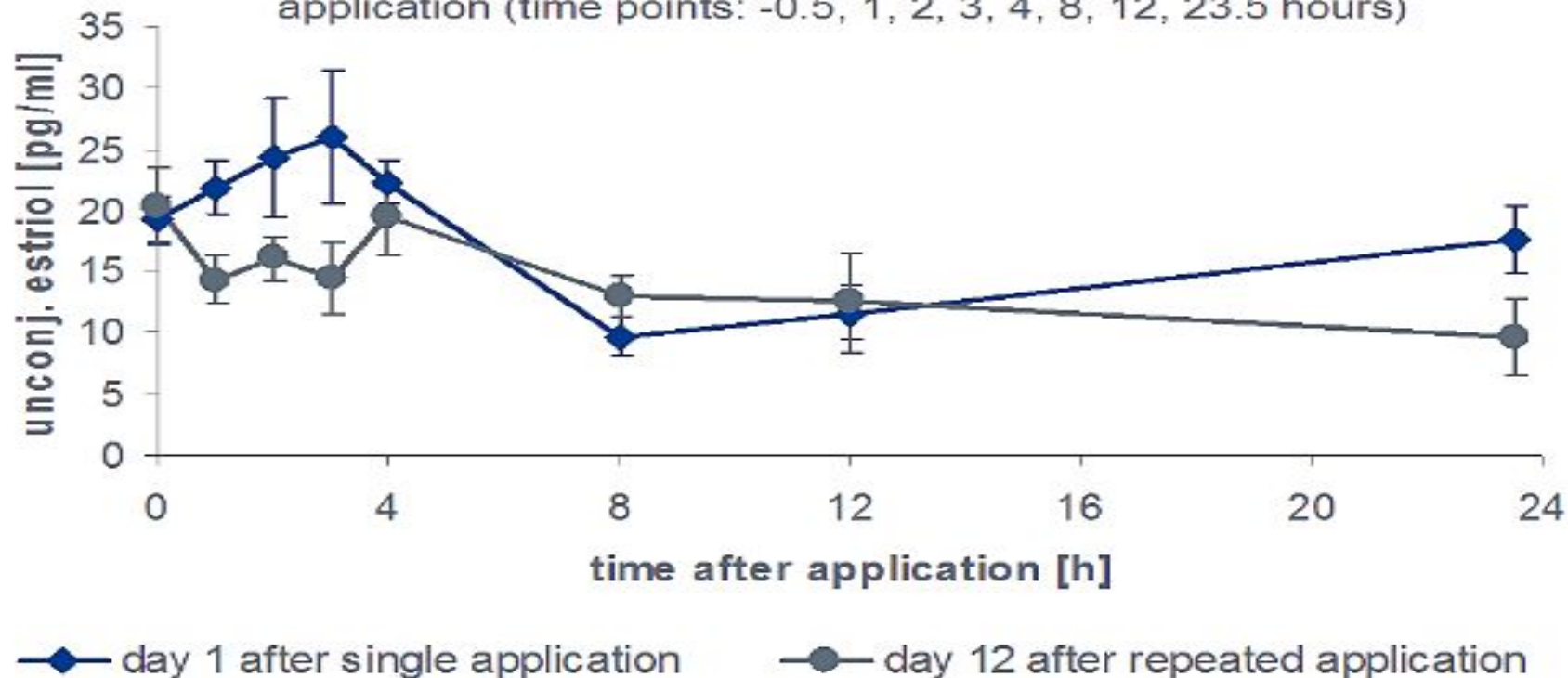
.Nồng độ E3 cơ bản /huyết tương suốt trong 12 ngày điều trị cùng lượng như nhau □ **không tích lũy E3 và ảnh hưởng toàn thân rất hiếm**

□ ngược với liều chuẩn 0.5mg E3 □ không hấp thu đáng kể + ↑ lượng E3 toàn thân

KAISER-2000

Plasma Concentration of Estriol

Measurement of unconjugated estriol at day 1 and 12 before and after Gynoflor application (time points: -0.5, 1, 2, 3, 4, 8, 12, 23.5 hours)



Liều thấp estriol 0.03mg chỉ có tác dụng tại chỗ không hấp thu vào máu

VAI TRÒ KẾT HỢP LACTOBACILLI VÀ ESTRIOL

Dữ liệu lâm sàng

-Phục hồi RL hệ sinh thái ÂĐ

.Điều trị nhiễm khuẩn ÂĐ

.Hệ vi sinh ÂĐ bất thường

.Phục hồi điều trị sau dùng kháng khuẩn □ ngăn ngừa tái phát

Sau điều trị nhiễm khuẩn ÂĐ bằng KS, HVS ÂĐ hồi phục tự nhiên thường chậm □ CĐ lactobacilli hỗ trợ quá trình hồi phục

NC LS dẫn đường: đt BV, đt chu phẫu /PT phụ khoa, dự phòng biến chứng nhiễm khuẩn/ PT tử cung, ÂĐ

VAI TRÒ KẾT HỢP LACTOBACILLI VÀ ESTRIOL

Dữ liệu lâm sàng

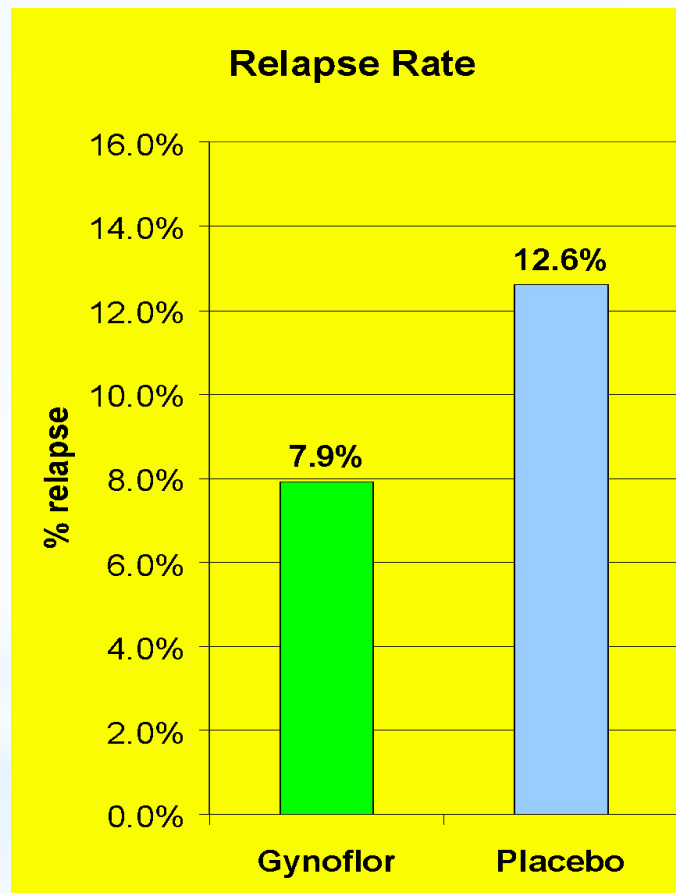
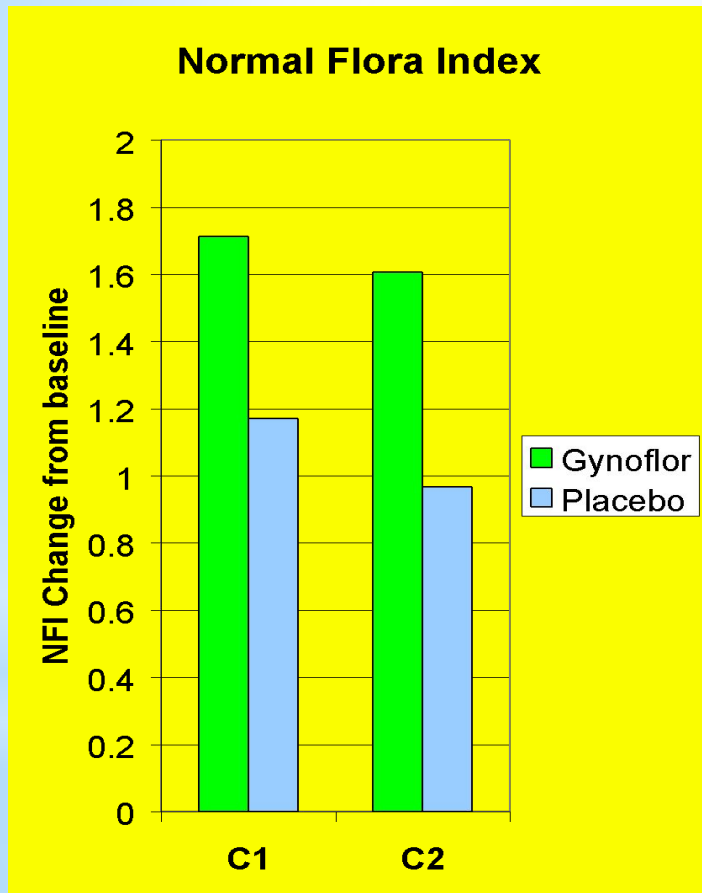
-Phục hồi RL hệ sinh thái ÂĐ

Paren et al (1996): n = 32, đt BV, L-E3/ giả dược (6 ngày) □ 4 tuần: 88%/22%

Donders et al (2010): n=46, đt nhiễm khuẩn ÂĐ, L-E3 / metronidazole (12 ngày/6ngày): # hiệu quả đt ngắn hạn, hơi ít sau 1 tháng □ liệu lặp lại / NC thêm

Unzeitig and Al Awad (2006): n=98, 4 đợt viêm ÂĐ/ 1 năm, CK1: 6 ngày, CK2: 4 ngày, 2 tuần sau: 2 ngày □ 2/3 thất bại đt trước □ cải thiện, 1/5 cải thiện 1 phần □ Cần lặp lại liệu ngừa tái phát

Ozkinay et al (2005): n=360, phục hồi HST ÂĐ (Normal Flora Index (NFI): L/ gây bệnh, pH, BC) sau đt nhiễm khuẩn ÂĐ, L-E3/ giả dược: ↑ > /GD, vẫn cao sau 4-6 tuần, tái phát thấp hơn (7.9%/12.6%)



VAI TRÒ KẾT HỢP LACTOBACILLI VÀ ESTRIBL

Dữ liệu lâm sàng

-Điều trị viêm teo ÂĐ

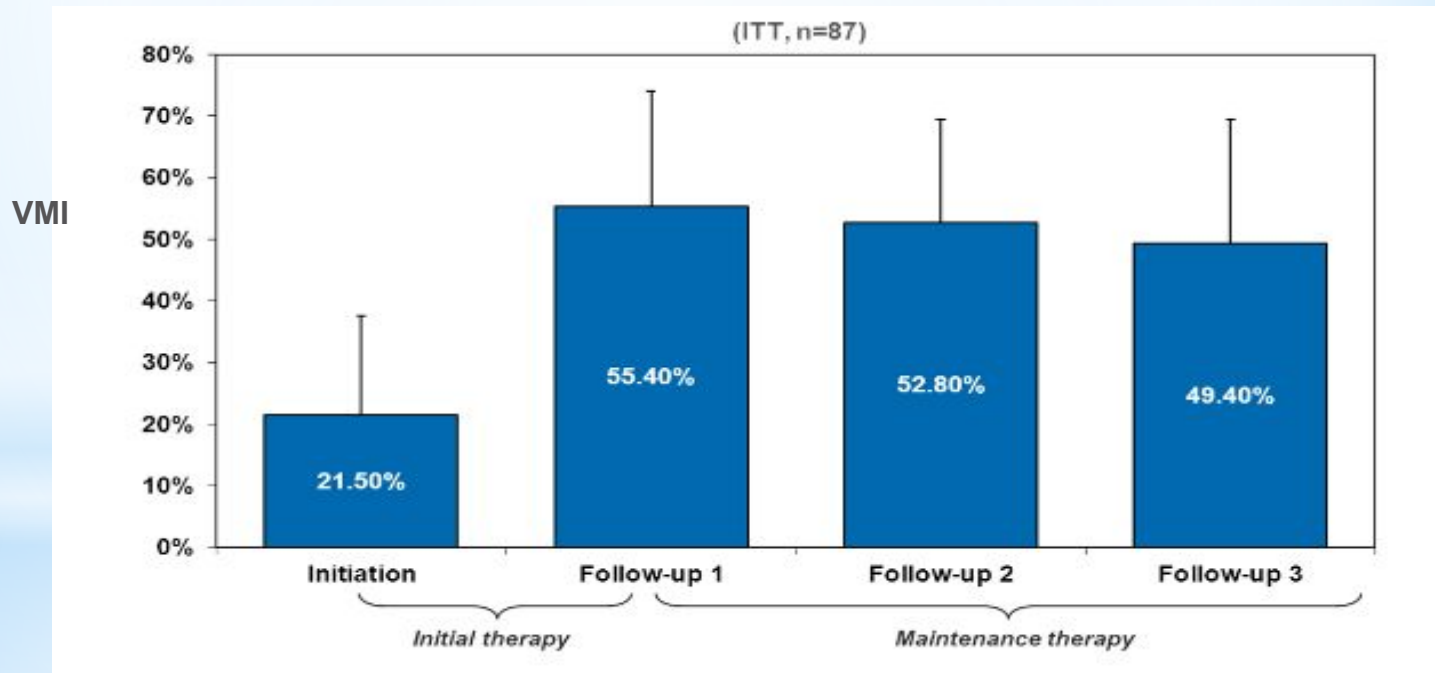
Hiệu quả + an toàn □ ↑ chất lượng cuộc sống

E3 ÂĐ hiệu quả kiểm soát triệu chứng niệu dục, an toàn + không tăng sản NMTC liều 0.5mg

Kanne and Jenny (1991), n=14 pn MK, L-E3 0.03mg/ L-E3 0.5mg (2 lần/ngày x 6 ngày) □ cải thiện PT & TrT bm ÂĐ, không khác biệt 2 nhóm

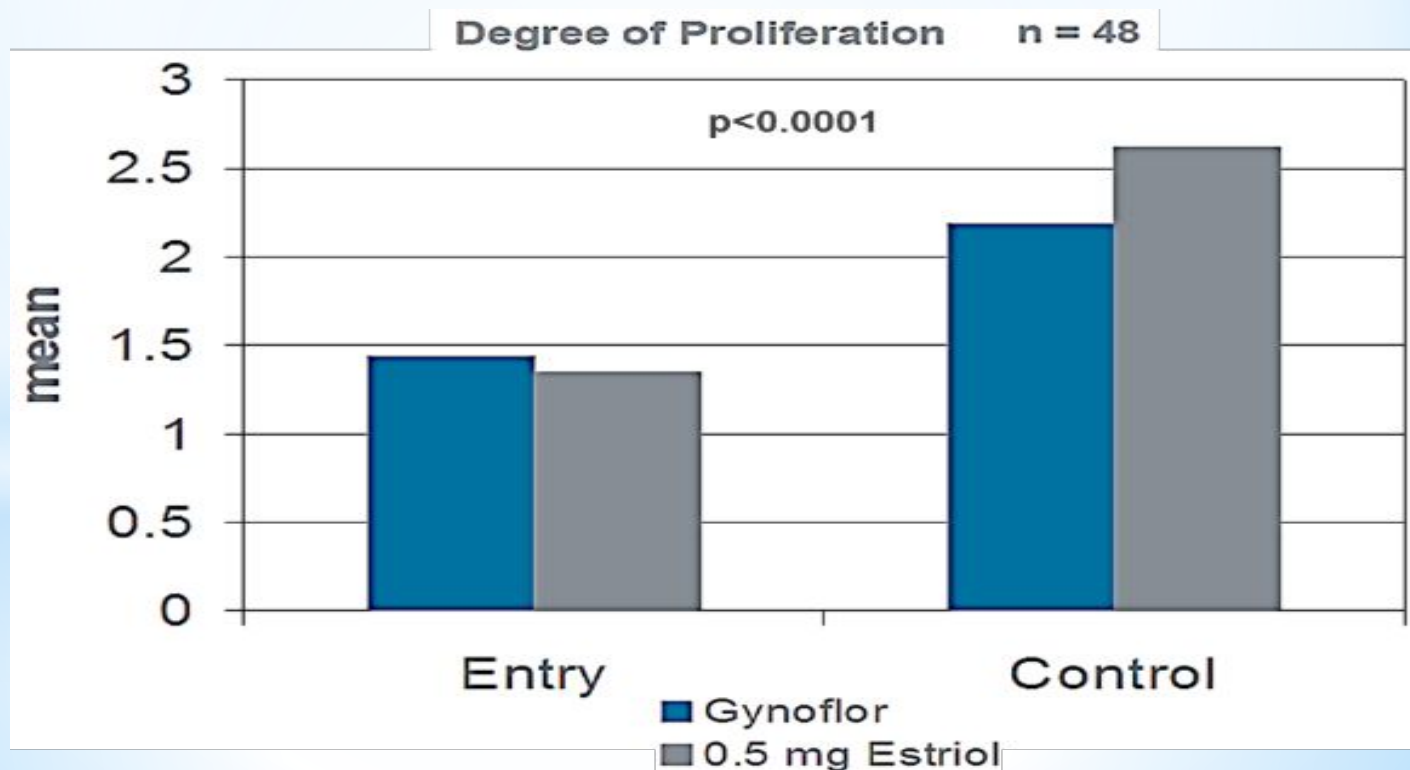
Jaisamram et al (2013): L-E3 0.03mg đủ đt viêm teo ÂĐ có triệu chứng và duy trì 2 lần/tuần đủ phòng tái phát, cải thiện (VMI)

Lactobacilli-E3 □ cải thiện chỉ số trưởng thành biểu mô ÂĐ (VMI)



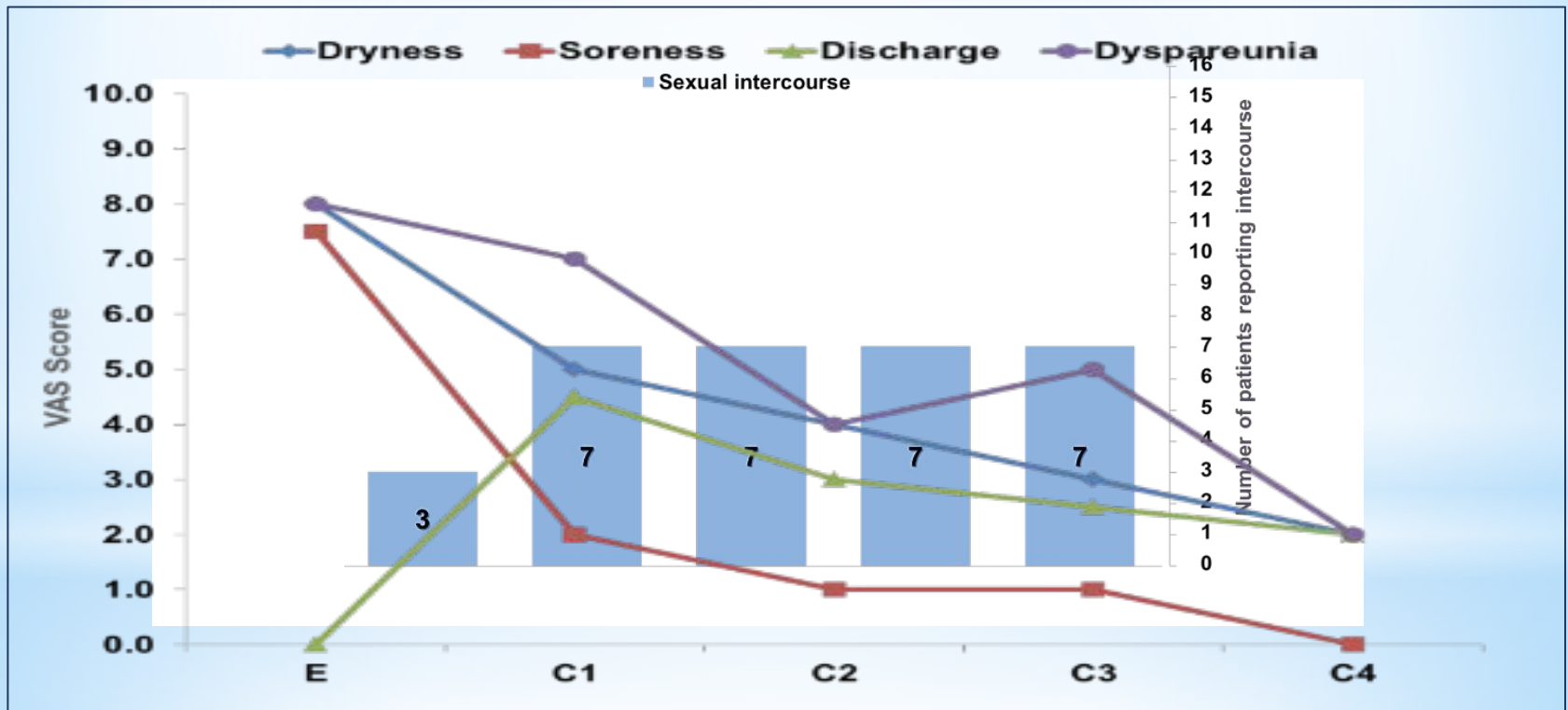
Feiks & Grunberger (1991), n= 48 pn MK triệu chứng viêm teo ÂĐ, L-E3 0.03mg/ E3 0.5mg (12 ngày), mức độ PT cải thiện cả 2 nhóm (1.44 □ 2.19 (p < 0.001), 1.35 □ 2.62 (p < 0.001)), liều thông thường cao hơn gấp 16 lần nhưng **kết quả như nhau** (p=0.094)

Lactobacilli-E3 □ **hiệu quả điều trị triệu chứng viêm teo ÂĐ # 0.5mg E3**

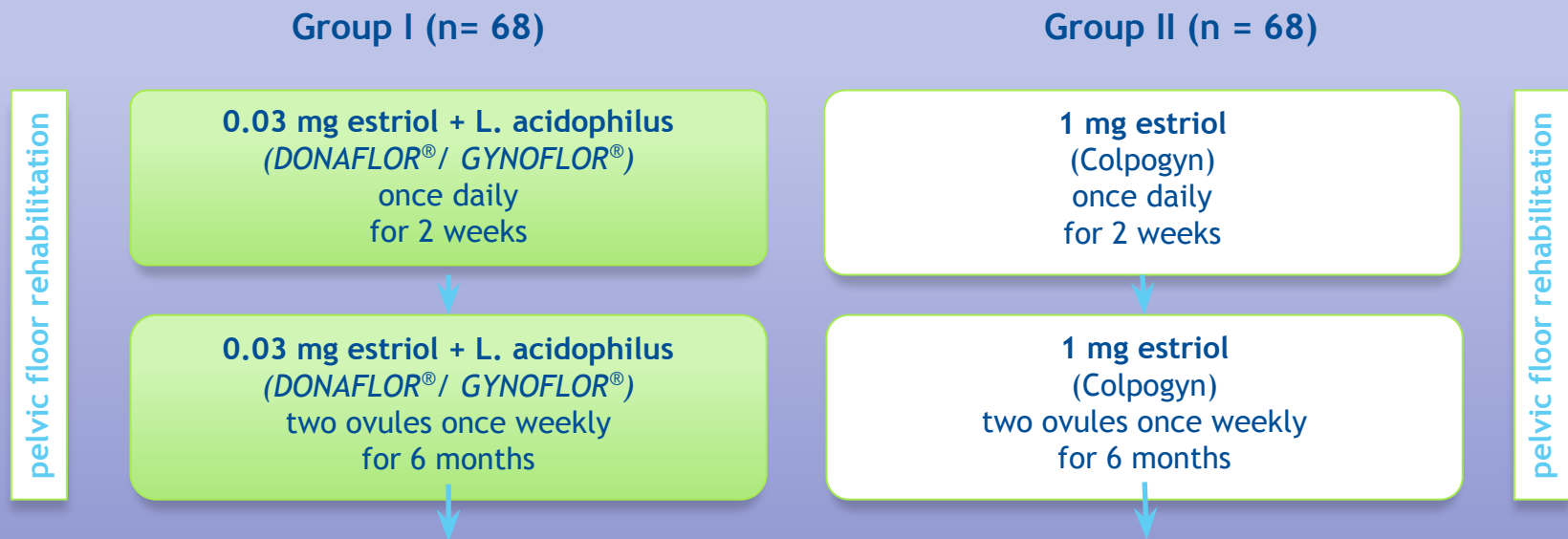


Buchholz et al., 2015

Phối hợp Lactobacilli-E3 cải thiện chất lượng sống (QoL)



CAPOBIANCO-2013



Kết quả cải thiện:

tiểu không tự chủ, teo niệu sinh dục, nhiễm trùng tiết niệu tái phát

VAI TRÒ KẾT HỢP LACTOBACILLI VÀ ESTRIBOL

Dữ liệu lâm sàng

-An toàn – dung nạp

16 NC lâm sàng

1715 NB

46 td ngoại ý (2.7%), không có trường hợp nặng

Hầu hết phản ứng tại chỗ (nóng rát, kích thích, ngứa, phản ứng dị ứng tại chỗ, đỏ), hầu hết nhẹ và thoáng qua lúc bắt đầu điều trị

Tác dụng ngoại ý estrogen tại chỗ không được báo cáo

L-E3 0.03mg trong thai kỳ cũng được xem là an toàn:

.Những chất này ở ÂuĐ là sinh lý

.Hấp thu E3 vào máu không đáng kể

.Lượng E3 /máu ↑ suốt trong thai kỳ đến 1000 lần /pn không mang thai

151 pn mang thai □ không tác dụng ngoại ý trên thai kỳ, thai, trẻ SS

VAI TRÒ KẾT HỢP LACTOBACILLI VÀ ESTRIOL

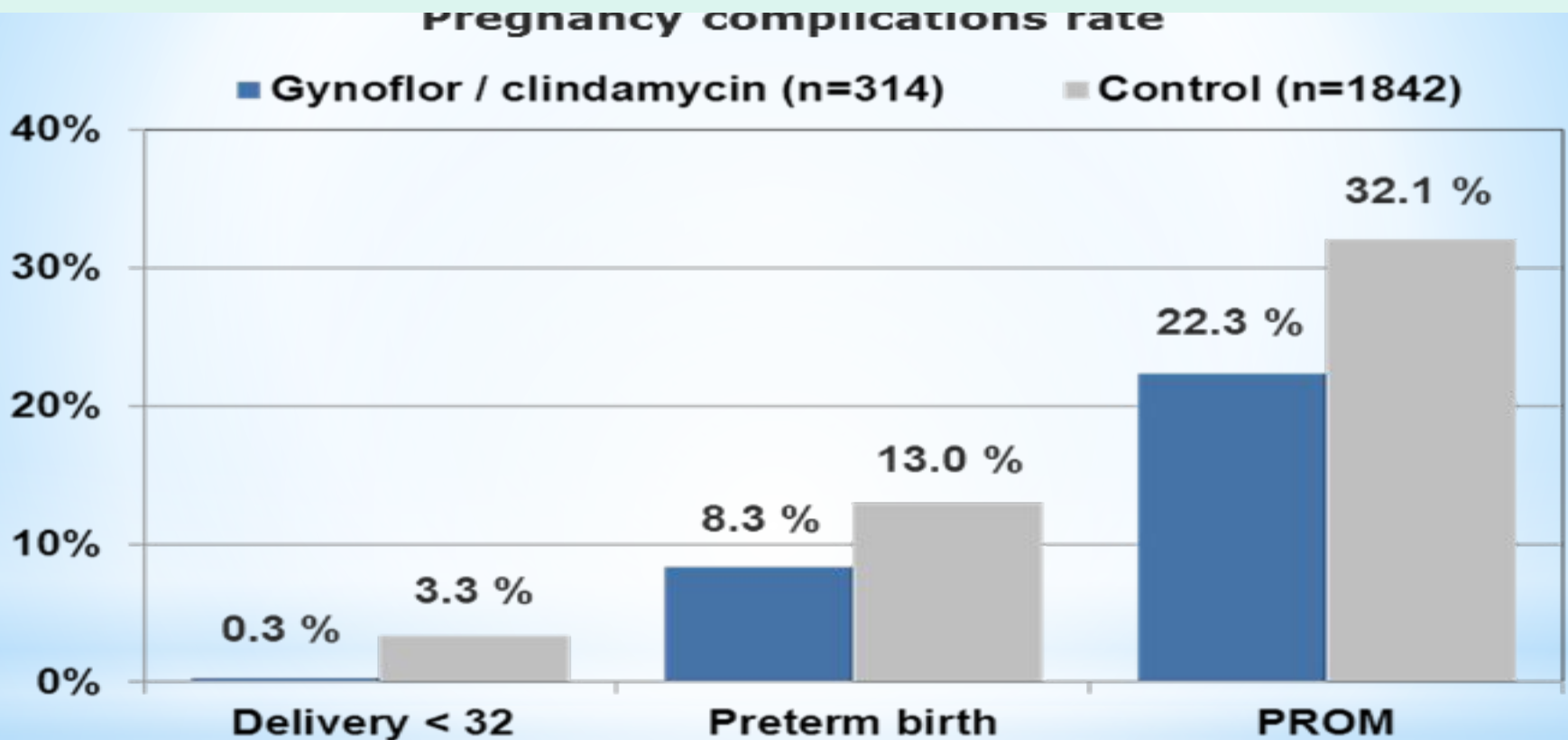
Dữ liệu lâm sàng

-An toàn – dung nạp

Hengst et al, n=161 pn mang thai, ↑ pH (> 4.5) chương trình dự phòng sanh non, L-E3 0.03mg 12 ngày đến pH bt □ không có tác dụng ngoại ý

Melczer et al, n=50 pn mang thai có BV (1 lần /ngày x 6 ngày) □ dung nạp tốt, không TDNY/ thai kỳ, thai, trẻ SS.

Hoyme et al (1998) 314 pn mang thai kiểm tra pH Âm định kỳ □ 52pn L-E3 0.03mg □ không TDNY □ an toàn thai kỳ



**Phối hợp Lactobacilli-E3
an toàn cho PN có thai và cho con bú**

VAI TRÒ KẾT HỢP LACTOBACILLI VÀ ESTRIOL

KẾT LUẬN

Dữ liệu lâm sàng:

-**Lactobacilli** ức chế sự phát triển tác nhân gây bệnh ÂĐ:

.Sản xuất acid lactic, hydrogen peroxide, có thể những chất kháng VSV chưa được phát hiện

.Bám dính tb biểu mô □ ngăn bám dính tác nhân gây bệnh

-**Estriol ÂĐ** □ phát triển + trưởng thành bm ÂĐ đầy đủ, tác động toàn thân + TC không đáng kể

-**Kết hợp L.acidophilus - 0.03mg estriol** □ hiệu quả cải thiện bm ÂĐ + phục hồi hệ vi sinh lactobacilli

□ thiết lập + duy trì HST ÂĐ khỏe mạnh, rất an toàn, cả trong thai kỳ

VAI TRÒ KẾT HỢP LACTOBACILLI VÀ ESTRIOL

KẾT LUẬN

BM ÂĐ trưởng thành là điều kiện tiên quyết cho lactobacilli sinh sống, và phụ thuộc lượng estrogen, dao động trong chu kỳ kinh + theo tuổi

□ kết hợp lợi khuẩn lactobacilli + liều thấp estrogen có lợi cho phụ nữ bất kỳ độ tuổi

□ Chỉ định:

Phục hồi hệ vi sinh ÂĐ:

- .Điều trị tại chỗ và/hoặc toàn thân các thuốc kháng nhiễm khuẩn
- .Điều trị viêm teo ÂĐ có triệu chứng do thiếu estrogen
- .Dịch tiết ÂĐ không rõ NN khi điều trị kháng sinh không cần thiết
- .Xem xét điều trị lặp lại ngừa bacterial vaginosis (BV) tái phát lâu dài

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Vaginal estriol-lactobacilli combination and quality of life in endocrine-treated breast cancer, International Menopause Society (2015)
2. Approach to females with symptoms of vaginitis - UpToDate (2021)
3. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy, RECOMMENDATIONS International Menopause Society (2010).
4. Use of lactobacilli and estriol combination in the treatment of disturbed vaginal ecosystem: a review (2011)
5. Current treatment options for postmenopausal vaginal atrophy, International Journal of Women's Health (2018).



**Chân thành cảm ơn Quý Thầy Cô
và Quý Đồng nghiệp!**