**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ Y TẾ**

**VIỆN DINH DƯỠNG**



**PHẠM THỊ THƯ**

**HIỆU QUẢ CỦA *LACTOBACILLUS CASEI* SHIROTA LÊN TÌNH TRẠNG DINH DƯỠNG, TIÊU HÓA VÀ NHIỄM KHUẨN HÔ HẤP CẤP Ở TRẺ 3-5 TUỔI**

**TẠI 4 XÃ TỈNH THANH HÓA**

**LUẬN ÁN TIẾN SỸ**

**CHUYÊN NGÀNH DINH DƯỠNG**

**HÀ NỘI – 2022**

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ Y TẾ**

**VIỆN DINH DƯỠNG**



**PHẠM THỊ THƯ**

**HIỆU QUẢ CỦA *LACTOBACILLUS CASEI* SHIROTA**

**LÊN TÌNH TRẠNG DINH DƯỠNG, TIÊU HÓA VÀ NHIỄM KHUẨN HÔ HẤP CẤP Ở TRẺ 3-5 TUỔI**

**TẠI 4 XÃ TỈNH THANH HÓA**

**CHUYÊN NGÀNH: DINH DƯỠNG**

**MÃ SỐ: 9720401**

**NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC:**

**PGS.TS. NGUYỄN NGỌC SÁNG**

**PGS.TS. TRƯƠNG TUYẾT MAI**

**HÀ NỘI – 2022**

**LỜI CAM ĐOAN**

Tôi là Phạm Thị Thư, nghiên cứu sinh khóa 11, Viện Dinh dưỡng Quốc gia, chuyên ngành dinh dưỡng, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi tham gia triển khai can thiệp, thu thập số liệu. Trực tiếp phân tích kết quả và viết báo cáo dưới sự hướng dẫn của PGS.TS. Nguyễn Ngọc Sáng - Trường đại học Y Dược Hải Phòng và PGS.TS. Trương Tuyết Mai - Phó Viện trưởng Viện Dinh dưỡng Quốc gia.

2. Các kết quả nghiên cứu được trình bày trong luận án là trung thực, khách quan và một phần đã được tác giả luận án công bố trong một số tạp chí khoa học.

Hà Nội, ngày …… tháng …. năm ……

Tác giả luận án

Phạm Thị Thư

**LỜI CÁM ƠN**

Tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành nhất tới Ban Lãnh đạo Viện Dinh dưỡng, Trung tâm Đào tạo Dinh dưỡng và Thực phẩm, các Thầy Cô giáo và các Khoa -Phòng liên quan của Viện dinh dưỡng đã tạo điều kiện giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập và hoàn thành luận án.

Với tất cả lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tôi xin bày tỏ lời cảm ơn chân thành tới các thầy, cô giáo hướng dẫn là PGS.TS. Nguyễn Ngọc Sáng và PGS.TS. Trương Tuyết Mai đã luôn sâu sát, động viên, tận tình hướng dẫn, dành nhiều thời gian trao đổi, định hướng cho tôi trong trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án.

Tôi xin chân thành cảm ơn các thầy cô, các nhà khoa học đã tham gia đóng góp, chỉ bảo và giúp đỡ tôi hoàn thành bản luận án này.

Chúng tôi xin ghi nhận và cảm ơn Chính quyền, Đoàn thể, Trung tâm Y tế, các trạm y tế, trường mầm non và người dân các xã Yên Thái, Định Thành, huyện Yên Định và xã Công Chính, Vạn Thắng, huyện Nông Cống, tỉnh Thanh Hóa đã ủng hộ, hợp tác, giúp đỡ và tạo điều kiện thuận lợi cho tôi tiến hành nghiên cứu.

Xin cảm ơn những đồng nghiệp, người thân, bạn bè đã động viên khích lệ tôi trong suốt quá trình học tập.

Cuối cùng, tôi xin gửi lời cảm ơn tới Gia đình tôi, những người đã động viên, hỗ trợ cho tôi trong suốt quá trình học tập và hoàn thành luận án.

Tác giả

Phạm Thị Thư

**MỤC LỤC**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | | Trang | |
| ĐẶT VẤN ĐỀ………………………………………………………………….. | | 1 | |
| Chương 1. TỔNG QUAN…………………………............................................. | | 4 | |
| 1.1. Tình trạng dưỡng trẻ em............................................................................... | | 4 | |
| 1.2. Nhiễm khuẩn hô hấp cấp ở trẻ em ………………………….……………... | | 11 | |
| 1.3. Tình trạng tiêu hóa……………………………………………………….… | | 14 | |
| 1.4. Probiotic……………………………………………………………………. | | 20 | |
| 1.5. Các vấn đề tồn tại và những vấn đề cần tập trung nghiên cứu ……………. | | 34 | |
| Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU……………… | | 36 | |
| 2.1. Đối tượng, địa điểm, thời gian nghiên cứu.................................................... | | 36 | |
| 2.2. Phương pháp nghiên cứu .............................................................................. | | 38 | |
| 2.2.1. Thiết kế nghiên cứu ................................................................................... | | 38 | |
| 2.2.2. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu nghiên cứu ........................................ | | 38 | |
| 2.2.3. Các biến số và chỉ số nghiên cứu .............................................................. | | 42 | |
| 2.2.4. Phương pháp thu thập số liệu và tiêu chuẩn đánh giá ............................... | | 42 | |
| 2.2.5. Tổ chức triển khai ..................................................................................... | | 47 | |
| 2.2.6. Sản phẩm sử dụng trong nghiên cứu ........................................................ | | 51 | |
| 2.2.7. Xử lý và phân tích số liệu ........................................................................ | | 53 | |
| 2.2.8. Các biện pháp khống chế sai số ............................................................... | | 55 | |
| 2.2.9. Khía cạnh đạo đức nghiên cứu ................................................................ | | 55 | |
| Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU ……………………………………….. | | 57 | |
| 3.1. Tình trạng dinh dưỡng, tình trạng tiêu hóa và nhiễm khuẩn hô hấp cấp ở trẻ 3-5 tuổi tại 4 xã tỉnh Thanh Hóa...................................................................... | | 57 | |
| 3.2. Hiệu quả của *Lactobacillus casei* Shirota lên tỷ lệ mắc mới tích lũy táo bón, tiêu chảy và bệnh nhiễm khuẩn hô hấp cấp ở trẻ 3-5 tuổi tại 4 xã tỉnh Thanh Hóa............................................................................................................ | | 61 | |
| 3.3. Đánh giá hiệu quả *Lactobacillus casei* Shirota lên cải thiện tình trạng táo bón, dinh dưỡng ở trẻ từ 3-5 tuổi bị mắc táo bón chức năng tại 4 xã tỉnh Thanh Hóa............................................................................................................................. | | 70 | |
| Chương 4. BÀN LUẬN……………………………………………………….. | | 87 | |
| 4.1. Tình trạng dinh dưỡng, tiêu hóa và nhiễm khuẩn hô hấp cấp ở trẻ 3-5 tuổi tại 4 xã tỉnh Thanh Hóa…………………………………………………………. | | 87 | |
| 4.2. Hiệu quả của *Lactobacillus casei* Shirota lên tỷ lệ mắc mới tích lũy táo bón, tiêu chảy và bệnh nhiễm khuẩn hô hấp cấp ở trẻ 3-5 tuổi tại 4 xã tỉnh Thanh Hóa ........................................................................................................... | | 91 | |
| 4.3. Hiệu quả của *Lactobacillus casei* Shirota lên cải thiện tình trạng táo bón, dinh dưỡng ở trẻ 3 - 5 tuổi bị mắc táo bón chức năng ………………………… | | 103 | |
| KẾT LUẬN…………………………………………………………………….. | | 118 | |
| KHUYẾN NGHỊ…………………………………………………….…………. | | 120 | |
| ĐIỂM MỚI CỦA LUẬN ÁN………………………………………...………… | | 121 | |
| DANH MỤC CÁC BÀI BÁO ĐÃ ĐĂNG LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN…… | | 122 | |
| TÀI LIỆU THAM KHẢO | |  | |
| PHỤ LỤC | |  | |

**DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT**

|  |  |
| --- | --- |
| AIDS | : Acquired Immuno Deficiency Syndrom (Hội chứng suy giảm miễn dịch) |
| ARR | : Abosolute Risk Reduction (Giảm nguy cơ tuyệt đối) |
| CĐ | : Cao đẳng |
| CI | : Confidence interval (Khoảng tin cậy) |
| CTV | : Cộng tác viên |
| CS | : Cộng sự |
| DNA | : Deoxyribonucleic acid |
| ĐH | : Đại học |
| ĐTV | : Điều tra viên |
| FOS | : Fructo Oligosaccharide |
| GOS | : Galacto-oligosaccharides |
| GSV | : Giám sát viên |
| HAZ | : Height for Age Z-score (Chiều cao/Chiều dài theo tuổi) |
| Ig | : Immunoglobulin |
| LcS | : *Lactobacillus casei* Shirota |
| NNT | : Number needed to treat (Số lượng đối tượng cần được điều trị) |
| NKHHC | : Nhiễm khuẩn hô hấp cấp - Acute respiratory infection (ARI) |
| PCR | : Polymerase Chain reaction (Phản ứng chuỗi polymerase) |
| SDD | : Suy dinh dưỡng |
| TB | : Trung bình |
| T0 | : Thời điểm điều tra ban đầu |
| T4 | : Thời điểm sau can thiệp 4 tuần |
| T8 | : Thời điểm sau can thiệp 8 tuần |
| T12 | : Thời điểm sau can thiệp 12 tuần |
| T16 | : Thời điểm sau dừng can thiệp 4 tuần |
| THCS | : Trung học cơ sở |
| THPT | : Trung học phổ thông |
| UNICEF | : United Nations Children's Fund (Quỹ Nhi đồng Liên hợp quốc) |
| WHZ | : Weight for Height Z-score (Z-score cân nặng theo chiều dài nằm) |
| WAZ | : Weight for Age Z-score (Z-score cân nặng theo tuổi) |
| WFP | : World Food Programme (Chương trình lương thực thế giới) |
| WHO | : World Health Organization (Tổ chức Y tế thế giới) |

**DANH MỤC BẢNG**

|  |  |
| --- | --- |
|  | Trang |
| Bảng 2.1. Các biến số và chỉ số nghiên cứu | 42 |
| Bảng 2.2. Phân loại tình trạng dinh dưỡng của trẻ theo phân loại tăng  trưởng của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2006………………………….… | 46 |
| Bảng 2.3. Giá trị dinh dưỡng trong 100ml ……....................................... | 51 |
| Bảng 3.1. Đặc điểm chung của bà mẹ tại 4 xã, tỉnh Thanh Hóa................ | 57 |
| Bảng 3.2. Phân bố trẻ theo nhóm tuổi tại 4 xã, tỉnh Thanh Hóa................ | 58 |
| Bảng 3.3. Tình trạng suy dinh dưỡng của trẻ tại 4 xã, tỉnh Thanh Hóa..... | 58 |
| Bảng 3.4. Tình trạng dinh dưỡng của trẻ theo nhóm tuổi ........................ | 59 |
| Bảng 3.5. Tỷ lệ trẻ táo bón, tiêu chảy, nhiễm khuẩn hô hấp tại 4 xã, tỉnh Thanh Hóa ................................................................................................. | 60 |
| Bảng 3.6. Tỷ lệ táo bón, tiêu chảy, nhiễm khuẩn hô hấp cấp theo nhóm tuổi tại 4 xã, tỉnh Thanh Hóa .................................................................... | 60 |
| Bảng 3.7. Đặc điểm về giới, nhóm tuổi của 2 nhóm nghiên cứu ............. | 61 |
| Bảng 3.8. Đặc điểm về nghề nghiệp, học vấn của bà mẹ/ người chăm sóc chính cho trẻ ở 2 nhóm nghiên cứu ………........................................ | 62 |
| Bảng 3.9. Tỷ lệ trẻ bị tiêu chảy, táo bón, nhiễm khuẩn hô hấp cấp tại thời điểm ban đầu (T0) …………………........................………………. | 62 |
| Bảng 3.10. Tình trạng sử dụng sữa chua, men vi sinh, kháng sinh trong 2 tuần trước can thiệp …………………………………………………… | 63 |
| Bảng 3.11. Hiệu quả của *Lactobacillus casei* Shirota lên tỷ lệ mắc mới tích lũy táo bón trong 12 tuần can thiệp và sau 4 tuần dừng can thiệp …. | 63 |
| Bảng 3.12. Hiệu quả phòng bệnh đến tình trạng mắc mới táo bón sau 12 tuần can thiệp …………………………………………………………… | 65 |
| Bảng 3.13. Hiệu quả của *Lactobacillus casei* Shirota đối với tỷ lệ mắc mới tích lũy tiêu chảy sau 12 tuần can thiệp ............................................ | 65 |
| Bảng 3.14. Hiệu quả phòng bệnh đến tình trạng mắc mới tiêu chảy sau 12 tuần can thiệp ……………………………………………..………… | 67 |
| Bảng 3.15. Hiệu quả của *Lactobacillus casei* Shirota lên tỷ lệ mắc mới tích lũy nhiễm khuẩn hô hấp cấp trong 12 tuần can thiệp và sau 4 tuần dừng can thiệp…………………………………………………………… | 67 |
| Bảng 3.16. Hiệu quả phòng bệnh đến tình trạng mắc mới nhiễm khuẩn hô hấp cấp sau 12 tuần can thiệp ………………………………………. | 69 |
| Bảng 3.17. Tình trạng sử dụng sữa chua, men vi sinh, kháng sinh trong 12 tuần can thiệp ………………………………………………………. | 69 |
| Bảng 3.18. Phân bố trẻ theo nhóm tuổi và giới………………………..… | 70 |
| Bảng 3.19. Triệu chứng cơ năng của trẻ táo bón trước can thiệp……….. | 72 |
| Bảng 3.20. Hiệu quả của *Lactobacillus casei* Shirotađến số lần đại tiện/tuần của những trẻ có số lần đại điện/tuần ≤ 2 lần/tuần sau can thiệp | 73 |
| Bảng 3.21. Hiệu quả của *Lactobacillus casei* Shirotađến sự thay đổi tính chất phân của các đối tượng sau can thiệp .………….…………….. | 74 |
| Bảng 3.22. Hiệu quả của *Lactobacillus casei* Shirotađến sự thay đổi són phân của các đối tượng sau can thiệp ...........……………………….. | 75 |
| Bảng 3.23: Hiệu quả của *Lactobacillus casei* Shirotađến sự thay đổi nhịn đi đại tiện của các đối tượng sau can thiệp ....................................... | 76 |
| Bảng 3.24: Hiệu quả của *Lactobacillus casei* Shirotađến sự thay đổi phân cứng/đau hậu môn của các đối tượng sau can thiệp ……………… | 77 |
| Bảng 3.25. Hiệu quả của *Lactobacillus casei* Shirotađến sự thay đổi phân to của các đối tượng sau can thiệp …………………….………….. | 78 |
| Bảng 3.26. Hiệu quả của *Lactobacillus casei* Shirotađến sự thay đổi đi đại tiện phân có máu của các đối tượng sau can thiệp .....……………… | 79 |
| Bảng 3.27. Hiệu quả của *Lactobacillus casei* Shirotađến sự thay đổi gắng sức khi đi đại tiện của các đối tượng sau can thiệp ......…………… | 80 |
| Bảng 3.28. Hiệu quả của *Lactobacillus casei* Shirotađến sự thay đổi tư thế giữ phân của các đối tượng sau can thiệp ......………………………. | 81 |
| Bảng 3.29. Hiệu quả phòng bệnh đến tình trạng táo bón sau 12 tuần can thiệp …………………………………………………………………….. | 81 |
| Bảng 3.30. Hiệu quả của *Lactobacillus casei* Shirota đến sự cải thiện tình trạng táo bón của các đối tượng sau 12 tuần can thiệp và sau 4 tuần dừng can thiệp ………………………………………………………….. | 82 |
| Bảng 3.31. Thay đổi về trung bình cân nặng của hai nhóm sau can thiệp | 83 |
| Bảng 3.32. Thay đổi về trung bình chiều cao của hai nhóm sau can thiệp……………………………………………………………………… | 84 |
| Bảng 3.33. Thay đổi về Z-score cân nặng/tuổi của hai nhóm sau can thiệp……………………………………………………………………… | 85 |
| Bảng 3.34. Thay đổi về Z-score chiều cao/tuổi của hai nhóm sau can thiệp……………………………………………………………………… | 85 |

**DANH MỤC HÌNH**

|  |  |
| --- | --- |
|  | Trang |
| Hình 1.1. Mô hình nguyên nhân suy dinh dưỡng trẻ em………………... | 6 |
| Hình 1.2. Số liệu thống kê về tình trạng dinh dưỡng trẻ em dưới 5 tuổi Việt Nam 2008 – 2020………………………………………………….. | 9 |
| Hình 1.3. Tỷ lệ trẻ suy dinh dưỡng theo nhóm tháng tuổi……………… | 10 |
| Hình 2.1. Sơ đồ thiết kế nghiên cứu.......................................................... | 41 |
| Hình 3.1. Biểu đồ Kaplan–Meier về mắc mới táo bón của nhóm can thiệp và nhóm chứng…………………………………......……………... | 64 |
| Hình 3.2. Biểu đồ Kaplan–Meier về mắc mới tiêu chảy của nhóm can thiệp và nhóm chứng…………………………………….......………….. | 66 |
| Hình 3.3. Biểu đồ Kaplan–Meier về mắc mới nhiễm khuẩn hô hấp cấp của nhóm can thiệp và nhóm chứng…………………………………...... | 68 |
| Hình 3.4. Tình trạng dinh dưỡng của trẻ trước can thiệp……………….. | 71 |
| Hình 3.5. Tình trạng dinh dưỡng của trẻ sau 12 tuần can thiệp………… | 83 |

**ĐẶT VẤN ĐỀ**

Suy dinh dưỡng (SDD) là tình trạng bệnh lý xảy ra khi chế độ ăn nghèo protein và năng lượng, thường kèm theo tác động của nhiễm khuẩn và ngược lại thường tạo điều kiện cho nhiễm khuẩn phát triển và làm cho tình trạng thiếu dinh dưỡng càng nặng thêm. SDD là vấn đề nghiêm trọng đối với sức khỏe cộng đồng trên toàn cầu, chủ yếu xảy ra ở châu Phi và châu Á. SDD ở trẻ em dưới 5 tuổi không những làm trẻ chậm phát triển thể chất, trí tuệ mà còn làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn hô hấp cấp (NKHHC), tiêu chảy và dẫn đến tử vong [[1](#_ENREF_1)],[[2](#_ENREF_2)]. Theo ước tính có khoảng 45% số ca tử vong trên toàn cầu ở trẻ em dưới 5 tuổi là do SDD [[3](#_ENREF_3)]. Ở nước ta trong những năm qua, mặc dù đã có nhiều thành tựu trong công tác phòng chống SDD, nhưng tỷ lệ SDD ở trẻ em dưới 5 tuổi vẫn còn ở mức cao, đặc biệt là SDD thể thấp còi là 23,2%, thể nhẹ cân là 12,8% (năm 2018) [[4](#_ENREF_4)].

Theo Tổ chức Y tế Thế giới, nhiễm khuẩn hô hấp cấp (NKHHC) là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở trẻ em, chiếm 15-16% tỷ lệ tử vong dưới 5 tuổi [[5](#_ENREF_5)] và cũng là nguyên nhân chính gây ra bệnh tật và tử vong ở các nước đang phát triển ở trẻ em, đặc biệt là trẻ em dưới 5 tuổi [[6](#_ENREF_6)]. Tại Việt Nam, NKHHC cũng là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở trẻ em, chiếm 44% trong số các bệnh gây tử vong cho trẻ ở độ tuổi này [[7](#_ENREF_7)]. NKHHC có tỷ lệ mắc cao và tái diễn nhiều lần trong năm, gây tốn kém về chi phí điều trị và thời gian chăm sóc trẻ của các bà mẹ, là gánh nặng đối với ngành y tế [[8](#_ENREF_8)]. NKHHC có liên quan đến các yếu tố nguy cơ khác nhau bao gồm các yếu tố: dinh dưỡng, nhân khẩu học, môi trường và kinh tế xã hội [[9](#_ENREF_9)],[[10](#_ENREF_10)]. Nếu các yếu tố nguy cơ có thể thay đổi được thông qua việc thực hiện các chiến lược can thiệp khác nhau thì gánh nặng bệnh tật trong cộng đồng có thể được giảm bớt.

Bệnh tiêu chảy là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng thứ hai trên thế giới ở trẻ em. Mỗi ngày trên toàn cầu có 1400 trẻ em dưới 5 tuổi tử vong do tiêu chảy [[11](#_ENREF_11)]. Suy dinh dưỡng (SDD) và tiêu chảy tạo thành một vòng xoắn bệnh lý, tiêu chảy dẫn đến suy dinh dưỡng và suy dinh dưỡng làm tăng nguy cơ mắc tiêu chảy, ảnh hưởng đến sự tăng trưởng của trẻ. Farzana F và cs (2013) nghiên cứu trên 2324 trẻ dưới 5 tuổi tại Bangladesh bị tiêu chảy cho thấy trẻ tiêu chảy có mức độ vừa và nặng có xu hướng bị suy dinh dưỡng nhiều hơn so với trẻ tiêu chảy nhẹ [[12](#_ENREF_12)]. William J.I và cs (2015) nghiên cứu trên 176 trẻ mắc tiêu chảy cấp đang điều trị tại bệnh viện cho thấy trẻ SDD có mức độ bệnh nặng hơn và thời gian nằm viện dài hơn so với trẻ có tình trạng dinh dưỡng tốt [[13](#_ENREF_13)]. Mối liên quan giữa tiêu chảy và suy dinh dưỡng là gánh nặng về kinh tế đối với các quốc gia đang phát triển, trong đó có Việt Nam.

Táo bón là một tình trạng rối loạn tiêu hóa thường gặp ở trẻ em. Đây là vấn đề sức khoẻ cộng đồng ngày càng tăng trên toàn thế giới. Táo bón kéo dài nếu không được chăm sóc dinh dưỡng, điều trị và theo dõi hợp lý có thể dẫn đến các biến chứng gây ảnh hưởng đến sự phát triển thể chất, tâm lý cho trẻ, tác động đáng kể đến y tế, xã hội, kinh tế, thậm chí có thể gây viêm đường tiêu hóa [[14](#_ENREF_14)], làm cho trẻ biếng ăn, ảnh hưởng đến sức đề kháng của cơ thể. Nguyên nhân gây táo bón rất đa dạng nhưng chủ yếu táo bón do nguyên nhân chức năng chiếm 90 - 95 % [[15](#_ENREF_15)]. Tỷ lệ mắc táo bón chức năng ở trẻ em dao động từ 0,7% - 29 % ở cả các nước phát triển và đang phát triển với các yếu tố nguy cơ như căng thẳng tâm lý, thói quen ăn uống [[16](#_ENREF_16)]. Tại Việt Nam, một số nghiên cứu gần đây cho thấy tỷ lệ mắc táo bón ở trẻ 36-48 tháng tuổi là 54,9% (năm 2009) [[17](#_ENREF_17)], 92,5 % trẻ mắc bệnh táo bón chức tại phòng khám tại bệnh viện Nhi Trung Ương (năm 2013) [[18](#_ENREF_18)]. Một trong những phương pháp hỗ trợ điều trị táo bón an toàn và mang lại hiệu quả kéo dài là sử dụng probiotic. “Probiotic” là những vi khuẩn sống, khi sử dụng với một số lượng thích hợp sẽ có lợi cho sức khỏe con người. Probiotic được chứng minh có vai trò quan trọng trong giảm các triệu chứng bệnh táo bón [[19](#_ENREF_19)],[[20](#_ENREF_20)].

*Lactobacillus casei* Shirota (LcS) là một chủng vi khuẩn có lợi được nghiên cứu và được sử dụng tại Nhật Bản từ năm 1935. LcS đã được nghiên cứu về hiệu quả liên quan đến miễn dịch [[21](#_ENREF_21)],[[22](#_ENREF_22)] trong phòng và điều trị nhiễm khuẩn hô hấp cấp [[23](#_ENREF_23)],[[24](#_ENREF_24)], trong sự tăng trưởng của trẻ [[25](#_ENREF_25)], phòng và điều trị tiêu chảy [[26](#_ENREF_26)], [[27](#_ENREF_27)], phòng và điều trị táo bón trên các đối tượng khác nhau [[28](#_ENREF_28)],[[19](#_ENREF_19)]. Tại Việt Nam, hiện chưa có nghiên cứu nào đánh giá hiệu quả của *Lactobacilluss casei* Shirota đến tình trạng dinh dưỡng, tiêu hóa và NKHHC ở trẻ 3-5 tuổi, bổ sung *Lactobacilluss casei* Shirota thì hiệu quả lên tỷ lệ mắc mới tích lũy táo bón, tiêu chảy, NKHHC như thế nào và có cải thiện tình trạng táo bón, dinh dưỡng ở những trẻ táo bón chức năng hay không. Đây là những câu hỏi rất cần lời giải đáp. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài với 3 mục tiêu:

***1. Mô tả tình trạng dinh dưỡng, tiêu hóa và nhiễm khuẩn hô hấp cấp ở trẻ 3-5 tuổi tại 4 xã tỉnh Thanh Hóa, năm 2017.***

***2. Đánh giá hiệu quả của Lactobacillus casei* Shirota *lên tỷ lệ mắc mới về táo bón, tiêu chảy và nhiễm khuẩn hô hấp cấp ở trẻ 3-5 tuổi tại 4 xã tỉnh Thanh Hóa.***

***3. Đánh giá hiệu quả Lactobacillus casei* Shirota *lên cải thiện táo bón, tình trạng dinh dưỡng ở trẻ 3-5 tuổi bị mắc táo bón chức năng tại 4 xã tỉnh Thanh Hóa.***

**Chương 1. TỔNG QUAN**

**1.1. Tình trạng dinh dưỡng trẻ em**

**1.1.1. Khái niệm về tình trạng dinh dưỡng**

Tình trạng dinh dưỡng là tập hợp các đặc điểm chức phận, cấu trúc và hoá sinh phản ánh mức đáp ứng nhu cầu dinh dưỡng của cơ thể. Tình trạng dinh dưỡng của cá thể là kết quả của ăn uống và sử dụng các chất dinh dưỡng của cơ thể. Cơ thể sử dụng các chất dinh dưỡng có trong thực phẩm không những phải trải qua quá trình tiêu hoá, hấp thu, mà còn phụ thuộc vào các yếu tố khác như sinh hoá, sinh lý trong quá trình chuyển hoá. Việc sử dụng thực phẩm phụ thuộc vào tình trạng sức khoẻ của cá thể. Tình trạng dinh dưỡng tốt phản ánh sự cân bằng giữa thức ăn ăn vào và tình trạng sức khoẻ. Khi cơ thể có tình trạng dinh dưỡng không tốt (thiếu hoặc thừa dinh dưỡng), là thể hiện có vấn đề về sức khoẻ hoặc dinh dưỡng, hoặc cả hai. Tình trạng dinh dưỡng của một quần thể dân cư được thể hiện bằng tỷ lệ của các cá thể bị tác động bởi các vấn đề về dinh dưỡng. Tình trạng dinh dưỡng của trẻ em dưới 5 tuổi thường được coi là đại diện cho tình hình dinh dưỡng và thực phẩm của một cộng đồng. Các tỷ lệ trên phản ánh tình trạng dinh dưỡng của toàn bộ quần thể dân cư ở cộng đồng đó, và có thể sử dụng để so sánh với số liệu của quốc gia hoặc các cộng đồng khác. Theo tổ chức Y tế Thế giới, các số đo nhân trắc (cân nặng, chiều cao) quan trọng để đánh giá tình trạng dinh dưỡng trẻ em và khuyến cáo 3 chỉ tiêu nên dùng là: cân nặng/tuổi (CN/T), chiều cao/tuổi (CC/T) và cân nặng/chiều cao (CN/CC) [[29](#_ENREF_29)],[[30](#_ENREF_30)].

**1.1.2. Suy dinh dưỡng trẻ em**

Suy dinh dưỡng là tình trạng cơ thể thiếu protein, năng lượng và các vi chất dinh dưỡng. Bệnh hay gặp ở trẻ em dưới 5 tuổi, biểu hiện ở nhiều mức độ khác nhau nhưng ít nhiều ảnh hưởng đến sự phát triển thể chất, tinh thần và vận động của trẻ. SDD năng lượng protein thường kèm theo các bệnh nhiễm khuẩn [[31](#_ENREF_31)].

***1.1.2.1. Nguyên nhân suy dinh dưỡng trẻ em***

Năm 1998, Quỹ Nhi đồng Liên hợp quốc (UNICEF) đã phát triển mô hình nguyên nhân SDD [[32](#_ENREF_32)]. Một số tổ chức và quốc gia khác nhau cũng đã có những mô hình nguyên nhân - hậu quả SDD riêng, hoặc phát triển mô hình mới dựa trên mô hình của UNICEF. Nhưng hiện tại, mô hình nguyên nhân hậu quả SDD của UNICEF là mô hình được sử dụng rộng rãi nhất. Mô hình này cho thấy nguyên nhân của SDD rất đa dạng, liên quan chặt chẽ với các vấn đề y tế, lương thực thực phẩm và thực hành chăm sóc trẻ tại hộ gia đình. Mô hình này chỉ ra các nguyên nhân ở các cấp độ khác nhau.

Nguyên nhân trực tiếp dẫn đến SDD được cho là do bị thiếu ăn, ăn uống không hợp lý và bệnh tật [[32](#_ENREF_32)]. Ăn uống, sữa mẹ và thức ăn bổ sung đóng vai trò quan trọng đối với thời điểm mắc và thể loại SDD. Những quan niệm sai lầm của người mẹ hoặc gia đình trong chăm sóc dinh dưỡng, thai sản, trong nuôi con bằng sữa mẹ và ăn bổ sung đều là những nguyên nhân trực tiếp. Trẻ không được bú sữa mẹ, hoặc bú chai nhưng số lượng sữa không đủ, dụng cụ không đảm bảo vệ sinh đều có thể dẫn đến SDD. Khi cho ăn bổ sung muộn, hoặc cho ăn bổ sung quá sớm, hoặc cho trẻ ăn thức ăn đặc quá muộn, số lượng không đủ và năng lượng, protein thấp cũng dễ dẫn tới SDD.

Các bệnh nhiễm khuẩn (gồm nhiễm vi khuẩn, vi rút và ký sinh trùng) đều có thể dẫn đến SDD và ngược lại, SDD khiến trẻ dễ mắc các bệnh nhiễm khuẩn và vòng xoắn bệnh lý này cứ thế tiếp diễn nếu không có can thiệp hoặc xử trí phù hợp. Nhiễm khuẩn đường tiêu hóa, đặc biệt là tiêu chảy ảnh hưởng rất trầm trọng đến tình trạng dinh dưỡng của đứa trẻ. Nhiễm khuẩn dẫn đến các tổn thương đường tiêu hóa, do đó làm giảm hấp thu, đặc biệt các vi chất dinh dưỡng, làm cho kháng nguyên và các vi khuẩn đi qua nhiều hơn. Nhiễm khuẩn làm tăng hao hụt các chất dinh dưỡng, trẻ ăn kém hơn do giảm ngon miệng.

Nguyên nhân tiềm tàng/quan trọng của SDD là dịch vụ chăm sóc y tế và vệ sinh môi trường yếu kém, dịch vụ chăm sóc bà mẹ và trẻ em chưa thỏa đáng. Các bất cập trong dịch vụ chăm sóc bà mẹ, trẻ em, kiến thức của người chăm sóc trẻ, yếu tố chăm sóc của gia đình, các vấn đề nước sạch, vệ sinh môi trường và tình trạng nhà ở không đảm bảo, mất vệ sinh được xếp vào nhóm nguyên nhân này.

Hậu quả

Suy Dinh dưỡng

ở trẻ nhỏ

Nguyên nhân trực tiếp

Các bệnh ở trẻ nhỏ

Khẩu phần ăn không đủ

Nguyên nhân gián tiếp

Nguyên nhân cơ bản

Trình độ học vấn

Nhân lực, nguồn lực kinh tế, yếu tố hỗ trợ

Yếu tố chính trị, hỗ trợ, cơ cấu kinh tế

Hình 1.1. Mô hình nguyên nhân SDD trẻ em [[32](#_ENREF_32)]

***1.1.2.2. Hậu quả suy dinh dưỡng trẻ em***

Suy dinh dưỡng trẻ em sẽ để lại những hậu quả rất nặng nề về sức khỏe cũng như trí tuệ dẫn đến giảm khả năng học tập và lao động của trẻ khi đến tuổi trưởng thành. Những trẻ bị SDD dễ bị mắc các bệnh nhiễm khuẩn hơn những trẻ bình thường và khi mắc bệnh thì thường nặng hơn và lâu bình phục hơn. SDD làm tăng nguy cơ tử vong ở trẻ nhỏ và tạo nên vòng xoắn bệnh lý. SDD sớm có liên quan đến tất cả các thời kỳ của đời người.

Suy dinh dưỡng làm tăng tỷ lệ tử vong và làm tăng gánh nặng cho xã hội, ước tính mỗi năm trên toàn thế giới có khoảng 2,1 triệu cái chết và 21% ở trẻ dưới 5 tuổi tử vong vì lý do SDD, đồng thời SDD cũng gây ra 35% gánh nặng bệnh tật ở trẻ dưới 5 tuổi [[33](#_ENREF_33)]. Trong một phân tích chỉ ra rằng suy dinh dưỡng gây ra khoảng 35% số trẻ em tử vong và 11% tổng gánh nặng bệnh tật toàn cầu [[2](#_ENREF_2)]. Nghiên cứu kinh điển của Chen và cộng sự ở Bangladesh trên trẻ em 15 - 26 tháng trong vòng 2 năm đã cho thấy có mối liên quan mật thiết giữa các chỉ số nhân trắc và tỷ lệ tử vong [[33](#_ENREF_33)].

Hậu quả của SDD có thể kéo dài qua nhiều thế hệ. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng những phụ nữ đã từng bị SDD trong thời kỳ còn là trẻ em nhỏ hoặc trong độ tuổi vị thành niên đến khi lớn lên thường trở thành bà mẹ bị SDD. Những bà mẹ bị SDD thường dễ đẻ con nhỏ yếu, cân nặng sơ sinh thấp [[34](#_ENREF_34)].

***1.1.2.3. Tình hình suy dinh dưỡng trẻ em trên thế giới và Việt Nam***

Suy dinh dưỡng vẫn là mối quan tâm lớn về sức khỏe cộng đồng đối với trẻ em dưới 5 tuổi ở nhiều quốc gia có thu nhập thấp và trung bình vì nó vẫn là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở trẻ em ở các quốc gia này [[35](#_ENREF_35)]. SDD có thể dẫn đến bệnh tật, tử vong và tàn tật, cũng như suy phát triển nhận thức và thể chất với tăng nguy cơ mắc các bệnh nhiễm trùng đồng thời ảnh hưởng tới phát triển sức khỏe thể chất và tinh thần của trẻ [[36](#_ENREF_36)]. Vào ngày 1 tháng 4 năm 2016, Đại hội đồng Liên Hợp Quốc đã tuyên bố một thập kỷ hành động về dinh dưỡng để giải quyết tất cả các thể suy dinh dưỡng vào năm 2025 [[37](#_ENREF_37)]. Báo cáo của WHO được công bố vào tháng 3 năm 2020 cho thấy không đạt được các mục tiêu của Đại hội đồng Y tế Thế giới đặt ra về tình trạng dinh dưỡng cho năm 2025 và Mục tiêu phát triển bền vững đặt ra cho năm 2030 [[38](#_ENREF_38)]. Theo báo cáo của WHO 2020, khoảng 144 triệu trẻ em dưới 5 tuổi thấp còi, 47 triệu trẻ em gầy còm và 14,3 triệu trẻ em bị suy dinh dưỡng nghiêm trọng [[35](#_ENREF_35)]. Tình trạng suy dinh dưỡng vẫn ở mức cao ở Pakistan, Muhammad Shahid và cs tiến hành nghiên cứu về tình trạng dinh dưỡng ở trẻ dưới 5 tuổi tại vùng nông thôn Nam Punjab, tỷ lệ SDD thể nhẹ cân là 46,1%, SDD thể thấp còi là 34,83% và SDD thể gầy còm là 15,49% [[39](#_ENREF_39)].

Theo báo cáo của UNICEF/WHO/Ngân hàng Thế giới về SDD thấp còi và SDD gầy còm 2020 là kết quả nghiêm trọng của tình trạng dinh dưỡng kém trong thời kỳ bào thai và thời thơ ấu. Trẻ em bị thấp còi có thể không bao giờ đạt được chiều cao đầy đủ có thể và não của chúng có thể không phát triển hết tiềm năng nhận thức của chúng. Trên toàn cầu, có 144,0 triệu trẻ em dưới 5 tuổi bị SDD thể thấp còi [[40](#_ENREF_40)]. Trẻ gầy còm là hậu quả của việc ăn uống kém, không đủ năng lượng và các chất dinh dưỡng cần thiết hoặc bệnh tật. Trẻ em bị gầy còm có khả năng miễn dịch suy yếu, dễ mắc các bệnh nhiễm trùng, bị chậm phát triển và đối mặt với nguy cơ tử vong, đặc biệt là khi tình trạng gầy còm ở mức độ nặng. Những đứa trẻ này cần được cung cấp dinh dưỡng hợp lý, được điều trị và chăm sóc tích cực để tồn tại. Mặc dù có nhiều thể suy dinh dưỡng khác nhau, nhưng các giải pháp cơ bản để phòng chống suy dinh dưỡng tập trung vào vấn đề dinh dưỡng đầy đủ cho bà mẹ trước và trong khi mang thai và cho con bú, cho con bú tối ưu trong hai năm đầu đời, cung cấp thực phẩm dinh dưỡng, đa dạng và an toàn cho trẻ, và một môi trường lành mạnh, bao gồm khả năng tiếp cận các dịch vụ y tế cơ bản, nước, vệ sinh và vệ sinh và các cơ hội để hoạt động thể chất an toàn. Những yếu tố quan trọng này có thể mang lại một thế giới nơi trẻ em không bị SDD. Bất chấp cơ hội này, các thống kê của UNICEF/WHO/Ngân hàng Thế giới [[40](#_ENREF_40)] về SDD trẻ em toàn cầu và khu vực cho thấy rằng cần phải nỗ lực và mất nhiều thời gian để đạt được một thế giới không có SDD. Các thống kê được công bố vào tháng 3 năm 2020, bao gồm các chỉ số về SDD thấp còi, gầy còm ở trẻ em dưới 5 tuổi, đồng thời cho thấy chưa có tiến bộ rõ ràng để đạt được các mục tiêu của Đại hội đồng Y tế Thế giới đặt ra cho năm 2025 và các mục tiêu phát triển bền vững đặt ra cho năm 2030. Cải thiện dinh dưỡng cho trẻ em đòi hỏi chương trình dinh dưỡng đa lĩnh vực hiệu quả và bền vững trong thời gian dài, và nhiều quốc gia đang đi đúng hướng [[40](#_ENREF_40)].

Nghiên cứu của Waghmare, H và cs cho thấy trẻ em nông thôn có nguy cơ SDD nhẹ cân cao hơn trẻ thành phố, trẻ con nhà nghèo có nguy cơ SDD nhiều hơn con nhà giàu. SDD thấp còi có mức độ trầm trọng hơn SDD thể nhẹ cân [[41](#_ENREF_41)].

Suy dinh dưỡng vẫn đang còn là vấn đề có ý nghĩa sức khỏe cộng đồng ở Việt Nam. Theo kết quả điều tra về tình trạng dinh dưỡng của trẻ em, tỷ lệ trẻ em SDD thể nhẹ cân ở Việt Nam tuy đã giảm nhưng vẫn ở mức cao, năm 2014 là 14,5%, năm 2015 là 14,1%, 13,6% năm 2016 và 13,4% năm 2017 và 12,8% năm 2018, tuy nhiên tỷ lệ SDD thấp còi chung toàn quốc vẫn ở mức 29,4% năm 2014, 24,6% năm 2015, 24,3 % năm 2016 và 23,8% năm 2017 và 23,2% năm 2018 (hình 1.2) [[4](#_ENREF_4)].

Hình 1.2. Số liệu thống kê về tình trạng dinh dưỡng trẻ em dưới 5 tuổi Việt Nam 2008 - 2018 (Cập nhật ngày: 10/12/2020) [[4](#_ENREF_4)]

*Phân bố SDD theo khu vực*:

Phân bố SDD ở nước ta không đồng đều giữa các vùng sinh thái. Ở miền núi phía Bắc và Tây Nguyên, tỷ lệ SDD cao hơn hẳn vùng đồng bằng. Trong khu vực đồng bằng thì SDD nông thôn cũng cao hơn ở thành thị. Tỷ lệ SDD cao nhất ở vùng Tây Nguyên (22,6% SDD nhẹ cân và 34,9% SDD thấp còi). Ở vùng Đông Nam Bộ, tỷ lệ SDD thấp hơn so với các vùng khác (8,4% SDD nhẹ cân và 18,3% SDD thấp còi), thấp nhất trong các vùng sinh thái của cả nước. Riêng tỷ lệ SDD thấp còi, cao nhất là ở vùng Tây Nguyên (34,9%), Trung du và miền núi phía Bắc (30,7%); SDD nói chung thấp nhất ở vùng đồng bằng Sông Hồng (20,3%) và vùng Đông Nam Bộ (18,3%) [[42](#_ENREF_42)].

6-11

12-17

Hình 1.3. Tỷ lệ trẻ SDD theo nhóm tháng tuổi [[42](#_ENREF_42)]

*Phân bố SDD theo nhóm tháng tuổi*:

Tỷ lệ SDD ở nhóm trẻ dưới 6 tháng tuổi thấp nhất đối với cả 3 thể (nhẹ cân, thấp còi và gầy còm), sau đó tăng dần. Trẻ 6 - 24 tháng, là thời kỳ có nguy cơ bị SDD cao nhất. SDD thể nhẹ cân tăng nhanh trong năm đầu tiên, tiếp tục tăng trong năm thứ 2 và đạt tỷ lệ cao nhất lúc trẻ được 36 - 41 tháng tuổi. SDD thấp còi xuất hiện sớm ngay trong 6 tháng tuổi đầu tiên, tăng nhanh từ tháng 6 - 23 tháng [[42](#_ENREF_42)].

Theo số liệu về tình trạng dinh dưỡng trẻ em dưới 5 tuổi của Viện Dinh dưỡng, tỷ lệ SDD nhẹ cân và SDD thấp còi của trẻ tăng dần theo độ tuổi. Trong đó tỷ lệ SDD của cả 2 thể nhẹ cân và thấp còi tăng cao từ lúc trẻ 12 tháng tuổi. SDD thấp còi thì cao nhất ở độ tuổi 36 đến <60 tháng tuổi. SDD nhẹ cân cao nhất từ 48 đến < 60 tháng tuổi [[42](#_ENREF_42)].

***1.1.2.4. Phòng chống suy dinh dưỡng trẻ em***

Cũng như các nước đang phát triển, Việt Nam còn nhiều vấn đề dinh dưỡng có ý nghĩa sức khỏe cộng đồng đang tồn tại. Nhiều chương trình, kế hoạch hành động và chiến lược dinh dưỡng, nhằm từng bước hạ thấp tỷ lệ SDD. Điển hình là Chương trình mục tiêu Quốc gia phòng chống SDD năng lượng protein được triển khai từ năm 1994, Kế hoạch hành động Quốc gia về dinh dưỡng 1995 - 2000, các chương trình phòng chống thiếu vitamin A và khô mắt, thiếu máu do thiếu sắt, thiếu Iốt, Chiến lược Quốc gia về dinh dưỡng Việt Nam 2001 - 2010 và Chiến lược Quốc gia dinh dưỡng Việt Nam 2011 - 2020 tầm nhìn đến năm 2030.

Gần đây, Việt Nam cũng đã và đang thực hiện khuyến nghị ưu tiên can thiệp toàn diện sớm, đặc biệt là trong 1.000 ngày vàng đầu đời, nhằm góp phần giảm gánh nặng bệnh tật toàn cầu và tăng cường phát triển kinh tế cho đất nước có thu nhập thấp và trung bình thấp.

**1.2. Nhiễm khuẩn hô hấp cấp ở trẻ em**

**1.2.1. Đại cương nhiễm khuẩn hô hấp cấp**

Nhiễm khuẩn hô hấp cấp là từ chỉ tất cả các trường hợp nhiễm khuẩn (do vi khuẩn hoặc virus) ở đường hô hấp, từ mũi họng đến phế nang [[43](#_ENREF_43)]. Khoảng 2/3 trường hợp NKHHC ở trẻ em là nhiễm khuẩn đường hô hấp trên do ho, cảm lạnh, viêm họng, viêm VA, viêm amidal, viêm xoang, viêm tai giữa…Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên thường nhẹ, ít gây tử vong. Chiếm 1/3 số các ca NKHHC là nhiễm khuẩn hô hấp dưới, nhưng thường nặng, dễ gây tử vong. Bao gồm viêm thanh quản, viêm thanh-khí-phế quản, viêm tiểu phế quản và viêm phổi.

**1.2.2. Nguyên nhân và các yếu tố nguy cơ gây nhiễm khuẩn hô hấp cấp ở trẻ em**

***1.2.2.1. Nguyên nhân***

Nguyên nhân chính gây NKHHC ở trẻ em là virus và vi khuẩn. Người ta thấy rằng phần lớn nhiễm khuẩn hô hấp trên là do virus, vì virus có ái lực với đường hô hấp, khả năng lây lan của virus dễ dàng, tỷ lệ người lành mang virus cao, khả năng miễn dịch đối với virus yếu và ngắn. Các nghiên cứu trên thế giới đã tìm thấy những loại virus thường gây NKHHC ở trẻ em được xếp loại theo thứ tự như sau: Virus hợp bào hô hấp (*RSV*), *Influenzae Virus, Parainfluenzae Virus, Virus sởi, Adenovirus, Rhinovirus, Enterovirus, Cornavirus.* Nhưng ở các nước đang phát triển, vi khuẩn lại là nguyên nhân quan trọng gây NKHHC ở trẻ em. Các loại vi khuẩn thường gặp gây NKHHC ở trẻ em được xếp theo thứ tự như sau: *Haemophilus influenzae, Streptococus pneumoniae, Staphylococus aureus, Bordetella pertussis, Klebsiella pneumoniae, Clamydia trachomatis* và các vi khuẩn khác [[31](#_ENREF_31)].

Nghiên cứu tại Gambia, ở trẻ khỏe mạnh, tỷ lệ mang virus ở trẻ dưới 12 tháng tuổi là 25%, trẻ từ 17-23 tháng tuổi là 17%, trẻ 24-36 tháng tuổi là 33% và trẻ 36-60 tháng tuổi là 42%. Các loại virus hay gặp gồm: *Adenovirus* 8,1% (18/221), virus cúm typ A 5,8% (13/221) và virus hợp bào hô hấp 1,8% [[44](#_ENREF_44)].

Ở Việt Nam, các nghiên cứu nguyên nhân gây NKHHC cũng cho kết quả tương tự. Hai loại vi khuẩn thường gặp nhất là *Streptococcus pneumoniae* và *Haemophilus influenza,* các loại virus thường gặp nhất cũng là virus hợp bào hô hấp, Virus á cúm, Virus cúm A [[31](#_ENREF_31)].

***1.2.2.2. Các yếu tố nguy cơ***

Các yếu tố nguy cơ có thể được xếp vào các nhóm như sau:

- Các yếu tố về môi trường

Ô nhiễm môi trường, ô nhiễm nội thất (nơi cư trú ẩm thấp, thông khí kém…) gồm cả khói bếp, thuốc lá, thuốc lào, nới cư trú chật hẹp, khí hậu lạnh [[45](#_ENREF_45)],[[46](#_ENREF_46)].

- Các yếu tố nội sinh hay yếu tố cơ địa

Trẻ nam hay mắc hơn trẻ nữ, trẻ càng nhỏ càng hay mắc viêm phổi hơn và cũng dễ dẫn đến tử vong hơn, trẻ sinh ra có cân nặng dưới 2500gram, trẻ bị ngạt khi sinh, trẻ có can thiệp trong cuộc đẻ, trẻ không được nuôi bằng sữa mẹ, trẻ ăn dặm sớm, SDD, thiếu vitamin A, có tiền sử nhiễm khuẩn như cúm, HIV, cư trú thường trực của một số vi khuẩn gây bệnh ở vùng tỵ hầu, đặc biệt là phế cầu và *H.influenzae*, tiêm chủng không đầy đủ [[47](#_ENREF_47)].

- Các yếu tố kinh tế, văn hóa, xã hội và tập quán

Thu nhập thấp (nghèo), học vấn thấp hoặc mù chữ, thiếu hiểu biết về chăm sóc trẻ, tập quán hoặc thói quen chăm sóc trẻ lạc hậu, bà mẹ lớn tuổi, khoảng cách sinh dày, nhà đông con…[[48](#_ENREF_48)].

**1.2.3. Tình hình nhiễm khuẩn hô hấp cấp trên thế giới và Việt Nam**

***1.2.3.1. Trên thế giới***

Trên toàn cầu, NKHHC là nguyên nhân chính gây tử vong ở trẻ em dưới 5 tuổi [[49](#_ENREF_49)]. Theo ước tính có khoảng 1,6 triệu trẻ em dưới 5 tuổi tử vong trên toàn thế giới do NKHHC [[50](#_ENREF_50)]. NKHHC cấp là nguyên nhân chính gây ra bệnh tật và tử vong ở các nước đang phát triển ở trẻ em, đặc biệt là trẻ em dưới 5 tuổi. Hàng năm trên thế giới có khoảng 13 triệu trẻ em dưới 5 tuổi tử vong, 95% là ở các nước đang phát triển; 1/3 tổng số ca tử vong là do NKHHC [[6](#_ENREF_6)]. Thống kê năm 2017, có khoảng 5,4 triệu trẻ em dưới 5 tuổi tử vong. Trong đó, khoảng một nửa số trẻ em tử vong xảy ra ở châu Phi cận Sahara và NKHHC góp phần vào số ca tử vong cao nhất [[51](#_ENREF_51)]. Trẻ em ở châu Phi cận Sahara có nguy cơ tử vong trước 5 tuổi cao hơn 15 lần so với trẻ em ở các nước có thu nhập cao, với một số trường hợp tử vong là do bệnh tiêu chảy và ARI [[52](#_ENREF_52)]. Do mối đe dọa sống còn do vấn đề sức khỏe này gây ra, Mục tiêu Phát triển Bền vững nhằm giảm tỷ lệ tử vong dưới 5 tuổi xuống mức thấp nhất là 25 trên 1000 trẻ đẻ sống vào năm 2030 [[53](#_ENREF_53)]. Tại Ghana, tiêu chảy và ARI là những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong dưới 5 tuổi. Tiêu chảy và ARI là một phần trong 10 nguyên nhân hàng đầu gây ra nhập viện và tử vong ở trẻ em dưới 5 tuổi ở Ghana [[54](#_ENREF_54)]. Tỷ lệ tử vong dưới 5 tuổi của Ghana đã giảm từ 82 trên 1000 ca sinh sống vào năm 2011 xuống 56 trên 1000 ca sinh sống vào năm 2018 [[55](#_ENREF_55)].

***1.2.3.2. Tại Việt Nam***

Tại Việt Nam hiện nay kinh tế đang trên đà phát triển, hệ thống và dịch vụ y tế đã có nhiều tiến bộ, rất nhiều các chương trình, dự án về y tế được triển khai, trong đó chăm sóc và bảo vệ sức khỏe trẻ em nói chung đã có kết quả tương đối tốt. Tuy nhiên, NKHHC vẫn là nguyên nhân gây bệnh và tử vong cao nhất ở trẻ em dưới 5 tuổi. Đặc biệt là những vùng khó khăn, vùng sâu, vùng xa [[56](#_ENREF_56)].

Do tầm quan trọng của vấn đề, đầu năm 1983 TCYTTG có chương trình phòng và chống NKHHC ở trẻ em trong phạm vi toàn cầu. Ở Việt Nam chương trình quốc gia phòng chống NKHHC ở trẻ em bắt đầu hoạt động từ năm 1984 và là một trong những nước đầu tiên triển khai chương trình này ở châu Á Thái Bình Dương, với mục tiêu cơ bản là giảm tỷ lệ tử vong (cụ thể là giảm tử vong do viêm phổi) sau đó là giảm tỷ lệ mắc NKHHC ở trẻ em, đặc biệt là trẻ em dưới 5 tuổi [[31](#_ENREF_31)].

Kết quả điều tra cộng đồng của dự án NKHHC trẻ em cho thấy tần suất mắc NKHHC ở trẻ dưới 5 tuổi tử 4-5 lần/trẻ/năm [[57](#_ENREF_57)]. Nghiên cứu của Bùi Thị Huyền Diệu tại 3 trường mầm non huyện Vũ Thư, Thái Bình cho thấy tỷ lệ trẻ mắc NKHHC 21,1% [[58](#_ENREF_58)]. Nghiên cứu của Đinh Xuân Hương (2016) tại bệnh viện Sản Nhi Nghệ An cho thấy tỷ lệ mắc NKHHC chung ở trẻ dưới 5 tuổi là 54,5% [[59](#_ENREF_59)]. Nhóm tuổi mắc NKHHC cao nhất ở nhóm trẻ 2 tháng tuổi đến 12 tháng tuổi chiếm tỷ lệ 66,8%. Kết quả nghiên cứu của Phạm Thái Hòa (2017) tại huyện Nho Quan, tỉnh Ninh Bình, cho thấy tỷ lệ mắc NKHHC ở trẻ em dưới 5 tuổi trong vòng 3 tháng (tính từ thời điểm điều tra) là 19,56% [[60](#_ENREF_60)].

**1.2.4. Các biện pháp phòng chống bệnh nhiễm khuẩn hô hấp cấp ở trẻ em**

Các bệnh NKHHC ở trẻ em do nhiều nguyên nhân gây ra. Vì vậy muốn đề phòng bệnh NKHHC cho trẻ, cần có các biện pháp toàn diện như sau: Quản lí tốt quá trình mang thai của bà mẹ, đảm bảo trẻ sinh đủ tháng, cân nặng sơ sinh trên 2500g, tổ chức cuộc đẻ an toàn, nuôi con bằng sữa mẹ, phòng thiếu vitamin A và khô mắt cho trẻ, bổ sung sắt, kẽm và các vi chất khác, cho trẻ ăn bổ sung hợp lý, nhà cửa, nhà trẻ, trường học cần sạch sẽ, thông thoáng, cần tập luyện cho trẻ để trẻ có sức đề kháng tốt, trẻ bị bệnh NKHHC cần đưa trẻ đến cơ sở y tế để được khám bệnh, theo dõi và điều trị kịp thời, cần cách ly trẻ khỏi người bị bệnh NKHHC, để giảm thiểu lây nhiễm cho trẻ [[61](#_ENREF_61)].

**1.3. Tình trạng tiêu hóa**

**1.3.1. Bệnh tiêu chảy**

***1.3.1.1. Định nghĩa:***

Bệnh tiêu chảy được định nghĩa là đại tiện phân lỏng bất thường (phân lỏng, phân toé nước, phân có nhày máu, mũi...) từ 3 lần trở lên trong 24 giờ. Phân lỏng là phân không thành khuôn, trừ những trẻ bú mẹ thường đi một ngày vài lần phân nhão. Đối với những trẻ này, xác định tiêu chảy thực tế phải dựa vào tăng số lần hay tăng mức độ lỏng của phân mà các bà mẹ cho là bất thường [[31](#_ENREF_31)].

***1.3.1.2. Phân loại bệnh tiêu chảy***

Có 3 dạng lâm sàng chủ yếu của bệnh tiêu chảy cấp có thể ảnh hưởng đến tính mạng con người và đòi hỏi các phương pháp điều trị khác nhau [[31](#_ENREF_31)], [[62](#_ENREF_62)].

- Tiêu chảy cấp phân nước (bao gồm cả bệnh tả): Là đợt tiêu chảy cấp, thời gian không quá 14 ngày.

- Tiêu chảy cấp phân máu (Hội chứng lỵ): Đây là bệnh tiêu chảy có chung một hội chứng gọi là hội chứng lỵ, gồm: sốt, đau quặn bụng, mót rặn, phân thường có máu, chất nhày. Đặc biệt phân có rất nhiều bạch cầu, chủ yếu là bạch cầu đa nhân khi soi kính hiển vi. Chiếm khoảng 10-20% tổng số các trường hợp tiêu chảy.

- Tiêu chảy kéo dài: Được xác định là một đợt tiêu chảy kéo dài tới 14 ngày hoặc lâu hơn.

***1.3.1.3. Căn nguyên bệnh tiêu chảy***

- Nhiễm trùng:

*+*Virus: *Rotavirus, Adenovirus, Enterovirus, Norovirus*

*+* Vi khuẩn*: E. Coli, Campylobacter jejuni và Salmonella enterocolitica, v*i khuẩn tả *V. Cholerae*.

+ Ký sinh trùng: *Entamoeba histolytica* (Amip), *Giardia lamblia, Cryptosporidium*

- Các nguyên nhân khác:

Bệnh tiêu chảy cũng có thể lây lan từ người sang người, thường do vệ sinh cá nhân kém. Thức ăn được chế biến hoặc được bảo quản trong điều kiện không hợp vệ sinh là một trong những nguyên nhân chính gây tiêu chảy. Nước có thể làm ô nhiễm thực phẩm trong quá trình nuôi trồng, tưới bón. Cá và hải sản từ nguồn nước ô nhiễm cũng có thể là nguyên nhân gây ra căn bệnh này. Ngoài ra còn có các nguyên nhân khác như sai lầm của chế độ ăn, dị ứng thức ăn, sử dụng kháng sinh…[[31](#_ENREF_31)], [[62](#_ENREF_62)].

***1.3.1.4. Tình hình bệnh tiêu chảy trên thế giới và Việt Nam***

- Trên Thế giới:

Tiêu chảy là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở mọi lứa tuổi trên toàn cầu (hơn 1,7 triệu ca tử vong) và là nguyên nhân tử vong thứ năm ở trẻ em dưới 5 tuổi với hơn 0,44 triệu ca tử vong) [[63](#_ENREF_63)]. Theo báo cáo năm 2017 của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), hơn một phần tư (26,9%) ca tử vong do tiêu chảy xảy ra ở trẻ em dưới 5 tuổi và khoảng 90% ca tử vong do tiêu chảy xảy ra ở Nam Á và châu Phi cận Sahara [[64](#_ENREF_64)].

Ở trẻ em Ấn Độ và Nepal, tiêu chảy và nhiễm khuẩn hô hấp dưới thường xảy ra đồng thời. Tiêu chảy có thể là một yếu tố nguy cơ trực tiếp mắc nhiễm khuẩn hô hấp dưới ở trẻ em dưới 3 tuổi. Tỷ lệ nhiễm khuẩn hô hấp dưới tăng cao nhất ở những trẻ em mắc tiêu chảy từ 20 ngày trở lên (1.02, 95% (CI) 1,01-1,03 ở Nepal và 1,07, 95% CI 1,05-1,09 ở Nam Ấn Độ). Tỷ lệ mắc bệnh tiêu chảy bị tác động bởi nhiễm khuẩn hô hấp dưới phụ thuộc theo mùa [[65](#_ENREF_65)].

- Tại Việt Nam:

Việt Nam là một nước đang phát triển, nhiều năm trở lại đây tình hình bệnh tiêu chảy đã có nhiều thay đổi, tỷ lệ tử vong do tiêu chảy giảm xuống rõ rệt. Tuy nhiên tiêu chảy vẫn là một vấn đề sức khỏe cộng đồng.

Năm 2011, Lê Tiến Toàn nghiên cứu tỷ lệ mắc, một số yếu tố liên quan đến bệnh tiêu chảy cấp ở trẻ em dưới 5 tuổi tại huyện Đông Sơn - Thanh Hóa cho thấy tỷ lệ mắc bệnh trung bình năm là 9,96%, bệnh tăng vào các tháng mùa xuân, hè (4,5,6,7) và đỉnh cao là tháng 5 (10,4%) và tháng 6 là 10% [[66](#_ENREF_66)].

***1.3.1.5. Các biện pháp phòng chống bệnh tiêu chảy ở trẻ em***

Để phòng ngừa bệnh tiêu chảy, giảm tỷ lệ tử vong do tiêu chảy ở trẻ em trên toàn thế giới, WHO đó thành lập Chương trình phòng chống bệnh tiêu chảy toàn cầu. Ngoài ra các Trung tâm nghiên cứu bệnh tiêu chảy quốc tế và quốc gia cũng được thành lập. Bộ Y tế Việt Nam đó thành lập “Chương trình phòng chống bệnh tiêu chảy quốc gia”, gồm hệ điều trị và hệ dự phòng. Phòng chống bệnh tiêu chảy đó giúp làm giảm tỷ lệ mắc bệnh một cách hữu hiệu.

Trong thời gian qua, Bộ Y tế Việt Nam đã đưa ra các biện pháp giúp phòng chống bệnh tiêu chảy như sau: Khuyến khích nuôi con bằng sữa mẹ, cải thiện nuôi dưỡng bằng thức ăn bổ sung, bổ sung sắt, kẽm, Vitamin A và các vi chất khác cho trẻ, sử dụng nước sạch, rửa tay thường quy, sử dụng thực phẩm an toàn, sử dụng hố xí và xử lý phân an toàn, phòng bệnh bằng vắcxin.

**1.3.2. Táo bón ở trẻ em**

***1.3.2.1. Định nghĩa táo bón***

Định nghĩa táo bón của Hội tiêu hóa, gan mật và dinh dưỡng, Bắc Mỹ: Táo bón là tình trạng chậm, khó bài xuất phân kéo dài ≥ 2 tuần ảnh hưởng tâm lý cho bệnh nhân [[67](#_ENREF_67)].

- Táo bón chức năng:

Táo bón chức năng là tình trạng táo bón khi đã loại trừ các nguyên nhân thực thể về giải phẫu, tổ chức sinh hóa học.

Theo tiêu chuẩn ROME III, táo bón chức năng được xác định khi [[68](#_ENREF_68)],[[69](#_ENREF_69)]:

Không có nguyên nhân thực thể gây táo bón

Có ít nhất 2 trong 6 tiêu chuẩn sau:

- Đi đại tiện ≤ 2 lần/1 tuần.

- Són phân ít nhất 1 lần/1 tuần sau khi đã biết đi vệ sinh

- Tiền sử nhịn đi đại tiện hoặc ứ phân quá mức một cách tự ý

- Tiền sử đi phân cứng hoặc đau khi đi đại tiện

- Có khối phân lớn trong trực tràng

- Tiền sử đi phân khuôn kích thước lớn

Trẻ < 4 tuổi, các triệu chứng kéo dài ít nhất 1 tháng

Trẻ ≥ 4 tuổi, các triệu chứng kéo dài ít nhất 2 tháng.

*Tiêu chuẩn ROMA III chẩn đoán hội chứng ruột kích thích [*[*68*](#_ENREF_68)*]:*

Đau bụng tái diễn hay khó chịu ≥ 3 ngày/tháng kéo dài trong 3 tháng với triệu chứng khởi phát > 6 tháng trước khi chẩn đoán, kèm theo ≥ 2 trong số các tiêu chuẩn sau:

Giảm đau bụng sau khi đi đại tiện

Thay đổi số lần đi đại tiện

Thay đổi tính chất phân

***1.3.2.2. Nguyên nhân và yếu tố nguy cơ gây táo bón chức năng***

- Nguyên nhân gây táo bón chức năng ở trẻ lớn thường gặp ở hai thời điểm [[31](#_ENREF_31)].

+ Bắt đầu tuổi đi học mẫu giáo, trẻ tự sử dụng nhà vệ sinh, sợ đi đại tiện không thoải mái, sợ không xin phép cô giáo dẫn đến nhịn đi đại tiện.

+ Trẻ tuổi học đường: các phương tiện giải trí làm trẻ quên đi đại tiện. Sợ bẩn làm trẻ nhịn đi đại tiện dẫn đến ứ đọng phân và gây táo bón kéo dài. Cục phân ngày càng to, rắn cứng giảm nhạy cảm các phản xạ rặn khi đi đại tiện.

*- Yếu tố nguy cơ gây táo bón chức năng*

+ Chưa hoàn thiện cơ chế bài xuất phân [[62](#_ENREF_62)].

. Chưa hoàn thiện quá trình myelin hóa sợi thần kinh tủy sống và vùng cùng cụt, trẻ chưa kiểm soát được phản xạ bài xuất phân.

. Các cơ thẳng bụng, đường trắng giữa chưa phát triển và khép kín.

. Trẻ dưới 4 - 5 tuổi khó điều khiển phối hợp các động tác tăng áp lực trong ổ bụng.

+ Yếu tố nguy cơ do chế độ dinh dưỡng [[62](#_ENREF_62)].

Sự vận động của thành ruột ảnh hưởng rõ rệt bởi các nguồn thức ăn và tập quán ăn uống của từng người.

. Chế độ ăn thiếu hoặc không cân đối về chất xơ

. Dị ứng sữa bò

. Uống ít nước

. Chế độ ăn mất cân bằng: ăn nhiều đạm, tinh bột

. Còi xương.

+ Các yếu tố nguy cơ do yếu tố tâm lý - giáo dục [[62](#_ENREF_62)].

. Quan niệm cho rằng phân là bẩn thỉu, giáo dục về sự sạch sẽ quá sớm có thể dẫn đến tác dụng ngược lại và thụ động.

. Tâm lý căng thẳng do các biến cố: mẹ có em bé, cha mẹ ly dị, xa cha mẹ, học hành kém ở trường.

. Điều kiện sống - vệ sinh: ở nhà bẩn, nhà vệ sinh ở xa nơi ở và tối có thể là những yếu tố thuận lợi gây ra táo bón ở trẻ em.

***1.3.2.3. Triệu chứng táo bón***

Triệu chứng phổ biến nhất của táo bón là giảm số lần đi đại tiện và khó đi đại tiện. Các triệu chứng khác bao gồm: són phân, kích thước phân lớn, đau khi đi đại tiện và triệu chứng đặc trưng là “động tác giữ phân”. Một số trẻ có thể kèm theo các biểu hiện khác như căng thẳng khi đi đại tiện, đau bụng, chán ăn, nôn và chảy máu ở trực tràng mỗi khi đi đại tiện mặc dù những triệu chứng này không có trong tiêu chuẩn chẩn đoán [[67](#_ENREF_67)].

*Tính chất phân:* Hình ảnh phân rắn, lổn nhổn như hạt thường gặp trong táo bón thực thể trong khi khuôn phân rắn và to thường gặp trong các trường hợp táo bón chức năng.

Loại 1 – Phân cứng lổn nhổn như hạt

Loại 2 – Phân có dạng xúc xích lổn nhổn

Loại 3 – Phân có dạng xúc xích nhưng có nhiều đường rạn trên bề mặt

Loại 4 – Phân có dạng xúc xích hoặc hình con rắn, mềm và nhẵn

Loại 5 – Phân mềm và rời từng mảnh

Loại 6 – Phân lổn nhổn, mềm và xốp

Loại 7 – Phân toàn nước, không có cái

Thang điểm Bristol đánh giá tính chất phân [[70](#_ENREF_70)]

(Thang điểm Bristol: thang phân loại táo bón của bệnh viện Bristol tại Anh)

*Các dấu hiệu của hiện tượng giữ phân* [[71](#_ENREF_71)]:

- Ngồi xổm

- Vã mồ hôi, khóc khi đi đại tiện

- Vắt chéo chân

- Gồng cứng người

- Bám chặt vào bàn ghế hoặc ôm mẹ

- Trốn hoặc sợ đi đại tiện.

***1.3.2.4. Tình hình táo bón trên thế giới và Việt Nam***

- Trên Thế giới:

Táo bón là một vấn đề phổ biến và đầy thách thức ở trẻ em, có tác động nghiêm trọng tới cảm xúc, tâm lý và chất lượng cuộc sống của trẻ, chiếm gần 1-4% trẻ em ở độ tuổi đến trường [[69](#_ENREF_69)],[[72](#_ENREF_72)]. Theo các kết quả nghiên cứu về táo bón trên thế giới, tỷ lệ mắc táo bón ngày càng có khuynh hướng gia tăng [[73](#_ENREF_73)]. Trong một nghiên cứu dọc tại Mỹ bắt đầu từ năm 1979 cho thấy tỷ lệ táo bón tăng gần gấp 4 lần trong suốt thập kỷ qua. Nghiên cứu này cũng cho thấy có sự gia tăng đột biến về số lượng trẻ bị táo bón cả đơn vị điều trị ngoại trú và nội trú giữa hai thời điểm (năm 1992- 2004), trong đó tỷ lệ trẻ được chẩn đoán táo bón từ phòng khám ngoại trú tăng gấp hơn hai lần và tại các đơn vị điều trị nội trú tăng gấp 4 lần [[74](#_ENREF_74)].

Các nghiên cứu từ Châu Âu đã chỉ ra rằng tỷ lệ táo bón dao động từ 0,7% đến 29,6% ở trẻ nhỏ [[16](#_ENREF_16)]. Tỷ lệ mắc táo bón chức năng ở Ecuador, Colombia, và El Salvador là 11,8%, 13% và 10% tương ứng [[75](#_ENREF_75)].

Táo bón cũng là một vấn đề sức khỏe ở châu Á. Tỷ lệ mắc là khá cao và đáng lo ngại, ngay ở các nước có nền kinh tế phát triển. Tại Đài Loan, khoảng 1/3 trẻ em ở các trường tiểu học bị mắc táo bón chức năng [[76](#_ENREF_76)]. Tại Hồng Kông và Hàn Quốc, tỷ lệ táo bón chức năng là từ 12 đến 28% [[77](#_ENREF_77)].

* Tại Việt Nam:

Tại Việt Nam, theo nghiên cứu của Lê Thị Hồng Minh có 7,3% trẻ mẫu Giáo ở quận Gò Vấp bị táo bón, tỷ lệ Nam: nữ là 1,3: 1. Cũng trong nghiên cứu này, tác giả nhận thấy 54,9% táo bón xảy ra ở lứa tuổi 36 - 48 tháng [[17](#_ENREF_17)]. Theo tác giả Đỗ Thị Minh Phương, không có sự khác biệt về tỷ lệ mắc táo bón theo tuổi, giới, cân nặng và chiều cao [[78](#_ENREF_78)].

**1.4. Probiotic**

**1.4.1. Khái niệm probiotic**

Khái niệm Probiotic lần đầu tiên được sử dụng vào những năm 1960 và xuất phát từ tiếng Hy Lạp có nghĩa là “dành cho sự sống”. Probiotic quy định như chế độ ăn/ thực phẩm bổ sung, bao gồm nấm men hay vi khuẩn sống có thể chứa các đơn độc một loại vi sinh vật hoặc hỗn hợp nhiều loại vi sinh vật. Các vi khuẩn Probiotic là các vi khuẩn gram dương. Bao gồm chủ yếu 2 chi: *Bifidobacterium* và *Lactobacillus* [[79](#_ENREF_79)].

Đặc điểm của vi khuẩn *Bifidobacteria*: tồn tại ở trẻ ngay từ những ngày đầu sau sinh, đặc biệt là trẻ được bú mẹ. *Bifidobacteria* lần đầu tiên được phân lập từ phân của trẻ được bú mẹ, số lượng các vi khuẩn này là tương đối ổn định và giảm đi khi lớn tuổi. Quần thể vi khuẩn *Bifidobacteria* chịu ảnh hưởng của các yếu tố như khẩu phần ăn, thuốc kháng sinh và sự căng thẳng. *Bifidobacteria* là vi khuẩn kị khí gram (-), không chuyển động, không tạo bào tử catalase-âm tính, hình dạng của chúng khác nhau. Tên gọi của vi khuẩn này xuất phát từ việc chúng thường tồn tại ở dạng hình chữ Y hay dạng chẻ đôi. Thành phần guanine và cytosine của DNA là trong khoảng 54 mol% và 67 mol%. Chúng tạo ra acid acetic và acid lactic mà không tạo ra CO2. Chúng cũng được phân loại là vi khuẩn tạo acid lactic (LAB). Hiện nay có khoảng 30 loài Bifidobacteriađược phân lập. *Bifidobacteria được sử dụng như probiotic là: Bifidobacterium adolescentis, Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium animalis, Bifidobacterium thermophilum, Bifidobacterium breve, Bifidobacterium longum, Bifidobacterium infantis and Bifidobacterium lactis. Các chủng của Bifidobacteria được dùng như probiotic là Bifidobacterium breve strain Yakult, Bifidobacterium breve RO7O, Bifidobacterium lactis BB12, Bifidobacterium longum RO23, Bifidobacterium bifidum RO71, Bifidobacterium infantis RO33, Bifidobacterium longum BB536 and Bifidobacterium longum SBT-2928.*

Đặc điểm của vi khuẩn *Lactobacillus*: Các nhà khoa học đã phân lập được *Lactobacilli* trong sữa mẹ, đường tiêu hóa và trong âm đạo của trẻ, là vi khuẩn kỵ khí Gram (+), không tạo bào tử, thành phần guanine và cytosine trong AND là 32mol% và 51mol%. Chúng cũng được phân loại như là các vi khuẩn tạo lactic [[80](#_ENREF_80)]. Hiện nay có hơn 170 loài *Lactobacillus* được phân lập. *Lactobacillus* được sử dụng như probiotic bao gồm: *Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus brevis, Lactobacillus bulgcus, Lactobacillus casei, Lactobacillus cellobiosus, Lactobacillus crispatus, Lactobacillus curvatus, Lactobacillus fermentum, Lactobacillus GG, Lactobacillus gasseri, Lactobacillus johnsonii, Lactobacillus plantarum và Lactobacillus salivarus. Lactobacillus plantarum 299v strain* có nguồn gốc từ bột chua, ngược lại *Lactobacillus plantarum* lại có nguồn gốc từ người. Một số chủng khác nhau của vi khuẩn *Lactobacillus* là *Lactobacillus acidophilus* BG2FO4*, Lactobacillus acidophilus* INT-9*, Lactobacilus plantarum* ST31*, Lactobacilus reuteri, Lactobacilus johnsonii* LA1*, Lactobacilus acido philus* NCFM*, Lactobacilus acidophilus* DDS-1*, Lactobacilus delbrueckii subspecies, Lactobacilus delbrueckii subspecies bularicus type* 2038*, Lactobacilus acidophilus* paracasei subsp paracasei F19 [[81](#_ENREF_81)]. Từ năm 1930 đến năm 2012, đã có hơn 200 bài báo khoa học nghiên cứu về *Lactobacillus casei* Shirota. Các nghiên cứu đã cho thấy khuẩn *Lactobacillus casei* Shirota là một probiotic điển hình được chứng minh là kháng dịch vị tiêu hóa, tiến đến ruột và có những tác động có lợi và an toàn cho sức khỏe người sử dụng .

Trong điều kiện *in vitro*, chủng khuẩn *L.casei* Shirota đã được chứng minh là kháng dịch vị acid dạ dày và dịch vị mật nhân tạo [[82](#_ENREF_82)]. Ngoài thử nghiệm lâm sàng của M. Shirota vào năm 1966 trên đối tượng người Nhật Bản chứng minh khả năng kháng dịch vị tiêu hóa, tiến đến ruột vẫn sống và được bài tiết ra ngoài qua phân, thì gần đây các nghiên cứu của Touhy ở Đại học Reading - Anh Quốc và Tiengrim ở bệnh viện Siriraj - Thái Lan cũng đã cho thấy khả năng kháng dịch vị tiêu hóa của chủng *L.casei* Shirota ở các đối tượng khác nhau [[83](#_ENREF_83)],[[84](#_ENREF_84)]. Dùng LcS hàng ngày có liên quan đến cải thiện các triệu chứng tiêu hóa [[85](#_ENREF_85)].

**1.4.2. Vai trò probiotic đối với sức khỏe đường tiêu hóa và miễn dịch**

***1.4.2.1. Probiotic***

Hiện có hơn 5.000 bài báo về Probiotic đã được công bố trong y văn. Một số các ảnh hưởng sức khỏe có liên quan đến việc sử dụng của Probiotic. Các lợi ích sức khỏe chính là : (i) tăng cường khả năng miễn dịch với các bệnh nhiễm trùng đường ruột, (ii) tăng cường miễn dịch, (iii) phòng chống bệnh tiêu chảy, (iv) phòng ngừa ung thư ruột kết (v) ngăn ngừa tăng cholesterol máu (vi) cải thiện việc sử dụng lactose, (vii) phòng ngừa bệnh đường tiêu hóa trên và (viii) ổn định hàng rào niêm mạc ruột [[86](#_ENREF_86)],[[87](#_ENREF_87)].

Probiotic giúp bổ sung các vi khuẩn có lợi nhằm tạo nên sự cân bằng vi khuẩn trong hệ tiêu hóa, giúp tiêu hóa tốt hơn. Probitotic cạnh tranh các vi khuẩn có hại trong đại tràng, tạo nên một màng cản trở các vi khuẩn, nấm, vi rút thâm nhập, bảo vệ hệ tiêu hóa của cơ thể chống vi khuẩn gây bệnh. Ngoài ra, một số nghiên cứu đã chỉ ra trong quá trình lên men ở đại tràng, probiotic tạo ra các acid giúp tăng hấp thu canxi, sắt và các khoáng chất [[88](#_ENREF_88)],[[89](#_ENREF_89)].

Probiotic phát huy tác động có lợi thông qua sự tương tác với đường ruột. Cơ chế chính xác vẫn chưa được biết đến. Một vài cơ chế đã được đề xuất, bao gồm việc giảm độ pH đường ruột, giảm sự thâm nhập và cư trú của vi khuẩn có hại và sự thay đổi đáp ứng miễn dịch của ký chủ [[87](#_ENREF_87)]. *Lactobacillus* và *Bifidobacterium* là các vi khuẩn có khả năng sinh axit lactic và axit axetic làm giảm độ pH đường ruột và ngăn chặn sự phát triển của các vi sinh vật gây bệnh khác [[90](#_ENREF_90)].

***1.4.2.2. Lactobacillus casei* Shirota**

Để xác định ảnh hưởng của việc tiêu thụ sữa được lên men bởi chủng vi khuẩn *Lactobacillus casei* Shirota (*L. casei* Shirota) đến thành phần và các hoạt động trao đổi chất của hệ vi sinh đường ruột và các chỉ số miễn dịch ở người. Nghiên cứu trên 20 đối tượng nam khỏe mạnh từ 40-65 tuổi đã được chọn trong một thử nghiệm có đối chứng với giả dược,10 đối tượng được phân ngẫu nhiên vào nhóm chứng và 10 đối tượng vào nhóm can thiệp. Trong hai tuần đầu tiên và cuối cùng của cuộc nghiên cứu kéo dài 8 tuần, các đối tượng nhận được một chế độ ăn uống được kiểm soát chặt chẽ không có các sản phẩm lên men. Chế độ ăn có kiểm soát tương tự đã được đưa ra trong giai đoạn thử nghiệm 4 tuần nhưng sau đó nhóm điều trị nhận được 100 ml sữa lên men ba lần mỗi ngày có chứa 109 CFU *L. casei* Shirota/ml, trong khi cùng một lượng sữa chưa lên men được sử dụng cho đối tượng trong nhóm chứng. So với nhóm đối chứng, việc tiêu thụ sữa lên men *L. casei* Shirota làm tăng số lượng *Lactobacillus* trong phân. Một số thay đổi ở các loài vi khuẩn khác đã được tìm thấy, chẳng hạn như số lượng Clostridium giảm, tuy nhiên không có khác biệt về mặt thống kê giữa nhóm can thiệp và nhóm chứng. Hoạt động b-glucuronidase và b-glucosidase trên 1010 vi khuẩn giảm đáng kể (P <0,05) vào tuần thứ hai của giai đoạn thử nghiệm 4 tuần khi tiêu thụ sữa lên men *L. casei* Shirota. Hơn nữa, việc tiêu thụ sản phẩm sữa lên men dẫn đến độ ẩm của mẫu phân tăng nhẹ (P <0,05). Các kết quả cũng cho thấy rằng tiêu thụ sữa lên men *L. casei* Shirota có thể điều chỉnh thành phần và hoạt động trao đổi chất của hệ vi khuẩn đường ruột [[91](#_ENREF_91)].

Nghiên cứu thử nghiệm tại Anh đã điều tra tác động lên cytokine và sIgA nước bọt trước và sau khi tiêu thụ *Lactobacillus casei* Shirota hàng ngày trên 9 tình nguyện viên trưởng thành khỏe mạnh. Các đối tượng được tiêu thụ hai chai mỗi ngày sữa lên men có chứa tổng số 1,3·1010 tế bào sống của LcS, trong 4 tuần. Kết quả đã chứng minh LcS có thể gây tăng tiết nước bọt IFN-g, sIgA, IgA1 và IgA2 ở người lớn khỏe mạnh, có thể cải thiện niêm mạc miễn dịch ở đường hô hấp trên, có các lợi ích liên quan đến sức khỏe [[92](#_ENREF_92)].

Một nghiên cứu tại Nhật cũng đã nghiên cứu tác động của sữa lên men đối với những người già trong viện dưỡng lão, có 88 người tham gia uống mỗi ngày một chai sữa lên men có chứa chủng vi khuẩn *Lactobacillus casei* Shirota, hoặc giả dược trong 6 tháng vào mùa đông. Máu ngoại vi, nước bọt, mẫu phân và các dữ liệu lâm sàng được phân tích để đánh giá hiệu quả của sữa bổ sung *Lactobacillus casei* Shirota. Kết quả cho thấy tiêu thụ sữa lên men có LcS liên quan đến việc giảm đáng kể số ngày bị sốt và thời gian sốt trung bình ở nhóm can thiệp so với nhóm chứng [[93](#_ENREF_93)].

Ngoài những nghiên cứu đối với đường ruột, thì khuẩn *L.casei* Shirota còn cho thấy có hiệu quả đáng kể giúp tăng cường miễn dịch để phòng chống bệnh nhiễm trùng và ung thư, đặc biệt là tăng cường hoạt tính tế bào có chức năng tiêu diệt tế bào nhiễm virus hay tế bào ung thư [[94](#_ENREF_94)],[[95](#_ENREF_95)].

**1.4.3. Vai trò của probiotic trong điều trị và dự phòng tiêu chảy cấp**

***1.4.3.1. Probiotic***

Probiotic được coi là an toàn để phòng ngừa điều trị tiêu chảy do kháng sinh và tiêu chảy do nhiễm trùng. Cơ chế tác dụng là kết hợp tranh chỗ trực tiếp với vi trùng gây bệnh trong ruột và kích thích tăng cường miễn dịch tại chỗ. Tiêu chảy vẫn là nguyên nhân gây tử vong thứ hai ở trẻ em dưới 5 tuổi. Ngoài giải pháp bù nước bằng đường uống, tiếp tục cho ăn, uống kẽm và kháng sinh để điều trị tiêu chảy do vi khuẩn, chưa có biện pháp nào khác được chứng minh đối với bệnh tiêu chảy ở trẻ em. Probiotics là những vi sinh vật sống không gây bệnh, khi uống vào cơ thể, men vi sinh có thể tồn tại khi đi qua dạ dày và ruột non [[96](#_ENREF_96)]. Probiotic đã được nghiên cứu rộng rãi trong vài năm qua trong việc phòng ngừa, điều trị tiêu chảy, đặc biệt là ở trẻ em [[97](#_ENREF_97)].

Nghiên cứu của Hung- Hsiang Lai trên 81 trẻ em từ sáu tháng đến sáu tuổi (tuổi trung bình 2,31 tuổi) nhập viện vì tiêu chảy cấp được phân ngẫu nhiên. Nhóm can thiệp sử dụng men vi sinh (chủng *Lactobacillus casei* rhamnosus; n = 42) uống hai lần mỗi ngày trong bảy ngày và nhóm chứng không dùng men vi sinh (n = 39). Các mẫu phân cũng được thu thập để đánh giá hàm lượng vi sinh vật. Kết quả thu được ở ba thời điểm khác nhau cho thấy tổng mức IgA trong phân, dịch chiết phân của nhóm can thiệps cao hơn so với nhóm đối chứng, có ý nghĩa thống kê (p <0,05). Nồng độ của lactoferrin trong phân và calprotectin được điều chỉnh giảm đáng kể ở nhóm can thiệp so với đối chứng (p <0,05). Việc sử dụng probiotic có thể có lợi cho việc ổn định hệ vi sinh vật đường ruột, cảm giác thèm ăn và uống, tăng cân, đau bụng, chướng bụng, cũng như thói quen đi tiêu ở nhóm can thiệp tốt hơn nhiều so với nhóm đối chứng [[27](#_ENREF_27)].

Một số nghiên cứu cũng chỉ ra tác dụng bảo vệ của men vi sinh trong việc ngăn ngừa tiêu chảy liên quan đến việc dùng kháng sinh [[26](#_ENREF_26)]. Ước tính tổng hợp nghiên cứu của Shelby cho thấy hiệu quả của lợi khuẩn: tỷ lệ mắc tiêu chảy do kháng sinh ở nhóm can thiệp là 8% (163/1992) so với đến 19% (364/1906) trong nhóm đối chứng (RR 0,46, KTC 95% CI 0,35 - 0,61) [[98](#_ENREF_98)].

Một thử nghiệm lớn ở Ba Lan đã cho thấy bằng chứng khá tốt về hiệu quả của *Lactobacillus* GG trong việc ngăn ngừa tiêu chảy liên quan đến kháng sinh. Chế phẩm sinh học được sử dụng phổ biến nhất là *Lactobacillus* GG, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium* ssp, *Streptococcus ssp* và nấm men *Saccharomyces boulardii*. Nhìn chung, hầu hết các thử nghiệm này đều cho thấy bằng chứng rõ ràng về hiệu quả của probiotic, với 2 chủng hiệu quả nhất là *Lactobacillus* GG và *S. boulardii*. Bằng chứng cũng cho thấy tầm quan trọng của liều sử dụng trong việc giảm tỷ lệ mắc tiêu chảy sau khi dùng kháng sinh do Clostridium difficile [[99](#_ENREF_99)].

Hơn 70% bệnh nhân được kê đơn thuốc kháng sinh khi nhập viện được điều trị và chăm sóc tại khoa hồi sức cấp cứu. Hệ vi sinh vật đường ruột bị thay đổi đáng kể trong thời gian điều trị tại khoa hồi sức cấp cứu, làm tăng nguy cơ mắc bệnh tiêu chảy do kháng sinh và nhiễm trùng do *Clostridium difficile*. Bằng chứng cho thấy một số chế phẩm sinh học có hiệu quả trong việc ngăn ngừa tiêu chảy do kháng sinh và nhiễm trùng do *Clostridium difficile*. Để chứng minh tính an toàn và tính khả thi của thức uống probiotic ở bệnh nhân tại khoa hồi sức cấp cứu, một nghiên cứu tiến hành trên bệnh nhân tại khoa hồi sức cấp cứu được uống hai chai mỗi ngày có chứa 10 tỷ *Lactobacillus casei* được truyền qua ống thông cho ăn. Kết quả cho thấy 32 bệnh nhân tham gia thử nghiệm không có tác dụng phụ nghiêm trọng nào ở nhóm dùng probiotic so với nhóm đối chứng. Tiêu chảy do kháng sinh đã được ghi nhận trong 12,5% nhóm can thiệp và 31,3% trong nhóm đối chứng. Thức uống chứa probiotic có thể được cung cấp một cách an toàn qua ống thông cho ăn và được coi là biện pháp phòng ngừa tiêu chảy do kháng sinh và nhiễm trùng do *Clostridium difficile* trong khoa hồi sức cấp cứu [[26](#_ENREF_26)].

***1.4.3.2. Lactobacillus casei* Shirota**

Nghiên cứu thử nghiệm thực địa mù đôi, ngẫu nhiên có đối chứng với 3758 trẻ em từ 1-5 tuổi đã được thực hiện tại một cộng đồng khu ổ chuột đô thị ở Kolkata, Ấn Độ để xem xét vai trò của probiotic trong việc ngăn ngừa tiêu chảy cấp [[100](#_ENREF_100)]. Những trẻ tham gia được cho uống thức uống probiotic có chứa chủng vi khuẩn *Lactobacillus casei* Shirota hoặc thức uống dinh dưỡng hàng ngày trong 12 tuần và được theo dõi thêm 12 tuần. Kết quả có 608 đối tượng bị tiêu chảy ở nhóm dùng probiotic và 674 đối tượng ở nhóm dinh dưỡng trong thời gian nghiên cứu là 24 tuần. Mức độ hiệu quả bảo vệ của probiotic là 14% (độ tin cậy 95%, p <0,01). Việc giảm xuất hiện tiêu chảy cấp ở nhóm can thiệp so với nhóm chứng không liên quan đến bất kỳ căn nguyên cụ thể nào và cũng không có tác dụng phụ nào được quan sát thấy ở trẻ em thuộc nhóm can thiệp hoặc nhóm chứng. Nghiên cứu cho thấy rằng việc uống thức uống chứa *LcS* hàng ngày có thể đóng một vai trò trong việc ngăn ngừa tiêu chảy cấp ở trẻ nhỏ trong môi trường cộng đồng của một nước đang phát triển.

Ảnh hưởng của can thiệp với *Lactobacillus casei* Shirota (LcS) đối với tỷ lệ tiêu chảy do kháng sinh, nhiễm trùng do *Clostridium difficile* và những thay đổi trong hệ vi sinh vật cũng đã được một số nghiên cứu chỉ ra. Trong một nghiên cứu có đối chứng, có tới 18,5% nhóm được điều trị bằng kháng sinh bị tiêu chảy, nhưng chỉ 5% bệnh nhân tiêu chảy do kháng sinh ở nhóm được sử dụng *LcS*. Sau khi điều trị bằng kháng sinh cho thấy có sự giảm số lượng vi khuẩn có lợi, *Clostridium cluster* IV và XI, *Bifidobacterium spp*…. trong khi *Enterobacteriaceae* tăng lên và khi có sự can thiệp bổ sung LcS thì làm giảm sự ảnh hưởng của kháng sinh lên hệ vi sinh vật có lợi đường ruột, làm tăng sự phong phú của *Lactobacillus* *spp* [[101](#_ENREF_101)], [[102](#_ENREF_102)].

**1.4.4. Vai trò của probiotic trong điều trị và dự phòng táo bón ở trẻ em**

***1.4.4.1. Probiotic***

Sự hiện diện của hệ vi sinh vật đường ruột khỏe mạnh và đa dạng là rất quan trọng để đạt được hoặc duy trì một hoạt động ruột bình thường. Probiotic được sử dụng trong điều trị táo bón dựa trên nghiên cứu chứng minh có sự khác biệt về hệ vi sinh vật đường ruột giữa người khỏe và người bị táo bón mạn tính. Nghiên cứu của [Sadeghzadeh](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Sadeghzadeh%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24812563) trên 56 trẻ bị táo bón dùng Protexin (gồm các loại probiotics: *L.acidophilus, L.casei, L.rhamnosus, B.infantis, L.bulgcus*) làm tăng số lần đại tiện trong tuần, giảm tình trạng són phân và đau bụng [[103](#_ENREF_103)]. Số lần đi đại tiện được cải thiện đáng kể trên trẻ dùng *L. rhamnosus* so với nhóm chứng [[104](#_ENREF_104)]. Nghiên cứu trên đối tượng người lớn bị táo bón, Jayasimhan và cộng sự nhận thấy Hexbio (chứa *L. acidophilus, L.casei, L. lactis, B. bifidum, B. longum)* gia tăng số lần đi đại tiện và thay đổi tính chất phân [[105](#_ENREF_105)], [[106](#_ENREF_106)].

Tại Việt Nam, năm 2014, Đỗ Thị Minh Phương nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng trên 140 trẻ bị táo bón chức năng giữa nhóm sử dụng lactulose và lactulose kèm *L. acidophilus*. Sau 12 tuần, không có sự khác biệt về số lần đi đại tiện/1 tuần và tính chất phân giữa hai nhóm [[78](#_ENREF_78)], một số nghiên cứu cũng cho kết quả tương tự [[107](#_ENREF_107)], [[108](#_ENREF_108)]. Nghiên cứu của Nguyễn Lân năm 2012 cho thấy số lần trẻ đi phân cứng thấp hơn rõ rệt ở nhóm được bổ sung synbiotic so với nhóm chứng [[109](#_ENREF_109)].

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên mù đôi có đối chứng của Ahmad và cộng sự, 102 trẻ em từ 4-12 tuổi bị táo bón chức năng được đánh giá theo tiêu chí Rome III trong 4 tuần. Đối tượng nghiên cứu được chia thành 3 nhóm: Nhóm A, dùng parafin lỏng uống 1,5 ml/kg/ngày cộng với giả dược, nhóm B, 1 gói synbiotic mỗi ngày cộng với giả dược và nhóm C, 1,5 ml/kg/ngày parafin lỏng uống cộng với 1 gói synbiotic mỗi ngày. Kết quả cho thấy tần suất đi đại tiện mỗi tuần đều tăng ở tất cả các nhóm (p <0,001), nhưng nó khác nhau giữa các nhóm và cao hơn ở nhóm C (p = 0,03). Độ đặc của phân tăng lên, số lần đi đại tiện không tự chủ, đau bụng và đau hậu môn mỗi tuần giảm ở tất cả các nhóm như nhau và không có sự khác biệt về mặt thống kê. Nghiên cứu này đã chỉ ra rằng synbiotics có tác động tích cực đến các triệu chứng táo bón ở trẻ em mà không có bất kỳ tác dụng phụ nào [[110](#_ENREF_110)].

Nhiều nghiên cứu cũng cho thấy việc tiêu thụ men vi sinh, đặc biệt là chế phẩm sinh học đa chủng, có thể làm giảm đáng kể thời gian lưu phân tại ruột, tăng tần suất đi tiêu và cải thiện độ đặc của phân. Vì vậy, probiotic có thể được coi là tác nhân tự nhiên và an toàn để giảm táo bón chức năng ở người lớn và trẻ em [[111](#_ENREF_111)],[[112](#_ENREF_112)], [[113](#_ENREF_113)].

***1.4.4.2. Lactobacillus casei* Shirota**

Chen và cộng sự nghiên cứu trên 62 người lớn bị táo bón và chia thành 3 nhóm dựa trên phân loại độ đặc của phân, nhóm phân cứng, phân bình thường, phân mềm. Tiêu thụ LcS hàng ngày trong 4 tuần (100 mL chứa 1×1010 LcSsống) được đánh giá hiệu quả của các triệu chứng táo bón, tần suất đại tiện, sự phong phú của hệ vi sinh vật đường ruột. Kết quả cho thấy tất cả các triệu chứng táo bón có sự cải thiện đáng kể. Đặc biệt, tính chất phân cải thiện ở cả nhóm phân có nước và phân cứng, tất cả chuyển sang độ nhất quán bình thường khi so sánh trước và sau can thiệp [[114](#_ENREF_114)].

Nghiên cứu so sánh mù đôi có đối chứng với giả dược đã được thực hiện để đánh giá tác dụng của đồ uống sữa lên men có chứa chủng vi khuẩn *Lactobacillus casei* Shirota (LcS) ở những bệnh nhân gặp vấn đề về tiêu hóa. Các yếu tố được đánh giá chính là "nhu động ruột" và "chất lượng cuộc sống." Các yếu tố khác được đánh giá là "hệ vi sinh vật trong phân" và "môi trường ruột". 134 đối tượng được đánh giá là có triệu chứng đại tiện bất thường đã đồng ý tham gia nghiên cứu, được uống đồ uống thử nghiệm có chứa 40 tỷ LcS (một chai mỗi ngày, trong 4 tuần). Kết quả thu được nhóm can thiệp giảm mức độ táo bón so với nhóm dùng giả dược. Trong nhóm tiêu chảy, uống LcS cải thiện tiêu chảy so với trạng thái trước khi can thiệp. Mức độ *Staphylococcus* trong phân đã giảm. Các kết quả cũng cho thấy uống sữa lên men LcS làm giảm chuyển động ruột không đều ở bệnh nhân có bệnh dạ dày [[115](#_ENREF_115)].

Nghiên cứu của Koebnick điều tra ảnh hưởng của thức uống chứa probiotic đối với các triệu chứng tiêu hóa ở bệnh nhân bị táo bón mạn tính. Việc tiêu thụ LcS làm cải thiện mức độ nghiêm trọng của táo bón và độ đặc của phân, bắt đầu từ tuần thứ hai của giai đoạn can thiệp (p <0,0001). Táo bón nặng và trung bình ít được quan sát thấy ở nhóm uống bổ sung LcS 89,0% và 56% nhóm dùng giả dược cho thấy tác dụng tích cực của đồ uống đối với chứng táo bón (p = 0,003). Không có phản ứng phụ nào được báo cáo, cho thấy tác dụng có lợi đối với các triệu chứng tiêu hóa của bệnh nhân táo bón mạn tính. Sử dụng thực phẩm chứa LcS có thể được khuyến khích như một liệu pháp bổ trợ cho điều trị bệnh táo bón mạn tính [[116](#_ENREF_116)].

**1.4.5. Vai trò của probiotic trong điều trị và dự phòng nhiễm khuẩn hô hấp cấp**

***1.4.5.1. Probiotic***

Khoảng từ 6 tháng tới 3 tuổi là thời gian giao thoa giữa hai hệ miễn dịch, một là bảo vệ miễn dịch thụ động (nhờ vào các kháng thể từ mẹ truyền qua nhau thai trong thời kỳ bào thai và qua sản phẩm mẹ sau khi trẻ ra đời) và hai là bảo vệ miễn dịch chủ động (do trẻ tự tạo ra). Đây chính là giai đoạn trẻ bị “khoảng trống” trong bảo vệ miễn dịch. Điều này có thể l‎ý giải vì sao trẻ hay bị các bệnh nhiễm trùng và dị ứng ở độ tuổi này. Để giúp trẻ vượt qua giai đoạn khoảng trống miễn dịch, việc cung cấp cho trẻ một chế độ dinh dưỡng hợp lý đóng một vai trò quan trọng.

Một số chủng vi khuẩn của probiotic có thể ảnh hưởng đến tác nhân gây bệnh thông qua việc ức chế cạnh tranh và có bằng chứng cho thấy rằng probiotic có thể cải thiện chức năng miễn dịch bằng cách tăng số lượng IgA, tăng hoặc cải thiện thực bào, tăng tỷ trọng các tế bào lympho T và các tế bào diệt tự nhiên [[80](#_ENREF_80)].

Nghiên cứu của Weizman năm 2005 cho thấy, trẻ nhóm đối chứng có số đợt bị sốt cao hơn so với nhóm trẻ được bổ sung *B. lactis* hoặc *L.reuteri* và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (tương ứng là 0,41 [0,28–0,54] so với 0,27 [0,17– 0,37] và 0,11 [0,04–0,18]) [[117](#_ENREF_117)].

Trong một nghiên cứu khác trên trẻ từ 1-3 tuổi cho thấy sản phẩm bổ sung 2,4 g/ngày prebiotic oligosaccharide và 1,9×107 CFU/ngày *Bifidobacterium lactis* HN019 làm giảm tỷ lệ mắc mới của viêm phổi khoảng 24% (95% CI: 0 - 42%; p=0,05) và nhiễm khuẩn hô hấp cấp thể dưới nặng giảm khoảng 35% (95% CI: 0- 58%; p=0,05), trẻ ở nhóm can thiệp giảm khoảng 5% (95% CI: 0 - 10%; p=0,05) số ngày bị sốt cao so với nhóm chứng [[118](#_ENREF_118)].

Các thử nghiệm lâm sàng đã chứng minh rằng các chế phẩm sinh học có thể làm giảm tỉ lệ mắc các bệnh NKHHC. Một số nghiên cứu cũng chỉ ra Probiotic nếu được đưa vào ruột một cách hợp lý có thể giúp duy trì hoạt động miễn dịch, do đó giúp cơ thể phản ứng nhanh với nhiễm trùng mới [[119](#_ENREF_119)],[[120](#_ENREF_120)].

Để chứng minh xem việc uống sữa chứa probiotic trong thời gian dài có thể làm giảm nhiễm trùng đường tiêu hóa và hô hấp ở trẻ em trong các trung tâm chăm sóc hay không một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược trong bảy tháng tại Phần Lan. Đối tượng tham gia gồm 571 trẻ khỏe mạnh từ 1 đến 6 tuổi được uống sữa can thiệp có hoặc không có *Lactobacillus* GG. Lượng sữa tiêu thụ trung bình hàng ngày ở cả hai nhóm là 260 ml. Kết quả cho thấy trẻ em trong nhóm *Lactobacillus* có số ngày nghỉ chăm sóc trung bình vì bệnh ít hơn so với nhóm chứng 4,9 ngày (95%CI 4,4 -5,5) so với 5,8 ngày (95%CI:5,3 - 6,4). Số trẻ mắc bệnh viêm đường hô hấp có biến chứng và nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới cũng giảm tương đối 17%. Như vậy, *Lactobacillus* GG có thể làm giảm NKHHC và mức độ nghiêm trọng của bệnh ở trẻ em trong độ tuổi nhà trẻ [[121](#_ENREF_121)].

***1.4.5.2. Lactobacillus casei* Shirota**

Mặc dù *Lactobacillus casei* Shirota (LcS) có thể có lợi cho tình trạng miễn dịch, nhưng tác động của LcStrong các phản ứng miễn dịch/viêm chưa được đánh giá. Do đó, một nghiên cứu đánh giá ảnh hưởng của việc uống sữa lên men có chứa hoặc không chứa LcS hàng ngày đối với các phản ứng miễn dịch/viêm đường hô hấp trên trước và sau khi chạy marathon của 42 vận động viên. Các vận động viên marathon nam đã uống một loại sữa lên men chứa 40 tỷ LcS/ngày (nhóm LcS, n = 20) hoặc dùng giả dược (sữa chua lên men, n = 22) trong 30 ngày trước khi chạy marathon. Các thông số miễn dịch/viêm trong niêm mạc mũi và huyết thanh, cũng như nồng độ chất tiết IgA và các peptide kháng khuẩn trong nước bọt, được đánh giá trước và sau khi uống sữa lên men tại các thời điểm ngay sau uống, 72 giờ và 14 ngày sau khi chạy marathon. Các kết quả thu được nồng độ Cytokine tiền viêm cao hơn trong huyết thanh và niêm mạc mũi, cũng như nồng độ SIgA và peptide kháng khuẩn trong nước bọt thấp hơn, được tìm thấy ngay sau khi chạy marathon ở nhóm dùng giả dược so với và nhóm LcS. Ngược lại, mức độ chống viêm cao hơn và giảm thâm nhiễm bạch cầu trung tính trên niêm mạc mũi được tìm thấy ở nhóm LcS cao hơn so với nhóm dùng giả dược. Như vậy, nó được chứng minh rằng LcS có thể điều chỉnh các phản ứng miễn dịch đường hô hấp sau khi chạy marathon [[24](#_ENREF_24)].

Nghiên cứu của Bing Li thực hiện trên 518 trẻ em được chẩn đoán thở nhanh do viêm phổi được phân ngẫu nhiên thành 2 nhóm, nhóm được điều trị amoxiciclin- sulbactam có kèm LcS và nhóm được điều trị amoxiciclin- sulbactam nhưng không kèm LcS (nhóm giả dược). Kết quả cho thấy, nhóm được dùng kháng sinh phối hợp với LcS có hiệu quả hơn trong điều trị triệu chứng thở nhanh do viêm phổi [[122](#_ENREF_122)].

Tuy nhiên, một số nghiên cứu cũng chỉ ra việc uống sữa lên men có chứa LcS hàng ngày không có tác dụng đáng kể về mặt thống kê hoặc lâm sàng đối với việc bảo vệ chống lại các triệu chứng hô hấp. Một thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược đã được tiến hành trên 737 người khỏe mạnh 65 tuổi tại 53 viện dưỡng lão ở Antwerp, Bỉ để đánh giá về cải thiện khả năng miễn dịch của họ đáp ứng với tiêm phòng cúm. Những người tình nguyện được chỉ định ngẫu nhiên để nhận một loại probiotic (n=375; 2 chai sữa lên men có chứa 6,5x109 LcS sống/chai) mỗi ngày hoặc dùng giả dược (n=362; thức uống tương tự không có vi khuẩn) trong 176 ngày. Sau 21 ngày, tất cả các đối tượng được chủng ngừa cúm. Kết quả của nghiên cứu cho thấy việc uống sữa lên men có chứa LcS hàng ngày không có tác dụng đối với việc bảo vệ chống lại các triệu chứng hô hấp [[123](#_ENREF_123)].

**1.4.6. Vai trò của probiotic đối với tình trạng dinh dưỡng của trẻ**

***1.4.6.1. Probiotic***

Qua kết quả nghiên cứu của các tác giả có thể thấy rằng tác động của probiotic lên tăng trưởng cân nặng và chiều cao của trẻ còn chưa thống nhất. Một số nghiên cứu cho thấy trẻ được bổ sung probiotic có mức tăng cân nặng và chiều cao cao hơn hẳn so với trẻ nhóm chứng, trong khi đó kết quả của một số nghiên cứu thì không thấy có sự khác biệt.

Nghiên cứu trên trẻ 18-36 tháng và trẻ từ 24-26 tháng tuổi cho thấy mức tăng cân nặng và chiều dài nằm của trẻ được uống sữa có chứa probiotic và prebiotic đều cao hơn một cách có ý nghĩa so với nhóm đối chứng [[124](#_ENREF_124)]. Một nghiên cứu trên trẻ 18-36 tháng tuổi với việc bổ sung probiotic và prebiotic cũng cho kết quả là sau 3 tháng can thiệp, mức tăng chiều cao ở nhóm can thiệp là cao hơn một cách có ý nghĩa so với nhóm chứng (4,93 cm so với 3,89 cm) [[125](#_ENREF_125)].

Sunil Sazawal và cs đã tiến hành một thử nghiệm cộng đồng, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng trên 624 trẻ em, được chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm. Nhóm can thiệp sử dùng hàng ngày sữa bổ sung B lactis HN019 và 2,4 g/ngày oligosaccharides hoặc sữa đối chứng (n ¼ 312) trong 1 năm. Kết quả cho thấy nhóm can thiệp trọng lượng tăng hơn so với nhóm chứng 0,13 kg/năm (p< 0,02) [[126](#_ENREF_126)]

Tuy nhiên, kết quả của một số nghiên cứu của các tác giả khác cho thấy không có sự khác biệt về mức tăng chiều cao ở nhóm bổ sung prebiotic và probiotic so với nhóm đối chứng. Một nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát, mù kép nhằm đánh giá hiệu quả của *L.casei* lên tăng trưởng của trẻ sống ở vùng có điều kiện kinh tế - xã hội nghèo nàn cũng đã được tiến hành tại Indonesia trong 6 tháng cho thấy nhóm trẻ uống sữa calci bổ sung *Lactobacillus reuteri* (5x108 CFU/ngày) chỉ có tác dụng cải thiện cân nặng ở mức trung bình nhưng lại không có ảnh hưởng lên tăng trưởng chiều cao [[127](#_ENREF_127)].

***1.4.6.2. Lactobacillus casei* Shirota**

Từ lâu, các sản phẩm sữa lên men như sữa chua hoặc pho mát cung cấp lượng canxi, phốt pho và protein. Tất cả những chất dinh dưỡng này ảnh hưởng đến sự phát triển của xương và mất xương. Probiotic có thể làm thay đổi thành phần và sự trao đổi chất của hệ vi sinh vật đường ruột. Các sản phẩm sữa lên men cũng có thể thúc đẩy sức khỏe cho xương khỏe mạnh [[128](#_ENREF_128)]. Tuy nhiên, tác dụng của probiotic - LcS lên sự tăng trưởng của trẻ còn chưa thực rự rõ ràng [[25](#_ENREF_25)]. Các loài *Lactobacillus* khác nhau có các tác động khác nhau đến sự thay đổi trọng tình trạng dinh dưỡng ở trẻ em [[129](#_ENREF_129)].

**1.4.7. Một số vai trò khác của probiotic**

Một số nghiên cứu cho rằng việc bổ sung probiotic thường xuyên có thể ổn định chức năng rào cản của đường ruột và đóng vai trò trong việc điều chỉnh các đáp ứng miễn dịch làm giảm mức độ nặng của các triệu chứng của dị ứng, đặc biệt là viêm da dị ứng liên quan đến protein sữa bò [[130](#_ENREF_130)]. Một nghiên cứu gần đây cũng cho thấy có sự thay đổi thành phần vi khuẩn trong phân của trẻ bị dị ứng đặc hiệu (lượng *Bacteroides* và *E.Coli* trong phân giảm). Điều thú vị là IgE huyết thanh có mối liên quan đến số lượng *E.Coli* và đối với trẻ mẫn cảm thì IgE lại có mối liên quan đến số lượng *Bacteroides*. Do vậy mỗi loại probiotic dường như tác động lên các đáp ứng gây viêm do dị nguyên và tạo nên tác dụng rào cản chống lại các kháng nguyên gây ra triệu chứng dị ứng hệ thống như chàm bội nhiễm [[131](#_ENREF_131)].

Ở những trẻ bị viêm da dị ứng được uống sữa công thức có bổ sung *L.Rhamnosus* *(GG)* thì cải thiện lâm sàng tốt hơn so với sữa bình thường. Trẻ bị dị ứng được điều trị tích cực bằng sữa được bổ sung *L.Rhamnosus* *(GG)* hoặc *B.Lactis* có sự cải thiện tốt hơn mức độ nặng của các biểu hiện ngoài da so với trẻ uống sữa bình thường [[132](#_ENREF_132)],[[130](#_ENREF_130)].

Có bằng chứng lâm sàng cho việc sử dụng probiotic có vai trò trong hỗ trợ điều trị viêm ruột hoại tử. Các lợi ích lâm sàng cụ thể tùy thuộc vào từng probiotic. Nghiên cứu trên 12.000 trẻ được bổ sung *L.Acidophilus* và *B.Infantis* cho thấy tỷ lệ mắc mới và tỷ lệ chết do viêm ruột kết hoại tử ở nhóm can thiệp giảm một cách có ý nghĩa so với nhóm chứng [[133](#_ENREF_133)].

Chế phẩm sinh học được sử dụng để ngăn ngừa viêm ruột hoại tử vì tác động tích cực của chúng đối với đường ruột về chức năng vận động, điều chỉnh phản ứng viêm. Một nghiên cứu đánh giá việc sử dụng kết hợp *Lactobacillus casei* và *Bifidobacterium breve* có thể ngăn ngừa sự xuất hiện của viêm ruột hoại tử giai đoạn 2 hay không theo tiêu chí Bell ở trẻ sinh non nhẹ cân. Một thử nghiệm lâm sàng đối chứng, ngẫu nhiên, mù đôi đã được thực hiện trên 231 trẻ sinh non cân nặng từ 750g đến 1499g khi sinh. Nhóm can thiệp bao gồm 119 trẻ được uống sữa mẹ có bổ sung lợi khuẩn (*B. breve và L. casei*) và nhóm đối chứng gồm 112 trẻ được uống sữa mẹ không chứa men vi sinh. Kết quả cho thấy bổ sung B. breve và *L. casei* bằng đường uống làm giảm sự xuất hiện của viêm ruột hoại tử [[134](#_ENREF_134)].

1.5. Các vấn đề tồn tại và những vấn đề cần tập trung nghiên cứu

Nhiễm khuẩn hô hấp cấp và tiêu chảy là những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở trẻ trên toàn thế giới. Bên cạnh đó, táo bón là vấn đề sức khỏe cộng đồng ngày càng tăng trên toàn thế giới. Trong đó, tỷ lệ mắc táo bón chức năng ở trẻ em chiếm tỷ lệ cao. Trẻ thường xuyên mắc các bệnh nhiễm trùng và táo bón kéo dài dẫn tới tình trạng SDD ở trẻ làm cho trẻ chậm lớn, chậm phát triển về thể chất và trí tuệ. Một trong những giải pháp hỗ trợ sức khỏe đường tiêu hóa, tăng cường khả năng miễn dịch bổ sung lợi khuẩn probiotic. Vai trò LcS đối với sức khỏe đường tiêu hóa, miễn dịch và tăng trưởng của trẻ cũng đã được nghiên cứu ở một số nước trên thế giới. Tại Việt Nam, hiện chưa có nghiên cứu nào đánh giá về hiệu quả bổ sung LcS đến tình trạng dinh dưỡng, tiêu hóa và nhiễm khuẩn hô hấp cấp ở trẻ 3-5 tuổi, bổ sung LcS thì hiệu quả lên tỷ lệ mắc mới tích lũy táo bón, tiêu chảy, NKHHC như thế nào và có cải thiện tình trạng táo bón, dinh dưỡng ở những trẻ táo bón chức năng hay không, làm rõ các vấn đề trên là rất cần thiết cho việc góp phần đưa ra các quyết định về giải pháp can thiệp hiệu quả đối với dự phòng và cải thiện tình trạng bệnh tật ở trẻ.

**Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

**2.1. Đối tượng, thời gian, địa điểm nghiên cứu**

**2.1.1. Đối tượng nghiên cứu**

***2.1.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn***

*- Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng nghiên cứu cho mục tiêu 1,2*

+ Trẻ từ 3-5 tuổi, đang đi học trường mầm non

+ Bố/Mẹ hoặc người chăm sóc chính cho trẻ đồng ý tham gia nghiên cứu và không mắc bệnh tâm thần.

+ Trẻ không bỏ cuộc 1 trong các thời điểm nghiên cứu

- *Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng nghiên cứu cho mục tiêu 3*

Trẻ được chọn trong mục tiêu 2, được chẩn đoán là táo bón chức năng:

+ Trẻ táo bón được chẩn đoán theo ROME III [[68](#_ENREF_68)], có ít nhất 2 trong số 6 tiêu chuẩn sau:

. Đi đại tiện ≤ 2 lần/tuần.

. Són phân ít nhất 1 lần/tuần sau khi đã biết đi vệ sinh.

. Tiền sử nhịn đi đại tiện hoặc ứ phân quá mức một cách tự ý.

. Tiền sử đi phân cứng hoặc đau khi đi đại tiện.

. Có khối phân lớn trong trực tràng.

. Tiền sử đi đại tiện khuôn phân kích thước lớn, có thể làm tắc bồn cầu.

Trẻ < 4 tuổi, các triệu chứng kéo dài ít nhất 1 tháng.

Trẻ ≥ 4 tuổi, các triệu chứng kéo dài ít nhất 2 tháng.

+ Không có nguyên nhân thực thể gây táo bón

+ Trẻ không bỏ cuộc 1 trong các thời điểm nghiên cứu

***2.1.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ cho mục tiêu 2,3***

- Trẻ bị SDD nặng, mắc bệnh nặng (NKHHC, tiêu chảy cấp…)

- Trẻ sử dụng probiotic ngoài chương trình

- Trẻ bị dị tật bẩm sinh, bệnh mạn tính về gan, thận, tiêu hóa.

**2.1.2. Địa điểm nghiên cứu**: Huyện Yên Định và huyện Nông Cống, tỉnh Thanh Hóa

Thanh Hóa là một tỉnh lớn về cả diện tích và dân số, với diện tích tự nhiên 11.120 km2, dân số trên 3,5 triệu người, có nhiều thành phần dân tộc. Thanh Hóa là tỉnh rộng thứ năm cả nước và đứng thứ 3 về dân số (sau thành phố Hồ Chí Minh và thủ đô Hà Nội). Thanh Hóa nằm ở cực Bắc Miền Trung là một tỉnh còn nghèo, có 27 đơn vị hành chính cấp huyện và tương đương, có 579 xã, 30 phường, 28 thị trấn và 6.031 thôn, xóm, bản làng. Trong đó, có 184 xã miền núi và 12 thị trấn miền núi. Tỉnh có 6 huyện, thị xã thuộc vùng ven biển, 11 huyện thuộc vùng núi và 10 huyện, thị xã, thành phố thuộc vùng đồng bằng.

Yên Định là một huyện thuộc vùng đồng bằng bán sơn địa, tiếp giáp với vùng trung du, miền núi của tỉnh, cách thành phố Thanh Hoá 28 km về phía Tây Bắc. Huyện có 24 xã, 2 thị trấn, với diện tích tự nhiên 228km2, dân số 163.151 người, kinh tế chủ yếu là sản xuất nông nghiệp.

Huyện Nông Cống nằm ở phía đông nam tỉnh Thanh Hóa, phía bắc giáp huyện Triệu Sơn và Đông Sơn, phía đông giáp huyện Tĩnh Gia và Quảng Xương, phía tây giáp huyện Như Thanh, có diện tích 292,5 km², với 33 đơn vị hành chính bao gồm 32 xã, 1 thị trấn, dân số năm 2021 là 182.801 người, 87,9% dân số làm nông nghiệp.

Lý do lựa chọn địa điểm nghiên cứu:

Yên Định và Nông Cống là hai huyện có giao thông thuận lợi, mạng lưới cán bộ y tế và cơ sở y tế địa phương phù hợp cho việc triển khai những nghiên cứu can thiệp.

Tỷ lệ SDD trẻ dưới 5 tuổi ở mức cao so với tỷ lệ SDD chung trong cả nước

Là 2 huyện chưa có chương trình can thiệp uống sữa học đường

Theo số liệu báo cáo của trung tâm y tế dự phòng tỉnh Thanh Hóa tại 4 xã: Yên Thái, Định Thành, thuộc huyện Yên Định và xã Công Chính, Vạn Thắng thuộc huyện Nông Cống có điều kiện kinh tế văn hóa, xã hội và tỷ lệ trẻ dưới 5 tuổi SDD là tương đương nhau (theo số liệu thống kê của Trung tâm y tế dự phòng tỉnh Thanh Hóa năm 2016). Do đó, nhóm nghiên cứu lựa chọn và tiến hành điều tra cắt ngang và tiến hành nghiên cứu can thiệp tại 4 xã trên.

**2.1.3. Thời gian nghiên cứu:** tháng 6/2017 đến tháng 12/2021

- Giai đoạn 1 (từ tháng 6/2017 đến tháng 8/2017): khảo sát thực địa, điều tra sàng lọc.

- Giai đoạn 2 (từ tháng 10/2017 đến tháng 1/2018): Điều tra ban đầu, triển khai can thiệp và điều tra kết thúc.

- Giai đoạn 3 (từ tháng 2/2018 đến tháng 12/2021): nhập số liệu, xử lý, phân tích số liệu, viết báo cáo.

**2.2. Phương pháp nghiên cứu**

**2.2.1. Thiết kế nghiên cứu**

- Thiết kế nghiên cứu cho mục tiêu 1: Phương pháp mô tả cắt ngang

- Thiết kế nghiên cứu cho mục tiêu 2, 3: Nghiên cứu can thiệp trên cộng đồng, đánh giá trước sau có đối chứng.

**2.2.2. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu nghiên cứu.**

***2.2.2.1. Cỡ mẫu***

**- Cỡ mẫu cho mục tiêu 1 [**[**135**](#_ENREF_135)**]:**

Áp dụng công thức:

n = Z 21-α/2 . p (1 – p)

d2

*Trong đó:*

n: số trẻ cần điều tra

: hệ số tin cậy, với α=0,05, độ tin cậy 95% thì =1,96

d: là sai số cho phép (lấy d = 0,05)

p: tỷ lệ trẻ bị SDD, táo bón, nhiễm khuẩn hô hấp cấp, tiêu chảy ở trẻ dưới 5 tuổi.

- Tính theo tỷ lệ SDD thể nhẹ cân p= 13,8% [[4](#_ENREF_4)]🡪 n= 182 trẻ.

- Tính theo tỷ lệ táo bón p= 21% [[16](#_ENREF_16)]🡪 n= 255 trẻ.

- Tính theo tỷ lệ nhiễm khuẩn hô hấp cấp p= 19,5% [[60](#_ENREF_60)] 🡪 n= 241 trẻ

- Tính theo tỷ lệ tiêu chảy p = 10,6% [[136](#_ENREF_136)] 🡪 n=146 trẻ

Như vậy, để thỏa mãn 3 tiêu chí trên cần n= 255 trẻ/xã x 4 xã = 1020 trẻ. Thực tế chúng tôi tiến hành nghiên cứu được 1136 trẻ.

**- Cỡ mẫu cho mục tiêu 2:**

Cỡ mẫu can thiệp được tính theo công thức tính cỡ mẫu cho kiểm định sự khác nhau giữa hai tỷ lệ [[137](#_ENREF_137)]:

p1(1-p1) + p2(1-p2)

n= Z2(α,β)

(p1-p2)2

Trong đó:

n: cỡ mẫu tối thiểu của mỗi nhóm

p1: Tỷ lệ trẻ mắc táo bón, tiêu chảy, NKHHC trước can thiệp lần lượt là 24,6%, 8,8% và 21,1%.

p2: Tỷ lệ trẻ táo bón, tiêu chảy, NKHHC sau can thiệp mong muốn lần lượt là 14%, 5% và 16%.

Z2(α,β) : tra từ bảng ứng với giá trị α,β [[137](#_ENREF_137)]: α=0,05, β=0,5 thì Z2(α,β)=3,8

Thay số vào ta có cỡ mẫu tối thiểu can thiệp cho trẻ về táo bón, tiêu chảy, NKHHC lần lượt là 104 trẻ, 337 trẻ và 440 trẻ.

Để thỏa mãn các tiêu chí trên cỡ mẫu tối thiểu cho mục tiêu 2; n= 440 trẻ/nhóm, cộng với 20% bỏ cuộc có là 506 trẻ/nhóm x 2 nhóm = 1012 trẻ. Thực tế chúng tôi tiến hành nghiên cứu được 1036 trẻ.

**- Cỡ mẫu cho mục tiêu 3*:***

+ Sử dụng công thức tính cỡ mẫu can thiệp so sánh sự khác biệt giữa hai nhóm về tỷ lệ điều trị táo bón sau can thiệp [[135](#_ENREF_135)]:

p1(1-p1) + p2(1-p2)

n= Z2(α,β)

(p1-p2)2

Theo nghiên cứu của [Koebnick C](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Koebnick%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=14631461) và cộng sự tỷ lệ cải thiện tình trạng táo bón ở nhóm can thiệp bổ sung LsC là 89 % (p1) và nhóm đối chứng không bổ sung LsC là 56% (p2) [[116](#_ENREF_116)].

Z2(α,β) : tra từ bảng ứng với giá trị α,β [[135](#_ENREF_135)]: α=0,05, β=0,10 thì Z2(α,β)=10,5 thì cỡ mẫu tối thiểu n=34 trẻ.

+ Về sự thay đổi về cân nặng, áp dụng cỡ mẫu nghiên cứu can thiệp [[135](#_ENREF_135)]:

n =2 x

Trong đó:

n là cỡ mẫu cần thiết với độ chính xác 95%, Zα=1,96 và lực mẫu 80%, Zβ=1,28.

µ1-µ2 là trung bình khác biệt mong muốn của một số chỉ tiêu giữa hai nhóm vào cuối thời gian nghiên cứu; σ là độ dao động (SD) ước tính của giá trị µ1-µ2. Cỡ mẫu tính dựa vào sự thay đổi về cân nặng theo nghiên cứu của Nguyễn Xuân Ninh, 2008 có độ lệch chuẩn (σ) = 0,6 kg, (µ1-µ2) = 0,3 kg, tính được n = 72 đối tượng [[138](#_ENREF_138)].

Để thỏa mãn các tiêu chí trên cỡ mẫu tối thiểu n= 72, cộng với 20% bỏ cuộc sẽ có là 87 trẻ/nhóm, làm tròn 90 trẻ, 2 nhóm là 180 trẻ.

Qua điều tra có 216 trẻ đủ tiêu chuẩn lựa chọn vào nghiên cứu, chia thành 2 nhóm, mỗi nhóm là 108 trẻ.

***2.2.2.2. Phương pháp chọn mẫu:***

Sàng lọc toàn bộ trẻ tại 4 xã, tiến hành phỏng vấn người chăm sóc chính thông qua bộ câu hỏi được thiết kế sẵn, cân, đo chiều cao cho trẻ.

Chọn chủ đích 2 xã Yên Thái, Định Thành huyện Yên Định là nhóm can thiệp và 2 xã Vạn Thắng, Công Chính huyện Nông Cống là nhóm chứng.

Phương pháp chọn mẫu cho mục tiêu 1: lập danh sách trẻ từ 3-5 tuổi tại các xã nghiên cứu. Do số trẻ cần nghiên cứu tương đương với số trẻ trong cỡ mẫu (n=1020). Do đó, chúng tôi lấy hết toàn bộ số trẻ từ danh sách tham gia vào nghiên cứu

Phương pháp chọn mẫu cho mục tiêu 2: những trẻ từ mục tiêu 1, đáp ứng các tiêu chí lựa chọn và loại trừ được đưa vào tham gia nghiên cứu cho mục tiêu 2, chọn chủ đích huyện Yên Định là nhóm can thiệp và huyện Nông Cống là nhóm chứng.

Phương pháp chọn mẫu cho mục tiêu 3: Trẻ được chẩn đoán táo bón chức năng ở mục tiêu 2 trong nhóm can thiệp được ghép cặp ngẫu nhiên theo nhóm tuổi và giới cho nhóm chứng. Được chia làm 2 nhóm, mỗi nhóm 108 trẻ.

**Điều tra sàng lọc**

1136 trẻ 3-5 tuổi tại 4 xã thuộc 2 huyện Yên Định và Nông Cống, tỉnh Thanh Hóa

**Điều tra ban đầu (T0)**

1036 trẻ 3–5 tuổi (216 trẻ táo bón)

­Thông tin chung, bệnh tật, nhân trắc

**Nhóm chứng**

(huyện Nông Cống)

518 trẻ

(108 trẻ táo bón)

bón)

**Điều tra T4**

Bệnh tật, nhân trắc, tần suất tiêu thụ thực phẩm

**Nhóm can thiệp**

(huyện Yên Định)

518 trẻ

(108 trẻ táo bón)

T**heo dõi tình hình bệnh tật hàng ngày**

Bổ sung LCS

**Theo dõi tình hình bệnh tật hàng ngà**y

**Điều tra T8**

Bệnh tật, nhân trắc, tần suất tiêu thụ thực phẩm

*25 trẻ bỏ cuộc*

*8 trẻ bỏ cuộc*

**Điều tra T12**

Bệnh tật, nhân trắc

*Kết thúc can thiệp,*

*tiếp tục theo dõi*

**Điều tra T16**

Bệnh tật, nhân trắc, tần suất tiêu thụ thực phẩm

493 trẻ nhóm chứng đủ tiêu chuẩn phân tích (108 trẻ táo bón)

510 trẻ nhóm can thiệp đủ tiêu chuẩn phân tích

(108 trẻ táo bón)

Hình 2.1. Sơ đồ thiết kế nghiên cứu

**2.2.3. Các biến số và chỉ số nghiên cứu**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Nhóm biến số** | **Chỉ số** | **Phương pháp/công cụ** | **TLTK** |
| Thông tin chung về bà mẹ/người chăm sóc chính cho trẻ | Tuổi, giới, nghề nghiệp, trình độ học vấn | Phỏng vấn /Bộ câu hỏi |  |
| Thông tin chung về trẻ | Tháng tuổi, giới | Phỏng vấn /Bộ câu hỏi |  |
| Tình trạng dinh dưỡng của trẻ | Cân nặng trước và sau can thiệp | Cân/ Cân Tanita | WHO 2006 [[139](#_ENREF_139)] |
| Chiều cao trước và sau can thiệp | Đo/ Thước gỗ 3 mảnh UNICEF |
| Tình trạng bệnh tật của trẻ | Táo bón chức năng | Phỏng vấn/khám bệnh | ROME III [[68](#_ENREF_68)] |
| Tiêu chảy | Phỏng vấn/khám bệnh | [[31](#_ENREF_31)] |
| NKHHC | Phỏng vấn/khám bệnh | IMCI [[140](#_ENREF_140)] |
| Tỷ lệ mắc mới tích lũy bệnh táo bón, tiêu chảy, NKHHC | Theo dõi sức khỏe hàng ngày | [[141](#_ENREF_141)] |
| Tình hình ăn, uống | Sử dụng men vi sinh, dùng kháng sinh, ăn sữa chua của trẻ. | Phỏng vấn /Bộ câu hỏi |  |
| Tần suất tiêu thụ thực phẩm trong 1 tháng | sử dụng men vi sinh, dùng kháng sinh, ăn sữa chua của trẻ. | Phỏng vấn /Bộ câu hỏi |  |

Bảng 2.1. Các biến số và chỉ số nghiên cứu

**2.2.4. Phương pháp thu thập số liệu và tiêu chuẩn đánh giá**

***2.2.4.1. Phương pháp thu thập số liệu***

- Các thông tin chung:

Thu thập các thông tin chung qua phỏng vấn bà mẹ/người chăm sóc chính cho trẻ bằng bộ câu hỏi thiết kế sẵn nhằm thu thập các thông tin: tuổi, giới, nghề nghiệp, trình độ học vấn của bà mẹ/người chăm sóc chính và các thông tin liên quan đến trẻ như: ngày, tháng, năm sinh, giới, thói quen sinh hoạt, thói quen ăn uống của trẻ.

- Tình trạng tiêu hóa, nhiễm khuẩn hô hấp cấp, tình trạng ăn, uống của trẻ tại thời điểm điều tra: điều tra cắt ngang, điều tra ban đầu (T0), sau 4,8,12 tuần can thiệp và sau khi dừng can thiệp 4 tuần:

+ Tình trạng sức khỏe hiện tại của trẻ được thu thập thông qua khám nội khoa do bác sỹ chuyên khoa Nhi khám cho trẻ: khám tim phổi, đo nhiệt độ cơ thể, quan sát da niêm mạc, khám tai, mũi, họng và các bệnh tật khác.

+ Tình trạng táo bón trong 1 tháng qua, NKHHC, tiêu chảy trong 2 tuần qua và tình hình ăn, uống của trẻ được thu thập bằng cách phỏng vấn bố/ mẹ hoặc người chăm sóc chính với bộ câu hỏi được thiết kế sẵn.

- Tình trạng tiêu hóa, nhiễm khuẩn hô hấp cấp, tình trạng ăn, uống của trẻ hàng ngày trong 12 tuần can thiệp và sau 4 tuần dừng can thiệp:

+Các thông tin về tình hình bệnh tật của trẻ như các triệu chứng của táo bón, tiêu chảy, NKHHC và tình trạng ăn, uống, tình hình sử dụng sản phẩm bổ sung LcS (nhóm can thiệp) hàng ngày được các giám sát viên trực tiếp giám sát, thu thập, tổng hợp thông qua sổ theo dõi hàng ngày được thiết kế sẵn của cô giáo về tình hình bệnh tật và ăn, uống của trẻ khi trẻ đi học và sổ theo dõi trẻ của bà mẹ khi trẻ ở nhà.

+ Nhóm nghiên cứu hướng dẫn cho bà mẹ và cô giáo cách sử dụng công cụ Bristol Stool Scale. Dựa trên công cụ Bristol Stool scale, bà mẹ và cô giáo tự xác định hình dạng phân ngay sau khi trẻ đi đại tiện.

+ Đối với những trẻ bị NKHHC và tiêu chảy, nhân viên y tế xã kết hợp cùng cha mẹ của trẻ trực tiếp theo dõi, điều trị cho những trẻ bị bệnh và điền vào phiếu theo dõi bệnh tật của trẻ hàng tuần.

- Thu thập số liệu về nhân trắc của trẻ tại các thời điểm: điều tra cắt ngang, điều tra ban đầu (T0), sau 4,8,12 tuần can thiệp và sau khi dừng can thiệp 4 tuần

+ Kỹ thuật cân: sử dụng cân điện tử TANITA có độ chính xác tới 0,1 kg. Cân được đặt trên một mặt phẳng, chỉnh cân về mức cân bằng ở số 0. Khi cân, trẻ được cởi bớt quần áo, chỉ mặc một bộ quần áo mỏng, cởi bỏ giầy dép, mũ, đứng cân đối. Ngay khi cân ổn định, đọc và ghi cân nặng của trẻ tới 1 số lẻ hàng thập phân (đơn vị là kg).

+ Kỹ thuật đo chiều cao đứng: bằng thước gỗ đo chiều cao đứng có độ chính xác tới 1 mm. Trẻ được bỏ guốc dép, đứng quay lưng vào thước đo sao cho gót chân, bắp chân, mông, vai và chẩm theo một đường thẳng áp sát vào thước đo. Dùng miếng gỗ áp sát đỉnh đầu trẻ, vuông góc với thước đo. Đọc kết quả với một số lẻ hàng thập phân (đơn vị là cm).

***2.2.4.2. Các tiêu chuẩn đánh giá***

- Đánh giá tính chất phân của trẻ

Hình dạng phân được phân tích dựa trên công cụ Bristol Stool Scale [[70](#_ENREF_70)] như sau:

Loại 1 Phân dạng cục riêng biệt, giống như hạt đậu (khó di chuyển)

Loại 2 Dạng xúc xích nhưng sần sùi

Loại 3 Giống xúc xích nhưng có vết nứt trên bề mặt

Loại 4 Giống xúc xích hoặc con rắn, trơn và mềm

Loại 5 Bờ mềm, rõ ràng, có đốm màu (di chuyển dễ dàng)

Loại 6 Phân mềm xốp, nhiều mảnh vụn, góc cạnh không đều

Loại 7 Phân hoàn toàn lỏng, như nước

- Táo bón chức năng (Theo tiêu chuẩn ROME III**)** [[69](#_ENREF_69)]:

Có ít nhất 2 trong 6 tiêu chuẩn sau:

+ Đi đại tiện ≤ 2 lần/1 tuần.

+ Són phân ít nhất 1 lần/1 tuần sau khi đã biết đi vệ sinh

+ Tiền sử nhịn đi đại tiện hoặc ứ phân quá mức một cách tự ý

+ Tiền sử đi phân cứng hoặc đau khi đi đại tiện

+ Có khối phân lớn trong trực tràng

+ Tiền sử đi phân khuôn kích thước lớn

Trẻ < 4 tuổi, các triệu chứng kéo dài ít nhất 1 tháng

Trẻ ≥ 4 tuổi, các triệu chứng kéo dài ít nhất 2 tháng

- Tiêu chảy: Theo tiêu chuẩn chẩn đoán của Tổ chức Y tế thế giới trẻ được chẩn đoán bị tiêu chảy khi trẻ đi đại tiện phân lỏng, tóe nước ≥ 3 lần/ngày. Thời gian của đợt tiêu chảy <14 ngày được chẩn đoán là tiêu chảy cấp, nếu >14 ngày là tiêu chảy kéo dài, nếu có nhầy máu trong phân là hội chứng lỵ [[31](#_ENREF_31)].

- NKHHC [[140](#_ENREF_140)]:

+ Tiêu chuẩn chẩn đoán viêm đường hô hấp cấp: ho hoặc cảm lạnh (sốt, chảy nước mũi/ghẹt mũi... ), thở nhanh, rút lõm lồng ngực hoặc thở rít khi nằm yên.

+ Triệu chứng sốt được ghi nhận khi trẻ được bác sỹ, GSV, cô giáo, CTV, bà mẹ đo thân nhiệt với nhiệt độ ở nách cao hơn 37,5 0C.

+ Khò khè: tiếng thở bất thường có âm sắc trầm nghe rõ nhất khi trẻ thở ra, có thể nghe bằng cách áp sát tai vào miệng trẻ. Bà mẹ thông báo tiếng thở “bất thường” của trẻ cho ĐTV và triệu chứng “thở khò khè” chỉ được ghi lại sau khi ĐTV kiểm tra và xác nhận.

+ Nghẹt mũi: khi trẻ có hiện tượng thở bằng mồm, đặc biệt khi ngủ, ngủ không sâu, quấy khóc. Triệu chứng chỉ được ghi lại sau khi được ĐTV kiểm tra và xác nhận.

+ Chảy nước mũi: khi trẻ có dịch mũi chảy ra.

+ Nhịp thở nhanh (≥ 40 lần/phút).

- Tỷ lệ mắc mới tích lũy được tính theo công thức [[141](#_ENREF_141)]:

Số người mắc bệnh trong một thời gian nhất định

Tỷ lệ mắc mới tích lũy

=

Số người bị đe dọa không mắc bệnh lúc bắt đầu nghiên cứu

- Tỷ lệ mắc mới tích lũy táo bón = Số trẻ mắc bệnh táo bón trong một thời gian nhất định/tổng số trẻ không bị táo bón lúc bắt đầu nghiên cứu.

- Tỷ lệ mắc mới tích lũy tiêu chảy = Số trẻ mắc bệnh tiêu chảy trong một thời gian nhất định/tổng số trẻ không bị tiêu chảy lúc bắt đầu nghiên cứu.

- Tỷ lệ mắc mới tích lũy NKHHC = Số trẻ mắc bệnh NKHHC trong một thời gian nhất định/tổng số trẻ không bị NKHHC lúc bắt đầu nghiên cứu.

- Tần suất mắc bệnh: các triệu chứng táo bón, tiêu chảy, NKHHC hết trong 2 ngày liên tục thì coi như kết thúc một đợt. Nếu trẻ bị lại thì được coi như là trẻ bị mắc một đợt mới. Tần xuất mắc bệnh của trẻ là số đợt trẻ bị mắc trong thời gian can thiệp.

- Đánh giá tình trạng dinh dưỡng của trẻ:

+ Cách tính tuổi: được tính theo Chuẩn tăng trưởng WHO 2006 [[142](#_ENREF_142)]

Trẻ từ 36 tháng đến 47 tháng 29 ngày: 3 tuổi

Trẻ từ 48 tháng đến 59 tháng 29 ngày: 4 tuổi

Trẻ từ 60 tháng đến 71 tháng 29 ngày: 5 tuổi

+ Theo khuyến nghị của WHO (2006) [[142](#_ENREF_142)], các chỉ tiêu để đánh giá tình trạng dinh dưỡng là Z-score của nặng theo tuổi (WAZ), chiều cao đứng theo tuổi (HAZ), cân nặng theo chiều cao đứng (WHZ). Trẻ bình thường khi các chỉ số WAZ, HAZ, WHZ có giá trị nằm trong khoảng từ -2 đến + 2. SDD được ghi nhận khi các chỉ số Z-score của WAZ, HAZ, WHZ < -2.

Bảng 2.2. Phân loại tình trạng dinh dưỡng của trẻ theo phân loại tăng

trưởng của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2006

|  |  |
| --- | --- |
| Chỉ số cân nặng theo tuổi với Z-score | |
| Chỉ số Z-score | Đánh giá |
| <-3 | Trẻ SDD thể nhẹ cân mức độ nặng |
| -3 ≤ Z-score <-2 | Trẻ SDD thể nhẹ cân mức độ vừa |
| -2≤ Z-score≤2 | Trẻ bình thường |
| Chỉ số cao theo tuổi với Z-score | |
| <-3 | Trẻ SDD thể thấp còi mức độ nặng |
| -3 ≤ Z-score <-2 | Trẻ SDD thể thấp còi mức độ vừa |
| -2≤ Z-score≤2 | Trẻ bình thường |
| Chỉ số cân theo cao với Z-score | |
| <-3 | Trẻ SDD thể gầy còm mức độ nặng |
| -3 ≤ Z-score <-2 | Trẻ SDD thể gầy còm mức độ vừa |
| -2≤ Z-score≤2 | Trẻ bình thường |

**2.2.5. Tổ chức triển khai**

***2.2.5.1. Chọn địa điểm, lập danh sách đối tượng***

- Trước khi tiến hành sàng lọc chọn mẫu, nhóm nghiên cứu đã tiền trạm thực địa, liên hệ với Sở Y tế tỉnh Thanh Hóa, Trung tâm Y tế Dự phòng tỉnh Thanh Hóa, Trung tâm Y tế huyện Yên Định, huyện Nông Cống để trình bày về nội dung, mục đích, xin phép triển khai nghiên cứu đồng thời cũng thu thập các thông tin về tình trạng SDD, mạng lưới y tế, đặc điểm dân cư trên địa bàn các xã thuộc hai huyện.

- Trên danh sách 24 xã huyện Yên Định và 32 xã huyện Nông Cống có 4 xã có điều kiện tương đồng về đặc điểm dân cư, kinh tế xã hội, tỷ lệ SDD trẻ dưới 5 tuổi được chọn làm địa bàn nghiên cứu. Sau khi điều tra sàng lọc 4 xã. Nhóm nghiên cứu họp với cán bộ y tế địa phương thống nhất nội dung và kế hoạch triển khai. Quá trình sàng lọc tuyển chọn đối tượng được tiến hành tại 4 trạm y tế.

***2.2.5.2. Giai đoạn 1: Điều tra mô tả (mục tiêu 1)***

- Tập huấn cho các điều tra viên: 30 điều tra viên (Viện Dinh dưỡng, Trường ĐH Y Hà Nội, Trung tâm y tế Dự phòng Tỉnh, Trung tâm y tế Huyện): mục tiêu nghiên cứu, đối tượng nghiên cứu, cách lựa chọn đối tượng, cách thu thập số liệu cho các chỉ số, làm sạch, vào số liệu. Điều tra viên là các bác sỹ dinh dưỡng, bác sỹ chuyên khoa nhi, cử nhân y tế công cộng của Viện Dinh dưỡng, Trường ĐH Y Hà Nội, Trung tâm Y tế Dự phòng Tỉnh, Trung tâm Y tế Huyện có kinh nghiệm được mời tham gia.

- Tổ chức các đoàn điều tra, cùng phối hợp với cán bộ Y tế xã, cộng tác viên dinh dưỡng tổ chức cân, đo cho trẻ, phỏng vấn các bà mẹ để thu thập số liệu.

***2.2.5.3. Giai đoạn 2: Nghiên cứu can thiệp (mục tiêu 2, mục tiêu 3)***

- Tập huấn:

**+** Tập huấn cho các điều tra viên: như 2.2.5.2.

+ Tập huấn cho giám sát viên (GSV): Tổ chức tập huấn cho 10 giám sát viên của trung ương trực tiếp hàng ngày giám sát tại các trường và gia đình trẻ cùng với 10 GSV Tỉnh, Huyện tham gia tổ chức giám sát định kỳ hàng tháng về mục đích, nội dung của nghiên cứu, cách theo dõi, đánh giá các chỉ số về tình hình bệnh tật, ăn, uống của trẻ, cách ghi chép các thông tin trong sổ theo dõi hàng ngày của bà mẹ, cô giáo, cách thu thập, tổng hợp số liệu hàng ngày từ sổ theo dõi của cô giáo, của bà mẹ, cách nhập số liệu, tổng hợp và gửi số liệu về trung ương.

+ Tập huấn cho cán bộ y tế xã: mỗi xã chọn 3-4 cán bộ y tế xã (trạm trưởng và 1-2 nhân viên). Các nội dung tập huấn: mục đích, nội dung nghiên cứu, trách nhiệm của cán bộ trạm y tế trong thời gian nghiên cứu. Cách quản lý, giám sát việc uống sản phẩm bổ sung lợi khuẩn LcS, các xử trí khi trẻ bị ốm nặng, báo cáo bệnh tật của trẻ.

+ Tập huấn cho cộng tác viên: mỗi thôn chọn 1-2 cộng tác viên, trung bình mỗi cộng tác viên quản lý trực tiếp 6-8 trẻ trong địa bàn thôn của mình. CTV là các cán bộ dinh dưỡng, y tế thôn hoặc cộng tác viên dân số. Các nội dung tập huấn: mục đích, nội dung nghiên cứu, các khâu khi tham gia tại 1 cuộc điều tra, cách mời đối tượng và tiếp cận đối tượng.

+ Tập huấn cho các cô giáo nuôi dạy trẻ: Các cô giáo phụ trách mỗi lớp học tại mỗi trường học mẫu giáo là người theo dõi trẻ trực tiếp hàng ngày tại nhà trẻ. Mỗi trường cử 1 cô hiệu trưởng, 2 cô phụ trách y tế học đường và các cô giáo phụ trách lớp tham gia tập huấn và tham gia theo dõi trẻ trong 16 tuần. Nội dung tập huấn: mục đích, nội dung nghiên cứu, ý nghĩa của chương trình, các cô giáo được hướng dẫn theo dõi, kiểm tra và ghi chép lại các thông tin trên sổ theo dõi về tình hình bệnh tật, ăn uống của trẻ trong ngày trẻ đi học. Riêng với 2 xã can thiệp, mỗi xã có 02 cô giáo phụ trách cho trẻ uống sản phẩm bổ sung lợi khuẩn LcS được tập huấn về cách sử dụng tủ lạnh, sử dụng sản phẩm bổ sung lợi khuẩn LcS cho trẻ, theo dõi và ghi chép số lượng sản phẩm bổ sung LcS trẻ đã uống mỗi ngày.

+ Tập huấn cho các bà mẹ/người chăm sóc chính cho trẻ: tất cả các bà mẹ có trẻ tham gia nghiên cứu được giải thích, tập huấn về mục đích, nội dung nghiên cứu, cách chăm sóc trẻ. Hướng dẫn ghi chép các thông tin về bệnh tật và ăn uống của trẻ trong 16 tuần vào sổ theo dõi hàng ngày. Hướng dẫn cách nhận biết triệu chứng của NKHHC, tiêu chảy, táo bón, tính chất phân cho trẻ.

+ Hướng dẫn bà mẹ, cô giáo cách sử dụng công cụ Bristol stool scale (có hình ảnh các loại tính chất phân) để bà mẹ xác định và ghi chép đúng tính chất phân của trẻ.

+ Tập huấn cho cán bộ xử lý số liệu trung ương: Nghiên cứu sinh và 05 cán bộ trung ương chuyên phụ trách việc nhận số liệu, nhập số liệu, theo dõi diễn biến và đánh giá, phản hồi số liệu hàng ngày. Toàn bộ số liệu thu thập từ các lần điều tra và các số liệu giám sát hàng tuần được làm sạch, kiểm tra.

- Can thiệp trong 12 tuần liên tục ở nhóm can thiệp:

+ Sau khi chọn đủ 1036 trẻ thoả mãn yêu cầu của mục tiêu 2 và 216 trẻ của mục tiêu 3.

+ Nhóm chứng: là nhóm trẻ ăn uống bình thường tại gia đình và nhà trẻ, không sử dụng sản phẩm bổ sung *Lactobacillus casei* Shirota trong 12 tuần.

+ Nhóm can thiệp: là nhóm ăn uống bình thường tại gia đình và nhà trẻ nhưng được sử dụng mỗi ngày 1 hộp sản phẩm chứa 6,5 tỷ *Lactobacillus casei* Shirota (65ml/hộp) x 7 ngày/tuần x 12 tuần.

+ Tổ chức uống sản phẩm ở nhóm can thiệp: Tổ chức thành các điểm uống sản phẩm tập trung tại các trường mầm non khi trẻ đi học do các giám sát viên, giáo viên chủ nhiệm đảm nhiệm trực tiếp phân phát sản phẩm cho trẻ, ngày 1 lần, sau bữa trưa. Vào ngày thứ 7, chủ nhật trẻ không đi học hoặc nếu có trẻ bị ốm phải ở nhà thì GSV và CTV chuyển sản phẩm bổ sung LcS trong bình lạnh đưa về nhà cho trẻ uống hoặc GSV, cô giáo hướng dẫn cho bố mẹ/người nhà của trẻ đến lấy mang về cho trẻ uống, đảm bảo trẻ được sử dụng liên tục, đảm bảo các sản phẩm thử nghiệm luôn được bảo quản ở điều kiện tốt nhất, là nhiệt độ mát 2-80C. Mỗi trẻ nhận được tổng số là 84 hộp, sử dụng liên tục trong 12 tuần.

- Theo dõi, giám sát trong 12 tuần can thiệp và sau 4 tuần dừng can thiệp ở 2 nhóm nghiên cứu:

+ Mỗi xã có một cán bộ của trạm y tế xã chịu trách nhiệm theo dõi, giám sát việc uống sản phẩm thử nghiệm tại các điểm uống hàng ngày.

+ Giám sát viên của Trung ương chuyên trách tại thực địa chịu trách nhiệm theo dõi, giám sát quá trình cho trẻ uống sản phẩm hàng ngày tại các trường mầm non, cùng với cô giáo.

+ Theo dõi bệnh tật về tiêu hóa, NKHHC, ăn, uống của trẻ: Hàng ngày trẻ được theo dõi, ghi chép các thông tin về tình hình sức khỏe, ăn uống bởi cô giáo khi đi học và bà mẹ hoặc người chăm sóc chính khi trẻ ở nhà. Hàng ngày, các GSV giám sát, theo dõi, kiểm tra việc ghi chép tình hình sức khỏe, ăn uống của trẻ trong sổ theo dõi của cô giáo. GSV theo dõi về số lượng sản phẩm tiêu thụ, tình hình sử dụng sản phẩm (đối với nhóm can thiệp). GSV, CTV giám sát tại gia đình (1 tuần 2 lần). Các trẻ khi có dấu hiệu lâm sàng như táo bón, tiêu chảy, NKHHC được các GSV, CTV đến trực tiếp để kiểm tra, hỏi ghi để lấy thông tin chính xác. Tất cả các thông tin về tình hình bệnh tật và ăn uống của trẻ được theo dõi và ghi chép lại bởi 3 hệ thống theo dõi giám sát.

+ GSV tổng hợp số liệu hàng ngày từ sổ theo dõi, ghi chép của các bà mẹ và sổ theo dõi của cô giáo tại các địa điểm nghiên cứu. Hàng tuần, tổng hợp số liệu gửi về Trung ương qua đường email. Các thông tin bất thường trong quá trình giám sát được trao đổi và xử lý hàng ngày qua điện thoại, mời các tư vấn viên hoặc bác sỹ tư vấn cho trường hợp có dấu hiệu bất thường. GSV cũng chịu trách nhiệm xử lí các vấn đề nảy sinh trong quá trình can thiệp và báo cáo lên giám sát viên của Viện Dinh dưỡng.

+ Nghiên cứu sinh và cán bộ Viện Dinh dưỡng tham gia chương trình thực hiện giám sát định kỳ và giám sát ngẫu nhiên. Định kỳ hàng tuần nghiên cứu sinh, cán bộ Viện Dinh dưỡng có buổi họp với các giám sát viên thực địa, kiểm tra ngẫu nhiên 15-20% sổ ghi chép theo dõi của bà mẹ, của cô giáo và so sánh, đối chiếu các thông tin trong sổ này với sổ tổng hợp số liệu của giám sát viên. Nếu trường hợp nào có sự chênh lệch về thông tin, nghiên cứu sinh, GSV trực tiếp xuống gặp trẻ và gặp bố mẹ trẻ để lấy lại thông tin cho chính xác. Nghiên cứu sinh và cán bộ Viện Dinh dưỡng cũng thực hiện việc giám sát ngẫu nhiên tại nhà đối tượng.

+ Hàng tháng tổ chức một cuộc họp giao ban giữa chủ nhiệm đề tài với từng xã tại Trạm Y tế xã, bao gồm các GSV trung ương, GSV của Tỉnh, Huyện, trạm y tế xã, cộng tác viên thôn, cô giáo để rút kinh nghiệm, nếu còn vướng mắc tiếp tục trao đổi, tập huấn lại. Các CTV và các cô giáo làm tốt nhiệm vụ, được khen thưởng động viên kịp thời.

- Đánh giá ban đầu, sau 4, 8,12 tuần can thiệp và sau 4 tuần dừng can thiệp:

+ Cân đo nhân trắc*:* do cán bộ của Viện Dinh dưỡng trực tiếp cân đo trước, trong và sau quá trình can thiệp tại các thời điểm T0, T4, T8, T12, T16.

+ Tình hình bệnh tật: do các bác sỹ chuyên khoa nhi khám: khám nội khoa cho trẻ: khám tim phổi, đo nhiệt độ cơ thể, quan sát da niêm mạc, tình trạng táo bón, tiêu chảy, nhiễm khuẩn hô hấp, các tiền sử bệnh tật khác.

+ Đánh giá trình trạng táo bón, tiêu chảy, NKHHC của trẻ trong 2 tuần qua và các thông tin về ăn, uống của trẻ thông qua phỏng vấn bà mẹ với bộ câu hỏi được thiết kế sẵn.

+ Điều tra về tần xuất tiêu thụ thực phẩm trong 1 tháng qua được thực hiện tại thời điểm T4,T8,T16.

**2.2.6. Sản phẩm sử dụng cho nghiên cứu**

Sản phẩm chứa 6,5 tỷ LcS (108CFU/ml) ở dạng lỏng được đóng gói theo lọ nhựa với dung tích 65ml. Các sản phẩm nghiên cứu được sản xuất bằng quy trình sản xuất bổ sung theo chứng nhận ISO22000/HACCP/an toàn cho nhà máy thuộc công ty TNHH Yakult- Nhật Bản của BYT.

Sản phẩm được cung cấp đến địa bàn nghiên cứu trong điều kiện lạnh và đảm bảo các tiêu chuẩn về vệ sinh thực phẩm.

Bảng 2.3. Giá trị dinh dưỡng trong 100ml

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Thành phần | Số lượng | Đơn vị |
| Năng lượng | 70 – 90 | kcal |
| Protein | ≥ 1,08 | % |
| Carbohydrate | 16,5 – 20 | g |
| Lipid | ≤ 0,5 | g |
| *Lactobacillus casei* Shirota | ≥ 108/ml | CFU/ml |

- Trong thời gian 12 tuần can thiệp, sản phẩm được bảo quản ở điều kiện tốt nhất < 100C để đảm bảo tính ổn định của lợi khuẩn *Lactobacillus casei* Shirota và hằng tuần được phân phối đến các trường mầm non.

- Quá trình quản lý và sử dụng sản phẩm:

+ Chỉ sử dụng qua đường uống. Các đối tượng uống sản phẩm nghiên cứu 1 chai 1 ngày sau bữa trưa trong 12 tuần liên tiếp. Trong suốt giai đoạn uống, trẻ được uống trực tiếp sản phẩm (1 chai/ ngày) dưới sự giám sát của GSV, cô giáo, cộng tác viên.

+ Sản phẩm nghiên cứu luôn trong hạn sử dụng và được khuyến nghị uống trong điều kiện lạnh. Mỗi hộp sản phẩm được dán nhãn theo quy định hiện hành.

- Bảo quản: Sản phẩm được bảo quản trong tủ lạnh (< 10oC) và được bảo quản tránh ánh sáng mặt trời tại 2 hoặc 3 tủ lạnh mát đặt tại Trường mẫu giáo (tại phòng ăn hoặc phòng riêng của trường). Hàng ngày, cô giáo phụ trách và GSV được nhận sản phẩm từ tủ mát tại trường mẫu giáo với số lượng theo số đối tượng giám sát. Các sản phẩm đặt trong thùng đá lạnh chuyên dụng, đảm bảo nhiệt độ < 10oC.

- Vận chuyển

Sản phẩm được giao nhận hàng tuần. Mỗi tuần nhận 500 hộp sản phẩm bổ sung lợi khuẩn LcS x 7 ngày= 3500 hộp. Tại mỗi thời điểm giao nhận có giấy tờ giao nhận sản phẩm. Các sản phẩm được được kiểm tra chất lượng theo lô trước khi đưa đến trường học.

- Việc phân phát sản phẩm bổ sung lợi khuẩn: Tại mỗi nhà trẻ của xã, các cô giáo trực tiếp phân phát sản phẩm bổ sung LcS cho trẻ, ngày 1 lần, sau bữa ăn trưa 15-30 phút. Đối với ngày nghỉ và ngày thứ 7 và chủ nhật, trẻ được uống tại trường (bố mẹ đưa trẻ đến) hoặc được GSV, CTV đưa đến cho trẻ uống trực tiếp tại gia đình. Đảm bảo các sản phẩm bổ sung LcS luôn được bảo quản tủ lạnh với nhiệt độ 2-80C. Mỗi trẻ nhận được tổng số là 84 hộp, sử dụng liên tục trong 12 tuần.

Nếu có trẻ bị ốm, GSV và CTV mang sản phẩm đến nhà cho trẻ hoặc cô giáo hướng dẫn cho bố mẹ/người nhà của trẻ đến lấy mang về cho trẻ uống và sản phẩm được đặt trong bình lạnh đưa về nhà cho trẻ.

**2.2.7. Xử lý và phân tích số liệu**

***2.2.7.1. Chọn lựa đối tượng đưa vào phân tích số liệu***

- Trẻ tham gia đủ 4 lần điều tra, và được theo dõi tình hình sức khỏe hàng ngày thông qua sổ theo dõi của cô giáo khi trẻ đi học và sổ theo dõi của bà mẹ khi trẻ ở nhà trong 12 tuần can thiệp và sau khi dừng can thiệp 4 tuần.

- Trong quá trình can thiệp, những trẻ có sử dụng sản phẩm probiotic khác theo phác đồ điều trị >10 ngày coi là không đạt tiêu chuẩn. Trẻ không đưa vào số liệu tính toán.

- Đối với nhóm can thiệp: Trẻ sử dụng tổng lượng sản phẩm bổ sung trên 90% được đưa vào thống kê để đánh giá tác động của can thiệp.

- Kết quả sau khi chọn lọc tiêu chuẩn trên, đã đưa vào phân tích số lượng mẫu như sau:

+ Nhóm can thiệp: 518 trẻ ban đầu tham gia, có 2 trẻ từ chối tham gia, 3 trẻ chuyển đi vùng khác, 3 trẻ không đủ tiêu chuẩn phân tích, do vậy phân tích số liệu trên 510 trẻ

+ Nhóm chứng: 518 trẻ ban đầu tham gia, có 5 trẻ từ chối tham gia, 3 trẻ chuyển đi vùng khác, 15 trẻ không đủ tiêu chuẩn phân tích, còn lại 493 trẻ.

***2.2.7.2. Làm sạch và nhập số liệu***

- Toàn bộ đối tượng, số liệu được mã hóa từ điều tra sàng lọc cho đến điều tra kết thúc.

- Tất cả các số liệu điều tra hỏi ghi, cân đo và theo dõi giám sát được làm sạch và kiểm tra 10% số liệu trên phiếu trước khi nhập liệu.

- Các biến số theo dõi giám sát về bệnh tật, ăn uống của trẻ hàng ngày từ sổ giám sát của bà mẹ, cô giáo được nhập bảng excel hàng ngày và tính tổng cho từng tuần, từng tháng, và tổng cho 16 tuần theo dõi.

- Số liệu nhân trắc được nhập và xử lý bằng phần mềm mềm Anthro và Anthro plus của WHO 2006.

- Các số liệu điều tra bằng phiếu được nhập số liệu bằng chương trình Epi data 3.1 và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 25.0.

***2..2.7.3. Phương pháp thống kê***

- Trước khi sử dụng phép thống kê, số liệu được kiểm định về phân bố chuẩn

- Đối với biến định lượng, phân bố chuẩn, sử dụng t-test để so sánh 2 giá trị trung bình giữa 2 nhóm, t-test ghép cặp để so sánh giữa các thời điểm can thiệp. Test Mann Whitney U Test dùng để kiểm định sự khác biệt giá trị trung vị của biến không phân phối chuẩn giữa 2 nhóm nghiên cứu cùng một thời điểm. Wilcoxon test dùng để kiểm định sự khác biệt giá trị trung vị của biến không phân phối chuẩn trước và sau can thiệp. Test khi bình phương (χ2 - test) được sử dụng so sánh sự khác biệt giữa các tỷ lệ. Với các test thống kê, sự khác biệt được coi là có ý nghĩa khi p<0,05. McNemar test để so sánh 2 tỷ lệ trước và sau can thiệp. Phân tích phương sai 1 yếu tố (One-way ANOVA) được thực hiện để so sánh các biến định lượng phân phối chuẩn giữa 3 nhóm.

- Để đánh giá hiệu quả can thiệp, sử dụng 2 chỉ số:

Chỉ số ARR (absolute risk reduction - giảm nguy cơ tuyệt đối): Là khác biệt nguy cơ giữa hai nhóm biểu diễn bằng tỷ lệ phần trăm và khoảng tin cậy 95%CI.

ARR% = p0 – p1

p0 là nguy cơ mắc bệnh trong nhóm chứng. p0 được tính bằng số đối tượng mắc bệnh ở thời điểm sau can thiệp chia cho tổng đối tượng mắc bệnh ở thời điểm trước can thiệp nhân 100% (ở nhóm chứng). p1 là nguy cơ mắc bệnh trong nhóm can thiệp. p1 được tính bằng số đối tượng mắc bệnh ở thời điểm sau can thiệp chia cho tổng đối tượng mắc bệnh ở thời điểm trước can thiệp nhân 100% (ở nhóm can thiệp).

Chỉ số NNT: (number needed to treat – số bệnh nhân cần được điều trị để giảm một ca bệnh), NNT được tính theo công thức:

1

NNT = ---------------

p0 – p1

Trong đó: p0 là nguy cơ mắc bệnh trong nhóm chứng, p1 là nguy cơ mắc bệnh trong nhóm can thiệp p0, p1 được tính như trong chỉ số ARR%.

- Phân tích xác suất không mắc bệnh tích lũy tại các mốc thời gian khác nhau sử dụng phép ước tính Kaplan-Meier. Để so sánh so sánh sự khác biệt giữa 2 nhóm dùng kiểm định log-rank bằng cách so sánh 2 hàm xác suất tích lũy của 2 nhóm.

Xác suất không mắc bệnh tại thời điểm ti, S(ti), được tính như sau:

di

S(ti)=S(ti−1)(1− )

ni

Trong đó:

S(ti−1): xác suất không mắc bệnh tại ti

ni: số trẻ không bị bệnh ngay trước ti

di: số sự kiện tại ti

t0=0, S(0)=1

**2.2.8. Các biện pháp khống chế sai số**

- Số liệu nhân trắc: do 2 ĐTV của Viện Dinh dưỡng là các điều tra viên thành thạo kỹ thuật và có kỹ năng trong cân đo trực tiếp thu thập. Trước khi tham gia chương trình, các ĐTV này được tập huấn, thống nhất lại phương pháp, chuẩn hóa lại cân, thước và kiểm tra chéo thử nghiệm trên 10 trường hợp. Sau khi chuẩn hóa thống nhất kỹ thuật các ĐTV thực hiện các lần cân đo trên cùng ĐTV, trên cùng bộ cân thước.

- Sổ giám sát: các CTV, đối tượng, GSV được tập huấn ghi chép, nhận biết triệu chứng bệnh. Các số liệu được cán bộ nghiên cứu của Viện Dinh dưỡng kiểm tra hàng tuần. Toàn bộ số liệu giám sát được kiểm tra ngẫu nhiên 15-20% cho mỗi tuần giám sát.

- Số liệu thô và vào số liệu: số liệu được làm sạch và kiểm tra lại 2 lần. Số liệu sau khi vào được kiểm tra lại ngẫu nhiên 20%. Các số liệu không thích hợp, được loại trừ hoặc được hỏi lại đối tượng (qua trao đổi trực tiếp hoặc qua điện thoại).

**2.2.9. Khía cạnh đạo đức nghiên cứu**

Đề cương nghiên cứu đã thông qua hội đồng bảo vệ đề cương, Hội đồng Đạo đức, Hội đồng Khoa học theo quyết định thành lập hội đồng số 778, ngày 26 tháng 6 năm 2017 của Viện Dinh dưỡng trước khi triển khai. Đối tượng được giải thích rõ về mục đích, nội dung thực hiện và quyền lợi của đối tượng khi tham gia nghiên cứu, bà mẹ ký giấy tình nguyện trước khi tham gia nghiên cứu. Đối tượng cũng được rời khỏi nghiên cứu bất kì lúc nào. Những thông tin cá nhân về đối tượng nghiên cứu được giữ kín. Các số liệu thu thập được trong quá trình nghiên cứu được mã hoá, và chỉ được nghiên cứu viên sử dụng cho mục tiêu nghiên cứu, không phục vụ cho mục đích nào khác.

Trong quá trình can thiệp cả hai nhóm được tư vấn về cách chăm sóc, nuôi dưỡng trẻ và hỗ trợ cho những trẻ mắc bệnh tiếp cận với các dịch vụ y tế. Riêng các đối tượng nhóm chứng được sử dụng 1 tháng sản phẩm bổ sung lợi khuẩn LcS sau 16 tuần nghiên cứu (mỗi ngày 1 lọ sản phẩm bổ sung LcS).

**Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

**3.1. Tình trạng dinh dưỡng, tiêu hóa và nhiễm khuẩn hô hấp cấp ở trẻ 3-5 tuổi tại 4 xã tỉnh Thanh Hóa.**

**3.1.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu**

Bảng 3.1. Đặc điểm chung của bà mẹ tại 4 xã, tỉnh Thanh Hóa

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Đặc điểm | | Huyện Yên Định | | Huyện Nông Cống | | Tổng  (n=1136)  n(%) |
| Yên Thái  (n=260)  n(%) | Định Thành  (n=288)  n(%) | Vạn Thắng  (n=297)  n(%) | Công Chính  (n=291)  n(%) |
| Nhóm tuổi | < 20 | 2(0,8) | 1(0,3) | 1(0,3) | 0(0,0) | 4(0,4) |
| 20-<30 | 71(27,3) | 68(23,6) | 67(22,6) | 74(25,4) | 280(24,6) |
| 30-<40 | 116(44,6) | 124(43,1) | 124(41,7) | 130(44,7) | 494(43,5) |
| ≥ 40 | 71(27,3) | 95(33,0) | 105(35,4) | 87(29,9) | 358(31,5) |
| X ± SD | 36,8±11,4 | 38,5±12,0 | 39,5±12,6 | 37,5±11,5 | 38,1±11,9 |
| Trình độ | Không đi học | 0(0,0) | 0(0,0) | 8(2,7) | 6(2,1) | 14(1,2) |
| Tiểu học | 6(2,3) | 22(7,6) | 24(8,1) | 50(17,2) | 102(9,0) |
| THCS | 113(43,5) | 143(49,7) | 106(35,7) | 142(48,8) | 504(44,4) |
| THPT | 106(40,7) | 93(32,3) | 115(38,7) | 74(25,4) | 388(34,1) |
| CĐ/ĐH | 35(13,5) | 30(10,4) | 44(14,8) | 19(6,5) | 128(11,3) |
| Nghề nghiệp | Nông nghiệp | 116(44,6) | 189(65,6) | 151(50,9) | 194(66,7) | 650(57,2) |
| Công nhân | 44(16,9) | 28(9,7) | 41(13,8) | 36(12,4) | 149(13,1) |
| Cán bộ | 27 (10,4) | 17(5,9) | 25(8,4) | 24(8,2) | 93(8,2) |
| Buôn bán | 58(22,3) | 45(15,7) | 63(21,2) | 30(10,3) | 196(17,3) |
| Khác | 15(5,8) | 9(3,1) | 17(5,7) | 7(2,4) | 48(4,2) |

Bảng 3.1 cho thấy ở các xã bà mẹ ở nhóm tuổi 30-39 chiếm tỷ lệ cao nhất 43,5%, tỷ lệ bà mẹ ở nhóm tuổi dưới 20 tuổi chiếm tỷ lệ thấp nhất 0,4%.

Bà mẹ có trình độ học vấn THCS chiếm tỷ lệ cao nhất 44,4%, tiếp theo THPT chiếm tỷ lệ 34,1%, Chỉ có 11,3% bà mẹ có trình độ học vấn cao đẳng và đại học.

Đa số bà mẹ làm nông nghiệp chiếm 57,2%. Trong đó tỷ lệ bà mẹ làm nông nghiệp ở xã Công Chính chiếm tỷ lệ cao nhất 66,7%, thấp nhất xã Yên thái chiếm 44,6%.

Bảng 3.2. Phân bố trẻ theo nhóm tuổi tại 4 xã, tỉnh Thanh Hóa

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Nhóm tuổi | Huyện Yên Định | | Huyện Nông Cống | | Tổng  (n=1136)  (%) |
| Yên Thái  (n=260)  (%) | Định Thành  (n=288)  (%) | Vạn Thắng  (n=297)  (%) | Công Chính  (n=291)  (%) |
| 3 tuổi | 95(36,5) | 120(41,7) | 91(30,6) | 85(29,2) | 391(34,4) |
| 4 tuổi | 101(38,8) | 99(34,4) | 130(43,8) | 139(47,8) | 469(41,3) |
| 5 tuổi | 64(24,6) | 69(24,0) | 76(25,6) | 67(23,0) | 276(24,3) |

Bảng 3.2 cho thấy trẻ ở nhóm 4 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất 41,3%, tiếp theo trẻ ở nhóm 3 tuổi chiếm tỷ lệ 34,4% và trẻ ở nhóm 5 tuổi chiếm tỷ lệ thấp nhất 24,3%.

**3.1.2. Tình trạng suy dinh dưỡng, nhiễm khuẩn hô hấp cấp, táo bón, tiêu chảy**

Bảng 3.3. Tình trạng suy dinh dưỡng của trẻ tại 4 xã, tỉnh Thanh Hóa

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Thể SDD | Huyện Yên Định | | Huyện Nông Cống | | Tổng  (n=1136)  (%) | p |
| Yên Thái  (n=260)  (%) | Định Thành  (n=288)  (%) | Vạn Thắng  (n=297)  (%) | Công Chính  (n=291)  (%) |
| Nhẹ cân | 27(10,3) | 33(11,4) | 26(8,8) | 41 (14,1) | 127(11,2) | 0,219 |
| Thấp còi | 44(16,9) | 50(17,3) | 33(11,1) | 51(17,5) | 178(15,7) | 0,095 |
| Gầy còm | 6(2,3) | 4(1,4) | 4(1,3) | 9(3,1) | 23(2,0) | 0,383 |

*(p) χ2 test so sánh tỷ lệ SDD nhẹ cân, thấp còi, gầy còn giữa các xã nghiên cứu*

Bảng 3.3 cho thấy trẻ SDD thấp còi chiếm tỷ lệ cao nhất 15,7%, tiếp theo tỷ lệ SDD nhẹ cân chiếm 11,2% và tỷ lệ SDD thể gầy còm cả 2 huyện Yên Định và Nông Cống chiếm tỷ lệ thấp nhất 2,0%.

Tỷ lệ SDD nhẹ cân tại các xã lần lượt theo thứ tự từ cao đến thấp xã Công Chính 14,1%, xã Định Thành 11,4%, xã Yên Thái 10,3%, xã Vạn Thắng 8,8%.

Tỷ lệ SDD thấp còi tại các xã lần lượt theo thứ tự từ cao đến thấp xã Công Chính 17,5%, xã Định Thành 17,3%, xã Yên Thái 16,9% và xã Vạn Thắng 11,1%.

Bảng 3.4. Tình trạng dinh dưỡng của trẻ theo nhóm tuổi

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Nhóm tuổi | Cân nặng  (X±SD) | Chiều cao  (X±SD) | WAZ  (X±SD) | HAZ  (X±SD) | SDD nhẹ cân (%) | SDD  thấp còi  (%) |
| 3 tuổi | 14,0±2,0 | 94,1±4,3 | -0,5±1,0 | -1,1±0,9 | 9,7 | 18,7 |
| 4 tuổi | 16,0±2,6 | 101,8±4,6 | -0,6±1,1 | -1,0±0,9 | 12,4 | 15,1 |
| 5 tuổi | 17,5±2,9 | 106,9±4,4 | -0,6±1,1 | -0,9±0,9 | 11,2 | 12,3 |
| p |  |  | 0,3731 | 0,0591 | 0,4712 | 0,0782 |

*(p1) ANOVA-test so sánh chỉ số WAZ, HAZ trẻ giữa các nhóm tuổi*

*(p2) χ2 test so sánh tỷ lệ SDD nhẹ cân, thấp còi giữa các nhóm tuổi*

Bảng 3.4 cho thấy cân nặng trung bình ở nhóm trẻ 3 tuổi là 14,0±2,0, nhóm 4 tuổi là 16,0±2,6, nhóm 5 tuổi là 17,5±2,9.

Chiều cao trung bình ở nhóm trẻ 3 tuổi là 94,1±4,3, nhóm 4 tuổi là 101,8±4,6, nhóm 5 tuổi là 106,9±4,4.

Tỷ lệ SDD nhẹ cân ở nhóm 4 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất 12,4%, tiếp theo nhóm 5 tuổi 11,2% và thấp nhất ở nhóm 3 tuổi 9,7%.

Tỷ lệ SDD thấp còi ở nhóm 3 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất 18,7%, tiếp theo nhóm 4 tuổi 15,1% và thấp nhất ở nhóm 5 tuổi 12,3%.

Bảng 3.5. Tỷ lệ trẻ táo bón, tiêu chảy, nhiễm khuẩn hô hấp cấp tại 4 xã, tỉnh Thanh Hóa

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Bệnh | Huyện Yên Định | | Huyện Nông Cống | | Tổng  (n=1136)  (%) | p |
| Yên Thái  (n=260)  (%) | Định Thành  (n=288)  (%) | Vạn Thắng  (n=297)  (%) | Công Chính  (n=291)  (%) |
| Táo bón | 61(23,5) | 72(25,0) | 76(25,6) | 71(24,4) | 280 (24,6) | 0,947 |
| Tiêu chảy | 24(9,2) | 21(7,3) | 26(8,8) | 29(10,0) | 100(8,8) | 0,713 |
| NKHHC | 56(21,5) | 59(20,5) | 75(25,3) | 50(17,2) | 240(21,1) | 0,119 |

*(p) χ2 test so sánh tỷ lệ táo bón, tiêu chảy, NKHHC giữa các xã nghiên cứu.*

Bảng 3.5 cho thấy tỷ lệ táo bón ở các xã lần lượt theo thứ tự từ cao đến thấp: xã Vạn Thắng 25,6%, xã Định Thành 25%, xã Công Chính 24,4% và xã Yên Thái 23,5%.

Trong 2 tuần qua tỷ lệ trẻ mắc bệnh tiêu chảy cấp lần lượt sắp xếp theo thứ tự từ cao xuống thấp: xã Công Chính 10,0%, xã Yên Thái 9,2%, xã Vạn Thắng 8,8 và Định Thành 7,3%.

Trong 2 tuần qua tỷ lệ trẻ bị NKHHC cao nhất xã Vạn Thắng 25,3%, xã Yên Thái 21,5%, xã Định Thành 20,5% và xã Công Chính 17,2%.

Bảng 3.6. Tỷ lệ trẻ táo bón, tiêu chảy, nhiễm khuẩn hô hấp cấp theo nhóm tuổi tại 4 xã, tỉnh Thanh Hóa

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Nhóm tuổi  (n=1136) | Táo bón  n(%) | Tiêu chảy  n(%) | NKHHC  n(%) |
| 3 tuổi(n=391) | 93(23,8) | 41(10,5) | 80(20,5) |
| 4 tuổi(n=469) | 123(26,2) | 32(6,8) | 92(19,6) |
| 5 tuổi(n=276) | 64(23,2) | 27(9,8) | 68(24,6) |
| p | 0,576 | 0,135 | 0,248 |

*(p) χ2 test so sánh tỷ lệ táo bón, tiêu chảy, NKHHC giữa các nhóm tuổi*

Bảng 3.6 cho thấy tỷ lệ trẻ táo bón ở nhóm 4 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất 26,2%, tiếp theo trẻ táo bón ở nhóm 3 tuổi 23,8% và thấp nhất trẻ ở nhóm 5 tuổi 23,2%.

Tỷ lệ trẻ bị tiêu chảy ở nhóm 3 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất 10,5% tiếp theo trẻ ở nhóm 5 tuổi 9,8% và thấp nhất trẻ ở nhóm 4 tuổi 6,8%

Tỷ lệ trẻ NKHHC cao nhất ở nhóm trẻ 5 tuổi 24,6%, tiếp theo ở nhóm 3 tuổi 20,5% và thấp nhất trẻ ở nhóm 4 tuổi 19,6%.

**3.2. Hiệu quả của *Lactobacillus casei* Shirota lên tỷ lệ mắc mới tích lũy táo bón, tiêu chảy và bệnh nhiễm khuẩn hô hấp cấp ở trẻ 3-5 tuổi tại 4 xã tỉnh Thanh Hóa.**

**3.2.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu**

Bảng 3.7. Đặc điểm về giới, nhóm tuổi của 2 nhóm nghiên cứu

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Đặc điểm | | Nhóm can thiệp  (n = 510) | | Nhóm chứng  (n = 493 ) | | Tổng  (n=1003) | | p |
| n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Giới | Nam | 274 | 53,7 | 284 | 57,6 | 558 | 55,63 | 0,227 |
| Nữ | 236 | 46,3 | 209 | 42,4 | 445 | 44,37 |
| Nhóm tuổi | 3 tuổi | 191 | 37,5 | 119 | 24,2 | 310 | 30,91 | **0,000** |
| 4 tuổi | 183 | 35,9 | 225 | 45,6 | 408 | 40,68 | **0,002** |
| 5 tuổi | 136 | 26,6 | 149 | 30,2 | 285 | 24,41 | 0,234 |

(p)χ2 *test so sánh tỷ lệ 2 nhóm cùng thời điểm*

Bảng 3.7 cho thấy trẻ được phân bố đồng đều về giới tính giữa nhóm can thiệp và nhóm chứng với p>0,05. Có sự khác biệt giữa tỷ lệ trẻ ở nhóm 3 tuổi và 4 tuổi giữa 2 nhóm với p<0,05. Không có sự khác biệt về tỷ lệ trẻ ở nhóm tuổi 5 tuổi giữa nhóm can thiệp và nhóm chứng với p>0,05.

Bảng 3.8. Đặc điểm về nghề nghiệp, học vấn của bà mẹ/ người chăm sóc chính cho trẻ ở 2 nhóm nghiên cứu

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Đặc điểm | | Nhóm can thiệp  (n = 510) | | Nhóm chứng  (n = 493 ) | | p |
| (n) | (%) | (n) | (%) |
| Tuổi của mẹ | <30 tuổi | 132 | 25,9 | 124 | 25,2 | 0,828 |
| ≥30 tuổi | 378 | 74,1 | 369 | 74,8 |
| Trình độ học vấn | ≤ THCS | 261 | 51,2 | 272 | 55,2 | 0,206 |
| >THPT | 249 | 48,8 | 221 | 44,8 |
| Nghề nghiệp | Nông nghiệp | 287 | 56,3 | 278 | 56,4 | 1,000 |
| Nghề khác | 223 | 43,7 | 215 | 43,6 |

(p)χ2 *test so sánh tỷ lệ 2 nhóm cùng thời điểm*

Bảng 3.8 cho thấy không có sự khác biệt về trình độ học vấn, nghề nghiệp và nhóm tuổi của bà mẹ ở nhóm can thiệp và nhóm chứng (p>0,05).

Bảng 3.9. Tỷ lệ trẻ táo bón, tiêu chảy, nhiễm khuẩn hô hấp cấp, suy dinh dưỡng tại thời điểm ban đầu (T0)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Bệnh | Nhóm can thiệp  (n = 510) | | Nhóm chứng  (n = 493 ) | | p |
| (n) | (%) | (n) | (%) |
| Táo bón | 136 | 26,7 | 129 | 26,2 | 0,886 |
| Tiêu chảy | 37 | 7,3 | 41 | 8,3 | 0,557 |
| NKHHC | 118 | 23,1 | 123 | 24,9 | 0,507 |
| SDD nhẹ cân | 60 | 11,8 | 61 | 12,4 | 0,772 |
| SDD thấp còi | 97 | 19,0 | 83 | 16,8 | 0,411 |
| SDD thể gầy còm | 9 | 1,8 | 11 | 2,2 | 0,656 |

(p)χ2 *test so sánh tỷ lệ 2 nhóm cùng thời điểm*

Bảng 3.9 cho thấy không có sự khác biệt giữa 2 nhóm về tỷ lệ trẻ táo bón, tiêu chảy, NKHHC, SDD nhẹ cân, SDD thấp còi tại thời điểm điều tra ban đầu (p>0,05).

Bảng 3.10: Tình trạng sử dụng sữa chua, men vi sinh, kháng sinh trong 2 tuần trước can thiệp

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Biến số | Nhóm can thiệp  (n = 510) | | Nhóm chứng  (n = 493 ) | | p |
| (n) | (%) | (n) | (%) |
| Sữa chua | 258 | 50,6 | 243 | 49,3 | 0,705 |
| Men vi sinh | 21 | 4,1 | 29 | 5,9 | 0,246 |
| Kháng sinh | 252 | 49,4 | 241 | 48,9 | 0,899 |

(p)χ2 *test so sánh tỷ lệ 2 nhóm cùng thời điểm*

Bảng 3.10 cho thấy không có sự khác biệt về tình trạng sử dụng sữa chua, men vi sinh, kháng sinh trong 2 tuần trước can thiệp giữa 2 nhóm (p>0,05).

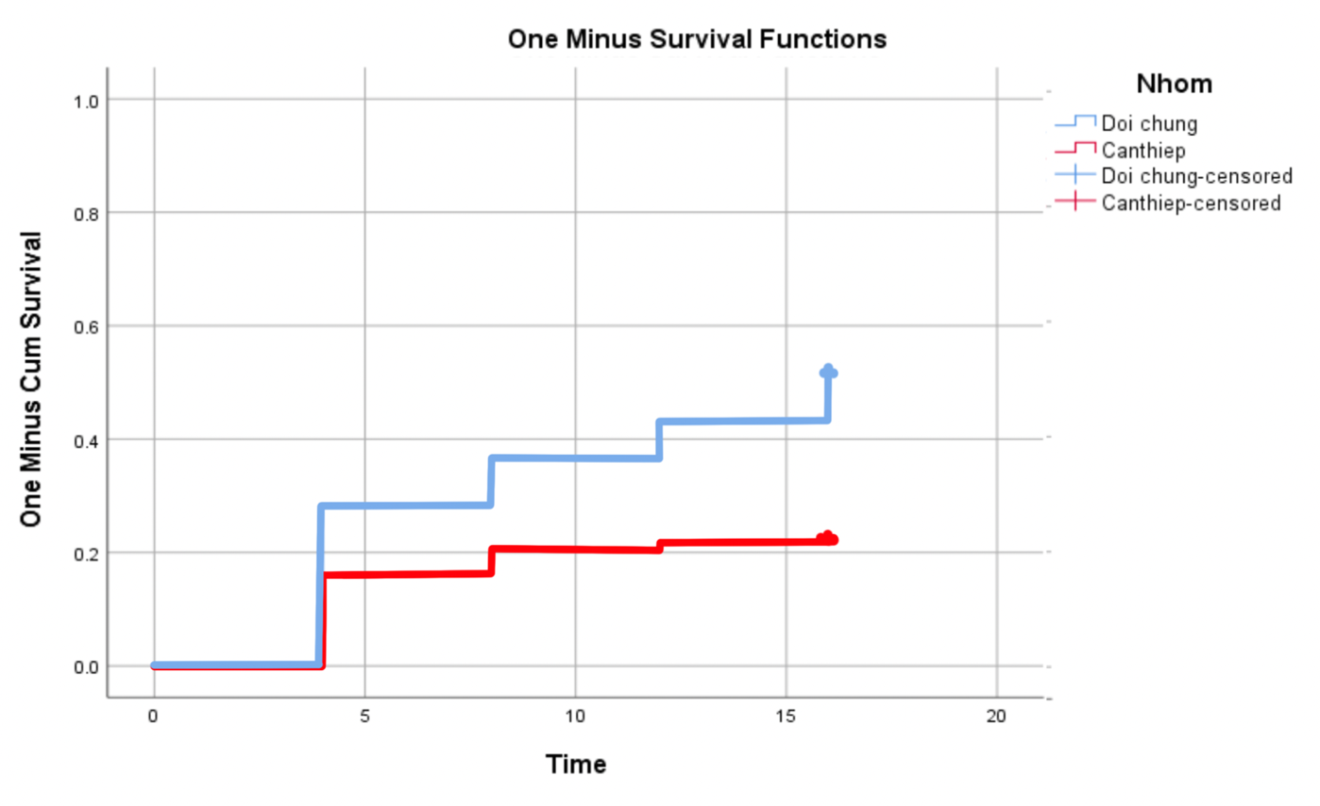
**3.2.2. Hiệu quả của *Lactobacillus casei* Shirota lên tỷ lệ mắc mới tích lũy táo bón trong 12 tuần can thiệp và sau 4 tuần dừng can thiệp**

Bảng 3.11. Hiệu quả của *Lactobacillus casei* Shirota lên tỷ lệ mắc mới tích lũy táo bón trong 12 tuần can thiệp và sau 4 tuần dừng can thiệp

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Khoảng thời gian | Nhóm can thiệp  (n = 510) | | Nhóm chứng  (n = 493 ) | | p |
| (n) | (%) | (n) | (%) |
| T0-T4 | 61 | 16,3 | 103 | 28,3 | **0,000** |
| T0-T8 | 77 | 20,6 | 133 | 36,5 | **0,000** |
| T0-T12 | 81 | 21,7 | 157 | 43,1 | **0,000** |
| T0-T16 | 85 | 22,7 | 188 | 51,6 | **0,000** |

(p)χ2 *test so sánh tỷ lệ 2 nhóm cùng thời điểm*

Bảng 3.11 cho thấy tỷ lệ trẻ mắc mới tích lũy táo bón ở nhóm can thiệp thấp hơn rõ rệt so với nhóm chứng sau 4,8,12 tuần can thiệp và sau 4 tuần dừng can thiệp lần lượt là 16,3% so với 28,3%; 20,6% so với 36,5%; 21,7% so với 43,1% và 22,7% so với 51,6%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,001.



Tuần

20

15

10

5

0

0,0

0,2

0,4

0,6

0,8

Xác suất mắc mới tích lũy táo bón

1,0

Nhóm

Nhóm Chứng

Nhóm Can thiệp

Hình 3.1. Biểu đồ Kaplan–Meier về mắc mới tích lũy táo bón của nhóm can thiệp và nhóm chứng

Kết quả hình 3.1 cho thấy ở nhóm can thiệp: tại mốc 4 tuần, 8 tuần, 12 tuần, 16 tuần xác suất trẻ mắc mới tích lũy táo bón lần lượt là 0,163, 0,206, 0,217, 0,227. Trong khi đó ở nhóm chứng tại mốc 4 tuần, 8 tuần, 12 tuần, 16 tuần xác suất mắc mới tích lũy táo bón lần lượt là 0,283, 0,365, 0,431, 0,516.

Thời gian trẻ không bị mắc mới tích lũy táo bón trung bình sau 12 tuần can thiệp ở nhóm can thiệp lớn hơn so với nhóm chứng (10,524 ± 0,156 tuần so với 9,407 ± 0,187 tuần). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với kiểm định Log rank χ2=37,658, p=0,000.

Thời gian trẻ không bị mắc mới tích lũy táo bón trung bình sau 16 tuần ở nhóm can thiệp lớn hơn so với nhóm chứng (13,658 ± 0,238 tuần so với 11,681 ± 0,280 tuần). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với kiểm định Log rank χ2=62,139, p=0,000.

Bảng 3.12. Hiệu quả phòng bệnh đến tình trạng mắc mới tích lũy táo bón sau 12 tuần can thiệp

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Chỉ số | Nhóm can thiệp  (n = 374) | Nhóm chứng  (n = 364) | p |
| Mắc mới tích lũy táo bón | 81 (21,7%) | 157 (43,1%) | **0,000** |
| Không mắc mới tích lũy táo bón | 293 (78,3%) | 207 (56,9%) |
| ARR% (95%CI) | 0,214(0,148-0,280) | |  |
| NNT | 4,656 (3,564-6,714) | |  |

*(ARR) mức giảm nguy cơ tuyệt đối sau 12 tuần can thiệp.*

*(NNT) số trẻ cần can thiệp để giảm 1 ca bệnh sau 12 tuần can thiệp.*

*(p)* χ2 *test so sánh tỷ lệ hai nhóm cùng thời điểm.*

Bảng 3.12 cho thấy hiệu quả can thiệp đến tình trạng mắc mới tích lũy táo bón sau 12 tuần can thiệp tại nhóm can thiệp có 81 trẻ (21,7%) và nhóm chứng có 157 trẻ (43,1%). Hiệu quả can thiệp giảm nguy cơ tuyệt đối được 21,4% trẻ mắc mới tích lũy táo bón và cứ 4 trẻ được bổ sung LcS sau 12 tuần thì có một trẻ không mắc mới tích lũy táo bón. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p<0,001).

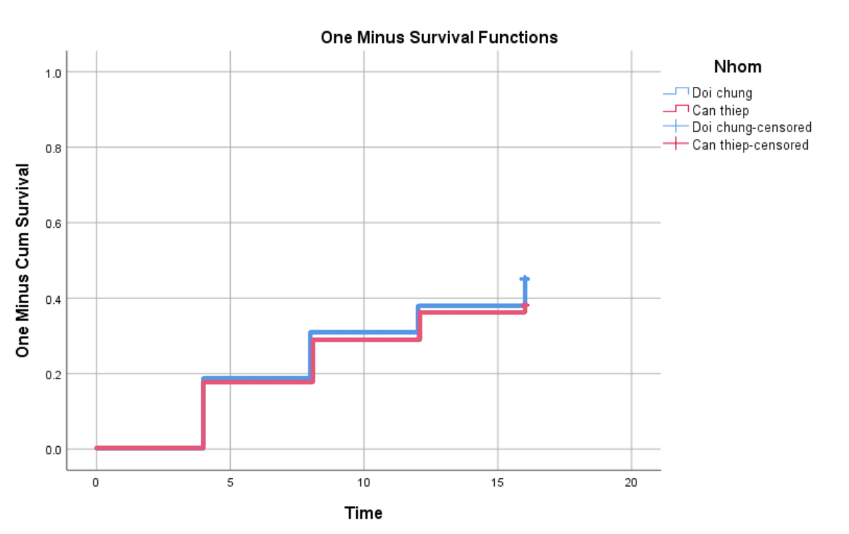
**3.2.3. Hiệu quả của *Lactobacillus casei* Shirota lên tỷ lệ mắc mới tích lũy tiêu chảy trong 12 tuần can thiệp và sau 4 tuần dừng can thiệp**

Bảng 3.13: Hiệu quả của *Lactobacillus casei* Shirota lên tỷ lệ mắc mới tích lũy tiêu chảy trong 12 tuần can thiệp và sau 4 tuần dừng can thiệp

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Khoảng thời gian | Nhóm can thiệp  (n = 510) | | Nhóm chứng  (n = 493 ) | | p |
| (n) | (%) | (n) | (%) |
| T0-T4 | 86 | 18,2 | 84 | 18,6 | 0,932 |
| T0-T8 | 137 | 29,0 | 138 | 30,5 | 0,615 |
| T0-T12 | 170 | 35,9 | 172 | 38,1 | 0,540 |
| T0-T16 | 180 | 38,1 | 204 | 45,1 | **0,033** |

(p)χ2 *test so sánh tỷ lệ 2 nhóm cùng thời điểm*

Bảng 3.13 cho thấy tỷ lệ trẻ mắc mới tích lũy tiêu chảy ở nhóm can thiệp thấp hơn so với nhóm chứng sau 4,8,12 tuần can thiệp lần lượt là 18,2% so với 18,6%; 29,0% so với 30,5%; 35,9% so với 38,1%; 38,1% so với 45,1% và 38,1% so với 45,1%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p>0,05. Tuy nhiên, sau khi dừng can thiệp 4 tuần tỷ lệ mắc mới tích lũy tiêu chảy ở nhóm can thiệp thấp hơn so với nhóm chứng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.



15

Tuần

20

10

5

0

Xác suất mắc mới tích lũy tiêu chảy

0,8

1,0

0,0

0,2

0,4

0,6

Nhóm Chứng

Nhóm Can thiệp

Nhóm

Hình 3.2. Biểu đồ Kaplan–Meier về mắc mới tích lũy tiêu chảy của nhóm can thiệp và nhóm chứng

Kết quả hình 3.2 cho thấy ở nhóm can thiệp: tại mốc 4 tuần, 8 tuần, 12 tuần, 16 tuần xác suất trẻ mắc mới tích lũy tiêu chảy lần lượt là 0,182, 0,29, 0,359, 0,381. Trong khi đó ở nhóm chứng tại mốc 4 tuần, 8 tuần, 12 tuần, 16 tuần xác suất mắc mới tích lũy tiêu chảy lần lượt là 0,186, 0,305, 0,381, 0,451.

Thời gian trẻ không bị mắc mới tích lũy tiêu chảy trung bình sau 12 tuần can thiệp ở nhóm can thiệp lớn hơn so với nhóm chứng (10,114 ± 0,144 tuần so với 10,035 ± 0,149 tuần). Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với kiểm định Log rank χ2=0,401, p=0,527.

Thời gian trẻ không bị mắc mới tích lũy tiêu chảy trung bình sau 16 tuần ở nhóm can thiệp lớn hơn so với nhóm chứng (12,677 ± 0,222 tuần so với 12,513 ± 0,228 tuần). Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với kiểm định Log rank χ2=3,609, p=0,057.

Bảng 3.14. Hiệu quả phòng bệnh đến tình trạng mắc mới tích lũy tiêu chảy sau 12 tuần can thiệp

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Chỉ số | Nhóm can thiệp  (n = 473) | Nhóm chứng  (n = 452) | p |
| Mắc mới tích lũy tiêu chảy | 170 (35,9%) | 172(38,1%) | 0,550 |
| Không mắc mới tích lũy tiêu chảy | 303 (64,1%) | 280 (61,9%) |
| ARR% (95%CI) | 0,022 (-0,044-0,089) | |  |

*(ARR) mức giảm nguy cơ tuyệt đối sau 12 tuần can thiệp.*

*(p)* χ2 *test so sánh tỷ lệ hai nhóm cùng thời điểm.*

Bảng 3.14 cho thấy hiệu quả can thiệp đến tình trạng mắc mới tích lũy tiêu chảy sau 12 tuần can thiệp tại nhóm can thiệp có 170 trẻ (35,9%) và nhóm chứng có 172 trẻ (38,1%). Sự khác biệt tỷ lệ giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê sau 12 tuần can thiệp (p > 0,05).

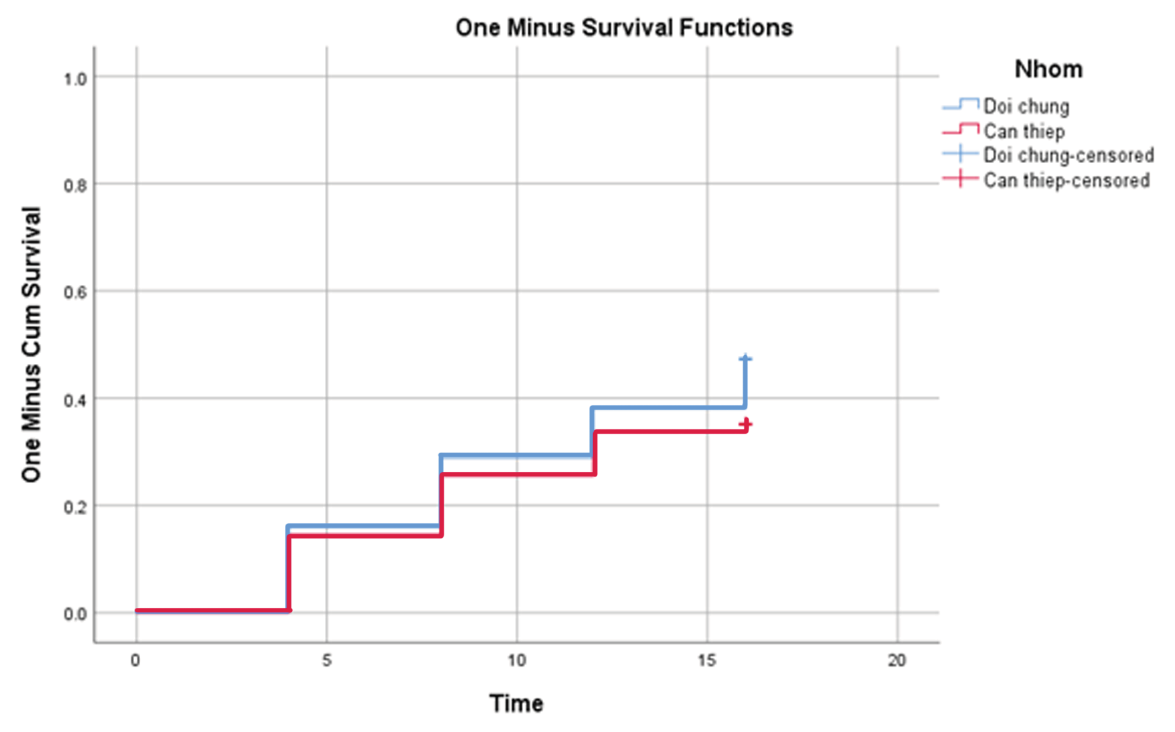
**3.2.4. Hiệu quả của *Lactobacillus casei* Shirota lên tỷ lệ mắc mới tích lũy nhiễm** **khuẩn hô hấp cấp trong 12 tuần can thiệp và sau 4 tuần dừng can thiệp**

Bảng 3.15. Hiệu quả của *Lactobacillus casei* Shirota lên tỷ lệ mắc mới tích lũy nhiễm khuẩn hô hấp cấp trong 12 tuần can thiệp và sau 4 tuần dừng can thiệp

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Khoảng thời gian | Nhóm can thiệp  (n = 510) | | Nhóm chứng  (n = 493 ) | | p |
| (n) | (%) | (n) | (%) |
| T0-T4 | 57 | 14,5 | 59 | 15,9 | 0,615 |
| T0-T8 | 100 | 25,5 | 107 | 28,9 | 0,328 |
| T0-T12 | 132 | 33,7 | 141 | 38,1 | 0,227 |
| T0-T16 | 138 | 35,2 | 175 | 47,3 | **0,001** |

(p)χ2 *test so sánh tỷ lệ 2 nhóm cùng thời điểm*

Bảng 3.15 tỷ lệ trẻ mắc mới tích lũy NKHHC ở nhóm can thiệp thấp hơn so với nhóm chứng sau 4,8,12 tuần can thiệp và sau khi dừng can thiệp 4 tuần lần lượt là 14,5% so với 15,9%; 25,5% so với 28,9%; 33,7% so với 38,1% và 35,2% so với 47,3%. Tuy nhiên, sự khác biệt chỉ có ý nghĩa thống kê với p<0,05 sau khi dừng can thiệp 4 tuần.



Nhóm chứng

Nhóm can thiệp

20

15

10

Tuần

5

0

Xác suất mắc mới tích lũy NKHHC

0,2

0,0

0,4

0,6

0,8

1,0

Nhóm

Hình 3.3. Biểu đồ Kaplan–Meier về mắc mới tích lũy nhiễm khuẩn hô hấp cấp của nhóm can thiệp và nhóm chứng

Kết quả hình 3.3 cho thấy ở nhóm can thiệp: tại mốc 4 tuần, 8 tuần, 12 tuần, 16 tuần xác suất trẻ mắc mới tích lũy NKHHC lần lượt là 0,145, 0,255, 0,337, 0,352. Trong khi đó ở nhóm chứng tại mốc 4 tuần, 8 tuần, 12 tuần, 16 tuần xác suất trẻ mắc mới tích lũy NKHHC lần lượt là 0,159, 0,289, 0,381, 0,473.

Thời gian trẻ không bị mắc mới tích lũy NKHHC trung bình sau 12 tuần can thiệp ở nhóm can thiệp lớn hơn so với nhóm chứng (10,398 ± 0,148 tuần so với 10,205 ± 0,157 tuần). Tuy nhiên, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với kiểm định Log rank χ2=1,567, p=0,211.

Thời gian trẻ không bị mắc mới tích lũy NKHHC trung bình sau 16 tuần ở nhóm can thiệp lớn hơn so với nhóm chứng (13,051 ± 0,230 tuần so với 12,681 ± 0,243 tuần). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với kiểm định Log rank χ2=9,109, p=0,003.

Bảng 3.16. Hiệu quả phòng bệnh đến tình trạng mắc mới tích lũy nhiễm khuẩn hô hấp cấp sau 12 tuần can thiệp

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Chỉ số | Nhóm can thiệp  (n = 392) | Nhóm chứng  (n = 370) | p |
| Mắc mới tích lũy NKHHC | 132 (33,7%) | 141 (38,1%) | 0,229 |
| Không mắc mới tích lũy NKHHC | 260 (66,3%) | 229 (61,9%) |
| ARR% (95%CI) | 0,048 (-0,025-0,122) | |  |

*(ARR) mức giảm nguy cơ tuyệt đối sau 12 tuần can thiệp.*

*(p)* χ2 *test so sánh tỷ lệ hai nhóm cùng thời điểm.*

Bảng 3.16 cho thấy hiệu quả can thiệp đến tình trạng mắc mới tích lũy NKHHC sau 12 tuần can thiệp tại nhóm can thiệp có 132 trẻ (33,7%) và nhóm chứng có 141 trẻ (38,1%). Sự khác biệt tỷ lệ giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê sau 12 tuần can thiệp (p > 0,05).

Bảng 3.17: Tình trạng sử dụng sữa chua, men vi sinh, kháng sinh trong 2 tuần trước thời điểm điều tra T4,T8,T12 và sau 4 tuần dừng can thiệp

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Thời điểm | Nhóm can thiệp  (n = 510) | | | Nhóm chứng  (n = 493 ) | | |
| Sữa chua | Men vi sinh | Kháng sinh | Sữa chua | Men vi sinh | Kháng sinh |
| T4 | 124(24,3) | 10(2,0) | 249(48,8) | 135(27,4) | 17(3,4) | 230(46,7) |
| T8 | 131(25,7) | 10(2,0)1 | 235(46,1) | 134(27,2) | 22(4,5) | 247(52,3) |
| T12 | 85(16,7) | 10(2,0) | 202(39,6)2 | 93(18,9) | 20(4,1) | 234(47,5) |
| T16 | 98(19,2) | 12(2,4) | 173(33,9)2 | 103(20,9) | 12(2,4) | 201(40,8) |

*(p)* χ2 *test:* p1<0,05, p2<0,05, *so sánh tỷ lệ hai nhóm cùng thời điểm.*

Bảng 3.17 cho thấy trong 2 tuần trước thời điểm điều tra T4: Không có sự khác biệt về tỷ lệ trẻ dùng sữa chua, men vi sinh, kháng sinh giữa nhóm can thiệp so với nhóm chứng, p>0,05.

Trong 2 tuần trước thời điểm điều tra T8: tỷ lệ trẻ dùng men vi sinh ở nhóm can thiệp thấp hơn đáng kể so với nhóm chứng (2,0% so với 4,5%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05. Không có sự khác biệt về tỷ lệ trẻ dùng sữa chua, kháng sinh giữa nhóm can thiệp so với nhóm chứng, p>0,05.

Trong 2 tuần trước thời điểm điều tra T12 và T16: tỷ lệ trẻ dùng kháng sinh ở nhóm can thiệp thấp hơn rõ rệt so với nhóm chứng lần lượt là 39,6% so với 47,5% và 33,9% so với 40,8%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05. Không có sự khác biệt về tỷ lệ trẻ dùng sữa chua, men vi sinh giữa nhóm can thiệp so với nhóm chứng, p>0,05.

**3.3. Đánh giá hiệu quả *Lactobacillus casei* Shirota lên cải thiện táo bón, tình trạng dinh dưỡng ở trẻ 3-5 tuổi bị mắc táo bón chức năng tại 4 xã tỉnh Thanh Hóa.**

**3.3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu trước can thiệp**

Bảng 3.18. Phân bố trẻ theo nhóm tuổi và giới

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Đặc điểm | | | Nhóm can thiệp  (n = 108) | | Nhóm chứng  (n = 108 ) | |
| (n) | (%) | (n) | (%) |
| Nhóm tuổi | 3 tuổi | Nam | 16 | 50 | 16 | 50 |
| Nữ | 19 | 50 | 19 | 50 |
| 4 tuổi | Nam | 27 | 50 | 27 | 50 |
| Nữ | 22 | 50 | 22 | 50 |
| 5 tuổi | Nam | 13 | 50 | 13 | 50 |
| Nữ | 11 | 50 | 11 | 50 |
| Tổng | |  | 108 | 50 | 108 | 50 |

Bảng 3.18 cho thấy trẻ được phân bố đồng đều theo nhóm tuổi và giới tính giữa nhóm can thiệp và nhóm chứng.

Hình 3.4. Tình trạng dinh dưỡng của trẻ trước can thiệp

Hình 3.4 cho thấy phần lớn trẻ táo bón chức năng có cân nặng bình thường chiếm 84,3% ở nhóm can thiệp và nhóm chứng. Tỷ lệ trẻ SDD nhẹ cân và thấp còi là 15,7% và 22,2% ở nhóm can thiệp, 13,9% và 19,4% ở nhóm chứng. Tỉ lệ thừa cân, béo phì là rất thấp, chỉ có 1,9% ở nhóm chứng, nhóm can thiệp không có trẻ nào. Không có sự khác biệt về tình trạng dinh dưỡng SDD nhẹ cân và thấp còi giữa nhóm can thiệp và nhóm chứng (p>0,05).

Bảng 3.19. Triệu chứng cơ năng của trẻ táo bón trước can thiệp

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Triệu chứng | Nhóm can thiệp  (n=108) | | Nhóm chứng  (n=108) | | p |
| Són phân | 14 | 13,0 | 10 | 9,3 | 0,517 |
| Nhịn đi ngoài | 20 | 18,5 | 17 | 15,7 | 0,718 |
| Phân cứng/đau hậu môn | 107 | 99,1 | 108 | 100 | 1,000 |
| Phân to | 96 | 88,9 | 94 | 87,0 | 0,835 |
| Phân máu | 36 | 33,3 | 29 | 26,1 | 0,373 |
| Gắng sức khi đi ngoài | 85 | 78,7 | 84 | 77,8 | 1,000 |
| Tư thế giữ phân | 67 | 62.0 | 64 | 59,3 | 0,781 |

*(p)* χ2 *test so sánh tỷ lệ hai nhóm cùng thời điểm.*

Bảng 3.19 cho thấy trẻ đi đại tiện phân cứng, phân to, gắng sức khi đi đại tiện chiếm tỷ lệ cao ở cả nhóm can thiệp và nhóm chứng lần lượt là 99,1%, 88,9%, 78,7% ở nhóm can thiệp và 100%, 87%, 77,8% ở nhóm chứng.

Không có sự khác biệt về triệu chứng táo bón, bao gồm các triệu chứng: són phân, nhịn đi đại tiện, phân cứng, phân to, phân máu, gắng sức khi đi đại tiện, tư thế giữ phân giữa 2 nhóm trước can thiệp (p>0,05).

**3.3.2. Hiệu quả của *Lactobacillus casei* Shirota lên cải thiện táo bón ở trẻ 3 - 5 tuổi bị mắc táo bón chức năng**

Bảng 3.20. Hiệu quả của *Lactobacillus casei* Shirotađến số lần đại tiện/tuần của những trẻ có số lần đại điện ≤ 2 lần/tuần sau can thiệp

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Thời điểm | Nhóm can thiệp  (n=30) | Nhóm chứng  (n=24) | p |
| T0 | 2(2,2) | 2(2,2) | 1,000 |
| T4 | 7(2,7) | 7(2,7) | 0,881 |
| T8 | 7(2,7) | 2(2,7) | **0,019** |
| T12 | 7(2,7) | 3,5(2,7) | 0,163 |
| T16 | 7(2,7) | 6(2,7) | 0,505 |
| pa | pT0-T12=0,000  pT0-T16=0,000 | pT0-T12=0,001  pT0-T16=0,000 |  |

*Số liệu trình bày theo trung vị (khoảng tứ phân vị)*

*(p) từ Mann- Whitney U test so sánh trung vị giữa nhóm chứng và nhóm can thiệp*

*(pa) từ Wilcoxon test so sánh trung vị cùng nhóm ở thời điểm trước và sau can thiệp ở nhóm can thiệp và nhóm chứng.*

Bảng 3.20 cho thấy tần suất đi đại tiện/tuần của những trẻ có số lần đại tiện đại tiện/tuần ≤ 2 lần/tuần ở nhóm can thiệp tăng hơn so với nhóm chứng sau 12 tuần can thiệp và sau 4 tuần ngừng can thiệp. Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm (p>0,05).

So sánh cùng nhóm cho thấy có sự cải thiện rõ rệt ở những trẻ có số lần đại tiện≤ 2 lần/tuần ở cả 2 nhóm sau 12 tuần can thiệp và sau khi dừng can thiệp 4 tuần. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

Bảng 3.21. Hiệu quả của *Lactobacillus casei* Shirotađến sự thay đổi tính chất phân của các đối tượng sau can thiệp

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Thời điểm | Nhóm can thiệp  (n=108) | | | | Nhóm chứng  (n=108) | | | |
| Loại 2 | | Loại 3 | | Loại 2 | | Loại 3 | |
|  | (n) | (%) | (n) | (%) | (n) | (% | (n) | (%) |
| T0 | 17 | 15,7 | 45 | 41,7 | 23 | 21,3 | 50 | 46,3 |
| T4 | 10 | 9,3 | 31 | 28,7 | 12 | 11,1 | 41 | 38,0 |
| T8 | 7 | 6,5 | 38 | 35,2 | 8 | 7,4 | 45 | 41,7 |
| T12 | 6 | 5,6 | 38 | 35,2 | 9 | 8,3 | 45 | 41,7 |
| T16 | 6 | 5,6 | 30 | 27,8 | 6 | 5,6 | 33 | 30,6 |

*(p)* χ2 *test, p>0,05 so sánh tỷ lệ hai nhóm cùng thời điểm.*

*Loại 2: phân dạng xúc xích nhưng sần sùi; loại 3: phân giống xúc xích hoặc con rắn, trơn và mềm.*

Bảng 3.21 cho thấy cả hai nhóm có sự cải thiện về tính chất phân sau 4,8,12 tuần can thiệp và sau 4 tuần dừng can thiệp. Tại thời điểm T0, ở nhóm can thiệp trẻ có phân loại 2 chiếm 15,7% và nhóm chứng là 21,3%, đến thời điểm T12, trẻ có phân loại 2 giảm xuống còn 5,6% ở nhóm can thiệp và 8,3% ở nhóm chứng. Phân loại 3 chiếm 41,7% và 46,3% tại thời điểm T0 lần lượt ở nhóm can thiệp và nhóm chứng, đến thời điểm T12 giảm xuống còn 35,2% ở nhóm can thiệp và 41,7% ở nhóm chứng.

Không có sự khác biệt về tỷ lệ trẻ có phân loại 2, loại 3 giữa 2 nhóm nghiên cứu sau 4,8,12 tuần can thiệp và sau 4 tuần dừng can thiệp (p>0,05).

Bảng 3.22: Hiệu quả của *Lactobacillus casei* Shirotađến sự thay đổi són phân của các đối tượng sau can thiệp

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Thời điểm | Nhóm can thiệp  (n=108) | | Nhóm chứng  (n=108) | | p |
| (n) | (%) | (n) | (%) |
| T0 | 14 | 13,0 | 10 | 9,3 | 0,517 |
| T4 | 3 | 2,8 | 5 | 4,6 | 0,721 |
| T8 | 8 | 7,4 | 6 | 5,6 | 0,783 |
| T12 | 3 | 2,8 | 4 | 3,7 | 1,000 |
| T16 | 2 | 1,9 | 4 | 3,7 | 0,683 |
| pa | p T0-T12=0,013  p T0-T16=0,004 | | p T0-T12=0,109  p T0-T16=0,109 | |  |

*(p) Fisher’s exact test so sánh tỷ lệ giữa các nhóm.*

*(pa)Mc Nemar test so sánh tỷ lệ cùng nhóm trước và sau can thiệp*

Bảng 3.22 cho thấy tỷ lệ trẻ són phân ở nhóm can thiệp thấp hơn so với nhóm chứng sau 4,8,12 tuần can thiệp và sau 4 tuần dừng can thiệp. Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p>0,05.

So sánh cùng nhóm cho thấy tỷ lệ trẻ són phân đều giảm ở cả 2 nhóm sau 4,8,12 tuần can thiệp và sau 4 tuần dừng can thiệp. Tuy nhiên ở nhóm can thiệp tỷ lệ trẻ són phân sau 12 tuần can thiệp và sau 4 tuần dừng can thiệp giảm đáng kể so với thời điểm T0 (p<0,05). Trong khi đó ở nhóm chứng không có sự khác biệt về tỷ lệ són phân sau 12 tuần can thiệp và sau 4 tuần dừng can thiệp so với thời điểm T0 (p>0,05).

Bảng 3.23. Hiệu quả của *Lactobacillus casei* Shirotađến sự thay đổi nhịn đi đại tiện của các đối tượng sau can thiệp

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Thời điểm | Nhóm can thiệp  (n=108) | | Nhóm chứng  (n=108) | | p |
| (n) | (%) | (n) | (%) |
| T0 | 20 | 18,5 | 17 | 15,7 | 0,718 |
| T4 | 3 | 2,8 | 8 | 7,4 | 0,214 |
| T8 | 3 | 2,8 | 5 | 4,6 | 0,721 |
| T12 | 0 | 0,0 | 2 | 1,9 | 0,498 |
| T16 | 2 | 1,9 | 3 | 2,8 | 1,000 |
| pa | p T0-T16=0,000 | | p T0-T12=0,001  p T0-T16=0,003 | |  |

*(p) Fisher’s exact test so sánh tỷ lệ giữa các nhóm.*

*(pa)Mc Nemar test so sánh tỷ lệ cùng nhóm trước và sau can thiệp*

Bảng 3.23 cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ trẻ nhịn đi đại tiện ở nhóm can thiệp so với nhóm chứng sau 12 tuần can thiệp (p>0,05).

So sánh cùng nhóm cho thấy có sự cải thiện rõ rệt về tỷ lệ trẻ nhịn đi đại tiện sau 12 tuần can thiệp và sau 4 tuần dừng can thiệp ở cả hai nhóm so với thời điểm điều tra ban đầu (p<0,05).

Bảng 3.24. Hiệu quả của *Lactobacillus casei* Shirotađến sự thay đổi phân cứng/đau hậu môn của các đối tượng sau can thiệp

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Thời điểm | Nhóm can thiệp  (n=108) | | Nhóm chứng  (n=108) | | p |
| (n) | (%) | (n) | (%) |
| T0 | 107 | 99,1 | 108 | 100,0 | 1,000 |
| T4 | 51 | 47,2 | 77 | 71,3 | **0,001** |
| T8 | 55 | 50,9 | 72 | 66,7 | **0,027** |
| T12 | 46 | 42,6 | 80 | 74,1 | **0,000** |
| T16 | 44 | 40,7 | 80 | 74,1 | **0,000** |
| pa | p T0-T12=0,000  p T0-T16=0,000 | | p T0-T12=0,000  p T0-T16=0,000 | |  |

*(p)χ2 test so sánh tỷ lệ hai nhóm cùng thời điểm.*

*(pa)Mc Nemar test so sánh tỷ lệ cùng nhóm trước và sau can thiệp*

Bảng 3.24 cho thấy có sự cải thiện đáng kể về tỷ lệ phân cứng ở nhóm can thiệp so với nhóm chứng sau 4, 8, 12 tuần can thiệp và sau 4 tuần dừng can thiệp. sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

So sánh cùng nhóm cho thấy có sự cải thiện rõ rệt về tỷ lệ trẻ phân cứng sau 12 tuần can thiệp và sau 4 tuần dừng can thiệp ở cả hai nhóm so với thời điểm điều tra ban đầu (p<0,05).

Bảng 3.25. Hiệu quả của *Lactobacillus casei* Shirotađến sự thay đổi phân to của các đối tượng sau can thiệp

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Thời điểm | Nhóm can thiệp  (n=108) | | Nhóm chứng  (n=108) | | p |
| (n) | (%) | (n) | (%) |
| T0 | 96 | 88,9 | 94 | 87,0 | 0,835 |
| T4 | 29 | 26,9 | 42 | 38,9 | 0,082 |
| T8 | 33 | 30,6 | 40 | 37,0 | 0,388 |
| T12 | 21 | 19,4 | 47 | 43,5 | **0,000** |
| T16 | 30 | 27,8 | 36 | 33,3 | 0,460 |
| pa | p T0-T12=0,000  p T0-T16=0,000 | | p T0-T12=0,000  p T0-T16=0,000 | |  |

*(p)χ2 test so sánh tỷ lệ hai nhóm cùng thời điểm.*

*(pa)Mc Nemar test so sánh tỷ lệ cùng nhóm trước và sau can thiệp*

Bảng 3.25 cho thấy có sự cải thiện rõ rệt về tỷ lệ trẻ đi đại tiện phân to sau 12 tuần can thiệp ở nhóm can thiệp so với nhóm chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,001. Sau 4 tuần dừng can thiệp thì không có sự khác biệt về tỷ lệ trẻ đi đại tiện phân to giữa 2 nhóm.

So sánh cùng nhóm cho thấy có sự cải thiện rõ rệt về tỷ lệ trẻ phân to sau 12 tuần can thiệp và sau 4 tuần dừng can thiệp ở cả hai nhóm so với thời điểm điều tra ban đầu (p<0,001).

Bảng 3.26. Hiệu quả của *Lactobacillus casei* Shirotađến sự thay đổi đi đại tiện phân có máu của các đối tượng sau can thiệp

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Thời điểm | Nhóm can thiệp  (n=108) | | Nhóm chứng  (n=108) | | p |
| (n) | (%) | (n) | (%) |
| T0 | 36 | 33,3 | 29 | 26,9 | 0,373 |
| T4 | 15 | 13,9 | 19 | 17,6 | 0,576 |
| T8 | 15 | 13,9 | 17 | 15,7 | 0,848 |
| T12 | 12 | 11,1 | 14 | 13,0 | 0,835 |
| T16 | 6 | 5,6 | 12 | 11,1 | 0,218 |
| pa | p T0-T12=0,000  p T0-T16=0,000 | | p T0-T12=0,003  p T0-T16=0,002 | |  |

*(p)χ2 test so sánh tỷ lệ hai nhóm cùng thời điểm.*

*(pa)Mc Nemar test so sánh tỷ lệ cùng nhóm trước và sau can thiệp*

Bảng 3.26 cho thấy có sự cải thiện tỷ lệ trẻ đi đại tiện phân máu ở nhóm can thiệp tốt hơn so với nhóm chứng sau 4,8,12 tuần can thiệp và sau 4 tuần dừng can thiệp. Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p>0,05.

So sánh cùng nhóm cho thấy có sự cải thiện tốt hơn về đi đại tiện phân máu sau các thời điểm can thiệp ở cả nhóm chứng và nhóm can thiệp (p<0,05).

Bảng 3.27. Hiệu quả của *Lactobacillus casei* Shirotađến sự thay đổi gắng sức khi đi đại tiện của các đối tượng sau can thiệp

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Thời điểm | Nhóm can thiệp  (n=108) | | Nhóm chứng  (n=108) | | p |
| (n) | (%) | (n) | (%) |
| T0 | 85 | 78,7 | 84 | 77,8 | 1,000 |
| T4 | 47 | 43,5 | 73 | 67,6 | **0,001** |
| T8 | 43 | 39,8 | 64 | 59,3 | **0,006** |
| T12 | 28 | 25,9 | 73 | 67,6 | **0,000** |
| T16 | 31 | 28,7 | 67 | 62,0 | **0,000** |
| pa | p T0-T12=0,000  p T0-T16=0,000 | | p T0-T12=0,117  p T0-T16=0,009 | |  |

*(p)χ2 test so sánh tỷ lệ hai nhóm cùng thời điểm.*

*(pa)Mc Nemar test so sánh tỷ lệ cùng nhóm trước và sau can thiệp*

Bảng 3.27 cho thấy tỷ lệ trẻ có động tác gắng sức khi đi đại tiện ở nhóm can thiệp cải thiện tốt hơn so với nhóm chứng sau 4, 8,12 tuần can thiệp và sau 4 tuần dừng can thiệp, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

So sánh cùng nhóm cho thấy có sự cải thiện rõ rệt về tỷ lệ trẻ gắng sức khi đi đại tiện sau 12 tuần can thiệp ở nhóm can thiệp (p<0,05). Trong khi đó ở nhóm chứng không có sự khác biệt về tỷ lệ trẻ gắng sức khi đi đại tiện sau 12 tuần (p>0,05).

Bảng 3.28. Hiệu quả của *Lactobacillus casei* Shirotađến sự thay đổi tư thế giữ phân của các đối tượng sau can thiệp

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Thời điểm | Nhóm can thiệp  (n=108) | | Nhóm chứng  (n=108) | | p |
| (n) | (%) | (n) | (%) |
| T0 | 67 | 62,0 | 64 | 59,3 | 0,781 |
| T4 | 25 | 23,1 | 34 | 31,5 | 0,222 |
| T8 | 15 | 13,9 | 22 | 20,4 | 0,278 |
| T12 | 13 | 12,0 | 24 | 22,2 | 0,070 |
| T16 | 18 | 16,7 | 23 | 21,3 | 0,488 |
| pa | p T0-T12=0,000  p T0-T16=0,000 | | p T0-T12=0,000  p T0-T16=0,000 | |  |

*(p)χ2 test so sánh tỷ lệ hai nhóm cùng thời điểm.*

*(pa)Mc Nemar test so sánh tỷ lệ cùng nhóm trước và sau can thiệp*

Bảng 3.28 cho thấy tại thời điểm T0, tỷ lệ trẻ có tư thế giữ phân ở cả hai nhóm là khá cao chiếm 62,0% ở nhóm can thiệp và 59,3% ở nhóm chứng. Tuy nhiên đến thời điểm T12, tỷ lệ trẻ có tư thế giữ phân giảm xuống còn 12,0% và 22,2% lần lượt ở nhóm can thiệp và nhóm chứng. Sự khác biệt về tỷ lệ trẻ có tư thế giữ phân giữa hai nhóm tại các thời điểm T12 là không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.29. Hiệu quả phòng bệnh đến tình trạng táo bón sau 12 tuần can thiệp

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Chỉ số | Nhóm can thiệp  (*n* = 108) | Nhóm chứng  (*n* = 108) | p |
| Táo bón | 23 (21,3%) | 50 (46,3%) | **0,000** |
| Không táo bón | 85 (78,7%) | 58 (53,7%) |
| ARR% (95%CI) | 0,25 (0,128-0,371) | |  |
| NNT | 4 (2,690-7,792) | |  |

*(ARR) mức giảm nguy cơ tuyệt đối sau 12 tuần can thiệp.*

*(NNT) số trẻ cần can thiệp để giảm 1 ca bệnh sau 12 tuần can thiệp.*

*(p)* χ2 *test so sánh tỷ lệ hai nhóm cùng thời điểm.*

Bảng 3.29 cho thấy hiệu quả can thiệp đến tình trạng táo bón sau 12 tuần can thiệp tại nhóm can thiệp có 23 trẻ (21,3%) và nhóm chứng có 50 trẻ (46,3%). Hiệu quả can thiệp giảm nguy cơ tuyệt đối được 25% trẻ mắc táo bón và cứ 4 trẻ được bổ sung LcS sau 12 tuần thì có một trẻ khỏi táo bón. Sự khác biệt tỷ lệ giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê sau 12 tuần can thiệp (p < 0,001).

Bảng 3.30. Hiệu quả của *Lactobacillus casei* Shirota đến sự cải thiện tình trạng táo bón của các đối tượng sau 12 tuần can thiệp và sau 4 tuần dừng can thiệp

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Thời điểm | Nhóm can thiệp  (n=108) | | Nhóm chứng  (n=108) | | p  (test χ2) |
| (n) | (%) | (n) | (%) |
| T0 | 108 | 100 | 108 | 100 |  |
| T4 | 30 | 27,8 | 48 | 44,4 | **0,016** |
| T8 | 29 | 26,9 | 46 | 42,6 | **0,022** |
| T12 | 23 | 21,3 | 50 | 46,3 | **0,000** |
| T16 | 31 | 28,7 | 47 | 43,5 | **0,033** |

(p)χ2 *test so sánh tỷ lệ hai nhóm cùng thời điểm, p<0,05*

Bảng 3.30 cho thấy tại thời điểm ban đầu (T0), 100% trẻ bị táo bón chức năng. Có sự cải thiện rõ rệt về tỷ lệ trẻ táo bón ở cả 2 nhóm ngay sau can thiệp 4 tuần (ở nhóm can thiệp 27,8% và ở nhóm chứng 44,4%), sự cải thiện tiếp tục được duy trì ở cả 2 nhóm sau 8,12 tuần can thiệp và sau 4 tuần dừng can thiệp. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

**3.3.3. Thay đổi tình trạng dinh dưỡng của trẻ 3 - 5 tuổi bị mắc táo bón chức năng sau bổ sung lợi khuẩn *Lactobacillus casei* Shirota**

Hình 3.5. Tình trạng dinh dưỡng của trẻ sau 12 tuần can thiệp

Hình 3.5 cho thấy sau 12 tuần can thiệp tỷ lệ SDD thể nhẹ cân và thể thấp còi ở nhóm can thiệp thấp hơn nhóm chứng (13,0% so với 14,8%; 20,4% so với 21,3%). Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p>0,05.

Bảng 3.31. Thay đổi về trung bình cân nặng của hai nhóm sau can thiệp

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Thời gian | Nhóm can thiệp  (n=108)  (X±SD) | Nhóm chứng  (n=108)  (X±SD) | p |
| T0 | 14,6±1,9 | 15,3[±](mailto:15.8@3.3)3,1 | 0,032 |
| T12 | 15,1±1,9 | 15,7[±](mailto:15.8@3.3)3,1 | 0,091 |
| T16 | 15,3±2,0 | 15,9[±](mailto:15.8@3.3)3,1 | 0,126 |
| Chênh T12-T0 | 0,5±0,4 | 0,4[±](mailto:15.8@3.3)0,4 | **0,008** |
| Chênh T16-T0 | 0,7±0,4 | 0,5[±](mailto:15.8@3.3)0,5 | **0,002** |

*(p)t-test: so sánh trung bình hai nhóm cùng thời điểm*

Bảng 3.31 cho thấy, tại thời điểm T0, cân nặng của hai nhóm can thiệp và nhóm chứng lần lượt là 14,6±1,9 và 15,3[±](mailto:15.8@3.3)3,1 kg. Đến thời điểm T12, cân nặng của hai nhóm đều tăng lần lượt là 15,1±1,9 và 15,7[±](mailto:15.8@3.3)3,1kg. Sự khác biệt về cân nặng giữa hai nhóm tại sau 4,8,12 tuần can thiệp và sau 4 tuần dừng can thiệp là không có ý nghĩa thống kê. Chênh lệch cân nặng tại các thời điểm (T12-T0) và (T16-T0) phản ánh hiệu quả của can thiệp giữa nhóm can thiệp so với nhóm chứng một cách có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

Bảng 3.32. Thay đổi về trung bình chiều cao của hai nhóm sau can thiệp

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Thời gian | Nhóm can thiệp  (n=108)  (X±SD) | Nhóm chứng  (n=108)  (X±SD) | p |
| T0 | 99,3±5,7 | 100,4[±](mailto:15.8@3.3)6,5 | 0,177 |
| T12 | 100,9±5,7 | 102,0[±](mailto:15.8@3.3)6,6 | 0,211 |
| T16 | 101,3±5,7 | 102,3[±](mailto:15.8@3.3)6,6 | 0,231 |
| Chênh T12-T0 | 1,6±9,4 | 1,5[±](mailto:15.8@3.3)0.4 | 0,279 |
| Chênh T16-T0 | 2,0±0,5 | 1,9[±](mailto:15.8@3.3)0,5 | 0,103 |

*(p)t-test: so sánh trung bình hai nhóm cùng thời điểm*

Bảng 3.32 cho thấy không có sự khác biệt về thay đổi chiều cao giữa nhóm can thiệp với nhóm chứng sau 4,8,12 tuần can thiệp và sau 4 tuần dừng can thiệp (p>0,05).

So sánh cùng nhóm chênh lệch chiều cao (T12-T0) và (T16-T0) ở nhóm can thiệp không có sự khác biệt với nhóm chứng (p>0,05).

Bảng 3.33. Thay đổi về Z-score cân nặng/tuổi của hai nhóm sau can thiệp

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Thời gian | Nhóm can thiệp  (n=108)  (X±SD) | Nhóm chứng  (n=108)  (X±SD) | p |
| T0 | -1,16±0,90 | -0,91[±](mailto:15.8@3.3)1,11 | 0,065 |
| T12 | -1,08±0,88 | -0,92[±](mailto:15.8@3.3)1,09 | 0,229 |
| T16 | -1,07±0,90 | -0,93[±](mailto:15.8@3.3)1,10 | 0,316 |
| Chênh T12-T0 | 0,08±0,21 | -0,00[±](mailto:15.8@3.3)0,22 | **0,002** |
| Chênh T16-T0 | 0,09±0,23 | -0,02[±](mailto:15.8@3.3)0,25 | **0,001** |

*(p)t-test: so sánh trung bình hai nhóm cùng thời điểm*

Bảng 3.33 chỉ ra rằng tại thời điểm T0, chỉ số Z-score cân nặng/tuổi (CN/T) của nhóm can thiệp và nhóm chứng lần lượt là -1,16±0,90 và -0,91[±](mailto:15.8@3.3)1,11. Đến thời điểm T12, tăng lên -1,08±0,88 và -0,92[±](mailto:15.8@3.3)1,09 lần lượt ở nhóm can thiệp và nhóm chứng. Sự khác biệt giữa 2 nhóm chứng và can thiệp về chỉ số Z-score cân nặng/tuổi là không có ý nghĩa thống kê, p>0,05. Chênh lệch về chỉ số Z-score cân nặng/tuổi tại các thời điểm (T12-T0) và (T16-T0) phản ánh hiệu quả của can thiệp giữa nhóm can thiệp so với nhóm chứng một cách có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

Bảng 3.34. Thay đổi về Z-score chiều cao/tuổi của hai nhóm sau can thiệp

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Thời gian | Nhóm can thiệp  (n=108)  (X±SD) | Nhóm chứng  (n=108)  (X±SD) | p |
| T0 | -1,35±0,81 | -1,19±0,92 | 0,184 |
| T12 | -1,32±0,80 | -1,17±0,92 | 0,219 |
| T16 | -1,34±0,78 | -1,20±0,91 | 0,241 |
| Chênh T12-T0 | 0,03±0,11 | 0,01±0,11 | 0,424 |
| Chênh T16-T0 | 0,01±0,12 | -0,00±0,13 | 0,238 |

*(p)t-test: so sánh trung bình hai nhóm cùng thời điểm*

Bảng 3.34 cho thấy tại thời điểm T0, chỉ số Z-score chiều cao/tuổi của nhóm can thiệp và nhóm chứng lần lượt là -1,35±0,81và -1,19±0,92. Đến thời điểm T12, không có sự thay đổi nhiều nhóm can thiệp là -1,32±0,80 và nhóm chứng là -1,17±0,92, sự khác biệt giữa nhóm chứng và can thiệp về chỉ số Z-score chiều cao/tuổi là không có ý nghĩa thống kê (p>0,05). Có sự khác một cách có ý nghĩa thống kê về chênh lệch chỉ số Z-score chiều cao/tuổi giữa nhóm chứng so với nhóm can thiệp ở thời điểm (T8-T0), p<0,001.

So sánh cùng nhóm chênh lệch chỉ số Z-score chiều cao/tuổi sau 12 tuần can thiệp và sau 4 tuần dừng can thiệp so với thời điểm điều tra ban đầu (T12-T0), (T16-T0) ở nhóm can thiệp lớn hơn so với nhóm chứng. Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p>0,05.

**Chương 4. BÀN LUẬN**

**4.1. Tình trạng dinh dưỡng, tiêu hóa và nhiễm khuẩn hô hấp cấp ở trẻ 3-5 tuổi tại 4 xã tỉnh Thanh Hóa.**

Nghiên cứu mô tả cắt ngang đã được tiến hành trên 1136 trẻ từ 3-5 tuổi tại 4 xã: xã Yên Thái, Định Thành, huyện Yên Định và xã Vạn Thắng, Công Chính, huyện Nông Cống, tỉnh Thanh Hóa.

**4.3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu**

Tuổi của bà mẹ có con dưới 5 tuổi là một trong các yếu tố giúp bà mẹ có thái độ chăm sóc, phòng chống và xử trí bệnh tại nhà, đặc biệt là có quyết định đúng khi đưa con đến khám và điều trị tại cơ sở y tế. Kết quả nghiên cứu cho thấy bà mẹ ở nhóm tuổi 30-39 tại các xã chiếm tỷ lệ cao nhất 43,5%, tiếp theo nhóm tuổi 40 tuổi trở lên chiếm 31,5%, nhóm tuổi 20-29 chiếm 24,6%, nhóm tuổi dưới 20 tuổi chỉ có 0,4%, trong đó có nhiều bà mẹ phải đi làm xa nhà và gửi trẻ cho ông, bà nội hoặc ông, bà ngoại chăm sóc.

Trình độ học vấn của bà mẹ là kiến thức quan trọng giúp các bà mẹ có khả năng tiếp cận thông tin về bệnh. Trình độ học vấn của các bà mẹ tại địa điểm nghiên cứu còn thấp. Các bà mẹ tham gia nghiên cứu có trình độ học vấn THCS chiếm tỷ lệ cao nhất (44,4%), sau đó đến bà mẹ có trình độ học vấn THPT (34,1%), chỉ có 11,3% bà mẹ có trình độ cao đẳng/đại học. Kết quả này tương đương với nghiên cứu của Mai Anh Tuấn về thực trạng và một số yếu tố nguy cơ về nhiễm khuẩn hô hấp cấp của trẻ dưới 5 tuổi tại một số xã miền núi tỉnh Bắc Kạn, 60,33% trẻ là con các bà mẹ có trình độ học vấn ở bậc THCS, bậc THPT trở lên là 16,49%, bậc tiểu học là 19,57% [[143](#_ENREF_143)] và tương đương với nghiên cứu của Nguyễn Lân với tỷ lệ bà mẹ có trình độ học vấn bậc THCS chiếm tỷ lệ cao nhất [[109](#_ENREF_109)]. Điều này cũng đúng với đặc điểm tình hình dân trí vùng nông thôn do điều kiện kinh tế khó khăn nên được học hết chương trình phổ thông cơ sở đã tốt với dân.

Nghề nghiệp chủ yếu của các bà mẹ là làm nông nghiệp chiếm tỷ lệ cao nhất 57,2%. Điều này cũng đã nói lên phần nào đặc điểm kinh tế xã hội của huyện Yên Định và huyện Nông Cống, tỉnh Thanh Hóa. Kết quả này tương đương với nghiên cứu của Nguyễn Lân tiến hành nghiên cứu ảnh hưởng của sữa bổ sung pre-probiotic lên tình trạng dinh dưỡng, nhiễm khuẩn và hệ vi khuẩn chí đường ruột ở trẻ 6-12 tháng tuổi tại huyện Phổ Yên, tỉnh Thái Nguyên với bà mẹ có nghề nghiệp làm nông nghiệp chiếm tỷ lệ cao nhất [[109](#_ENREF_109)] và tương đương với nghiên cứu của Vũ Thị Kim Hoa về hiệu quả của sản phẩm dinh dưỡng có probiotic, prebiotic đến tình trạng dinh dưỡng, miễn dịch, nhiễm khuẩn ở trẻ em 25-36 tháng tuổi với bà mẹ có nghề nghiệp làm nông nghiệp chiếm tỷ lệ cao nhất [[120](#_ENREF_120)].

**Tình trạng suy dinh dưỡng của trẻ**

Trong nghiên cứu này, tỷ lệ SDD nhẹ cân 11,2%, tỷ lệ SDD thể thấp còi 15,7%. Tỷ lệ SDD nhẹ cân cao nhất xã Công Chính, tiếp theo xã Định Thành, xã Yên Thái và thấp nhất xã Vạn Thắng. Tỷ lệ SDD thấp còi cao nhất xã Công Chính, tiếp theo xã Định Thành, xã Yên Thái và thấp nhất xã Vạn Thắng. Kết quả này tương đồng với kết quả nghiên cứu của Trần Quang Trung và cs đã tiến hành nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 1517 trẻ em dưới 5 tuổi tại huyện Ba Vì thành phố Hà Nội từ tháng 6 đến tháng 12 năm 2019 với tỷ lệ SDD nhẹ cân, thấp còi, gầy còm lần lượt là 9,1%, 14,9%, 5,4% [[144](#_ENREF_144)] và kết quả nghiên cứu thấp hơn kết quả nghiên cứu của Vũ Trung Kiên nghiên cứu về thực trạng SDD trẻ em dưới 5 tuổi tại xã Ghi Văn huyện Nghi Lộc tỉnh Nghệ An, tỷ lệ SDD thể nhẹ cân là 14,8%, tỷ lệ SDD thể thấp còi 20,6%, tỷ lệ SDD thể gầy còm 5,7% [[145](#_ENREF_145)] và thấp hơn kết quả nghiên cứu của Bùi Thị Huyền Diệu và cs đã tiến hành nghiên cứu sử dụng phương pháp mô tả cắt ngang trên 445 trẻ từ 36 tới 60 tháng tuổi đang học tại 3 trường mầm non thuộc huyện Vũ Thư, tỉnh Thái Bình cho thấy, tỷ lệ SDD nhẹ cân, thấp còi và gầy còm lần lượt là 12,8%, 24,3% và 3,1% [[58](#_ENREF_58)]. Kết quả này cao hơn nghiên cứu của Hoàng Đức Phúc và cs tiến hành nghiên cứu mô tả cắt ngang trên tổng số 22988 trẻ em dưới 5 tuổi tại 15 quận, huyện ở Hà Nội năm 2019 cho thấy tỷ lệ SDD thể nhẹ cân là 4,2%, tỷ lệ SDD thể thấp còi là 10,6%, tỷ lệ SDD thể gầy còm là 2,8% [[146](#_ENREF_146)]. Điều này có thể được lý giải do nghiên cứu của Hoàng Đức Phúc và cs tiến hành nghiên cứu tại các quận, huyện ở Hà Nội, có thể điều kiện kinh tế của các hộ gia đình cao hơn so với các hộ ở 2 huyện Nông Cống và Yên Định, tỉnh Thanh Hóa. Do đó, trẻ được chăm sóc, nuôi dưỡng tốt hơn.

**Tình trạng táo bón, tiêu chảy, nhiễm khuẩn hô hấp cấp**

Táo bón chức năng là bệnh lý thường gặp chủ yếu ở trẻ em, đây là dấu hiệu cảnh báo hệ tiêu hóa không khỏe mạnh liên quan nhiều đến chế độ ăn, uống không hợp lý. Trẻ bị táo bón lâu ngày có thể dẫn đến các biến chứng gây ảnh hưởng đến sự phát triển thể chất và tâm lý cho trẻ em. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ trẻ táo bón cao nhất ở xã Vạn Thắng 25,6%, thấp nhất xã Yên Thái 23,5%. Kết quả này thấp hơn kết quả nghiên cứu của Lê Hồng Minh tiến hành nghiên cứu trên 695 trẻ 36- 48 tháng tuổi đang học mẫu giáo ở quận Gò Vấp, thành phố Hồ Chí Minh cho thấy tỷ lệ táo bón 54,9% [[147](#_ENREF_147)].

Phần lớn táo bón xuất hiện ở trẻ 2-4 tuổi [[148](#_ENREF_148)]. Các nghiên cứu trên thế giới cho thấy tỷ lệ táo bón ở các nhóm tuổi là khác nhau. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, tỷ lệ trẻ táo bón ở nhóm 4 tuổi cao nhất 26,2%. Kết quả này tương đương với kết quả nghiên cứu của Yong và Beattie tại Anh, cho thấy 34% cha mẹ thông báo rằng con của họ bị táo bón ở độ tuổi 4-7 tuổi [[149](#_ENREF_149)]. Mota và cộng sự theo dõi 4231 trẻ sơ sinh và đánh giá tại các thời điểm 12, 24 và 48 tháng để phát hiện biểu hiện táo bón. Kết quả cho thấy tỷ lệ mắc táo bón ở thời điểm 24 và 48 tháng tuổi, tương ứng là 27,3% và 31,0%, sự khác biệt về tuổi xuất hiện táo bón có nghĩa thống kê với p < 0,001 [[150](#_ENREF_150)].

Nghiên cứu của Đỗ Thị Minh Phương năm 2014 trên 140 trẻ bị táo bón chức năng tại viện Nhi Trung Ương có 20,4 % trẻ bị táo bón từ 36 - 48 tháng và 10,4% trẻ bị táo bón từ 48 - 59 tháng [[78](#_ENREF_78)]. Nghiên cứu của Lê Thị Hồng Minh trên trẻ em ở lứa tuổi nhà trẻ, cũng ghi nhận thấy tỷ lệ táo bón cao ở lứa tuổi 36-48 tháng (chiếm tỷ lệ 54,9%) [[147](#_ENREF_147)].

Như vậy nghiên cứu cho thấy rằng giai đoạn trẻ mầm non dễ bị táo bón vì đây là thời điểm có nhiều yếu tố làm gia tăng tình trạng táo bón như thay đổi chế độ ăn và thay đổi tâm lý, trẻ sợ đi vệ sinh tại trường, sợ bẩn, ngại không muốn xin phép cô hay trẻ mải chơi, sự thay đổi thói quen đi đại tiện ở trường so với ở nhà.

Nghiên cứu đã chỉ ra tỷ lệ trẻ mắc bệnh tiêu chảy cấp 2 tuần qua lần lượt sắp xếp theo thứ tự từ cao xuống thấp: xã Công Chính 10,0%, xã Yên Thái 9,2%, xã Vạn Thắng 8,8% và Định Thành 7,3%. Kết quả này thấp hơn kết quả nghiên cứu của Nguyễn Lân tiến hành nghiên cứu về thực trạng tiêu chảy cấp ở trẻ 6-12 tháng tuổi tại huyện phổ yên, tỉnh thái nguyên với tỷ lệ trẻ bị tiêu chảy cấp trong 2 tuần qua là 21,7% [[109](#_ENREF_109)]. Điều này có thể được lý giải, nghiên cứu của Nguyễn Lân nghiên cứu trên trẻ 6-12 tháng tuổi. Trong khi đó, nghiên cứu của chúng tôi tiến hành trên trẻ từ 3-5 tuổi, lứa tuổi này có sức đề kháng của cơ thể tốt hơn so với lứa tuổi dưới 36 tháng tuổi, đặc biệt nhóm tuổi từ 12 đến dưới 36 tháng tuổi có tỷ lệ mắc cao. Phạm Thị Thu Cúc và cs tiến hành nghiên cứu về tiêu chảy nhiễm khuẩn ở trẻ dưới 5 tuổi cho thấy nhóm tuổi mắc tiêu chảy nhiễm khuẩn nhiều nhất là trẻ từ 6 tháng - < 12 tháng chiếm tỷ lệ là 39,0% [[151](#_ENREF_151)]. Sở dĩ lứa tuổi này dễ mắc bệnh là do trẻ bắt đầu chuyển dần từ chế độ bú sữa mẹ hoàn toàn hoặc cai sữa để chuyển sang việc ăn thêm các thức ăn ngoài, cơ thể trẻ tự điều chỉnh để thích ghi với các loại thức ăn mới, mặt khác kháng thể trong sữa mẹ cung cấp cho trẻ cũng giảm dần, nó đồng nghĩa với việc cơ thể phải độc lập hơn. Giai đoạn này, nếu thức ăn đưa vào không thích hợp, lập tức nó sẽ bị cơ thể đào thải ra ngoài dẫn đến trẻ bị tiêu chảy.

Trong 2 tuần qua tỷ lệ trẻ bị NKHHC cao nhất xã Vạn Thắng 25,3%, xã Yên Thái 21,5%, xã Định Thành 20,5% và xã Công Chính 17,2%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng thấp hơn so với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Lân tiến hành nghiên cứu về thực trạng NKHHC ở trẻ 6-12 tháng tuổi tại huyện Phổ Yên, tỉnh Thái Nguyên với tỷ lệ trẻ bị NKHHC trong 2 tuần qua là 27,6% [[109](#_ENREF_109)].

**4.2. Hiệu quả của *Lactobacillus casei* Shirota lên tỷ lệ mắc mới tích lũy táo bón, tiêu chảy và bệnh nhiễm khuẩn hô hấp cấp ở trẻ 3-5 tuổi tại 4 xã tỉnh Thanh Hóa.**

Nghiên cứu thử nghiệm cộng đồng, ngẫu nhiên, có đối chứng đã được thực hiện trên 1003 trẻ từ 3-5 tuổi tại 4 xã thuộc 2 huyện: Yên Định và Nông Cống, tỉnh Thanh Hóa. Nhóm can thiệp (n = 510) sử dụng sản phẩm bổ sung 6,5 tỷ LcS hàng ngày trong thời gian can thiệp 12 tuần, trong khi nhóm đối chứng (n = 493) không không sử dụng sản phẩm bổ sung LcS. Trẻ được theo dõi, giám sát về tình trạng bệnh táo bón, tiêu chảy, NKHHC trong 12 tuần can thiệp và sau 4 tuần dừng can thiệp.

Trước khi tiến hành can thiệp toàn bộ 1003 trẻ được khám và điều tra sàng lọc. Kết quả cho thấy không có sự khác biệt về trẻ ở nhóm 5 tuổi, trình độ học vấn của bà mẹ, giới tính của trẻ, tỷ lệ trẻ bị táo bón, tiêu chảy, NKHHC, sử dụng sữa chua, men vi sinh, kháng sinh, tỷ lệ SDD ở 2 nhóm nghiên cứu. Trong quá trình nghiên cứu không có sự khác biệt về tỷ lệ trẻ dùng sữa chua, men vi sinh, kháng sinh trong 4,8,12 tuần can thiệp và sau khi dừng can thiệp 4 tuần (bảng 3.17) và tần suất sử dụng sữa chua, men vi sinh trong 1 tháng ở thời gian 4, 8 tuần can thiệp và sau 4 tuần dừng can thiệp (bảng 7, phụ lục 2).

**4.2.1. Hiệu quả của *Lactobacillus casei* Shirota lên tỷ lệ mắc mới tích lũy táo bón trong 12 tuần can thiệp và sau 4 tuần dừng can thiệp**

Nghiên cứu đã chỉ ra tỷ lệ trẻ mắc mới tích lũy táo bón ở nhóm can thiệp thấp hơn so với nhóm chứng ngay sau 4 tuần can thiệp và tiếp tục được duy trì sau 8, 12 tuần can thiệp và sau 4 tuần dừng can thiệp. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05. So sánh cùng nhóm cho thấy tỷ lệ mắc mới tích lũy táo bón ở nhóm can thiệp sau 4,8,12 tuần can thiệp gia tăng ít hơn so với nhóm chứng. Để khẳng định hiệu quả của LcS đối với mắc mới tích lũy táo bón, chúng tôi tiến hành phân tích so sánh hiệu quả can thiệp bổ sung LcS lên tỷ lệ trẻ mắc mới tích lũy táo bón giữa 2 nhóm theo thời gian, kết quả phân tích biểu đồ Kaplan Meier cho thấy xác suất mắc mới tích lũy táo bón ở nhóm can thiệp thấp hơn so với nhóm chứng sau 4,8,12 tuần can thiệp và sau khi dừng can thiệp 4 tuần. Thời gian trẻ không bị mắc mới tích lũy táo bón trung bình sau 12 tuần can thiệp ở nhóm can thiệp lớn hơn so với nhóm chứng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với kiểm định Log rank χ2=37,658, p=0,000 và thời gian trẻ không bị mắc mới tích lũy táo bón trung bình sau 16 tuần ở nhóm can thiệp cũng lớn hơn so với nhóm chứng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với kiểm định Log rank χ2=62,139, p=0,000. Kết quả phân tích hiệu quả phòng mắc mới tích lũy táo bón cho thấy cứ 4 trẻ được bổ sung LcS trong 12 tuần thì có một trẻ không mắc mới tích lũy táo bón.

Ngoài ra, bổ sung lợi khuẩn LcS không chỉ giảm tỷ lệ mắc mới tích lũy táo bón mà còn có sự cải thiện rõ rệt về tỷ lệ trẻ bị táo bón ở nhóm can thiệp so với nhóm chứng ngay sau 4 tuần sử dụng (bảng 1, phụ lục 2). Sau 12 tuần can thiệp số ngày trung bình bị táo bón/đợt, số đợt mắc táo bón trung bình/trẻ ở nhóm can thiệp cũng thấp hơn rõ rệt so với nhóm chứng (p<0,05) (bảng 2, phụ lục 2).

Điều này có thể được giải thích ở nhóm can thiệp khi trẻ được sử dụng sản phẩm bổ sung lợi khuẩn LcS hàng ngày trong 12 tuần can thiệp sẽ ổn định hệ vi khuẩn đường ruột, phát triển bền vững. Vi khuẩn gây hại không có cơ hội bám dính, kích ứng tế bào niêm mạc ruột gây ra một số ổ tổn thương trên niêm mạc dẫn đến rối loạn nhu động ruột (đau bụng, đầy hơi, táo bón…) [[88](#_ENREF_88)], giúp cho trẻ tiêu hóa tốt hơn, giảm tình trạng táo bón. Hơn nữa, ngay sau can thiệp 4 tuần tỷ lệ mắc mới tích lũy táo bón ở nhóm can thiệp thấp hơn rõ rệt so với nhóm chứng. Sự khác biệt này tiếp tục được duy trì sau 4,8,12 tuần can thiệp. Do đó, dù kết thúc chương trình can thiệp, sức khỏe đường tiêu hóa ở nhóm can thiệp tốt hơn so với nhóm chứng. Vì vậy, tỷ lệ trẻ mắc mới tích lũy táo bón ở nhóm can thiệp vẫn thấp hơn rõ rệt so với nhóm chứng một cách có ý nghĩa thống kê (p<0,001).

Kết quả này tương đồng với kết quả nghiên cứu của Takafumi Sakai và cộng sự đã tiến hành nghiên cứu trên 39 người khỏe mạnh có điểm Bristol Stool Form Scale <3,0 điểm được chọn ngẫu nhiên để sử dụng sữa lên men chứa *Lactobacillus casei* Shirota (LcS) trong 3 tuần. Sau 3 tuần điều trị, tỷ lệ đối tượng đi đại tiện phân cứng đã giảm đáng kể từ 73,7% xuống 36,8%, trong khi ở nhóm chứng tỷ lệ này đã tăng từ 75,0% lên 85,0% trong cùng thời gian (p = 0,002). Tiêu thụ sữa lên men có chứa LcS hàng ngày làm giảm tỷ lệ mắc mới đi đại tiện phân cứng [[152](#_ENREF_152)].

**4.2.2. Hiệu quả của *Lactobacillus casei* Shirota lên tỷ lệ mắc mới tích lũy tiêu chảy trong 12 tuần can thiệp và sau 4 tuần dừng can thiệp**

Đường tiêu hóa có chức năng như một hàng rào chống lại các kháng nguyên từ vi sinh vật và thức ăn. Việc tạo ra cơ chế điều hòa sinh lý miễn dịch trong ruột phụ thuộc vào việc thiết lập hệ vi sinh bản địa. Điều này đã dẫn đến giới thiệu các can thiệp trị liệu mới dựa trên tiêu thụ các vi sinh vật sống có ích hoạt động như men vi sinh. Trong số các cơ chế có thể có của probiotic là thúc đẩy hàng rào bảo vệ đường ruột, trong đó bao gồm việc bình thường hóa tính thấm ruột tăng lên và thay đổi hệ vi sinh đường ruột. Một cơ chế khác có thể có của liệu pháp probiotic là cải thiện hàng rào miễn dịch của ruột, đặc biệt là thông qua các phản ứng của globulin miễn dịch A ở ruột và làm giảm các phản ứng viêm ruột, tạo ra tác dụng ổn định đường ruột. Nhiều tác dụng của probiotic thông qua cơ chế điều hòa miễn dịch, đặc biệt là thông qua việc kiểm soát cân bằng các cytokine tiền viêm và chống viêm. Những dữ liệu này cho thấy men vi sinh có thể được sử dụng như một công cụ cải tiến để giảm bớt tình trạng viêm ruột, bình thường hóa rối loạn chức năng niêm mạc ruột và điều chỉnh giảm các phản ứng quá mẫn [[153](#_ENREF_153)].

Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ mắc mới tích lũy tiêu chảy ở nhóm can thiệp gia tăng ít hơn so với nhóm chứng sau 4,8,12 tuần can thiệp và sau khi dừng can thiệp 4 tuần và tỷ lệ mắc mới tích lũy tiêu chảy ở nhóm can thiệp thấp hơn so với nhóm chứng sau 4,8,12 tuần can thiệp, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p>0,05. Tuy nhiên, sau 4 tuần dừng can thiệp, tỷ lệ trẻ mắc mới tích lũy tiêu chảy ở nhóm can thiệp thấp hơn rõ rệt so với nhóm chứng (p<0,05). Để khẳng định thêm hiệu quả của LcS lên tỷ lệ mắc mới tích lũy tiêu chảy, kết quả phân tích biểu đồ Kaplan–Meier về xác suất mắc mới tích lũy tiêu chảy cho thấy xác suất mắc mới tích lũy tiêu chảy ở nhóm can thiệp thấp hơn so với nhóm chứng sau 12 tuần can thiệp và sau 4 tuần dừng can thiệp. Thời gian trẻ không bị mắc mới tích lũy tiêu chảy trung bình sau 12 tuần can thiệp ở nhóm can thiệp lớn hơn so với nhóm chứng, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với kiểm định Log rank χ2=0,401, p=0,527. Sau khi dừng can thiệp 4 tuần, thời gian trẻ không bị mắc mới tích lũy tiêu chảy trung bình ở nhóm can thiệp lớn hơn so với nhóm chứng với kiểm định Log rank χ2=3,609, p=0,057. Điều này có thể được giải thích trẻ ở nhóm can thiệp được bổ sung LcS hàng ngày trong suốt thời gian can thiệp 12 tuần, giúp cho cân bằng hệ vi sinh vật đường ruột, hoạt động như một hàng rào vật lý chống lại các vi sinh vật trên niêm mạc ruột, ngăn chặn sự phát triển của các vi sinh vật gây bệnh khác, làm tăng cường khả năng miễn dịch của đường tiêu hóa. Hơn nữa, trước và trong quá trình can thiệp bà mẹ cũng được tư vấn về cách chăm sóc, nuôi dưỡng trẻ hợp lý. Do đó, sau 4 tuần dừng can thiệp trẻ ở nhóm can thiệp khả năng dự phòng bệnh tiêu chảy tốt hơn so với nhóm chứng.

Kết quả này tương đồng với kết quả bảng 3, phụ lục 2 về hiệu quả của bổ sung LcS lên cải thiện tỷ lệ bệnh tiêu chảy của trẻ sau 12 tuần can thiệp và sau 4 tuần dừng can thiệp và số đợt tiêu chảy trung bình/trẻ, số ngày trung bình/trẻ ở nhóm can thiệp thấp hơn so với nhóm chứng (bảng 3, bảng 4, phụ lục 2). Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p>0,05. Điều đó cho thấy, dùng sản phẩm bổ sung lợi khuẩn LcS có xu hướng làm giảm mắc mới và cải thiện tình trạng tiêu chảy ở trẻ, bổ sung lợi khuẩn giúp cung cấp thêm lợi khuẩn, góp phần cân bằng lại hệ vi sinh vật đường ruột, giúp cho hệ tiêu hóa của trẻ hoạt động tốt trở lại. Kết quả này tương đương với kết quả nghiên cứu của một số tác giả.

Sur và cộng sự đã tiến hành một thử nghiệm thực địa mù đôi, ngẫu nhiên, có đối chứng với 3758 trẻ em từ 1-5 tuổi ở Kolkata, Ấn Độ năm 2011. Nhóm can thiệp được uống sản phẩm dinh dưỡng bổ sung chủng vi khuẩn *Lactobacillus casei* Shirota hàng ngày trong 12 tuần. Nhóm chứng uống sản phẩm dinh dưỡng không chứa LcS. Sau khi dừng can thiệp trẻ được theo dõi thêm 12 tuần. Có 608 đối tượng bị tiêu chảy trong nhóm dùng LcS và 674 đối tượng trong nhóm chứng trong thời gian nghiên cứu là 24 tuần. Nghiên cứu cho thấy việc tiêu thụ thức uống probiotic hàng ngày có thể đóng một vai trò trong việc ngăn ngừa tiêu chảy cấp ở trẻ nhỏ trong cộng đồng [[100](#_ENREF_100)].

Wong và cộng sự tiến hành nghiên cứu trên tổng số 164 bệnh nhân chấn thương cột sống. Người bệnh được phân bố ngẫu nhiên thành 2 nhóm. Trong vòng 24 giờ kể từ khi bắt đầu dùng kháng sinh, nhóm can thiệp được nhận sản phẩm dinh dưỡng chứa 6,5 tỷ LcS và nhóm chứng sử dụng sản phẩm không có LcS trong suốt thời gian của liệu trình điều trị kháng sinh. Khi liệu trình điều trị kháng sinh kết thúc, nhóm can thiệp được nhận thêm 7 ngày uống nghiên cứu. Các nhu động ruột được theo dõi thường quy bởi điều dưỡng tại khoa bằng cách sử dụng biểu đồ tính chất phân (Bristol stool scale). Nghiên cứu chỉ ra rằng LcS có thể làm giảm tỷ lệ mắc tiêu chảy do kháng sinh ở bệnh nhân chấn thương cột sống [[154](#_ENREF_154)].

Kết quả nghiên cứu tương đồng với một số nghiên cứu về hiệu quả cải thiện lên tình trạng tiêu chảy đối với các probiotic khác:

Hung-Hsiang Lai và cộng sự đã tiến hành nghiên cứu tiến cứu, ngẫu nhiên, có đối chứng trên trẻ em từ 6 tháng đến 6 tuổi, nhập viện bệnh viện Nhi Chang Gung ở miền Bắc Đài Loan với bệnh tiêu chảy nhiễm trùng. Trẻ được chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm nghiên cứu, 1 nhóm nhận *Lactobacillus casei* rhamnosus (n = 42) và 1 nhóm không có men vi sinh (n = 39), trẻ được uống hai lần mỗi ngày trong bảy ngày. Sau 7 ngày điều trị tỷ lệ trẻ bị tiêu chảy ở nhóm can thiệp giảm xuống 19,0% và nhóm chứng giảm 41,0%. Nghiên cứu đã chứng minh trong đợt tiêu chảy cấp điều trị phối hợp với *Lactobacillus casei* rhamnosus là một chất bổ sung hữu ích để phối hợp điều trị trong giai đoạn tiêu chảy cấp ở trẻ để giảm mức độ nghiêm trọng trên lâm sàng và phản ứng viêm ruột [[27](#_ENREF_27)].

[Mohammad Reza Sh](javascript:;)arif và cộng sự đã tiến hành nghiên cứu trên trẻ từ 6 tháng đến 6 tuổi bị tiêu chảy cấp tính có nước được đưa vào phòng khám nhi khoa ở Kashan vào năm 2012. Hai trăm bệnh nhân được phân thành hai nhóm: Tổng cộng 100 bệnh nhân được điều trị bằng *S. boulardii* ngoài ORS (nhóm can thiệp) và 100 bệnh nhân được dùng giả dược ngoài Oresol (nhóm chứng). Thời gian tiêu chảy và tần suất đi đại tiện được ghi lại bằng cách hỏi các bà mẹ của trẻ mỗi ngày. Kết quả cho thấy tần suất đại tiện sau ngày điều trị thứ hai của nhóm can thiệp thấp hơn đáng kể so với nhóm chứng (p=0,001) và số ngày tiêu chảy trung bình ở nhóm can thiệp thấp hơn đáng kể so với nhóm chứng (p=0,001). Kết quả của nghiên cứu này khẳng định rằng *S. boulardii* làm giảm tần suất đi đại tiện và thời gian bị bệnh ở trẻ em [[155](#_ENREF_155)].

Nghiên cứu của Dương Thị Tình sau 5 tháng can thiệp cho thấy giảm số lần mắc bệnh tiêu chảy cấp trung bình/trẻ và số ngày mắc bệnh tiêu chảy cấp trung bình/lần bệnh ở nhóm trẻ uống sữa có synbiotic có ý nghĩa thống kê so với nhóm trẻ uống sữa bột nguyên kem [[124](#_ENREF_124)].

Szymanski và cs tiến hành một thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược, 87 trẻ em (độ tuổi: 2 tháng đến 6 tuổi) bị tiêu chảy nhiễm trùng, nhóm can thiệp được dùng *L. rhamnosus* với liều 1,2·1010 CFU, hai lần mỗi ngày, trong 5 ngày. Kết quả thu được cho thấy thời gian tiêu chảy trung bình ở nhóm được điều trị: 76 ± 35 giờ; nhóm dùng giả dược: 115 ± 67 giờ (p = 0,03). Thời gian bù nước qua đường tiêm: 15± 14 giờ so với 38 ±33 giờ (p=0,006). Như vậy chủng *L. rhamnosus* rút ngắn thời gian tiêu chảy do vi rút rota ở trẻ em và rút ngắn được thời gian bù nước qua đường tĩnh mạch [[156](#_ENREF_156)].

Nghiên cứu của Trần Thị Hồng Châu và cộng sự tiến hành một thử nghiệm ngẫu nhiên mù đôi, có đối chứng với giả dược trên 150 trẻ em nhập viện vì tiêu chảy cấp, được chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm. Nhóm can thiệp được nhận hai liều uống hàng ngày 2×108 CFU của một chế phẩm sinh học có chứa *Lactobacillus acidophilus* trong 5 ngày. Kết quả cho thấy không có bằng chứng cho thấy việc điều trị bằng probiotic có hiệu quả trong điều trị tiêu chảy cấp [[157](#_ENREF_157)]. Qua đó cho thấy tùy thuộc vào chủng lợi khuẩn mà chúng có vai trò khác nhau đối với tiêu chảy.

**4.2.3. Hiệu quả của *Lactobacillus casei* Shirota lên tỷ lệ mắc mới tích lũy nhiễm khuẩn hô hấp cấp trong 12 tuần can thiệp và sau 4 tuần dừng can thiệp**

Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ mắc mới tích lũy NKHHC ở nhóm can thiệp thấp hơn so với nhóm chứng sau 4,8,12 tuần can thiệp, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p>0,05. Tuy nhiên sau 4 tuần dừng can thiệp tỷ lệ mắc mới tích lũy NKHHC ở nhóm can thiệp thấp hơn đáng kể so với nhóm chứng (p<0,05). Kết quả nghiên cứu tương đồng với kết quả nghiên cứu ở bảng 5, phụ lục 2 về cải thiện tình trạng NKHHC sau 12 tuần can thiệp và sau 4 tuần dừng can thiệp và số ngày trung bình mắc NKHHC/đợt và số đợt trung bình mắc NKHHC/trẻ ở nhóm can thiệp thấp hơn so với nhóm chứng. Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p>0,05) (bảng 6, phụ lục 2).

Kết quả phân tích biểu đồ Kaplan–Meier cho thấy xác suất mắc mới tích lũy NKHHC ở nhóm can thiệp thấp hơn so với nhóm chứng sau 12 tuần can thiệp và sau 4 tuần dừng can thiệp. Thời gian trẻ không bị mắc mới tích lũy NKHHC trung bình sau 12 tuần can thiệp ở nhóm can thiệp lớn hơn so với nhóm chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với kiểm định Log rank χ2=1,567, p=0,211. Tuy nhiên, sau khi dừng can thiệp 4 tuần, thời gian trẻ không bị mắc mới tích lũy NKHHC trung bình ở nhóm can thiệp lớn hơn so với nhóm chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với kiểm định Log rank χ2=9,109, p=0,003. Qua đó, cho thấy, dùng sản phẩm bổ sung lợi khuẩn LcS có xu hướng làm giảm tỷ lệ mắc mới NKHHC ở trẻ.

Điều này có thể được giải thích, ở nhóm can thiệp trẻ được sử dụng sản phẩm bổ sung lợi khuẩn LcS hàng ngày trong 12 tuần sẽ giúp cân bằng hệ vi sinh đường tiêu hóa, cải thiện sức đề kháng, tăng cường miễn dịch phòng ngừa nhiễm khuẩn. Có nhiều nghiên cứu đã chứng minh vai trò của probiotic trong việc cải thiện chức năng miễn dịch bằng cách tăng số lượng IgA và các tế bào diệt tự nhiên [[80](#_ENREF_80)]. Dong và cs tiến hành nghiên cứu về hiệu quả của chủng *Lactobacillus casei* Shirota (LcS) đối với chức năng miễn dịch và vai trò của bạch cầu đơn nhân trong miễn dịch do LcS. Kết quả cho thấy LcS thúc đẩy hoạt động của tế bào tiêu diệt tự nhiên (NK) và ưu tiên gây ra sự biểu hiện của CD69 và CD25 trên các CD8 + và CD56 + khi không có bất kỳ kích thích nào khác. LcS cũng gây ra sự sản xuất interleukin (IL) -1b, IL-6, yếu tố hoại tử khối u (TNF) -a, IL-12 và IL-10 khi không có lipopolysaccharide (LPS). Với sự hiện diện của LPS, LcS tăng cường sản xuất IL-1b nhưng ức chế sản xuất IL-10 và IL-6 do LPS gây ra, và không có ảnh hưởng thêm đến sản xuất TNF-a và IL-12. Sự suy giảm bạch cầu đơn nhân làm giảm đáng kể tác động của LcS đối với sự hoạt hóa tế bào lympho, sản xuất cytokine và hoạt động của tế bào tiêu diệt tự nhiên. LcS có thể thúc đẩy sự phá hủy các tế bào bị nhiễm bệnh trong cơ thể. LcS cũng gây ra cả sản xuất cytokine tiền viêm và chống viêm khi không có LPS [[158](#_ENREF_158)]. Hơn nữa, cùng với tư vấn của các bác sỹ, chuyên gia dinh dưỡng tư vấn về cách chăm sóc, nuôi dưỡng trẻ qua các đợt tập huấn ban đầu, các đợt điều tra, khám sức khỏe cho trẻ, giám sát, tư vấn qua điện thoại, có thể bà mẹ ở nhóm trẻ được can thiệp chú trọng chăm sóc, nuôi dưỡng trẻ hơn nhóm chứng. Do đó, sau 16 tuần trẻ ở nhóm can thiệp có sức đề kháng tốt hơn so với nhóm chứng.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đương với kết quả nghiên cứu của các tác giả trên thế giới:

Kan Shida và cộng sự thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng trên 96 nam công nhân từ 30–49 tuổi uống sữa lên men có chủng *Lactobacillus casei* Shirota hàng ngày trong 12 tuần trong mùa đông. Các đợt NKHHC được đánh giá bởi bác sĩ thông qua bảng câu hỏi về các triệu chứng NKHHC. Kết quả tỷ lệ mắc mới NKHHC trong giai đoạn can thiệp thấp hơn đáng kể ở nhóm can thiệp so với nhóm chứng (22,4 so với 53,2%, p=0,002). Phân tích thời gian đến sự kiện cho thấy nhóm can thiệp có tỷ lệ không bị NKHHC cao hơn đáng kể so với nhóm chứng trong thời gian thử nghiệm (kiểm định log: χ2 11,25, p=0,0008). Số đợt NKHHC và số ngày có các triệu chứng NKHHC trên mỗi người thấp hơn ở nhóm can thiệp và thời gian mỗi đợt ngắn hơn. Sự ức chế của cả việc giảm hoạt động tế bào NK trong tế bào đơn nhân máu ngoại vi và tăng nồng độ cortisol nước bọt đã được quan sát thấy ở nhóm can thiệp. Kết luận kết quả cho thấy việc uống sữa lên men có LcS hàng ngày có thể làm giảm nguy cơ mắc mới NKHHC ở nhân viên văn phòng trung niên khỏe mạnh, có thể là thông qua việc điều chỉnh hệ thống miễn dịch [[23](#_ENREF_23)].

Michael Gleeson và cộng sự tiến hành thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi có đối chứng trên 84 phụ nữ và nam giới về tỷ lệ mắc mới NKHHC và các dấu hiệu miễn dịch. 84 người được phân ngẫu nhiên vào 2 nhóm, nhóm can thiệp (n = 42) và nhóm chứng (n = 42). Nhóm can thiệp nhận probiotic (*Lactobacillus casei* Shirota) hàng ngày cho 16 tuần. Các mẫu máu và nước bọt được thu thập vào lúc thời điểm ban đầu và sau 8 và 16 tuần. Nhật ký bệnh tật hàng tuần đã được ghi chép. Tỷ lệ các triệu chứng NKHHC ở nhóm chứng kéo dài hơn so với nhóm can thiệp là 36% (p = 0,21). Số đợt NKHHC ở nhóm chứng cao hơn so với nhóm can thiệp (2,1 ± 1,2) so với nhóm can thiệp (1,2 ± 1,0) có ý nghĩa (p <0,01). Nồng độ IgA trong nước bọt trên nhóm can thiệp cao hơn nhóm chứng. Uống LcS thường xuyên có lợi trong việc giảm tỷ lệ mắc mới NKHHC [[94](#_ENREF_94)].

Kết quả nghiên cứu tương đồng với kết quả nghiên cứu về hiệu quả của các loại probiotics khác đối với mắc mới NKHHC:

Gregory J và cs tiến hành nghiên cứu mù đôi, có đối chứng với giả dược trên 326 trẻ (3–5 tuổi) được chỉ định ngẫu nhiên để nhận giả dược (n= 104), Lactobacillus acidophilus (n=110) hoặc L acidophilus kết hợp với Bifidobacterium animalis subsp lactis Bi-07 (n=112). Trẻ ở nhóm can thiệp được sử dụng sản phẩm bổ sung lợi khuẩn hai lần mỗi ngày trong 6 tháng. Kết quả cho thấy so với nhóm giả dược, nhóm bổ sung probiotic đơn lẻ và phối hợp làm giảm tỷ lệ sốt 53,0% (p=0,0085) và 72,7% (p=0009), tỷ lệ ho 41,4% (p=027) và 62,1% (p=0,005). Thời gian sốt, ho đã giảm đáng kể so với nhóm dùng giả dược, 32% (chủng đơn; p=0023) và 48% (chủng kết hợp; p=001). Tỷ lệ sử dụng kháng sinh được giảm xuống, so với giả dược, là 68,4% (chủng đơn; p=0002) và 84,2% (chủng kết hợp; p=0001). Các đối tượng nhận sản phẩm probiotic đã giảm đáng kể số ngày chăm sóc trẻ 31,8% (chủng đơn; p=002) và 27,7% (chủng kết hợp; p=001), so với đối tượng được điều trị bằng giả dược. Kết luận: bổ sung probiotic hàng ngày trong chế độ ăn uống trong 6 tháng là một cách hiệu quả an toàn để giảm tỷ lệ mắc mới NKHHC đối với trẻ từ 3 đến 5 năm tuổi [[159](#_ENREF_159)].

Kamil Rashidi và cs tiến hành nghiên cứu thực hiện phân tích tổng hợp các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng để phân tích gộp là nguy cơ mắc bệnh nhiễm trùng đường hô hấp trên và dưới. Kết quả: tổng cộng có 22 thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng với tổng cỡ mẫu là 10.190 người tham gia, đã được đưa vào phân tích tổng hợp này. So với nhóm giả dược, tiêu thụ sản phẩm sữa chua lên men có tác dụng bảo vệ đáng kể chống lại NKHHC, trong phân tích tổng thể (RR=0,81, KTC 95%: 0,74 đến 0,89) và ở trẻ em (RR=0,82, KTC 95%: 0,73 đến 0,93), người lớn (RR=0,81, KTC 95%: 0,66-1,00) và người cao tuổi (RR=0,78, KTC 95%: 0,61 đến 0,98). Nguy cơ nhiễm khuẩn đường hô hấp giảm đáng kể cũng được quan sát thấy đối với nhiễm khuẩn hô hấp trên (RR=0,83, KTC 95%: 0,73 đến 0,93), trong khi tác động này là nhỏ đối với nhiễm khuẩn hô hấp dưới (RR=0,78, KTC 95%: 0,60 đến 1,01, p=0,06). Phân tích theo từng bệnh cho thấy bổ sung sản phẩm sữa chua lên men có tác dụng bảo vệ đối với bệnh viêm phổi (RR=0,76, KTC 95%: 0,61 đến 0,95) và cảm lạnh thông thường (RR=0,68, KTC 95%: 0,49 đến 0,96). Kết luận: tiêu thụ sản phẩm sữa chua lên men là một phương pháp tiềm năng để phòng ngừa mắc mới NKHHC [[160](#_ENREF_160)].

Waki và cs đã nghiên cứu hiệu quả của việc tiêu thụ Lactobacillus brevis KB290 (KB290) trong chế độ ăn uống đối với bệnh cúm ở người bằng một nghiên cứu can thiệp trên học sinh tiểu học, sử dụng thức uống probiotic có bán trên thị trường. Các đối tượng được chia thành các Nhóm A và B, và một thử nghiệm nhóm song song trong hai giai đoạn 8 tuần, cách nhau 1 tháng vào mùa đông 2013/2014. Nhóm A được cung cấp một chai thức uống thử nghiệm có chứa KB290 (khoảng 6 tỷ đơn vị hình thành khuẩn lạc) mỗi ngày ở trường trong giai đoạn đầu tiên và không được điều trị trong giai đoạn thứ hai, và ngược lại đối với nhóm B. Trong giai đoạn đầu tiên chỉ có hai trong số 1783 đối tượng được chẩn đoán mắc bệnh cúm. Trong giai đoạn thứ hai, tỷ lệ mắc bệnh cúm ở nhóm A (không điều trị) và B (được cung cấp đồ uống thử nghiệm) lần lượt là 23,9% và 15,7%, và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p<0 001). Việc giảm tỷ lệ mắc bệnh cúm do tiêu thụ KB290 đặc biệt đáng chú ý ở những người chưa được tiêm chủng. Đây được cho là nghiên cứu đầu tiên cho thấy thực phẩm chứa probiotic làm giảm tỷ lệ mắc mới bệnh cúm ở học sinh, mặc dù vẫn cần có các nghiên cứu sâu hơn để xác nhận hiệu quả của chủng probiotic KB290 [[161](#_ENREF_161)].

Barbara Strasser và cộng sự nghiên cứu trên 33 vận động viên sau khi tập thể dục nhịp điệu trong ba tháng huấn luyện mùa đông, các đối tượng nghiên cứu được phân bổ ngẫu nhiên vào nhóm can thiệp (n = 17) hoặc giả dược (n = 16) bằng cách sử dụng 1×1010 đơn vị hình thành khuẩn lạc (CFU) của một đa probiotic (*Bifidobacterium bifidum* W23, *Bifidobacterium lactis* W51, *Enterococcus faecium* W54, *Lactobacillus acidophilus* W22, *Lactobacillus brevis* W63 và *Lactococcus lactis* W58) một lần mỗi ngày trong 12 tuần. Kết quả cho thấy tỷ lệ đối tượng dùng giả dược gặp một hoặc nhiều triệu chứng NKHHC tăng gấp 2,2 lần so với đối tượng dùng probiotic. Kết luận việc bổ sung hàng ngày với men vi sinh đã hạn chế việc giảm nồng độ tryptophan do tập thể dục gây ra và giảm tỷ lệ mắc mới NKHHC [[162](#_ENREF_162)].

Juan Zeng và cộng sự tiến hành một thử nghiệm ngẫu nhiên, có đối chứng trên 235 bệnh nhân người lớn bị bệnh nặng. Các bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để nhận một sản phẩm sinh học có chứa *Bacillus subtilis* sống và *Enterococcus faecalis* (Medilac-S) 0,5 g ba lần mỗi ngày thông qua ống ăn thông mũi dạ dày. Sự phát triển của viêm phổi do thở máy được đánh giá hàng ngày, cấy dịch ngoáy họng và dịch hút dạ dày ở thời điểm ban đầu một hoặc hai lần mỗi tuần sau đó. Kết quả cho thấy tỷ lệ mắc mới viêm phổi do thở máy ở nhóm sử dụng men vi sinh thấp hơn đáng kể so với nhóm chứng (tương ứng là 36,4 so với 50,4%; p=0,031). Thời gian trung bình để phát triển viêm phổi do thở máy ở nhóm can thiệp dài hơn đáng kể so với nhóm đối chứng (tương ứng là 10,4 so với 7,5 ngày; p=0,022) [[163](#_ENREF_163)].

Karl, J và cs tiến hành phân tích tổng hợp về các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng được thực hiện ở người trưởng thành khỏe mạnh để đánh giá hiệu quả của probiotics, prebiotics hoặc synbiotics đối với tỷ lệ mắc, thời gian và mức độ nghiêm trọng của NKHHC, hoặc về đáp ứng miễn dịch đối với việc tiêm vắcxin chống lại vi rút gây bệnh NKHHC. Các phân tích tổng hợp và nhiều thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng đã chứng minh rằng một số chủng probiotic nhất định có thể làm giảm tỷ lệ mắc, thời gian, mức độ nghiêm trọng của bệnh NKHHC và cải thiện đáp ứng miễn dịch đối với việc tiêm vắcxin chống lại các mầm bệnh gây bệnh NKHHC ở các đối tượng khác nhau [[164](#_ENREF_164)].

Kết quả nghiên cứu này tương đồng với kết quả nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước về hiệu quả của LcS khác đối với cải thiện tình trạng NKHHC:

Bing Li và cộng sự tiến hành nghiên cứu lâm sàng mù đôi ngẫu nhiên có đối chứng trên 454 trẻ bị viêm phổi. Kết quả cho thấy tỷ lệ trẻ có triệu chứng ho, sốt ở nhóm trẻ được điều trị và can thiệp bổ sung lợi khuẩn Lcs giảm hơn so rõ rệt với nhóm chứng (p<0,05) [[122](#_ENREF_122)].

Mauro Vaisberg và cộng sự tiến hành nghiên cứu trên 42 vận động viên marathon nam đã uống một loại sữa lên men có chứa 40 tỷ LcS / ngày (nhóm LcS, n = 20) hoặc giả dược (sữa chưa lên men, n = 22) trong 30 ngày trước khi chạy marathon. Các thông số miễn dịch / viêm trong niêm mạc mũi và huyết thanh, cũng như nồng độ chất tiết IgA (SIgA) và các peptit kháng khuẩn trong nước bọt, được đánh giá trước và sau khi uống sữa lên men, ngay lập tức, 72 giờ và 14 ngày sau khi chạy marathon. Các kết quả cho thấy mức độ chống viêm cao hơn và giảm sự xâm nhập của bạch cầu trung tính trên niêm mạc mũi được tìm thấy ở nhóm LcS so với các mốc thời gian khác nhau so với nhóm dùng giả dược. [[24](#_ENREF_24)].

Karolien Van Puyenbroeck và cộng sự tiến hành thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược đã được thực hiện trên 737 người khỏe mạnh 65 tuổi tại 53 viện dưỡng lão ở Antwerp, Bỉ. Những người tình nguyện được chỉ định ngẫu nhiên để nhận một chế phẩm sinh học (n = 375; 2 chai sữa lên men chứa 6,5​​x109 LcS sống / chai) hoặc giả dược (n = 362; thức uống tương tự không có vi khuẩn) trong 176 ngày. Sau 21 ngày, tất cả các đối tượng đều được chủng ngừa cúm. Kết quả của nghiên cứu này cho thấy việc uống sữa lên men có chứa LcS hàng ngày không có tác dụng đáng kể về lâm sàng đối với việc bảo vệ chống lại các triệu chứng hô hấp [[123](#_ENREF_123)]. Điều đó cho thấy hiệu quả của LcS đối với NKHHC phụ thuộc vào từng đối tượng sử dụng.

Kết quả nghiên này cũng tương đồng với kết quả nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước về hiệu quả của probiotic khác đối với cải thiện tình trạng NKHHC:

Yan-Yan Hor và cs tiến hành thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi và có đối chứng kéo dài 12 tháng này nhằm mục đích đánh giá hiệu quả của *Lactobacillus casei* Zhang chống lại NKHHC trên và rối loạn tiêu hóa ở 137 (n = 137) người lớn, và người cao tuổi khỏe mạnh. Kết quả cho thấy *Lactobacillus casei* Zhang làm giảm các triệu chứng NKHHC trên ở người lớn, giảm các triệu chứng về mũi, họng, cảm cúm, giảm bớt sự bất thường của tế bào hồng cầu thông qua việc ổn định các thông số nồng độ huyết sắc tố trung bình trong một thể tích máu và tốc độ máu lắng trong máu toàn phần [[165](#_ENREF_165)].

Nghiên cứu của Nguyễn Lân và cộng sự (2011) cho thấy trẻ ở nhóm synbiotic có xu hướng giảm cả tỷ lệ mắc, số ngày mắc và số đợt mắc các triệu chứng của nhiễm khuẩn hô hấp như ho, sốt, chảy nước mũi, nghẹt mũi... so với nhóm đối chứng, mặc dù sự khác biệt này chưa thực sự rõ ràng. Điều này có thể là do trẻ ở các nhóm nghiên cứu, kể cả nhóm chứng vẫn đang được bú mẹ, mà sữa mẹ có chứa các yếu tố chống nhiễm khuẩn nên tác động của prebiotic và probiotic chưa thực sự rõ ràng [[109](#_ENREF_109)].

Vũ Thị Kim Hoa và cộng sự tiến hành thử nghiệm can thiệp cộng đồng ngẫu nhiên có đối chứng, mù đôi trên 334 trẻ khỏe mạnh từ 25 - 36 tháng tuổi, được chia làm 2 nhóm, nhóm thử nghiệm (sử dụng sản phẩm dinh dưỡng có bổ sung cả probiotics và prebiotics trong 5 tháng) và nhóm đối chứng (sử dụng sản phẩm dinh dưỡng tương tự nhưng không có probiotics và prebiotics). Kết quả cho thấy: tỷ lệ mắc NKHH trên ở nhóm Synbiotiic (35,8%) thấp hơn so với nhóm chứng (45,8%). Tương tự, tỷ lệ mắc NKHHC dưới ở nhóm Synbiotic (1,4%) cũng thấp hơn so với nhóm chứng (8,8%).

**4.3. Hiệu quả của *Lactobacillus casei* Shirota lên cải thiện táo bón, dinh dưỡng ở trẻ 3 - 5 tuổi bị mắc táo bón chức năng tại 4 xã tỉnh Thanh Hóa.**

Để đánh giá hiệu quả của việc bổ sung lợi khuẩn Lcs lên cải thiện tình trạng táo bón, dinh dưỡng ở trẻ 3-5 tuổi bị mắc táo bón chức năng tại 4 xã tỉnh Thanh Hóa, chúng tôi đã chọn 216 trẻ 3-5 tuổi được chẩn đoán táo bón chức năng theo tiêu chuẩn ROME III, được chia thành 2 nhóm, 108 trẻ ở nhóm chứng (xã Vạn Thắng, xã Công Chính, huyện Nông Cống) và 108 trẻ nhóm can thiệp (xã Yên Thái, xã Định Thành huyện, Yên Định), tỉnh Thanh Hóa tương đồng về nhóm tuổi, giới tính của trẻ giữa các nhóm tuổi ở nhóm can thiệp và nhóm chứng.

**Đặc điểm chung của trẻ 3-5 tuổi bị mắc táo bón chức năng trước can thiệp.**

Kết quả nghiên cứu cho thấy trẻ tương đồng về nhóm tuổi và giới giữa các nhóm tuổi ở nhóm can thiệp và nhóm chứng. Trong đó nhóm 4 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất 45,4%, sau đó đến nhóm 3 tuổi chiếm tỷ lệ 32,4% và nhóm 5 tuổi chiếm tỷ lệ 22,2% và không có sự khác biệt về các triệu chứng cơ năng của trẻ táo bón giữa 2 nhóm nghiên cứu trước can thiệp.

Đối tượng nghiên cứu phần lớn trẻ có cân nặng bình thường. Kết quả nghiên cứu cho thấy trẻ tỷ lệ trẻ táo bón chức năng có cân nặng bình thường ở 2 nhóm như nhau đều chiếm 84,3%. Tỷ lệ trẻ SDD nhẹ cân và thấp còi là 15,7% và 22,2% ở nhóm can thiệp, 13,9% và 19,4% ở nhóm chứng. Tỷ lệ SDD trong nghiên cứu của chúng tôi là cao hơn nghiên cứu của Đỗ Thị Minh Phương trên 140 trẻ táo bón từ 1-5 tuổi tại bệnh viện Nhi Trung Ương có tỷ lệ SDD là 7,1% [[78](#_ENREF_78)]. Điều này có thể giải thích do nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện tại vùng nông thôn nơi có tỷ lệ SDD cao hơn trẻ sống ở đồng bằng và thành phố.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết quả nghiên cứu của Wu và cộng sự tiến hành một nghiên cứu bệnh chứng trên 2375 trẻ em tiểu học từ 7 - 12 tuổi để tìm hiểu mối liên quan giữa táo bón và tình trạng dinh dưỡng của trẻ, nhận thấy trẻ em bị táo bón có chỉ số khối cơ thể (BMI) thấp hơn đáng kể so với nhóm trẻ bình thường (17,5kg/m2 so với 18,3 kg/m2, p<0,001) [[76](#_ENREF_76)]. Trong một nghiên cứu khác tiến hành bởi Roma và cộng sự, trẻ bị táo bón có chỉ số cân nặng/chiều cao thấp hơn so với trẻ bình thường (p<0,001) [[166](#_ENREF_166)]. Trẻ táo bón có thể có cân nặng thấp hơn do trẻ táo bón thường bị đầy bụng, đau bụng làm trẻ chán ăn, làm cho trẻ ăn không đủ lượng chất xơ nên tình trạng táo bón ngày càng nặng hơn.

Tỷ lệ thừa cân, béo phì là rất thấp, chỉ có 1,9% ở nhóm chứng, nhóm can thiệp không có trẻ nào. Kết quả này là phù hợp với nghiên cứu của Đỗ Thị Minh Phương trên 140 trẻ táo bón từ 1-5 tuổi tại bệnh viện Nhi Trung Ương có tỷ lệ thừa cân béo phì là 1,4% [[78](#_ENREF_78)]. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của Koppen IJ và cộng sự lại chứng minh rằng béo phì không có liên quan tới tình trạng táo bón [[167](#_ENREF_167)].

Về triệu chứng cơ năng của trẻ táo bón trước can thiệp cho thấy đi đại tiện phân máu là triệu chứng hay gặp trong táo bón chức năng ở trẻ em. Nguyên nhân có thể do trẻ táo bón bị đi đại tiện phân quá to, trẻ rặn nhiều gây nên nứt kẽ hậu môn làm trẻ bị đi đại tiện ra máu. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ trẻ đi đại tiện phân máu chiếm 33,3% và 26,1% lần lượt ở nhóm can thiệp và nhóm chứng. Kết quả này là thấp hơn so với nghiên cứu của Phạm Thị Thanh Nga với tỷ lệ đi đại tiện phân máu của hai nhóm nghiên cứu lần lượt là 56,3% và 62,5% [[168](#_ENREF_168)]. Nghiên cứu của Soylu OB và cộng sự cũng cho thấy, tỷ lệ đi đại tiện phân máu trên trẻ táo bón chức năng là 38% [[169](#_ENREF_169)].

Són phân là một trong những biểu hiện của tình trạng táo bón kéo dài. Kết quả nghiên cứu này có 13,0% và 9.3% lần lượt ở nhóm can thiệp và nhóm chứng trẻ bị táo bón có hiện tượng són phân. Kết quả này thấp hơn so với nghiên cứu của Đỗ Thị Minh Phương (25,7%) [[78](#_ENREF_78)]. Theo nghi nhận của Sadeghzadeh, tỷ lệ són phân lên tới (50%) [[103](#_ENREF_103)]. Tỷ lệ són phân dao động trong các nghiên cứu, thay đổi theo lứa tuổi và phụ thuộc vào thời gian bị táo bón và tình trạng cơ thắt hậu môn.

Tình trạng táo bón làm trẻ đau hậu môn khi đi đại tiện đồng thời trẻ có động tác giữ phân. Vì khi trẻ sợ đau, trẻ sẽ có phản xạ sợ, nhịn đi đại tiện, khóc khi đi đại tiện một cách có chủ ý tạo ra động tác giữ phân. Kết quả nghiên cứu cho thấy có 62,0% và 59,3% trẻ có tư thế giữ phân, 99,1% và 100% trẻ có đau hậu môn khi đi đại tiện lần lượt ở nhóm can thiệp và nhóm chứng. Tỷ lệ trẻ có động tác giữ phân trong nghiên cứu của chúng tôi là tương đương với nghi nhận của Nguyễn Thị Phương Mai là 58,4% [[18](#_ENREF_18)], thấp hơn so với nghiên cứu của Đỗ Thị Minh Phương có tỷ lệ trẻ có tư thế giữ phân là khá cao, 75,7% ở nhóm 1 và 81,4% ở nhóm 2 [[78](#_ENREF_78)]. Tỷ lệ đau hậu môn khi đi đại tiện trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương với nghiên cứu của Guerra (94,9%) [[170](#_ENREF_170)], nhưng cao hơn so với nghiên cứu của Medeiros và cộng sự (44,2% trẻ em táo bón lứa tuổi học đường đau hậu môn khi đại tiện) [[171](#_ENREF_171)].

Phần lớn trẻ táo bón phải gắng sức khi đi đại tiện vì trẻ đi phân cứng và rắn nên có động tác gắng sức khi đi đại tiện để tống phân ra ngoài. Kết quả nghiên cứu cho thấy tại thời điểm điều tra ban đầu có 78,7% và 77,8% trẻ gắng sức khi đi đại tiện ở nhóm can thiệp và nhóm chứng. Kết quả này là thấp hơn nghiên cứu của Phạm Thị Thanh Nga có 92,5% trẻ táo bón điều trị lactulose có động tác gắng sức khi đi đại tiện, tỷ lệ này ở nhóm điều trị PEG 4000 là 91,3% [[168](#_ENREF_168)]. Như vậy động tác gắng sức khi đi đại tiện là phổ biến nhất trong các triệu chứng ở trẻ táo bón chức năng.

Đau bụng là triệu chứng gây khó chịu khi trẻ bị táo bón. Kết quả nghiên cứu cho thấy có 45,4% và 39,8% trẻ có đau bụng lần lượt ở nhóm can thiệp và nhóm chứng. Nghiên cứu của chúng tôi là phù hợp với nghiên cứu của Soylu OB và cộng sự với 39% trẻ táo bón chức năng bị đau bụng [[169](#_ENREF_169)]. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Phương Mai cũng cho thấy, tỷ lệ đau bụng chiếm 28,5% trẻ bị táo bón [[18](#_ENREF_18)].

**4.3.2. Hiệu quả của *Lactobacillus casei* Shirota lên cải thiện táo bón ở trẻ 3 - 5 tuổi bị mắc táo bón chức năng**

***4.3.2.1. Hiệu quả can thiệp đến số lần đại tiện/tuần***

Tần suất đi đại tiện/tuần của những trẻ có số lần đại tiện đại tiện/tuần ≤ 2 lần/tuần ở nhóm can thiệp tăng hơn so với nhóm chứng sau 12 tuần can thiệp và sau 4 tuần ngừng can thiệp. Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm (p>0,05). So sánh cùng nhóm cho thấy có sự cải thiện rõ rệt ở những trẻ có số lần đại tiện≤ 2 lần/tuần ở cả 2 nhóm ngay sau 4 tuần can thiệp và tiếp tục được duy trì sau 8,12 tuần can thiệp và sau khi dừng can thiệp 4 tuần so với thời điểm ban đầu (T0). Kết quả nghiên cứu tương đồng với nghiên cứu của Tabbers và cs trong thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng trên 159 trẻ bị táo bón (tần suất đại tiện 3 lần mỗi tuần) được phân bổ ngẫu nhiên, nhóm can thiệp nhận một sản phẩm sữa lên men có chứa B lactis DN-173 010 (n=79) và một nhóm nhận một sản phẩm đối chứng (n=80). Trẻ ở nhóm can thiệp được sử dụng sản phẩm bổ sung probiotic hai lần một ngày trong 3 tuần. Sau 3 tuần can thiệp, tần suất đi đại tiện tăng lên ở cả 2 nhóm, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (2,9±3,2 ở nhóm probiotic so với 2,6±2,6 ở nhóm chứng, p=0,35) [[172](#_ENREF_172)], và cũng trong một nghiên cứu khác của Tabbers và cs trên trẻ em từ 3 đến 16 tuổi bị táo bón chức năng theo tiêu chuẩn Rome III. Trẻ được uống một gói bột chứa 108 - 1010 CFU Bifidobacterium breve hàng ngày trong 4 tuần. Kết quả cho thấy, tần suất đại tiện mỗi tuần tăng đáng kể từ 0,9 (0-2) lúc ban đầu lên 4,9 (0-21) vào tuần thứ 4 (p <0,01) [[172](#_ENREF_172)]. Nhưng khác với nghiên cứu của Coccorullo và cộng sự cũng cho thấy trẻ táo bón chức năng được dùng *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938) có số lần đại tiện/tuần cao hơn đáng kể so với nhóm dùng giả dược ở các thời điểm tuần 2 (p = 0,042), tuần 4 (p = 0,008), và tuần 8 (p = 0,027) [[173](#_ENREF_173)]. Nghiên cứu của Ojetti V1 và cộng sự năm 2014 trên người trưởng thành bị táo bón chức năng cũng cho thấy rằng, có sự cải thiện số lần đại tiện/1 tuần tốt hơn ở nhóm được bổ sung *L. reuteri* (DSM 17938), so với nhóm chứng, số lần đại tiện/1 tuần ở nhóm L. reuteri tăng từ 2,6 ± 1,14 lên 5,28 ± 1,93 lần sau 4 tuần can thiệp, trong khi nhóm chứng tăng từ 1,0 ± 1 lên 3,89 ± 1,79 lần [[174](#_ENREF_174)].

Như vậy bổ sung *Lactobacillus casei* shirota có xu hướng cải thiện số lần đi đại tiện/1 tuần ở trẻ bị táo bón chức năng sau 12 tuần can thiệp. Tuy nhiên sự khác biệt về hiệu quả điều trị giữa nghiên cứu của chúng tôi với các tác giả khác cho thấy các probiotics khác nhau, đối tượng sử dụng khác nhau sẽ có hiệu quả khác nhau khi bổ sung probiotic trên bệnh nhân táo bón chức năng.

***4.3.2.2. Hiệu quả của Lactobacillus casei* Shirota *đến tính chất phân***

Về tính chất phân, cả hai nhóm có sự cải thiện về tính chất phân, tại thời điểm T0 phân loại 2 chiếm 15,7% và 21,3% lần lượt ở nhóm can thiệp và nhóm chứng, đến thời điểm T12, giảm xuống còn 5,6% và 8,3% lần lượt ở nhóm can thiệp và nhóm chứng. Phân loại 3 chiếm 41,7% và 46,3% tại thời điểm T0 lần lượt ở nhóm can thiệp và nhóm chứng, đến thời điểm T12 giảm xuống còn 35,2% ở nhóm can thiệp và 41,7% ở nhóm chứng. Trẻ có chất phân loại 2, loại 3 ở nhóm can thiệp sau 4,8, 12 tuần can thiệp thấp hơn so với nhóm chứng. Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p>0,05. Kết quả phù hợp với nghiên cứu của của Ojetti V1 và cộng sự cũng cho thấy không có sự khác biệt về cải thiện tính chất phân trên người trưởng thành bị táo bón chức năng ở nhóm bổ sung *L. reuteri* (DSM 17938) so với nhóm chứng [[174](#_ENREF_174)]. Kết quả nghiên cứu của Đỗ Thi Minh Phương cũng chứng minh rằng không có sự khác biệt về tính chất phân giữa hai phác đồ sử dụng lactulose đơn thuần và lactolose kết hợp với *L. acidophilus* tại các thời điểm sau 1 tháng, 2 tháng và 3 tháng điều trị [[78](#_ENREF_78)]. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu của Paola Coccorullo và cộng sự về đánh giá ảnh hưởng của *Lactobacillus Reuteri* (DSM 17938) trên trẻ bị táo bón chức năng cho thấy có sự cải thiện tính chất phân tốt ở nhóm *L. Reuteri* sau 4 tuần và 8 tuần [[173](#_ENREF_173)]. Nghiên cứu của Min Chen và cộng sự về tác dụng khác biệt của chủng vi khuẩn *Lactobacillus casei* Shirota đối với bệnh nhân bị táo bón liên quan đến tính nhất quán của phân trên 62 người lớn bị táo bón, sử dụng Yakult trong 4 tuần (100 ml chứa 1 ×1010 LcS). Kết quả cho thấy tất cả các triệu chứng táo bón được cải thiện một cách có ý nghĩa thống kê, chất lượng phân được cải thiện rõ rệt ở cả phân lỏng và cứng, tất cả đều chuyển sang độ đặc bình thường khi so sánh trước và sau khi can thiệp bằng sản phẩm bổ sung lợi khuẩn LcS [[114](#_ENREF_114)]. Truong Tuyet Mai và cộng sự đã tiến hành nghiên cứu trên 26 người trưởng thành ở Việt Nam khỏe mạnh, mỗi người tham gia tiêu thụ 65 ml thức uống có chứa LcS trong 14 ngày. Kết quả cho thấy tỷ lệ người có phân dạng xúc xích giảm đáng kể sau can thiệp (26,9% so với 7,7%) [[96](#_ENREF_96)].

Như vậy, có sự khác biệt trong kết quả nghiên cứu về sự thay đổi tính chất phân trong việc sử dụng probiotic ở trẻ bị táo bón chức năng tùy thuộc vào từng loại probiotic và từng nhóm đối tượng được sử dụng.

***4.3.2.3. Hiệu quả của Lactobacillus casei* Shirota *đến triệu chứng són phân***

Triệu chứng són phân trong táo bón chức năng là triệu chứng đặc trưng của tình trạng giữ phân thứ phát do táo bón mạn tính, thường gặp ít hơn so với các triệu chứng khác nhưng lại gây ảnh hưởng tới tâm lý của trẻ, làm cho trẻ xấu hổ với bạn bè và người xung quanh. Trong nghiên cứu này có sự cải thiện tốt hơn về tỷ lệ són phân ở nhóm can thiệp so với nhóm chứng sau 4,8,12 tuần can thiệp và sau 4 tuần dừng can thiệp. Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p>0,05. So sánh cùng nhóm cho thấy tỷ lệ trẻ són phân đều giảm ở cả 2 nhóm sau 12 tuần can thiệp và sau 4 tuần dừng can thiệp. Tuy nhiên ở nhóm can thiệp tỷ lệ trẻ són phân giảm rõ rệt sau 12, tuần can thiệp và sau 4 tuần dừng can thiệp. Trong khi đó ở nhóm chứng, không có sự cải thiện về tình trạng són phân sau 12 tuần can thiệp và sau 4 tuần dừng can thiệp. Kết quả nghiên cứu phù hợp với kết quả nghiên cứu của Banaszkiewicz và cộng sự, số lần són phân/tuần giảm dần theo từng tháng khi theo dõi điều trị. Trong nhóm điều trị lactulose đơn thuần, số lần són phân/tuần giảm từ 1,6 ± 2,9 lần xuống 0,3 ± 0,9 lần sau 3 tháng. Số lần són phân/tuần giảm từ 1,8 ± 3,9 lần xuống 0,8 ± 1,8 lần ở những trẻ điều trị lactulose phối hợp *Lactobacillus* GG. Tuy nhiên, không có sự khác biệt giữa hai nhóm ở các thời điểm sau 4 tuần (p = 0,96), 8 tuần (p = 0,9), 12 tuần (p = 0,9) [[175](#_ENREF_175)]. Tỷ lệ són phân cải thiện đáng kể giữa hai nhóm dùng lactulose đơn thuần hoặc kết hợp Protexin ở thời điểm cuối tuần thứ nhất điều trị (p = 0,030), nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p = 0,161) vào thời điểm cuối tuần thứ 4 cũng được ghi nhận trong nghiên cứu của Sadeghzadeh [[103](#_ENREF_103)]. Kết quả nghiên cứu của Tabbers cho thấy tỷ lệ són phân ở trẻ sử dụng *B lactis* DN-173 010 là 36,6% và 48,6% ở nhóm dùng giả dược, không có sự khác biệt giữa 2 nhóm sau 3 tuần điều trị (p = 0,19) [[172](#_ENREF_172)].

M. Sadeghzadeh và cộng sự đã tiến hành nghiên cứu đối chứng mù đôi ngẫu nhiên được thực hiện trên 56 trẻ em từ 4-12 tuổi bị táo bón mạn tính, đều đáp ứng các tiêu chí Rome III về chứng táo bón mạn tính, được nhận ngẫu nhiên Lactulose cộng với *Protexin* hoặc Lactulose cộng với giả dược hàng ngày trong bốn tuần. Kết quả cho thấy vào cuối tuần thứ tư, tần suất và tính nhất quán của phân được cải thiện đáng kể (p=0,042) ở nhóm can thiệp. Vào cuối tuần đầu tiên, tình trạng són phân và đau bụng được cải thiện đáng kể ở nhóm can thiệp (p=0,030) nhưng vào cuối tuần thứ tư, sự khác biệt này không có ý nghĩa (p=0,125). Nghiên cứu này cho thấy men vi sinh có vai trò tích cực trong việc tăng tần suất và cải thiện độ đặc vào cuối tuần thứ 4 với sự kết hợp của Lactulose và men vi sinh [[103](#_ENREF_103)].

***4.3.2.4. Hiệu quả của Lactobacillus casei* Shirota *đến sự thay đổi nhịn đi đại tiện***

Trẻ càng nhịn đi đại tiện lâu thì phân tích tụ càng nhiều, trực tràng càng giãn căng, cảm giác mót đại tiện giảm dần, táo bón ngày càng trở nên trầm trọng. Sau can thiệp có sự cải thiện tốt hơn về tỷ lệ nhịn đi đại tiện ở nhóm can thiệp so với nhóm chứng tại các thời điểm can thiệp. Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, p>0,05. So sánh cùng nhóm cho thấy có sự cải thiện đáng kể sau 12 tuần can thiệp và sau 4 tuần dừng can thiệp ở cả 2 nhóm so với thời điểm điều tra ban đầu, với p<0,05 (T0).

***4.3.2.5.*** ***Hiệu quả của Lactobacillus casei* Shirota *đến triệu chứng phân cứng/đau hậu môn khi đi đại tiện***

Nghiên cứu đã chỉ ra có sự cải thiện đáng kể triệu chứng phân cứng ở nhóm can thiệp so với nhóm chứng. Tại thời điểm T0, trẻ chủ yếu có triệu chứng phân cứng ở cả 2 nhóm, nhóm can thiệp là 99,1% và nhóm chứng là 100%, đến thời điểm T12, nhóm can thiệp giảm xuống còn 42,6%, trong khi nhóm chứng là 74,1%. Sự khác biệt về tỷ lệ đau hậu môn giữa nhóm can thiệp và nhóm chứng ngay sau khi can thiệp 4 tuần và sự khác biệt tiếp tục duy trì sau 8,12 tuần can thiệp và sau 4 tuần dừng can thiệp, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,06. So sánh cùng nhóm cho thấy sau 12 tuần can thiệp và sau 4 tuần dừng can thiệp có sự cải thiện đáng kể về triệu chứng phân cứng sau 12 tuần can thiệp và sau 4 tuần dừng can thiệp so với thời điểm điều tra ban đầu (T0), p<0,05.

Kết quả nghiên cứu tương đương với kết quả nghiên cứu của Tabbers và cộng sự đã tiến hành một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng sử dụng giả dược, nhận thấy tỷ lệ đau hậu môn khi đại tiện trong nhóm dùng *B. lactis* và giả dược tương ứng là 48,6% và 41,4% sau 3 tuần sử dụng. Tuy nhiên, sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê (p = 0,14) [[172](#_ENREF_172)]. Trong một nghiên cứu khác Guerra và cộng sự nhận thấy tỷ lệ đau hậu môn ở nhóm có sử dụng sữa chua dê chứa *B. longum* giảm triệu chứng phân cứng nhanh hơn so với nhóm dùng sữa chua bình thường (p = 0,046) [[170](#_ENREF_170)].

***4.3.2.6. Hiệu quả của Lactobacillus casei* Shirota *đến triệu chứng phân to khi đi đại tiện***

Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ trẻ đi ngoài phân to ở nhóm can thiệp thấp hơn so với nhóm chứng sau 4,8,12 tuần can thiệp và sau 4 tuần dừng can thiệp. Tuy nhiên, sự khác biệt giữa 2 nhóm chỉ sau 12 tuần can thiệp (p<0,05), còn sau can thiệp 4,8 tuần và sau khi dừng can thiệp 4 tuần không có sự khác biệt giữa 2 nhóm (p>0,05). Kết quả nghiên cứu tương đồng với nghiên cứu của AgnieszkaWegner và cộng sự đã tiến hành một thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng với giả dược đánh giá hiệu quả của *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 trong điều trị 129 trẻ em bị táo bón chức năng. Bệnh nhân được phân ngẫu nhiên vào một trong hai nhóm: nhóm can thiệp sử dụng *L. reuteri* DSM 17938 và macrogol và nhóm chứng sử dụng macrogol và giả dược trong 8 tuần. Kết quả cho thấy không có sự khác biệt đáng kể giữa nhóm can thiệp so với nhóm chứng [[175](#_ENREF_175)].

***4.3.2.7. Hiệu quả của Lactobacillus casei* Shirota *đến đại tiện phân máu***

Kết quả cho thấy thấy có sự cải thiện tỷ lệ đi đại tiện phân máu tốt hơn ở nhóm can thiệp, tại thời điểm T12 tỷ lệ đi đại tiện phân máu ở nhóm *L. casei* Shirota giảm xuống còn 11,1% so với thời điểm T0 là 33,3%. Tuy nhiên sự khác biệt về tỷ lệ đi đại tiện phân máu giữa hai nhóm can thiệp và nhóm chứng là không có ý nghĩa thống kê. Kết quả của nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với kết quả nghiên cứu của Xiaomei Zhang và cs khi tiến hành thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi có đối chứng với giả dược trên 82 bệnh nhân táo bón. Nhóm can thiệp được uống 100 ml đồ uống có chứa LcS (108 CFU/mL) hoặc giả dược mỗi ngày trong 9 tuần. Kết quả cho thấy tỷ lệ người bệnh đi đại tiện phân máu giảm nhiều hơn so với nhóm dùng giả dược [[19](#_ENREF_19)].

***4.3.2.8. Hiệu quả của Lactobacillus casei* Shirota *đến động tác gắng sức khi đi đại tiện***

Kết quả cho thấy tỷ lệ trẻ có động tác gắng sức khi đi đại tiện ở nhóm can thiệp cải thiện tốt hơn rõ rệt so với nhóm chứng ngay sau 4 tuần can thiệp, sự khác biệt này tiếp tục được duy trì 8,12 tuần can thiệp và sau 4 tuần dừng can thiệp. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi là tương tự với nghiên cứu của Jayasimhan và cộng sự khi sử dụng Hexbio (chứa *Bifidobacterium, Lactobacillus* và fructo oligosaccharide) trên đối tượng là người lớn bị táo bón chức năng mạn tính, có sự thay đổi triệu chứng gắng sức khi đi đại tiện so với nhóm chứng (p = 0,001) [[105](#_ENREF_105)].

Kết quả nghiên cứu này cao hơn nghiên cứu của Đỗ Thị Minh Phương cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ trẻ có động tác gắng sức khi đại tiện giữa 2 phác đồ sử dụng lactulose đơn thuần và lactulose kết hợp *L. acidophilus* ở các thời điểm nghiên cứu [[78](#_ENREF_78)].

***4.3.2.9. Hiệu quả của Lactobacillus casei* Shirota *đến thay đổi tư thế giữ phân***

Những dấu hiệu của tư thế giữ phân bao gồm ngồi xổm, vã mồ hôi, khóc khi đi đại tiện, vắt chéo chân, gồng cứng người, bám chặt vào bàn ghế hoặc ôm mẹ, trốn hoặc sợ đi đại tiện. Kết quả phân tích đã chỉ ra tại thời điểm T0, tỷ lệ trẻ có tư thế giữ phân ở cả hai nhóm là khá cao chiếm 62,0% ở nhóm can thiệp và 59,3% ở nhóm chứng. Tuy nhiên đến thời điểm T12, tỷ lệ trẻ có tư thế giữ phân giảm xuống còn 12,0% và 22,2% lần lượt ở nhóm can thiệp và nhóm chứng. Sự khác biệt về tỷ lệ trẻ có tư thế giữ phân sau 4,8,12 tuần can thiệp và sau 4 tuần dừng can thiệp giữa 2 nhóm là không có ý nghĩa thống kê. Kết quả nghiên cứu tương đồng với nghiên cứu của Đỗ Thị Minh Phương đã chỉ ra rằng không có sự khác biệt về tỷ lệ tư thế giữ phân tại các thời điểm sau 1 tháng, 2 tháng, 3 tháng giữa 2 phác đồ sử dụng lactulose đơn thuần và lactulose kết hợp *L. acidophilus* [[78](#_ENREF_78)]. Nghiên cứu của Paola Coccorullo và cộng sự cũng cho thấy không có sự khác biệt về tư thế giữ phân ở trẻ táo bón ở nhóm được nhận *L reuteri* (DSM 17938) và nhóm chứng [[173](#_ENREF_173)].

***4.3.2.10. Hiệu quả của Lactobacillus casei Shirota đến sự cải thiện tình trạng táo bón của các đối tượng sau 12 tuần can thiệp và sau 4 tuần dừng can thiệp***

Hiệu quả của LcS lên cải thiện tình trạng táo bón ở những trẻ mắc táo bón chức năng được thể hiện ngay sau can thiệp 4 tuần và tiếp tục duy trì sau 8,12 tuần can thiệp và sau 4 tuần dừng can thiệp so với ban đầu 100% trẻ bị táo bón chức năng. Tỷ lệ trẻ cải thiện tình trạng táo bón ở nhóm can thiệp giảm rõ rệt so với nhóm chứng sau 4,8,12 tuần can thiệp và sau khi dừng can thiệp 4 tuần. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05. Kết quả phân tích hiệu quả phòng bệnh đến tình trạng táo bón cho thấy cứ 4 trẻ được bổ sung LcS trong 12 tuần thì có một trẻ khỏi táo bón chức năng.

**4.3.3. Hiệu quả của *Lactobacillus casei* Shirota lên cải thiện tình trạng dinh dưỡng ở trẻ 3 - 5 tuổi bị mắc táo bón chức năng**

Cân nặng và chiều cao của trẻ là các chỉ số rất quan trọng đánh giá nhân trắc dinh dưỡng. Khi bắt đầu nghiên cứu, tỷ lệ SDD cân nặng theo tuổi và SDD chiều cao theo tuổi của nhóm chứng và nhóm can thiệp khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p>0,05). Sau 12 tuần can thiệp tỷ lệ SDD cân nặng theo tuổi của nhóm chứng tăng từ 13,9% lên 14,8%, trong khi ở nhóm can thiệp tỷ lệ SDD cân nặng theo tuổi giảm từ 15,7% xuống còn 13,0%. Tỷ lệ SDD chiều cao theo tuổi của nhóm can thiệp từ 22,2% giảm xuống 20,4%, trong khi ở nhóm chứng lại tăng từ 19,4 % lên 21,3%. Tuy nhiên, sự khác biệt về thay đổi về tỷ lệ 2 thể SDD này giữa hai nhóm cũng chưa có ý nghĩa thống kê (p>0,05). Điều này có thể lý giải thứ nhất là do ở thời điểm trước khi nghiên cứu số trẻ bị SDD ở hai thể này thấp, do đó khó đánh giá được hiệu quả của bổ sung sản phẩm dinh dưỡng đến tỷ lệ SDD ở hai thể này. Thứ hai, do khoảng thời gian tiến hành nghiên cứu từ tháng 10 đến tháng 1 là khoảng thời gian giao giữa mùa thu và mùa đông nên trẻ mắc các bệnh về nhiễm khuẩn đường hô hấp, do đó ảnh hưởng tới sự phát triển cân nặng của trẻ. Do đó chưa thấy rõ hiệu quả của bổ sung LcS lên tình trạng dinh dưỡng của trẻ.

Kết quả nghiên cứu khác với kết quả nghiên cứu của Ozlem Bekem Soylu năm 2013 trên 335 trẻ táo bón, có 18% trẻ bị SDD ở nhóm trẻ bị táo bón chức năng và 56 % trẻ bị SDD ở nhóm trẻ bị táo bón thực thể [[169](#_ENREF_169)]. Tại Việt Nam, nghiên cứu của Đỗ Thị Minh Phương năm 2014 cho thấy tỷ lệ trẻ SDD ở trẻ táo bón chức năng đến khám tại bệnh viện Nhi Trung Ương là 7,1%. Nghiên cứu này cũng chỉ ra rằng, trẻ táo bón có nguy cơ SDD cao gấp 2,3 lần trẻ bình thường [[78](#_ENREF_78)].

Kết quả này phù hợp với một số nghiên cứu trước đây như: nghiên cứu của Vũ Thị Kim Hoa khi bổ sung sản phẩm dinh dưỡng có probiotic, prebiotic ở trẻ em 25-36 tháng tuổi cho thấy khi bắt đầu nghiên cứu, tỷ lệ SDD nhẹ cân và SDD thấp còi của nhóm chứng và nhóm Synbiotic khác nhau không có ý nghĩa thống kê (p>0,05). Sau 2,5 tháng can thiệp, tỷ lệ SDD nhẹ cân của nhóm chứng tăng từ 10,7% lên 11,9%, trong khi ở nhóm Synbiotic tỷ lệ SDD nhẹ cân giảm từ 10,3% xuống còn 8,9%. Tuy nhiên sự thay đổi về tỷ lệ SDD nhẹ cân giữa 2 nhóm đều chưa có ý nghĩa thống kê (p>0,05) và tỷ lệ SDD thấp còi ở 2 nhóm khi bắt đầu nghiên cứu tương đương nhau. Sau 2,5 tháng can thiệp, SDD thấp còi ở nhóm chứng vẫn giữ nguyên 25%, ở nhóm can thiệp giảm từ 24,8% xuống còn 22,1%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ngay trong cùng một nhóm và giữa hai nhóm [[120](#_ENREF_120)]. Ojochenemi J Onubi và cs tiến hành tổng hợp và phân tích mười hai nghiên cứu về hiệu quả của probiotic đối với tăng trưởng của trẻ. Trong đó, mười nghiên cứu là thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng trên 2757 trẻ em, với 1598 trẻ từ các nước đang phát triển. Các nghiên cứu khác nhau về loại và số lượng men vi sinh được sử dụng, thời gian can thiệp, đặc điểm của đối tượng tham gia nghiên cứu. Năm nghiên cứu cho thấy tác dụng tích cực của men vi sinh đối với sự phát triển của trẻ. Tất cả năm nghiên cứu được thực hiện ở các nước đang phát triển với bốn nghiên cứu được thực hiện ở hầu hết trẻ em kém dinh dưỡng và một nghiên cứu ở trẻ em được nuôi dưỡng tốt. Không có ảnh hưởng đáng kể đến tăng trưởng được tìm thấy trong bảy nghiên cứu được thực hiện ở các nước phát triển. Kết luận bằng chứng hạn chế cho thấy men vi sinh có khả năng cải thiện sự phát triển của trẻ em ở các nước đang phát triển và trẻ em kém dinh dưỡng [[176](#_ENREF_176)].

Kết quả nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt về cân nặng của trẻ ở nhóm can thiệp so với nhóm chứng sau 12 tuần can thiệp và sau 4 tuần dừng can thiệp. Chênh lệch cân nặng tại các thời điểm (T12-T0) và (T16-T0) phản ánh hiệu quả của can thiệp giữa nhóm can thiệp so với nhóm chứng một cách có ý nghĩa thống kê với p<0,05. Như vậy trong nghiên cứu này có sự cải thiện cân nặng tốt hơn ở nhóm can thiệp so với nhóm chứng.

Kết quả nghiên cứu tương đồng với kết quả nghiên cứu của một số tác giả. Nghiên cứu của Hsun Chin Chao và cộng sự năm 2008 tại Đài Loan về tác động của táo bón tới tăng trưởng của 2426 trẻ từ 1 đến 15 tuổi cho thấy rằng sau 12 tuần điều trị táo bón cân nặng trung bình tăng từ 20,67 ± 5,17 lên 21,60 ± 5,23 kg sau 12 tuần và lên 22,46 ± 5,29 kg sau 24 tuần điều trị, ở nhóm chứng, cân nặng tăng từ 23,21 ± 5,28 lên 24,01 ± 5,48 kg ở tuần thứ 12 và lên 24,82 ± 5,73 kg ở tuần thứ 24, sự khác biệt cân nặng giữa hai nhóm là có ý nghĩa thống kê [[177](#_ENREF_177)]. Tại Việt Nam, Nghiên cứu của Nguyễn Lân cho thấy sau 6 tháng can thiệp, mức tăng cân nặng ở cả 3 nhóm trẻ được uống sữa bổ sung. Tuy nhiên ở nhóm prebiotic và nhóm synbiotic có mức tăng cân cao hơn hẳn ở tất cả các thời điểm nghiên cứu so với nhóm chứng (2,6 kg; 2,4kg so với 2,2 kg), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05. Mức tăng cân nặng của trẻ ở nhóm synbiotic 2 cũng cao hơn so với nhóm chứng, nhưng sự khác biệt chỉ ở 4 tháng đầu can thiệp, những tháng còn lại mức tăng cân cao hơn nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê [[109](#_ENREF_109)].

Sazawal và cộng sự đã tiến hành một thử nghiệm đối chứng, dựa vào cộng đồng ở ngoại ô, 624 trẻ em đã được tham gia và được phân bổ ngẫu nhiên để nhận sữa bổ sung probiotic và prebiotic (n = 312) hoặc sữa đối chứng (n = 312) trong 1 năm. Kết quả cho thấy trẻ ở nhóm bổ sung probiotic và prebiotic có sự tăng cân nặng tốt hơn nhóm chứng [[178](#_ENREF_178)].

S.Surono và cộng sự tiến hành một nghiên cứu ngẫu nhiên mù đôi có đối chứng với giả dược 90 ngày được thực hiện ở trẻ em trước tuổi đi học với hai nhóm, nhóm giả dược và nhóm sử dụng lợi khuẩn. Kết quả cho thấy tác dụng tích cực đáng kể về tăng cân của trẻ em trước tuổi đi học [[179](#_ENREF_179)].

Nghiên cứu của Vũ Thị Kim Hoa khi bổ sung sản phẩm dinh dưỡng có probiotic, prebiotic ở trẻ em 25-36 tháng tuổi cho thấy sau 2,5 tháng can thiệp cân nặng của cả hai nhóm đều được cải thiện có ý nghĩa, nhóm can thiệp có mức tăng cân nặng cao hơn so với nhóm chứng (p<0,05) và sự gia tăng về cân nặng của nhóm can thiệp cũng tốt hơn nhóm chứng (p<0,05).

Kết quả nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt về chiều cao của trẻ ở nhóm can thiệp so với nhóm chứng sau 12 tuần can thiệp và sau 4 tuần dừng can thiệp và không có sự khác biệt về chênh lệch chiều cao giữa nhóm can thiệp và nhóm chứng sau 12 tuần can thiệp và sau 4 tuần dừng can thiệp (T12-T0) và (T16-T0). Kết quả nghiên cứu cho thấy bổ sung LcS trên trẻ táo bón chức năng chưa cải thiện rõ rệt về chiều cao của trẻ sau 12 tuần can thiệp ở nhóm can thiệp so với nhóm chứng. Kết quả nghiên cứu này khác so với một số các nghiên cứu của các tác giả khác: nghiên cứu của Hsun Chin Chao và cộng sự cũng cho thấy mức tăng chiều cao trung bình giữa thời điểm đầu và sau 12 tuần ở nhóm được điều trị táo bón là 1,55 ± 0,34 cm cao hơn ở nhóm chứng là 1,41 ± 0,26 cm, sự khác biệt về chiều cao giữa hai nhóm là có nghĩa thống kê [[177](#_ENREF_177)]. Nghiên cứu của Nguyễn Lan Phương trên trẻ 18-36 tháng tuổi với việc bổ sung synbiotic cũng cho kết quả là sau 3 tháng can thiệp, mức tăng chiều cao ở nhóm can thiệp là cao hơn một cách có ý nghĩa so với nhóm chứng (4,93 cm so với 3,89 cm) [[180](#_ENREF_180)]. Điều này có thể lý giải do nghiên cứu của chúng tôi tiến hành trên cỡ mẫu chưa đủ lớn ở 2 nhóm. Hơn nữa, tỷ lệ trẻ SDD ở thời điểm ban đầu của 2 nhóm chiếm tỷ lệ thấp. Do đó, chưa đánh giá chính xác được hiệu quả của bổ sung lợi khuẩn LcS lên cải thiện tình trạng dinh dưỡng của trẻ.

Kết quả cho thấy có sự cải thiện chỉ số Z-score cân nặng/tuổi ở nhóm can thiệp so với nhóm chứng sau 12 tuần can thiệp và sau khi dừng can thiệp 4 tuần. Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Chênh lệch chỉ số Z-score cân nặng/tuổi sau 12 tuần can thiệp và sau 4 tuần dừng can thiệp ở nhóm can thiệp cao hơn so với nhóm chứng (T12-T0), (T16-T0), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05. Kết quả nghiên cứu này tương đồng với nghiên cứu của Vlieger và cs nghiên cứu tại Hà Lan, trên 126 trẻ sơ sinh được bổ sung prebiotic và probiotics, 0,24g prebiotic galacto-oligosaccharides/100 ml sữa và 1x107 cfu B.animalis ssp. lactis/g (Bifidobacterium BB12) và 1x107 cfu L. paracasei ssp. paracasei/g (L. casei CRL-431), cũng cho thấy sau 6 tháng không có khác biệt giữa hai nhóm về các chỉ số WAZ và HAZ (0,1 so với 0,17; 0,51 so với 0,50, theo thứ tự) cũng như không có khác biệt về mức tăng cân nặng và chiều cao tuyệt đối (4152 g và 17,7 cm so với 4282 g và 17,3 cm, theo thứ tự) [[181](#_ENREF_181)]. Nhưng kết quả nghiên cứu này khác so với nghiên cứu của Vũ Thị Kim Hoa khi bổ sung sản phẩm dinh dưỡng có probiotic, prebiotic ở trẻ em 25-36 tháng tuổi cho thấy sau 2,5 tháng can thiệp chỉ số WAZ trung bình của nhóm symbiotis cải thiện hơn so với nhóm chứng (0,05±0,93 so với -0,16±0,98), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p<0,05)

Kết quả cho thấy có sự cải thiện chỉ số Z-score chiều cao/tuổi ở nhóm can thiệp so với nhóm chứng sau 4,8,12 tuần can thiệp và sau khi dừng can thiệp 4 tuần. Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Chênh lệch chỉ số Z-score cân nặng/tuổi sau 12 tuần can thiệp và sau 4 tuần dừng can thiệp ở nhóm can thiệp cao hơn so với nhóm chứng (T12-T0), (T16-T0), sự khác biệt cũng không có ý nghĩa thống kê với p<0,05. Kết quả này tương đồng với kết quả nghiên cứu của Vũ Thị Kim Hoa khi bổ sung sản phẩm dinh dưỡng có probiotic, prebiotic ở trẻ em 25-36 tháng tuổi, sau 2,5 tháng can thiệp chỉ số HAZ trung bình của 2 nhóm đều có xu hướng tốt hơn so với thời điểm ban đầu. Nhưng không có sự khác biệt giữa 2 nhóm sau can thiệp (p>0,05) [[120](#_ENREF_120)] và nghiên cứu của Nguyễn Lân về ảnh hưởng của bổ sung pre-probiotic lên tình trạng dinh dưỡng của trẻ 6-12 tháng tuổi tại huyện Phổ Yêm, tỉnh Thái Nguyên cho thấy chỉ số Z-score chiều dài nằm/tuổi cho thấy tình trạng dinh dưỡng ở cả 4 nhóm trẻ là tương tự nhau tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu. Sau thời gian 6 tháng can thiệp, tình trạng dinh dưỡng của trẻ theo chỉ tiêu này gần như không có sự cải thiện ở cả 4 nhóm trẻ [[109](#_ENREF_109)].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với kết quả nghiên cứu của Hsun Chin Chao và cộng sự cho thấy mức tăng Z-score cân nặng/tuổi và Z-score chiều cao/tuổi giữa hai nhóm trẻ táo bón chức năng được điều trị và nhóm chứng sau 12 tuần can thiệp là có ý nghĩa thống kê [[177](#_ENREF_177)].

Như vậy, tác dụng của probiotics và prebiotic đến sự thay đổi cân nặng và chiều cao vẫn còn chưa thống nhất, cơ chế làm tăng cân của probiotics còn chưa rõ ràng. Tác động đến sự tăng trưởng của probiotic có thể phụ thuộc vào liều lượng bổ sung và thời gian bổ sung. Ngoài ra, độ tuổi của đối tượng được can thiệp và chủng probiotics cũng là những yếu tố ảnh hưởng tới tác dụng của bổ sung đến các chỉ tiêu nhân trắc.

**KẾT LUẬN**

**1. Tình trạng dinh dưỡng, tiêu hóa và nhiễm khuẩn hô hấp cấp ở trẻ 3-5 tuổi tại 4 xã tỉnh Thanh Hóa năm 2017**

Tỷ lệ SDD nhẹ cân, thấp còi và gầy còm ở trẻ 3-5 tuổi tại 4 xã: Yên Thái, Định Thành, Vạn Thắng, Công Chính năm 2017 lần lượt là 11,2%; 15,7% và 2,0%.

Tỷ lệ trẻ bị táo bón là 24,6%, tỷ lệ trẻ bị tiêu chảy, NKHHC trong 2 tuần qua lần lượt là 8,8% và 21,1%.

**2. Hiệu quả của *Lactobacillus casei* Shirota lên tỷ lệ mắc mới táo bón, tiêu chảy và nhiễm khuẩn hô hấp cấp ở trẻ 3-5 tuổi tại 4 xã tỉnh Thanh Hóa.**

Tỷ lệ trẻ mắc mới táo bón ở nhóm can thiệp thấp hơn rõ rệt so với nhóm chứng sau 12 tuần can thiệp (21,7% so với 43,1%, p<0,05).

Thời gian trẻ không bị mắc mới táo bón trung bình sau 12 tuần can thiệp ở nhóm can thiệp lớn hơn so với nhóm chứng (10,524 ± 0,156 tuần so với 9,407 ± 0,187 tuần, p<0,05). Hiệu quả can thiệp giảm nguy cơ tuyệt đối được 21,4% trẻ mắc mới táo bón và cứ 4 trẻ được bổ sung LcS sau 12 tuần thì có một trẻ không mắc mới táo bón. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

Tỷ lệ mắc mới tiêu chảy ở nhóm can thiệp thấp hơn so với nhóm chứng sau 12 tuần can thiệp (35,9% so với 38,1%). Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p>0,05). Thời gian trẻ không bị mắc mới tiêu chảy trung bình sau 12 tuần can thiệp ở nhóm can thiệp lớn hơn so với nhóm chứng (10,114 ± 0,144 tuần so với 10,035 ± 0,149 tuần). Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p>0,05).

Tỷ lệ mắc mới NKHHC ở nhóm can thiệp thấp hơn so với nhóm chứng sau 12 tuần can thiệp (33,7% so với 38,1%). Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p>0,05). Thời gian trẻ không bị mắc mới NKHHC trung bình sau 12 tuần can thiệp ở nhóm can thiệp lớn hơn so với nhóm chứng (10,398 ± 0,148 tuần so với 10,205 ± 0,157 tuần). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p>0,05).

**3. Hiệu quả *Lactobacillus casei* Shirota lên cải thiện táo bón, tình trạng dinh dưỡng ở trẻ từ 3 đến 5 tuổi bị mắc táo bón chức năng tại 4 xã tỉnh Thanh Hóa.**

Tỷ lệ trẻ bị táo bón chức năng ở nhóm can thiệp thấp hơn rõ rệt so với nhóm chứng sau 4,8,12 tuần can thiệp và sau 4 tuần dừng can thiệp lần lượt là 27,8% so với 44,4%, 26,9% so với 42,6%, 21,3% so với 46,3% và 28,7% so với 43,5%, p<0,05. Hiệu quả can thiệp giảm nguy cơ tuyệt đối được 25% trẻ mắc táo bón và cứ 4 trẻ được bổ sung LcS sau 12 tuần thì có một trẻ khỏi táo bón. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p<0,001).

Sau 12 tuần can thiệp, mức tăng cân nặng trung bình của trẻ ở nhóm can thiệp cao hơn so với nhóm chứng (p<0,05). Có xu hướng cải thiện tỷ lệ suy dinh dưỡng nhẹ cân ở nhóm can thiệp sau 12 tuần can thiệp.

**KHUYẾN NGHỊ**

1. Để góp phần dự phòng mắc táo bón và cải thiện tình trạng táo bón chức năng ở trẻ 3-5 tuổi cần bổ sung 6,5 tỷ lợi khuẩn *Lactobacillus casei* Shirota (108CFU/ml) hàng ngày cho trẻ 3-5 tuổi nói riêng và trẻ em nói chung.

2. Cần tiếp tiếp tục nghiên cứu trên cộng đồng trên các đối tượng khác nhau với thời gian dài hơn, kết hợp đánh giá các chỉ số miễn dịch về hiệu quả trong dự phòng mắc tiêu chảy và NKHHC.

**NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN**

Đây là công trình đầu tiên trong nước đã xác định được tình trạng dinh dưỡng, tiêu hóa và nhiễm khuẩn hô hấp cấp ở trẻ 3-5 tuổi tại 4 xã tỉnh Thanh Hóa năm 2017 với tỷ lệ SDD nhẹ cân, thấp còi và gầy còm lần lượt là 11,2%; 15,7% và 2,0%. Đề tài đã chứng minh được hiệu quả của *Lactobacillus casei* Shirota lên tỷ lệ mắc mới táo bón ở trẻ 3-5 tuổi sau 12 tuần can thiệp, ở nhóm can thiệp tỷ lệ mắc mới táo bón thấp hơn rõ rệt so với nhóm chứng (1,3% so với 10,4%). Kết quả của công trình nghiên cứu cũng cho thấy hiệu quả của *Lactobacillus casei* Shirota trong cải thiện tình trạng táo bón ở trẻ 3 đến 5 tuổi bị mắc táo bón chức năng.

**NHỮNG ĐIỂM HẠN CHẾ CỦA LUẬN ÁN**

Do kinh phí đề tài có hạn nên đề tài chưa nghiên cứu về các chỉ số miễn dịch liên quan đến dự phòng tiêu chảy và NKHHC.

**DANH MỤC CÁC BÀI BÁO ĐÃ ĐĂNG**

**LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. Phạm Thị Thư, Trương Tuyết Mai, Nguyễn Ngọc Sáng, Hoàng Thị Hằng (2021). Đánh giá hiệu quả bổ sung lợi khuẩn *Lactobacillus casei* Shirota (LcS) trên trẻ 3 - 5 tuổi bị táo bón chức năng tại 4 xã, tỉnh Thanh Hóa. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 509(2): 170-175.
2. Phạm Thị Thư, Trương Tuyết Mai, Nguyễn Ngọc Sáng, Trần Thị Thu Trang (2022). Tình trạng dinh dưỡng và một số yếu tố liên quan ở trẻ 3-5 tuổi tại 4 xã, tỉnh Thanh Hóa năm 2017. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 514(2): 230-234.
3. Truong Tuyet Mai, Pham Thi Thu, Hoang Thi Hang, Tran Thi Thu Trang, Shintaro Yui, Akira Shigehisa, Vu Thuy Tien, Truong Viet Dung, Phan Bich Nga, Nguyen Trong Hung, Le Danh Tuyen (2020). Efficacy of probiotics on digestive disorders and acute respiratory infections: a controlled clinical trial in young Vietnamese children. European Journal of Clinical Nutrition https://doi.org/10.1038/s41430-020-00754-9.

**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Dos Santos, N.A; De Freitas, P.H; Galdino, L; et al. (2018). Malnutrition and development of basic visual functions. *Avidscience*, 4: 184-194.

2. Black, R.E., Allen, L.H., Bhutta, Z.A.; et al. (2008). Maternal and child undernutrition: global and regional exposures and health consequences. *The lancet*, 371(9608): 243-260.

3. Makris T; Dorstyn D., Crettenden A. (2019). Quality of life in children and adolestcents with cerebral palsy: a systematic review with meta-analysis. *Disabil Rehabil*, 17:1.

4. <http://viendinhduong.vn/vi/so-lieu-thong-ke/so-lieu-thong-ke.html>.

5. World Health Statistics (2018). Monitoring Health for the SDGs, Sustainable Development Goals,

Available online: www.who.int/gho/publications/wold health statistics/en (asscessed on 3 April 2020).

6. Taksande, A.M. and Yeole, M. (2016). Risk factors of Acute Respiratory Infection (ARI) in under-fives in a rural hospital of Central India. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine (JPNIM)*, 5(1): 050105-050105.

7. Bộ Y tế (2012). *Chiến lược quốc gia về dinh dưỡng giai đoạn 2010-2020, tầm nhìn đến 2030, Ban hành kèm theo Quyết định số 226/QĐ/Ttg, ngày 22/02/2012 của Thủ tướng Chính phủ*, 18-28.

8. Nguyễn Thị Minh Hiếu (2012). *Đánh giá hiệu quả can thiệp cộng đồng trong thực hành xử trí nhiễm khuẩn hô hấp cấp tính ở trẻ dưới 5 tuổi tại huyện Đan Phượng và Ba Vì, Hà Nội*, Luận văn tiến sĩ y tế công cộng, Viện Vệ sinh dịch tễ trung ương.

9. Selvaraj, K., Chinnakali, P., Majumdar, A. et al. (2014). Acute respiratory infections among under-5 children in India: A situational analysis. *Journal of natural science, biology, and medicine*, 5(1): p.15.

10. Bhat, R. Y., & Manjunath, N. (2013). Correlates of acute lower respiratory tract infections in children under 5 years of age in India. *The international journal of tuberculosis and lung disease*, 17(3): 418-422.

11. UNICEF (2016). One is Too Many: Ending Child Deaths from Pneumonia and Diarrhoea New York.

12. Farzana Ferdous and Shahnawaz Ahmed, et al. (2013). Severity of Diarrhea and Malnutrition among Under Five-Year-Old Children in Rural Bangladesh. *Am. J. Trop. Med. Hyg*, 89 (2): 223-228.

13. William Jayadi Iskandar and Yati Soenarto, et al. (2015). Risk of nutritional status on diarrhea among under five children. *Paediatrica Indonesia*, 55 (4): 235-238.

14. Wong, M. Y., Hebbard, G., Gibson, P. R., & Burgell, R. E. (2020). Chronic constipation and abdominal pain: Independent or closely interrelated symptoms?. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 35(8): 1294-1301.

15. Benninga, M.A., Voskuijl, W.P., and Taminiau, J. (2004). Childhood constipation: is there new light in the tunnel? *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 39(5): 448-464.

16. Rajindrajith, S., Devanarayana, N.M., Perera, B.J.C.; et al. (2016). Childhood constipation as an emerging public health problem. *World journal of gastroenterology*, 22(30): 6864.

17. Lê Thị Hồng Minh, Hoàng Lê Phúc, Trần Thị Thanh Tâm (2009). Đặc điểm táo bón ở trẻ mẫu giáo quận Gò Vấp và kiến thức thái độ của bà mẹ trong chăm sóc trẻ táo bón. *Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh*, 13: 142-147.

18. Nguyễn Thị Phương Mai (2013). *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và nguyên nhân gây táo bón ở trẻ em*, Luận văn Thạc sỹ, Trường Đại học Y Hà Nội.

19. Zhang, X., Chen, S., Zhang, M.; et al. (2021). Effects of fermented milk containing Lacticaseibacillus paracasei strain Shirota on constipation in patients with depression: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrients*, 13(7): 2238.

20. Kubota, M., Ito, K., Tomimoto, K.; et al. (2020). Lactobacillus reuteri DSM 17938 and magnesium oxide in children with functional chronic constipation: a double-blind and randomized clinical trial. *Nutrients*, 12(1): 225.

21. Ashraf, R. and Shah, N.P. (2014). Immune system stimulation by probiotic microorganisms. *Critical reviews in food science and nutrition*, 54(7): 938-956.

22. Dong, H., Rowland, I., Thomas, L.V.; et al. (2013). Immunomodulatory effects of a probiotic drink containing Lactobacillus casei Shirota in healthy older volunteers. *European journal of nutrition*, 52(8): 1853-1863.

23. Shida, K., Sato, T., Iizuka, R.; et al. (2017). Daily intake of fermented milk with Lactobacillus casei strain Shirota reduces the incidence and duration of upper respiratory tract infections in healthy middle-aged office workers. *European journal of nutrition*, 56(1): 45-53.

24. Vaisberg, M., Paixao, V., Almeida, E.B.; et al. (2019). Daily Intake of Fermented Milk Containing Lactobacillus casei Shirota (Lcs) Modulates Systemic and Upper Airways Immune/Inflammatory Responses in Marathon Runners. *Nutrients*, 11(7): 1678.

25. Saipudin, Nurul Aint Binti. (2017). Effects of L. Casei strain shirota supplementation on fecal profiles and body weight status of school children, Degree of Master of Scicence, University Putra Malaysia.

26. Alberda, C., Marcushamer, S., Hewer, T.; et al. (2018). Feasibility of a Lactobacillus casei drink in the intensive care unit for prevention of antibiotic associated diarrhea and Clostridium difficile. *Nutrients*, 10(5): 539.

27. Lai, H.-H., Chiu, C.-H., Kong, M.-S.; et al. (2019). Probiotic Lactobacillus casei: effective for managing childhood diarrhea by altering gut microbiota and attenuating fecal inflammatory markers. *Nutrients*, 11(5): 1150.

28. Chen, S., Ou, Y., Zhao, L.; et al. (2019). Differential effects of lactobacillus casei strain Shirota on patients with constipation regarding stool consistency in China. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 25(1): 148.

29. Phạm Hoàng Hưng (2008). *Hiệu quả của truyền thông tích cực đến đa dạng hóa bữa ăn và tình trạng dinh dưỡng bà mẹ, trẻ em,* Luận án Tiến sĩ dinh dưỡng cộng đồng, Viện dinh dưỡng Hà Nội.

30. Rahman, T.M., Fleifel, D., Padela, M.T.; et al. (2020). Interventions for obesity and nutritional status in arthroplasty patients. *JBJS reviews*, 8(3): 0161.

31. Nguyễn Gia Khánh (2013). *Bài giảng Nhi khoa, tập 1*, Nhà Xuất bản Y học, tr. 234.

32. UNICEF (1998). *The State of the World’s Children*, Oxford University Press.

33. El Arifeen, S., Blum, L.S., Hoque, D.E.; et al. (2004). Integrated Management of Childhood Illness (IMCI) in Bangladesh: early findings from a cluster-randomised study. *The Lancet*, 364(9445): 1595-1602.

34. Victora, C.G., Adair, L., Fall, C.; et al. (2008). Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital. *The lancet*, 371(9609): 340-357.

35. Clark, H., Coll-Seck, A., Banerjee, A.; et al. (2020). A Bhutta, Z.; Borrazzo, J.; et al. A future for the world’s children? A WHO–UNICEF–Lancet Commission. *Lancet*, 395: 605-658.

36. Wali, N., Agho, K., & Renzaho, A. (2019). Past drivers of and priorities for child undernutrition in South Asia: a mixed methods systematic review protocol. *Systematic reviews*, 8(1): 1-8.

37. Black, M. M., Lutter, C. K., & Trude, A. C. (2020). All children surviving and thriving: re-envisioning UNICEF's conceptual framework of malnutrition. *The Lancet Global Health*, 8(6): 766-767.

38. Pomati, M., & Nandy, S. (2020). Assessing progress towards SDG2: Trends and patterns of multiple malnutrition in young children under 5 in West and Central Africa. *Child Indicators Research*, 13(5): 1847-1873.

39. Shahid, M., Cao, Y., Ahmed, F.; et al. (2022). Does Mothers' Awareness of Health and Nutrition Matter? A Case Study of Child Malnutrition in Marginalized Rural Community of Punjab, Pakistan. *Frontiers in Public Health*, 10.

40. World Health Organization (2020). UNICEF/WHO/The World Bank Group joint child malnutrition estimates: Levels and trends in child malnutrition: Key findings of the 2020 edition.

41. Waghmare, H., Chauhan, S., and Sharma, S.K. (2022). Prevalence and determinants of nutritional status among women and children in Pakistan. *BMC Public Health*, 22(1): 1-13.

42. Viện Dinh dưỡng (2015). *Thống kê về tình trạng dinh dưỡng của trẻ em qua các năm*, Viện Dinh dưỡng.

43. Nguyễn Đình Học và cs (2006). Đặc điểm lâm sàng của nhiễm khuẩn hô hấp cấp tính ở trẻ dưới 5 tuổi và giá trị của xét nghiệm CPR trong xác định căn nguyên vi khuẩn. *Tạp chí Y học thực hành*, 4: 185-191.

44. AI-Ghamdi S.A. (2002). Relationship between breast-feeding duration and acute respiratory infections in infants. *Saudi-Med, Apr*, 22(4): 347-50.

45 Kisiel, M.A., Zhou, X., Björnsson, E.; et al. (2021). The risk of respiratory tract infections and antibiotic use in a general population and among people with asthma. *ERJ open research*, **7**(4).

46. Zhang, D., Li, Y., Chen, Q.; et al. (2019). The relationship between air quality and respiratory pathogens among children in Suzhou City. *Italian journal of pediatrics,* 45(1): 1-10.

47. Tazinya, A.A., Halle-Ekane, G.E., Mbuagbaw, L.T.; et al. (2018). Risk factors for acute respiratory infections in children under five years attending the Bamenda Regional Hospital in Cameroon. *BMC Pulmonary Medicine*, 18(1): 7.

48. Bham, S.Q., Saeed, F., and Shah, M.A. (2016). Knowledge, Attitude and Practice of mothers on acute respiratory infection in children under five years. *Pakistan journal of medical sciences*, 32(6):1557.

49. WHO. Global Health Observatory (GHO) data: Causes of Child Mortality 2017. https://www.who.int/gho/child\_health/mortality/causes/en/. Accessed 27 December 2020.

50. UNICEF; WHO; World Bank & UN-DESA Population Division. Levels & Trends in Child Mortality Report 2018.

Available online: https//childmortality.org/reports (accessed on 3 April 2020).

51. Accinelli RA, Leon-Abarca JA, Gozal D. Ecological study on solid fuel use and pneumonia in young children: a worldwide association. *Respirology. 2017*;22(1):149–56.

52. World Health Oganization. Children: reducing mortality 2019.

https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/children-reducing-mortality. Accessed 27 December 2020.

53**.** United Nations Sustainable Development Goals: About the Sustainable Development Goal 2016.

https://www.un.org/sustainabledevelopment/sustainabledevelopment-goals/. Accessed 27 December 2020.

54. Apanga, P. A., & Kumbeni, M. T. (2021). Factors associated with diarrhoea and acute respiratory infection in children under-5 years old in Ghana: an analysis of a national cross-sectional survey. *BMC pediatrics*, 21(1): 1-8.

55. Accra, G. (2018). *Multiple Indicator cluster survey (MICS2017/18)*. Survey Findings Report.

56. Đàm Thị Tuyết (2010). *Một số đặc điểm dịch tễ và hiệu quả can thiệp đối với nhiễm khuẩn hô hấp cấp ở trẻ dưới 5 tuổi tại huyện chợ mới, tỉnh Bắc Cạn*, Luận án tiến sỹ, Đại học Thái Nguyên.

57. Quách Ngọc Ngân, Phạm Thị Minh Hồng (2014). Đặc điểm lâm sàng và vi sinh của viêm phổi cộng đồng ở trẻ em từ 2 tháng đến 5 tuổi tại bệnh viện Nhi Đồng Cần Thơ. *Tạp chí Y học TP.Hồ Chí Minh*, 18(1): 294-300.

58. Bùi Thị Huyền Diệu, Ngô Văn Mạnh (2021). Tình trạng dinh dưỡng và sức khoẻ của trẻ tại 3 trường mầm non huyện Vũ Thư, Thái Bình năm 2019. *Tạp chí Y học dự phòng*, 31(2).

59. Đinh Xuân Hương (2016). *Thực trạng và một số yếu tố liên quan đến bệnh nhiễm khuẩn hô hấp cấp tính của trẻ dưới 5 tuổi tại bệnh viện Sản nhi Nghệ An năm 2016*, Luận văn bác sỹ chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Dược Hải Phòng.

60. Phạm Thái Hòa (2017). *Thực trạng nhiễm khuẩn hô hấp cấp tính ở trẻ em dưới 5 tuổi và kiến thức thực hành của bà mẹ tại huyện Nho Quan, tỉnh Ninh Bình năm 2017*, Luận văn bác sỹ chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Dược Hải Phòng.

61. Bộ Y tế (1994). *Nhiễm khuẩn hô hấp cấp tính ở trẻ em, Chương trình ARI*, Nhà xuất bản giao thông vận tải.

62. Nguyễn Công Khanh, Lê Nam Trà, Nguyễn Thu Nhạn, Hoàng Ngọc Kim (2016). *Sách giáo khoa nhi khoa*. Nhà xuất bản Y học. tr.803-813.

63. Troeger, C., Blacker, B. F., Khalil, I. A., Rao, P. C., Cao, S., Zimsen, S. R., ... & Reiner Jr, R. C. (2018). Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoea in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Infectious Diseases*, 18(11):1211-1228.

64. World Health Organization. GHO by Category Number of Deaths (thousands)

- Data by WHO Region. Available online:

https://apps.who.int/gho/data/view.main.CM1300N?lang=en (accessed on 22 February 2021).

65. Walker, C.L.F., Perin, J., Katz, J.; et al. (2013). Diarrhea as a risk factor for acute lower respiratory tract infections among young children in low income settings. *Journal of global health*, 3(1).

66. Lê Tiến Toàn (2013). *Nghiên cứu tỷ lệ mắc, một số yếu tố liên quan đến bệnh tiêu chảy cấp ở trẻ em dưới 5 tuổi tại huyện Đông Sơn-Thanh Hóa năm 2011*, Luận Văn bác sỹ chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y dược Hải Phòng.

67. Constipation Guideline Committee of the North (2006). Evaluation and treatment of constipation in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 43(3): 1-13.

68. Rome, F. (2006). Guidelines--rome III diagnostic criteria for functional gastrointestinal disorders. *Journal of gastrointestinal and liver diseases*: JGLD, 15(3): 307.

69. Rasquin, A., Di Lorenzo, C., Forbes, D.; et al. (2006). Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology*, 130(5): 1527-1537.

70. Lewis, S.J. and Heaton, K.W. (1997). Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time, Scandinavian journal of gastroenterology, 32(9): 920-924.

71. Riad Rahhal, A.U. (2008). *Pediatric Gastrointestial Disease, BC Decker Inc Hamilton*, 24: 676-681.

72. Ferrara, L.R. and Saccomano, S.J. (2017). Constipation in children: Diagnosis, treatment, and prevention. *The Nurse Practitioner*, 42(7): 30-34.

73. Afzal, N.A., Tighe, M.P., and Thomson, M.A. (2011). Constipation in children. *Italian journal of pediatrics*, 37(1): 28.

74. Everhart, J.E. and Ruhl, C.E. (2009). Burden of digestive diseases in the United States part II: lower gastrointestinal diseases. *Gastroenterology*, 136(3): 741-754.

75. Játiva, E., Velasco-Benítez, C.A., Koppen, I.J.; et al. (2016). Prevalence of functional gastrointestinal disorders in schoolchildren in Ecuador. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 63(1): 25-28.

76. Wu, T.-C., Chen, L.-K., Pan, W.-H.; et al. (2011). Constipation in Taiwan elementary school students: a nationwide survey. *Journal of the Chinese Medical Association*, 74(2): 57-61.

77. Tam, Y.H., Li, A.M., So, H.K.; et al. (2012). Socioenvironmental factors associated with constipation in Hong Kong children and Rome III criteria. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 55(1): 56-61.

78. Đỗ Thị Minh Phương (2014). *Nghiên cứu một số yếu tố nguy cơ và đánh giá hiệu quả điều trị táo bón chức năng ở trẻ em tại bệnh viện Nhi Trung Ương*, Luận văn Thạc Sỹ, Trường Đại học Y Hà Nội.

79. Vitetta, L., Briskey, D., Alford, H.; et al. (2014). Probiotics, prebiotics and the gastrointestinal tract in health and disease. *Inflammopharmacology*, 22(3): 135-154.

80. Reid, G., Jass, J., Sebulsky, M.T.; et al. (2003). Potential uses of probiotics in clinical practice. *Clinical microbiology reviews*, 16(4): 658-672.

81. Goldstein, E. J., Tyrrell, K. L., & Citron, D. M. (2015). Lactobacillus species: taxonomic complexity and controversial susceptibilities. *Clinical Infectious Diseases*, 60(2): 98-107.

82. Guarner, F., Sanders, M., Eliakim, R.; et al. (2017). *Probiotics and Prebiotics*, World Gastroenterology Organization Global Guidelines.

83. Manatsathit, S. and Thamlikitkul, V. (2012). Viability of Lactobacillus casei strain Shirota (LcS) from feces of Thai healthy subjects regularly taking milk product containing LcS. *J Med Assoc Thai*, 95(2): 42-47.

84. Tuohy, K., Pinart‐Gilberga, M., Jones, M.; et al. (2007). Survivability of a probiotic Lactobacillus casei in the gastrointestinal tract of healthy human volunteers and its impact on the faecal microflora. *Journal of applied microbiology*, 102(4): 1026-1032.

85. Nichols, J. (2020). Impact of a Daily Probiotic (Lactobacillus Casei Shirota) for 12 Months on the Frequency of Diverticu-litis Episodes: Feasibility Study in Primary Care. *Archives of Nutrition and Public Health*, 2(1): 160.

86. Markowiak, P. and Śliżewska, K. (2017). Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients*, 9(9): 1021.

87. Kruis, W. (2004). Antibiotics and probiotics in inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 20: 75-78.

88. Lin, Y.-T.J., Chou, C.-C., and Hsu, C.-Y.S. (2017). Effects of Lactobacillus casei Shirota intake on caries risk in children. *Journal of Dental Sciences*, 12(2): 179-184.

89. Lohner, S., Küllenberg, D., Antes, G.; et al. (2014). Prebiotics in healthy infants and children for prevention of acute infectious diseases: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition reviews*, 72(8): 523-531.

90. Jungersen, M., Wind, A., Johansen, E.; et al. (2014). The Science behind the Probiotic Strain Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12®. *Microorganisms*, 2(2): 92-110.

91. Spanhaak, S., Havenaar, R., and Schaafsma, G. (1998). The effect of consumption of milk fermented by Lactobacillus casei strain Shirota on the intestinal microflora and immune parameters in humans. *European Journal of Clinical Nutrition*, 52(12): 899-907.

92. O'Connel, E., Allgrove, J., Pollard, L.; et al. (2010). A pilot study investigating the effects of yakult fermented milk drink (L. casei Shirota) on salivary IFN-γ, sIgA, IgA1 and IgA2 in healthy volunteers. *Proceedings of the Nutrition Society*, 69(OCE3).

93. Kushiro, A., Shimizu, K., Takada, T.; et al. (2019). Decreased number of days of fever detection and duration of fever with continuous intake of a fermented milk drink: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of elderly nursing home residents. *Bioscience of microbiota, food and health*,18-024.

94. Gleeson, M., Bishop, N.C., Oliveira, M.; et al. (2011). Daily probiotic’s (Lactobacillus casei Shirota) reduction of infection incidence in athletes. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*, 21(1): 55-64.

95. Reale, M., Boscolo, P., Bellante, V.; et al. (2012). Daily intake of Lactobacillus casei Shirota increases natural killer cell activity in smokers. *British Journal of Nutrition*, 108(2): 308-314.

96. Truong, M.T., Duong, V.H., Trinh, T.T.V.; et al. (2017). Recovery of Lactobacillus casei strain Shirota (LcS) from the intestine of healthy Vietnamese adults after intake of fermented milk. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 26(1): 72.

97. Yang, B., Lu, P., Li, M.-X.; et al. (2019). A meta-analysis of the effects of probiotics and synbiotics in children with acute diarrhea. *Medicine*, 98(37).

98. Hayes, S.R. and Vargas, A.J. (2016). Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Explore*, 12(6): 463-466.

99. Goldenberg, J.Z., Yap, C., Lytvyn, L.; et al. (2017). Probiotics for the prevention of Clostridium difficile‐associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (12).

100. Sur, D., Manna, B., Niyogi, S.; et al. (2011). Role of probiotic in preventing acute diarrhoea in children: a community-based, randomized, double-blind placebo-controlled field trial in an urban slum. *Epidemiology & Infection*, 139(6): 919-926.

101. Agamennone, V., Krul, C.A., Rijkers, G.; et al. (2018). A practical guide for probiotics applied to the case of antibiotic-associated diarrhea in The Netherlands. *BMC gastroenterology*, 18(1): 1-12.

102. Wong, S., Hirani, S.P., Forbes, A.; et al. (2021). A study into the effect of Lactobacillus casei Shirota in preventing antibiotic associated diarrhoea including Clostridioides difficile infection in patients with spinal cord injuries: a multicentre randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical Medicine*, 40: 101098.

103. Sadeghzadeh, M., Rabieefar, A., Khoshnevisasl, P.; et al. (2014). The effect of probiotics on childhood constipation: a randomized controlled double blind clinical trial. *International journal of pediatrics*.

104. Lnan Bu, L.N., Chang, Yenh NI; et al. (2007). Lactobacillus casei rhamnosus Lcr35 in children with chronic constipation. *Pediatrics International*, 49(4): 485-490.

105. Jayasimhan, S., Yap, N.-Y., Roest, Y.; et al. (2013). Efficacy of microbial cell preparation in improving chronic constipation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical Nutrition*, 32(6): 928-934.

106. Yoon, J.Y., Cha, J.M., Oh, J.K.; et al. (2018). Probiotics ameliorate stool consistency in patients with chronic constipation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Digestive diseases and sciences*, 63(10): p. 2754-2764.

107. Wojtyniak, K. and Szajewska, H. (2017). Systematic review: probiotics for functional constipation in children. *European journal of pediatrics*, 176(9): 1155-1162.

108. Jin, L., Deng, L., Wu, W.; et al. (2018). Systematic review and meta-analysis of the effect of probiotic supplementation on functional constipation in children. *Medicine*, 97(39).

109. Nguyễn Lân (2012). *Ảnh hưởng của sản phẩm bổ sung PrePro biotic lên tình trạng dinh dưỡng, nhiễm khuẩn và hệ vi khuẩn chí đường ruột ở trẻ 6-12 tháng tuổi tại huyện Phổ Yên, Thái Nguyên*, Luận án Tiến sỹ Dinh dưỡng, Viện Dinh dưỡng, Hà Nội.

110. Khodadad, A. and Sabbaghian, M. (2010). Role of synbiotics in the treatment of childhood constipation: a double-blind randomized placebo controlled trial. *Iranian Journal of pediatrics*, 20(4): 387.

111. Zhang, C., Jiang, J., Tian, F.; et al. (2020). Meta-analysis of randomized controlled trials of the effects of probiotics on functional constipation in adults. *Clinical Nutrition*.

112. Ceresola, E., Ferrarese, R., Preti, A.; et al. (2018). Targeting patients’ microbiota with probiotics and natural fibers in adults and children with constipation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 22(20): 7045-7057.

113. Huang, R. and Hu, J. (2017). Positive effect of probiotics on constipation in children: a systematic review and meta-analysis of six randomized controlled trials. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 7: 153.

114. Chen, M., Ye, X., Shen, D.; et al. (2019). Modulatory Effects of Gut Microbiota on Constipation: The Commercial Beverage Yakult Shapes Stool Consistency. *Journal of neurogastroenterology and motility*, 25(3): 475.

115. Aoki, T., Asahara, T., Matsumoto, K.; et al. (2014). Effects of the continuous intake of a milk drink containing Lactobacillus casei strain Shirota on abdominal symptoms, fecal microbiota, and metabolites in gastrectomized subjects. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 49(5): 552-563.

116. Koebnick, C., Wagner, I., Leitzmann, P.; et al. (2003). Probiotic beverage containing Lactobacillus casei Shirota improves gastrointestinal symptoms in patients with chronic constipation. *Canadian Journal of Gastroenterology*, 17.

117. Weizman Z, A.G., Alsheikh A (2005). Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents. *Pediatr Allergy hnmunol*, 115: 5-9.

118. Sazawal S, U.D., Girish Hiremath, Archana Sarkar, Pratibha Dhingra, Arup Dutta, Priti Verma, Venugopal P. Menon, and Robert E. Black (2010). Prebiotic and Probiotic Fortified Milk in Prevention of Morbidities among Children: Community-Based, Randomized, Double-Blind. *Controlled Trial, PloS one*, 5(8): 12164.

119. Lehtoranta, L., Latvala, S., and Lehtinen, M.J. (2020). Role of probiotics in stimulating the immune system in viral respiratory tract infections: A narrative review. *Nutrients*, 12(10): 3163.

120. Vũ Thị Kim Hoa (2016). *Hiệu quả của bổ sung sữa có probiotic, prebiotic và DHA đến tình trạng miễn dịch, nhiễm khuẩn, dinh dưỡng ở trẻ em 18-36 tháng tuổi*, Luận án tiến sĩ, Viện Dinh dưỡng, Hà Nội.

121. Hatakka, K., Savilahti, E., Pönkä, A.; et al. (2001). Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial. *Bmj*, 322(7298): 1327.

122. Li, B., Zheng, J., Zhang, X.; et al. (2018). Probiotic Lactobacillus casei Shirota improves efficacy of amoxicillin-sulbactam against childhood fast breathing pneumonia in a randomized placebo-controlled double blind clinical study. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 17-117.

123. Van Puyenbroeck, K., Hens, N., Coenen, S.; et al. (2012). Efficacy of daily intake of Lactobacillus casei Shirota on respiratory symptoms and influenza vaccination immune response: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in healthy elderly nursing home residents. *The American journal of clinical nutrition*, 95(5): 1165-1171.

124. Dương Thị Tình (2009). *Hiệu quả bổ sung sữa có prebiotic và probiotic đến tình trạng dinh dưỡng, tiêu hóa, miễn dịch của trẻ 18 – 36 tháng tuổi tại huyện Gia Bình, tỉnh Bắc Ninh*, Luận Văn Thạc sỹ, Trường Đại học Y Hà Nội.

125. Nguyễn Lan Phương (2011). *Hiệu quả của bổ sung sữa có probiotic và prebiotic đến tình trạng dinh dưỡng và tình trạng miễn dịch của trẻ từ 18-36 tháng tuổi tại huyện Gia Bình, Bắc Ninh*, Luận văn Thạc sĩ Dinh dưỡng Cộng đồng, Trường Đại học Y Hà Nội.

126. Sazawal, S., Dhingra, U., Hiremath, G.; et al. (2010). Effects of Bifidobacterium lactis HN019 and prebiotic oligosaccharide added to milk on iron status, anemia, and growth among children 1 to 4 years old. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 51(3): 341-346.

127. Agustina, R., Bovee-Oudenhoven, I.M., Lukito, W.; et al. (2013). Probiotics Lactobacillus reuteri DSM 17938 and Lactobacillus casei CRL 431 modestly increase growth, but not iron and zinc status, among Indonesian children aged 1–6 years. *The Journal of nutrition*, 143(7): 1184-1193.

128. Rizzoli, R. and Biver, E. (2018). Effects of fermented milk products on bone. *Calcified Tissue International*, 102(4): 489-500.

129. Million, M., Angelakis, E., Paul, M.; et al. (2012). Comparative meta-analysis of the effect of Lactobacillus species on weight gain in humans and animals. *Microbial pathogenesis*, 53(2): 100-108.

130. Walker, W.A. (2000). Role of nutrients and bacterial colonization in the development of intestinal host defense. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 30: 2-7.

131. Kirjavainen PV, A.E., Arvola T, Salminen SJ, Gibson GR, Isolauri E (2001). Characterizing the composition of intestinal microflora as a prospective treatment target in infant allergic disease. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 32: 1-7.

132. Isolauri, E. (1996). Studies on Lactobacillus GG in food hypersensitivity disorders. *Nutrition Today*, 31(6): 32.

133. Hempel, S., Newberry, S.J., Maher, A.R.; et al. (2012). Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Jama*, 307(18): 1959-1969.

134. Braga, T.D., da Silva, G.A.P., de Lira, P.I.C.; et al. (2011). Efficacy of Bifidobacterium breve and Lactobacillus casei oral supplementation on necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight preterm infants: a double-blind, randomized, controlled trial. *The American journal of clinical nutrition*, 93(1): 81-86.

135. Lưu Ngọc Hoạt (2016). *Phương pháp viết đề cương nghiên cứu*. Nhà xuất bản Y học Hà Nội. tr.124.

136. Nguyễn Hữu Lạc (2014). T*hực trạng và kiến thức, thực hành của bà mẹ về bệnh tiêu chảy cấp ở trẻ em dưới 5 tuổi tại Quảng Yên - Quảng Ninh năm 2013*, Luận văn bác sỹ chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y dược Hải Phòng.

137. Lưu Ngọc Hoạt (2008). *Thống kê - Tin học ứng dụng trong nghiên cứu y học*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.

138. Nguyễn Xuân Ninh, Bùi Anh Tuấn và cs (2008). Hiệu quả của bổ sung sữa giàu Prebiotic đến tình trạng tiêu hóa, vi chất dinh dưỡng ở trẻ 24-36 tháng tuổi. *Tạp chí Y học thực hành*, 1(594-595): 87-90.

139. World Heath Organization Multicentre Growth Reference Study Group, & de Onis, M. (2006). Assessment of differences in linear growth among populations in the WHO Multicentre Growth Reference Study. *Acta Paediatrica*, 95, 56-65.

140. Bộ Y tế (2004). *Xử trí lồng ghép các bệnh thường gặp ở trẻ em*, Nhà xuất bản Y học, tr.37.

141. Hà Huy Khôi (1997). P*hương pháp dịch tễ học dinh dưỡng*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr.17-22.

142. De Onis, M., Onyango, A.W., Borghi, E.; et al. (2006). Comparison of the World Health Organization (WHO) Child Growth Standards and the National Center for Health Statistics/WHO international growth reference: implications for child health programmes. *Public health nutrition*, 9(7): 942-947.

143. Mai Anh Tuấn (2008). *Thực trạng và một số yếu tố nguy cơ về nhiễm khuẩn hô hấp cấp tính ở trẻ em dưới 5 tuổi tại một số xã miền núi tỉnh Bắc Kạn*, Luận văn Thạc sỹ Y khoa, Đại học Thái Nguyên.

144. Trần Quang Trung, Nguyễn Thị Thùy Linh, Nguyễn Thị Thu Hiền và cs (2020). Tình trạng dinh dưỡng và một số yếu tố liên quan ở trẻ em dưới 5 tuổi tại huyện Ba Vì thành phố Hà Nội năm 2019. *Tạp chí Y học Dự phòng*, 30(5): 82-89.

145. Vũ Trung Kiên (2018). Thực trạng suy dinh dưỡng trẻ em dưới 5 tuổi tại xã Nghi Văn huyện Nghi Lộc tỉnh Nghệ An năm 2017. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 465(2).

146. Hoàng Đức Phúc, Trần Quang Trung, Nguyễn Thị Kiều Anh và cs (2020). Thực trạng dinh dưỡng của trẻ em dưới 5 tuổi tại một số quận huyện ở Hà Nội, năm 2019. *Tạp chí Y học Dự phòng*, 30(6): 53-60.

147. Lê Thị Hồng Minh, Hoàng Lê Phúc, Trần Thị Thanh Tâm (2009). Đặc điểm táo bón ở trẻ mẫu giáo quận Gò Vấp và kiến thức thái độ của bà mẹ trong chăm sóc trẻ táo bón. *Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh*, 13: 142 – 147.

148. Plunkett, A., Phillips, C.P., and Beattie, R.M. (2007). Management of chronic functional constipation in childhood. *Pediatric Drugs*, 9(1): 33-46.

149. Yong, D. and Beattie, R. (1998). Normal bowel habit and prevalence of constipation in primary-school children. *Ambulatory Child Health*, 4: 277-277.

150. Mota, D.M., Barros, A.J., Santos, I.; et al. (2012). Characteristics of intestinal habits in children younger than 4 years: detecting constipation. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 55(4): 451-456.

151. Phạm Thị Thu Cúc, Nguyễn Thị Thanh Huyền, Hoàng Thị Thu Hà (2021). Nhận xét đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng tiêu chảy nhiễm khuẩn ở trẻ dưới 5 tuổi tại Khoa Nội tổng hợp Bệnh viện Nhi tỉnh Nam Định năm 2020. *Tạp chí Khoa học Điều dưỡng*, 4(2): 08-14.

152. Sakai, T., Makino, H., Ishikawa, E.; et al. (2011). Fermented milk containing Lactobacillus casei strain Shirota reduces incidence of hard or lumpy stools in healthy population. *International journal of food sciences and nutrition*, 62(4): 423-430.

153. Isolauri, E., Sütas, Y., Kankaanpää, P.; et al. (2001). Probiotics: effects on immunity. *The American journal of clinical nutrition*, 73(2): 444-450.

154. Wong, S., Jamous, A., O'Driscoll, J.; et al. (2014). A Lactobacillus casei Shirota probiotic drink reduces antibiotic-associated diarrhoea in patients with spinal cord injuries: a randomised controlled trial. *British journal of nutrition*, 111(4): 672-678.

155. Sharif, M.R., Kashani, H.H., Ardakani, A.T.; et al. (2016). The effect of a yeast probiotic on acute diarrhea in children. *Probiotics and antimicrobial proteins*, 8(4): 211-214.

156. Szymański, H., Pejcz, J., Jawień, M.; et al. (2006). Treatment of acute infectious diarrhoea in infants and children with a mixture of three Lactobacillus rhamnosus strains–a randomized, double‐blind, placebo‐controlled trial. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 23(2): 247-253.

157. Chau, T.T.H., Chau, N.N.M., Le, N.T.H.; et al. (2018). A double blind, randomized, placebo-controlled trial of Lactobacillus acidophilus for the treatment of acute watery diarrhea in Vietnamese children. *The Pediatric infectious disease journal*, 37(1): 35.

158. Dong, H., Rowland, I., Tuohy, K.; et al. (2010). Selective effects of Lactobacillus casei Shirota on T cell activation, natural killer cell activity and cytokine production. *Clinical & Experimental Immunology*, 161(2): 378-388.

159. Leyer, G.J., Li, S., Mubasher, M.E.; et al. (2009). Probiotic effects on cold and influenza-like symptom incidence and duration in children. *Pediatrics*, 124(2): 172-179.

160. Rashidi, K., Razi, B., Darand, M., Dehghani, A., Janmohammadi, P., & Alizadeh, S. (2021). Effect of probiotic fermented dairy products on incidence of respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutrition journal*, 20(1): 1-12.

161. Waki, N., Matsumoto, M., Fukui, Y.; et al. (2014). Effects of probiotic Lactobacillus brevis KB 290 on incidence of influenza infection among schoolchildren: an open‐label pilot study. *Letters in applied microbiology*, 59(6): 565-571.

162. Strasser, B., Geiger, D., Schauer, M.; et al. (2016). Probiotic supplements beneficially affect tryptophan–kynurenine metabolism and reduce the incidence of upper respiratory tract infections in trained athletes: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Nutrients*, 8(11): 752.

163. Zeng, J., Wang, C.-T., Zhang, F.-S.; et al. (2016). Effect of probiotics on the incidence of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients: a randomized controlled multicenter trial. *Intensive care medicine*, 42(6): 1018-1028.

164. Karl, J. P. (2021). Gut microbiota-targeted interventions for reducing the incidence, duration, and severity of respiratory tract infections in healthy non-elderly adults. *Military Medicine*, *186*(3-4): 310-318.

165. Hor, Y.-Y., Lew, L.-C., Lau, A.S.-Y.; et al. (2018). Probiotic Lactobacillus casei Zhang (LCZ) alleviates respiratory, gastrointestinal & RBC abnormality via immuno-modulatory, anti-inflammatory & anti-oxidative actions. *Journal of Functional Foods*, 44: 235-245.

166. Roma, E., Adamidis, D., Nikolara, R.; et al. (1999). Diet and chronic constipation in children: the role of fiber. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 28(2): 169-174.

167. Koppen, I.J., Velasco-Benítez, C.A., Benninga, M.A.; et al. (2016). Is there an association between functional constipation and excessive bodyweight in children. *The Journal of pediatrics*, 171: 178-182.

168. Phạm Thị Thanh Nga (2016). *Đánh giá hiệu quả điều trị táo bón chức năng ở trẻ em lứa tuổi tiểu học tại bệnh viện Nhi Trung Ương*, Luận văn thạc sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.

169. Soylu, O.B. (2013). Clinical findings of functional and secondary constipation in children. *Iranian Journal of Pediatrics*, 23(3): 353.

170. Guerra, P. V., Lima, L. N., Souza, T. C., Mazochi, V. (2011). Pediatric functional constipation treatment with Bifidobacterium-containing yogurt: a crossover, double-blind, controlled trial. *World journal of gastroenterology: WJG*, 17(34): 3916.

171. Medeiros, A.A. (1993). Nosocomial outbreaks of multiresistant bacteria: extended-spectrum beta-lactamases have arrived in North America. *Annals of internal medicine*, 119(5): 428-430.

172. Tabbers, M.M., Chmielewska, A., Roseboom, M.G.; et al. (2015). Fermented milk containing Bifidobacterium lactis DN-173 010 in childhood constipation: a randomized, double-blind, controlled trial.

173.  Coccorullo, P., Strisciuglio, C., Martinelli, M.; et al. (2010). Lactobacillus reuteri (DSM 17938) in infants with functional chronic constipation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *The Journal of pediatrics*, 157(4): 598-602.

174. Ojetti, V., Ianiro, G., Tortora, A.; et al. (2014). The effect of Lactobacillus reuteri supplementation in adults with chronic functional constipation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Gastrointestin Liver Dis*, 23(4): 387-91.

175. Wegner, A., Banaszkiewicz, A., Kierkus, J.; et al. (2018). The effectiveness of Lactobacillus reuteri DSM 17938 as an adjunct to macrogol in the treatment of functional constipation in children. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 42(5): 494-500.

176. Onubi, O.J., Poobalan, A.S., Dineen, B.; et al. (2015). Effects of probiotics on child growth: a systematic review. Journal of Health. *Population and Nutrition*, 34(1): 1-15.

177. Chao, H.-C., Chen, S.-Y., Chen, C.-C.; et al. (2008). The impact of constipation on growth in children. *Pediatric research*, 64(3): 308-311.

178. Sazawal, S., Dhingra, U., Hiremath, G.; et al. (2010). Prebiotic and probiotic fortified milk in prevention of morbidities among children: community-based, randomized, double-blind controlled trial. *PloS one*, 5(8): 12164.

179. Surono, I.S., Koestomo, F.P., Novitasari, N.; et al. (2011). Novel probiotic Enterococcus faecium IS-27526 supplementation increased total salivary sIgA level and bodyweight of pre-school children: a pilot study. *Anaerobe*, 17(6): 496-500.

180. Nguyễn Lan Phương (2011). *Hiệu quả của bổ sung sữa có probiotic và prebiotic đến tình trạng dinh dưỡng và tình trạng miễn dịch của trẻ từ 18-36 tháng tuổi tại huyện Gia Bình, Bắc Ninh*, Luận văn Thạc sỹ dinh dưỡng cộng đồng, Viện Dinh Dưỡng, Hà Nội.

181. Vlieger, A.M., Robroch, A., van Buuren, S.; et al. (2009). Tolerance and safety of Lactobacillus paracasei ssp. paracasei in combination with Bifidobacterium animalis ssp. lactis in a prebiotic-containing infant formula: a randomised controlled trial. *British journal of nutrition*, 102(6): 869-875.

**PHỤ LỤC 1:** **HỆ THỐNG THEO DÕI GIÁM SÁT**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Nội dung | Cấp trung ương | | Cấp trường, trạm y tế xã | | Cấp gia đình, học sinh |
| GSV định kỳ | GSV nằm vùng | Chính quyền, trạm y tế | Trường học | Tại gia đình |
| Người giám sát theo dõi | -Chủ nhiệm đề tài, cán bộ Viện Dinh dưỡng  -Cán bộ tỉnh, huyện | Giám sát viên nằm vùng | Đại diện Ủy ban nhân dân xã, Trưởng trạm Y tế và cán bộ trạm y tế, y tế thôn, | Ban Giám hiệu và phòng y tế trường và các Cô giáo chủ nhiệm lớp | Cha mẹ, người chăm sóc trẻ |
| Người được giám sát, theo dõi | GSV nằm vùng, CTV, cô giáo, học sinh | Cô giáo, học sinh, bố mẹ trẻ | Bố mẹ, người chăm sóc trẻ | Học sinh tham gia chương trình | Trẻ tham gia chương trình |
| Địa điểm theo dõi giám sát | Tại trường, trạm y tế, gia đình | Tại trường, gia đình | Tại trường của xã | Tại lớp học phụ trách | Tại gia đình trẻ |
| Tần xuất theo dõi | 1 tháng/1 lần | Hàng ngày tại trường và ngẫu nhiên tại gia đình | Hàng tuần | Hàng ngày tại trường (trừ thứ 7 và chủ nhật, ngày lễ) | Hàng ngày |
| Nội dung theo dõi | -Làm việc, kiểm tra giám sát kỹ thuật định kỳ toàn bộ hệ thống trong chương trình  -Nhận, kiểm tra số liệu hàng ngày, tổng hợp hàng tháng và làm việc báo cáo chuyên gia.  -Giải quyết các vấn đề phát sinh. | -Giám sát, hỗ trợ can thiệp tại trường và gia đình  -Tổng hợp, kiểm tra thông tin số liệu hàng ngày từ sổ theo dõi cô giáo và bà mẹ  -Nhập liệu và gửi số liệu giám sát hàng ngày | -Giám sát hàng tuần các hoạt động can thiệp tại trường học  -Hỗ trợ tuyên truyền cho bà mẹ tham gia về chương trình  -Hỗ trợ GSV nằm vùng tiếp cận hộ gia đình tại các thôn | -Giám sát theo dõi ghi chép thông tin theo dõi trẻ hàng ngày tại lớp theo yêu cầu chương trình  -Phân phối, bảo quản, tổ chức uống sản phẩm.  -Chuẩn bị tổ chức các đợt đánh giá, tập huấn cho bà mẹ và trẻ | -Theo dõi và ghi chép các thông tin về trẻ theo yêu cầu của chương trình vào hàng ngày  - Nộp sổ theo dõi vào buổi sáng và nhận sổ theo dõi hàng ngày (thông qua trẻ) vào buổi chiều.  -Cho trẻ uống sản phẩm vào cuối tuần và ngày nghỉ  -Phối hợp/hợp tác với GSV và cô giáo trong việc xác nhận thông tin theo dõi hàng ngày của trẻ |
| Cách báo cáo số liệu theo dõi | Hàng ngày nhận số liệu từ GSV nằm vùng, tổng hợp theo tháng | Hàng ngày gửi số liệu về trung ương | Hàng tháng | Hàng ngày | Hàng ngày |

**PHỤ LỤC 2: KẾT QUẢ**

**1.** **Hiệu quả *Lactobacillus casei* Shirota lên cải thiện tình trạng tiêu hóa và nhiễm khuẩn hô hấp cấp ở trẻ 3-5 tuổi tại 4 xã tỉnh Thanh Hóa**

Bảng 1. Thay đổi tỷ lệ táo bón sau 12 tuần can thiệp và sau 4 tuần ngừng can thiệp

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Thời gian | Nhóm can thiệp  (n = 510) | | Nhóm chứng  (n = 493 ) | | p  (χ2test) |
| n | (%) | n | (%) |
| T0 | 136 | 26,7 | 129 | 26,2 | >0,05 |
| T4 | 107 | 21,0 | 130 | 26,4 | **<0,05** |
| T8 | 108 | 21,2 | 142 | 28,8 | **<0,05** |
| T12 | 61 | 12,0 | 158 | 32,0 | **<0,05** |
| T16 | 79 | 15,5 | 148 | 30,0 | **<0,05** |

Bảng 2: Số ngày mắc táo bón trung bình/đợt và số đợt mắc táo bón trung bình/trẻ sau 12 tuần can thiệp

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Chỉ số | Nhóm can thiệp  (n = 172)  X ± SD | Nhóm chứng  (n = 331)  X ± SD | p  (t test) |
| Số ngày mắc táo bón trung bình/đợt | 6,4 ± 8,7 | 10,8 ± 12,0 | **< 0,05** |
| Số đợt mắc táo bón trung bình/trẻ | 3,1± 2,8 | 5,0 ± 4,3 | **< 0,05** |

Bảng 3. Thay đổi tỷ lệ tiêu chảy sau 12 tuần can thiệp và sau 4 tuần ngừng can thiệp

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Thời gian | Nhóm can thiệp  (n = 510) | | Nhóm chứng  (n = 493 ) | | p  (χ2test) |
| n | (%) | n | (%) |
| T0 | 37 | 7,3 | 41 | 8,3 | >0,05 |
| T4 | 31 | 6,1 | 39 | 7,9 | >0,05 |
| T8 | 29 | 5,7 | 43 | 8,7 | >0,05 |
| T12 | 25 | 4,9 | 39 | 7,9 | >0,05 |
| T16 | 21 | 4,1\* | 40 | 8,1 | **<0,05** |

Bảng 4: Số ngày mắc tiêu chảy trung bình/đợt và số đợt mắc tiêu chảy trung bình/trẻ sau 12 tuần can thiệp

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Chỉ số | Nhóm can thiệp  (n = 241)  X ± SD | Nhóm chứng  (n = 215)  X ± SD | p  (t-test) |
| Số ngày mắc tiêu chảy trung bình/đợt | 4,8 **±** 7,0 | 3,9 **±** 5,0 | > 0,05 |
| Số đợt tiêu chảy mắc trung bình/trẻ | 2,5 **±** 2,1 | 2,3 **±** 2,1 | > 0,05 |

Bảng 5. Thay đổi tỷ lệ nhiễm khuẩn hô hấp cấp sau 12 tuần can thiệp và sau 4 tuần ngừng can thiệp

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Thời gian | Nhóm can thiệp  (n = 510) | | Nhóm chứng  (n = 493) | | p  (χ2test) |
| n | (%) | n | (%) |
| T0 | 118 | 23,1 | 123 | 24,9 | >0,05 |
| T4 | 150 | 29,4 | 142 | 28,8 | >0,05 |
| T8 | 116 | 22,7 | 129 | 26,2 | >0,05 |
| T12 | 81 | 15,9 | 121 | 24,5 | **<0,05** |
| T16 | 67 | 13,1 | 125 | 25,4 | **<0,05** |

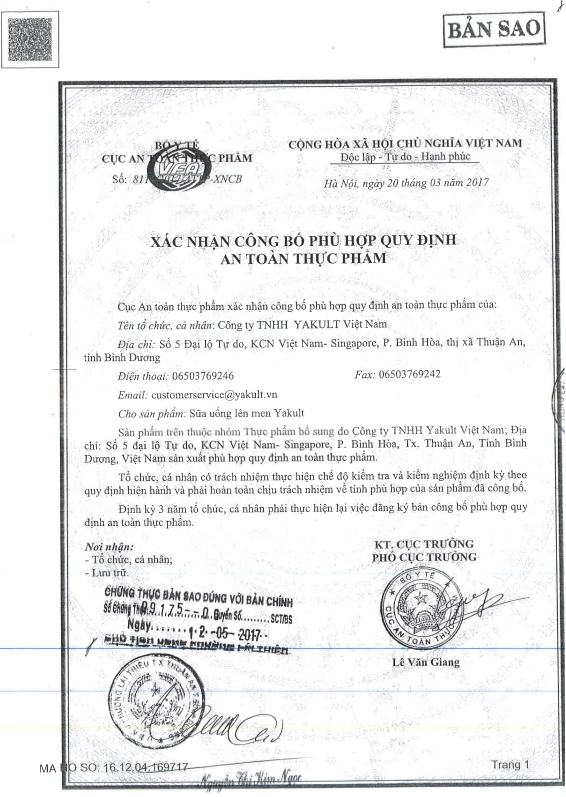
Bảng 6: Số ngày mắc nhiễm khuẩn hô hấp cấp trung bình/đợt và số đợt mắc NKHHC trung bình/trẻ sau 12 tuần can thiệp

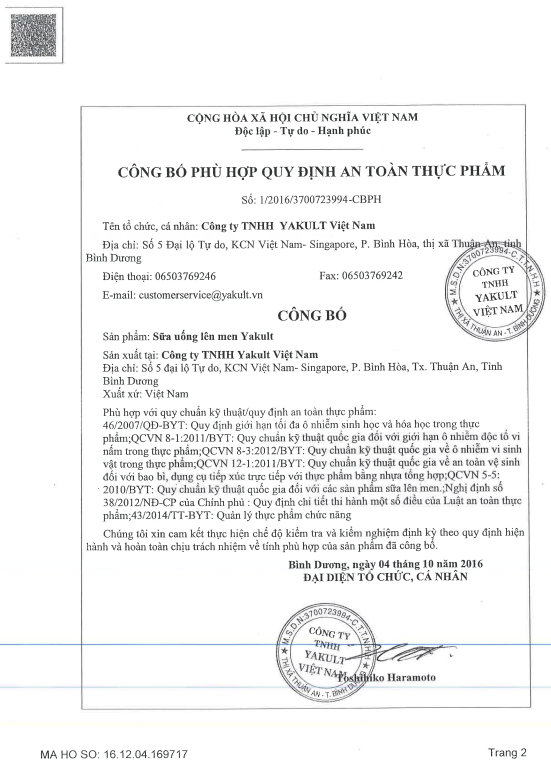
|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Chỉ số | Nhóm can thiệp  (n = 263)  X ± SD | Nhóm chứng  (n = 229)  X ± SD | p  (t-test) |
| Số ngày mắc KHHC trung bình/đợt | 4,4 ± 4,3 | 5,0 ± 4,7 | >0,05 |
| Số đợt mắc NKHHC trung bình/trẻ | 1,6 ± 1,1 | 1,7 ± 1,1 | >0,05 |

Bảng 7: Tần suất tiêu thụ thực phẩm trong 1 tháng

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Tần suất | | Nhóm can thiệp  (n=510) | | | Nhóm chứng  (n=493) | | |
| T4  n(%) | T8  n(%) | T16  n(%) | T4  n(%) | T8  n(%) | T16  n(%) |
| Sữa chua | ≥2lần/ngày | 0(0,0) | 0(0,0) | 0(0,0) | 0(0,0) | 0(0,0) | 0(0,0) |
| 1 lần/ ngày | 3(6,5) | 4(3,3) | 3(6,7) | 2(2,4) | 6(1,2) | 4(0,8) |
| 3-5 lần/ tuần | 14(2,7) | 18(3,5) | 19(7,6) | 22(6,9) | 26(7,3) | 25(5,1) |
| 1-2 lần/ tuần | 109(10,8) | 114(16,3) | 96(18,8) | 115(16,4) | 108(12,2) | 105(9,1) |
| 1 lần/ tháng | 15(2,9) | 6(1,2) | 6(1,2) | 26(7,3) | 10(2,0) | 10(6,1) |
| 2-3 lần/ tháng | 30(5,9) | 26(5,1) | 29(5,7) | 39(12,0) | 35(7,1) | 38(7,7) |
| Không dùng | 339(70,8) | 342(70,4) | 357(59,0) | 289(54,6) | 308(70,2) | 311(71,2) |
| Men vi sinh | ≥2lần/ngày | 0(0,0) | 0(0,0) | 0(0,0) | 0(0,0) | 0(0,0) | 0(0,0) |
| 1 lần/ ngày | 0(0,0) | 0(0,0) | 0(0,0) | 0(0,0) | 0(0,0) | 0(0,0) |
| 3-5 lần/ tuần | 2(0,4) | 1(0,2) | 3(0,6) | 5(1,0) | 4(0,8) | 4(0,8) |
| 1-2 lần/ tuần | 10(2,0) | 12(2,4) | 12(2,4) | 17(3,4) | 19(3,9) | 9(1,8) |
| 1 lần/ tháng | 0(0,0) | 0(0,0) | 0(0,0) | 0(0,0) | 0(0,0) | 0(0,0) |
| 2-3 lần/ tháng | 0(0,0) | 0(0,0) | 0(0,6) | 0(0,0) | 0(0,0) | 0(0,0) |
| Không dùng | 498(97,6) | 497(97,4) | 495(97,0) | 471(95,6) | 470(97,3) | 480(97,4) |

**PHỤ LỤC 3 :**





**PHỤ LỤC 4: PHIẾU ĐIỀU TRA SÀNG LỌC**

**TÌNH TRẠNG DINH DƯỠNG, TIÊU CHẢY, NHIỄM KHUẨN HÔ CẤP Ở TRẺ 3-5 TUỔI TẠI THANH HÓA**

Mã phiếu

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  |  |  |  |

Ngày điều tra : ngày………………..tháng…………..năm 2017

Họ và tên ĐTV ......................................................... Mã ĐTV:

Thôn :………………………………Xã :……………………

Huyện …………………….........…, Tỉnh Thanh Hóa

**A.** **THÔNG TIN VỀ ĐỐI TƯỢNG ĐIỀU TRA:**

1. Họ và Tên của mẹ/người CS chính: ………………………………....Tuổi: ..….

Số ĐT của mẹ/người CS chính trẻ: ………..........………………………….……..

2. Họ và Tên con: ..………….................………………………………………….

- Ngày sinh: …... tháng ........ năm .......... 1. Dương lịch 2. Âm lịch

- Giới tính: 1: Nam; 2: Nữ

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **STT** | **CÂU HỎI** | **PHƯƠNG ÁN TRẢ LỜI** | |
| A1 | Nhà chị có bao nhiêu người? (*ăn cùng một mâm cơm)* |  | . …………. người |
| A2 | Hiện tại, chị có bao nhiêu con |  | .…...…….. con |
| A3 | Chị có bao nhiêu con dưới 6 tuổi? |  | …………… con |
| A4 | Người chăm sóc chính cho trẻ là ai?  (Trẻ đang được đi khám) | 1  2  3  88 | Mẹ  Bố  Ông, bà  Khác |
| A5 | Chị học hết lớp mấy? | 1  2  3  4  5 | Không đi học  Tiểu học (lớp 1 - 5)  THCS (lớp 6 - 9)  THPT (lớp 10 - 12)  Trung cấp/ đại học |
| A6 | Chị làm nghề gì ?  *(Nghề cho thu nhập là chính)* | 1  2  3  4  88 | Nông nghiệp  Công nhân  Cán bộ/viên chức  Buôn bán  Khác |
| A7 | Gia đình chị có thuộc diện hộ nghèo? (có giấy xác nhận hộ nghèo/cận nghèo của xã) | 1  2  3 | Hộ nghèo  Hộ cận nghèo  Không thuộc |
| A8 | Gia đình chị thường sử dụng nguồn nước nào để ăn, uống?  *(Câu hỏi có thể có nhiều lựa chọn)* | 1  2  3  4  5 | Nước mưa  Nước giếng khơi, giếng khoan  Nước ao/hồ  Nước máy |
| A9 | Gia đình chị thường sử dụng nguồn năng lượng nào để đun nấu?  *(Câu hỏi có thể có nhiều lựa chọn)* | 1  2  3  4  5 | Điện  Ga  Dầu hỏa  Than tổ ong, than bùn  Rơm, rạ, củi |
| A10 | Bếp đun nấu ở trong nhà hay ngoài nhà  *(Câu hỏi có thể có nhiều lựa chọn)* | 1  2 | Trong nhà  Ngoài nhà |
| A11 | Trong gia đình có người hút thuốc lá hoặc thuốc lào không ? | 1  2 | Có  Không |
| A12 | Loại hố xí gia đình sử dụng | 1  2  3  4 | Đi ngoài vườn, ao  Hố xí 1 ngăn  Hố xí 2 ngăn  Hố xí tự hoại |
| A13 | Khoảng cách từ nhà của trẻ đến chuồng gia súc | 1  2 | Gần nhà (<10 m)  Xa nhà (≥10 m) |

**B. TÌNH TRẠNG TIÊU HÓA, NHIỄM KHUẨN HÔ HẤP CẤP Ở TRẺ**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **STT** | **CÂU HỎI** | **PHƯƠNG ÁN TRẢ LỜI** | |
| B1 | Trong 1 năm trở lại đây con của chị có bị TCC không? | 1  2 | Có, số lần………  Không |
| B2 | Thời gian bị bệnh gần đây nhất kéo dài bao nhiêu ngày? |  | ……...……….. (ngày) |
| B3 | Trong 1 năm trở lại đây con chị có bị NKHHC không?  (NKHHC: Trẻ có ho, sốt, chảy nước mũi, khó thở...) | 1  2 | Có, số lần ………  Không |
| B4 | Thời gian bị NKHHC gần đây nhất kéo dài bao nhiêu ngày? |  | ………………..(ngày) |
| B5 | Trong 1 năm trở lại đây con của chị có bị táo bón không?  *(táo bón là trẻ đi ngoài phân cứng, lổn nhổn phân dê, đi ngoài khó rặn,*  < 2 lần ỉa/tuần ( >3 ngày/lần) | 1  2 | Có, số lần ………  Không |
| B6 | Thời gian bị bệnh táo bón gần đây nhất kéo dài bao nhiêu ngày ? |  | ……....……….. (ngày) |

**C. TÌNH HÌNH BỆNH TẬT TRONG 2 TUẦN QUA**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ***Câu hỏi, trong 2 tuần vừa qua con chị có bị :*** | | |
| 1 | Trong 2 tuần qua, Cháu có bị đi ngoài phân lỏng, tóe nước không? | 1.Có,  Nếu có mấy lần/ngày:….  2.Không-> chuyển câu 3 |
| 2 | Cháu bị đi ngoài phân lỏng, tóe nước như vậy trong bao nhiêu ngày? | 1. 1. <14 ngày 2. 2. ≥14 ngày |
| 3 | Trung bình trong 1 tháng qua, Bao nhiêu lâu cháu đi đại tiện 1 lần | 1. ……………ngày/1 lần |
| 4 | Trong 2 tuần qua, cháu có bị đi ngoài phân sống (phân lổn nhổn lẫn thức ăn chưa tiêu hóa hết, phân có lợn cợn trắng) không? | 1.Có  2.Không |
| 5 | Trong 1 tháng qua cháu có bị són phân không? mấy lần/1 tuần? | 1.Có; …………..lần/1 tuần  2.Không |
| 6 | Trong 1 tháng qua cháu có hay nhịn đi ngoài không? | 1.Có  2.Không |
| 7 | Trong 1 tháng qua, mỗi lần đi ngoài cháu có bị đi ngoài khối phân to không? | 1.Có  2.Không |
| 8 | Trong 1 tháng qua, mỗi lần đi ngoài cháu có đau hậu môn không? | 1.Có  2. Không |
| 9 | Các triệu chứng về són phân hoặc nhin đi ngoài, phân cứng hoặc đau hậu môn nêu ở trên đã kéo dài bao lâu? | 1. ……………ngày |
| 10 | Trước đây cháu có được chẩn đoán bệnh đại tràng, trực tràng gì không? (dị tật, khối u, ...) | 1.Có  2.Không |
| 11 | Trong 2 tuần qua, cháu có bị Sốt (thân nhiệt tăng ≥37,5oC nếu đo ở miệng, ≥37,2oC nếu đo ở nách, ≥37,8oC nếu đo ở hậu môn trên 24 giờ) | 1.Có  2.Không |
| 12 | Trong 2 tuần qua, cháu có bị Ho (khan, có đờm…) | 1.Có;  2.Không-> chuyển câu 13 |
| 13 | Cháu bị ho trong bao nhiêu ngày? | …………..ngày |
| 14 | Trong 2 tuần qua, cháu có bị nghẹt mũi, chảy nước mũi không? | 1.Có  2.Không |
| 15 | Trong 2 tuần qua, cháu có bị thở khò khè không? | 1.Có  2.Không |
| 16 | Trong 2 tuần qua, cháu có dung kháng sinh không? | 1.Có ……….ngày  2.Không |
| 17 | Trong 2 tuần qua, cháu có dùng bất kỳ loại thuốc nào khác (nếu có ghi rõ) | 1.Có  2.Không |
| 18 | Trong 2 tuần qua, Cháu có bị dị ứng không? (dị ứng thức ăn, thời tiết, có nổi mẩn..) | 1.Có  2.Không |
| 19 | Trong 2 tuần qua, cháu có bị các triệu chứng khác đặc biệt . . . | 1.Có  2.Không |
| 20 | Trong 2 tuần qua, cháu có sử dụng men vi sinh? | 1.Có  2.Không |
| 21 | Trong 2 tuần qua, cháu có sử dụng men tiêu hóa? | 1.Có  2.Không |
| 22 | Trong 2 tuần qua, cháu có sử dụng gói cốm vi chất? | 1.Có  2.Không |
| 23 | Trong 2 tuần qua cháu có sử dụng sữa chua không? | 1.Có  2.Không |
| 24 | Trong 2 tuần qua cháu có sử dụng sữa bột không? | 1.Có  2.Không |
| 25 | Cháu có bị bệnh mạn tính gì không?  (tim bẩm sinh, hở hàm ếch, suy gan, thận) | 1.Có  2.Không |
| 26 | Từ nhỏ đến lớn, cháu đã được tiêm phòng cúm không? | 1.Có  2.Không |

**PHỤ LỤC 5: PHIẾU ĐIỀU TRA NHÂN TRẮC**

**(Điều tra sàng lọc, T0,T4,T8,T12,T16)**

**Họ và tên đối tượng: ­­­­­­­­­­­­­­\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Mã đối tượng: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**

**NHẤN TRẮC HỌC**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Chỉ số** | | **Chú thích** | **ĐTV ký** | |
| 1. Cân nặng (kg):   Lần 1: \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_  Lần 2: \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_ | |  |  | |
| **Ghi chú mặc quần áo:**   1. Áo mỏng, quần mỏng (xatanh, lụa, blue) 2. Áo dầy, quần dầy (bò, thô, kaki) 3. Áo mỏng, quần dầy (bò, thô, kaki) 4. Áo dầy, quần mỏng (xatanh, lụa, blue) | | | | |
| 1. **Chiều cao (cm):**   Lần 1: \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_  Lần 2: \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_ |  | | |  |

**PHỤ LỤC 6 : PHIẾU ĐIỀU TRA BAN ĐẦU (T0)**

Mã phiếu

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  |  |  |  |

Ngày điều tra : ngày………………..tháng…………..năm 2017

Họ và tên ĐTV ......................................................... Mã ĐTV:

Thôn :………………………………Xã :……………………

Huyện …………………….........…, Tỉnh Thanh Hóa

Họ và tên con: ..………….................…………………………… Lớp :…………….

- Ngày sinh: …... tháng ........ năm .......... 1. Dương lịch 2. Âm lịch

- Giới tính: 1: Nam; 2: Nữ

Họ, tên người được phỏng vấn (mẹ của trẻ): …………........... Điện thoại liên lạc:…

**I. THÔNG TIN CHUNG**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Câu hỏi** | **Mã** | **Phương án trả lời** | | **Chuyển** | |
| **Thông tin về mẹ** | |  |  | |  | |
| 1 | Năm nay chị bao nhiêu tuổi? (dương lịch) | … | tuổi Năm sinh: 19…… | |  | |
| 2 | Chị làm nghề gì?  *(Nghề cho thu nhập chính)* |  | Làm ruộng | |  | |
|  | Buôn bán, kinh doanh | |  | |
|  | Nội trợ | |  | |
|  | Công nhân CBCNVC | |  | |
| 99. | Khác ………. *……………* | | *(ghi rõ)* | |
| 3 | Chị học đến lớp mấy? |  | Không đi học | |  | |
|  | Tiểu học (cấp 1) | |  | |
|  | Trung học Cơ sở (cấp 2) | |  | |
|  | Trung học PT (Cấp 3) | |  | |
|  | Đại học/CĐ/trên ĐH | |  | |
| 99. | Khác ………. *……………* | | *(ghi rõ)* | |
| **Thông tin về con (trẻ khám)** | |  | |  | |  |
| 1 | Cháu ngủ trung bình một ngày mấy tiếng? |  | |  | |  |
| 2 | Cháu ngủ có hay bị giật mình, đổ mồ hôi trộm? |  | | Có | | |
| 2. | | Không | | |
| 99. | | Không biết | | |
| 3 | Cháu có hay quấy đêm không? | 1.  2. | | Có  Không | | |
| 4 | Cháu ăn mấy bữa ở nhà trẻ? | …. | |  | | |

**II. TÌNH HÌNH ĂN UỐNG CỦA TRẺ**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Câu hỏi** | **Phương án trả lời** | **Chuyển** |
| 1 | Theo chị, trong 1 tháng qua cháu nhà chị có biếng /lười ăn không? | 1. Có 2. Không | |
| 2 | Trong 1 tháng vừa qua, cháu có sợ ăn, từ chối ăn khi được cho ăn không? | 1. Có 2. Không |  |
| 3 | Trong 1 tháng vừa qua, cháu ăn có ngậm thức ăn lâu trong miệng không? | 1. Có 2. Không | |
| 4 | Trong 1 tháng qua, thời gian cháu ăn 1 bữa chính trung bình hết bao nhiêu phút? | --------------------Phút | |
| 5 | Trong 1 tháng qua, mỗi ngày cháu ăn mấy bữa chính, mấy bữa phụ? | ------------------bữa chính  ------------------bữa phụ | |
| 6 | Cháu có bỏ thừa suất ăn của mỗi bữa chính mà chị chuẩn bị không? | 1. Có 2. Không | |
| 7 | Cháu có hay kêu khát nước? | 1. Không; 2. Thỉnh thoảng; 3. Thường xuyên | |
| 8 | Trung bình hiện nay, 1 ngày cháu uống >1000ml nước (gồm sữa, canh, nước lọc..)? (cho trẻ 3 tuổi) | 1. Có 2. Không | |
| 9 | Trung bình hiện nay, 1 ngày cháu uống >1400ml nước (gồm sữa, canh, lọc..)?  (cho trẻ 4-5 tuổi) | * + - 1. Có       2. Không | |
| 10 | Ngày hôm qua, chị thấy cháu đi đại tiện tính chất phân như thế nào**?**  **(gợi ý)** | Loại 1 Phân dạng cục riêng biệt, giống như hạt đậu (khó di chuyển)  Loại 2 Dạng xúc xích nhưng sần sùi  Loại 3 Giống xúc xích nhưng có vết nứt trên bề mặt  Loại 4 Giống xúc xích hoặc con rắn, trơn và mềm  Loại 5 Bờ mềm, rõ ràng, có đốm màu (di chuyển dễ dàng)  Loại 6 Phân mềm xốp, nhiều mãnh vụn, góc cạnh không đều  Loại 7 Phân hoàn toàn lỏng, như nước | |

**III. TÌNH HÌNH BỆNH TẬT TRONG 2 TUẦN QUA**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ***Câu hỏi, trong 2 tuần vừa qua con chị có bị :*** | | |
|  | Trong 2 tuần qua, Cháu có bị đi ngoài phân lỏng, tóe nước không? | 1.Có,  Nếu có mấy lần/ngày:….  2.Không->chuyển câu 3 |
|  | Cháu bị đi ngoài phân lỏng, tóe nước như vậy trong bao nhiêu ngày? | 1. <14 ngày  2. ≥14 ngày |
|  | Trung bình trong 1 tháng qua, Bao nhiêu lâu cháu đi đại tiện 1 lần? | ……………… |
|  | Trong 2 tuần qua, cháu có bị đi ngoài phân sống (phân lổn nhổn lẫn thức ăn chưa tiêu hóa hết, phân có lợn cợn trắng) không? | 1.Có  2.Không | |
|  | Trong 1 tháng qua cháu có bị són phân không? mấy lần/1 tuần? | 1.Có; …………..lần/1 tuần  2.Không | |
|  | Trong 1 tháng qua cháu có hay nhịn đi ngoài không? | 1.Có  2.Không | |
|  | Trong 1 tháng qua, mỗi lần đi ngoàicháu có bị đi ngoài phân cứng không? | 1.Có  2.Không | |
|  | Trong 1 tháng qua, mỗi lần đi ngoài cháu có bị đi ngoài khối phân to không? | 1.Có  2.Không | |
|  | Trong 1 tháng qua, mỗi lần đi ngoài cháu có đau hậu môn không? | 1.Có  2. Không | |
|  | Trong 1 tháng qua, Cháu có bị đi ngoài phân máu không? | 1.Có  2.Không | |
|  | Trong 1 tháng qua, khi đi ngoài cháu có dấu hiệu tư thế giữ phân không (ngồi xổm, vã mồ hôi, khó đi ngoài, vắt chéo chân, gồng nguời, sợ đi ngoài? | 1.Có  2.Không | |
|  | Trong 1 tháng qua, cháu có bị gắng sức (rặn nhiều) khi đi ngoài không? | 1.Có  2.Không | |
|  | Trong 1 tháng qua, khi đi ngòai cháu có kêu đau bụng hay không? | 1.Có  2.Không | |
|  | Các triệu chứng về són phân hoặc nhin đi ngoài, phân cứng hoặc đau hậu môn nêu ở trên đã kéo dài bao lâu? | ……………ngày | |
|  | Trước đây cháu có được chẩn đoán bệnh đại tràng, trực tràng gì không? (dị tật, khối u, ...) | 1.Có  2.Không | |
|  | Trong 2 tuần qua, cháu có bị Sốt (thân nhiệt tăng ≥ 37,5oC nếu đo ở miệng, ≥37,2oC nếu đo ở nách, ≥ 37,8oC nếu đo ở hậu môn trên 24 giờ) | 1.Có  2.Không | |
|  | Trong 2 tuần qua, cháu có bị Ho (khan, có đờm…) | 1.Có;  2.Không->chuyểncâu 19 | |
|  | Cháu bị ho trong bao nhiêu ngày? | …………..ngày | |
|  | Trong 2 tuần qua, cháu có bị nghẹt mũi, chảy nước mũi không? | 1.Có  2.Không | |
|  | Trong 2 tuần qua, cháu có bị thở khò khè không? | 1.Có  2.Không | |
|  | Trong 2 tuần qua, cháu có dung kháng sinh không? | 1.Có ……….ngày  2.Không | |
|  | Trong 2 tuần qua, cháu có Dùng bất kỳ loại thuốc nào khác (nếu có ghi rõ) | 1.Có  2.Không | |
|  | Trong 2 tuần qua, Cháu có bị dị ứng không? (dị ứng thức ăn, thời tiết, có nổi mẩn..) | 1.Có  2.Không | |
|  | Trong 2 tuần qua, cháu có bị các triệu chứng khác đặc biệt . . . | 1.Có  2.Không | |
|  | Trong 2 tuần qua, cháu có sử dụng men vi sinh? | 1.Có  2.Không | |
|  | Trong 2 tuần qua, cháu có sử dụng men tiêu hóa? | 1.Có  2.Không | |
|  | Trong 2 tuần qua, cháu có sử dụng gói cốm vi chất? | 1.Có  2.Không | |
|  | Trong 2 tuần qua cháu có sử dụng sữa chua không? | 1.Có  2.Không | |
|  | Trong 2 tuần qua cháu có sử dụng sữa bột không? | 1.Có  2.Không | |

**PHIẾU KHÁM NỘI (T0,T4,T8,T12,T16)**

**KẾT QUẢ KHÁM NỘI HIỆN TẠI**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1 | Tim | 1. Bình thường  2. Khác, ghi rõ: |  |
| 2 | Phổi | 1. Bình thường  2. Khác, ghi rõ |
| 3 | Da, niêm mạc | 1. Bình thường  2. Khác, ghi rõ |  |
| 4 | Nhiễm khuẩn hô hấp trên không? | 1. Có 2. Không |  |
| 5 | Nhiễm khuẩn hô hấp dưới không? | 1. Có 2. Không |  |
| 6 | Triệu chứng khác | ………………… |  |

**PHỤ LỤC 7: PHIẾU ĐIỀU TRA SAU 4,8 TUẦN CAN THIỆP**

Mã phiếu

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  |  |  |  |

Ngày điều tra : ngày………………..tháng…………..năm 2017

Họ và tên ĐTV ......................................................... Mã ĐTV:

Thôn :………………………………Xã :……………………

Huyện …………………….........…, Tỉnh Thanh Hóa

Họ và tên con: ..………….................…………………………… Lớp :…………..….

- Ngày sinh: …... tháng ........ năm .......... 1. Dương lịch 2. Âm lịch

- Giới tính: 1: Nam; 2: Nữ

Họ, tên người được phỏng vấn (mẹ của trẻ): …………........... Điện thoại liên lạc:……

**I. THÔNG TIN CHUNG**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 | Cháu ngủ trung bình một ngày mấy tiếng? |  |  |  |
| 2 | Cháu ngủ có hay bị giật mình, đổ mồ hôi trộm? | 1. | Có | |
| 2. | Không | |
| 99. | Không biết | |
| 3 | Cháu có hay quấy đêm không? | 1  2 | Có  Không | |
| 4 | Cháu ăn mấy bữa ở nhà trẻ? | … |  | |

**II. TÌNH HÌNH ĂN UỐNG CỦA TRẺ**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Câu hỏi** | **Phương án trả lời** | **Chuyển** |
| 1 | Theo chị, trong 1 tháng qua cháu nhà chị có biếng /lười ăn không? | 1. Có 2. Không | |
| 2 | Trong 1 tháng vừa qua, cháu có sợ ăn, từ chối ăn khi được cho ăn không? | 1. Có 2. Không |  |
| 3 | Trong 1 tháng vừa qua, cháu ăn có ngậm thức ăn lâu trong miệng không? | 1. Có 2. Không | |
| 4 | Trong 1 tháng qua, thời gian cháu ăn 1 bữa chính trung bình hết bao nhiêu phút? | --------------------Phút | |
| 5 | Trong 1 tháng qua, mỗi ngày cháu ăn mấy bữa chính, mấy bữa phụ? | ------------------bữa chính  ------------------bữa phụ | |
| 6 | Cháu có bỏ thừa suất ăn của mỗi bữa chính mà chị chuẩn bị không? | 1. Có 2. Không | |
| 7 | Cháu có hay kêu khát nước? | 1. Không; 2. Thỉnh thoảng; 3. Thường xuyên | |
| 8 | Trung bình hiện nay, 1 ngày cháu uống >1000ml nước (gồm sữa, canh, nước lọc..)? (cho trẻ 3 tuổi) | 1. Có 2. Không | |
| 9 | Trung bình hiện nay, 1 ngày cháu uống >1400ml nước (gồm sữa, canh, lọc..)?  (cho trẻ 4-5 tuổi) | * + - 1. Có       2. Không | |
| 10 | Ngày hôm qua, chị thấy cháu đi đại tiện tính chất phân như thế nào**?**  **(gợi ý)** | Loại 1 Phân dạng cục riêng biệt, giống như hạt đậu (khó di chuyển)  Loại 2 Dạng xúc xích nhưng sần sùi  Loại 3 Giống xúc xích nhưng có vết nứt trên bề mặt  Loại 4 Giống xúc xích hoặc con rắn, trơn và mềm  Loại 5 Bờ mềm, rõ ràng, có đốm màu (di chuyển dễ dàng)  Loại 6 Phân mềm xốp, nhiều mãnh vụn, góc cạnh không đều  Loại 7 Phân hoàn toàn lỏng, như nước | |

**III. TÌNH HÌNH BỆNH TẬT TRONG 2 TUẦN QUA (4,8,12 tuần can thiệp và sau 4 tuần dừng can thiệp)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ***Câu hỏi, trong 2 tuần vừa qua con chị có bị :*** | | |
|  | Trong 2 tuần qua, Cháu có bị đi ngoài phân lỏng, tóe nước không? | 1.Có,  Nếu có mấy lần/ngày:….  2.Không->chuyển câu 3 |
|  | Cháu bị đi ngoài phân lỏng, tóe nước như vậy trong bao nhiêu ngày? | 1. <14 ngày  2. ≥14 ngày |
|  | Trung bình trong 1 tháng qua, bao nhiêu lâu cháu đi đại tiện 1 lần | ……………… |
|  | Trong 2 tuần qua, cháu có bị đi ngoài phân sống (phân lổn nhổn lẫn thức ăn chưa tiêu hóa hết, phân có lợn cợn trắng) không? | 1.Có  2.Không |
|  | Trong 1 tháng qua cháu có bị són phân không? mấy lần/1 tuần? | 1.Có; …………..lần/1 tuần  2.Không |
|  | Trong 1 tháng qua cháu có hay nhịn đi ngoài không? | 1.Có  2.Không |
|  | Trong 1 tháng qua, mỗi lần đi ngoài cháu có bị đi ngoài phân cứng không? | 1.Có  2.Không |
|  | Trong 1 tháng qua, mỗi lần đi ngoài cháu có bị đi ngoài khối phân to không? | 1.Có  2.Không |
|  | Trong 1 tháng qua, mỗi lần đi ngoài cháu có đau hậu môn không? | 1.Có  2. Không |
|  | Trong 1 tháng qua, cháu có bị đi ngoài phân máu không? | 1.Có  2.Không |
|  | Trong 1 tháng qua, khi đi ngoài cháu có dấu hiệu tư thế giữ phân không (ngồi xổm, vã mồ hôi, khó đi ngoài, vắt chéo chân, gồng người, sợ đi ngoài? | 1.Có  2.Không |
|  | Trong 1 tháng qua, cháu có bị gắng sức (rặn nhiều) khi đi ngoài không? | 1.Có  2.Không |
|  | Trong 1 tháng qua, khi đi ngòai cháu có kêu đau bụng hay không? | 1.Có  2.Không |
|  | Các triệu chứng về són phân hoặc nhin đi ngoài, phân cứng hoặc đau hậu môn nêu ở trên đã kéo dài bao lâu? | ……………ngày |
|  | Trong 2 tuần qua, cháu có bị Sốt (thân nhiệt tăng ≥37,5oC nếu đo ở miệng, ≥37,2oC nếu đo ở nách, ≥37,8oC nếu đo ở hậu môn trên 24 giờ) | 1.Có  2.Không |
|  | Trong 2 tuần qua, cháu có bị Ho (khan, có đờm…) | 1.Có;  2.Không->chuyểncâu 18 |
|  | Cháu bị ho trong bao nhiêu ngày? | …………..ngày |
|  | Trong 2 tuần qua, cháu có bị nghẹt mũi, chảy nước mũi không? | 1.Có  2.Không |
|  | Trong 2 tuần qua, cháu có bị thở khò khè không? | 1.Có  2.Không |
|  | Trong 2 tuần qua, cháu có dung kháng sinh không? | 1.Có ……….ngày  2.Không |
|  | Trong 2 tuần qua, cháu có dùng bất kỳ loại thuốc nào khác (nếu có ghi rõ) | 1.Có  2.Không |
|  | Trong 2 tuần qua, Cháu có bị dị ứng không? (dị ứng thức ăn, thời tiết, có nổi mẩn..) | 1.Có  2.Không |
|  | Trong 2 tuần qua, cháu có bị các triệu chứng khác đặc biệt… | 1.Có  2.Không |
|  | Trong 2 tuần qua, cháu có sử dụng men vi sinh? | 1.Có  2.Không |
|  | Trong 2 tuần qua, cháu có sử dụng men tiêu hóa? | 1.Có  2.Không |
|  | Trong 2 tuần qua, cháu có sử dụng gói cốm vi chất? | 1.Có  2.Không |
|  | Trong 2 tuần qua cháu có sử dụng sữa chua không? | 1.Có  2.Không |
|  | Trong 2 tuần qua cháu có sử dụng sữa bột không? | 1.Có  2.Không |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **PHỤ LỤC 8: PHIẾU PHỎNG VẤN TẦN XUẤT TIÊU THỤ THỰC PHẨM**  **(T4,T8,T16)** | | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | | |
| **Trong 1 tháng** trở lại đây có thường xuyên ăn các thực phẩm sau không | | | | | | | | | | |
| **TT** | **Tên thực phẩm** | **Tần xuất sử dụng** | | | | | | |
| **≥2 lần/ ngày** | **1 lần/ ngày** | **3-5 lần/ tuần** | **1-2  lần/ tuần** | **1  lần/ tháng** | **2-3  lần/ tháng** | **Không  ăn** |
| **I** | **Nhóm Sữa và chế phẩm** |  |  |  |  |  |  |  |
| 1 | Sữa bột |  |  |  |  |  |  |  |
| 2 | Sữa nước (sữa tươi) |  |  |  |  |  |  |  |
| 3 | Sữa chua (uống, nước) |  |  |  |  |  |  |  |
| 4 | Phô mai/ pho mát/ váng sữa |  |  |  |  |  |  |  |
| **II** | **Nhóm sản phẩm hỗ trợ tiêu hóa** |  |  |  |  |  |  |  |
| 1 | Men tiêu hóa |  |  |  |  |  |  |  |
| 2 | Men vi sinh (lợi khuẩn) |  |  |  |  |  |  |  |
| 3 | Sản phẩm bổ sung chất xơ |  |  |  |  |  |  |  |
| 4 | Thuốc nhuận tràng/thuốc chống táo bón |  |  |  |  |  |  |  |
| **III** | **Nhóm rau củ** |  |  |  |  |  |  |  |
| 1 | Rau lá xanh sẫm: rau khoai lang, mồng tơi, rau đay, rau ngót, rau muống, rau cải… |  |  |  |  |  |  |  |
| 2 | Rau có màu vàng đỏ: rau giền, cà chua, cà rốt, bí ngô |  |  |  |  |  |  |  |
| 3 | Rau khác: cải bắp, su hào, su su, bí, mướp |  |  |  |  |  |  |  |
| 4 | Khoai lang, khoai tây |  |  |  |  |  |  |  |
| **IV** | **Nhóm quả ngọt** |  |  |  |  |  |  |  |
| 1 | Cam, bưởi, quýt, chuối |  |  |  |  |  |  |  |
| 2 | Táo, nho, ổi, thanh long |  |  |  |  |  |  |  |
| 3 | Chôm chôm, vải, nhãn |  |  |  |  |  |  |  |
| 4 | Dưa hấu, dưa lê, dưa bở… |  |  |  |  |  |  |  |
| 5 | Đào, mận, lê |  |  |  |  |  |  |  |
| **IV** | **Nhóm đậu, hạt** |  |  |  |  |  |  |  |
| 1 | Hạt đậu xanh/ đậu đen/ đậu tương |  |  |  |  |  |  |  |
| 2 | Sữa đậu nành/ đậu phụ |  |  |  |  |  |  |  |
| 3 | Lạc/ vừng/ hạt điều |  |  |  |  |  |  |  |
| 4 | Đậu ván/ đậu đũa/ đậu Hà lan |  |  |  |  |  |  |  |
| **VI** | **Nhóm dầu/ mỡ** |  |  |  |  |  |  |  |
| 1 | Mỡ lợn/ mỡ gà |  |  |  |  |  |  |  |
| 2 | Mỡ cá |  |  |  |  |  |  |  |
| 3 | Dầu đậu nành/ dầu cọ/ dầu lạc |  |  |  |  |  |  |  |
| 4 | Bơ thực vật |  |  |  |  |  |  |  |
| **VII** | **Nhóm tinh bột** |  |  |  |  |  |  |  |
| 1 | Gạo tẻ |  |  |  |  |  |  |  |
| 2 | Gạo nếp |  |  |  |  |  |  |  |
| 3 | Bánh mỳ/mỳ tôm |  |  |  |  |  |  |  |
| 4 | Bún, phở, bánh đa, miến |  |  |  |  |  |  |  |
| **VIII** | **Nhóm thịt, cá** |  |  |  |  |  |  |  |
| 1 | Thịt lợn/ bò/ trâu/ chó |  |  |  |  |  |  |  |
| 2 | Thịt gà/ vịt/ ngan/ ngỗng/ chim |  |  |  |  |  |  |  |
| 3 | Cá đồng/ cá biển/ tôm/ cua |  |  |  |  |  |  |  |
| 4 | Hến/ ngao/ trai/ hàu |  |  |  |  |  |  |  |
| **IX** | **Nhóm trứng** |  |  |  |  |  |  |  |
| 1 | Trứng gà |  |  |  |  |  |  |  |
| 2 | Trứng vịt |  |  |  |  |  |  |  |
| 3 | Trứng chim cút |  |  |  |  |  |  |  |
| **X** | **Nhóm thực phẩm chế biến sẵn** |  |  |  |  |  |  |  |
| 1 | Bánh, kẹo ngọt |  |  |  |  |  |  |  |
| 2 | Xúc xích, thịt nguội |  |  |  |  |  |  |  |
| 3 | Bim bim |  |  |  |  |  |  |  |
| 4 | Nước ngọt/nước hoa quả đóng chai |  |  |  |  |  |  |  |

**PHỤ LỤC 9: PHIẾU ĐIỀU TRA SAU 12 TUẦN CAN THIỆP**

Mã phiếu

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  |  |  |  |

Ngày điều tra : ngày………………..tháng…………..năm 2017

Họ và tên ĐTV ......................................................... Mã ĐTV:

Thôn :………………………………Xã :……………………

Huyện …………………….........…, Tỉnh Thanh Hóa

Họ và tên con: ..………….................…………………………… Lớp :………...…….

Họ, tên người được phỏng vấn (mẹ của trẻ): …………........... Điện thoại liên lạc:……

**I. THÔNG TIN CHUNG**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 | Cháu ngủ trung bình một ngày mấy tiếng? |  |  |  |
| 2 | Cháu ngủ có hay bị giật mình, đổ mồ hôi trộm? | 1. | Có | |
| 2. | Không | |
| 99. | Không biết | |
| 3 | Cháu có hay quấy đêm không? | 1.  2. | Có  Không | |
| 4 | Cháu ăn mấy bữa ở nhà trẻ? | …. |  | |

**II. TÌNH HÌNH ĂN UỐNG CỦA TRẺ**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Câu hỏi** | **Phương án trả lời** | **Chuyển** |
| 1 | Theo chị, trong 1 tháng qua cháu nhà chị có biếng /lười ăn không? | 1. Có 2. Không | |
| 2 | Trong 1 tháng vừa qua, cháu có sợ ăn, từ chối ăn khi được cho ăn không? | 1. Có 2. Không |  |
| 3 | Trong 1 tháng vừa qua, cháu ăn có ngậm thức ăn lâu trong miệng không? | 1. Có 2. Không | |
| 4 | Trong 1 tháng qua, thời gian cháu ăn 1 bữa chính trung bình hết bao nhiêu phút? | --------------------Phút | |
| 5 | Trong 1 tháng qua, mỗi ngày cháu ăn mấy bữa chính, mấy bữa phụ? | ------------------bữa chính  ------------------bữa phụ | |
| 6 | Cháu có bỏ thừa suất ăn của mỗi bữa chính mà chị chuẩn bị không? | 1.Có  2.Không | |
| 7 | Cháu có hay kêu khát nước? | 1. Không; 2. Thỉnh thoảng; 3. Thường xuyên | |
| 8 | Trung bình hiện nay, 1 ngày cháu uống >1000ml nước (gồm sữa, canh, nước lọc..)? (cho trẻ 3 tuổi) | 1.Có  2.Không | |
| 9 | Trung bình hiện nay, 1 ngày cháu uống >1400ml nước (gồm sữa, canh, lọc..)?  (cho trẻ 4-5 tuổi) | 1. Có 2. Không | |
| 10 | Ngày hôm qua, chị thấy cháu đi đại tiện tính chất phân như thế nào**?**  **(gợi ý)** | Loại 1 Phân dạng cục riêng biệt, giống như hạt đậu (khó di chuyển)  Loại 2 Dạng xúc xích nhưng sần sùi  Loại 3 Giống xúc xích nhưng có vết nứt trên bề mặt  Loại 4 Giống xúc xích hoặc con rắn, trơn và mềm  Loại 5 Bờ mềm, rõ ràng, có đốm màu (di chuyển dễ dàng)  Loại 6 Phân mềm xốp, nhiều mãnh vụn, góc cạnh không đều  Loại 7 Phân hoàn toàn lỏng, như nước. | |
| 11 | Trong 3 tháng qua, chị có thấy con mình đỡ bị viêm đường hô hấp không? (so với trước khi tham gia chương trình)  (các triệu chứng Ho, sốt, sổ mũi…) | 1. Có thấy giảm đi 2. Thấy tăng lên 3. Vẫn như trước   99. Không biết | |
| 12 | Trước khi tham gia chương trình, con anh/chị thường hay bị vấn đề tiêu hóa gì? | 1. Táo bón 2. Phân sống 3. Tiêu chảy 4. Biếng ăn 5. Bình thường | |
| 13 | Nếu có một trong 4 vấn đề trên, trong 3 tháng qua, chị có thấy con mình đỡ bị các vấn đề tiêu hóa nói trên không? (so với trước khi tham gia chương trình) | 1. Có thấy giảm đi  2. Thấy tăng lên  3. Vẫn như trước  99. Không biết | |
| 14 | Sau 3 tháng tham gia chương trình, Chị có thấy con chị ăn uống tốt hơn so với trước khi tham gia chương trình? | 1. Giảm đi 2. Thấy tăng lên 3. Vẫn như trước   99. Không biết | |
| 15 | Sau 3 tháng tham gia chương trình, Chị có thấy con mình cải thiện gì về tình trạng sức khỏe | 1. Tăng cân 2. Tăng chiều cao 3. Ngủ ngon 4. Nhanh nhẹn hơn 5. Vẫn như trước   99. Không biết | |
| 16 | Con chị có thích uống sữa chua uống men sống (nhãn hiệu Yakut này) của chương trình không? | 1. Có 2. Không 3. Không biết | |
| 17 | Chị có ý định mua sữa chua uống men sống (nhãn hiệu Yakut) cho con dùng sau khi kết thúc chương trình này không? | 1. Có  2. Không  99. Không biết | |
| 18 | Chị có tin tưởng vào chất lượng của sản phẩm này không? | 1. Có  2. Không  99. Không biết | |

**PHỤ LỤC 10: PHIẾU ĐIỀU TRA SAU 4 TUẦN DỪNG CAN THIỆP (T16)**

Mã phiếu

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  |  |  |  |

Ngày điều tra : ngày………………..tháng…………..năm 2017

Họ và tên ĐTV ......................................................... Mã ĐTV:

Thôn :………………………………Xã :……………………

Huyện …………………….........…, Tỉnh Thanh Hóa

Họ và tên con: ..………….................…………………………… Lớp :………...…….

Họ, tên người được phỏng vấn (mẹ của trẻ): …………........... Điện thoại liên lạc:……

**I. THÔNG TIN CHUNG**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 | Cháu ngủ trung bình một ngày mấy tiếng? |  |  |  |
| 2 | Cháu ngủ có hay bị giật mình, đổ mồ hôi trộm? | 1. | Có | |
| 2. | Không | |
| 99. | Không biết | |
| 3 | Cháu có hay quấy đêm không? | 1.  2. | Có  Không | |
| 4 | Cháu ăn mấy bữa ở nhà trẻ? | ………... | | |
| 5 | Thời gian chăm sóc trẻ trong ngày (giờ) | ………... | | |

**II. TÌNH HÌNH ĂN UỐNG CỦA TRẺ**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Câu hỏi** | **Phương án trả lời** | **Chuyển** |
| 1 | Theo chị, trong 1 tháng qua cháu nhà chị có biếng /lười ăn không? | 1. Có 2. Không | |
| 2 | Trong 1 tháng vừa qua, cháu có sợ ăn, từ chối ăn khi được cho ăn không? | 1. Có 2. Không |  |
| 3 | Trong 1 tháng vừa qua, cháu ăn có ngậm thức ăn lâu trong miệng không? | 1. Có 2. Không | |
| 4 | Trong 1 tháng qua, thời gian cháu ăn 1 bữa chính trung bình hết bao nhiêu phút? | --------------------Phút | |
| 5 | Trong 1 tháng qua, mỗi ngày cháu ăn mấy bữa chính, mấy bữa phụ? | ------------------bữa chính  ------------------bữa phụ | |
| 6 | Cháu có bỏ thừa suất ăn của mỗi bữa chính mà chị chuẩn bị không? | 1. Có 2. Không | |
| 7 | Cháu có hay kêu khát nước? | 1. Không; 2. Thỉnh thoảng; 3. Thường xuyên | |
| 8 | Trung bình hiện nay, 1 ngày cháu uống >1000ml nước (gồm sữa, canh, nước lọc..)? (cho trẻ 3 tuổi) | 1. Có  2. Không | |
| 9 | Trung bình hiện nay, 1 ngày cháu uống >1400ml nước (gồm sữa, canh, lọc..)?  (cho trẻ 4-5 tuổi) | * + - 1. Có       2. Không | |
| 10 | Ngày hôm qua, chị thấy cháu đi đại tiện tính chất phân như thế nào**?**  **(gợi ý)** | Loại 1 Phân dạng cục riêng biệt, giống như hạt đậu (khó di chuyển)  Loại 2 Dạng xúc xích nhưng sần sùi  Loại 3 Giống xúc xích nhưng có vết nứt trên bề mặt  Loại 4 Giống xúc xích hoặc con rắn, trơn và mềm  Loại 5 Bờ mềm, rõ ràng, có đốm màu (di chuyển dễ dàng)  Loại 6 Phân mềm xốp, nhiều mãnh vụn, góc cạnh không đều  Loại 7 Phân hoàn toàn lỏng, như nước | |