**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ Y TẾ**

**VIỆN DINH DƯỠNG**

**NGUYỄN THỊ LƯƠNG HẠNH**

**HIỆU QUẢ CAN THIỆP DINH DƯỠNG**

**CHO TRẺ 12-36 THÁNG TUỔI BIẾNG ĂN SAU SỬ DỤNG KHÁNG SINH TẠI KHOA NHI BỆNH VIỆN ĐA KHOA TỈNH BẮC NINH**

**Chuyên ngành: Dinh dưỡng**

**Mã số: 9720401**

**TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SỸ DINH DƯỠNG**

**Hà Nội - 2019**

CÔNG TRÌNH NÀY ĐƯỢC HOÀN THÀNH TẠI VIỆN DINH DƯỠNG

### HÀ NỘI - 2012

**Hướng dẫn khoa học:**

1. PGS.TS. Nguyễn Thị Lâm
2. PGS.TS. Trương Tuyết Mai

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án tiến sĩ cấp Viện tại Viện Dinh Dưỡng

Vào hồi…….giờ, ngày………….tháng……..năm ……..

Có thể tìm hiểu luận án tại:

* Thư viện Quốc gia
* Thư viện Viện Dinh Dưỡng

**ĐẶT VẤN ĐỀ**

Biếng ăn là một triệu chứng rất hay gặp ở trẻ em, có thể gặp ở nhiều lứa tuổi khác với nhiều hình thức bệnh lý khác nhau. Các số liệu trong và ngoài nước cho thấy khoáng 20-50% trẻ ở độ tuổi 6-36 tháng có xuất hiện dấu hiệu biếng ăn.

Trẻ biếng ăn sẽ dẫn đến nhiều hậu quả bất lợi cho sự phát triển của trẻ như kém hấp thu các chất dinh dưỡng tại đường tiêu hóa, chậm phát triển cân nặng, chiều cao, thiếu vi chất dinh dưỡng, suy giảm miễn dịch. Tiêu chảy và nhiễm khuẩn hô hấp là hai bệnh phổ biến hàng đầu ở trẻ dưới 5 tuổi. Sử dụng kháng sinh quá rộng rãi, thường xuyên một cách không cần thiết, nhất là việc tự mua kháng sinh điều trị không có đơn của thầy thuốc là nguyên nhân của tình trạng vi khuẩn kháng thuốc ngày càng tăng. Sử dụng kháng sinh có thể gây rối loạn hệ vi sinh đường ruột, ảnh hưởng vào hoạt động của enzyme tiêu hóa, trong đó enzyme tiêu hóa polysacarit bị suy yếu nhiều nhất, sau đó là enzyme tiêu hóa protein. Những rối loạn về ăn uống này đã dẫn đến tình trạng biếng ăn, suy dinh dưỡng, thiếu vi chất dinh dưỡng ở trẻ em.

Những nghiên cứu về đánh giá tình trạng biếng ăn, đặc biệt biếng ăn sau sử dụng kháng sinh, cũng như các nghiên cứu sản xuất các sản phẩm dinh dưỡng đặc hiệu cho nhóm đối tượng này còn chưa được quan tâm chú ý. Vì lý do trên, đề tài “*Hiệu quả can thiệp dinh dưỡng cho trẻ 12-36 tháng tuổi biếng ăn sau sử dụng kháng sinh tại khoa nhi Bệnh viện đa khoa tỉnh Bắc Ninh*” được tiến hành.

Vì lý do trên, đề tài “*Hiệu quả can thiệp dinh dưỡng cho trẻ 12-36 tháng tuổi biếng ăn sau sử dụng kháng sinh tại khoa nhi Bệnh viện đa khoa tỉnh Bắc Ninh*” được tiến hành.

**Mục tiêu nghiên cứu**

1.   Mô tả thực trạng biếng ăn, tình trạng dinh dưỡng ở trẻ 12-36 tháng tuổi sau sử dụng kháng sinh tại Khoa nhi, Bệnh viện đa khoa tỉnh Bắc Ninh.

2.   So sánh hiệu quả cải thiện tình trạng biếng ăn, kẽm huyết thanh, hemoglobin ở trẻ 12-36 tháng tuổi biếng ăn sau sử dụng kháng sinh, khi được sử dụng 2 sản phẩm dinh dưỡng: MTH.VC (chứa enzyme tiêu hóa, probiotic, kẽm, lysin, vitamin B1) và  VC (chứa kẽm, lysine, vitamin B1) tại Khoa nhi,Bệnh viện đa khoa tỉnh Bắc Ninh.

3. Đánh giá sự thay đổi về cân nặng, tình trạng rối loạn tiêu hóa (vi khuẩn chí, loạn khuẩn, căn dư phân) của việc bổ sung sản phẩm MTH.VC và sản phẩm VC cho trẻ từ 12 đến 36 tháng tuổi có biếng ăn sau sử dụng kháng sinh.

**Đóng góp mới của luận án:**

Là một công trình đầu tiên của Việt Nam đánh giá tình trạng biếng ăn trên trẻ 12-36 tháng tuổi có tiền sử nhiễm khuẩn và đã sử dụng kháng sinh. Đưa ra tỷ lệ biếng ăn ở nhóm trẻ này, xác định sử dụng kháng sinh là một trong những nguyên nhân, hoặc yếu tố phối hợp gây biếng ăn ở trẻ em. Cung cấp bằng chứng khoa học về hiệu quả của cả 2 sản phẩm thử nghiệm MTH.VC và VC dinh dưỡng đơn thuần đều có hiệu quả cải thiện TTDD, giảm nguy cơ SDD nhẹ cân và thấp còi, tình trạng biếng ăn ở trẻ sau sử dụng kháng sinh.Đề tài cũng chứng minh hiệu quả của can thiệp bằng sản phẩm chứa enzyme và probiotic đến tình trạng thiếu máu, thiếu kẽm, và vi khuẩn chí đường ruột ở trẻ biếng ăn sau sử dụng kháng sinh tốt hơn can thiệp các vi chất đơn thuần.

**Bố cục của luận án :** Luận án gồm 133 trang (không kể tài liệu tham khảo và phụ lục), trong đó: Mở đầu: 3 trang. Mục tiêu nghiên cứu: 1 trang. Tổng quan tài liệu: 38 trang. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 26 trang. Kết quả nghiên cứu: 33 trang. Bàn luận: 30 trang. Kết luận: 2 trang. Khuyến nghị: 1 trang. Luận án có 29 bảng, 5 hình vẽ,biểu đồ và 202 tài liệu tham khảo.

**Chương1**

**TỔNG QUAN TÀI LIỆU**

**1.1. Biếng ăn: tiêu chuẩn chẩn đoán, nguyên nhân và hậu quả**

**1.1.1. Định nghĩa, tiêu chuẩn chẩn đoán biếng ăn:**

***Phân loại theo tiêu chuẩn Thế giới:*** WHO năm 1993 và Hội tâm lý Hoa Kỳ DSM-5:

- Giảm tiêu thụ năng lượng so với nhu cầu dẫn đến trọng lượng cơ thể giảm đáng kể so với tuổi, giới, xu hướng phát triển và sức khoẻ thể chất.

- Lo sợ khi tăng cân hoặc trở nên béo, mặc dù đang thiếu cân.

- Rối loạn cách nhìn nhận, đánh giá về trọng lượng gầy béo cơ thể, không nhận thấy sự ảnh hưởng quá mức của giảm trọng lượng hiện tại của cơ thể.

**Chẩn đoán biếng ăn tại Việt Nam thường** *dựa vào 1 trong 3 các dấu hiệu sau:* 1) Từ chối ăn hoặc ngậm thức ăn lâu trong miệng; 2) Không ăn hết 1/2 lượng thức ăn của trẻ so với lứa tuổi (theo 1 ngày); 3) Hoặc trẻ ăn được >1/2 lượng thức ăn 1 bữa chính nhưng do bị ép và thời gian ăn lâu (> 30 phút).

**1.1.2. Hậu quả biếng ăn**

Thiếu năng lượng, chậm phát triển thể chất; Thiếu vi chất dinh dưỡng (thiếu sắt, thiếu kẽm); Ảnh hưởng đến tâm lý của trẻ.

**1.1.3. Thực trạng rối loạn ăn uống và biếng ăn ở trẻ em**

Theo thống kê tại Hoa Kỳ và một số nước phát triển, ước tính có khoảng 5% trẻ sinh ra đã lười bú, nhưng đến khi 2-3 tuổi, có đến 30-40% trẻ biếng ăn. Tại Việt Nam, khảo sát của một số tác giả tiến hành tại Hà Nội, tp. Hồ Chí Minh cho thấy biếng ăn ở trẻ 1-6 tuổi dao động từ thấy 16,33% - 46,9%, có dao động tùy theo nhóm tuổi, tỷ lệ gặp cao nhất khoảng 12-24 tháng tuổi.

**1.1. 4. Biếng ăn sau dùng kháng sinh**

Với tần xuất mắc các bệnh nhiễm khuẩn tăng cao như hiện nay, cùng với sự với tình trạng lạm dụng kháng sinh, gây nên tình trạng rối loạn tiêu hóa, mệt mỏi, biếng ăn ở trẻ có thể do các cơ chế biếng ăn sau dùng kháng sinh sau*: 1)*Mất cân bằng vi khuẩn chí đường ruột; 2)Rối loạn hệ thần kinh nội tiết đường tiêu hóa; 3) Rối loạn bài tiết các men tiêu hóa; 4)Mất hoặc kém hấp thu vi chất dinh dưỡng.

**1.2. Giải pháp phòng và điều trị biếng ăn sau dùng kháng sinh**

***1.2.1. Nguyên tắc:*** Quá trình điều trị đòi hỏi một sự phối hợp chặt chẽ giữa thầy thuốc và bố mẹ của trẻ, từ liệu pháp sử dụng kháng sinh đến việc điều trị bằng thay đổi chế độ ăn cho phù hợp.

***1.2.2. Tư vấn dinh dưỡng cá thể, trực tiếp****:*Hướng dẫn cho bú sữa mẹ, tầm quan trọng của sữa mẹ trong 6 tháng đầu. Đối với trẻ lớn hơn, đã ăn bổ sung: Nên cho ăn các loại thức ăn mềm, đa dạng, dễ tiêu hóa, chia thành nhiều bữa nhỏ. Cách thay đổi thức ăn và cho trẻ ăn những loại thức ăn trẻ tỏ ra thích hơn để khuyến khích trẻ ăn được nhiều, kích thích sự thèm ăn. Cách ăn uống khi trẻ bị rối loạn tiêu hóa trong trường hợp sử dụng kháng sinh….

***1.2.3. Bổ sung dinh dưỡng và một số hoạt tính sinh học***

Do khi sử dụng kháng sinh có thể có những tác động đến hệ vi sinh đường ruột, men tiêu hóa, kẽm…gây tình trạng rối loạn tiêu hóa, biếng ăn… do đó có thể sử dụng:

*- Enzyme tiêu hóa:* Các enzyme tiêu hóa được sản xuất và bắt đầu hoạt động từ miệng, dạ dày, tụy và ruột. Mỗi loại men tiêu hóa tham gia với những chức năng đặc hiệu và giúp cho thức ăn của người được phân giải đến những đơn vị nhỏ nhất về dinh dưỡng để hấp thu vào hệ bạch huyết và mạch máu, cung cấp các chất dinh dưỡng cho cơ thể hoạt động.

*- Sử dụng probiotic:* Tác dụng phục hồi vi sinh vật tự nhiên sau khi điều trị bằng kháng sinh, giúp cân bằng hệ vi sinh đường ruột, ngăn ngừa tiêu chảy và cải thiện biếng ăn.

*- Bổ sung kẽm:* Kẽm có trong thành phần của hàng trăm enzyme sinh học, với hàng nghìn chức năng khác nhau trong cơ thể con người, tham gia chức năng cấu trúc cho một số enzyme. Vai trò của kẽm đối với chức năng tăng trưởng, miễn dịch…của con người ngày càng được quan tâm. Kẽm giúp cơ thể chuyển hóa năng lượng và hình thành các tổ chức, giúp trẻ ăn ngon miệng và phát triển tốt

*- Bổ sung lysine:*Lyzine đóng vai trò chính trong việc chuyển đổi acid béo thành năng lượng. Lyzine giúp trẻ ăn ngon miệng, gia tăng chuyển hoá, hấp thu tối đa chất dinh dưỡng. Việc thiếu hụt lyzine có thể khiến trẻ chậm lớn, biếng ăn, dễ thiếu men tiêu hoá và nội tiết tố

*- Bổ sung vitamin B1:*tham gia vào quá trình chuyển hóa glucid, vào quá trình dẫn truyền xung động thần kinh như acetylcholine hoặc thymidin triphosphat (TTP) trong quá trình vận chuyển natri qua màng tế bào thần kinh và nhiều chức năng khác. Các dấu hiệu lâm sàng khi thiếu hụt B1 cũng rất phổ biến, khởi đầu bằng triệu chứng biếng ăn và sụt cân, thay đổi tâm thần và yếu cơ.

**Chương 2**

**ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

**2.1. Đối tượng nghiên cứu**

***2.1.1. Tiêu chuẩn chọn đối tượng***

*\* Cho mục tiêu 1:*

Trẻ 12-36 tháng tuổi, cư trú tại 8 xã thuộc huyện Yên Phong, tỉnh Bắc Ninh; Đã khám và có được điều trị bằng kháng sinh tại bệnh viện tỉnh Bắc Ninh trong thời gian từ tháng 4/2015-5/2016.

*\* Cho mục tiêu 2 và 3:* Trẻ 12-36 tháng tuổi từ đối tượng của mục tiêu 1:đã được điều trị bằng kháng sinh, kết thúc sau 1 tuần đến 1 tháng; Hiện có dấu hiệu biếng ăn; Có chỉ số Zscore cân nặng/tuổi từ - <1SD đến - 2SD; Bố hoặc mẹ của trẻ đồng ý tham gia nghiên cứu.

***2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ đối tượng***

*Với mục tiêu 1:* Trẻ nằm ngoài độ tuổi 12-36 tháng tuổi;- Trẻ bị mắc dị tật bẩm sinh như bệnh tim, sứt môi, hở hàm ếch…

*Với mục tiêu 2 và 3:* Có chỉ số Zscore cân nặng theo tuổi ngoài mức

- 2SD đến -1SD ; Đang mắc các bệnh nhiễm khuẩn cấp, đang dùng kháng sinh uống hoặc tiêm hoặc ngừng sử dụng kháng sinh > 1 tháng; Trẻ bị mắc dị tật bẩm sinh như bệnh tim, sứt môi...

**2.2. Địa điểm nghiên cứu**

Bệnh viện đa khoa tỉnh Bắc Ninh; Trung tâm y tế dự phòng huyên Yên Phong; Trẻ em có địa chỉ thường trú tại 8 xã thuộc huyện Yên Phong, tỉnh Bắc Ninh.

* Địa điểm phân tích mẫu phân, sinh hóa: Viện Dinh Dưỡng.

**2.3. Thời gian thực hiện**: cho cả điều tra sàng lọc và can thiệp: từ tháng 4/2015 đến tháng 6/2016 (1 tháng sau kết thúc tuyển chọn, mục tiêu 1); Phân tích và xử lý số liệu, viết báo cáo trong giai đoạn 6/2016-12/2018

**2.4. Thiết kế nghiên cứu: Đ**ược thiết kế với 2 giai đoạn:

***Giai đoạn I:*** Nghiên cứu cắt ngang mô tả, đánh giá tình trạng biếng ăn, dinh dưỡng ở trẻ sau sử dụng kháng sinh.

***Giai đoạn II:* T**hử nghiệm can thiệp mù đôi, so sánh trước sau can thiệp nhằm đánh giá hiệu quả của 2 loại sản phẩm, so sánh hiệu quả giữa 2 sản phẩm, cho trẻ biếng ăn sau sử dụng kháng sinh.

**2.5. Cỡ mẫu**

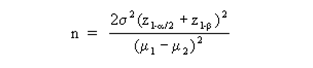
***2.5.1. Cho mục tiêu 1:*** tỷ lệ biếng ăn sau sử dụng kháng sinh

n: cỡ mẫu; Z(1-α /2)  = 1,96 (α = 5%); - p: Là tỷ lệ biếng ăn sau dùng kháng sinh, lấy tỷ lệ 50% với số mẫu lớn nhất; d: Là sai số mong muốn (= 0,052). Số mẫu tính được là 356 trẻ, thêm 3% dự phòng, số mẫu cần chọn là 366 trẻ.

***2.5.2. Cỡ mẫu cho mục tiêu 2,3:***

***\* So sánh khác biệt tỷ lệ % giữa 2 nhóm*** tại thời điểm kết thúc can thiệp

n: cỡ mẫu cần thiết/ mỗi nhóm; Z(1-α/2) =1,96((α = 5%); Z (1-β) =1,28 ( β =90%); p1: tỷ lệ biếng ăn nhóm chứng khi kết thúc nghiên cứu ( 81%); p2: tỷ lệ biếng ăn của nhóm can thiệp khi kết thúc nghiên cứu ( 55%).

***\* Thay đổi giá trị trung bình trước và sau can thiệp***.

n: cỡ mẫu cần thiết/nhóm; Z(1-α/2) = 1,96(α = 5%); Z (1-β) =1,28(β =90%); µ1 - µ2 : Sự khác biệt mong muốn giữa 2 nhóm tại thời điểm kết thúc can thiệp; δ: Độ lệch chuẩn của giá trị trung bình.

Kết hợp các chỉ số tỷ lệ trẻ biếng ăn, số mẫu cho mỗi nhóm can thiệp cần chọn là 76 trẻ/nhóm.

**2.6. Phương pháp và tổ chức chọn mẫu**

***2.6.1. Giai đoạn 1: Điều tra tỷ lệ trẻ biếng ăn sau sử dụng kháng sinh***

* Chọn mới: trẻ đủ tiêu chuẩn đến khám và điều trị tại bệnh viện tỉnh Bắc Ninh, có sử dụng kháng sinh.
* Chọn qua hồ sơ lưu trữ: trẻ đủ tiêu chuẩn thuộc 8 xã, đã được điều trị bằng kháng sinh, kết thúc dùng kháng sinh đã được 1 tuần đến 1 tháng tính đến thời điểm tuyển chọn.

***2.6.2.Giai đoạn 2: Nghiên cứu can thiệp với 2 sản phẩm***

Khi đủ tiêu chuẩn, trẻ được chọn và chia ngẫu nhiên theo cá thể vào 1 trong 2 nhóm, chú ý tương đồng về các đặc điểm cân nặng/tuổi, nhóm tuổi cho mỗi lần tuyển chọn.

Tại lần đánh giá ban đầu (D0), ngoài việc phỏng vấn theo mẫu phiếu chung của khám sàng lọc, trẻ được lấy máu xét nghiệm, được phát dụng cụ lấy phân, hướng dẫn cách lấy và bảo quản và hẹn mang mẫu phân trở lại vào ngày hôm sau.

Trẻ được hẹn trở lại khám, hoặc khám lại vào 2 ngày cuối tuần (thứ 7 và chủ nhật) của mỗi tuần trong tháng để xác định tình trạng biếng ăn và tình trạng dinh dưỡng.

Tại mỗi lần đến khám, bố mẹ của trẻ được phát lọ, dụng cụ và hướng dẫn cách lấy phân, bảo quản phân mang tới địa điểm khám.

**2.7. Sản phẩm can thiệp**

Gồm 2 loại, mỗi loại được thử nghiệm cho 1 nhóm nghiên cứu. Các sản phẩm can thiệp được đóng gói 3g, có hình dạng bao gói giống nhau, được ký hiệu bằng các nhóm AA, BB tương ứng với 2 nhóm can thiệp:

***Nhóm MTH.VC:*** kẽm (4,1mg), lysine (134mg), B1 (0,5mg), Amylase (390 UI/g), Protease (120 UI/g), Lipase (120 UI/g),Men vi sinh (109 CFU/g mỗi chủng *Bacillus clausii và B. subtilis)*

***Nhóm VC:*** kẽm (4,1mg), lysine (134mg), B1 (0,5mg) giống như nhóm MTH.VC.

Hai loại sản phẩm trên được Viện Dinh Dưỡng thiết kế công thức, được sản xuất tại cơ sở đảm bảo tiêu chuẩn ISO, đã được chứng minh đảm bảo các tiêu chuẩn về dinh dưỡng, vệ sinh, phù hợp với lứa tuổi của trẻ.

Trẻ của mỗi nhóm can thiệp được hướng dẫn sử dụng 2 gói/ngày (sáng 1 gói, chiều 1gói), trong 21 ngày, có thể hòa lẫn với bát bột, cháo hoặc pha với nước, sữa để uống.

**2.8. Tổ chức can thiệp, nhân lực tham gia nghiên cứu**

***2.8.1. Tập huấn cho cán bộ tham gia nghiên cứu:***

Nhân lực: Nghiên cứu sinh là người trực tiếp tham gia thiết kế nghiên cứu, chọn địa bàn, chọn mẫu hàng ngày cho điều tra sàng lọc và can thiệp, cho đánh giá tại các lần tái khám…cũng như chịu trách nhiệm về điều hành tổ chức nghiên cứu.

Tập huấn cho các điều tra viên của Viện Dinh Dưỡng, nhân viên y tế tại phòng khám Nhi của Bệnh viện đa khoa tỉnh Bắc Ninh, các cộng tác viên xã huyện về mục tiêu nghiên cứu, đối tượng nghiên cứu, tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng, cách thức theo dõi sử dụng sản phẩm nghiên cứu, thời gian tái khám, cách thu thập số liệu cho các chỉ số, các kỹ thuật lấy máu, lấy phân...

Tập huấn cho các bà mẹ (người nuôi dưỡng trẻ), về mục đích, nội dung nghiên cứu, chế độ ăn, cách chăm sóc trẻ. Hướng dẫn cách nhận biết các thông tin cơ bản về bệnh tật, uống sản phẩm của trẻ trong thời gian nghiên cứu vào sổ theo dõi hàng ngày. Hướng dẫn bà mẹ cách sử dụng gói sản phẩm bằng cách pha với nước lọc nguội hoặc ấm, cách trộn gói sản phẩm vào bát cháo, sữa cho trẻ. Hướng dẫn bà mẹ cách thức lấy phân, bảo quản phân cho trẻ vào ngày khám ban đầu cũng như các ngày đánh giá lại.

***2.8.2. Theo dõi, giám sát trong quá trình can thiệp***

Hàng ngày nghiên cứu viên gọi điện trao đổi hoặc gặp gỡ các cộng tác viên y tế xã, huyện về nội dung công việc. Việc phân phát gói sản phẩm nghiên cứu: cộng tác viên trực tiếp phát sản phẩm hàng tuần (vào thứ 7 và chủ nhật), mỗi tuần mỗi trẻ được phát 1 túi chứa 14 gói sản phẩm để dùng, với liều dùng là 2 gói/ngày, uống sáng và tối trong 3 tuần (21 ngày). Gia đình sẽ được phát giấy hẹn cho những tuần kế tiếp đến để nhận sản phẩm hoặc đánh giá.

Các giám sát viên cũng ghi lại tình trạng sức khỏe của trẻ. Khi trẻ có dấu hiệu lâm sàng như tiêu chảy, táo bón, phân sống, nhiễm khuẩn thì các giám sát viên, cộng tác viên đến trực tiếp để kiểm tra hỏi ghi lấy thông tin chính xác, thông báo với nghiên cứu sinh để xử lý kịp thời.

**2.9. Chỉ tiêu đánh giá, theo dõi**

***2.9.1. Cho mục tiêu 1:***

Yếu tố nhân chủng học và xã hội, hoàn cảnh gia đình; Chăm sóc nuôi dưỡng trẻ; Tỷ lệ mắc bệnh tiêu chảy, hô hấp; Tình trạng sử dụng kháng sinh;Tình trạng biếng ăn: tỷ lệ biếng ăn theo tuổi, giới; Nhân trắc và tính trạng dinh dưỡng.

* + 1. ***Cho mục tiêu 2,3:***
* Tại D0: Các thông tin chung, khám nội, nhân trắc, biếng ăn; tiêu thụ thực phẩm 24 giờ qua; lấy máu xét nghiệm Hb, Zn; lấy phân xét nghiệm vi khuẩn chí.
* Tại D14: Đánh giá TTDD: cân nặng; tình trạng biếng ăn,
* Tại D21: Đánh giá TTDD (cân, cao); Tình trạng biếng ăn; Tiêu thụ thực phẩm 24 giờ qua, Lấy máu tĩnh mạch (3 ml) để xét nghiệm Hb, Zn. Lấy phân (5g) để xác định: vi khuẩn chí.
* Tại D35: Đánh giá TTDD (cân nặng); Tình trạng biếng ăn; Tiêu thụ thực phẩm 24 giờ qua.

**2.10. Phương pháp thu thập số liệu, phân loại, đánh giá**

***- Gia đình, bệnh tật, thói quen ăn uống*** bằng phỏng vấn mẹ của trẻ bằng bộ câu hỏi thiết kế sẵn.

***- Đánh giá TTDD:*** Số liệu nhân trắc cân nặng, chiều cao, đánh giá và phân loại tình trạng dinh dưỡng của trẻ bằng phần mềm ENA smart, với quần thể tham khảo chuẩn WHO 2006.

***- Chẩn đoán biếng ăn sau dùng kháng sinh*** *dựa vào 1 trong 3 các dấu hiệu kéo dài từ 7-30 ngày:* 1) Từ chối ăn hoặc ngậm thức ăn lâu trong miệng; 2) Không ăn hết 1/2 lượng thức ăn của trẻ so với lứa tuổi (theo 1 ngày); 3) Hoặc trẻ ăn được >1/2 lượng thức ăn 1 bữa chính nhưng do bị ép và thời gian ăn lâu (> 30 phút).

***- Bệnh tật khác*:** khám tim phổi, nhiệt độ cơ thể, quan sát da niêm mạc, tiêu chảy, nhiễm khuẩn hô hấp (NKHH), các tiền sử bệnh tật khác.

***- Hỏi ghi khẩu phần ăn,*** sử dụng phương pháp hỏi ghi 24 giờ qua, theo tài liệu tập huấn điều tra hỏi ghi khẩu phần của Viện Dinh Dưỡng, Bộ Y tế .

***- Lấy máu xét nghiệm Hb, Zn*:** Lấy máu xét nghiệm: tất cả các đối tượng được lấy 2 ml máu tĩnh mạch, buổi sáng, khi đói vào ngày bắt đầu can thiệp (D0) và sau 21 ngày (D21) can thiệp.

*+ Định lượng Hemoglobin máu*: chạy trên máy phân tích tự động 19 chỉ số (Sysmex- XP 100). Thiếu máu khi Hb < 110g/l.

+ *Kẽm huyết thanh* được định lượng bằng phương pháp hấp phụ nguyên tử (AAS). Thiếu kẽm khi Zn <9,9 µmol/l.

***-Lấy mẫu phân xét nghiệm vi khuẩn chí, cặn dư phân:***

Vào các ngày bắt đầu, 14 ngày và 21 ngày can thiệp: Cặn dư phân (hạt mỡ, tinh bột trong phân); Tỷ lệ vi khuẩn chí (tỷ lệ % vi khuẩn Gram (-)/ Gram (+) trong phân: bình thường là 70/30).

**2.11.Xử lý số liệu:** Trẻ tiêu thụ sản phẩm đạt >90% số gói được phát (từ 25/28 gói cho thời điểm 14 ngày và 38/42 gói cho thời điểm 21 ngày) mới được đưa vào tính toán thống kê để đánh giá tác động của can thiệp. Số liệu được nhập bằng phần mềm EPIDATA 3.1; ENA Smart, sử dụng chuẩn WHO 2006; SPSS 20.0. Sử dụng các phép tính Giảm nguy cơ tuyệt đối (ARR), NNT (Number needed to treat) được sử dụng để đánh giá hiệu qủa can thiệp.

**2.12. Đạo đức trong nghiên cứu:** Đề cương thông qua hội đồng đạo đức Số 377/VDD-QLKH của Viện Dinh Dưỡng trước khi triển khai.

**Chương 3**

**KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

**3.1. Tỷ lệ biếng ăn, yếu tố liên quan ở trẻ sau dùng kháng sinh**

***Bảng 3.1.* Tỷ lệ biếng ăn sau dùng kháng sinh, theo tuổi, giới**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Giới tính** | **Nhóm tuổi (tháng tuổi)** | | | | |
| **12-17**  **(n = 94)**  **n (%)** | **18-23**  **(n =110)**  **n (%)** | **24-29**  **(n =69)**  **n (%)** | **30-36**  **(n =85)**  **n (%)** | **Chung 12-36**  **(n= 358)**  **n (%)** |
| Trẻ trai (n=210)+ | 18(28,6) | 20(29,9) | 21(63,6) | 23(48,9) | 82(39,0) |
| Trẻ gái(n=148)+ | 15(48,4) | 20(46,51) | 19(52,8) | 25(65,8) | 79(53,4) |
| Chung+ | 33(35,1) | 40(36,4) | 40(58,0) | 48(56,5) | 161(45,0) |

*+ p>0,05 giữa các nhóm tuổi, giữa trẻ trai và trẻ gái; χ2 test.*

Bảng 3.1 cho thấy tỷ lệ biếng ăn chung ở trẻ sau sử dụng kháng sinh là 45,0%, trẻ trai 39,0%, trẻ gái là 53,4%. Tỷ lệ biếng ăn có xu hướng tăng dần theo tuổi: từ 35% ở nhóm bé cho tới 56,5% ở nhóm lớn; xu hướng trẻ gái biếng ăn nhiều hơn trẻ trai ở một số nhóm tuổi. Tuy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p>0,05).

***Bảng 3.2.* So sánh chỉ số nhân trắc ở trẻ biếng ăn và không biếng ăn**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Chỉ số | Không biếng ăn n=197 | Biếng ăn  n=161 | p  (t test) |
| Tuổi (tháng)a | 22,33±6,77 | 24,96±7,06 | <0,001 |
| Cân nặng (kg)a | 10,2±1,6 | 10,0±1,3 | 0.2020 |
| Chiều cao (cm)a | 80,5±6,1 | 81,5±5,9 | 0.1183 |
| WAZ (cân nặng /tuổi)b | -1,16±1,06 | -1,53±0,49 | <0,001 |
| HAZ (chiều cao/tuổi)b | -1,54±1,08 | -1,76±0,86 | <0,05 |
| WHZ (cân nặng/cao)b | -0,54±1,02 | -0,86±0,67 | <0,001 |

*Số liệu = X±SD; a: t - test; b:Mann-Whitney test.*

Bảng 3.2 cho thấy: tuy tuổi của nhóm biếng ăn lớn hơn, nhưng cân nặng và chiều cao không có sự khác biệt rõ rệt (p>0,05) giữa 2 nhóm trẻ biếng ăn và không biếng ăn. Tuy nhiên cả 3 chỉ số WAZ, HAZ, WHZ đều kém hơn một cách có ý nghĩa ở nhóm trẻ biếng ăn so với nhóm trẻ không biếng ăn, đặc biệt rõ với 2 chỉ số WHZ và WAZ (p<0,001), minh chứng tác động cấp tính của biếng ăn ảnh hưởng xấu tới cân nặng của trẻ.

**Hình 3.1. Tỷ lệ trẻ biếng ăn sau dùng kháng sinh, theo 2 loại bệnh phổ biến**

Hình 3.1 chỉ ra trong số 80 trẻ bị bệnh đường tiêu hóa có sử dụng kháng sinh có tới 52,5% số cháu bị hội chứng biếng ăn; tương tự, với bệnh đường hô hấp (n= 246) và bệnh khác (n= 32), có tới 41,5% và 53,1% trẻ bị bệnh biếng ăn; không có sự khác biệt ý nghĩa về tỷ lệ biếng ăn giữa các nhóm bệnh có dùng kháng sinh.

**3.2.Hiệu quả của can thiệp trên trẻ biếng ăn**

***3.2.1. Đến tình trạng biếng ăn, các chỉ số sinh hóa***

***Bảng 3.3*. Hiệu quả can thiệp đến thời gian ăn /bữa (phút)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Thời điểm** | **Nhóm MTH.VC (n=74)** | **Nhóm VC (n=72)** | **p** |
| **D0** | 36,4±14,1 | 35,9±14,3 | 0,834 |
| **D14** | 27,1±14,8\*\* | 28,5±11,6\*\* | 0,546 |
| **D21** | 24,1±10,9\*\*\* | 25,9±11,1\*\*\* | 0,331 |
| **D35** | 20,3±10,5\*\*\* | 24,7±10,1\*\*\* | 0,012 |

*Số liệu: X±SD;;\*\*, p<0,01;\*\*\*, p<0,001 với D0 cùng nhóm, t- test ghép cặp*

Thời gian ăn hết 1 bữa đã giảm rõ rệt sau khi can thiệp, giảm có ý nghĩa được quan sát thấy từ thời điểm D14(p<0,01) và tiếp tục giảm đến D35 (p<0,001) so với khi bắt đầu can thiệp. Nhóm can thiệp MTH.VC có xu hướng ăn nhanh hết hữa hơn so với nhóm can thiệp VC, sự khác biệt có ý nghĩa ở thời điểm D35

***Bảng 3.4*. Hiệu quả can thiệp tới giảm tỷ lệ biếng ăn**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Thời điểm*** | **Nhóm MTH.VC (n=74)** | | **Nhóm VC (n=72)** | | ***p*** |
|  | n | % | n | % |
| **D0** | 74 | 100 | 72 | 100 | - |
| **D7** | 59 | 79.7\*\*\* | 68 | 94.4NS | 0.0242 |
| *% giảm* |  | *20.3* |  | *5.6* |
| **D14** | 38 | 51.4\*\*\* | 58 | 80.6\*\*\* | 0.0051 |
| *% giảm* |  | *48.6* |  | *19.4* |
| **D21** | 22 | 29.7\*\*\* | 44 | 61.1\*\*\* | 0.0340 |
| *% giảm* |  | *70.3* |  | *38.9* |
| **D35** | 15 | 20.3\*\*\* | 32 | 44.4\*\*\* | 0.1706 |
| *% giảm* |  | *79.7* |  | *55.6* |

*\*\*\*, p<0,001 so với thời D0 cùng nhóm can thiệp, χ2 test*

Cả 2 nhóm có hiệu quả rõ rệt làm giảm tỷ lệ biếng ăn theo thời gian can thiệp; Nhóm MTH.VC giảm tốt hơn nhóm VC tại hầu hết các thời điểm.

**Bảng 3.5. Hiệu quả của enzyme và probiotic trong sản phẩm MTH.VC đến giảm nguy cơ biếng ăn tại các thời điểm D7, D14, D21, D35**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Thời điểm*** | ***Tiến triển*** | ***MTH.VC*** | | ***VC*** | | ***p***  ***(***χ*2 test****)*** |
| ***(n=74)*** | ***%*** | ***(n=72)*** | ***%*** |
| **D7** | Hết biếng ăn | 15 | 20,3 | 5 | 6,9 | 0.0379 |
| Còn biếng ăn | 59 | 79,7 | 67 | 93,1 |
| ***ARR*** | ***13,4***  ***8*** | | | |
| ***NNT*** |  |
| **D14** | Hết biếng ăn | 36 | 48,6 | 14 | 19,4 | <0,001 |
| Còn biếng ăn | 38 | 51,4 | 58 | 80,6 |
| ***ARR*** | ***29,2***  ***3*** | | | |
| ***NNT*** |
| **D21** | Hết biếng ăn | ***52*** | 70,3 | 28 | 38,9 | <0.001 |
| Còn biếng ăn | ***22*** | 29,7 | 44 | 61,1 |
| ***ARR*** | ***31,4***  ***3*** | | | |
| ***NNT*** |
| **D35** | Hết biếng ăn | ***59*** | 79,7 | 40 | 55,6 | 0.0039 |
| Còn biếng ăn | ***15*** | 20,3 | 32 | 41,4 |
| ***ARR*** | ***24,1***  ***4*** | | | |
| ***NNT*** |

*ARR: giảm nguy cơ tuyệt đối; NNT: số đối tượng cần điều trị để giảm 1 ca bệnh*

Tại thời điểm D7, nhóm 1 giảm được 13,4% nguy cơ biếng ăn và cần 8 đối tượng đưa vào điều trị để giảm 1 ca bệnh; Tại thời điểm D14, nhóm 1 giảm được 29,2% nguy cơ biếng ăn và cần chọn 3 đối tượng vào điều trị để giảm 1 ca bệnh; Tại thời điểm D21 nhóm 1 giảm được 31,4% nguy cơ biếng ăn và cần 3 đối tượng đưa vào điều trị để giảm 1 ca bệnh; Tại thời điểm D35 nhóm 1 giảm được 24,1% nguy cơ biếng ăn và cần 4 đối tượng đưa vào điều trị để giảm 1 ca bệnh;

***Bảng 3.6.* Thay đổi nồng độ Hb (d/dL) và Zn(mcmol/L) sau 21 ngày can thiệp**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Nhóm MTH.VC (n=74)** | **Nhóm VC (n=72)** | p (t test) |
| Hb-D0 | 113,6 ± 8,8 | 114,1± 10,3 | 0,7527 |
| Hb-D21 | 114,9 ± 9,3c+ | 114,5±11,6 ***c+*** | 0,8183 |
| ***Tăng Hb(D21-D0)*** | ***1,29 ± 7,98*** | ***0,36 ± 8,35*** | ***0,4901*** |
| Zn-D0 | 8,5 ± 1,8 | 8,8 ± 1,7 | 0,3025 |
| Zn-D21 | 10,6 ± 2,6c***\*\*\**** | 9,9 ± 2,1c***\*\**** | 0,0761 |
| ***Tăng Zn (D21-D0)*** | ***2,14 ± 2,35*** | ***1,13 ± 2,34*** | ***0,0102*** |

*Số liệu = X± SD, +: >0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 giữa D0 và D21, c t- test ghép cặp*

Cả 2 nhóm có xu hướng cải thiện nồng độ Hb tại thời điểm 21 ngày. Về chỉ số kẽm huyết thanh: cả 2 nhóm đều tăng cao hơn có ý nghĩa tại thời điểm 21 ngày can thiệp so với bắt đầu can thiệp, Nhóm can thiệp MTH.VC tăng nồng độ kẽm tốt hơn so với nhóm VC (p<0,01).

***Bảng 3.7*. Hiệu quả can thiệp tới tỷ lệ % thiếu máu, thiếu kẽm (sau 21 ngày)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tỷ lệ %** | **Thời điểm** | **Nhóm MTH.VC (n=74)** | | **Nhóm VC (n=72)** | | ***p****(*χ*2* ***test)*** |
| ***n*** | ***%*** | ***n*** | ***%*** |
| Thiếu máu  Hb<110g/L | D0 | 22 | 31,4 | 21 | 29,2 | 0,8552 |
| D21 | 15 | 21,4 *NS* | 24 | 33,3 *NS* |
| ***% giảm*** |  | ***10,0*** |  | ***-4,1*** |
| Thiếu kẽm  <9,9μmol/L | D0 | 55 | 78,6 | 58 | 80,6 | 0,4885 |
| D21 | 22 | 31,4*\*\*\** | 31 | 38,9*\*\*\** |
| ***% giảm*** |  | ***45,4*** |  | ***37,5*** |

*\*\*\* p<0,001 giữa D0 và D21 , χ2 test*

Sau 21 ngày can thiệp, nhóm 1 có xu hướng giảm tốt hơn nhóm 2 về tỷ lệ thiếu máu, thiếu kẽm: Nhóm 1 giảm 10% tỷ lệ thiếu máu (p>0,05), giảm 45,4% tỷ lệ thiếu kẽm (p<0,01); Nhóm 2 tỷ lệ thiếu máu tăng 4,1%(p>0,05), tỷ lệ thiếu kẽm giảm được 37,5% (p<0,01 so với D0).

***Bảng 3.8.* Hiệu quả của enzyme và probiotic trong sản phẩm MTH.VC** **đến giảm nguy cơ thiếu máu, thiếu kẽm tại thời điểm D21**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Các chỉ số** | **Tại D21** | **Nhóm MTH.VC**  **(n=74)** | | **Nhóm VC**  **(n=72)** | | ***p(***χ***2 test)*** |
| **n** | **%** | **n** | ***%*** |  |
| **Thiếu máu** | Hết thiếu máu | 7 | 9,5 | 0 | 0% | 0,0062 |
| Còn thiếu máu | 15 | 20,3 | 27 | 37,5 |
| ***ARR*** | ***17,2*** | | | |
| ***NNT*** | ***6*** | | | |
| **Thiếu kẽm** | Hết thiếu kẽm | 33 | 44,6 | 27 | 37,5 | 0,2170 |
| Còn thiếu kẽm | 22 | 29,7 | 31 | 43,1 |
| ***ARR*** | ***13,4*** | | | |
| ***NNT*** | ***7*** | | | |

*ARR: giảm nguy cơ tuyệt đối; NNT: số đối tượng cần đưa vào điều trị để khỏi 1 ca bệnh*

Bảng 3.8 trên cho thấy: Về thiếu máu: nhóm MTH.VC được 17,2% nguy cơ bị bệnh thiếu máu so với nhóm VC; đồng thời số bệnh nhân cần điều trị để khỏi 1 trường hợp thiếu máu là 6 đối tượng; Về thiếu kẽm: nhóm MTH.VC đã giảm được 13,4% nguy cơ bệnh thiếu kẽm so với nhóm VC; đồng thời số bệnh nhân cần điều trị để khỏi 1 trường hợp thiếu kẽm là 7 đối tượng.

***3.2.2. Hiệu quả can thiệp đến tình trạng dinh dưỡng, tiêu hóa của trẻ***

***Bảng 3.9.* Cân nặng (kg) trung bình của 2 nhóm/thời gian**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Chỉ số*** | ***Thời gian*** | ***MTH.VC***  ***(n=74)*** | ***VC***  ***(n=72)*** | ***p*** |
| Cân nặngns,a (kg) | D0 | 10,06±1,36 | 10,03±1,29 | 0,9815 |
| D14 | 10,30±1,37 | 10,20±1,26 | 0,2011 |
| D21 | 10,24±1,36 | 10,22±1,27 | 0,9270 |
| D35 | 10,39±1,37 | 10,29±1,24 | 0,6448 |
| WAZns,a | D0 | -1,52 ±0,53 | -1,44±0,67 | 0,4243 |
| D14 | -1,39 ±0,56 | -1,36±0,72 | 0,7788 |
| D21 | -1,45 ±0,53 | -1,37±0,74 | 0,4529 |
| D35 | -1,40 ±0,56 | -1,39±0,72 | 0,9254 |

*Số liệu= X±SD; ns, p>0,05 giữa các thời điểm cùng nhóm; a: ANOVA repeted test*

Không có sự khác biệt ý nghĩa về cân nặng, cũng như các chỉ số Z score cân nặng/tuổi giữa 2 nhóm tại cùng một thời điểm can thiệp. Cân nặng trung bình của 2 nhóm nghiên cứu tại các thời điểm D14, D21, D35 có xu hướng tốt hơn so với thời điểm D0, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê (p>0,05).

***Bảng 3.10.* Hiệu quả của enzyme và probiotic trong sản phẩm MTH.VC** **đến giảm nguy cơ mắc bệnh suy dinh dưỡng nhẹ cân và thấp còi**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Các chỉ số** | **Tại D21** | **Nhóm MTH.VC** | | **Nhóm VC** | | ***p (***χ*2 test)* |
| Nguy cơ SDD nhẹ cân (WAZ<-1,5**)** |  | **n = 37** | **%** | **n = 35** | **%** |  |
| Hết nguy cơ | 17 | 45,9 | 10 | 28,6 | 0,2013 |
| Còn nguy cơ | 20 | 54,1 | 25 | 71,4 |
| ***ARR*** | ***17,3***  ***6*** | |  |  |
| ***NNT*** |  |  |
| Nguy cơ SDD thấp còi (HAZ<-1,5) |  | **n = 26** | **%** | **n = 23** | **%** |  |
| Hết nguy cơ | 8 | 30,8 | 6 | 26,1 | 0,9660 |
| Còn nguy cơ | 18 | 69,2 | 17 | 73,9 |
| ***ARR*** | ***4,7***  ***2*** | |  | |
| ***NNT*** |

*D21= tại 21 ngày can thiệp so với D0 ARR: giảm nguy cơ tuyệt đối; NNT: số đối tượng cần điều trị để giảm 1 ca bệnh*

Sau 21 ngày can thiệp, nhóm 1 có xu hướng giảm tốt hơn nhóm 2 về tỷ lệ nguy cơ SDD nhẹ cân và thấp còi, tuy sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê.

***Bảng 3.11.* Hiệu quả can thiệp tới tỷ lệ loạn khuẩn và giảm nguy cơ loạn khuẩn tại 7 và 21 ngày can thiệp**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Thời điểm | ***MTH.VC (n=68)*** | | ***VC (n=68)*** | | *p(*χ*2 test)* |
| n | % | n | % |
| D0 | 66 | 97,1 | 67 | 98,5 | 0,9692 |
| D14  ***% giảm*** | 32 | 47,1\*\*\* | 51 | 75,0\*\* | ***0,0205*** |
|  | ***50,0*** |  | ***23,5*** |
| D21  ***% giảm*** | 17 | 25,0\*\*\* | 45 | 66,2\*\*\* | ***0,0090*** |
|  | ***72,1*** |  | ***32,4*** |

*\*\*, p<0,01, \*\*\*, p<0,001 giữa D0 và D21 ,χ2 test*

Cả 2 nhóm đểu có tác dụng giảm tỷ lệ loạn khuẩn một cách rõ rệt (p<0,01 so với D0), nhóm 1 giảm được 50% (p<0,001) tỷ lệ loạn khuẩn tại D7, và giảm được 72% loạn khuẩn tại D21; trong khi đó nhóm bổ sung 2 giảm được 23,5%(p<0,01) tại D7 và 32, 4% (p<0,001) tại D21.

***Bảng 3.12.* Hiệu quả của enzyme và probiotic trong sản phẩm MTH.VC** **đến giảm nguy cơ bệnh loạn khuẩn tại thời điểm D14, D21**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Thời điểm*** | ***Tiến triển*** | ***Nhóm MTH.VC***  ***(n=68)*** | | ***Nhóm VC***  ***(n= 68)*** | | ***p (*χ*2 test)*** |
| ***n*** | ***%*** | ***n*** | ***%*** |
| **D14** | Hết loạn khuẩn | 34 | 50,0 | 16 | 23,5 | 0.0026 |
| Còn loạn khuẩn | 32 | 47,1 | 51 | 75,0 |
| ***ARR*** | ***27,9***  ***4*** | |  | |
| ***NNT*** |  |
| **D21** | Hết loạn khuẩn | 49 | 72,1 | 22 | 32,4 | <0,001 |
| Còn loạn khuẩn | 17 | 25,0 | 45 | 66,2 |
| ***ARR*** | ***41,2***  ***2*** | |  | |
| ***NNT*** |

*ARR: giảm nguy cơ tuyệt đối; NNT: số đối tượng cần đưa vào điều trị để khỏi 1 ca bệnh*

Tại 14 ngày bổ sung, nhóm MTH.VC đã giảm được 27,9% nguy cơ bệnh loạn khuẩn so với nhóm VC; đồng thời số bệnh nhân cần điều trị để 1 trường hợp hết loạn khuẩn là 4 đối tượng. Tại 21 ngày bổ sung, nhóm MTH.VC đã giảm được 41,2% nguy cơ bệnh loạn khuẩn so với nhóm VC; đồng thời số bệnh nhân cần điều trị để 1 trường hợp hết loạn khuẩn là 2 đối tượng.

**Chương 4: BÀN LUẬN**

Là một công trình nghiên cứu đầu tiên của Việt Nam đánh giá tình trạng biếng ăn ở trẻ 12-36 tháng tuổi có tiền sử nhiễm khuẩn và đã sử dụng kháng sinh. Kết quả cũng xác định việc sử dụng kháng sinh là một trong những nguyên nhân gây biếng ăn ở trẻ em. Nghiên cứu cho thấy quần thể trẻ em tới khám tại phòng khám đa khoa Bắc Ninh có tỷ lệ suy dinh dưỡng thể nhẹ cân khá cao (22,6%), thể thấp còi là 34,6%, thể gày còm là 7,0%, cao hơn so với tỷ lệ SDD chung toàn quốc. Đề tài lần đầu tiên đưa ra số liệu về biếng ăn ở trẻ sau dùng kháng sinh tại một phòng khám đa khoa cấp tỉnh, thuộc Đồng bằng Bắc bộ.Tỷ lệ biếng ăn chung cho trẻ sau dùng kháng sinh là 45,0%, có sự dao động tăng dần từ nhóm tuổi bé 35,1% ở nhóm 12-17 tháng, sau đó tăng cao nhất ở nhóm 24-29 tháng tuổi là 58% và ở nhóm 30-36 tháng tuổi là 56,5%. Tỷ lệ biếng ăn ở trẻ gái nhìn chung có tỷ lệ biếng ăn cao hơn trẻ trai (53,4% so với 39,0%, p<0,05).

Nghiên cứu cũng chứng minh cả 2 nhóm sản phẩm dinh dưỡng bổ sung cho những trẻ biếng ăn sau sử dụng kháng sinh, hoặc bao gồm đa vi chất phối hợp với enzyme và probiotic (MTH.VC), hoặc vi chất đơn thuần (VC), đều có tác dụng cải thiện rõ rệt tình trạng biếng ăn ở những trẻ này, làm trẻ ăn ngon miệng hơn, rút ngắn thời gian ăn 1 bữa; số lượng thực phẩm tiêu thụ cũng như giá trị dinh dưỡng khẩu phần được tăng lên rõ rệt trong 3 tuần sử dụng sản phẩm. Đây là một trong những rất ít nghiên cứu ở Việt Nam tiến hành một cách khoa học trên cộng đồng, được đánh giá nghiêm túc với những chỉ số tin cậy về vấn đề này. Ngay sau 14 ngày sử dụng sản phẩm, các dấu hiệu này đã được thấy rõ, tới ngày thứ 21 thì càng có sự khác biệt rõ hơn so với khi bắt đầu can thiệp. Tuy nhiên, nhóm bổ sung MTH.VC có xu hướng tốt hơn nhóm bổ sung vi chất đơn thuần. Nhóm MTH.VC giảm được 20,3%, 48,6%, 70,3% và 79,7% tại các thời điểm D7, D14, D21, D35; trong khi nhóm VC giảm được 5,6%, 19,4%, 38,9%, 55,6% tại các thời điểm tương ứng.

Nghiên cứu của chúng tôi cũng chứng minh hiệu quả riêng của bổ sung enzyme và probiotic đến nguy cơ mắc hoặc tỷ lệ khỏi bệnh của các bệnh trên thông qua chỉ số ARR và NNT, bằng cách so sánh nhóm MTH.VC (có enzyme, probiotic và vi chất) với nhóm VC (chỉ có vi chất). Kết quả đã cho thấy nhóm MTH.VC có bổ sung enzyme và probiotic đã giảm được 13,4%, 29,2%, 31,4%, 24,1% nguy cơ bệnh biếng ăn tại các thời điểm D7, D14, D21 và D35 ngày bổ sung, thời gian điều trị càng kéo dài thì khả năng khỏi bệnh càng cao, cao nhất sau 21 ngày điều trị. Tương tự với chỉ số NNT tại các thời điểm cũng cho thấy giảm dần thời điểm D7 xuống D21 và duy trì tới D35, kết quả lần lượt là 8 đối tượng cho D7, 3 đối tượng cho D14, 3 đối tượng cho D21, và 4 đối tượng cho D35. Điều này rất quan trọng cho các nhà lập kế hoạch, tính toán phù hợp giữa số lượng bệnh nhân chọn vào điều trị để khỏi 1 ca bệnh, cũng như thời gian có thể điều trị bệnh nhân.

Nghiên cứu cũng chỉ ra rằng cả 2 nhóm sử dụng sản phẩm có hiệu quả nâng cao nồng độ kẽm huyết thanh và Hb, hiệu qủa này tốt hơn ở những trẻ bị thiếu máu hoặc thiếu kẽm lúc ban đầu. Chỉ số nhân trắc dinh dưỡng như tăng cân nặng, tăng chiều cao, Z score cũng tiến bộ hơn, tuy nhiên cải thiện chưa đạt mức ý nghĩa thống kê trong thời gian 21 ngày can thiệp. Sau khi ngừng can thiệp trong vòng 14 ngày, một số hiệu quả dương tính vẫn còn được duy trì, tuy có giảm hơn so với trong thời gian can thiệp.

Nghiên cứu cũng chỉ ra rằng bổ sung thêm enzyme và probiotic kết hợp với vi chất vào sản phẩm (nhóm MTH.VC) có hiệu quả tốt hơn nhóm VC (vi chất đơn thuần) về một số chỉ tiêu như biếng ăn, hiệu quả thiếu máu, cân bằng vi khuẩn đường ruột, hết rối loạn tiêu hóa.

* ***Một số hạn chế:*** đề tài không sử dụng nhóm placebo, do đối tượng nghiên cứu có hội chứng biếng ăn và nguy cơ suy sinh dưỡng; thời gian nghiên cứu khó kéo dài do bố mẹ của trẻ ngại quay lại bệnh viện khám lại trong thời gian ngắn, dẫn đến thay đổi về nhân trắc chưa thật rõ nét; Tiêu chuẩn chẩn đoán xác định biếng ăn chưa được thống nhất ở Việt Nam, đặc biệt là trẻ nhỏ.

**KẾT LUẬN**

***1. Đánh giá tình trạng dinh dưỡng, biếng ăn của trẻ sau sử dụng kháng sinh trên 152 trẻ tại Bệnh viện đa khoa tỉnh Bắc Ninh năm 2016 cho thấy:***

* Tỷ lệ biếng ăn chung ở trẻ 12-36 tháng tuổi sau sử dụng kháng sinh là 45,0%, trong đó trẻ trai 39,0%, trẻ gái là 53,4%. Tỷ lệ biếng ăn có xu hướng tăng dần theo độ tuổi, trẻ gái bị biếng ăn nhiều hơn trẻ trai (53,4% so với 39,0%).
* Tỷ lệ SDD thể nhẹ cân cho trẻ 12-36 tháng tuổi sau sử dụng kháng sinh là 22,6%; SDD thấp còi là 34,6%; SDD thể còm là 7,0%; Trẻ biếng ăn có tỷ lệ SDD cao hơn so với trẻ không bị biếng ăn.

***2.Sản phẩm dinh dưỡng chứa men tiêu hóa, vi chất (MTH.VC) có hiệu quả cải thiện tốt hơn về tình trạng biếng ăn, vi chất dinh dưỡng sơ với nhóm vi chất đơn thuần (VC) của trẻ biếng ăn sau sử dụng kháng sinh:***

\* Tỷ lệ biếng ăn đều giảm rõ rệt theo thời gian nghiên cứu, đặc biệt ở nhóm bổ sung MTH.VC: giảm 20,3%, 48,6%, 70,3% và 79,7%, trong khi trong khi nhóm VC giảm 5,6%, 19,4%, 38,9%, 55,6%; Hiệu quả của enzyme và probiotic trong sản phẩm MTH.VC giảm 13,4%, 29,2%, 31,4% và 24,1% nguy cơ biếng ăn tại các thời điểm D7, D14, D21 và D35.

\* Tình trạng kẽm và thiếu máu đều được cải thiện ở cả 2 nhóm nghiên cứu. Tại D21, nhóm MTH.VC giảm được 10% tỷ lệ thiếu máu và giảm 45,4% tỷ lệ thiếu kẽm, trong khi nhóm VC làm tăng 4,1% tỷ lệ thiếu máu và giảm 37,5% tỷ lệ thiếu kẽm. Hiệu quả của enzyme và probiotic trong sản phẩm MTH.VC đã góp phần làm giảm 17,2% nguy cơ thiếu máu, giảm 13,4% nguy cơ thiếu kẽm.

***3. Tình trạng vi khuẩn chí đường ruột và rối loạn tiêu hóa ở trẻ được cải thiện rõ rệt sau 21 ngày can thiệp, đặc biệt ở nhóm trẻ sử dụng sản phẩm phối hợp MTH.VC; trong khi chỉ số cân nặng và Zscore về cân nặng có xu hướng được cải thiện ở cả 2 nhóm sản phẩm nhưng chưa có ý nghĩa thống kê:***

\* Sau 21 ngày sử dụng thuốc; nhóm MTH.VC có xu hướng tốt hơn nhóm VC về chỉ số Z-score cân nặng/tuổi. Nhóm MTH.VC giảm được 23,2% tỷ lệ nguy cơ SDD nhẹ cân, trong khi nhóm VC giảm được 13,9% nguy cơ SDD nhẹ cân. Hiệu quả của enzyme và probiotic trong sản phẩm MTH.VC đã giảm được 17,3% nguy cơ SDD nhẹ cân tại thời điểm D21,

\* Cân bằng vi khuẩn chí đường ruột được cải thiện rõ rệt cho cả 2 nhóm bổ sung sản phẩm MTH.VC và VC, trong đó nhóm MTH.VC có tác dụng tốt hơn rõ rệt nhóm bổ sung VC đơn thuần. Nhóm MTH.VC giảm được 50,0% tỷ lệ loạn khuẩn tại thời điểm D14, giảm được 72,0% tại thời điểm D21; trong khi nhóm VC giảm được 23,4% tại D14, và giảm 32,4 % tại D21. Hiệu quả của enzyme và probiotic trong sản phẩm MTH.VC đã giảm được 27,9% và 41,2% nguy cơ loạn khuẩn tại D14 và D21..

**KHUYẾN NGHỊ:**

1.Can thiệp sớm cho trẻ biếng ăn sau dùng kháng sinh là cần thiết để phục hồi tình trạng dinh dưỡng cho trẻ.

2. Cả 2 sản phẩm bổ sung vi chất dinh dưỡng, đặc biệt sản phẩm MTV.VC (enzyme+ probiotic) và Vi chất có tác dụng tốt rõ rệt, có thể áp dụng trong phòng chống SDD, biếng ăn sau sử dụng kháng sinh.

**DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ**

**LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. Nguyễn Thị Lương Hạnh, Trương Tuyết Mai, Nguyễn Trọng Hưng, Vương Hồ Ngọc, Trương Thị Thu Thủy (2017). Hiệu quả bổ sung vibozyme trong cải thiện biếng ăn, tình trạng dinh dưỡng ở trẻ 12-36 tháng tuổi sau sử dụng kháng sinh tại tỉnh Bắc Ninh. *Tạp chí Dinh dưỡng và Thực phẩm*. 13(1), 73-81.
2. Nguyễn Thị Lương Hạnh, Nguyễn Trọng Hưng, Trương Tuyết Mai, Nguyễn Thị Lâm, Vương Hồ Ngọc (2018). Hiệu quả bổ sung vibozyme cải thiện tình trạng vi chất, đặc điểm phân của trẻ biếng ăn, 12-36 tháng tuổi, sau sử dụng kháng sinh. *Tạp chí y học thực hành*. 63(10), 154-157.
3. Nguyễn Thị Lương Hạnh, Trương Tuyết Mai, Nguyễn Thị Lâm (2019). Đặc điểm biếng ăn, tình trạng dinh dưỡng của trẻ 12-36 tháng tuổi, sau dùng kháng sinh đến khám tại bệnh viện đa khoa Bắc Ninh. *Tạp chí y học dự phòng*. 29(7), 9-15.