

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

VIỆN DINH DƯỠNG QUỐC GIA

NGUYỄN LÂN

**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.**

Mã số: 62.72.03.03

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SỸ DINH DƯỠNG

Hà Nội 2012

Công trình được hoàn thành tại:

VIỆN DINH DƯỠNG QUỐC GIA

Người hướng dẫn khoa học:

1. *GS.TS. Nguyễn Gia Khánh*
2. *PGS. TS. Nguyễn Thị Lâm*

Người nhận xét 1:

Người nhận xét 2:

Người nhận xét 3:

Luận án này sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp Nhà nước, tổ chức tại Viện Dinh dưỡng Quốc gia vào hồi..... giờ ngày..... tháng..... năm 2012

Có thể tìm hiểu luận án tại:

Thư viện Quốc gia

Thư viện Viện Dinh dưỡng Quốc gia

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ

1. Nguyễn Lâm, Nguyễn Thị Lâm, Nguyễn Gia Khánh, Trịnh Bảo ngọc (2011), “Hiệu quả sữa bổ sung synbiotic đến tình trạng dinh dưỡng của trẻ 6-12 tháng tuổi ở huyện Phổ Yên, Thái Nguyên”, *Tạp chí y học thực hành* (791), số 11/2011 Bộ Y tế xuất bản
2. Nguyễn Lâm, Nguyễn Gia Khánh, Nguyễn Thị Lâm, Trịnh Bảo ngọc (2011), “Ảnh hưởng sữa bổ sung synbiotic đến hệ vi khuẩn chí đường ruột của trẻ 6-12 tháng tuổi ở huyện Phổ Yên, Thái Nguyên”, *Tạp chí y học thực hành* (791), số 11/2011 Bộ Y tế xuất bản.

ĐẶT VẤN ĐỀ

1. Tính cấp thiết của luận án

Mục tiêu thiên niên kỉ đặt ra là giảm 2/3 tỷ lệ tử vong trẻ em từ năm 1990 đến 2015. Với sự nỗ lực không ngừng của chính phủ các nước và các tổ chức quốc tế như UNICEF, WHO, đến nay đã có rất nhiều tiến bộ đạt được trong việc làm giảm tỷ lệ tử vong ở trẻ em. Nhưng cho đến nay, nhiễm khuẩn hô hấp cấp (ARI) và tiêu chảy vẫn là hai bệnh đứng hàng đầu gây tử vong ở trẻ em trên toàn thế giới. Mỗi năm có khoảng 15 triệu trẻ em bị chết, trong đó khoảng 5 triệu trẻ em chết vì viêm đường hô hấp cấp tính (ARI), khoảng 1,2 triệu trẻ em chết vì tiêu chảy mỗi năm [167].

Tại Việt Nam, ARI 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, sau đó là bệnh tiêu chảy [19]. Mặc dù hiện nay Bộ Y tế Việt Nam đã khuyến cáo các bà mẹ cần nuôi trẻ hoàn toàn bằng sữa mẹ trong vòng 6 tháng đầu sau sinh, nhưng trên thực tế, có nhiều bà mẹ vì nhiều lí do như mẹ thiếu sữa, bận rộn công việc, mẹ bị bệnh, nhiễm HIV vẫn cho trẻ ăn thêm sữa ngoài. Đây cũng là lí do khiến trẻ em phải đối mặt với các bệnh nhiễm khuẩn đường tiêu hoá và hô hấp khi trẻ không được bú mẹ hoàn toàn và ăn bổ sung thêm thức ăn khác sớm hơn khuyến cáo.

Trong những năm gần đây, hệ vi khuẩn đường ruột được nhiều nghiên cứu đề cập đến. Trong số các vi khuẩn đường ruột, giới khoa học đặc biệt quan tâm nhiều tới *Lactobacilli* và *Bifidobacteria*, chúng là một phần của hệ vi khuẩn đường ruột và đã được sử dụng trong các sản phẩm sữa khác nhau. Bên cạnh các nghiên cứu chỉ sử dụng probiotic đơn lẻ, nhiều nghiên cứu kết hợp probiotic và prebiotic được tiến hành nhằm tìm hiểu tác dụng phối hợp giữa probiotic và prebiotic “sự kết hợp prebiotic và probiotic được gọi là Synbiotic” [135]. Do vậy đề tài được tiến hành với 2 mục tiêu sau:

1. Mô tả thực trạng NCBSM, thực hành ăn bổ sung, tình hình nuôi dưỡng và bệnh tật của trẻ từ 5-6 tháng tuổi tại huyện Phổ Yên, tỉnh Thái Nguyên.

2. Đánh giá mức độ ảnh hưởng của sữa bổ sung prebiotic và synbiotic đến tình trạng dinh dưỡng, tình trạng nhiễm khuẩn và hệ vi khuẩn chí đường ruột ở trẻ từ 6-12 tháng tuổi trong 6 tháng can thiệp.

2. Ý nghĩa thực tiễn và những đóng góp mới của luận án:

1. Thử nghiệm hướng can thiệp mới trong giảm thiểu nhiễm khuẩn đường tiêu hóa và hô hấp bên cạnh các giải pháp can thiệp dinh dưỡng khác góp phần cải thiện tình trạng dinh dưỡng trẻ em Việt Nam.

2. Đánh giá được ảnh hưởng của prebiotic và synbiotic (*CRL341/BB12* kết hợp với prebiotic GOS/FOS với các liều lượng khác nhau) lên tăng trưởng, nhiễm khuẩn đường tiêu hóa, hô hấp và lên hệ vi khuẩn đường ruột ở trẻ 6-12 tháng tuổi đang bú mẹ ở Việt Nam

3. Kết quả nghiên cứu cho thấy *B. lactis BB12* được bổ sung có khả năng sống và phát triển ổn định trong đường ruột của trẻ em Việt nam trong 6 tháng nghiên cứu.

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Hệ vi khuẩn chí đường ruột

Vi khuẩn chí đường ruột là các vi khuẩn sống bình thường trong đường tiêu hoá và thực hiện nhiều chức năng có lợi cho con người. Có từ 300 đến 1000 loài vi khuẩn sống trong đường ruột [83]. Vi khuẩn chí thực hiện nhiều chức năng có lợi như làm lên men các chất chứa năng lượng chưa được sử dụng, tác động lên hệ miễn dịch, kìm hãm sự phát triển của các vi khuẩn có hại, điều hoà sự phát triển của ruột, tạo ra vitamin cho cơ thể như biotin và vitamin K, tạo hóc môn điều khiển dự trữ mỡ của cơ thể...[143]. Trẻ được nuôi bằng sữa mẹ thì *Bifidobacteria* tăng nhanh và chiếm ưu thế, có thể do trong sữa mẹ có yếu tố phát triển *Bifidobacteria* và chiếm khoảng 80-90% tổng số vi khuẩn, *Lactobacilli* và *Bacteroids* cũng tăng nhưng ít hơn và *Enterobacteria* thì giảm. Trẻ được nuôi bằng các loại sữa bột thì vi khuẩn đa dạng hơn với số lượng lớn như *Enterobacteriaceae*, *enterococci*,

bifidobacteria, *Bacteroides* và *clostridia* [57], chủ yếu là *Coliform* và *Bacteroids* [87], [66].

1.2. Probiotic, prebiotic và các nghiên cứu liên quan

Probiotic là các vi khuẩn có lợi cho sức khỏe của con người khi ăn (bổ sung) vào một lượng nhất định (WHO). *LAB* và *bifidobacteria* là các loại vi khuẩn phổ biến được sử dụng như “Probiotic”. Còn Prebiotic là thành phần thực phẩm không tiêu hóa được, có ảnh hưởng tích cực tới cơ thể vật chủ bằng cách kích thích có chọn lọc lên sự phát triển và tăng cường hoạt động của một số loài vi sinh vật có lợi trong ruột và nâng cao sức khỏe của cơ thể (vật chủ) [78]. Oligosaccharides trong sữa mẹ được xem như là prebiotic vì nó hỗ trợ sự phát triển của vi khuẩn *Bifidobacteria* và *Lactobacilli* trong ruột già của những trẻ bú mẹ hoàn toàn [81]. Các prebiotic thường được sử dụng là FOS, GOS và Inulin. Một số nghiên cứu đã chứng minh tác dụng của việc sử dụng probiotic lên hệ miễn dịch: tăng sản xuất mucin, cạnh tranh và ức chế sự phát triển của vi khuẩn gây bệnh, giảm tính thấm thấu của ruột, tăng hoạt động tiêu diệt tế bào tự nhiên, tăng các tế bào sản sinh IgA, IgG, IgM, tăng IgA tổng thể và đặc hiệu trong huyết thanh và thành ruột, thay đổi các đáp ứng viêm.

Nhiều nghiên cứu đã được tiến hành để đánh giá tác động của các loại probiotic khác nhau trong điều trị tiêu chảy cấp, tiêu chảy liên quan đến kháng sinh, phòng ngừa và điều trị nhiễm khuẩn hô hấp cấp và tác động lên tăng trưởng của trẻ, trong các bệnh dị ứng, viêm ruột hoại tử

1.3. Tính an toàn, liều lượng probiotic sử dụng

Phần lớn *Lactobacilli* dùng trong thực phẩm là không gây bệnh, không gây hại và không độc [159]. Cho đến nay có hơn 70 nghiên cứu lâm sàng với sự tham gia của hơn 4000 trẻ thì chưa thấy có tác hại lên trẻ liên quan đến probiotic. Trong báo cáo của FAO/WHO đánh giá probiotic trong thực phẩm đã công bố “mối liên quan giữa bệnh dịch của con người và việc sử dụng probiotic được ghi nhận là ít và tất cả các trường hợp này chỉ xuất

hiện ở những bệnh nhân nặng” [71]. Đặc biệt, các nghiên cứu cũng cho thấy tính an toàn và phát triển tốt khi sử dụng *B. lactis* cho trẻ từ khi mới sinh [163], cho các nhóm có nguy cơ cao như trẻ đẻ non [114], trẻ bị suy dinh dưỡng, trẻ của bà mẹ bị HIV .

Đối với tính an toàn thì *Bifidobacteria*, đặc biệt là *B. lactis* là có độ an toàn tốt và là probiotic tốt được sử dụng cho trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ. Phần lớn các sản phẩm có chứa vi khuẩn sống được nghiên cứu chứa từ 10^7 - 10^{10} CFU cho mỗi lần dùng, đã kiểm soát tốt khả năng sống của vi khuẩn trong thời hạn sử dụng của sản phẩm. Số lượng vi khuẩn ở đầu xa của ruột dao động đến 10^{12} CFU/ ml dịch ruột.

1.4. Các biện pháp dinh dưỡng phòng chống tiêu chảy và nhiễm khuẩn hô hấp cấp ở trẻ: nuôi con bằng sữa mẹ, bổ sung vitamin A và kẽm

- **Nuôi con bằng sữa mẹ:** Nuôi con bằng sữa mẹ giúp trẻ chống lại các bệnh nhiễm trùng và làm giảm tử vong của trẻ, sữa mẹ được xem là yếu tố khởi đầu, phát triển thành phần của vi khuẩn chí đường ruột . Nhiều nghiên cứu cho rằng sữa mẹ có thể là nguồn vi khuẩn có lợi, nguồn vi khuẩn tiềm năng do có nhiều vi khuẩn được tìm thấy trong sữa mẹ như *Staphylococci*, *Micrococci*, *Lactobacili* và *Enterococci* [109]. Hệ vi sinh vật của trẻ được nuôi bằng sữa mẹ không những có nhiều vi khuẩn *bifidobacteria* mà còn chứa ít các vi khuẩn gây bệnh có hại so với trẻ bú sữa ngoài [149], điều này một phần nào giải thích tại sao tỷ lệ mới mắc của bệnh nhiễm khuẩn là thấp ở trẻ được nuôi bằng sữa mẹ.

- **Bổ sung Vitamin A và Kẽm:** Có nhiều nghiên cứu đã đánh giá hiệu quả việc bổ sung đa vi chất, trong đó có vitamin A, lên tình trạng nhiễm khuẩn đường tiêu hóa và đường hô hấp ở trẻ. Các nghiên cứu này cho thấy bổ sung vitamin A làm giảm nguy cơ mắc bệnh tiêu chảy và giảm tử vong trẻ em, thiếu vitamin A có thể làm cho trẻ dễ bị nhiễm khuẩn hô hấp cấp hơn. Kẽm là một vi chất dinh dưỡng quan trọng có trong tất cả các cơ quan

của cơ thể, các mô và dịch cơ thể, là vi lượng nhiều sau sắt, làm trung gian cho một loạt các chức năng sinh lý. Kẽm đóng vai trò quan trọng trong việc kiểm soát và phòng ngừa các bệnh nhiễm trùng, là yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến hệ miễn dịch của cơ thể. Tổ chức Y tế thế giới khuyến nghị liều hằng ngày trong điều trị tiêu chảy ở trẻ em là 20 mg kẽm trong vòng 14 ngày (riêng đối với trẻ < 6 tháng tuổi là 10 mg/ngày) kết hợp với ORS có hàm lượng glucose và muối thấp [166]. Phần lớn các nghiên cứu cho thấy việc bổ sung kẽm làm giảm nguy cơ mắc tiêu chảy, giảm tỷ lệ, thời gian kéo dài của bệnh, giảm tỷ lệ mắc ARI, giảm số lần sốt, ho, giảm mắc mới viêm phổi.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được tiến hành theo 2 giai đoạn:

2.1. Giai đoạn 1: Điều tra mô tả cắt ngang

2.1.1. Địa điểm: tại huyện Phò Yên, tỉnh Thái Nguyên

2.1.2. Đối tượng: - Trẻ từ 5- 6 tháng tuổi (đến 6 tháng 29 ngày)

- Mẹ hoặc người chăm sóc trẻ

2.1.3. Cỡ mẫu: Áp dụng công thức:

$$n = z^2 \frac{p(1-p)}{e^2}$$

Với: $Z= 1,96$; p : tỷ lệ trẻ bị tiêu chảy, lấy $p= 11,5\%$; $e = 5\%$.

Cỡ mẫu tính được là 325 trẻ cho điều tra mô tả cắt ngang, ban đầu.

2.1.4. Phương pháp chọn mẫu: Chọn ngẫu nhiên 10 xã/thị trấn trong tổng số 18 xã/thị trấn của huyện để đưa vào nghiên cứu.

2.1.5. Các số liệu nghiên cứu thu thập ở điều tra ban đầu:

- Nhân trắc: các số liệu về cân nặng, chiều dài nằm, tháng tuổi, giới.
- Các thông tin về tình hình nuôi dưỡng trẻ (NCBSM, ăn bổ sung...), tình hình bệnh tật (tiêu chảy, nhiễm khuẩn hô hấp cấp) và cách chăm sóc khi trẻ

bị bệnh bằng bộ câu hỏi được thiết kế sẵn.

2.2. Giai đoạn 2:

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:

Nghiên cứu can thiệp, ngẫu nhiên có đối chứng, mù kép.

2.2.2. Đối tượng: Trẻ từ 6-12 tháng tuổi; Mẹ hoặc người chăm sóc trẻ.

2.2.3. Cỡ mẫu:

- Áp dụng công thức tính cỡ mẫu cho thử nghiệm can thiệp cộng đồng. Cỡ mẫu cần thiết cho can thiệp là 260 trẻ với 15% dự phòng trẻ bỏ cuộc.

- Cỡ mẫu xét nghiệm mẫu phân: 80 mẫu phân của trẻ (20 mẫu nhóm) được thu thập tại 3 thời điểm ngay từ đầu, sau 3 và 6 tháng.

2.2.4. Phương pháp chọn mẫu:

- Từ 322 trẻ trong điều tra cắt ngang, chọn ra 260 trẻ thoả mãn các tiêu chí của nghiên cứu. Sữa bổ sung đã được máy tính gán cho một mã số ngẫu nhiên từ 1-260; Trẻ tham gia nghiên cứu cũng được gán ngẫu nhiên mã số từ 1-260 và sẽ được nhận các gói sữa bổ sung có đánh mã số tương ứng trong 6 tháng can thiệp. Các cán bộ tham gia nghiên cứu và các bà mẹ của trẻ đều không biết trẻ thuộc nhóm nào trong 4 nhóm can thiệp.

- Khi bắt đầu nghiên cứu, chọn ngẫu nhiên mỗi nhóm 20 trẻ để thu thập mẫu phân cho xét nghiệm vi sinh và các trẻ được chọn này tiếp tục được lấy mẫu phân tại thời điểm sau 3 và 6 tháng can thiệp.

Các nhóm nghiên cứu: 260 trẻ được chia vào 4 nhóm nghiên cứu sau:

- Nhóm chứng: Sữa không được bổ sung prebiotic hoặc synbiotic
- Nhóm prebiotic: Sữa được bổ sung 0,8g/ngày prebiotic (GOS/FOS)
- Nhóm synbiotic1: Sữa được bổ sung 0,8g/ngày prebiotic (GOS/FOS) và $2,6 \times 10^9$ CFU/ngày hỗn hợp 2 probiotic (CRL431/BB12)
- Nhóm synbiotic 2: Sữa được bổ sung 1,6g/ngày prebiotic (GOS/FOS) và $2,6 \times 10^9$ CFU/ngày hỗn hợp 2 probiotic (CRL431/BB12)

2.2.5. Thời gian can thiệp: từ tháng 6 đến tháng 12 năm 2008.

2.2.6. Thu thập số liệu và đánh giá

- Cân đo nhân trắc: đo cân nặng và chiều cao hằng tháng. Đánh giá tình trạng dinh dưỡng của trẻ: Theo các chỉ tiêu cân nặng/ tuổi (WAZ), chiều cao/ tuổi (HAZ), cân nặng/chiều cao (WHZ). Suy dinh dưỡng khi Z-score của WAZ, HAZ, WHZ < -2 SD.

- Tình hình bệnh tật của trẻ: Hằng ngày thu thập các thông tin về bệnh tật theo bộ câu hỏi được thiết kế sẵn (tiêu chảy, ARI, một số bệnh khác) & các thông tin về quá trình uống sữa của trẻ hằng ngày.

- Kết quả xét nghiệm mẫu phân của trẻ chỉ được đánh giá tác động của can thiệp khi trẻ có đầy đủ 3 mẫu phân tại 3 thời điểm T0, T3, T6.

2.2.7. Xử lý và phân tích số liệu:

- Số liệu được làm sạch và nhập và xử lý bằng phần mềm EPI-INFO 6.04 và SPSS 13.0 với các test thống kê được sử dụng trong y học.

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Một số thực hành NCBSM và ăn bổ sung (n=322)

3.1.1. Thời gian cho trẻ bú sau sinh:

Có 44,4% và 12,1% bà mẹ đã cho con bú trong vòng nửa giờ đầu hoặc 1 giờ đầu sau khi sinh và 15,2% bà mẹ là cho con bú sau 24 giờ.

3.1.2. Thức ăn cho trẻ trước khi bú lần đầu:

Có 45,9% các bà mẹ không cho trẻ ăn gì trước khi bú lần đầu, > 50% bà mẹ cho trẻ ăn các thức ăn khác trước khi cho con bú lần đầu. Thức ăn chủ yếu là sữa công thức cho trẻ sơ sinh (14,9%), nước đường (9,6%), mật ong (7,5%), còn lại là các thức ăn khác (nước thảo mộc, nước com).

3.1.3. Thời điểm trẻ bắt đầu được cho ăn bổ sung:

Có 4,5% trẻ được cho ăn bổ sung trong tháng đầu; 13,5% trẻ ăn trong thời gian 1-2 tháng tuổi; trong 4 tháng đầu có tới 88,9% số trẻ đã ăn bổ sung. Thời điểm bắt đầu cho trẻ ăn bổ sung trung bình là 3,4 tháng tuổi.

3.1.4. Lý do cho trẻ ăn thêm ngoài sữa mẹ: Mẹ bận đi làm xa (54,9%); mẹ

không đủ sữa (16,9%); còn lại là các lí do khác (trẻ cứng cáp hơn, sợ không đủ chất cho trẻ...).

3.1.5. Thực phẩm được sử dụng cho trẻ ăn ngày hôm qua ngoài sữa mẹ:

Các thực phẩm được sử dụng phổ biến cho trẻ ăn là các loại bột gạo, bột ăn liền (70,3%); các loại thịt, cá, trứng (32,8%); rau xanh các loại (23,1%). Các loại thực phẩm như sữa công thức cho trẻ sơ sinh, sữa đậu nành chỉ có 14,8%; tôm, cua, ốc, dầu mỡ, lạc vừng, đậu đỗ, chỉ có trên 7%.

3.1.6. Cách thức cho bú khi trẻ bị bệnh:

52,2% các bà mẹ cho con bú nhiều hơn bình thường khi trẻ bị bệnh; 41,9% cho bú như bình thường; có 5,3% bà mẹ là cho con bú ít hơn bình thường.

3.1.7. Tỷ lệ trẻ mắc bệnh tiêu chảy và nhiễm khuẩn hô hấp cấp trong hai tuần qua:

21,7% và 27,6% trẻ bị tiêu chảy và nhiễm khuẩn hô hấp cấp trong 2 tuần trước điều tra.

3.2. Một số đặc điểm chung của đối tượng trước can thiệp (n=260)

Các đặc điểm chung của trẻ như giới, tháng tuổi, tuần thai khi sinh, cân nặng sơ sinh, số anh chị em, nơi sinh là tương đối đồng đều, tỷ lệ trẻ trai và trẻ gái không có sự khác biệt giữa 4 nhóm nghiên cứu.

3.3. Tình trạng dinh dưỡng của trẻ trong 6 tháng can thiệp

Bảng 3.11. Hiệu quả trên cân nặng tại các thời điểm can thiệp

Thời điểm	Nh. chứng (n=55)	Prebiotic (n=60)	Synbiotic 1 (n=55)	Synbiotic 2 (n=55)
T ₀	6,9 ± 0,8	6,7 ± 0,9	6,8 ± 0,9	6,7 ± 0,8
T ₂	7,7 ± 0,9 ^b	7,9 ± 1,0 ^b	7,9 ± 0,9 ^b	7,8 ± 0,9 ^b
T ₄	8,2 ± 0,9 ^b	8,4 ± 1,1 ^b	8,4 ± 1,0 ^b	8,3 ± 1,0 ^b
T ₆	9,0 ± 0,8 ^b	9,3 ± 1,3 ^b	9,2 ± 1,1 ^b	9,0 ± 1,0 ^b
T ₂ -T ₀	0,9 ± 0,6	1,2 ± 0,9*	1,1 ± 0,5*	1,1 ± 0,5*
T ₄ -T ₀	1,4 ± 0,7	1,7 ± 1,0*	1,6 ± 0,6*	1,6 ± 0,6*
T ₆ -T ₀	2,2 ± 0,8	2,6 ± 1,1*	2,4 ± 0,7*	2,3 ± 0,7

Số liệu biểu thị bằng $\bar{X} \pm SD$, * $p < 0,05$ so với nhóm chứng (ANOVA test); a: $p < 0,05$; b: $p < 0,01$ vs. T₀, cùng nhóm (T test ghép cặp).

Cân nặng của 4 nhóm tăng có ý nghĩa thống kê ở các giai đoạn can thiệp ($p < 0,01$). Trẻ ở nhóm prebiotic và synbiotic 1 có mức tăng cân cao hơn hẳn ở tất cả các thời điểm nghiên cứu ($p < 0,05$). Mức tăng cân nặng của trẻ ở nhóm synbiotic 2 có sự khác biệt so với nhóm chứng chỉ ở 4 tháng đầu can thiệp.

Bảng 3.12. Hiệu quả trên chiều dài nằm tại các thời điểm can thiệp

Thời điểm	Nhóm chứng (n=55)	Prebiotic (n=60)	Synbiotic 1 (n=55)	Synbiotic 2 (n=55)
T ₀	63,1 ± 2,1	63,1 ± 2,6	62,7 ± 2,7	62,8 ± 2,4
T ₂	67,0 ± 2,3 ^b	67,3 ± 2,5 ^b	67,1 ± 2,8 ^b	67,2 ± 2,4 ^b
T ₄	70,0 ± 2,3 ^b	70,4 ± 2,5 ^b	70,1 ± 2,8 ^b	70,4 ± 2,3 ^b
T ₆	72,4 ± 2,0 ^b	72,5 ± 2,4 ^b	72,6 ± 2,6 ^b	72,3 ± 2,3 ^b
T ₂ -T ₀	3,9 ± 1,7	4,2 ± 1,3	4,5 ± 1,3*	4,4 ± 1,2
T ₄ -T ₀	6,9 ± 1,5	7,3 ± 1,7	7,4 ± 1,4*	7,6 ± 1,6*
T ₆ -T ₀	9,3 ± 2,0	9,4 ± 1,9	9,9 ± 1,6*	9,5 ± 1,7

Số liệu biểu thị bằng $\bar{X} \pm SD$, * $p < 0,05$ so với nhóm chứng (ANOVA test)
a: $p < 0,05$; b: $p < 0,01$ vs. T₀, cùng nhóm (T test ghép cặp).

Chiều dài nằm cả 4 nhóm tăng có ý nghĩa ở các giai đoạn can thiệp ($p < 0,01$). Trẻ ở nhóm synbiotic 1 có mức tăng về chiều dài nằm cao hơn hẳn so với nhóm chứng từ tháng can thiệp thứ hai trở đi cho đến khi kết thúc nghiên cứu ($p < 0,05$).

Kết quả bảng 3.13 và biểu đồ 3.5 cho thấy:

- Sau thời gian 6 tháng can thiệp, Tình trạng dinh dưỡng theo WAZ-Score của trẻ đều có sự cải thiện ở cả 4 nhóm trẻ. Sự cải thiện tốt nhất là ở nhóm prebiotic và nhóm synbiotic 1 (Z-Score tăng từ -0,61/-0,48 lên -0,05/-0,08), sau đó là nhóm synbiotic 2 (Z-Score tăng từ -0,58 lên -0,24). Nhóm chứng cũng có sự cải thiện nhưng ở mức độ thấp hơn (Z-Score tăng từ -0,43 lên -0,25). Nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- Sau 6 tháng can thiệp, các nhóm can thiệp có mức tăng chỉ số WAZ-Score tốt hơn, đặc biệt là trẻ ở nhóm chứng, nhóm synbiotic 1 và nhóm

synbiotic 2 so với nhóm chứng (0,55; 0,40; 0,33 so với 0,18). Tuy sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

Kết quả bảng 3.15 và biểu đồ 3.6 cho thấy:

Sau thời gian 6 tháng can thiệp, tình trạng dinh dưỡng theo WHZ-Score của trẻ đều có sự cải thiện ở cả 4 nhóm trẻ. Sự cải thiện tốt nhất ở nhóm prebiotic (Z-Score tăng từ -0,07 lên 0,49), sau đó là nhóm synbiotic 1 và 2 (Z-Score tăng từ 0,24/ 0,05 lên 0,42 và 0,26). Nhóm chứng cũng có sự cải thiện nhưng ở mức độ thấp nhất (Z-Score tăng từ 0,17 lên 0,26). Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm nghiên cứu ($p>0,05$). Mức tăng chỉ số này ở các nhóm nghiên cứu cao hơn, đặc biệt là ở nhóm prebiotic, nhóm synbiotic 1 và synbiotic 2 so với nhóm chứng (0,56; 0,18; 0,20 so với 0,09). Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p<0,05$).

3.4. Tình hình bệnh tật ở trẻ trong 6 tháng can thiệp:

Bảng 3.16. Tỷ lệ mắc nhiễm khuẩn tiêu hóa trong 6 tháng can thiệp

Triệu chứng	Nh. chứng (n=55)	Prebiotic (n=60)	Synbiotic 1 (n=55)	Synbiotic 2 (n=55)	p*
	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)	
Tiêu chảy	72,7 (40)	73,3 (44)	83,6 (46)	72,7 (40)	>0,05
Nôn/trớ	52,7 (29)	36,7 (22)	43,6 (24)	47,3 (26)	>0,05
Đầy hơi	23,6 (13)	1,7 (1)*	21,8 (12)	9,1 (5)*	<0,05

* $p\leq 0,05$ so với Nhóm chứng (χ^2 -test)

- Tỷ lệ trẻ bị mắc các triệu chứng về nhiễm khuẩn đường tiêu hóa tương đối cao. Trong 6 tháng nghiên cứu có >70% số trẻ bị tiêu chảy, 36,7 đến 52,7% trẻ bị nôn/trớ ở cả 4 nhóm nghiên cứu và không có sự khác biệt giữa các nhóm ($p>0,05$).

- Tỷ lệ trẻ bị đầy hơi thấp hơn nhiều so với 2 triệu chứng trên, trẻ ở nhóm prebiotic và synbiotic 2 có tỷ lệ bị đầy hơi thấp hơn rõ rệt so với nhóm chứng (1,7%, 9,1% so với 23,6%) ($p<0,05$)

**Bảng 3.17. Tình hình nhiễm khuẩn đường tiêu hoá
trong 6 tháng can thiệp**

Tình hình bệnh	Nh. chứng (n=55)	Prebiotic (n=60)	Synbiotic 1 (n=55)	Synbiotic 2 (n=55)	p ^a
Số đợt bị tiêu chảy	1 [1;3]	2 [1;3]	3 [2;3]	1 [1;4]	>0,05
Số ngày bị TC	5 [1;7]	4[2;7]	5 [3;6]	4 [1;9]	>0,05
Số ngày bị nôn	1 [0;1]	0 [0;1]	0 [0;1]	0 [0;1]	>0,05
Số đợt bị nôn	1 [0;1]	0 [0;1]	0 [0;1]	0 [0;1]	>0,05
Số lần đầy hơi	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]	>0,05

Số liệu biểu thị bằng Median [min-max],^a Kruskal Wallis test

- Về độ đặc lỏng của phân: Trẻ ở nhóm synbiotic 1 có số ngày đi phân cứng thấp hơn các nhóm khác một cách có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

- Về màu của phân: Số ngày trẻ đi phân màu vàng cao hơn, phân màu xanh thấp hơn ở các nhóm trẻ được uống sữa bổ sung synbiotic, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

**Bảng 3.19. Tỷ lệ mắc nhiễm khuẩn đường hô hấp ở trẻ
trong 6 tháng can thiệp**

Triệu chứng	Nh. chứng (n=55)	Prebiotic (n=60)	Synbiotic 1 (n=55)	Synbiotic 2 (n=55)	p ^a χ^2 -test
	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)	
Ho	92,7 (51)	81,7 (49)	90,9 (50)	87,3 (48)	>0,05
Sốt	78,2 (43)	70,0 (42)	76,4 (42)	76,4 (42)	>0,05
Thở khò khè	38,2 (21)	41,7 (25)	41,8 (23)	36,4 (20)	>0,05
Chảy nước mũi	85,5 (47)	73,3 (44)	85,5 (47)	76,4 (42)	>0,05
Nghẹt mũi	69,1 (38)	53,3 (32)	67,3 (37)	63,6 (35)	>0,05

Tỷ lệ trẻ bị mắc các triệu chứng ho và chảy nước mũi rất cao, từ 81,7% - 92,7% số trẻ bị ho, 73,3% - 85,5% bị chảy nước mũi. Tỷ lệ trẻ bị sốt và nghẹt mũi có thấp hơn, tuy nhiên vẫn ở mức tương đối cao. Tỷ lệ trẻ bị thở khò khè là thấp nhất, nhưng vẫn có tới 36,4% đến 41,7% số trẻ bị thở khò khè. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm nghiên cứu.

Bảng 3.20. Tình hình bệnh nhiễm khuẩn hô hấp cấp và điều trị bệnh sau 6 tháng can thiệp

Tình hình bệnh	Nh. chứng (n=55)	Prebiotic (n=60)	Synbiotic 1 (n=55)	Synbiotic 2 (n=55)	p ^a
Số ngày sốt	3 [2;5]	3 [1;4]	3 [1;4]	2 [1;4]	>0,05
Số đợt sốt	2 [1;2]	2 [1;2]	1 [1;2]	1 [1;2]	>0,05
Số ngày bị ho	11[7;14]	7,5[5;12]	8 [7;12]	7[5;11]	>0,05
Số đợt bị ho	3 [2;4]	2,5 [1;3]	3 [2;3]	2 [2;2]	>0,05
Số ngày uống k.sinh	8 [5;11]	8[5;10]	10[4;14]	5 [3;9]	>0,05
Số đợt uống k.sinh	2 [1;3]	2 [1;2]	2 [1;3]	1 [1;2]	>0,05
Số lần khám BS	3 [2;4]	3 [1;4]	3 [1;4]	2 [1;4]	>0,05

Số liệu biểu thị bằng Median [CI 95%], ^a Kruskal Wallis test

Bảng 3.21. Tình hình nhiễm khuẩn hô hấp trong 6 tháng can thiệp

Triệu chứng		Nh. chứng (n=55)	Prebiotic (n=60)	Synbiotic 1 (n=55)	Synbiotic 2 (n=55)	p ^a
Thở khò khè	Số ngày	0 [0;1]	0 [0;2]	0 [0;1]	0 [0;1]	>0,05
	Số đợt	0 [0;1]	0 [0;1]	0 [0;1]	0 [0;0]	>0,05
Chảy nước mũi	Số ngày	10[6;14]	7 [4;12]	10[5;13]	6[3;10]	>0,05
	Số đợt	3 [2;4]	3 [1;4]	3 [2;4]	2 [1;4]	>0,05
Nghẹt mũi	Số ngày	3 [2;4]	2 [0;3]	2 [1;6]	2 [0;4]	>0,05
	Số đợt	1 [1;2]	1 [0;2]	1 [1;2]	1 [0;2]	>0,05

Số liệu biểu thị bằng Median [CI 95%], ^a Kruskal Wallis test

Số ngày và số đợt bị chảy nước mũi có xu hướng thấp hơn ở trẻ thuộc nhóm synbiotic 2 so với các nhóm kia. Số ngày bị nghẹt mũi thấp hơn ở cả 3 nhóm can thiệp so với nhóm chứng, nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

3.5. Thay đổi hệ vi khuẩn chí đường ruột ở trẻ trong 6 tháng can thiệp:

Bảng 3.22. Mẫu phân có BB12 (+)^a tại các thời điểm nghiên cứu

Thời điểm	Nh. chứng n = 16	Prebiotic n = 9	Synbiotic 1 n = 16	Synbiotic 2 n = 9	p (χ^2 -test)
Ban đầu	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	>0,05
Sau 3 tháng	18,8 (3)	11,1 (1)	81,3 (13)*	77,8 (7)*	<0,001
Sau 6 tháng	0,0 (0)	0,0 (0)	43,8 (7)*	66,7 (6)*	<0,001

Số liệu biểu thị bằng % (n). ^aĐược đánh giá là (+) khi số lượng vi khuẩn BB12 $\geq 10^3$ CFU/g phân khô; * $p<0,01$ so với nhóm chứng (χ^2 -test)

Tỷ lệ phân trẻ có BB12 (+) ở 2 nhóm synbiotic 1 và nhóm synbiotic 2 là 81,3% và 77,8% ở thời điểm sau 3 tháng can thiệp; sau 6 tháng là 43,8% và 66,7%, cao hơn hẳn so với nhóm chứng và nhóm prebiotic. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p<0,001$.

Bảng 3.23. Hiệu quả sau 6 tháng can thiệp lên vi khuẩn có ích

Thời điểm	Nh. chứng n = 16	Prebiotic n = 9	Synbiotic 1 n = 16	Synbiotic 2 n = 9	p (Kruskal Wallis)
Tổng số vi khuẩn					
T ₀	1,06.10 ¹¹	0,85.10 ¹¹	1,10.10 ¹¹	1,49.10 ¹¹	>0,05
T ₃	8,02.10 ¹⁰	6,98.10¹⁰	8,55.10 ¹⁰	8,69.10 ¹⁰	>0,05
T ₆	6,49.10 ¹⁰	5,96.10 ¹⁰	1,70.10^{10a**}	5,06.10 ¹⁰	<0,01
Bifidobacteria					
T ₀	1,06.10 ¹⁰	0,92.10 ¹⁰	0,98.10 ¹⁰	1,32.10 ¹⁰	>0,05
T ₃	1,64.10 ¹⁰	1,59.10 ¹⁰	2,09.10¹⁰	1,64.10 ¹⁰	>0,05

Thời điểm	Nh. chứng n = 16	Prebiotic n = 9	Synbiotic 1 n = 16	Synbiotic 2 n = 9	p (Kruskal Wallis)
T ₆	1,28.10 ¹⁰	0,73.10 ¹⁰	0,21.10 ¹⁰ c*	1,03.10 ¹⁰	<0,05

Lactobacilli

T ₀	3,10.10 ⁶	5,73.10 ⁶	2,97.10 ⁶	0,46.10 ⁶	>0,05
T ₃	1,79.10 ⁷	2,88.10⁷	2,87.10⁷	1,79.10 ⁷	>0,05
T ₆	8,27.10⁷	2,0.10 ⁷	2,33.10 ⁷	5,69.10 ⁷	>0,05

BB12

T ₀	0	0	0	0	
T ₃	0,11.10 ⁶	0,57.10 ³	56,5.10 ^{6b**}	13,3.10 ^{6b**}	<0,01
T ₆	0	0	1,47.10 ^{7b**}	1,85.10 ^{7b**}	<0,01
T ₃ -T ₀	0,11.10 ⁶	0,57.10 ³	56,5.10^{6b**}	13,3.10^{6b**}	<0,01
T ₆ -T ₀	0	0	1,47.10^{7b**}	1,85.10^{7b**}	<0,01

Số liệu biểu thị bằng \bar{X} [CI 95%]

a* : p<0,05 và a** : p<0,01 vs. nhóm chứng và nhóm prebiotic, nhóm synbiotic 2 (Mann-Whitney test).

b* p<0,05 và b** : p<0,01 vs. nhóm chứng và nhóm prebiotic (Mann-Whitney test).

c* p<0,05 và c** : p<0,01 vs. nhóm chứng (Mann-Whitney test).

Sau 3 tháng can thiệp:

- Số lượng trung bình về BB12 trong phân của trẻ ở nhóm synbiotic 1 và synbiotic 2 cao hơn hẳn so với nhóm chứng và nhóm prebiotic (56,5.10⁶ và 13,3.10⁶ so với 0,11.10⁶ và 0,57.10³) với p<0,01.

- Số lượng về BB12 đều tăng ở cả 4 nhóm trẻ, mức tăng cao nhất là ở nhóm synbiotic 1 (tăng 56,5.10⁶), rồi đến nhóm synbiotic 2 (tăng 13,3.10⁶) so với nhóm chứng và nhóm prebiotic và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (p<0,01).

- Số lượng trung bình về tổng số vi khuẩn trong phân của trẻ ở nhóm prebiotic thấp hơn so với 3 nhóm kia (6,98.10¹⁰ so với 8,02.10¹⁰, 8,55.10¹⁰ và 8,69.10¹⁰). Số lượng trung bình về Bifidobacteria trong phân của trẻ ở nhóm synbiotic 1 cao hơn so với nhóm chứng và các nhóm còn lại

($2,09.10^{10}$ so với $1,64.10^{10}$, $1,59.10^{10}$, $1,64.10^{10}$). Số lượng trung bình về *lactobacilli* trong phân của trẻ ở nhóm prebiotic và nhóm synbiotic 1 cao hơn so với nhóm chứng ($2,88.10^7$ và $2,87.10^7$ so với $1,79.10^7$ ở nhóm chứng). Tuy nhiên các sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

Sau 6 tháng can thiệp:

- Số lượng trung bình về tổng số vi khuẩn trong phân của trẻ ở nhóm synbiotic 1 thấp hơn so với 3 nhóm kia ($1,70.10^{10}$ so với $6,49.10^{10}$; $5,96.10^{10}$ và $5,06.10^{10}$) và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p<0,01$).

- Về vi khuẩn *BB12*: chỉ còn tìm thấy vi khuẩn này ở 2 nhóm synbiotic 1 và synbiotic 2 sau 6 tháng can thiệp. Hàm lượng trung bình về *BB12* và mức tăng số lượng này sau 6 tháng can thiệp ở nhóm synbiotic 1 và synbiotic 2 cao hơn một cách có ý nghĩa so với nhóm chứng và nhóm prebiotic ($1,47.10^7$ và $1,85.10^7$ so với 0), ($p<0,01$).

Bảng 3.24. Hiệu quả sau 6 tháng can thiệp lên vi khuẩn có hại

Thời điểm	Nh. chứng n = 16	Prebiotic n = 9	Synbiotic 1 n = 16	Synbiotic 2 n = 9	p (Kruskal Wallis)
<i>Bacteroides</i>					
T ₀	$1,02.10^9$	$0,03.10^9$	$1,86.10^9$	$3,34.10^9$	>0,05
T ₃	$0,96.10^9$	$0,59.10^9$	$4,13.10^9$	$1,58.10^9$	>0,05
T ₆	$7,60.10^8$	$5,81.10^8$	$0,66.10^8$	$2,44.10^8$	>0,05
<i>Clostridia 4x</i>					
T ₀	$65,4.10^6$	$1,92.10^6$	$1,27.10^6$	$2,53.10^6$	>0,05
T ₃	$1,09.10^7$	$7,47.10^7$	$10,6.10^7$	$0,68.10^7$	>0,05
T ₆	$4,72.10^6$	$5,04.10^6$	$14,9.10^6$	$8,49.10^6$	>0,05
<i>E.coli</i>					
T ₀	$2,99.10^8$	$4,73.10^8$	$1,65.10^8$	$3,08.10^8$	>0,05
T ₃	$6,38.10^8$	$1,94.10^8$	$4,55.10^8$	$8,36.10^8$	>0,05
T ₆	$7,57.10^8$	$10,4.10^8$	$0,24.10^8$	$0,69.10^8$	>0,05

Số liệu biểu thị bằng \bar{X} [CI 95%]

Sau 3 tháng can thiệp: Số lượng trung bình về vi khuẩn *Bacteroides* và *E.coli* trong phân của trẻ ở nhóm prebiotic thấp hơn so với 3 nhóm kia ($0,59.10^9$ so với $0,96.10^9$, $4,13.10^9$ và $1,58.10^9$ đối với *Bacteroides*; $1,94.10^8$ so với $6,38.10^8$, $4,55.10^8$ và $8,36.10^8$ đối với *E.coli*). Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

Sau 6 tháng can thiệp: Số lượng trung bình về vi khuẩn *Bacteroides* và *E.coli* trong phân của trẻ ở nhóm synbiotic 1 thấp hơn so với 3 nhóm kia ($0,66.10^8$ so với $7,60.10^8$, $5,81.10^8$ và $2,44.10^8$ đối với *bacteroides*; $0,24.10^8$ so với $7,57.10^8$, $10,4.10^8$ và $0,69.10^8$ đối với *E.coli*). Số lượng trung bình *E.coli* ở 2 nhóm synbiotic đều giảm đi sau 6 tháng can thiệp, khác hẳn so với nhóm chứng và nhóm prebiotic, tuy nhiên những sự thay đổi này cũng chưa có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Thực trạng NCBSM, thực hành ăn bổ sung, tình hình nuôi dưỡng và bệnh tật của trẻ:

Kết quả nghiên cứu cho thấy thực hành nuôi con bằng sữa mẹ và ăn bổ sung còn chưa hợp lý: tỷ lệ bà mẹ cho con bú ngay trong vòng $\frac{1}{2}$ giờ đầu còn thấp (44,4 %) (bảng 3.1), hơn 50% bà mẹ vẫn còn cho trẻ uống sữa công thức cho trẻ sơ sinh, nước đường, mật ong hoặc các thức ăn khác trước khi cho bú lần đầu (bảng 3.2), gần 90% trẻ ăn bổ sung dưới 4 tháng tuổi, tháng tuổi trung bình trẻ bắt đầu được ăn bổ sung là 3,4 tháng tuổi (bảng 3.3). Kết quả của các nghiên cứu khác cũng cho kết quả như trong nghiên cứu của chúng tôi [5] [8]. Báo cáo về tình trạng dinh dưỡng trẻ em và bà mẹ năm 2005 của Viện Dinh dưỡng cho thấy, thực tế hiện nay việc cho trẻ dưới 4 tháng tuổi uống thêm nước cam, chanh, thậm chí là cho ăn thêm sữa bột và cháo bột là rất phổ biến. Tỷ lệ bú sữa mẹ hoàn toàn ở trẻ nhỏ dưới 4 tháng tuổi chỉ là 18,9% và đến 6 tháng tuổi là 12,4% và có tới

9,2% trẻ được cho ăn bổ sung sớm trong vòng hai tháng đầu sau sinh, tỷ lệ trẻ được cho ăn bổ sung trước 4 tháng là 23,1% [18]. Báo cáo về tình hình dinh dưỡng năm 2009-2010 thì tỷ lệ bú mẹ trong vòng ½ giờ đầu sau sinh có cao hơn nghiên cứu của chúng tôi là 61,7% [19]. Theo khuyến cáo của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2002 thì thời gian thích hợp cho trẻ ăn bổ sung là khi trẻ 6 tháng tuổi. Do vậy việc cho trẻ ăn bổ sung sớm sẽ là nguy cơ làm mẹ bị mất sữa, cũng như gây các bệnh nhiễm khuẩn đường tiêu hóa và hô hấp cấp ở trẻ nhỏ. Lý do cho trẻ ăn bổ sung sớm là do mẹ bận nhiều công việc phải đi làm xa hoặc không về nhà theo đúng giờ cho trẻ bú được, hoặc mẹ không đủ sữa (bảng 3.4). Kết quả này cũng tương tự như các nghiên cứu khác về lí do ảnh hưởng đến thời gian nuôi con bằng sữa mẹ là do mẹ thiếu sữa [23], thiếu sữa khiến nhiều bà mẹ phải cai sữa cho con trước 6 tháng tuổi [2].

Thực hành nuôi trẻ còn nhiều hạn chế, chỉ có 52,2% bà mẹ cho con bú nhiều hơn khi trẻ bị bệnh, thậm chí còn 5,3% bà mẹ còn cho bú ít hơn khi con họ bị ốm (bảng 3.7). Tỷ lệ mắc tiêu chảy và nhiễm khuẩn hô hấp trong vòng hai tuần trước khi nghiên cứu còn cao, tương ứng là 21,7% và 27,6 % (bảng 3.8). Theo UNICEF, NCBSM là một trong bốn biện pháp bảo vệ sức khoẻ trẻ em do sữa mẹ là thức ăn tốt nhất cho trẻ [2], [11]. NCBSM giúp trẻ chống lại các bệnh nhiễm trùng và làm giảm tử vong trẻ [39]. Sữa mẹ được xem là yếu tố khởi đầu, phát triển thành phần của vi khuẩn đường ruột [109]. Hệ vi sinh vật của trẻ được nuôi bằng sữa mẹ không những có nhiều vi khuẩn *bifidobacteria* mà còn chứa ít các vi khuẩn gây bệnh có hại so với trẻ bú sữa ngoài [149].

4.2. Mức độ ảnh hưởng của sữa bổ sung prebiotic và synbiotic đến tình trạng dinh dưỡng của trẻ trong 6 tháng can thiệp:

4.2.1. Về cân nặng:

Sau 6 tháng can thiệp, mức tăng cân nặng ở cả 3 nhóm trẻ được uống sữa bổ sung đều cao hơn so với nhóm chứng (2,6 kg, 2,4kg, 2,3kg so với 2,2

kg), đặc biệt trẻ ở nhóm prebiotic và nhóm synbiotic 1 có mức tăng cân cao hơn hẳn ở tất cả các thời điểm nghiên cứu so với nhóm chứng (2,6kg; 2,4kg so với 2,2 kg), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Các nghiên cứu khác khi bổ sung synbiotic cũng cho kết quả như trong nghiên cứu của chúng tôi [15][12], [13][52], [133], [162]. Tuy nhiên, các nghiên cứu này sử dụng các loại probiotic khác nhau, nên việc so sánh cũng chỉ có tính tương đối. Nhưng điều có thể chắc chắn là việc bổ sung sữa có chứa synbiotic không ảnh hưởng xấu đến sự tăng trưởng của trẻ nhỏ. Tuy nhiên một nghiên cứu khác được tiến hành ở trẻ 14 ngày tuổi không được bú sữa mẹ, với việc cho trẻ uống sữa công thức có chứa 2×10^7 CFU *Bifidobacterium longum* BL999 và 4g/L hỗn hợp chứa 90% galactooligosaccharides và 10% fructo-oligosaccharides trong vòng 112 ngày lại cho thấy kết quả là không có sự khác biệt về mức tăng cân giữa nhóm can thiệp và nhóm đối chứng [122]. Hiệu quả của prebiotic và synbiotic lên cân nặng của các nghiên cứu còn chưa thống nhất

4.2.2. Về chiều dài nằm:

Trong 6 tháng can thiệp, nhìn chung trẻ ở 3 nhóm can thiệp có mức tăng chiều dài nằm cao hơn so với nhóm đối chứng, tuy nhiên chỉ có trẻ ở nhóm synbiotic 1 có mức tăng chiều dài nằm cao hơn hẳn so với nhóm chứng từ tháng can thiệp thứ hai trở đi cho đến khi kết thúc nghiên cứu với $p < 0,05$. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự như của một số nghiên cứu khi bổ sung probiotic kết hợp với prebiotic liều thấp (4g/L) cho thấy mức tăng chiều dài nằm cao hơn một cách rõ rệt ở nhóm trẻ can thiệp so với nhóm chứng [12], [13], [15].

4.2.3. Về các chỉ số WAZ, HAZ và WHZ:

Sau 6 tháng can thiệp, tình trạng dinh dưỡng của trẻ theo các chỉ tiêu này gần như tương tự nhau ở cả 4 nhóm trẻ (bảng 3.15).

Nhìn chung, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy việc bổ sung sữa có chứa prebiotic và synbiotic, đặc biệt là probiotic kết hợp với prebiotic liều

lượng thấp đã góp phần cải thiện phần nào cân nặng cũng như chiều cao của trẻ nhỏ. Ngay cả nhóm đối chứng là nhóm được uống sữa không bổ sung prebiotic hoặc synbiotic thì cân nặng của trẻ cũng được cải thiện phần nào. Trong nghiên cứu của chúng tôi hiệu quả lên tăng trưởng chưa thực sự rõ rệt ở một số chỉ tiêu so với các nghiên cứu khác [12], [13], [15].

4.3. Mức độ ảnh hưởng của bổ sung sữa có chứa prebiotic và synbiotic đến nhiễm khuẩn tiêu hóa và hô hấp ở trẻ trong 6 tháng can thiệp:

4.3.1. Ảnh hưởng đến tình hình mắc nhiễm khuẩn đường tiêu hóa:

Sữa bổ sung prebiotic hoặc synbiotic cho trẻ đang bú mẹ trong thời gian 6 tháng ít thấy có tác dụng rõ rệt lên hầu hết các triệu chứng của nhiễm khuẩn đường tiêu hóa. Chỉ có tỷ lệ đầy hơi là thấp hơn rõ rệt ở nhóm prebiotic và synbiotic 2 so với nhóm chứng (1,7%; 9,1% so với 23,6%) ($p < 0,05$) và số lần trẻ đi phân cứng thấp hơn rõ rệt ở nhóm synbiotic 1 so với các nhóm kia với $p < 0,01$. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự như trong nghiên cứu của Giuseppe Puccio ở nhóm trẻ được bổ sung *Bifidobacterium longum* BL999 và 4g/L GOS/FOS ít bị đầy hơi so với nhóm chứng ($p = 0,05$) và số lần đại tiện trẻ ở nhóm được uống sữa có probiotic kết hợp với prebiotic cao hơn so với trẻ ở nhóm chứng ($2,2 \pm 0,7$ so với $1,8 \pm 0,9$ lần/ngày; t test, $p = 0,018$). Một số nghiên cứu khác lại cho kết quả khác với nghiên cứu của chúng tôi, như một nghiên cứu tại Thái Lan cho thấy *BB-12* có thể phòng ngừa tiêu chảy liên quan đến *Rotavirus* trên trẻ từ 6-36 tháng [121], việc bổ sung *CRL431* kết hợp với *L. acidophilus* trên trẻ 5-29 tháng tuổi làm giảm tần suất mắc mới từ 52% xuống 17% [82], *L. rhamnosus* (GG) có hiệu quả khi bổ sung sớm trong điều trị tiêu chảy do *Rotavirus*, và tác dụng chính là làm giảm thời gian kéo dài của tiêu chảy [152], việc sử dụng *Bifidobacteria*, chủ yếu là *B. lactis* [53], [131], *Lactobacilli*, chủ yếu là *L. rhamnosus* (GG) [151] làm giảm tần suất mắc mới và mức độ nặng của tiêu chảy cấp. Kết quả một nghiên cứu trên trẻ từ 6 đến 24 tháng tuổi bằng điều trị *L. casei* 431 cho thấy số lần

đại tiện trong ngày tăng lên, thời gian kéo dài tiêu chảy và nôn/trớ của trẻ được giảm đi [76]. Nhìn chung, trong các nghiên cứu khác về tác động của prebiotic và synbiotic lên nhiễm khuẩn đường tiêu hóa, đa số các kết quả là có tác động tích cực, nhất là trong điều trị nhiễm khuẩn tiêu hóa, tuy nhiên kết quả chưa thống nhất ở các nghiên cứu.

4.3.2. Ảnh hưởng đến tình hình nhiễm khuẩn đường hô hấp:

Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, tỷ lệ mắc một số triệu chứng của bệnh nhiễm khuẩn hô hấp ở nhóm trẻ can thiệp có xu hướng thấp hơn so với nhóm chứng, tuy các sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Sữa bổ sung prebiotic hoặc synbiotic cho trẻ đang bú mẹ trong thời gian 6 tháng chưa có tác dụng rõ rệt lên phần lớn các triệu chứng nhiễm khuẩn đường hô hấp.

Kết quả của các nghiên cứu khác cũng cho các kết quả khác nhau: có nghiên cứu đưa ra kết quả cho thấy, ở nhóm trẻ đối chứng có số đợt bị sốt cao hơn so với nhóm trẻ được bổ sung *B. lactis* hoặc *L. reuteri* [163], hoặc sữa bổ sung prebiotic và probiotic làm giảm tỷ lệ mắc mới của viêm phổi khoảng 24% (95% CI: 0 - 42%; $p = 0,05$) và nhiễm khuẩn hô hấp cấp dưới thể nặng giảm khoảng 35% (95% CI: 0- 58%; $p = 0,05$) [138], các triệu chứng nhiễm khuẩn hô hấp có giảm đi ở trẻ nhỏ [153]. Trong khi đó một số nghiên cứu khác lại cho thấy khi bổ sung *L. rhamnosus* 1×10^9 CFU/ngày cho trẻ từ 6 đến 24 tháng, có nguy cơ bị dị ứng và hen, thì không có ảnh hưởng lên thời gian kéo dài và số đợt của triệu chứng thở khò khè [126], việc bổ sung synbiotic không có tác dụng lên nhiễm khuẩn hô hấp trong 6 tháng can thiệp [158]. Nhìn chung, các nghiên cứu về tác động của synbiotic lên nhiễm khuẩn hô hấp còn cho các kết quả trái ngược nhau, cần có các nghiên cứu tiếp theo để tìm hiểu sâu hơn về vấn đề này.

4.4. Ảnh hưởng lên hệ vi khuẩn chí đường ruột:

- Về vi khuẩn *BB12*: Tỷ lệ mẫu phân của trẻ có *BB12(+)* ở nhóm synbiotic 1 và nhóm synbiotic 2 là 81,3% và 77,8% ở thời điểm sau 3 tháng can

thiếp; sau 6 tháng là 43,8% và 66,7%, cao hơn hẳn so với nhóm chứng và nhóm chỉ bổ sung prebiotic. Tại thời điểm T3, số lượng trung bình về *BB12* trong phân của trẻ ở tất cả các nhóm đều tăng lên; cao nhất là ở nhóm synbiotic 1 và synbiotic 2 so với nhóm chứng và nhóm prebiotic ($56,5.10^6$ và $13,3.10^6$ so với $0,11.10^6$ và $0,57.10^3$), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Sau 6 tháng can thiệp, số lượng trung bình về *BB12* trong phân của trẻ ở nhóm synbiotic 1 và synbiotic 2 cao hơn hẳn so với cả 2 nhóm kia với $p < 0,01$. Kết quả này cho thấy, *BB12* có khả năng sống và phát triển trong đường ruột của trẻ khi bổ sung qua đường miệng sữa có probiotic *BB.12* (Bảng 3.22; 3.23).

- *Về tổng số vi khuẩn*: Sau 6 tháng can thiệp, tổng số vi khuẩn đã giảm đi ở tất cả các nhóm nghiên cứu, thấp nhất ở nhóm synbiotic 1 so với 3 nhóm còn lại, sự khác biệt với $p < 0,01$) (Bảng 3.23).

- *Về vi khuẩn lactobacilli & Bifidobacteria*: Số lượng trung bình của *lactobacilli* trong phân của trẻ là tương tự như nhau ở cả 4 nhóm nghiên cứu. Còn với *Bifidobacteria*, sau 3 tháng can thiệp số lượng trung bình *Bifidobacteria* trong phân của trẻ ở nhóm synbiotic 1 có xu hướng cao hơn so với nhóm chứng và các nhóm còn lại ($2,09.10^{10}$ so với $1,64.10^{10}$, $1,59.10^{10}$, $1,64.10^{10}$), nhưng sau 6 tháng can thiệp thì lại thấp hơn hẳn so với nhóm chứng với $p < 0,05$. Tỷ lệ vi khuẩn có lợi *Lactobacilli & Bifidobacteria* trên tổng số vi khuẩn sau can thiệp đã tăng lên ở cả 4 nhóm nghiên cứu, trong đó tăng cao nhất ở nhóm synbiotic 1 (bảng 3.23).

- *Về Bacteroides và E.coli*: sau 6 tháng can thiệp thì số lượng trung bình của *Bacteroides* và *E.coli* thấp nhất ở nhóm synbiotic 1 ($0,66.10^8$ so với $7,60.10^8$, $5,81.10^8$ và $2,44.10^8$ đối với *bacteroides* và $0,24.10^8$ so với $7,57.10^8$, $10,4.10^8$ và $0,69.10^8$ đối với *E. Coli*) ($p > 0,05$).

Như vậy đến cuối can thiệp thì số lượng trung bình của tổng số vi khuẩn, *Bacteroides* và *E.coli* là thấp nhất ở nhóm synbiotic 1. Tỷ lệ vi khuẩn bacteroide trên tổng số vi khuẩn trong phân sau can thiệp đã được giảm đi

rất nhiều ở 2 nhóm uống sữa bổ sung synbiotic, trong khi lại tăng lên ở nhóm chứng và nhóm uống sữa bổ sung prebiotic. Tỷ lệ *E. coli* trên tổng số vi khuẩn trong phân sau can thiệp đã được giảm đi ở 2 nhóm uống sữa bổ sung synbiotic, trong khi lại tăng lên rất cao ở nhóm chứng và nhóm uống sữa bổ sung prebiotic (bảng 3.24). Kết quả này của chúng tôi cũng tương tự như kết quả của một nghiên cứu khác việc bổ sung *BB12* làm giảm vi khuẩn có hại trong phân của trẻ [98]. Một số nghiên cứu của các tác giả khác cũng cho thấy, việc bổ sung GOS và FOS sẽ kích thích sự phát triển của các vi khuẩn có lợi trong đường ruột của trẻ như *Bifidobacteria*, tăng tỷ lệ *Bifidobacteria* trên tổng số vi khuẩn [99], [116], [123], [141]. Một nghiên cứu khác cho thấy việc bổ sung *BB12* làm tăng số lượng *B. Lactis BB12* ở trong phân, trong khi đó *Enterobacteria* và *clostridia* thì giảm khoảng 10-15% [113]. Một nghiên cứu khác tại Hà Lan cũng cho kết quả như trong nghiên cứu của chúng tôi kết quả xét nghiệm cho thấy *BB12* và *CRL 341* cũng được tìm thấy trong phân khi được bổ sung bằng đường miệng [90].

Như vậy, kết quả nghiên cứu đã cho thấy, đối với hệ vi khuẩn chí đường ruột thì các nhóm synbiotic có tác dụng tích cực lên thành phần và tỷ lệ các vi khuẩn có lợi và hại của cơ thể, nhất là nhóm synbiotic 1 và 2, tuy nhiên tác dụng này chưa thực sự ổn định. Nghiên cứu cũng cho thấy *BB12* có thể sống và phát triển ổn định trong 6 tháng can thiệp.

KẾT LUẬN

Từ những kết quả của nghiên cứu chúng tôi xin rút ra một số kết luận sau:

1. Về thực trạng nuôi con bằng sữa mẹ, ăn bổ sung, tỷ lệ bệnh nhiễm trùng tại địa bàn nghiên cứu:

Thực hành nuôi con bằng sữa mẹ, cho trẻ ăn bổ sung tại địa phương nghiên cứu còn chưa hợp lý: 44,4% trẻ được cho bú ngay trong vòng ½ giờ sau, 15,2% bà mẹ cho con bú sau 24h; hơn 50% bà mẹ cho trẻ ăn/uống các thức

ăn khác trước khi cho bú lần đầu; gần 90% trẻ bắt đầu ăn bổ sung dưới 4 tháng tuổi; 10,4 % trẻ từ 4-5 tháng và 0,69% từ 5-6 tháng tuổi, tháng tuổi trung bình trẻ bắt đầu ăn bổ sung là 3,4 tháng; lí do chủ yếu trẻ được cho ăn bổ sung sớm là do mẹ bận công việc (54,9%) và mẹ không đủ sữa (16,9%); thực phẩm phổ biến cho trẻ ăn bổ sung là các loại bột gạo, bột ăn liền (70,34%), các loại thịt, cá, trứng chỉ chiếm (32,76%).

Thực hành chăm sóc trẻ chưa phù hợp, tỷ lệ mắc bệnh nhiễm khuẩn còn cao: 52,2% bà mẹ cho con bú nhiều hơn khi trẻ bị bệnh và vẫn còn 5,3% bà mẹ cho bú ít hơn khi con họ bị ốm. Tỷ lệ tiêu chảy và nhiễm khuẩn hô hấp trong vòng hai tuần trước khi nghiên cứu tương ứng là 21,7% và 27,6%.

2. Về hiệu quả của sữa bổ sung prebiotic hoặc synbiotic lên tăng trưởng, nhiễm khuẩn đường tiêu hóa, hô hấp và hệ vi khuẩn chí đường ruột:

2.1. Ảnh hưởng đến tăng trưởng ở trẻ:

- Sau 6 tháng can thiệp, mức tăng cân nặng của trẻ ở nhóm prebiotic và nhóm synbiotic 1 có mức tăng cân cao hơn hẳn so với nhóm chứng (2,6kg; 2,4kg so với 2,2 kg) ($p < 0,05$).

- Trẻ ở nhóm synbiotic1 có mức tăng chiều dài nằm cao hơn hẳn so với nhóm chứng ($p < 0,05$) sau 6 tháng can thiệp.

- Chỉ số Z-Score về cân nặng theo tuổi (WAZ), chiều cao theo tuổi (HAZ), cân nặng theo chiều dài nằm (WHZ) không có sự khác biệt giữa các nhóm nghiên cứu ($p > 0,05$).

2.2. Ảnh hưởng đến nhiễm khuẩn tiêu hóa và hô hấp ở trẻ:

Sữa bổ sung prebiotic hoặc synbiotic cho trẻ đang bú mẹ trong thời gian 6 tháng chưa có tác dụng rõ rệt lên phần lớn các triệu chứng nhiễm khuẩn đường tiêu hóa và hô hấp. Tỷ lệ đầy hơi ở nhóm prebiotic và synbiotic 2 thấp hơn rõ rệt so với nhóm chứng (1,7%; 9,1% so với 23,6%) ($p < 0,05$), số lần trẻ đi phân cứng thấp hơn rõ rệt ở nhóm synbiotic 1 so với các nhóm chứng, nhóm prebiotic và nhóm synbiotic 2 (0 so với 1 và 0; 0) ($p < 0,01$).

2.3. Ảnh hưởng đến hệ vi khuẩn chí đường ruột ở trẻ:

Sữa bổ sung synbiotic có xu hướng làm tăng số lượng, tỷ lệ một số vi khuẩn có lợi như *Lactobacilli*, (đối với *Bifidobacteria* thì xu hướng này chưa thực sự bền vững), đồng thời làm giảm tổng số vi khuẩn, số lượng, tỷ lệ một số vi khuẩn có hại như *Bacteroides* và *E.coli*. Đặc biệt, sau 6 tháng can thiệp tỷ lệ mẫu phân có *BB12* và số lượng trung bình *BB12* trong phân của trẻ uống sữa bổ sung synbiotic cao hơn hẳn so với cả 2 nhóm kia (43,8% và 66,7%, so với 0%) và (1,47.10⁷ và 1,85.10⁷ so với 0) ($p < 0,05$). Nhóm synbiotic 1 là nhóm có một vài ưu thế hơn đối với hệ vi khuẩn chí đường ruột, tuy có lúc chưa thực sự ổn định.

KHUYẾN NGHỊ

1. Cần tăng cường tuyên truyền và giáo dục các bà mẹ tại địa bàn nghiên cứu về NCBSM và ăn bổ sung hợp lý theo khuyến cáo của WHO nhằm giảm thiểu các bệnh nhiễm khuẩn góp phần cải thiện tình trạng dinh dưỡng của trẻ.
2. Sữa bổ sung synbiotic, đặc biệt là synbiotic với hàm lượng prebiotic liều thấp (synbiotic 1) có thể sử dụng cho trẻ từ 6-12 tháng tuổi không được bú mẹ hoặc mẹ bị thiếu sữa, góp phần cải thiện tình trạng dinh dưỡng và cải thiện hệ vi khuẩn chí đường ruột cho trẻ.
3. Cần có các nghiên cứu sâu hơn với các chủng probiotic khác nhau nhằm đánh giá ảnh hưởng của chúng lên tăng trưởng, tình trạng nhiễm khuẩn đường tiêu hóa và hô hấp, hệ vi khuẩn đường ruột ở trẻ, đặc biệt trẻ không được nuôi bằng sữa mẹ (trẻ mồ côi).