

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



NGUYỄN THỊ DIỆP ANH

**NGHIÊN CỨU MỘT SỐ CHỈ SỐ HÓA SINH LIÊN QUAN  
ĐẾN TÌNH TRẠNG DINH DƯỠNG SẮT, VITAMIN A  
Ở PHỤ NỮ MANG THAI ĐƯỢC BỔ SUNG THỰC PHẨM**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2018

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



NGUYỄN THỊ DIỆP ANH

**NGHIÊN CỨU MỘT SỐ CHỈ SỐ HÓA SINH LIÊN QUAN  
ĐẾN TÌNH TRẠNG DINH DƯỠNG SẮT, VITAMIN A  
Ở PHỤ NỮ MANG THAI ĐƯỢC BỔ SUNG THỰC PHẨM**

Chuyên ngành : Hóa Sinh Y Học

Mã số : 62720112

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

Người hướng dẫn khoa học:

**1. PGS.TS. Phạm Thiện Ngọc**

**2. PGS.TS. Lê Bạch Mai**

**HÀ NỘI - 2018**

## LỜI CẢM ƠN

*Với tất cả sự kính trọng và lòng biết ơn sâu sắc, tôi xin chân thành cảm ơn tới PGS.TS. Phạm Thiện Ngọc - Nguyên Trưởng phòng đào tạo sau đại học, nguyên Trưởng bộ môn Hóa sinh - Trường Đại học Y Hà Nội, nguyên Trưởng khoa Hóa sinh - Bệnh viện Bạch Mai Hà Nội, Thầy đã tận tình hướng dẫn, giúp đỡ và tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi, động viên khích lệ tôi trong quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án này.*

*Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn chân thành và sâu sắc tới PGS.TS. Lê Bạch Mai - Nguyên Phó Viện Trưởng Viện Dinh dưỡng Quốc gia - Người thầy tâm huyết đã tận tình hướng dẫn giúp đỡ và động viên khích lệ tôi trong quá trình học tập nghiên cứu và hoàn thành luận án này.*

*Tôi xin bày tỏ lời cảm ơn chân thành tới sự giúp đỡ và dạy bảo nhiệt tình của Tiến sĩ Từ Ngữ, Giáo sư Janet C. King và Giáo sư Henri Dirren khi thực hiện luận án. Tôi cũng xin bày tỏ lời cảm ơn tới Quỹ Nestle Foundation, Thrasher Research Fund và Sight and Life đã hỗ trợ kinh phí giúp tôi hoàn thành nghiên cứu.*

*Tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành tới GS.TS. Lê Danh Tuyên - Viện Trưởng - Viện Dinh dưỡng, Ban Giám đốc Viện Dinh dưỡng, đã tạo điều kiện thuận lợi, giúp đỡ hỗ trợ tôi trong quá trình công tác, nghiên cứu và hoàn thành luận án tốt nghiệp.*

*Tôi xin chân thành cảm ơn toàn thể cán bộ khoa Hóa sinh và chuyển hóa dinh dưỡng - Viện Dinh dưỡng, đã tạo điều kiện thuận lợi giúp đỡ, động viên tôi và luôn bên tôi trong quá trình công tác, nghiên cứu và hoàn thành luận án tốt nghiệp.*

*Tôi xin chân thành cảm ơn các thầy cô trong hội đồng đánh giá đề cương, hội đồng đánh giá các chuyên đề nghiên cứu và hội đồng bảo vệ luận án. Các thầy cô đã dành nhiều thời gian quý báu của mình hướng dẫn tôi trong nghiên cứu, giúp đỡ tôi hoàn thành luận án tốt nghiệp.*

*Tôi xin gửi lời cảm ơn tới Ban Giám hiệu, phòng đào tạo sau đại học và bộ môn Hóa sinh - Trường Đại học Y Hà nội, đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt quá trình học tập tại nhà trường.*

*Tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành tới Ủy ban nhân dân tỉnh Phú Thọ, Ủy ban nhân dân huyện Cẩm Khê, Bệnh viện Đa khoa huyện Cẩm Khê, Trung tâm Y tế huyện Cẩm Khê, Ủy ban nhân dân xã, Trạm Y tế xã, Hội Phụ nữ xã, các cộng tác viên và phụ nữ tuổi sinh đẻ thuộc 29 xã thuộc huyện Cẩm Khê - tỉnh Phú Thọ đã giúp đỡ và tạo điều kiện cho tôi tiến hành nghiên cứu.*

*Lời cảm ơn sâu sắc nhất tôi xin gửi tới Gia đình của tôi, các anh chị em, những người bạn, đồng nghiệp đã quan tâm, chia sẻ và luôn ở bên tôi, động viên khích lệ, giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu để tôi hoàn thành đề tài luận án.*

*Hà nội, ngày      tháng      năm 2018*

***Nguyễn Thị Diệp Anh***

## LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Nguyễn Thị Diệp Anh, nghiên cứu sinh khóa 30 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Hóa sinh Y học, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của PGS.TS. Phạm Thiện Ngọc và PGS.TS. Lê Bạch Mai.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

*Hà Nội, ngày ....tháng .... năm 2018*

Người viết cam đoan

Nguyễn Thị Diệp Anh

## DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

Chữ viết tắt	Tiếng Anh	Tiếng Việt
AGP	Anpha-1-acid Glycoprotein	
BMI	Body Mass Index	Chỉ số khối cơ thể
BI	Body Iron	Sắt cơ thể
CNSS		Cân nặng sơ sinh
CRP	C-reactive protein	
CTDD		Can thiệp dinh dưỡng
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay	
EPO	Erythropoietine	
GDP	Gross Domestic Product	Tổng sản phẩm quốc nội
Hb	Hemoglobin	Huyết sắc tố
ICP-MS	Inductively-Coupled Plasma - Mass Spectrometry	
IGF-I	Isulin-like Growth Factor-I	
IU	International unit	Đơn vị quốc tế
LC-MS	Liquid Chromatography - Mass spectrometry	Sắc ký lỏng khối phổ
MMN	Multi-micronutrient	Vi chất dinh dưỡng
NCKN		Nhu cầu khuyến nghị
PNCT		Phụ nữ có thai
PNTSD		Phụ nữ tuổi sinh đẻ
TB		Trung bình
RAE	Retinol Activity Equivalent	Đương lượng hoạt chất retinol
RBP	Retinol Binding Protein	
RE	Retinol Equivalent	Đương lượng retinol
sTfR	Soluble Transferrin-receptor	
Tf	Transferrin	
TTDD		Tình trạng dinh dưỡng
UNICEF	United Nations Children's Fund	Quỹ nhi đồng liên hợp quốc
Vit.A	Vitamin A	
WHO	World Health Organization	Tổ chức Y tế thế giới
YNSKCD		Ý nghĩa sức khỏe cộng đồng
YNTK		Ý nghĩa thống kê

## MỤC LỤC

<b>MỞ ĐẦU</b> .....	<b>1</b>
<b>CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN</b> .....	<b>4</b>
1.1. DINH DƯỠNG SẮT .....	4
1.1.1. Sắt trong cơ thể .....	4
1.1.2. Các chỉ số đánh giá tình trạng sắt .....	12
1.1.3. Thiếu sắt và thiếu máu.....	18
1.2. DINH DƯỠNG VITAMIN A.....	26
1.2.1. Vitamin A trong cơ thể.....	27
1.2.2. Các chỉ số đánh giá tình trạng vitamin A.....	31
1.2.3. Thiếu vitamin A .....	33
1.3. CÁC GIẢI PHÁP CẢI THIỆN TÌNH TRẠNG SẮT, VITAMIN A Ở BÀ MẸ VÀ TRẺ EM .....	37
1.3.1. Giải pháp uống bổ sung.....	37
1.3.2. Giải pháp tăng cường sắt và vitamin A vào thực phẩm.....	39
1.3.3. Giải pháp can thiệp bằng bữa ăn.....	41
<b>CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....</b>	<b>44</b>
2.1. Địa điểm và đối tượng nghiên cứu.....	44
2.2. Phương pháp nghiên cứu.....	45
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu.....	45
2.2.2. Cỡ mẫu và cách chọn mẫu.....	46
2.2.3. Tổ chức nghiên cứu can thiệp.....	52
2.3. Phương pháp và công cụ thu thập số liệu.....	57
2.3.1. Thời điểm thu thập số liệu.....	57
2.3.2. Phương pháp thu thập số liệu .....	58
2.4. Các biến số, chỉ số nghiên cứu và tiêu chuẩn đánh giá.....	61
2.4.1. Tình trạng dinh dưỡng.....	61
2.4.2. Đánh giá tình trạng sắt và thiếu máu .....	62
2.4.3. Đánh giá tình trạng Vit.A.....	62
2.4.4. Đánh giá tình trạng nhiễm trùng.....	63

2.5. Phương pháp định lượng các chỉ số hóa sinh .....	63
2.5.1. Định lượng ferritin trong huyết thanh .....	63
2.5.2. Định lượng Transferrin-receptor trong huyết thanh .....	63
2.5.3. Định lượng Hcpidin trong huyết thanh .....	64
2.5.4. Định lượng sắt huyết tương .....	65
2.5.5. Định lượng nồng độ hemoglobin trong máu .....	66
2.5.6. Định lượng nồng độ vitamin A trong huyết thanh .....	67
2.5.7. Định lượng nồng độ RBP trong huyết thanh .....	68
2.5.8. Định lượng nồng độ CRP huyết thanh .....	69
2.5.9. Định lượng nồng độ AGP huyết thanh: .....	69
2.6. Phân tích và xử lý số liệu .....	70
2.7. Đạo đức nghiên cứu .....	71
<b>CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU .....</b>	<b>73</b>
3.1. Mô tả tình trạng sắt, vitamin A ở phụ nữ trước khi có thai lần đầu tại huyện Cẩm Khê Phú Thọ .....	73
3.1.1. Thông tin chung của quần thể đối tượng nghiên cứu trong nghiên cứu mô tả .....	73
3.1.2. Tình trạng sắt và vitamin A của phụ nữ trước khi có thai lần đầu .....	76
3.1.3. Mối liên quan giữa các chỉ số hóa sinh đánh giá tình trạng Vit.A với các chỉ số đánh giá tình trạng sắt và thiếu máu .....	78
3.2. Hiệu quả can thiệp thực phẩm lên tình trạng sắt và vitamin A ở nhóm phụ nữ được bổ sung thực phẩm từ trước khi có thai tới thời điểm thai 32 tuần .....	85
3.2.1. Thông tin ban đầu của phụ nữ được chọn vào nghiên cứu can thiệp .....	85
3.2.2. Hiệu quả bổ sung thực phẩm lên tình trạng sắt ở nhóm phụ nữ được can thiệp sớm từ trước khi có thai .....	91
3.2.3. Hiệu quả bổ sung thực phẩm tác động đến nồng độ hepcidin của phụ nữ trong quá trình có thai .....	101
3.2.4. Hiệu quả bổ sung thực phẩm lên tình trạng vitamin A của phụ nữ được can thiệp sớm từ trước khi có thai tới thời điểm thai 32 tuần .....	104
3.3. Hiệu quả bổ sung thực phẩm đến tình trạng sắt, vitamin A ở nhóm phụ nữ được bổ sung thực phẩm từ tuần thai 16 đến thời điểm thai 32 tuần .....	108



3.3.1. Hiệu quả bổ sung thực phẩm đến tình trạng sắt ở phụ nữ được can thiệp từ tuần thai 16 đến thời điểm thai 32 tuần.....	108
3.3.2. Hiệu quả bổ sung thực phẩm đến tình trạng vitamin A của phụ nữ được can thiệp từ tuần thai 16 đến khi sinh con.....	116
<b>CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN.....</b>	<b>121</b>
4.1. Tình trạng sắt, vitamin A và thiếu máu của phụ nữ trước khi có thai lần đầu .....	121
4.1.1. Thông tin chung, tình trạng dinh dưỡng và giá trị dinh dưỡng trong khẩu phần của phụ nữ trước khi có thai.....	121
4.1.2. Tình trạng sắt và thiếu máu của phụ nữ trước khi có thai.....	122
4.1.3. Tình trạng vitamin A của phụ nữ trước khi có thai .....	126
4.1.4. Mối liên quan giữa vitamin A với thiếu máu, thiếu sắt .....	127
4.2. Hiệu quả bổ sung thực phẩm lên tình trạng sắt và vitamin A ở nhóm phụ nữ được bổ sung thực phẩm từ trước khi có thai cho tới thời điểm thai 32 tuần.....	129
4.2.1. Hiệu quả bổ sung thực phẩm lên tình trạng sắt ở phụ nữ được can thiệp từ trước khi có thai cho tới thời điểm thai 32 tuần .....	129
4.2.2. Hiệu quả bổ sung thực phẩm tác động đến nồng độ hepcidin của phụ nữ trong quá trình có thai .....	136
4.2.3. Hiệu quả bổ sung thực phẩm lên tình trạng vitamin A của phụ nữ được can thiệp sớm từ trước khi có thai cho tới thời điểm thai 32 tuần .....	141
4.3. Hiệu quả bổ sung thực phẩm lên tình trạng sắt và vitamin A ở nhóm phụ nữ được can thiệp từ tuần thai 16 đến thời điểm thai 32 tuần.....	145
4.3.1. Hiệu quả bổ sung thực phẩm lên tình trạng sắt ở nhóm phụ nữ được can thiệp từ tuần thai 16 .....	145
4.3.2. Hiệu quả bổ sung thực phẩm lên tình trạng vitamin A ở nhóm phụ nữ được can thiệp từ tuần thai 16 .....	150
<b>KẾT LUẬN.....</b>	<b>155</b>
<b>KHUYẾN NGHỊ.....</b>	<b>157</b>
<b>CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN</b>	
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>	
<b>PHỤ LỤC</b>	

## DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1.	Nhu cầu khuyến nghị sắt .....	12
Bảng 1.2.	Xác định thiếu máu dựa vào nồng độ Hb.....	18
Bảng 1.3.	Tình trạng sắt liên quan đến dự trữ sắt trong cơ thể.....	19
Bảng 1.4.	Mức độ thiếu máu có ý nghĩa sức khỏe cộng đồng.....	21
Bảng 1.5.	Quy định hàm lượng vi chất bổ sung vào thực phẩm.....	40
Bảng 2.1.	Thành phần dinh dưỡng của khẩu phần bổ sung.....	46
Bảng 2.2:	Bảng tổng hợp tính cỡ mẫu cho nghiên cứu mô tả tình trạng sắt và vitamin A của phụ nữ trước khi có thai .....	47
Bảng 2.3.	Bảng tổng hợp tính cỡ mẫu cho nghiên cứu can thiệp .....	48
Bảng 2.4.	Thời gian bổ sung và số lần bổ sung trên mỗi phụ nữ.....	53
Bảng 2.5.	Thời điểm và các số liệu cần thu thập.....	57
Bảng 2.6.	Quy định khoảng thời gian thu thập số liệu .....	57
Bảng 2.7.	Các chỉ số xét nghiệm và phương pháp thực hiện.....	61
Bảng 2.8.	Tiêu chuẩn đánh giá tình trạng thiếu sắt .....	62
Bảng 3.1.	Thông tin chung của phụ nữ tham gia nghiên cứu .....	73
Bảng 3.2.	Tình trạng dinh dưỡng của đối tượng nghiên cứu trước khi có thai.....	74
Bảng 3.3.	Giá trị dinh dưỡng trong khẩu phần của đối tượng nghiên cứu trước khi có thai .....	75
Bảng 3.4.	Nồng độ các chỉ số đánh giá tình trạng sắt của phụ nữ trước khi có thai.....	76
Bảng 3.5.	Nồng độ các chỉ số đánh giá tình trạng vitamin A và nhiễm trùng của phụ nữ trước khi có thai.....	77
Bảng 3.6.	So sánh nồng độ các chỉ số đánh giá tình trạng sắt và vitamin A của phụ nữ ở nhóm thiếu máu và nhóm không thiếu máu .....	79
Bảng 3.7.	So sánh tỷ lệ % dự trữ sắt thấp và vitamin A thấp giữa nhóm thiếu máu và không thiếu máu .....	80
Bảng 3.8.	Nồng độ các chỉ số hóa sinh của phụ nữ ở nhóm thiếu sắt và không thiếu sắt.....	82

Bảng 3.9.	Tình trạng dự trữ vitamin A và nhiễm trùng của nhóm thiếu sắt và nhóm không thiếu sắt .....	83
Bảng 3.10.	Tương quan (Spearman rank correlation) nồng độ Hb và các chỉ số đánh giá tình trạng sắt, vitamin A.....	85
Bảng 3.11.	Đặc điểm chung của 3 nhóm đối tượng nghiên cứu.....	86
Bảng 3.12.	Tình trạng dinh dưỡng của đối tượng nghiên cứu trước can thiệp.	87
Bảng 3.13.	Giá trị dinh dưỡng khẩu phần của đối tượng trước can thiệp .....	88
Bảng 3.14.	Các chỉ số hóa sinh của phụ nữ trước can thiệp .....	90
Bảng 3.15.	Hiệu quả bổ sung thực phẩm lên nồng độ các chỉ số đánh giá tình trạng sắt của phụ nữ được can thiệp từ trước khi có thai.....	91
Bảng 3.16.	Hiệu quả bổ sung thực phẩm lên chênh lệch nồng độ các chỉ số đánh giá tình trạng sắt giữa các thời điểm nghiên cứu của phụ nữ được can thiệp sớm .....	92
Bảng 3.17.	So sánh tỷ lệ (%) phụ nữ uống bổ sung viên sắt giữa nhóm CT1 với nhóm chứng .....	94
Bảng 3.18.	So sánh tỷ lệ % phụ nữ thiếu sắt dự trữ trước và trong thai kỳ giữa nhóm CT1 với nhóm chứng .....	95
Bảng 3.19.	Mô hình hồi quy logistic đa biến đánh giá hiệu quả bổ sung thực phẩm lên tỷ lệ % phụ nữ có BI < 0 (mg/kg) ở tuần thai 32 trong nhóm phụ nữ được can thiệp từ trước khi có thai .....	100
Bảng 3.20.	Hiệu quả bổ sung thực phẩm tác động lên nồng độ hepcidin và các chỉ số đánh giá tình trạng sắt của phụ nữ được can thiệp sớm ....	101
Bảng 3.21.a.	..... Tương quan (Spearman rank correlation) giữa nồng độ hepcidin với nồng độ các chỉ số đánh giá tình trạng sắt của phụ nữ tại thời điểm trước khi có thai .....	103
Bảng 3.21.b.	Tương quan (Spearman rank correlation) giữa nồng độ hepcidin với nồng độ các chỉ số đánh giá tình trạng sắt của phụ nữ tại thời điểm thai 16 tuần .....	103

Bảng 3.21.c.	Tương quan (Spearman rank correlation) giữa nồng độ hepcidin với nồng độ các chỉ số đánh giá tình trạng sắt của phụ nữ tại thời điểm thai 32 tuần .....	104
Bảng 3.22.	Hiệu quả bổ sung thực phẩm lên nồng độ các chỉ số đánh giá tình trạng vitamin A của phụ nữ được can thiệp từ trước khi có thai .	104
Bảng 3.23.	Nồng độ các chỉ số đánh giá tình trạng nhiễm trùng trước và trong thai kỳ của phụ nữ được can thiệp sớm .....	105
Bảng 3.24.	Hiệu quả bổ sung thực phẩm lên chênh lệch nồng độ các chỉ số đánh giá tình trạng vitamin A và nhiễm trùng giữa các thời điểm nghiên cứu của phụ nữ được can thiệp sớm.....	106
Bảng 3.25.	Hiệu quả bổ sung thực phẩm lên các chỉ số đánh giá tình trạng sắt của phụ nữ được can thiệp từ giữa thai kỳ .....	108
Bảng 3.26.	Hiệu quả bổ sung thực phẩm đến chênh lệch nồng độ các chỉ số đánh giá tình trạng sắt giữa các thời điểm nghiên cứu của phụ nữ được can thiệp từ giữa thai kỳ .....	109
Bảng 3.27.	So sánh tỷ lệ (%) phụ nữ uống bổ sung viên sắt giữa nhóm CT2 và nhóm chứng .....	111
Bảng 3.28.	So sánh tỷ lệ % phụ nữ thiếu sắt dự trữ trước và trong thai kỳ giữa nhóm CT2 với nhóm chứng .....	112
Bảng 3.29.	Nồng độ các chỉ số đánh giá tình trạng vitamin A của phụ nữ được can thiệp từ giữa thai kỳ .....	117
Bảng 3.30.	Nồng độ các chỉ số đánh giá tình trạng nhiễm trùng của phụ nữ được can thiệp từ giữa thai kỳ .....	118
Bảng 3.31.	So sánh chênh lệch nồng độ chỉ số đánh giá tình trạng vitamin A, nhiễm trùng giữa các thời điểm nghiên cứu của phụ nữ nhóm CT2 và nhóm chứng.....	119

## DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1.	Phân bố và dự trữ sắt trong cơ thể.....	5
Hình 1.2.	Quá trình hấp thu sắt ở ruột.....	6
Hình 1.3.	Chu trình vận chuyển sắt trong cơ thể .....	7
Hình 1.4.	Hepcidin tương tác với ferroportin kiểm soát sắt trong cơ thể .....	10
Hình 1.5.	Quá trình phân giải và tổng hợp Rodopxin.....	27
Hình 1.6.	Khung lý thuyết các giai đoạn và can thiệp dinh dưỡng tiềm năng để cải thiện kết quả thai nghén .....	42
Hình 2.1.	Sơ đồ nghiên cứu.....	51
Hình 2.2.	Địa điểm chế biến và tổ chức ăn thực phẩm bổ sung .....	55
Hình 2.3.	Sơ đồ tổ chức và quản lý nghiên cứu .....	56
Hình 2.4.	Sơ đồ thu thập mẫu máu và các chỉ số xét nghiệm.....	60
Hình 2.5.	Mô tả giai đoạn phản ứng xác định hepcidin bằng ELISA.....	65
Hình 3.1.	Tỷ lệ (%) thiếu sắt, thiếu vitamin A, thiếu máu và thiếu máu thiếu sắt của phụ nữ trước thai kỳ.....	78
Hình 3.2.	So sánh tình trạng sắt và vitamin A của phụ nữ ở nhóm thiếu máu với nhóm không thiếu máu.....	81
Hình 3.3.	Tình trạng thiếu máu, thiếu vitamin A và nhiễm trùng của phụ nữ trong nhóm thiếu sắt và nhóm không thiếu sắt .....	84
Hình 3.4.	Hiệu quả bổ sung thực phẩm lên tình trạng sắt của phụ nữ ở nhóm CT1 khi thai được 32 tuần.....	94
Hình 3.5.	So sánh tỷ lệ % phụ nữ thiếu sắt tạo hồng cầu giữa nhóm CT1 và nhóm chứng trong các giai đoạn thai kỳ .....	96
Hình 3.6.	Tổng lượng sắt trong cơ thể của phụ nữ trong thai kỳ .....	97
Hình 3.7.	So sánh tỷ lệ (%) phụ nữ có BI < 0 (mg/kg) giữa nhóm CT1 và nhóm chứng trong các giai đoạn thai kỳ .....	98
Hình 3.8.	So sánh tỷ lệ % phụ nữ thiếu máu thiếu sắt giữa nhóm CT1 với nhóm chứng trước và trong thai kỳ .....	99

Hình 3.9.	So sánh nồng độ hepcidin của 2 nhóm trong các giai đoạn thai kỳ ..	102
Hình 3.10.	So sánh tỷ lệ % phụ nữ có vitamin A thấp giữa nhóm CT1 với nhóm chứng trong các giai đoạn thai kỳ .....	107
Hình 3.11.	Tình trạng sắt của phụ nữ trong nhóm CT2 khi thai 32 tuần .....	111
Hình 3.12.	So sánh tỷ lệ % phụ nữ thiếu sắt tạo hồng cầu giữa nhóm CT2 và nhóm chứng trong các giai đoạn thai kỳ .....	113
Hình 3.13.	So sánh tổng lượng sắt trong cơ thể của phụ nữ ở nhóm CT2 và nhóm chứng trong các giai đoạn thai kỳ .....	114
Hình 3.14.	Tỷ lệ (%) phụ nữ có BI < 0 (mg/kg) của phụ nữ nhóm CT2 và nhóm chứng trong các giai đoạn thai kỳ .....	115
Hình 3.15.	So sánh tỷ lệ % phụ nữ thiếu máu thiếu sắt giữa nhóm CT2 với nhóm chứng trước và trong thai kỳ .....	116
Hình 3.16.	So sánh tỷ lệ % phụ nữ có vitamin A thấp giữa nhóm CT2 với nhóm chứng trong các giai đoạn thai kỳ .....	120

## MỞ ĐẦU

Trong nhiều năm qua, thiếu máu và thiếu vitamin A (Vit.A) vẫn là vấn đề ý nghĩa sức khỏe cộng đồng quan trọng ở nhiều nước trên thế giới, trong đó có Việt Nam [1]. Thiếu máu do nhiều nguyên nhân như thiếu chất dinh dưỡng cần cho quá trình tạo máu (thiếu sắt, thiếu axit folic, thiếu vitamin B12...) hoặc do một số bệnh nhiễm trùng, rối loạn chuyển hóa Hemoglobin. Bệnh thường xảy ra ở phụ nữ có thai và trẻ nhỏ [2]. Theo thống kê của Tổ chức Y tế thế giới năm 2011 có đến 38% phụ nữ có thai trên toàn cầu bị thiếu máu, trong đó phần lớn là ở các nước đang phát triển [1]. Hơn một nửa các trường hợp thiếu máu ở phụ nữ có thai là do thiếu sắt [3]. Thiếu máu thiếu sắt ở phụ nữ có thai ảnh hưởng đến sự phát triển của thai nhi và tác động không tốt đến quá trình tăng trưởng của trẻ sau này. Nhóm đối tượng có nguy cơ cao thiếu máu cũng là nhóm đối tượng có nguy cơ thiếu Vit.A [4]. Theo thống kê, hàng năm trên thế giới có khoảng 140 triệu trẻ em trước tuổi đi học và trên 7 triệu phụ nữ có thai bị thiếu Vit.A tiền lâm sàng gây nên cái chết của 1,2 đến 3 triệu trẻ em [5, 6]. Thiếu Vit.A có thể gây mù lòa, chậm phát triển thể lực, giảm khả năng miễn dịch, dễ bị mắc các bệnh nhiễm trùng và tăng nguy cơ tử vong [7-9].

Tại Việt Nam, kết quả tổng điều tra toàn quốc năm 2015 của Viện Dinh dưỡng cho thấy, tỷ lệ thiếu máu ở phụ nữ tuổi sinh đẻ là 25,5%, ở phụ nữ có thai là 32,8%, thuộc mức trung bình về ý nghĩa sức khỏe cộng đồng [10]. Tỷ lệ thiếu máu khác nhau ở các vùng sinh thái trong đó cao nhất là ở vùng núi Tây Bắc, Nam Miền Trung và Tây Nguyên [11]. Bên cạnh đó, tỷ lệ thiếu Vit.A tiền lâm sàng (Vit.A huyết thanh  $< 0,7 \mu\text{mol/L}$ ) vẫn ở mức trung bình về YNSKCD [10]. Các yếu tố nguy cơ gây thiếu Vit.A vẫn tồn tại như lượng Vit.A trong khẩu phần còn thấp, các bệnh nhiễm trùng vẫn phổ biến đặc biệt ở các vùng khó khăn như vùng núi phía Bắc, Nam miền Trung [12, 13].

Dinh dưỡng của bà mẹ kém cả trước và trong khi có thai được biết là nguyên nhân cơ bản gây nên tình trạng thiếu máu thiếu sắt, thiếu Vit.A. Việc tăng cường dự trữ sắt, Vit.A của người mẹ trước khi có thai giúp đảm bảo đáp ứng nhu cầu của thai nhi [14, 15].

Thực phẩm là nguồn cung cấp các chất dinh dưỡng cần thiết cho con người. Các thực phẩm nguồn gốc động vật không chỉ là nguồn chất đạm mà còn cung cấp các vi chất dinh dưỡng có giá trị sinh học cao như sắt, kẽm, Vit.A, Vit B<sub>12</sub>... những vi chất này đều rất quan trọng với sức khỏe sinh sản của người mẹ và sự phát triển của thai nhi. Việc tăng mức tiêu thụ thực phẩm giàu sắt, kẽm, Vit.A, Vit B<sub>12</sub> trước và trong khi có thai đối với các phụ nữ có nguy cơ thiếu hụt các vi chất do các thực phẩm này cung cấp sẽ có khả năng cải thiện tình trạng vi chất dinh dưỡng, giảm khả năng mắc các bệnh nhiễm trùng, giảm tỷ lệ sinh non, cải thiện cân nặng sơ sinh và tăng trưởng của trẻ nhất là trong những tháng đầu đời [15].

Mặc dù các chất dinh dưỡng trong thực phẩm đóng vai trò rất quan trọng cho phụ nữ khi có thai, nhưng các nghiên cứu về thử nghiệm bổ sung thực phẩm tự nhiên để cải thiện tình trạng vi chất của mẹ và kết quả thai nghén còn chưa nhiều [16]. Một số nghiên cứu hồi cứu trên thế giới đã đánh giá tác động của việc cung cấp thực phẩm tự nhiên cho phụ nữ trước và trong khi mang thai thông qua các chương trình bổ sung thực phẩm trong điều kiện khẩn cấp chứ không với chủ đích nghiên cứu [17, 18]. Mặt khác, các nghiên cứu can thiệp đánh giá tình trạng sắt, Vit.A mới chủ yếu dựa trên các chỉ số Hb, ferritin và nồng độ Vit.A huyết thanh. Do vậy, một nghiên cứu được thiết kế khoa học, sử dụng các chỉ số hóa sinh như Transferrin-receptor, Body Iron, Hpcidin và Retinol Binding Protein để đánh giá can thiệp bổ sung thực phẩm giàu dinh dưỡng sẵn có tại địa phương cho phụ nữ từ trước khi có thai cho tới khi sinh, nhằm cải thiện tình trạng dinh dưỡng sắt và Vit.A ở phụ nữ có thai là thực sự cần thiết.

Nghiên cứu được thực hiện tại địa bàn huyện Cẩm Khê tỉnh Phú Thọ, vì đây là một huyện nông thôn đặc trưng với dân số thuần nông chiếm 90%, có mạng lưới y tế cơ sở hoạt động tốt. Mặc dù kinh tế xã hội của huyện đã có nhiều phát triển trong những năm qua, nhưng phụ nữ lứa tuổi sinh đẻ trên địa bàn huyện vẫn thiếu dinh dưỡng [19].



Đây là một can thiệp đầu tiên triển khai bổ sung vi chất dựa vào thực phẩm tự nhiên từ trước khi có thai cho tới khi sinh và so sánh với việc chỉ bổ sung trong thời gian có thai. Mặc dù nhiều người đều nhận thấy thời kỳ có thai có thể là quá ngắn để cải thiện tình trạng dinh dưỡng của bà mẹ, nhưng điển hình của việc bổ sung vi chất dinh dưỡng chỉ được thực hiện từ khi đi khám thai cho đến khi sinh con. Do vậy kết quả là một cảnh báo rộng rãi khi mà việc bổ sung cho bà mẹ chỉ được thực hiện khi bắt đầu có thai.

Vì vậy đề tài "***Nghiên cứu một số chỉ số hóa sinh liên quan đến tình trạng dinh dưỡng sắt, Vit.A ở phụ nữ mang thai được bổ sung thực phẩm***" đã được triển khai với ba mục tiêu nghiên cứu:

1. *Xác định tình trạng sắt, vitamin A ở phụ nữ trước khi có thai lần đầu tại huyện Cẩm Khê Phú Thọ.*
2. *Đánh giá hiệu quả bổ sung thực phẩm đến tình trạng sắt, vitamin A ở nhóm phụ nữ được bổ sung thực phẩm từ trước khi có thai đến khi thai được 32 tuần.*
3. *Đánh giá hiệu quả bổ sung thực phẩm đến tình trạng sắt, vitamin A ở nhóm phụ nữ có thai được bổ sung thực phẩm từ khi thai ở tuần 16 đến khi thai được 32 tuần.*

## CHƯƠNG 1

### TỔNG QUAN

#### 1.1. DINH DƯỠNG SẮT

##### 1.1.1. Sắt trong cơ thể

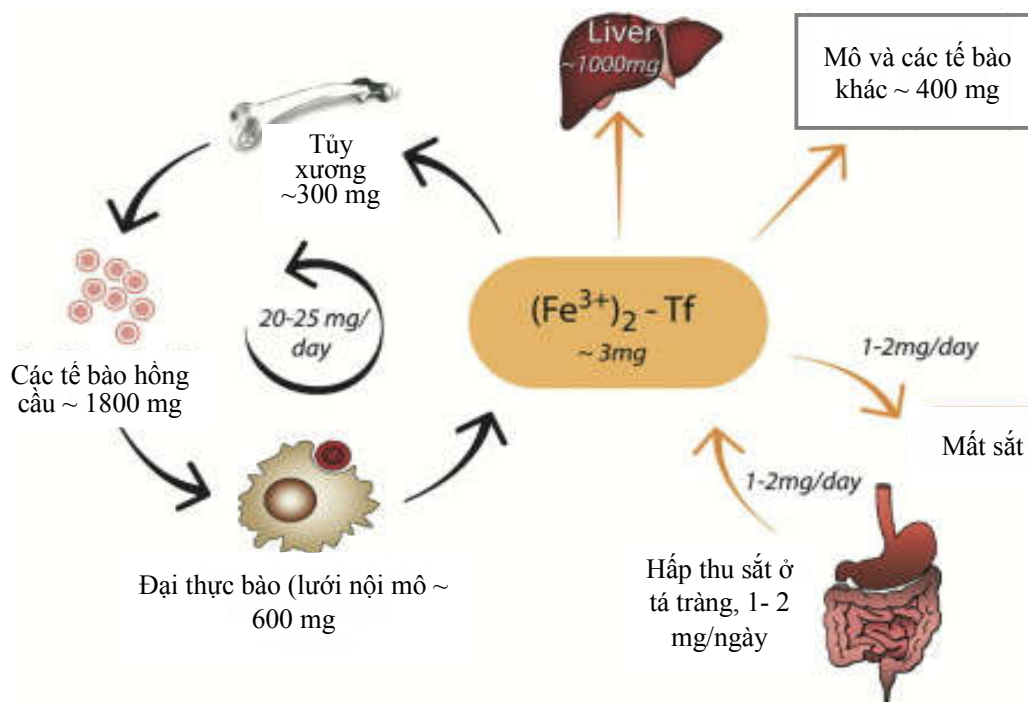
Sắt là một trong những vi chất thiết yếu cho sự tăng trưởng và phát triển của các sinh vật sống [20]. Trong cơ thể của người, sắt có mặt ở tất cả các tế bào, là thành phần quan trọng trong tổng hợp hemoglobin (Hb), myoglobin với vai trò vận chuyển oxy cho các tế bào trong cơ thể và dự trữ oxy cho mô cơ xương. Sắt tham gia vào thành phần một số enzym oxy hoá khử như catalase, peroxydase và các cytochrome trong vận chuyển các điện tử của chuỗi hô hấp tế bào. Sắt đóng vai trò quan trọng trong việc vận chuyển oxy, hô hấp của ty lạp thể, sản xuất ra năng lượng, và bất hoạt các gốc oxy có hại. Thiếu sắt trong cơ thể gây thiếu máu thiếu sắt, ảnh hưởng đến hoạt động chuyển hóa của các tế bào [21]. Ngược lại sự thừa sắt trong cơ thể cũng gây những hậu quả nghiêm trọng do ứ đọng sắt ở các mô gây rối loạn chức năng các mô và các cơ quan đó [22, 23].

##### *1.1.1.1. Bảo tồn và tái hấp thu sắt*

Trong cơ thể khoảng 60% sắt chứa trong Hb và khoảng 30% được dự trữ dưới dạng ferritin và hemosiderin trong hệ liên võng nội mô tại gan, lách, tủy xương. Còn lại một lượng sắt nhỏ có trong thành phần các enzym hô hấp có chứa sắt. Sắt được vận chuyển trong máu bởi một protein đặc biệt là Transferrin (Tf). Tf được tổng hợp tại gan, một phân tử Tf có thể gắn với 2 phân tử ion sắt, sau khi ion sắt tách ra Tf tiếp tục gắn với những phân tử ion sắt mới [21].

Ở nam giới trưởng thành, mỗi ngày có 1-2 mg sắt bị mất đi và được thay thế bằng lượng sắt hấp thu trong khẩu phần ăn. Tổng lượng sắt trong cơ thể nam giới trưởng thành khoảng 3000-4000 mg và nhu cầu cung cấp sắt để tạo hồng cầu mới là khoảng 20-25 mg/ngày [24]. Sắt để tạo hồng cầu được lấy từ việc phân hủy các hồng cầu già cũ là 95% và chỉ có 5% lượng sắt được lấy từ thức ăn. Nhu cầu sắt trong khẩu phần ăn hàng ngày là 8 mg cho nam giới và 18 mg

cho phụ nữ [24]. Tuy nhiên chế độ ăn uống rất phong phú nên cần có sự hấp thu thích hợp. Cơ chế cân bằng nội môi rất quan trọng để điều chỉnh sự hấp thu sắt ở ruột non và sự phóng thích sắt từ đại thực bào. Cơ thể có cơ chế hiệu quả để tái hấp thu sắt như hình 1.1.



**Hình 1.1. Phân bố và dự trữ sắt trong cơ thể**  
(Nguồn Mattias W. Hentze và cộng sự, 2004 [25])

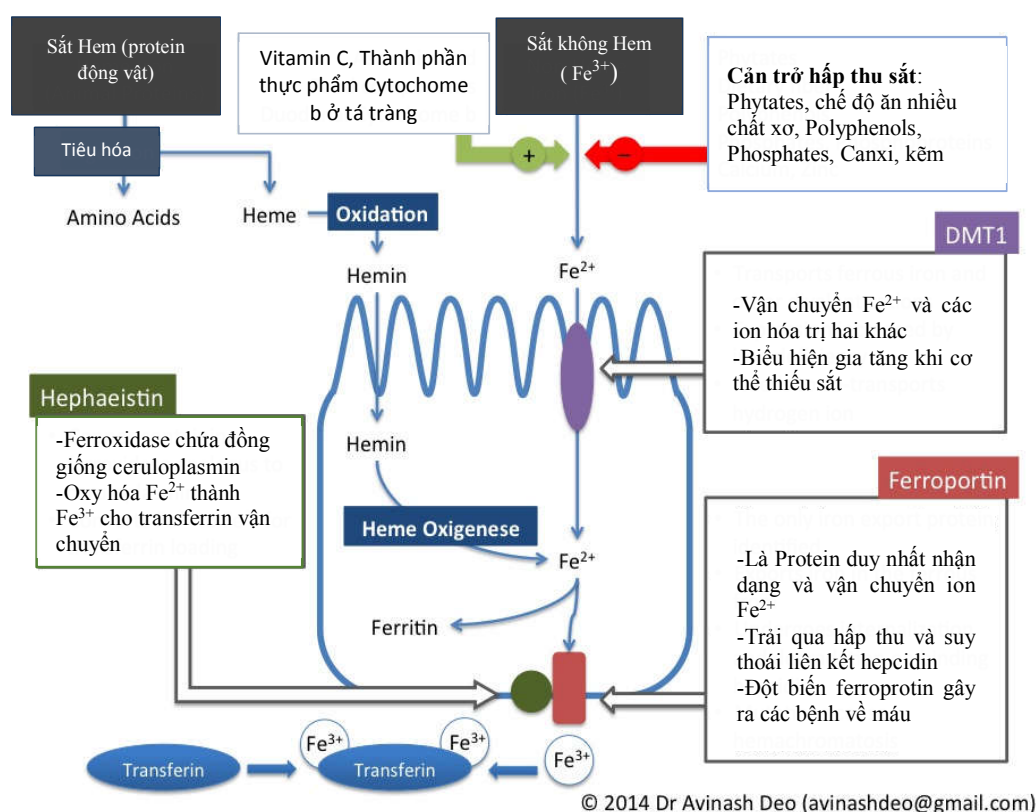
(Hàm lượng sắt của các cơ quan và các mô trong cơ thể cũng như lượng sắt hấp thu hàng ngày được mô tả tương đối, giá trị này là gần đúng và tùy thuộc vào sự khác biệt của cá thể. Sự mất sắt là do quá trình bong tróc của da và các tế bào niêm mạc cũng như sự mất máu).

### 1.1.1.2. Hấp thu và chuyển hóa sắt

Quá trình hấp thu, chuyển hóa và vận chuyển sắt trong cơ thể được mô tả tóm tắt trong hình 1.2 và hình 1.3.

**Hấp thu sắt:** Quá trình hấp thu sắt bắt đầu tại dạ dày nhưng chủ yếu diễn ra tại hành tá tràng và ít hơn ở đoạn đầu ruột non [26]. Trong thức ăn, sắt tồn tại dưới dạng ferric ( $\text{Fe}^{3+}$ ) ở dạng vô cơ hoặc hữu cơ. Tỷ lệ hấp thu sắt còn phụ thuộc vào tính chất của thức ăn. Sắt dưới dạng Heme thường có nhiều trong thức ăn nguồn động vật như thịt, cá, trứng và sữa. Sắt heme có thể dễ dàng hấp thu ở

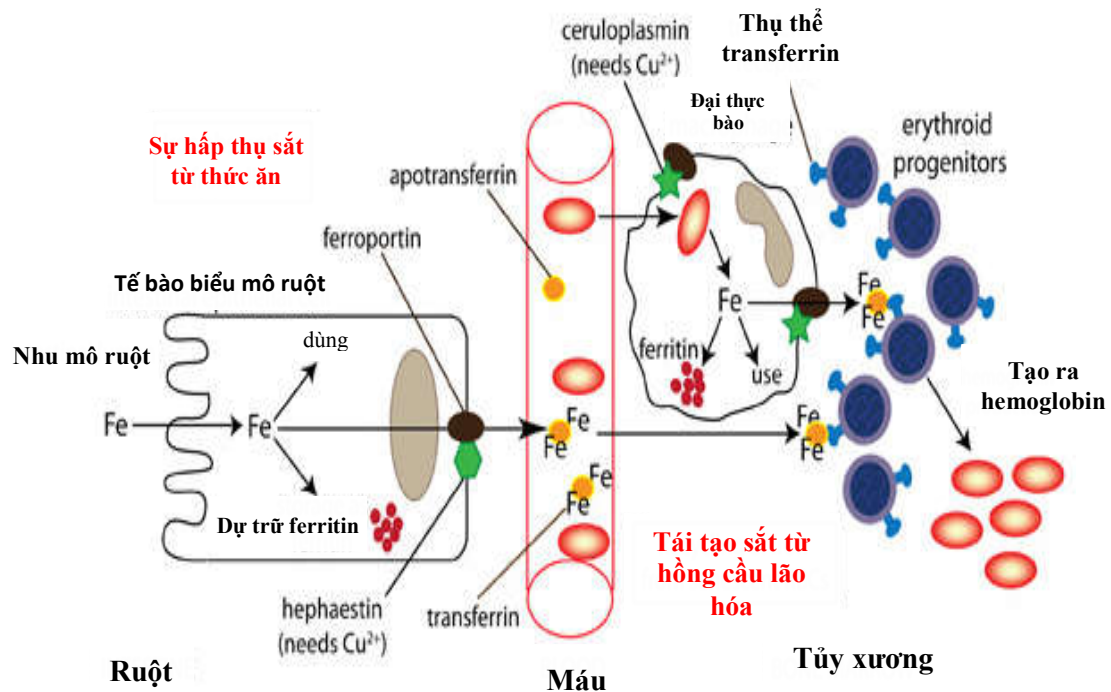
ruột với tỷ lệ cao 16-22%, trong khi sắt không dưới dạng Heme thường có trong thức ăn nguồn thực vật có tỷ lệ hấp thu dao động khoảng dưới 5% và phụ thuộc vào sự có mặt của một số chất làm tăng hay cản trở hấp thu sắt. Khẩu phần ăn hàng ngày trung bình có chứa khoảng 10-15 mg sắt. Chỉ có khoảng 5-10% sắt trong lượng khẩu phần nói trên được cơ thể hấp thu, tỷ lệ này có thể tăng lên đến 20-30% trong trường hợp thiếu sắt hoặc tăng nhu cầu sử dụng sắt như ở phụ nữ có thai [27].



**Hình 1.2. Quá trình hấp thu sắt ở ruột (Nguồn Avinash Deo, 2014 [28])**

Quá trình hấp thu sắt được mô tả trong hình 1.2 cho thấy, sắt tự do thường tồn tại ở dạng Fe<sup>3+</sup> ở ruột và bị khử thành Fe<sup>2+</sup> bởi ferrireductase. Ở tá tràng, quá trình này được diễn ra nhờ Cytochrome b và ferrireductase niêm mạc ruột. Fe<sup>2+</sup> được hấp thu vào ruột bởi protein vận chuyển tan trong nước là Divalent metal transporter 1 (DMT1). Sắt heme được hấp thụ nhờ vào chất heme carrier

protein 1 (HCP1). Khi vào ruột, hem bị thoái hóa bởi hem oxygenase và giải phóng  $Fe^{2+}$ . Ferritin được gắn  $Fe^{2+}$  và dự trữ ở ruột hoặc đi vào tuần hoàn bởi ferroportin, tại đây  $Fe^{2+}$  bị oxy hóa thành  $Fe^{3+}$  nhờ protein chứa đồng là hephaestin khi đó  $Fe^{3+}$  được gắn với apotransferrin và vận chuyển vào huyết tương [26, 27].



**Hình 1.3. Chu trình vận chuyển sắt trong cơ thể**

(Nguồn Sayontan Sinha, 2013 [29])

(Sắt hấp thụ từ ruột được dự trữ dưới dạng ferritin trong biểu mô ruột hoặc được vận chuyển trong huyết tương như transferrin. Sắt được hấp thụ từ ruột hoặc sắt tái tạo từ hồng cầu lão hóa bởi đại thực bào trong tủy xương, lá lách và gan được transferrin vận chuyển tới nguyên hồng cầu để tổng hợp hemoglobin. Sắt vượt quá lượng cần thiết cho sản xuất hemoglobin được lưu trữ trong các đại thực bào dưới dạng ferritin. Các kho dự trữ sắt này có thể được giải phóng khỏi đại thực bào khi cần thiết như quá trình tăng sinh hồng cầu).

**Vận chuyển sắt:** Transferrin được sản xuất ở gan và là protein huyết thanh có khả năng vận chuyển sắt. Mặc dù có rất nhiều kim loại khác có thể gắn vào transferrin nhưng  $Fe^{3+}$  có ái lực cao nhất đối với transferrin trong khi  $Fe^{2+}$  không gắn vào transferrin. Sắt sau khi được hấp thụ từ ruột sẽ được dự trữ ở dạng ferritin trong biểu mô đường ruột hoặc được vận chuyển vào trong huyết tương

nhờ protein vận chuyển là ferroportin và được tăng cường bởi ferroxidase có tên khác là hephaestin (hình 1.3). Hephaestin là protein chứa đồng, vì vậy nếu thiếu đồng sẽ làm giảm hấp thu sắt. Khi apotransferrin liên kết với sắt nó sẽ được gọi là transferrin (Tf). Sắt được vận chuyển trong máu dưới dạng Tf, một phân tử Tf có thể gắn với 2 phân tử sắt. Sắt được hấp thu vào tế bào nhờ sự phosphoryl hóa thụ thể màng tế bào. Sau đó phức hợp sắt-transferrin-thụ thể sẽ được đưa vào bào tương, vì tính acid của endosome, sắt được giải phóng còn transferrin và thụ thể được đưa trở về màng tế bào và tiếp tục gắn với những phân tử ion sắt mới. Bình thường có khoảng 1/3 Tf bão hòa sắt. Tỷ lệ này có thể thay đổi trong các bệnh lý thiếu hoặc thừa sắt [26].

Transferrin chủ yếu lấy sắt từ các hồng cầu lão hóa đã bị thực bào tại hệ liên võng nội mô. Sắt được chuyển từ trong đại thực bào qua kênh chuyển sắt là ferroportin, quá trình này được thúc đẩy bởi ferroxidase của đại thực bào được gọi là ceruloplasmin (hình 1.3). Giống như hephaestin, ceruloplasmin là protein chứa đồng nó giảm hoạt động khi thiếu đồng.

Các nguyên hồng cầu lấy sắt cần thiết cho quá trình tổng hợp Hb từ transferrin. Các nguyên hồng cầu rất giàu transferrin-receptor. Ngoài ra một lượng ít sắt cũng được chuyển đến các tế bào không phải hồng cầu (ví dụ để tổng hợp các enzym chứa sắt). Trong trường hợp thừa sắt, lượng sắt trong huyết tương tăng lên và transferrin bị bão hòa hết. Khi đó sắt được chuyển đến các tế bào ở nhu mô các cơ quan khác nhau như gan, tim, các tuyến nội tiết gây các biểu hiện bệnh lý do ứ đọng sắt.

Nhu cầu sắt trong tái tạo hồng cầu được lấy chủ yếu từ sự phá hủy các hồng cầu già cũ và chỉ có một lượng nhỏ sắt dùng cho mục đích này lấy từ sắt hấp thu qua đường tiêu hoá hàng ngày. Người ta thấy rằng các đại thực bào giải phóng sắt theo chu kỳ trong ngày với lượng sắt giải phóng cao nhất vào buổi sáng và thấp nhất vào buổi chiều. Do đó nồng độ sắt trong huyết tương cũng được thấy cao nhất vào buổi sáng và thấp nhất vào buổi chiều.

Bình thường các hồng cầu lão hóa bị thực bào tại hệ liên võng nội mô, một phần nhỏ sắt giải phóng ra từ sự phân huỷ Hb sẽ đi vào huyết tương và phần lớn được dự trữ trong các đại thực bào dưới dạng ferritin và hemosiderin. Lượng dự trữ này nhiều hay ít tùy thuộc vào dự trữ sắt và nhu cầu sắt của cơ thể [30].

### ***1.1.1.3. Cân bằng sắt trong cơ thể***

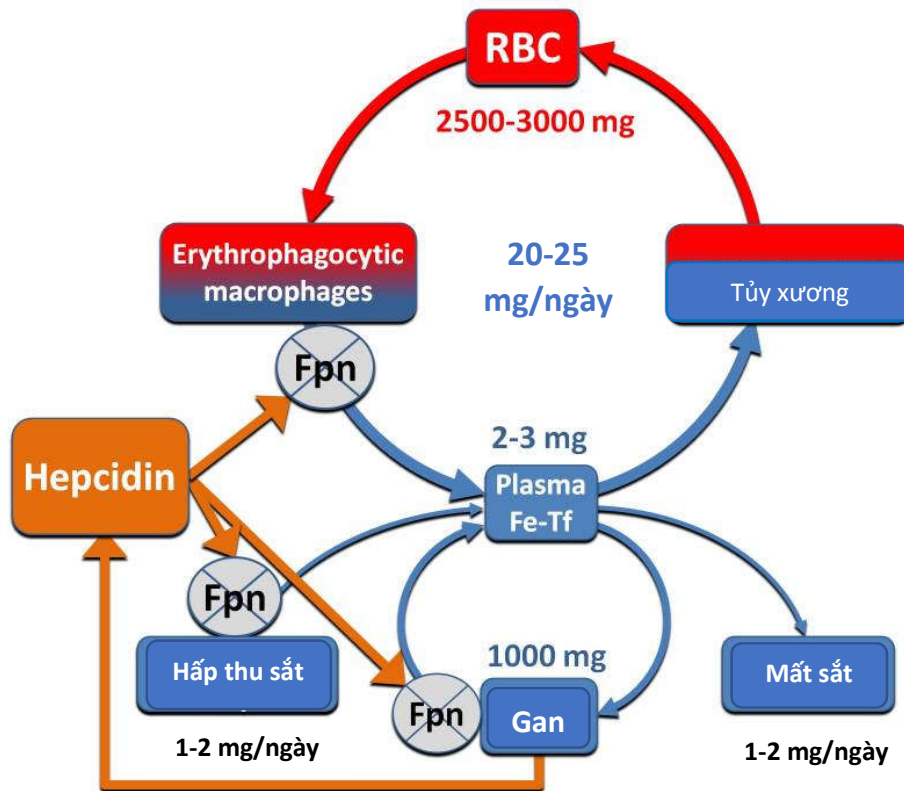
Điều hòa cân bằng sắt chủ yếu xảy ra ở hệ thống tiêu hóa. Khi cơ thể hấp thu sắt ở mức bình thường, cơ thể sẽ có khả năng duy trì được lượng sắt hoạt tính và khả năng dự trữ sắt. Khả năng hấp thu sắt của cơ thể phụ thuộc vào nhiều yếu tố: lượng sắt trong cơ thể, mức độ sản xuất hồng cầu, số lượng và chất lượng sắt trong thức ăn và sự có mặt của các chất kích thích hay ức chế hấp thu sắt trong thức ăn.

Hepcidin lần đầu tiên được phát hiện vào năm 1998, sau đó nhiều nghiên cứu tiếp theo đã được thực hiện và cho thấy hepcidin có chức năng như hormon điều tiết sắt trong cơ thể [31],[32],[33],[34]. Quá trình hepcidin tương tác với thụ thể ferropotin kiểm soát sắt trong cơ thể được mô tả tóm tắt trong hình 1.4.

Hepcidin kiểm soát lượng sắt vào trong huyết tương từ ba nguồn cung cấp sắt chính: hấp thu sắt từ thức ăn ở tá tràng, giải phóng sắt tái sử dụng từ hồng cầu già trong các đại thực bào và giải phóng sắt dự trữ trong tế bào gan. Các thay đổi nồng độ sắt huyết tương, dự trữ sắt trong cơ thể, hoạt động tạo hồng cầu đến cơ chế và khả năng chống nhiễm trùng, điều chỉnh sản xuất hepcidin đều phản ánh sự cân bằng sắt trong cơ thể [30].

Gan là nơi sản xuất chính hepcidin có tác dụng điều hòa sắt, có lẽ vì các tế bào gan có hệ tĩnh mạch cửa mang sắt được hấp thu ở ruột non, và tế bào gan có vai trò dự trữ sắt. Việc sản xuất hepcidin chịu ảnh hưởng bởi sắt. Hepcidin được các tế bào gan sản xuất tăng cường khi lượng sắt dồi dào, hepcidin được tạo ra ức chế hấp thu sắt cũng như hạn chế giải phóng sắt từ các kho dự trữ thông qua thụ thể của nó là ferropotin. Khi thiếu sắt, tế bào gan sản xuất ít hoặc không sản xuất ra hepcidin, khiến sắt được vận chuyển nhiều hơn vào huyết tương [30].

Ferropotin không chỉ là kênh vận chuyển sắt ở đại thực bào và màng đáy tá tràng nó còn là thụ thể của hepcidin [35-37]. Sau khi hepcidin gắn vào ferroportin, phức hợp di chuyển vào trong tế bào và các protein được phân hủy ở trong các tiểu thể [38], cơ chế này giải thích lí do hepcidin làm giảm lượng sắt từ tế bào thành ruột, đại thực bào và tế bào nhau thai vào huyết tương. Khả năng đưa ferroportin vào trong tế bào và giảm giải phóng sắt của hepcidin đã được kiểm chứng trong quá trình đại thực bào ăn hồng cầu, có sự di chuyển của các nguyên tử sắt đã được đánh dấu [39].



**Hình 1.4. Hepcidin tương tác với ferroportin kiểm soát sắt trong cơ thể**

(Nguồn: Tomas Ganz, 2011 [40])

(RBC là tế bào hồng cầu tạo ra trong tủy xương. Sắt (Fe) được transferrin (Tf) vận chuyển trong huyết tương-plasma. Ferroportin (Fpn): là kênh vận chuyển sắt và là thụ thể của hepcidin. Hepcidin do gan sản xuất sẽ thoái giáng ferroportin gây ức chế hấp thu sắt ở tá tràng; ức chế giải phóng sắt từ đại thực bào và ức chế tế bào gan sản xuất hepcidin)



Trong thời kì có thai, hepcidin của thai nhi điều tiết sự vận chuyển sắt từ huyết tương của mẹ qua nhau thai vào hệ tuần hoàn của thai. Khi nồng độ hepcidin thấp, sắt đi vào huyết tương với lượng lớn hơn. Khi nồng độ hepcidin cao, ferroportin bị nội bào hóa, sắt bị giữ lại trong tế bào niêm mạc ruột, đại thực bào và tế bào gan. Nồng độ sắt trong huyết tương và mức bão hòa transferrin phản ánh sự khác biệt giữa cơ chế điều tiết sắt vào huyết tương của hepcidin-ferroportin và cơ chế tiêu thụ sắt của tủy xương và các mô khác (ở mức thấp hơn). Lượng transferrin trong huyết tương không nhiều do đó sắt luân chuyển hết trong khoảng 3 giờ, cho phép nồng độ sắt thay đổi thích hợp với nồng độ hepcidin [40].

Vai trò của hepcidin trong việc điều tiết quá trình hấp thu Hb, dạng sắt chủ yếu có thể hấp thu được trong khẩu phần của người và động vật ăn thịt, chưa được kiểm chứng qua thử nghiệm. Tuy nhiên Hb chứa sắt II (sắc tố đỏ) có thể được chuyển đổi thành Hb chứa sắt III (sắc tố đen) trong tế bào thành ruột rồi chuyển vào huyết tương hoàn toàn phụ thuộc vào ferroportin và do vậy vẫn chịu sự điều tiết của hepcidin [40].

#### ***1.1.1.4. Nhu cầu sắt trong thai kỳ***

Sắt có vai trò quan trọng trong việc đáp ứng nhu cầu tạo máu của cơ thể người mẹ khi có thai. Phụ nữ trong thai kì cần trung bình thêm 6 mg sắt/ngày. Sắt được phôi lưu giữ lại (300 mg), nhau thai tích trữ (60 mg), và tổng hợp hồng cầu cho mẹ (450 mg). Việc mất máu khi sinh cần thêm 200 mg nữa [41]. Sắt được chuyển thêm cho phôi khi người mẹ thiếu sắt.

Ở nhiều nước, bao gồm cả Mỹ, phụ nữ có thai thường xuyên được chỉ định dùng bổ sung sắt. Khuyến nghị hiện thời bắt đầu từ tuần thứ 12 là bổ sung thêm 30 mg sắt/ngày. Ở Việt Nam, bổ sung viên sắt được khuyến nghị cho tất cả phụ nữ có thai trong suốt thai kỳ với liều 60 mg/ngày. Phụ nữ thiếu máu có hàm lượng ferritin trong huyết tương thấp (<30 µg/L) nên uống 120-180 mg sắt trong 1 ngày đến khi giá trị Hb về bình thường.

Nhu cầu sắt được tính toán dựa trên hai cấp độ giá trị sinh học của sắt trong khẩu phần ăn. Nhu cầu khuyến nghị sắt cho phụ nữ của Việt Nam được trình bày trong bảng 1.1.

**Bảng 1.1. Nhu cầu khuyến nghị sắt (mg/ngày)**

(Nguồn: Bộ Y tế, Nhu cầu dinh dưỡng khuyến nghị cho người Việt Nam [42])

Đối tượng	RDA theo giá trị sinh học của khẩu phần		
	10% **	15% ***	
Phụ nữ 20-29 tuổi	26,1	17,4	
Phụ nữ 30-49 tuổi	26,1	17,4	
Phụ nữ có thai (trong suốt cả quá trình)	+15****	+ 10****	
Phụ nữ cho con bú	Chưa có kinh nguyệt trở lại	13,3	8,9
	Đã có kinh nguyệt trở lại	26,1	17,4

\*\* Loại khẩu phần có giá trị sinh học sắt trung bình (khoảng 10% sắt được hấp thu): Khi khẩu phần có lượng thịt hoặc cá từ 30g - 90g/ngày hoặc lượng vitamin C từ 25 mg - 75 mg/ngày.

\*\*\* Loại khẩu phần có giá trị sinh học sắt cao (khoảng 15% sắt được hấp thu): Khi khẩu phần có lượng thịt hoặc cá > 90g/ngày hoặc lượng vitamin C > 75 mg/ngày.

\*\*\*\* Bổ sung viên sắt được khuyến nghị cho tất cả phụ nữ có thai trong suốt thai kỳ. Những phụ nữ có thai bị thiếu máu cần dùng liều điều trị theo phác đồ hiện hành.

### 1.1.2. Các chỉ số đánh giá tình trạng sắt

#### 1.1.2.1. Ferritin huyết thanh

Ferritin là protein dự trữ sắt có trọng lượng phân tử 465 kDa. Phần protein khi chưa liên kết với sắt gọi là apoferritin. Sau khi apoferritin liên kết với sắt tạo thành ferritin. Lượng sắt chứa trong ferritin chiếm khoảng 20% trọng lượng protein này. Mỗi phân tử apoferritin có thể liên kết với 4000 – 5000 nguyên tử sắt. Ferritin được dự trữ ở gan, lách, tủy xương và hệ thống cơ xương. Một lượng nhỏ ferritin được lưu hành trong huyết tương. Ở người khỏe mạnh, hầu hết sắt được dự trữ dưới dạng ferritin (khoảng 70% ở nam giới và 80% ở phụ nữ) còn

một lượng nhỏ được dự trữ dưới dạng hemosiderin. Khi bị thiếu sắt, cơ thể sẽ phải huy động sắt dự trữ để đảm bảo duy trì các chức năng cần tới sắt. Khi tình trạng thiếu sắt kéo dài làm cho tổng lượng sắt dự trữ trong cơ thể bị cạn kiệt sẽ dẫn đến hiện tượng giảm ferritin trong huyết thanh.

Một trong những phương pháp tốt để đánh giá kho dự trữ sắt có thể huy động được của cơ thể là định lượng ferritin trong huyết thanh hoặc huyết tương với mỗi  $\mu\text{g/L}$  ferritin tương đương với 10mg sắt dự trữ. Nồng độ ferritin huyết thanh thường phản ánh thực tế tình trạng dự trữ sắt trong cơ thể nếu người đó không trong tình trạng viêm nhiễm.

Giá trị Ferritin huyết thanh bình thường trong khoảng 20 – 300  $\mu\text{g/L}$  với giá trị tham chiếu ở nam giới trưởng thành khoảng 30-400  $\mu\text{g/L}$  và ở nữ giới khoảng 13-150  $\mu\text{g/L}$ . Nồng độ ferritin huyết thanh có thể tăng một cách đáng kể trong những trường hợp viêm nhiễm mạn và cấp tính, các thiếu máu không do thiếu sắt (thiếu máu nguyên hồng cầu, tan máu, bệnh thalassemia), bệnh gan, bệnh bạch cầu, bệnh Hodgkin, uống rượu và tăng năng giáp. Giảm nồng độ ferritin có thể do một số nguyên nhân như: phẫu thuật đường tiêu hóa, lọc máu, thiếu máu do thiếu sắt, suy dinh dưỡng, mất máu do kinh nguyệt, có thai. Ngoài ra, giá trị ferritin huyết thanh trong cùng một cơ thể có thể thay đổi trong khoảng 25 - 40% trong những ngày khác nhau [21].

Định lượng nồng độ ferritin giúp chẩn đoán phân biệt các loại thiếu máu khi phối hợp định lượng nồng độ ferritin với nồng độ sắt huyết tương và khả năng gắn sắt toàn cơ thể. Nồng độ ferritin bị hạ thấp  $< 15 \mu\text{g/L}$  là dấu hiệu đặc trưng cho tình trạng thiếu máu do thiếu sắt.

#### ***1.1.2.2. Transferrin huyết thanh***

Sắt được vận chuyển trong máu bởi một protein đặc biệt là Transferrin (Tf). Tf được tổng hợp tại gan, một phân tử Tf có thể gắn với 2 phân tử ion sắt, sau khi sắt tách ra Tf tiếp tục gắn với những phân tử sắt mới. Bình thường có khoảng 1/3 Tf bão hòa sắt. Tỷ lệ này có thể thay đổi trong các bệnh lý thiếu hoặc thừa sắt. Transferrin chủ yếu lấy sắt từ các đại thực bào của hệ liên võng nội mô và một lượng nhỏ sắt được lấy từ sắt hấp thu qua đường tiêu hóa hàng ngày. Các nguyên

hồng cầu lấy sắt cần thiết cho quá trình tổng hợp Hb từ transferrin. Các nguyên hồng cầu rất giàu các receptor với transferrin. Ngoài ra một lượng nhỏ sắt cũng được chuyển đến các tế bào không phải là hồng cầu (ví dụ: để tổng hợp các enzym chứa sắt). Trong trường hợp thừa sắt, lượng sắt trong huyết tương tăng lên và transferrin bị bão hòa hết. Khi đó sắt được chuyển đến các tế bào ở nhu mô các cơ quan khác nhau như gan, tim, các tuyến nội tiết gây các biểu hiện bệnh lý do ứ đọng sắt.

Giá trị bình thường của Tf nằm trong khoảng 200-400 mg/dL. Nồng độ Tf tăng trong các bệnh viêm gan cấp, đa hồng cầu, uống thuốc ngừa thai và đang có thai. Nồng độ Tf giảm trong bệnh thiếu máu tan huyết, thiếu máu thiếu sắt mạn tính.

Khi lượng sắt dự trữ trong cơ thể bị cạn kiệt độ bão hòa của Tf sẽ giảm đi. Hậu quả của hiện tượng trên là không có đủ lượng sắt cần thiết cho các protein mang sắt quan trọng trong cơ thể. Những cá thể có độ bão hòa Tf dưới 15% mà không được bổ sung sắt đầy đủ sẽ không có đủ lượng sắt cần thiết cho quá trình tân tạo hồng cầu bình thường [43]. Độ bão hòa Tf < 16%: là giới hạn thiếu sắt; độ bão hòa Tf > 45% là dấu hiệu thừa sắt và độ bão hòa này > 60% nguy cơ sắt tích tụ trong các mô cơ thể.

Xác định nồng độ transferrin huyết thanh giúp đánh giá tình trạng sắt trong cơ thể nhằm chẩn đoán tình trạng thiếu máu thiếu sắt hay các rối loạn thừa sắt như bệnh hemochromatosis.

### ***1.1.2.3. Transferrin receptor***

Transferrin receptor (sTfR) là thụ thể của transferin ở dạng hòa tan, có trọng lượng phân tử 190 kDa. sTfR huyết thanh là chỉ số có giá trị trong đánh giá thiếu sắt và mức độ tân tạo hồng cầu. Trị số sTfR rất khác nhau tùy theo tình trạng sắt của từng cá thể. Giá trị bình thường của nồng độ sTfR nằm trong khoảng 2-5 mg/L, với giá trị tham chiếu cho nam giới khoảng từ 2,2 – 5,0 mg/L và nữ giới trong khoảng 1,9 – 4,4 mg/L.

Nồng độ sTfR tăng ngay khi bắt đầu cơ thể bị thiếu sắt ở mức độ nhẹ. Nồng độ sTfR cũng tăng trong bệnh  $\beta$ -thalasemia, thiếu máu tan máu tự miễn,

thiếu máu hồng cầu liềm, thiếu máu hồng cầu tròn bẩm sinh, bệnh đa hồng cầu bẩm sinh thứ phát, bệnh xơ tủy xương và các bệnh bạch cầu mạn tính.

Không giống như ferritin, nồng độ sTfR không bị ảnh hưởng bởi tình trạng viêm nhiễm hay bệnh gan. Chỉ số sTfR được sử dụng để phát hiện bệnh thiếu máu thiếu sắt đặc biệt là trong các trường hợp có nhiễm trùng, khi đó yếu tố nhiễm trùng gây tăng nồng độ ferritin nhưng ít ảnh hưởng đến nồng độ sTfR. Nồng độ sTfR trong máu phụ thuộc vào nhu cầu sắt trong cơ thể [44].

Định lượng sTfR có giá trị trong chẩn đoán và theo dõi thiếu máu do thiếu sắt.

#### **1.1.2.4. Hepcidin**

Sự điều chỉnh hấp thu sắt ở ruột, phóng thích sắt dự trữ từ đại thực bào và tế bào gan được điều tiết bởi hepcidin. Hepcidin là một hormone peptid gồm 25 acid amin, lần đầu tiên được tinh chế từ nước tiểu và máu của người vào năm 2000 [19].

Hepcidin tác động đến nồng độ của ferroportin. Khi nồng độ Hepcidin tăng khiến ferroportin bị thoái hóa dẫn tới giảm nồng độ ferroportin làm giảm nồng độ sắt trong huyết tương, giảm hấp thu sắt ở ruột và ngăn chặn sự phóng thích sắt từ các đại thực bào (hình: 1.3 và hình: 1.4). Hepcidin chịu ảnh hưởng bởi lượng sắt trong cơ thể, mức độ sản xuất hồng cầu, số lượng và chất lượng sắt trong thức ăn và sự có mặt của các chất kích thích hay ức chế hấp thu sắt trong thức ăn. Khi nồng độ sắt trong cơ thể cao sẽ kích thích làm tăng nồng độ Hepcidin dẫn tới giảm hấp thu sắt và ngược lại [30, 40]. Hoạt động tăng tạo hồng cầu sẽ ức chế hepcidin đồng nghĩa với việc tăng ferroportin tạo điều kiện cho sắt được hấp thu trong ruột và kích thích sắt được phóng thích từ các đại thực bào và tế bào gan để tổng hợp các hồng cầu mới [40, 45].

Hepcidin tăng do các cytokine viêm, đặc biệt là IL-6. Viêm chính là nguyên nhân gây ra sự thiếu hụt sắt “chức năng” bởi vì sắt không được phóng thích ra từ các đại thực bào (kết quả dự trữ sắt tăng thêm). Điều này góp phần vào tình trạng thiếu máu của bệnh viêm [46, 47].

Ngày nay có một số phương pháp đã ứng dụng để xác định nồng độ hepcidin như: phương pháp Western Blot, phương pháp miễn dịch hóa phát quang, phương pháp ELISA.

Nghiên cứu và tìm hiểu sâu hơn về hoocmon hepcidin là một mục tiêu đầy hứa hẹn cho việc chẩn đoán và điều trị các rối loạn chuyển hóa sắt và thiếu máu.

#### **1.1.2.5. Lượng sắt trong cơ thể - Body Iron**

Phương pháp ước tính lượng sắt có trong 1 kg trọng lượng cơ thể dựa vào tỷ lệ của sTfR và ferritin huyết thanh. Đây là một phương pháp đáng tin cậy để đánh giá tình trạng sắt. Việc áp dụng phương pháp này rất cần thiết để đánh giá tình trạng sắt trong cơ thể, đặc biệt rất có giá trị trong đánh giá hấp thu sắt bổ sung. Phương pháp ước tính định lượng sắt trong cơ thể giúp tăng cường đánh giá tình trạng sắt và độ nhạy của các thử nghiệm can thiệp bổ sung sắt ở những quần thể mà triệu chứng viêm không phổ biến hoặc đã bị loại trừ bằng cách sàng lọc trong phòng thí nghiệm. Chỉ số xét nghiệm này rất hữu ích cho lâm sàng nhằm theo dõi tình trạng sắt ở nhóm đối tượng dễ bị thiếu sắt như phụ nữ có thai và trẻ nhỏ [48].

Theo nghiên cứu của Cook J.D và cộng sự năm 2003 cho thấy, trung bình  $\pm$  1SD hàm lượng sắt trong cơ thể của quần thể nam giới có độ tuổi từ 20 đến 65 tuổi sống ở Hoa Kỳ là  $9,82 \pm 2,82$  (mg/kg). Đánh giá trên quần thể nữ giới có độ tuổi từ 20 đến 45 tuổi ở Hoa Kỳ cho thấy 93% phụ nữ có trung bình lượng sắt trong cơ thể khoảng  $5,5 \pm 3,35$  (mg/kg), trong khi 7% phụ nữ còn lại có thiếu hụt lượng sắt trong cơ thể với trung bình khoảng  $3,87 \pm 3,23$  (mg/kg). Đánh giá đơn lẻ trên quần thể phụ nữ có thai ở Jamaica cho thấy, trung bình lượng sắt trong cơ thể khoảng  $0,09 \pm 4,48$  (mg/kg) [48].

Để xác định lượng sắt trong cơ thể, cần lấy mẫu huyết thanh và làm xét nghiệm nồng độ Transferrin-receptor và Ferritin sau đó tính theo công thức như sau:

$$\text{Lượng sắt cơ thể (mg/kg)} = \left[ \log \left( \frac{\text{TfR}}{\text{Ferritin}} \right) - 2,8229 \right] / 0,1207$$

### **1.1.2.6. Sắt huyết thanh**

Trong điều kiện bình thường, nồng độ sắt trong huyết thanh hoặc sắt huyết tương phản ánh  $\text{Fe}^{3+}$  được gắn với transferrin mà không phải với Hb tự do trong huyết tương. Xét nghiệm định lượng sắt huyết thanh giúp thăm dò tình trạng thiếu máu.

Tình trạng thiếu hụt sắt sẽ gây thiếu máu hồng cầu nhỏ và nhược sắc: Nồng độ sắt huyết thanh rất thấp (thường nhỏ hơn  $4 \mu\text{mol/L}$ ) với hệ số bão hòa của transferrin giảm nặng ( $<10\%$ ). Tình trạng thiếu hụt sắt này thường là hậu quả của các chảy máu âm thầm với nguyên nhân chính thường gặp là rong kinh, chảy máu dạ dày, trĩ. Các biến đổi nồng độ sắt huyết thanh trong một số tình trạng thiếu máu có thể phản ánh hoạt động của tủy xương. Các tình trạng tăng tạo máu sau thiếu máu (như: sau chảy máu hay tan máu) thường là nguyên nhân gây giảm nồng độ sắt huyết thanh do tăng quá trình tạo hồng cầu và tủy xương tiêu thụ sắt quá mức. Đây cũng là cơ chế giải thích cho tình trạng giảm nồng độ sắt huyết thanh trong bệnh đa hồng cầu. Trái lại, các thiếu máu bất sản và các rối loạn sinh hồng cầu với rối loạn tổng hợp Hb sẽ đi kèm với tình trạng tăng nồng độ sắt huyết thanh (thiếu máu không đáp ứng với điều trị, thiếu máu tăng nguyên bào sắt) [43].

Giá trị bình thường nồng độ sắt huyết thanh ở nam giới khoảng  $12,5 - 34,1 \mu\text{mol/L}$ , nữ giới khoảng  $10,7 - 34,1 \mu\text{mol/L}$ . Người già nồng độ sắt huyết thanh giảm đi. Có những biến đổi theo nhịp ngày đêm với giá trị sắt huyết thanh đạt tối đa vào buổi sáng [43].

Nồng độ sắt huyết thanh giảm trong các trường hợp: thiếu máu thiếu sắt, khẩu phần ăn thiếu sắt, mất máu do chảy máu, tăng nhu cầu sắt như có thai hay giai đoạn phát triển, nhiễm trùng cấp và mạn tính và một số nguyên nhân khác. Nồng độ sắt tăng trong các trường hợp: bệnh hemochromatosis, tăng lắng đọng sắt trong mô, tan huyết, bệnh đa hồng cầu và một số nguyên nhân khác.

Xét nghiệm nồng độ sắt huyết thanh để đánh giá đáp ứng của cơ thể đối với điều trị bổ sung sắt trong quá trình điều trị thiếu máu do thiếu sắt.

### 1.1.3. Thiếu sắt và thiếu máu.

**Thiếu sắt** là tình trạng thiếu hụt dự trữ sắt trong cơ thể, có thể biểu hiện thiếu máu hoặc chưa có biểu hiện thiếu máu. Thiếu sắt thường là kết quả của thiếu sắt có giá trị sinh học cao từ khẩu phần ăn, tăng nhu cầu sắt trong những giai đoạn cơ thể phát triển nhanh (thời kỳ có thai, trẻ em), và/hoặc tăng mất máu như bị chảy máu đường tiêu hóa do giun móc hay đường tiết niệu do nhiễm sán máng [49].

**Thiếu máu** là một tình trạng mà trong đó số lượng và kích thước của các tế bào hồng cầu, hoặc nồng độ Hb, giảm xuống dưới giá trị điểm cắt được thành lập dựa trên người khỏe mạnh cùng giới, cùng độ tuổi, cùng một môi trường sống. Do vậy thiếu máu làm suy yếu chức năng vận chuyển oxy đi khắp cơ thể. Thiếu máu là một chỉ số phản ánh của cả hai tình trạng nghèo dinh dưỡng và sức khỏe kém [1].

**Thiếu máu dinh dưỡng** là tình trạng bệnh lý xảy ra khi hàm lượng Hb trong máu xuống thấp hơn bình thường do thiếu một hay nhiều chất dinh dưỡng cần thiết cho quá trình tạo máu, bất kể do nguyên nhân gì. Thiếu máu dinh dưỡng thường gặp nhất là thiếu máu do thiếu sắt, có thể kết hợp với thiếu folate nhất là trong thời kỳ có thai. Theo khuyến nghị của WHO, sử dụng giá trị điểm cắt của Hb để chẩn đoán thiếu máu và đánh giá mức độ trầm trọng của bệnh, theo như bảng 1.2.

**Bảng 1.2. Xác định thiếu máu dựa vào nồng độ Hb (Nguồn: WHO, 2011 [50])**

Đối tượng	Không thiếu máu, Hb (g/L)	Thiếu máu, Hb (g/L)		
		Nhẹ	Vừa phải	Trầm trọng
Trẻ nhỏ từ 0,5 đến 59 tháng tuổi	≥ 110	100 - 109	70 - 99	< 70
Trẻ nhỏ từ 5 đến 11 tuổi	≥ 115	110 - 114	80 - 109	< 80
Trẻ nhỏ từ 12 đến 14 tuổi	≥ 120	110 - 119	80 - 109	< 80
Nữ giới không có thai (≥ 15 tuổi)	≥ 120	110 - 119	80 - 109	< 80
Phụ nữ có thai	≥ 110	100 - 109	70 - 99	< 70
Nam giới ≥ 15 tuổi	≥ 130	110 - 129	80 - 109	< 80



Ở mức độ thiếu máu nhẹ gây nhầm lẫn, thiếu sắt thực sự đã tiến triển trước khi phát hiện thiếu máu. Sự thiếu hụt này đã gây hậu quả ngay cả khi không có biểu hiện thiếu máu rõ ràng trên lâm sàng [50].

**Thiếu máu do thiếu sắt:** Thiếu máu do thiếu sắt là tình trạng xảy ra khi hồng cầu bị giảm cả về số lượng và chất lượng do thiếu sắt. Thiếu máu thiếu sắt khi nồng độ ferritin <10 µg/L và % độ bão hòa transferrin < 15% [51]. Trong trường hợp chế độ ăn có quá ít chất sắt hay sinh khả dụng của thực phẩm chứa sắt vượt ngoài khả năng cơ thể điều chỉnh tăng hấp thu để đáp ứng nhu cầu sắt, khi đó sắt dự trữ trong cơ thể được sử dụng hết và thiếu sắt sẽ xảy ra.

**Bảng 1.3. Tình trạng sắt liên quan đến dự trữ sắt trong cơ thể**

(Nguồn: Rosalind S.Gibson 2005 [51] và Hans-Konrad Biesalski 2007 [44])

	Thừa sắt	Dự trữ sắt đủ	Giảm dự trữ sắt	Thiếu sắt tạo hồng cầu	Thiếu máu thiếu sắt
<b>Ferritin (µg/L)</b>	> 300	100 ± 60	< 20	10	< 10
<b>sTfR (mg/L)</b>	Thấp	Bình thường	Bình thường	Cao	Cao
<b>Sắt (µg/dL)</b>	>175	115 ± 50	115	< 60	< 40
<b>Transferrin bão hòa (%)</b>	> 60	35 ± 15	30	< 15	< 15
<b>Hb (g/dL)</b>	Không thiếu	Không thiếu	Không thiếu	Không thiếu	Thiếu

Bảng 1.3 tổng hợp những thay đổi nồng độ các chỉ số hóa sinh, những thay đổi này phản ánh tình trạng sắt trong cơ thể. Mức độ giảm tình trạng sắt trước tiên là giảm dự trữ sắt phản ánh qua mức giảm nồng độ ferritin huyết thanh < 20µg/dL. Pha thứ 2, thiếu sắt tạo hồng cầu, mô tả cạn kiệt dự trữ sắt, phản ánh

thông qua sự suy giảm hơn nữa nồng độ ferritin huyết thanh  $< 12\mu\text{g/dL}$ , cùng thời điểm nồng độ sTfR tăng lên và nồng độ sắt cũng giảm  $< 11\mu\text{mol/L}$  cùng % độ bão hòa transferrin  $< 15\%$  tuy nhiên ở pha này nồng độ Hb vẫn còn trong mức bình thường. Giai đoạn cuối của thiếu sắt được phản ánh khi tình trạng thiếu máu xảy ra, ở giai đoạn này nồng độ Hb và hematocrit đồng thời đều giảm, ở giai đoạn này các chỉ số phản ánh tình trạng sắt giảm rõ rệt như ferritin  $< 10\mu\text{g/dL}$ , sắt huyết thanh  $< 7\mu\text{mol/L}$ , sTfR tăng và độ bão hòa transferrin  $< 15\%$  [51] [44].

Bảng 1.3 cũng chỉ cho thấy sự thay đổi các chỉ số hóa sinh phản ánh tình trạng thừa sắt. Với nồng độ ferritin  $> 300\mu\text{g/dL}$  độ bão hòa transferrin  $> 60\%$  cho thấy tình trạng thừa sắt trong cơ thể [51].

### ***1.1.3.1. Thực trạng thiếu máu, thiếu sắt ở phụ nữ có thai và trẻ em trên thế giới và Việt Nam***

#### ***1.1.3.1.1. Thực trạng thiếu máu, thiếu sắt trên thế giới***

Thiếu máu có ảnh hưởng không tốt đến sự phát triển nhận thức, vận động, gây mệt mỏi và giảm năng suất lao động. Thiếu máu dinh dưỡng là một trong những rối loạn vi chất phổ biến nhất hiện nay, tác động tới 1,62 tỷ người, chiếm 24,8% dân số toàn cầu [3].

Theo báo cáo của WHO năm 2000, có khoảng 39% trẻ dưới 6 tuổi và 52% phụ nữ có thai bị thiếu máu, trên 90% trong số này ở các nước đang phát triển [52]. Tại Châu Á tỷ lệ thiếu máu cao nhất là vùng Nam Á, ở Ấn Độ 88% phụ nữ có thai và 74% phụ nữ không có thai bị thiếu máu. Ở Châu Phi, khoảng 50% phụ nữ có thai bị thiếu máu (trong đó ảnh hưởng nặng nề nhất là Tây Phi, còn Nam Phi thấp hơn) [53].

Ước tính trên toàn cầu năm 2011 có 43% trẻ nhỏ (6 đến 59 tháng tuổi) và 38% PNCT tương ứng với 32,4 triệu người bị thiếu máu, trong đó có 750 nghìn PNCT bị thiếu máu nặng [1]. Tính trên toàn cầu, vùng Trung, Tây Phi và vùng Nam Á có nồng độ Hb trung bình thấp nhất và tỷ lệ thiếu máu cao nhất với hơn

70% trẻ nhỏ và 50% PNCT bị thiếu máu. Vùng có thu nhập cao, Trung và Đông Âu có tỷ lệ thiếu máu thấp nhất ở trẻ nhỏ và PNCT lần lượt là 11% và 22%. Tình trạng thiếu máu đặc biệt nghiêm trọng ở các quốc gia Benin, Burkina Faso, Côte d'Ivoire, Ghana, Guinea, Liberia, Mali, Niger, Senegal, và Togo. Đặc biệt ở quốc gia Burkina Faso, nồng độ Hb trung bình ở trẻ nhỏ chỉ khoảng 91 g/L với tỷ lệ thiếu máu chiếm tới 85%. Số lượng trẻ em thiếu máu lớn nhất là ở Nam Á với 102 triệu trẻ và ở Trung và Tây Phi là 53 triệu trẻ [1],[54].

Mức độ thiếu máu có ý nghĩa sức khỏe cộng đồng của tổ chức y tế thế giới được phân loại và đánh giá dựa vào tỷ lệ thiếu máu được trình bày trong bảng 1.4.

**Bảng 1.4. Mức độ thiếu máu có ý nghĩa sức khỏe cộng đồng  
(Nguồn WHO, 2001 [55]).**

<b>Ý nghĩa sức khỏe cộng đồng</b>	<b>Tỷ lệ thiếu máu %</b>
Nặng	$\geq 40$
Trung bình	20,0 – 39,9
Nhẹ	5,0 – 19,9
Bình thường	$\leq 4,9$

Tính trên toàn cầu, số quốc gia có tỷ lệ PNCT thiếu máu ở mức nặng là 68 quốc gia; ở mức trung bình là 91 và ở mức nhẹ là 33 quốc gia. Không có một quốc gia nào là có tỷ lệ PNCT thiếu máu  $\leq 4,9\%$  [56].

Cùng với các kết quả nghiên cứu trên quy mô toàn cầu, tại một số nước trên thế giới cũng có những nghiên cứu đánh giá tình trạng thiếu máu, thiếu sắt trên nhóm đối tượng có nguy cơ cao. Theo kết quả công bố năm 2004 nghiên cứu ở nông thôn Bangladesh tỷ lệ thiếu máu ở phụ nữ có thai là 50%; và tỷ lệ cạn kiệt sắt (Ferritin < 12  $\mu\text{g/L}$  hoặc sTfR > 8,5 mg/L) là 54% [57]. Tỷ lệ thiếu sắt ở phụ nữ tuổi sinh đẻ sống ở ngoại ô Bắc Kinh và thành phố LingPang của

tỉnh Hồ Bắc Trung Quốc năm 2007 là 34,8 % trong đó cận kiệt sắt chiếm 23,4%, thiếu sắt hồng cầu 6,7% và thiếu máu thiếu sắt là 4,7% [58]. Tỷ lệ thiếu sắt ở phụ nữ có thai tại Guinea-Bissau của Tây Phi công bố năm 2015 là 58%; tỷ lệ dự trữ sắt cận kiệt (ferritin <12/L) là 25% [59]. Tỷ lệ dự trữ sắt cận kiệt sắt trong quý đầu thai kỳ ở phụ nữ có thai sống ở Leeds Vương Quốc Anh công bố năm 2015 là 23% [60].

Từ các số liệu trên cho thấy thiếu máu là vấn đề toàn cầu, phổ biến ở mọi quốc gia, ảnh hưởng sâu sắc đến trẻ em dưới 5 tuổi và PNCT. Tổng kết lại các cuộc điều tra trên thế giới từ năm 1990 đến nay, Ủy ban thường trực về dinh dưỡng của Liên hiệp quốc nhận thấy tỷ lệ thiếu máu nhiều năm qua không cải thiện nhiều, thậm chí không giảm được bao nhiêu so với các thiếu hụt dinh dưỡng khác.

#### *1.1.3.1.2. Thực trạng thiếu máu, thiếu sắt ở Việt Nam*

Thiếu máu là vấn đề có ý nghĩa sức khỏe cộng đồng ở Việt Nam. Hạ thấp tỷ lệ thiếu máu dinh dưỡng ở trẻ em, phụ nữ có thai và phụ nữ tuổi sinh đẻ là một trong những mục tiêu quan trọng của Chiến lược Dinh dưỡng quốc gia. Theo số liệu cuộc điều tra quy mô toàn quốc năm 2008 trên 56 tỉnh thành [61], tỷ lệ thiếu máu ở trẻ dưới 5 tuổi và phụ nữ có thai lần lượt là 29,2% và 36,5%, thuộc mức trung bình về mức ý nghĩa sức khỏe cộng đồng. Có hai vùng có tỷ lệ PNCT thiếu máu cao là vùng núi Tây Bắc (56,7%) và Nam miền Trung (56,4%). Các vùng đồng bằng sông Hồng, vùng núi Đông Bắc, Bắc Miền Trung, Tây Nguyên, Đông Nam bộ và đồng bằng sông Mê Kông còn lại đều ở mức trung bình về mức ý nghĩa sức khỏe cộng đồng [61].

Kết quả điều tra trên toàn quốc năm 2014, đại diện cho 3 khu vực (thành thị, nông thôn, miền núi cho thấy tỷ lệ thiếu máu dinh dưỡng ở trẻ dưới 5 tuổi 27,8%, trong đó thiếu máu do thiếu sắt chiếm 63,6%; tỷ lệ thiếu máu ở phụ nữ có thai là 32,8%, trong đó thiếu máu do thiếu sắt chiếm 54,3%. Tỷ lệ thiếu máu ở phụ nữ có thai cao nhất là quý III thai kỳ (37,0%) [10].

Ngoài các nghiên cứu trên quy mô toàn quốc kể trên, trong thời gian qua tại Việt Nam cũng có nhiều nghiên cứu nhỏ lẻ khác phản ánh sự phân bố của tỷ lệ thiếu máu và các yếu tố liên quan ở PNCT tại một số vùng miền. Kết quả cho thấy tỉ lệ thiếu máu rất khác nhau ở những địa điểm khác nhau. Ở ngoại thành Hà Nội tỷ lệ thiếu máu của phụ nữ có thai là 36,3% [62], ở Hưng Yên tỷ lệ này là 25,1% [63], trong khi ở Đắc Lắc tỷ lệ PNCT bị thiếu máu là 50,1% [64]. Tại thành phố Hồ Chí Minh, tỷ lệ thiếu máu, thiếu sắt và thiếu máu thiếu sắt ở PNCT lần lượt là 17,5%; 42,7% và 9,9% [65]. Tỷ lệ thiếu máu tăng dần theo tuổi [66], theo tuổi thai [67]; số con, mức thu nhập [63], kiến thức và thực hành phòng chống thiếu máu kém làm tăng nguy cơ thiếu máu [62]. Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy PNCT bị thiếu máu có nguy cơ sảy thai cao gấp 2,25 lần và nguy cơ sinh non gấp 2,61 lần so với phụ nữ bình thường [64].

#### ***1.1.3.2. Nguyên nhân của thiếu máu thiếu sắt.***

**Nhu cầu sắt của cơ thể tăng cao:** Nhu cầu sắt tăng cao ở trẻ em dưới 5 tuổi và phụ nữ tuổi sinh đẻ. Ở phụ nữ có thai tuy không mất sắt theo hành kinh nhưng cần sắt để bổ sung cho rau thai, bào thai và tăng khối lượng máu của người mẹ (tăng khoảng 20%) với nhu cầu toàn bộ là 750-800 mg. Nhu cầu đó không phân phối đều trong thời kỳ có thai mà tập trung vào những tháng cuối, lên tới 6,3mg/ngày. Từ 3 tháng giữa của thai kỳ, chế độ ăn bình thường không đáp ứng được nhu cầu sắt cao này, đặc biệt là chế độ ăn ở những nước nghèo và nước đang phát triển. Mặc dù ở phụ nữ có thai, người ta quan sát thấy khả năng hấp thu sắt từ thức ăn cao hơn bình thường nhưng tỷ lệ thiếu máu vẫn xuất hiện khá cao, nhất là ở 3 tháng cuối của thai kỳ [68].

**Khẩu phần ăn không cung cấp đủ sắt:** Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng thiếu sắt là do khẩu phần ăn không cung cấp đủ chất sắt. Có hai loại sắt trong thực phẩm là sắt heme và sắt không heme. Mặc dù sắt heme chiếm tỷ lệ thấp trong khẩu phần nhưng tỷ lệ hấp thu lại cao hơn sắt không heme từ 2-3 lần và hấp thu sắt heme ít bị ảnh hưởng bởi các yếu tố ức chế hay cạnh tranh trong khẩu phần [41]. Acid ascorbic (vitamin C), protein động vật và các acid hữu cơ trong quả

và rau có tác dụng làm tăng khả năng hấp thu chất sắt không heme. Các chất ức chế hấp thu sắt thường có trong các thực phẩm nguồn gốc thực vật, như phytate ở trong gạo và các loại ngũ cốc. Chất ức chế khác là tanin trong một số loại rau, trà và cà phê [42]. Ngoài ra việc kém hấp thu sắt từ khẩu phần ăn, việc thiếu các vi chất khác như acid folic, vitamin B<sub>12</sub>, vitamin B<sub>6</sub>, Vit.A, đồng, kẽm cũng có ảnh hưởng hưởng đến thiếu máu. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh ở các cộng đồng có tỷ lệ thiếu máu cao cũng đồng thời thiếu nhiều vi chất dinh dưỡng khác.

**Mắc các bệnh nhiễm khuẩn, nhiễm ký sinh trùng:** Khi mắc các bệnh nhiễm khuẩn thường gây kém hấp thu. Nhiễm giun đặc biệt là nhiễm giun móc thường gây mất máu nên dễ bị thiếu máu thiếu sắt. Nghiên cứu của Nguyễn Hồng Phương và CS. năm 2006 cho thấy nhiễm giun móc là yếu tố thực sự có liên quan đến thiếu máu [69]. Các nghiên cứu cho thấy chỉ cần nhiễm giun móc nhẹ là đã xuất hiện dấu hiệu thiếu máu. Đối với những trường hợp nhiễm nặng và trung bình thì hầu như đều có thiếu máu và sau điều trị giun móc tình trạng thiếu máu được cải thiện [70].

Thiếu máu dinh dưỡng do thiếu sắt thường có nhiều yếu tố phối hợp. Nguyên nhân cơ bản là không đáp ứng được nhu cầu của cơ thể do thiếu ăn, không đủ các thực phẩm giàu dinh dưỡng. Những vấn đề khác như chăm sóc y tế cơ sở yếu, vệ sinh môi trường kém, bệnh nhiễm khuẩn nhiều, giáo dục truyền thông sức khoẻ chưa được quan tâm đúng mức cũng là nguyên nhân quan trọng góp phần vào thiếu máu thiếu sắt [71].

### ***1.1.3.3. Hậu quả của thiếu máu thiếu sắt***

Thiếu máu gây nên tình trạng thiếu ôxy ở các tổ chức, đặc biệt ở não, ở tim và ảnh hưởng đến hoạt động của các cơ do đó làm giảm khả năng lao động ở những người bị thiếu máu. Nghiên cứu cho thấy năng suất lao động của người bị thiếu máu thấp hơn hẳn người bình thường, thậm chí tình trạng thiếu sắt tiềm tàng chưa bộc lộ thiếu máu cũng làm giảm khả năng lao động, khi tình trạng thiếu máu được cải thiện thì năng suất lao động cũng tăng theo [72, 73]. Việc kiểm soát thiếu máu ở phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ là điều cần thiết để ngăn

chặn cân nặng sơ sinh thấp và tỷ lệ tử vong chu sinh và bà mẹ, cũng như sự phổ biến của bệnh sau này trong cuộc đời [1].

**Đối với phụ nữ có thai:** Những người mẹ bị thiếu máu, đặc biệt là thiếu máu nặng ( $Hb < 70g/L$ ), tỷ lệ tử vong khi sinh khá cao. Theo các nghiên cứu dịch tễ, thiếu máu từ thời kỳ đầu của thai nghén còn làm tăng nguy cơ đẻ non và đẻ con nhẹ cân. Ở những bà mẹ thiếu máu, kết quả thai nghén thường kém hơn từ 30-45% so với những phụ nữ bình thường và con của họ thường có mức dự trữ sắt thấp hơn, từ đó có nguy cơ thiếu máu cao hơn trong 6 tháng đầu đời của trẻ. Vì vậy người ta coi thiếu máu trong thời kỳ có thai là một đe dọa sản khoa [74].

**Đối với sự phát triển của thai nhi:** Thiếu máu do thiếu sắt gây ảnh hưởng tới sự phát triển trí tuệ và vận động của trẻ; làm tăng tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong. Thiếu máu do thiếu sắt ảnh hưởng tới trẻ từ 6 tới 24 tháng tuổi, làm giảm khả năng tập trung, giảm hoạt động thể lực, tăng sự căng thẳng và mệt mỏi. Tùy vào độ tuổi khi xuất hiện thiếu máu và mức độ thiếu máu, uống viên sắt có thể cải thiện tình trạng này, tuy nhiên một số hậu quả trí tuệ cũng như nhận thức xã hội có thể sẽ tồn tại mãi mãi [75].

**Thiếu sắt ở sản phụ và hậu quả lên trẻ sơ sinh:** Nhiều tài liệu cho rằng thai sẽ không có đủ sắt khi mẹ thiếu sắt [76-78]. Ngoài ra có tài liệu cho thấy trong các quãng thời gian phát triển quan trọng, nếu như nguồn cung cấp sắt cho phôi bị thay đổi hoặc hạn chế, sẽ xuất hiện các thay đổi nhằm thích nghi gây ra ảnh hưởng vĩnh viễn đến sự lập trình trao đổi chất, phát triển cơ thể và não [79, 80]. Các nghiên cứu cho thấy thời điểm thiếu sắt trong tử cung của mẹ tác động lên sức khỏe của con sau này [81, 82]. Phụ nữ có thai có lượng sắt dưới mức tối ưu khi sinh làm con bị thiếu khả năng nhận thức [83]. Đáng chú ý, nồng độ ferritin ở dây rốn  $< 76$  (mg/L) làm giảm khả năng ngôn ngữ, mức độ vâng lời, và kỹ năng vận động ở trẻ em 5 tuổi [84]. Lượng sắt của trẻ khi sinh cũng đảm bảo cho trẻ duy trì sắt trong giai đoạn sơ sinh vì ruột trẻ chưa phát triển hoàn thiện và có thể không điều tiết được sắt cho phù hợp với lượng sắt trữ trong cơ thể 6-9 tháng sau khi sinh [85].

Cần chú ý nhiều hơn đến quan hệ giữa tình trạng sắt của sản phụ và lượng sắt ở trẻ sơ sinh, theo dữ liệu mới chỉ ra rằng trẻ 9 tháng tuổi có mẹ bị thiếu máu khi có thai dễ có chỉ số sắt bất thường gấp hai lần trẻ có mẹ không bị thiếu máu [86]. Rất khó đánh giá tình trạng sắt ở trẻ sơ sinh vì ở trẻ sơ sinh không được khám thiếu sắt hơn nữa người ta ít lấy máu tĩnh mạch trẻ sơ sinh khỏe mạnh. Do vậy, dự phòng và chống thiếu sắt ở phụ nữ tuổi sinh đẻ đặc biệt phụ nữ trong giai đoạn có thai là hết sức quan trọng.

Ở tầm vĩ mô, thiếu máu góp phần gây nên gánh nặng bệnh tật, tử vong ảnh hưởng đến sự phát triển kinh tế xã hội của mỗi quốc gia và toàn cầu. Theo ước tính của Ngân hàng thế giới, hao tổn về mặt kinh tế của bệnh thiếu máu rất lớn. Việc cải thiện tình trạng thiếu máu nhẹ cũng làm tăng khả năng lao động lên 10-20%. Thiếu 3 vi chất chính là sắt, Vit.A, iod đã là hao tổn 5% tổng sản phẩm quốc nội (GDP), trong đó thiệt hại về kinh tế do thiếu máu thiếu sắt là 1,1% GDP. Loại trừ tận gốc sự thiếu hụt các vi chất này thông qua một chương trình toàn diện và bền vững cũng chỉ tiêu tốn dưới 0,3% GDP. Dựa vào kết quả phân tích từ 15 nước, UNICEF cũng ước lượng rằng giá trị năng suất lao động bị mất do thiếu máu và khoảng 4 USD/đầu người hoặc 0,9% GDP. Chỉ riêng ở Nam Á, con số này đã lên tới xấp xỉ 5 tỷ đô la Mỹ hàng năm [87].

## **1.2. DINH DƯỠNG VITAMIN A**

Vit.A còn có tên khoa học là retinol, đóng vai trò sinh học quan trọng trong quá trình nhìn của mắt, chức năng miễn dịch, biệt hoá phát triển tế bào, chức năng sinh sản, chức năng hô hấp và tiêu hoá [17], [18].

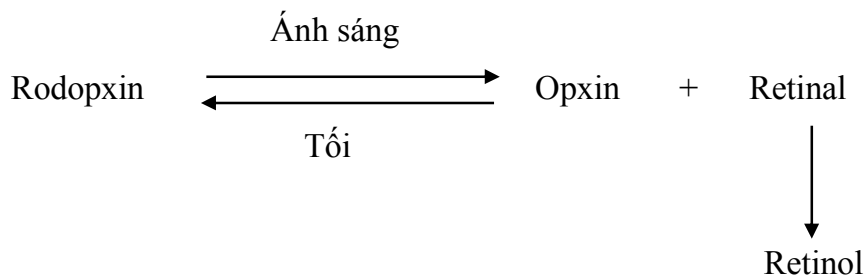
Vit.A chỉ có trong thức ăn động vật, còn tiền Vit.A có nhiều trong thức ăn thực vật ở dưới dạng các carotenoid. Trong tự nhiên có khoảng 600 loại carotenoid, tuy nhiên chỉ có 50 loại vào cơ thể, có khả năng chuyển thành Vit.A. Các thức ăn có nguồn gốc động vật như lòng đỏ trứng, gan, dầu cá,... chứa nhiều retinol, retinyl este, các loại rau, quả, củ, màu đỏ, da cam, vàng, màu xanh và xanh sẫm có chứa nhiều  $\beta$  carotene [17], [19].



## 1.2.1. Vitamin A trong cơ thể

### 1.2.1.1. Vai trò của vitamin A trong cơ thể

*Vai trò đối với võng mạc mắt:* Một trong những vai trò quan trọng nhất của Vit.A là chức năng đặc hiệu trong cơ chế nhìn, tham gia duy trì tính nhạy cảm của mắt đối với sự thu nhận ánh sáng. Sắc tố nhạy cảm với ánh sáng nằm ở võng mạc là Rodopxin là một chất protid phức hợp của tế bào que. Khi ánh sáng chiếu vào võng mạc Rodopxin phân đôi thành opxin (protein) và retinal. Khi đó ở chỗ tối lại xảy ra quá trình tổng hợp lại Rodopxin, do đó làm tăng độ nhạy cảm của mắt đối với ánh sáng [88]. Hình 1.5 Biểu diễn quá trình phân giải và tổng hợp Rodopxin.



**Hình 1.5. Quá trình phân giải và tổng hợp Rodopxin**

Trong điều kiện bình thường, sự phân giải và tổng hợp quá trình trên được duy trì ở trạng thái cân bằng, tốc độ phân giải và tổng hợp bằng nhau. Khi thiếu Vit.A tốc độ tái tạo Rodopxin chậm lại. Vì thế việc bổ sung Vit.A thường xuyên từ thức ăn hàng ngày là cần thiết để duy trì quá trình trên, đảm bảo cho mắt hoạt động bình thường.

*Vai trò đối với biểu mô:* Vit.A có vai trò quan trọng trong hình thành và duy trì chức năng, bảo vệ sự toàn vẹn của các biểu mô: lớp thượng bì da, giác mạc mắt, niêm mạc khí quản, ruột non, các tuyến bài tiết - hàng rào bảo vệ chống nhiễm trùng [89]. Vit.A còn tham gia quá trình biệt hóa tế bào và biểu hiện kiểu hình. Khi thiếu Vit.A biểu mô bị các nhung mao thưa và mất đi, không còn tác dụng bảo vệ. Thiếu Vit.A, các tế bào biểu mô khô và dẹt xuống, dần bị

sùng hóa, bong vẩy. Các tế bào biểu mô liên tục được thay thế bằng các tế bào mới, do vậy cần phải cung cấp Vit.A thường xuyên cho cơ thể. Hậu quả của thiếu Vit.A là chứng khô giác mạc với hiện tượng sùng hoá kết mạc, giác mạc mất và các mô khác, cuối cùng dẫn đến mù lòa.

**Vai trò đối với sự phát triển:** Vit.A có vai trò trong phát triển bình thường của hệ cơ, xương. Vit.A có vai trò quan trọng trong việc duy trì nồng độ bình thường của hormon tăng trưởng IGF-I (Insulin-Like Growth Factor-I), một hormone quan trọng bậc nhất, điều hoà tăng trưởng của người và sự phát triển bình thường của trẻ [90], [91]. Khi thiếu Vit.A quá trình lớn của trẻ đã bị ngừng trệ, thậm chí tụt cân. Thiếu Vit.A làm xương mềm và mảnh hơn bình thường, quá trình vôi hoá bị rối loạn [90]. Một chế độ ăn thiếu protein năng lượng, kẽm, Vit.A... đều dẫn đến hạ thấp nồng độ IGF-I và làm chậm quá trình tăng trưởng của cơ thể [92].

**Vai trò đối với hệ thống miễn dịch:** Hệ thống miễn dịch của cơ thể bao gồm hai hệ thống chính: thể dịch và tế bào, hai hệ thống này đều bị ảnh hưởng của Vit.A, các chất chuyển hoá của chúng. Vit.A giúp tăng cường khả năng miễn dịch của cơ thể. Vit.A có tác dụng qua trung gian tế bào hơn là qua đáp ứng miễn dịch dịch thể. Thiếu Vit.A làm giảm sức đề kháng với bệnh tật, dễ mắc bệnh nhiễm khuẩn, dễ bị nhiễm khuẩn nặng, đặc biệt là sỏi, tiêu chảy, viêm đường hô hấp làm tăng nguy cơ tử vong ở trẻ nhỏ. Mới đây, người ta thấy Vit.A có khả năng làm tăng sức đề kháng với bệnh nhiễm khuẩn, uốn ván, lao, sỏi, phòng ngừa ung thư ... [93],[94].

**Vai trò đối với tạo máu:** Thiếu Vit.A làm cho sự chuyển hoá sắt bị rối loạn, có thể ảnh hưởng đến giảm hàm lượng Hb. Người ta thấy bổ sung Vit.A đơn thuần hoặc kết hợp với kẽm, sắt... làm giảm tỷ lệ thiếu máu tại cộng đồng. Bổ sung Vit.A, còn làm tăng huyết sắc tố, giảm receptor transferin huyết thanh, cải thiện chỉ số erythropoiesis. Vit.A còn làm giảm ferritin huyết thanh, có thể làm tăng huy động dự trữ sắt ở gan [90].

### ***1.2.1.2. Hấp thu và chuyển hóa vitamin A***

#### ***1.2.1.2.1. Hấp thu vitamin A***

Retinol được hấp thu trực tiếp từ thức ăn vào tế bào thành ruột. Retinol este được thủy phân thành retinol tự do và acid hữu cơ trước khi hấp thu. Với sự xúc tác của enzym dịch tụy, acid hữu cơ tạo thành acid palmitate. Khoảng 75% Vit.A khẩu phần được hấp thu, trong khi chỉ 3-10%  $\beta$ -caroten và carotenoid khác được hấp thu. Mức  $\beta$ -caroten trong máu phản ánh tình hình carotene của chế độ ăn hơn là tình trạng Vit.A của cơ thể [89], [95], [96].

Các yếu tố ảnh hưởng đến hoạt tính sinh học của Vit.A là: loại carotenoid, cấu trúc phân tử, hàm lượng carotenoid trong khẩu phần, sự gắn kết và sắp xếp các phân tử trong khẩu phần, những yếu tố làm thay đổi khả năng hấp thu trong khẩu phần ăn, tình trạng dinh dưỡng, yếu tố di truyền, yếu tố cơ địa có liên quan và cuối cùng là sự tương tác giữa các yếu tố. Quá trình hấp thu được tăng lên khi có những yếu tố làm tăng hấp thu chất béo và ngược lại [89]. Trong cơ thể, caroten và Vit.A được hoà tan trong dầu mỡ, sau đó được hấp thu ở ruột non dưới dạng thuỷ phân với sự có mặt của muối mật, các men dioxygenaza của ruột và hydrolaza của dịch tụy. Trong ruột, chỉ 1/3 lượng  $\beta$  carotene được hấp thu và chỉ 1/2 lượng hấp thu chuyển thành Vit.A Trong khi đó, caroten cũng được dự trữ, vận chuyển và duy trì chức năng sinh học của nó đối với cơ thể [89], [95].

Hiện nay, hệ thống chuyển đổi của Vit.A là đơn vị quốc tế (IU = International Unit) hay đương lượng retinol (RE: Retinol Equivalent). 1 IU tương đương với 0,3  $\mu\text{g}$  retinol; 0,6  $\mu\text{g}$  của  $\beta$ -carotene; 1,2 $\mu\text{g}$  của các tiền chất vitamin A carotenoids khác. 1 đơn vị RE tương đương với 1 $\mu\text{g}$  retinol, 2  $\mu\text{g}$   $\beta$ -carotene tan trong dầu, 6  $\mu\text{g}$   $\beta$  carotene trong thực phẩm. Các nghiên cứu gần đây cho thấy việc hấp thu tiền chất Vit.A, carotenoid thấp hơn so với trước [89], [95]. Vì vậy năm 2001, Viện Y khoa Hoa Kỳ đã khuyến nghị một đơn vị mới, đương lượng hoạt chất retinol (RAE). Một RAE = 1 $\mu\text{g}$  retinol, 2  $\mu\text{g}$   $\beta$ -carotene tan trong dầu, 12  $\mu\text{g}$   $\beta$ -carotene trong thực phẩm, 24  $\mu\text{g}$  của các tiền chất vitamin A carotenoid [94].

#### *1.2.1.2.2. Chuyển hoá vitamin A*

Quá trình chuyển hoá retinol rất phức tạp, với sự tham gia của nhiều dạng retinoids khác nhau, bao gồm retinyl esters, retinol, retinal, retinoic acid và dạng oxy hoá, các chất chuyển hoá của cả 2 dạng retinol và retinoic acid. Mặt khác, có nhiều dạng protein vận chuyển enzyme và tham gia quá trình chuyển hoá retinoic acid [89].

Với người bình thường, dinh dưỡng tốt, khoảng 90% lượng Vit.A trong cơ thể được tích lũy ở gan dưới dạng retinyl palmitate, phản ánh lượng Vit.A khẩu phần trong thời gian dài trước đó. Nồng độ Vit.A trong gan dao động từ 100-1.000 IU/g gan. Lượng dự trữ ở người khỏe mạnh vào khoảng 500.000 IU trong gan, đủ cho cơ thể sử dụng trong vài năm. Tại gan, xảy quá trình thủy phân các ester retinyl thành dạng retinol để kết hợp với một protein đặc hiệu thành Retinol Binding Protein (RBP). RBP được giải phóng từ gan để duy trì hàm lượng Vit.A và RBP là protein vận chuyển chủ yếu Vit.A trong huyết tương đáp ứng nhu cầu sử dụng của các tổ chức trong cơ thể.

Quá trình chuyển hoá Vit.A trong cơ thể diễn ra khá phức tạp, bao gồm các quá trình ester hoá, oxy hoá, thủy phân với sự tham gia của nhiều men và các yếu tố vi lượng. Retinol, retinyl este,  $\beta$ -caroten hoặc retinal được vận chuyển từ thành ruột với dạng hạt nhũ chấp (chylomicron). Trong quá trình này hầu hết retinol lại bị este hóa trở lại thành dạng retinyl este. Các hạt nhũ chấp vào hệ bạch huyết, sau đó chuyển sang máu. Đa số retinyl, retinyl este được vận chuyển tới gan, một số tới mô mỡ và mô khác. Trong gan, Vit.A được lưu trữ dưới các hạt lipid nhỏ, dạng retinyl palmitate trong các tế bào hình sao của gan [89], [97].

#### *1.2.1.3. Nhu cầu vitamin A trong thai kỳ*

Trong 3 tháng cuối của thời kỳ thai nghén, khoảng 1,4 (mg) retinol được chuyển cho thai nhi. Điều này có thể không cần phải bổ sung thêm nếu người mẹ có dự trữ Vit.A bình thường. Khuyến nghị mới nhất của WHO là phụ nữ trong thời kỳ có thai không nên tiêu thụ Vit.A vượt quá 3000 RE/ngày (tương đương 10.000 IU) hoặc không nên tiêu thụ hàng tuần vượt quá 7.500 RE (25.000 IU) có

thể gây ngộ độc cho phụ nữ có thai [19]. Ít có khả năng gây ảnh hưởng phụ do tiêu thụ Vit.A từ khẩu phần. Do vậy, phụ nữ trước và trong quá trình có thai cần ăn bổ sung các thực phẩm giàu Vit.A như: thức ăn có nguồn gốc động vật, chất béo từ thịt, sữa, kem, bơ, trứng; các thức ăn từ thực vật giàu tiền Vit.A gồm các loại củ quả có màu vàng/ đỏ, các loại rau màu xanh sẫm. Các tiền Vit.A khi vào cơ thể sẽ được chuyển thành Vit.A theo tỷ lệ 12:1 đối với hoa quả chín và 22-24:1 đối với rau xanh [19].

Theo nhu cầu dinh dưỡng khuyến nghị mới nhất dành cho người Việt Nam, nhu cầu Vit.A khuyến nghị cho phụ nữ khi có thai ở hai quý đầu không thay đổi so với trước khi có thai khoảng 670  $\mu\text{g}$  /ngày và 3 tháng cuối của thai kỳ là 750  $\mu\text{g}$ /ngày [42] (1  $\mu\text{g}$  Vit.A = 1 đương lượng retinol (RE); 1 đơn vị IU = 0,3  $\mu\text{g}$  Vit.A).

### **1.2.2. Các chỉ số đánh giá tình trạng vitamin A**

Với người bình thường, dinh dưỡng tốt, khoảng 90% lượng Vit.A trong cơ thể được tích lũy ở gan dưới dạng retinyl palmitate. Tại gan, xảy ra quá trình thủy phân các ester retinyl thành dạng retinol gắn với Retinol Binding Protein (RBP). RBP là dạng vận chuyển chủ yếu của Vit.A. Chính RBP cũng được gắn với một protein khác hoặc là transthyretin hoặc prealbumin. Các protein này giúp cho Vit.A linh động hơn trong máu và tạo nên phân tử có cấu trúc lớn hơn để bảo vệ Vit.A khỏi bị lọc qua thận [98].

Mức Vit.A tích trữ ở gan là chỉ tiêu tốt nhất để đánh giá về tình trạng Vit.A. Tuy vậy, xét nghiệm này khó thực hiện. Vit.A trong huyết thanh cùng với RBP và Vit.A trong sữa mẹ là những chỉ số được lựa chọn sử dụng trong đánh giá thiếu Vit.A tiền lâm sàng.

#### **1.2.2.1. Chỉ số vitamin A trong huyết thanh**

Trong cơ thể nồng độ Vit.A trong huyết thanh được sử dụng để đánh giá tình trạng Vit.A cận lâm sàng. Khi mức Vit.A trong huyết thanh < 20  $\mu\text{g}/\text{dL}$  (<0,70  $\mu\text{mol}/\text{L}$ ), retinol binding protein (RBP) < 0,70  $\mu\text{mol}/\text{L}$  chứng tỏ cơ chế điều hòa đã mất hiệu lực phản ánh tình trạng Vit.A ở giới hạn thấp. Khi Vit.A trong huyết thanh dưới 10  $\mu\text{g}/\text{dL}$  (<0,35  $\mu\text{mol}/\text{L}$ ) phản ánh dự trữ Vit.A đã cạn

và tỷ lệ có biểu hiện lâm sàng khô mắt cao lên [8]. Tình trạng Vit.A thiếu hụt sẽ biểu hiện ở hai nhóm bệnh chính: Bệnh biểu hiện tổn thương mắt và quá trình nhìn bị suy giảm; Bệnh không biểu hiện tổn thương mắt gồm các triệu chứng suy giảm miễn dịch, tăng khả năng mắc các bệnh nhiễm trùng đặc biệt là viêm nhiễm đường hô hấp và tiêu chảy.

Xét nghiệm nồng độ Vit.A huyết thanh đặc biệt hữu ích trong đánh giá tình trạng Vit.A trên cộng đồng.

#### ***1.2.2.2. Chỉ số Retinol binding protein trong huyết thanh***

Retinol binding protein (RBP) là một protein vận chuyển retinol. Retinol đóng một vai trò rất quan trọng trong sự phát triển và biệt hóa của các mô khác nhau trong cơ thể. Retinol và axit retinoic đóng vai trò quan trọng trong việc điều tiết biểu hiện gen và phát triển phôi thai. Ở giai đoạn phát triển phôi thai vô cùng nhạy cảm với sự thay đổi nồng độ retinol, việc thiếu hụt hay dư thừa chất này đều có thể gây sảy thai và dị tật sớm. Việc quy định vận chuyển và trao đổi chất của retinol cần thiết cho một thai kỳ thành công được thực hiện qua RBP [99]. Ở động vật trưởng thành, RBP vận chuyển retinol từ gan qua hệ thống tuần hoàn đến các mô mục tiêu mong muốn. RBP cũng được ràng buộc với một protein vận chuyển, transthyretin. Xác định nồng độ RBP cùng nồng độ retinol trong huyết thanh là rất hữu ích để xác định ảnh hưởng tình trạng Vit.A đến sức khỏe dinh dưỡng đặc biệt trong thời kỳ có thai.

Khi mức Vit.A trong huyết thanh  $< 20 \mu\text{g/dL}$  ( $< 0,70 \mu\text{mol/L}$ ), RBP  $< 0,70 \mu\text{mol/L}$  chứng tỏ cơ chế điều hòa đã mất hiệu lực phản ánh tình trạng Vit.A ở giới hạn thấp [100].

#### ***1.2.2.3. Chỉ số vitamin A trong sữa mẹ***

Vit.A trong sữa mẹ là một chỉ số được khuyến nghị sử dụng đánh giá tình trạng Vit.A trong những năm gần đây. Nồng độ Vit.A trong sữa mẹ là chỉ số phản ánh tình trạng Vit.A của bà mẹ cũng như là lượng hấp thu Vit.A của trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ bú mẹ. Xác định được nồng độ Vit.A trong sữa mẹ góp phần cung cấp thông tin quan trọng của sức khỏe cộng đồng. Thu thập sữa là một biện pháp dễ dàng hơn xét nghiệm máu trên cộng đồng.

Giá trị trung bình của Vit.A trong sữa dao động từ 1,75 – 2,45  $\mu\text{mol/L}$ . Ngưỡng đánh giá thiếu hụt là  $< 1,05 \mu\text{mol/L}$ . Tình trạng Vit.A trên cộng đồng được đánh giá khi tỷ lệ Vit.A trong sữa mẹ thấp  $< 10\%$  được coi là nhẹ, từ 10 – 25% là thiếu trung bình, từ trên 25% là nặng ở mức có ý nghĩa sức khỏe cộng đồng [100].

Một số phương pháp xác định nồng độ Vit.A trong sữa mẹ như: phương pháp sắc ký lỏng cao áp, phương pháp sắc ký khí khối phổ, phương pháp xét nghiệm nhanh trên thiết bị đo quang iCheck FLORO.

### **1.2.3. Thiếu vitamin A**

#### ***1.2.3.1. Tình hình thiếu vitamin A trên thế giới và Việt Nam***

##### *1.2.3.1.1. Tình hình thiếu vitamin A trên thế giới*

Các nhà khoa học trên thế giới đã nghiên cứu tình trạng thiếu Vit.A ở 138 quốc gia có thu nhập thấp và thu nhập trung bình trong giai đoạn từ năm 1991 đến 2013, cho thấy tỷ lệ thiếu Vit.A là khoảng 29%. Tình trạng thiếu Vit.A ở châu Mỹ Latinh và vùng Caribê từ 21% (năm 1991) đến 11% (năm 2013). Tỷ lệ thiếu Vit.A cao nhất ở châu Phi cận Sahara là 48% và Nam Á là 44% [101]. Đông Nam châu Á và châu Phi là 2 châu lục có tỷ lệ thiếu Vit.A ở trẻ em, phụ nữ có thai cao nhất. Tại các châu lục khác như châu Mỹ, châu Phi, Trung Á tình trạng thiếu Vit.A cũng phổ biến ở mức có ý nghĩa sức khỏe cộng đồng (YNSKCĐ). Theo Tesfalem Abrha thiếu Vit.A ảnh hưởng 33,3% trẻ trong độ tuổi mẫu giáo toàn cầu. Có khoảng 44,4% trẻ em mẫu giáo ở châu Phi có nguy cơ thiếu Vit.A [102], [103]. Nghiên cứu ở trẻ 5 tuổi tại Peru 2015, cho thấy tỷ lệ thiếu Vit.A là 11,7%. Tỷ lệ mắc cao nhất là ở trẻ em  $< 5$  tháng (44,6%) và những trẻ sống ở khu vực nông thôn (19,5%) [104].

Theo báo cáo của UNICEF (2015), hàng năm trên thế giới có 7,2 triệu bà mẹ có thai bị thiếu Vit.A và 136 triệu bà mẹ có nồng độ Vit.A thấp [105]. Có khoảng 140 triệu trẻ em tuổi tiền học đường bị thiếu Vit.A, ước tính từ 1,2 đến 3 triệu trẻ chết. Có khoảng 4,4 triệu trẻ và 6,2 triệu phụ nữ có thai có nguy cơ mắc bệnh khô giác mạc [105].

### *1.2.3.1.2. Tình hình thiếu vitamin A tại Việt Nam*

Từ năm 1988, chương trình phòng chống thiếu Vit.A ở Việt Nam đã được triển khai và liên tục mở rộng. Sau gần 10 năm triển khai, Viện Dinh dưỡng và UNICEF đã tiến hành điều tra trên toàn quốc cho thấy tỷ lệ bao phủ viên nang Vit.A là 94%, tỷ lệ khô giác mạc đã được đẩy lùi với tỷ lệ 0,005% thấp hơn mức YNSKCĐ. Các điều tra những năm về sau này đều cho thấy, tỷ lệ thiếu Vit.A lâm sàng đã được đẩy lùi và giữ ở mức thấp hơn YNSKCĐ. Một số trường hợp ít quáng gà còn thấy ở PNTSD và phụ nữ có thai, tuy nhiên không ở mức YNSKCĐ.

Tuy nhiên thiếu Vit.A thể tiền lâm sàng vẫn còn rất phổ biến ở nhiều vùng. Theo báo cáo của tác giả Nguyễn Công Khẩn (1998) cho thấy, tỷ lệ trẻ em dưới 5 tuổi có mức Vit.A huyết thanh thấp ( $< 1,05 \mu\text{mol/L}$ ) ở huyện Thanh Miện – Hải Dương và huyện Định Hóa – Thái Nguyên là 44,8% và 43,3%. Trong đó tỷ lệ trẻ có mức Vit.A huyết thanh  $< 0,7 \mu\text{mol/L}$  tương ứng với hai nơi này là 9,7% và 10,7% [106]. Năm 1998, thiếu Vit.A tiền lâm sàng (Vit.A-TLS) ở trẻ em dưới 5 tuổi vùng Đồng bằng sông Hồng là 10,8%, tỷ lệ thiếu Vit.A trong sữa mẹ ở phụ nữ cho con bú là 56,3%, trong đó có những tỉnh có tỷ lệ thiếu Vit.A trong sữa rất cao như Hà Tây là 72% [107], [108]. Năm 2000, thiếu Vit.A-TLS ở trẻ em có sự dao động theo vùng: cao nhất vùng núi phía Bắc (21,9%-rất nặng), tiếp là vùng đồng bằng sông Mêkong (12,9%-vừa), Nam miền Trung (10,5%-vừa), thấp nhất vùng Đồng bằng sông Hồng (4,2%-nhẹ). Thiếu Vit.A-TLS ở bà mẹ vẫn ở mức độ trầm trọng thấp nhất là vùng đồng bằng sông Hồng (13,2%) và cao nhất vùng đồng bằng sông Mêkong (43,1%), so với năm 1998 tại vùng đồng bằng sông Hồng tỷ lệ thiếu Vit.A-TLS ở bà mẹ giảm rõ rệt [91], [108]. Năm 2006, điều tra tại 6 tỉnh đại diện Việt Nam cho thấy tỷ lệ thiếu Vit.A-TLS không giảm mà còn 29,8% thuộc mức nặng về YNSKCĐ, tỷ lệ cao ở nhóm trẻ không uống Vit.A trong chiến dịch, trẻ em vùng nông thôn, miền núi và trẻ càng nhỏ nguy cơ thiếu Vit.A càng cao [109]. Nghiên cứu còn cho thấy tỷ lệ thiếu Vit.A ở trẻ em dưới 5



tuổi cao nhất ở Bắc Kạn 61,8%, thấp nhất là Bắc Ninh 17%, Hà Nội 18,4%, An Giang 18,9%, Huế 24,8% và Đăclak 41,8% [109]. Năm 2015, Tỷ lệ thiếu Vit.A trong sữa mẹ là 34,8% ở mức rất cao trong đó thành thị là 26,1%; nông thôn (37,6%) và miền núi (37,9%). Tỷ lệ thiếu Vit.A-TLS ở trẻ dưới 5 tuổi là 13,0% ở mức trung bình về YNSKCD, tỷ lệ cao nhất ở lớp tuổi dưới 12 tháng (22,0%) trong đó ở thành thị là 8,2%, nông thôn là 13,1%, miền núi là 16,1% [110].

### ***1.2.3.2. Nguyên nhân thiếu vitamin A***

Nguyên nhân cơ bản của thiếu Vit.A được xác định là khẩu phần ăn thiếu Vit.A, có thể thiếu tuyệt đối về số lượng trong khẩu phần, hoặc hấp thu kém do các vấn đề của đường tiêu hoá; tình trạng thiếu Vit.A của người mẹ [111], [112]. Ngoài ra nguyên nhân phổ biến ở các nước đang phát triển là các bệnh nhiễm khuẩn, do siêu vi trùng, ký sinh trùng đường ruột; bệnh tiêu chảy.

Thiếu Vit.A thường xảy ra cùng sự thiếu hụt nhiều chất dinh dưỡng khác trong cơ thể. Thiếu protein là một yếu tố nguy cơ quan trọng đối với tình trạng Vit.A. Sữa mẹ được xem như một nguồn cung cấp quan trọng và thường xuyên Vit.A cho trẻ em. Vì vậy nồng độ Vit.A trong sữa mẹ là chỉ số thích hợp để đo lường tình trạng Vit.A của bà mẹ cũng như nguy cơ thiếu Vit.A ở trẻ bú mẹ. Vit.A sữa mẹ còn được coi là một chỉ số quan trọng, tin cậy phản ánh tình trạng Vit.A của khẩu phần trong một quần thể dân cư. Tình trạng dinh dưỡng (TTDD) của bà mẹ trong thời gian có thai và cho con bú ảnh hưởng có ý nghĩa tới hàm lượng Vit.A trong sữa mẹ. Ăn uống của bà mẹ có ảnh hưởng rõ rệt đến tình trạng Vit.A của bà mẹ, khẩu phần ăn của các bà mẹ cho con bú cần tăng thêm 400 µg retinol/người/ngày, đồng thời bà mẹ cũng cần được ăn đủ về năng lượng và các chất dinh dưỡng khác trong suốt thời kỳ cho con bú để bảo đảm số lượng và chất lượng sữa tiết ra [113, 114].

### ***1.2.3.3. Hậu quả thiếu vitamin A***

Biểu hiện thiếu Vit.A có hai nhóm chính: biểu hiện tổn thương mắt và quá trình nhìn và bệnh không có biểu hiện tổn thương mắt [115].

***Thiếu Vit.A gây tổn thương mắt:***

Thiếu Vit.A gây nên hiện tượng khô mắt với biểu hiện sớm nhất là bệnh quáng gà. Vệt Bitot là triệu chứng đặc hiệu của tổn thương kết mạc do thiếu Vit.A, vệt Bitot chính là những đám tế bào biểu mô giác mạc bị khô, dày lên sừng hoá và bong vẩy. Khô giác mạc hay kèm theo khô kết mạc, có khi kèm theo vệt Bitot, biểu hiện của bệnh là sợ ánh sáng, hay cụp mắt, nhìn xuống, ra sáng thường nhắm mắt. Tổn thương đáy mắt do khô mắt, là tổn thương của võng mạc do thiếu Vit.A, đó là biểu hiện của tình trạng thiếu Vit.A mạn tính. Tổn thương này thường gặp ở trẻ tuổi đi học, có thể kèm theo quáng gà. Soi đáy mắt xuất hiện các chấm nhỏ màu trắng hoặc vàng nhạt rải rác, dọc theo các mạch máu võng mạc. Điều trị bằng Vit.A sẽ phục hồi nhanh chóng.

***Thiếu Vit.A có liên quan rõ rệt với thiếu máu dinh dưỡng:***

Thiếu Vit.A làm tăng tình trạng thiếu máu, đặc biệt ở những vùng có khẩu phần cả Vit.A và sắt đều thấp [116-118]. Nhiều can thiệp cộng đồng, trong và ngoài nước đã cho thấy tác dụng tích cực của Vit.A trong phòng chống thiếu máu bằng việc bổ sung Vit.A cũng đã cải thiện nồng độ Hb và giảm tỷ lệ thiếu máu ở trẻ em và phụ nữ tuổi sinh đẻ; việc bổ sung viên sắt/folic có kết hợp với bổ sung Vit.A cũng cho kết quả cao hơn so với bổ sung sắt/folic đơn thuần.

***Thiếu Vit.A làm tăng nguy cơ nhiễm trùng và tử vong ở trẻ em:***

Theo nghiên cứu của Hà Huy Khôi cho thấy bổ sung Vit.A liều cao, có ý nghĩa cải thiện tình trạng dinh dưỡng của trẻ em, rõ rệt nhất là trên lô trẻ bị suy dinh dưỡng nặng [119]. Các nghiên cứu cho thấy bệnh nhiễm khuẩn ở trẻ em trước tuổi đi học là yếu tố chính dẫn đến tình trạng suy dinh dưỡng protein – năng lượng điều đó gây trở ngại cho quá trình chuyển hóa, hấp thu và dự trữ Vit.A.

Theo ước tính của WHO, hàng năm trên thế giới có khoảng 3 triệu trẻ em bị khô mắt và có nguy cơ bị mù, khoảng 250 triệu trẻ em dưới 5 tuổi có nguy cơ bị thiếu Vit.A, từ 1,2-3 triệu trẻ em bị tử vong do bệnh, khoảng một nửa trong số

thiếu Vit.A và khô mắt thuộc vùng Đông Nam Á và Nam Á. Bệnh xảy ra chủ yếu trên trẻ nhỏ, với những biểu hiện khô mắt, có thể gây mù lòa, chậm phát triển thể lực, giảm khả năng miễn dịch, dễ bị mắc các bệnh nhiễm trùng và tăng nguy cơ tử vong. Đáng chú ý là bị mù do khô mắt, không thể khắc phục được bằng các can thiệp y tế, đưa trẻ sống sót bị tách khỏi cuộc sống bình thường, trở thành gánh nặng cho gia đình và xã hội [120], [121].

### **1.3. CÁC GIẢI PHÁP CẢI THIỆN TÌNH TRẠNG SẮT, VITAMIN A Ở BÀ MẸ VÀ TRẺ EM**

Theo khuyến cáo của WHO, đa dạng hoá bữa ăn được xem là một trong những chiến lược dài hạn, bền vững nhằm cải thiện tình trạng thiếu hụt các vi chất dinh dưỡng. Bổ sung viên sắt, viên đa vi chất là biện pháp cấp bách nhằm cải thiện nhanh tình trạng thiếu vi chất ở cộng đồng [122], [123]. Tăng cường vi chất dinh dưỡng vào thực phẩm là chiến lược có hiệu quả cao và an toàn.

#### **1.3.1. Giải pháp uống bổ sung**

Có nhiều nghiên cứu bổ sung vi chất dinh dưỡng đã được thực hiện trên PNCT [124]. Vi chất dinh dưỡng được bổ sung có thể là đơn chất, hai chất phối hợp hoặc đa vi chất, nghĩa là từ 3 chất trở lên.

**Can thiệp bổ sung đơn vi chất:** Phân tích hệ thống 44 thử nghiệm trên 43.274 phụ nữ để đánh giá hiệu quả của bổ sung sắt cho thấy, việc bổ sung sắt giúp giảm 70% trường hợp thiếu máu, và giảm 57% trường hợp thiếu sắt. Không thấy sự khác biệt rõ ràng giữa hai nhóm về tỷ lệ thiếu máu nặng ở quý thứ hai và quý thứ ba của thai kỳ, tỷ lệ nhiễm trùng khi có thai. Phụ nữ uống viên bổ sung viên sắt có nồng độ Hb cao hơn khi sinh cũng như giai đoạn sau sinh nhưng nồng độ Hb trên 13g/dL có nguy cơ tăng cao hơn so với nhóm không được bổ sung sắt [125].

Nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên, đối chứng của Zimmermann và CS năm 2006, tại học sinh Ma-rốc: 1 nhóm được uống Vit.A (200.000 IU), nhóm chứng sử dụng giả dược. Nồng độ Hb, Vit.A, dự trữ sắt, Erythropoietin (EPO) được đo

tại các thời điểm ban đầu, 5 tháng và 10 tháng. Kết quả cho thấy bắt đầu can thiệp tỷ lệ thiếu máu là 54%, Vit.A trong máu thấp là 77%. Tại thời điểm 10 tháng sau can thiệp, nồng độ Hb cũng tăng 7 g/L ( $p < 0,02$ ) và tỷ lệ thiếu máu giảm từ 54% xuống 38% ( $p < 0,01$ ); tăng thể tích trung bình hồng cầu ( $p < 0,001$ ), giảm sTfR ( $p < 0,001$ ), chứng tỏ cải thiện tình trạng sắt của cơ thể; làm giảm nồng độ ferritin ( $p < 0,02$ ), chứng minh sự huy động của sắt dự trữ tại gan tăng lên. Bổ sung Vit.A làm tăng nồng độ EPO ( $p < 0,05$ ). Từ đó các tác giả đã kết luận trẻ em thiếu Vit.A và sắt, bổ sung Vit.A có vai trò tăng huy động sắt dự trữ từ gan đến tuỷ xương để sinh tổng hợp hồng cầu, cơ chế này thông qua vai trò kích thích sản xuất EPO [126].

**Bổ sung phối hợp hai loại vi chất sắt và Vit.A:** Trên cơ sở các nghiên cứu chứng minh thiếu máu và thiếu Vit.A thường tồn tại song hành ở phụ nữ lứa tuổi sinh đẻ, đặc biệt là phụ nữ có thai và bà mẹ cho con bú. Nghiên cứu tại Ai cập (Hamdy 2013) còn cho thấy tình trạng thiếu Vit.A của phụ nữ trong thời gian có thai có liên quan tới tình trạng thiếu máu của mẹ và trẻ sau khi sinh [127], [126], [128].

Suharno 1993 đã chọn 305 phụ nữ từ 20 làng thuộc nông thôn phía tây Java, có thai 16 đến 24 tuần, với nồng độ Hb từ 8,0 và 10,9g/dl. Đối tượng nghiên cứu được chia 4 nhóm để nhận 1 trong 4 loại can thiệp hàng ngày như sau: Nhóm 1 nhận 2,4 mg retinol (retinyl palmitate = 8.000 IU Vit.A) là viên Vit.A và giả dược sắt; Nhóm thứ hai nhận được sắt (60mg ferrous sulfate) và giả dược Vit.A; Nhóm thứ 3 nhận cả Vit.A và sắt giống 2 nhóm trên. Nhóm 4: nhận được toàn bộ viên giả dược Vit.A và sắt. Sau 2 tháng can thiệp, nồng độ Hb tăng nhiều nhất ở nhóm kết hợp Vit.A và sắt (tăng 12,78g/L), sau đó đến nhóm bổ sung Fe đơn lẻ (+7,71g/L), nhóm Vit.A đơn lẻ (+ 3,61g/L). Gia tăng nồng độ Ferritin, sắt huyết thanh cũng được thấy ở những nhóm có Vit.A [129], [127].

**Can thiệp bổ sung đa vi chất:** Hầu hết các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng đánh giá hiệu quả của bổ sung đa vi chất (MMN) cho PNCT đều cho thấy bổ sung MMN có hiệu quả cải thiện tình trạng thiếu máu mẹ và các kết quả thai nghén. Tác giả Haider BA và Bhutta ZA đã phân tích có hệ thống 17 nghiên cứu

bổ sung vi chất dinh dưỡng trên PNCT từ cơ sở dữ liệu của Cochrane Database of System Reviews để so sánh hiệu quả của bổ sung MMN so với chỉ bổ sung sắt hoặc bổ sung sắt và acid folic [130]. Kết quả cho thấy ở nhóm PNCT bổ sung MMN, nguy cơ sinh non, CNSS thấp, nhỏ so với tuổi thai, thai chết lưu và sảy thai đều thấp hơn so với nhóm PNCT bổ sung sắt hoặc sắt folic. Như vậy việc bổ sung MMN khi có thai cho kết quả thai nghén tốt hơn so với chỉ bổ sung sắt hoặc sắt-folic. Tác giả khuyến nghị nên thay bổ sung sắt-folic bằng bổ sung MMN cho PNCT để cải thiện kết quả có thai và từ đó cải thiện sức khỏe của trẻ sau này.

Tại Việt Nam, Nghiên cứu của tác giả Trương Hồng Sơn ở Việt Nam cho thấy bổ sung viên MMN dinh dưỡng cho PNCT tại Kom Tum và Lai Châu đã giúp cải thiện tình trạng thiếu máu, thiếu vi chất dinh dưỡng một cách rõ rệt ở PNCT, đồng thời cải thiện nồng độ Hb, ferritin, kẽm, retinol huyết thanh ở nhóm can thiệp so với nhóm đối chứng [131].

### **1.3.2. Giải pháp tăng cường sắt và vitamin A vào thực phẩm**

Một hướng mới trong can thiệp dựa vào thực phẩm là tăng cường vi chất dưới dạng tiêu hóa được vào thực phẩm. Nếu thực phẩm tăng cường vi chất được số đông đối tượng có nguy cơ thiếu vi chất cao sử dụng thì tăng cường vi chất vào thực phẩm sẽ là giải pháp có hiệu quả nhất. Nhiều quốc gia đã thực hiện thành công chương trình tăng cường sắt vào thực phẩm. Tăng cường sắt vào gạo ở Philippines; tăng cường sắt vào bột mì ở Chi Lê; Bổ sung sắt metallic (Thụy Điển, Anh và Mỹ) hoặc sắt fumarate (Venezuela) vào lúa mạch hoặc ngô được bảo quản trong thời gian dài. 70% gạo ở Mỹ đã được tự nguyện tăng cường theo tiêu chuẩn của Cơ quan quản lý thuốc và thực phẩm Hoa Kỳ (Food and Drug Administration - FDA). Bên cạnh bổ sung sắt vào gạo và bột mì còn có nhiều chất mang là gia vị như nước mắm, xì dầu, gia vị ... cũng được chọn để tăng cường sắt [132],[127],[133]. Tăng cường Vit.A vào đường (Trung Mỹ), dầu ăn (Philippines, Indonesia), mì ăn liền, thức ăn nhanh (Thái Lan) [134], [115]. Ở Việt Nam, sắt được bổ sung vào nước mắm, bột mì; Vit.A vào hạt nêm, dầu ăn.

Một tổng quan hệ thống trên 79 nghiên cứu về tác động của tăng cường vi chất vào thực phẩm với tình trạng vi chất của phụ nữ đã cho thấy tăng cường vi chất sắt dẫn đến một sự gia tăng đáng kể nồng độ ferritin huyết thanh và Hb trong máu

của phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ và phụ nữ có thai. Tăng cường folate cho phụ nữ tuổi sinh đẻ và phụ nữ có thai làm giảm đáng kể tỷ lệ mắc các dị tật bẩm sinh như thiếu một phần não, đốt sống cột sống và các khuyết tật ống thần kinh ở trẻ [135].

Nghiên cứu can thiệp cộng đồng có đối chứng của Mwanri và CS, năm 2000 tại Tanzania về can thiệp bằng bổ sung trong một số khẩu phần (Vit.A đơn lẻ, sắt đơn lẻ, Vit.A + sắt, placebo) trong vòng 3 tháng. Tất cả các vi chất can thiệp được đưa vào khẩu phần ăn bổ sung là bánh ngô sản xuất tại địa phương. So sánh kết quả giữa các nhóm được bổ sung với nhóm chứng cho thấy, nhóm được bổ sung phối hợp Vit.A và sắt làm tăng nồng độ Hb, cân nặng, chiều cao tốt nhất; nhóm bổ sung Vit.A đơn lẻ cũng làm tăng nồng độ Hb, cân nặng và chiều cao so với nhóm chứng có ý nghĩa thống kê. Các tác giả kết luận rằng bổ sung Vit.A có vai trò quan trọng không những trong phòng chống thiếu Vit.A mà còn tác dụng chống thiếu máu, cải thiện tình trạng dinh dưỡng ở các nước đang phát triển [136].

Tại Việt Nam, Bộ y tế đã ban hành quy định bổ sung vi chất dinh dưỡng vào thực phẩm kèm theo quyết định số 6289/2003/QĐ-BYT ngày 09 tháng 12 năm 2003. Cụ thể như sau:

**Bảng 1.5. Quy định hàm lượng vi chất bổ sung vào thực phẩm**

Thực phẩm	Chất bổ sung	Hàm lượng VCDD bổ sung (mg/100ml)	
		Tối thiểu	Tối đa
Nước mắm	- Natri sắt (III)EDTA, trihydrat. - Sắt Sulfat, Sắt fumarat	30,0	50,0
Bột mì	Sắt sulfat (dạng khô)	27,80	51,60
	Kẽm oxyd	70,90	131,70
	Retinyl palmitat (250-sd)	1,33	4,80
	Cyanocobalamin	0,02	Không quy định
	Acid folic	2,04	8,16

Bổ sung sắt và vi chất vào thực phẩm dành cho trẻ nhỏ cũng đang là một hướng đi mới. Một chương trình thử nghiệm tăng cường thức ăn bổ sung giàu vi chất dinh dưỡng cho trẻ nhỏ đã được triển khai và kết quả là tỷ lệ thiếu máu của trẻ giảm 28,2%.

Ngũ cốc là thực phẩm thay thế được sử dụng sớm nhất để chế biến thực phẩm do đó cần được bổ sung vi chất dinh dưỡng. Sữa công thức và các chế phẩm của sữa dành cho trẻ nhỏ đã được bổ sung đa vi chất trong đó có sắt. Hiện nay, các sản phẩm dinh dưỡng và bánh kẹo, nhiều loại đã được bổ sung vi chất dinh dưỡng và được nhiều người tiêu dùng sử dụng.

### **1.3.3. Giải pháp can thiệp bằng bữa ăn**

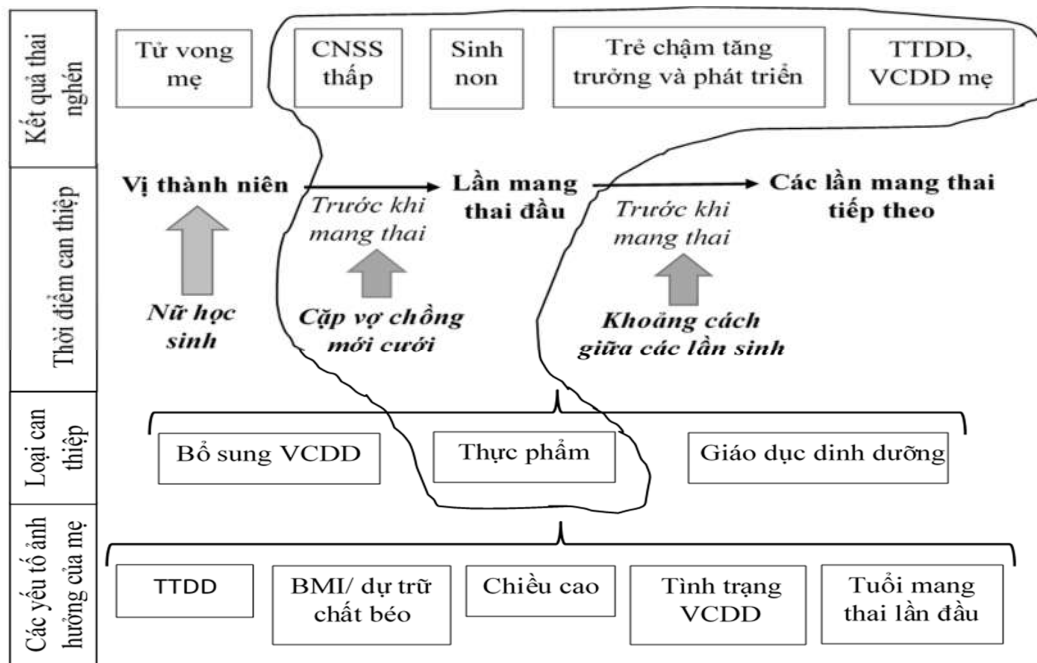
Giải pháp cải thiện tình trạng thiếu vi chất dinh dưỡng dựa vào thực phẩm là giải pháp cơ bản, dài hạn và bền vững nhất. Giải pháp này tận dụng được nguồn thực phẩm giàu dinh dưỡng sẵn có, giá thành không cao. Tuy nhiên, cho đến nay chưa có nhiều nghiên cứu được triển khai do can thiệp bổ sung thực phẩm rất phức tạp và tốn kém.

Nạn đói năm 1944-1945 tại Hà Lan được ví như một “thử nghiệm tự nhiên”. Với mức năng lượng tiêu thụ 400-800 kcal/ngày kéo dài trong 6 tháng cho mọi người bao gồm cả PNCT, nhiều hệ lụy đã được quan sát. Con của người mẹ chịu nạn đói ngay trước khi có thai có điểm nhận thức thấp khi trưởng thành [18]. Tăng nguy cơ mắc bệnh tim mạch cũng thấy ở những người đã trải qua nạn đói năm 1945 [17]. Tỷ lệ sảy thai, sinh non, chết chu sinh tăng lên ở những người bị nạn đói xảy ra vào quý thứ nhất của thai kỳ trong khi ở những người bị nạn đói xảy ra vào quý thứ 3 của thai kỳ, trẻ sinh ra có cân nặng thấp hơn và tỷ lệ chết trong 3 tháng đầu sau sinh cao hơn [137].

Tăng cường thực phẩm giàu vi chất dinh dưỡng có thể là một giải pháp giúp giảm tình trạng sinh trẻ có cân nặng sơ sinh thấp ở phụ nữ suy dinh dưỡng ở vùng nông thôn. Nghiên cứu tại Ấn Độ cho thấy CNSS của trẻ ở hộ nghèo có liên quan đến mức tiêu thụ các thực phẩm giàu vi chất hơn là mức năng lượng và protein tiêu thụ [138]. So sánh giữa 2 nhóm, một nhóm bổ sung snack chứa rau có lá màu xanh, trái cây và sữa và một nhóm bổ sung snack ít vi chất dinh dưỡng

chế biến từ khoai tây và hành tây từ trước khi có thai cho đến khi sinh, mức khác biệt cân nặng giữa hai nhóm là 26g ( $p=0,22$ ). Theo kết quả nghiên cứu khác ở Ấn Độ [139] trên phụ nữ suy dinh dưỡng có cùng cân nặng trước khi có thai, năng lượng tiêu thụ, hoạt động thể lực và mức tăng cân khi có thai cũng chỉ ra rằng cân nặng sơ sinh có liên quan chặt chẽ với mức tiêu thụ sữa, rau có lá màu xanh đậm và trái cây trong vòng 28 tuần của thời kỳ có thai.

Hình 1.6 là khung lý thuyết thể hiện các yếu tố của mẹ có ảnh hưởng đến kết quả thai nghén cũng như các loại can thiệp dinh dưỡng và giai đoạn can thiệp tiềm năng có thể cải thiện kết quả thai nghén, Các can thiệp cần được thực hiện sớm, thậm chí từ khi chưa có thai để tích lũy các chất dinh dưỡng cho nhu cầu của người mẹ tăng lên khi có thai và nhu cầu ngày càng tăng nhanh của thai nhi.



**Hình 1.6. Khung lý thuyết các giai đoạn và can thiệp dinh dưỡng tiềm năng để cải thiện kết quả thai nghén (Nguồn: Janet C. King, 2016 [140], có điều chỉnh)**

(CNSS: cân nặng sơ sinh; TTDD: tình trạng dinh dưỡng; VCDD: vi chất dinh dưỡng)

Các nghiên cứu thử nghiệm can thiệp có đối chứng đã được thực hiện để đánh giá hiệu quả của bổ sung vi chất dinh dưỡng trên PNCT. Việc bổ sung ít nhất là cải thiện tình trạng của loại vi chất được bổ sung và ít nhiều có tác động



đến kết quả thai nghén như: CNSS của trẻ, tỷ lệ sinh non, sảy thai, tình trạng nhẹ cân, thấp còi của trẻ sơ sinh. Mặc dù vai trò của các chất dinh dưỡng có trong thực phẩm là rất quan trọng khi có thai và đã được biết đến từ lâu, tuy nhiên số nghiên cứu thử nghiệm bổ sung thực phẩm hoặc dựa vào thực phẩm chưa nhiều và cho những kết quả trái chiều. Tóm lại, các kết quả và minh chứng của các nghiên cứu trong nước và ngoài nước cho thấy:

Thiếu máu, thiếu Vit.A vẫn là vấn đề ý nghĩa sức khỏe cộng đồng quan trọng ở nhiều nước trên thế giới, trong đó có Việt Nam.

Thiếu sắt, thiếu Vit.A phổ biến ở những vùng còn khó khăn về kinh tế, lạc hậu về văn hoá và kiến thức thực hành dinh dưỡng thấp. Hiểu biết của người mẹ về chăm sóc trẻ, chế biến thực phẩm, thực phẩm bổ sung chưa thật tốt; nhiều phong tục tập quán lạc hậu cũng ảnh hưởng lớn đến tiếp cận kiến thức mới.

Những thực phẩm tăng cường vi chất có giá khá cao so với thu nhập của người dân tại các vùng khó khăn; việc tiếp cận và sử dụng được những thực phẩm này cho PNCT trong điều kiện hàng ngày bị hạn chế. Do vậy việc nghiên cứu đưa ra những thực phẩm bổ sung phù hợp với nhóm tuổi, tập quán vùng, với giá thành rẻ phù hợp với người dân ... là vấn đề cần được các nhà hoạch định chính sách chú ý quan tâm.

Thực phẩm tự nhiên giàu vi chất, an toàn, sẵn có và có vai trò quan trọng đặc biệt khi có thai. Người phụ nữ khi có thai đều được khuyến nghị phải tiêu thụ thêm năng lượng và các chất dinh dưỡng cho nhu cầu đang tăng lên của người mẹ và thai nhi cũng như để dự trữ các chất dinh dưỡng cho trẻ bú sau này. Tuy nhiên, các nghiên cứu bổ sung bằng thực phẩm trên phụ nữ có thai chưa nhiều, đặc biệt là sử dụng thực phẩm sẵn có tại địa phương không qua chế biến công nghiệp. Vì vậy nghiên cứu sinh đã lựa chọn nghiên cứu đánh giá các chỉ số hóa sinh liên quan đến tình trạng dinh dưỡng sắt, Vit.A trong thử nghiệm có đối chứng bổ sung thực phẩm giàu vi chất dinh dưỡng cho phụ nữ từ trước khi có thai cho tới khi sinh con ở nông thôn Phú Thọ. Đề tài nghiên cứu được xây dựng với giả thiết: Tình trạng sắt và Vit.A của PNCT được bổ sung thực phẩm tốt hơn so với tình trạng dinh dưỡng sắt, Vit.A của PNCT không được bổ sung thực phẩm.

## CHƯƠNG 2

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. Địa điểm và đối tượng nghiên cứu

**Địa điểm nghiên cứu:** Nghiên cứu được thực hiện tại huyện Cẩm Khê, tỉnh Phú Thọ. Cẩm Khê là một huyện trung du, miền núi nằm dọc theo bờ hữu ngạn sông Thao, trải dài trên 30 km, bề ngang hơn 10 km, nằm ở Tây Bắc của tỉnh Phú Thọ, cách Hà Nội 120km về phía Đông Bắc. Cơ cấu kinh tế tại Cẩm Khê: nông lâm nghiệp chiếm 69%; công nghiệp - tiểu thủ công nghiệp chiếm 15,7%; dịch vụ - thương mại chiếm 15,3%. Cẩm Khê có diện tích 234,5 km<sup>2</sup> với dân số gần 140.000 người, trong đó có hơn 13.000 trẻ dưới 5 tuổi và gần 25.000 phụ nữ 15-49 tuổi.

Huyện Cẩm Khê có 31 đơn vị hành chính gồm 1 thị trấn Sông Thao và 30 xã. Dựa vào số đăng ký kết hôn trung bình hàng năm, tỷ lệ phụ nữ sinh con ngay trong năm đầu sau khi kết hôn qua thu thập số liệu từ Trung tâm Y tế huyện và trạm y tế các xã là 95%, để đảm bảo cỡ mẫu cần thiết, nghiên cứu đã được thực hiện tại 29 xã và thị trấn (trừ 2 xã Cát Trù và Yên Tập không đăng ký tham gia do dân số và tỷ lệ sinh thấp) trên địa bàn huyện Cẩm Khê, Phú Thọ.

**Đối tượng nghiên cứu:** phụ nữ 18-30 tuổi mới kết hôn, dự định có thai ngay trong năm đầu, sống tại địa bàn 29 xã thuộc huyện Cẩm Khê, Phú Thọ.

**Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng nghiên cứu ban đầu:**

- Phụ nữ 18-30 tuổi.
- Mới kết hôn chưa có thai và dự định có thai ngay sau khi kết hôn
- Tình nguyện tham gia nghiên cứu.

**Tiêu chuẩn loại trừ đối tượng nghiên cứu ban đầu:**

- Phụ nữ hiện đang có thai hoặc đã sinh con.
- Phụ nữ mắc bệnh thận, tim mạch, đái tháo đường, sốt rét, lao, HIV. Phụ nữ hút thuốc.

- Phụ nữ hiện có chồng đi làm xa trong thời gian dài hoặc không sống cùng với chồng.
- Phụ nữ có dự định đi làm ăn xa nhà.

## 2.2. Phương pháp nghiên cứu

### 2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu gồm hai phần:

\* **Phần 1:** Nghiên cứu mô tả có phân tích nhằm đánh giá tình trạng dinh dưỡng sắt, Vit.A của phụ nữ trước khi có thai lần đầu.

\* **Phần 2:** Nghiên cứu can thiệp có đối chứng trên cộng đồng nhằm đánh giá hiệu quả của can thiệp bổ sung thực phẩm giàu dinh dưỡng cho phụ nữ trước và trong khi có thai tới tình trạng sắt, Vit.A. Trong nghiên cứu can thiệp, đối tượng nghiên cứu được chia ngẫu nhiên vào một trong ba nhóm:

- Nhóm 1 can thiệp (CT1): Nhóm phụ nữ được bổ sung thực phẩm giàu dinh dưỡng từ khi đăng ký tham gia nghiên cứu cho đến khi sinh con.

- Nhóm 2 can thiệp (CT2): Nhóm phụ nữ được bổ sung thực phẩm giàu dinh dưỡng từ khi có thai 16 tuần cho đến khi sinh con.

- Nhóm 3 không can thiệp: Nhóm phụ nữ không được ăn thực phẩm bổ sung.

**Thành phần thực phẩm bổ sung:** Thực phẩm sử dụng trong can thiệp là những thực phẩm tự nhiên, giàu sắt, kẽm, Vit.A, B<sub>12</sub> và folate sẵn có tại địa phương bao gồm thịt lợn nạc, thịt lợn ba chỉ, gan lợn, tiết lợn, trứng vịt lộn và rau có lá màu xanh thẫm theo mùa. Sử dụng phần mềm NutriSurvey và Bảng thành phần thực phẩm Việt Nam [141] để tính toán và xây dựng giá trị dinh dưỡng của 10 thực đơn quay vòng (xem Phụ lục 1). Khẩu phần bổ sung hàng ngày đều có 1-2 loại thực phẩm nguồn động vật và 1 loại rau có lá màu xanh thẫm. Các thực phẩm được phối hợp để đảm bảo thành phần các chất dinh dưỡng như sắt, kẽm, Vit.A, VitB<sub>12</sub> và folate đạt ít nhất 50% so với nhu cầu khuyến nghị cho phụ nữ có thai Việt Nam, năng lượng tổng số của mỗi suất ăn bổ sung hàng ngày không vượt

quá 200 kcal để tránh ảnh hưởng đến bữa ăn chính tại nhà của đối tượng nghiên cứu trong nhóm can thiệp.

Ngoài tính toán theo Bảng thành phần thức ăn Việt Nam, nghiên cứu đã lấy mẫu thực phẩm bổ sung đã chế biến để phân tích thành phần các chất sinh năng lượng và hàm lượng các vi chất như sắt, kẽm, vitamin A, vitamin B<sub>12</sub> và folate. Kết quả thành phần dinh dưỡng thực tế có trong khẩu phần cung cấp cho đối tượng nghiên cứu được nêu trong Bảng 2.1.

**Bảng 2.1. Thành phần dinh dưỡng của khẩu phần bổ sung**

<b>Chất dinh dưỡng</b>	<b>Hàm lượng</b>
Năng lượng (kcal)	193
Sắt (mg)	15,5
Kẽm (mg)	5,2
Vit.A (µg RAE <sup>a</sup> )	1.541
Vitamin B <sub>12</sub> (µg)	7,6
Folate (µg)	407

<sup>a</sup>: RAE - Retinol Activity Equivalent.

Các loại thực phẩm được chế biến hàng ngày theo đúng thực đơn và trọng lượng quy định (Phụ lục 2). Đối tượng nghiên cứu được ăn thực phẩm bổ sung hàng ngày trừ ngày thứ bảy, chủ nhật và các ngày lễ tết.

## **2.2.2. Cỡ mẫu và cách chọn mẫu**

### **2.2.2.1. Cỡ mẫu nghiên cứu**

*\* Nghiên cứu mô tả đánh giá tình trạng sắt, Vit.A của phụ nữ trước khi có thai.*

*Áp dụng công thức tính cỡ mô tả cắt ngang*

$$n = Z_{\left(1-\frac{\alpha}{2}\right)}^2 \frac{[p(1-p)]}{\Delta^2}$$

Trong đó:

- Với độ tin cậy 95% ta có  $Z_{(1-\frac{\alpha}{2})} = 1,96$  với  $\alpha = 0,05$
- $p$  là tỷ lệ thiếu máu hoặc tỷ lệ Vit.A thấp của phụ nữ tuổi sinh đẻ tại cộng đồng dựa vào nghiên cứu trước. Tỷ lệ thiếu máu được dựa vào kết quả tổng điều tra quốc gia năm 2010 do Viện Dinh dưỡng triển khai,  $p = 28,8\%$  [61], tỷ lệ Vit.A thấp dựa vào kết quả nghiên cứu của tác giả Trương Hồng Sơn năm 2012,  $p = 23,6\%$  [131].
- $\Delta$  là khoảng sai lệch mong muốn giữa tỷ lệ thu được từ mẫu ( $p$ ) và tỷ lệ của quần thể, ước tính  $\Delta = 0,045$ .

Cỡ mẫu cần có là tổng số mẫu tính được theo công thức cộng thêm ước tính 7% bỏ cuộc.

Dựa vào tỷ lệ thiếu máu và tỷ lệ Vit.A thấp từ các nghiên cứu trước, thay vào công thức để tính cỡ mẫu được trình bày trong bảng 2.2.

**Bảng 2.2: Bảng tổng hợp tính cỡ mẫu cho nghiên cứu mô tả tình trạng sắt và vitamin A của phụ nữ trước khi có thai**

Chỉ số	$p$	Nguồn số liệu tham khảo	$d$	$n$	Cỡ mẫu = $n + 7\%$ bỏ cuộc
Vit.A thấp	0,236	T.H.Son, 2012 [131]	0,045	342	366
Thiếu máu	0,288	Viện Dinh dưỡng, 2010 [61]	0,045	389	416

Như vậy cỡ mẫu cần cho nghiên cứu mô tả là 416 phụ nữ. Thực tế đã thu thập được số liệu của 411 phụ nữ.

*\* Cỡ mẫu cho nghiên cứu can thiệp*

Áp dụng công thức tính cỡ mẫu so sánh sự khác biệt giữa hai nhóm trong nghiên cứu có đánh giá nhiều lần theo thời gian [142].

$$n = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 (1 + (n - 1)\rho)}{n [(\mu_1 - \mu_2)/\sigma]^2}$$

Trong đó:

- n: số phụ nữ trong một nhóm nghiên cứu
- $\alpha$ : Xác suất mắc phải sai lầm loại 1
- $\beta$ : Xác suất mắc phải sai lầm loại 2
- $n^*$ : là số thời điểm đánh giá;  $n^* = 3$
- $\rho$ : là tương quan giữa các lần đo lặp lại; ước tính  $\rho = 0,87$
- $\sigma$ : phương sai giả định chung giữa hai nhóm dựa vào nghiên cứu trước
- $(\mu_1 - \mu_2)$ : là kỳ vọng sự khác biệt trung bình giữa hai nhóm

Với độ tin cậy 95% và lực mẫu là 0,80 thì  $Z_{\alpha}=1.96$  và  $Z_{\beta}= 0,84$

Thay các giá trị vào công thức, cỡ mẫu tính toán được trình bày trong bảng 2.3.

**Bảng 2.3. Bảng tổng hợp tính cỡ mẫu cho nghiên cứu can thiệp**

Chỉ số	$\mu_1 - \mu_2$	$\sigma$	Nguồn số liệu tham khảo	n	n + (20%)n	Tổng mẫu của 3 nhóm
Ferritin	7,5	15	T.H.Son, 2012 [131]	57	69	207
Sắt trong cơ thể	0,33	0,6	Andrew, 2011 [19]	47	57	171
Vit.A huyết thanh	0,04	0,07	T.H.Son, 2012 [131]	44	53	159

Như vậy, để có thể phát hiện được mức khác biệt ở độ tin cậy 95% về nồng độ ferritin, hàm lượng sắt theo trọng lượng cơ thể và retinol huyết thanh, mỗi nhóm cần 57 phụ nữ. Để đảm bảo đủ đối tượng sau khi kết thúc nghiên cứu, đã cộng 20% phụ nữ có thể bỏ cuộc. Do đó, cỡ mẫu nghiên cứu cần có 69 phụ nữ trong một nhóm. Vậy tổng số phụ nữ tham gia nghiên cứu can thiệp là  $69 \times 3 = 207$  phụ nữ. Đề tài đã thực hiện được trên 207 phụ nữ đến khi xử lý số liệu còn 182 phụ nữ trong đó nhóm CT1 còn 61 phụ nữ, nhóm CT2 còn 60 phụ nữ và nhóm chứng còn 61 phụ nữ.

\* Cỡ mẫu đánh giá sự thay đổi nồng độ hepcidin giữa 2 nhóm nghiên cứu gồm: nhóm can thiệp từ trước khi có thai và nhóm không can thiệp.

Áp dụng công thức tính cỡ mẫu so sánh sự khác biệt giữa hai nhóm trong nghiên cứu có đánh giá nhiều lần theo thời gian [142].

$$n = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 (1 + (n - 1)\rho)}{n [(\mu_1 - \mu_2)/\sigma]^2}$$

Trong đó:

- n: số phụ nữ trong một nhóm nghiên cứu
- $\alpha$ : Xác suất mắc phải sai lầm loại 1
- $\beta$ : Xác suất mắc phải sai lầm loại 2
- $n^*$ : là số thời điểm đánh giá;  $n^* = 3$
- $\rho$ : là tương quan g ã định g ãa các lần đo lặp lại; ước tính  $\rho = 0,87$
- $\sigma$ : là phương sai giả định chung giữa hai nhóm,  $\sigma = 5,5$  dựa vào nghiên cứu trước [143].
- $(\mu_1 - \mu_2)$ : là kỳ vọng sự khác biệt trung bình giữa 2 nhóm,  $(\mu_1 - \mu_2) = 4$

Với độ tin cậy 95% và lực mẫu là 0,80 thì  $Z_{\alpha} = 1,96$  và  $Z_{\beta} = 0,84$

Thay số vào công thức tính được  $n = 27$ . Thực tế, đề tài đã chọn 30 phụ nữ cho mỗi nhóm, tổng số mẫu cho 2 nhóm là 60 phụ nữ.

### **2.2.2.2. Cách chọn mẫu**

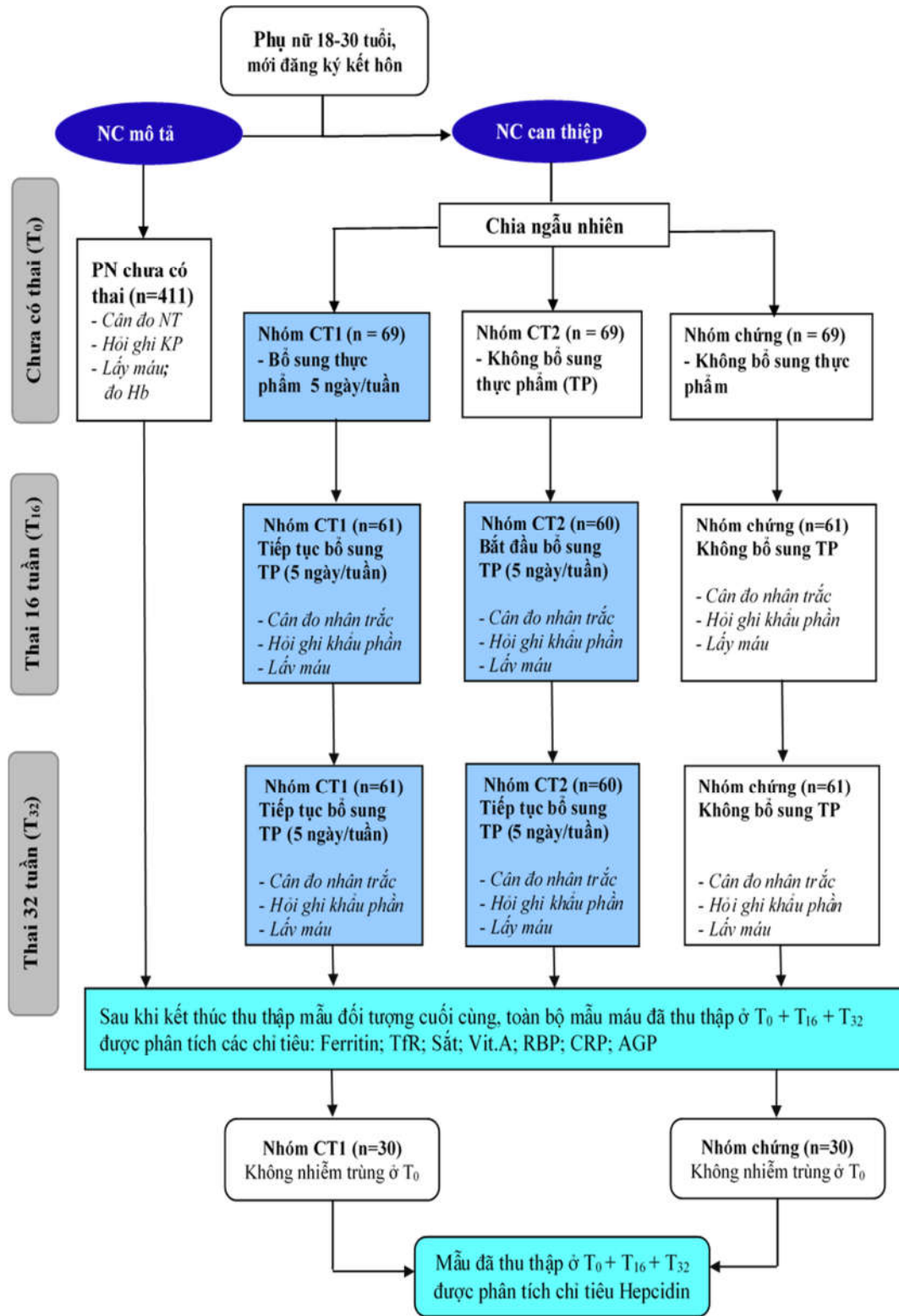
Nghiên cứu chọn chủ đích các xã thuộc huyện Cẩm Khê tỉnh Phú Thọ để triển khai.

❖ Quá trình chọn mẫu tham gia nghiên cứu được thực hiện theo 3 bước sau:

1. Trưởng Trạm y tế, Chủ tịch Hội Phụ nữ xã tiếp xúc với toàn bộ phụ nữ 18-30 tuổi mới đăng ký kết hôn tại 29 xã. Sau khi giải thích về nghiên cứu, các phụ nữ có nguyện vọng được mời tham gia điều tra sàng lọc tại trạm y tế xã.
2. Phụ nữ được phỏng vấn, khám sàng lọc và lấy nước tiểu để chẩn đoán xác định có thai tại trạm y tế xã (phụ lục 3). Phụ nữ đáp ứng được các yêu cầu của nghiên cứu được mời ký thoả thuận tham gia nghiên cứu. Phụ nữ đọc và tự nguyện ký vào bản thoả thuận tham gia nghiên cứu (phụ lục 5).
3. Bảng chia ngẫu nhiên đối tượng nghiên cứu vào 3 nhóm được xây dựng từ trước khi triển khai nghiên cứu. Bảng phân nhóm ngẫu nhiên được thiết kế bởi phần mềm excel, dựa trên số xã tham gia nghiên cứu và dựa trên trình tự phụ nữ tham gia nghiên cứu. Phụ nữ đủ điều kiện tham gia nghiên cứu theo bảng tính ngẫu nhiên được chia vào một trong ba nhóm nghiên cứu: nhóm can thiệp 1 (CT1) được bổ sung thực phẩm từ khi bắt đầu tham gia đến khi sinh con; nhóm can thiệp 2 (CT2) được bổ sung thực phẩm từ khi thai được 16 tuần cho đến khi sinh con; và nhóm chứng: không được bổ sung thực phẩm.

Quá trình chọn mẫu được thể hiện trong sơ đồ nghiên cứu (hình 2.1).





**Hình 2.1. Sơ đồ nghiên cứu**

(Nghiên cứu: NC; cân đo nhân trắc: cân đo NT; hội ghi khẩu phần: hội ghi KP)

Nghiên cứu bắt đầu nhận phụ nữ tham gia trong khoảng thời gian từ 9/2011 đến 3/2014, thời gian bắt đầu tham gia của các đối tượng là khác nhau, kết thúc thu thập mẫu trên thực địa vào tháng 2 năm 2015, thời gian kết thúc phân tích số liệu vào tháng 6 năm 2017. Chọn phụ nữ tham gia vào nghiên cứu theo 2 phần như sau:

1. Lấy được 411 phụ nữ tham gia vào nghiên cứu đánh giá tình trạng sắt, thiếu máu và tình trạng Vit.A ở thời điểm ban đầu trước khi có thai.
2. Lấy cho đến khi đủ 69 phụ nữ đầu tiên thuộc nhóm CT1; 69 phụ nữ đầu tiên thuộc nhóm CT2 và 69 phụ nữ đầu tiên thuộc nhóm chứng vào nghiên cứu đánh giá hiệu quả can thiệp bổ sung thực phẩm trước và trong khi có thai tới các chỉ số hóa sinh liên quan đến tình trạng sắt và Vit.A.

**\* Lý do bỏ cuộc của các đối tượng tham gia nghiên cứu can thiệp cụ thể như sau:**

- Nhóm CT1 có 8 phụ nữ bỏ cuộc: 3 phụ nữ đi làm xa + 2 phụ nữ bỏ ăn + 1 phụ nữ bị sẩy thai + 2 phụ nữ có nguyên nhân khác
- Nhóm CT2 có 9 phụ nữ bỏ cuộc: 3 phụ nữ đi làm xa + 2 phụ nữ bị sẩy thai + 4 phụ nữ có nguyên nhân khác.
- Nhóm chứng có 8 phụ nữ bỏ cuộc: 4 phụ nữ đi làm xa + 2 phụ nữ bị sẩy thai + 2 phụ nữ có nguyên nhân khác.

**\* Sau khi đã phân tích các chỉ số hóa sinh, chọn 30 phụ nữ trong nhóm CT1 và nhóm chứng để phân tích chỉ số hepcidin tại 3 thời điểm  $T_0$ ;  $T_{16}$  và  $T_{32}$  với tiêu chuẩn sau:**

- Phụ nữ tham dự đủ tất cả các đợt lấy mẫu ở 3 thời điểm  $T_0$ ;  $T_{16}$  và  $T_{32}$ .
- Không bị nhiễm trùng ở thời điểm  $T_0$

### **2.2.3. Tổ chức nghiên cứu can thiệp**

#### **2.2.3.1. Thực phẩm bổ sung cho đối tượng nghiên cứu thuộc nhóm can thiệp**

*Thực phẩm sử dụng trong can thiệp:* Thịt lợn nạc, thịt lợn ba chỉ, gan lợn, tiết lợn, trứng vịt lộn và rau có lá màu xanh thẫm theo mùa (rau muống,

rau cải, rau cải cúc, rau giền, rau mồng tơi) được sử dụng để xây dựng thực đơn ăn bổ sung. Sử dụng phần mềm NutriSurvey và Bảng thành phần thực phẩm Việt Nam [141] để tính toán và xây dựng 10 thực đơn quay vòng (Phụ lục 2). Thực đơn hàng ngày đều có 1-2 loại thực phẩm nguồn động vật và 1 loại rau có lá màu xanh thẫm. Năng lượng tổng số của mỗi suất ăn bổ sung hàng ngày không vượt quá 200 kcal, thành phần các chất dinh dưỡng như sắt, kẽm, Vit.A, VitB<sub>12</sub> và folate đạt ít nhất 50% so với nhu cầu khuyến nghị cho phụ nữ có thai Việt Nam.

### 2.2.3.2. Thời gian bổ sung

Các phụ nữ tham gia nghiên cứu được ăn khẩu phần bổ sung 5 ngày/tuần trong suốt thời gian tham gia nghiên cứu. Khoảng thời gian bổ sung và số lần được bổ sung của mỗi phụ nữ thể hiện ở bảng 2.4.

**Bảng 2.4. Thời gian bổ sung và số lần bổ sung trên mỗi phụ nữ**

Nhóm	Thời gian được bổ sung (tháng)				Số lần được bổ sung*			
	Trước khi có thai**	Có thai - thai 16 tuần	Thai 16 tuần - sinh con	Tổng số	Trước khi có thai	Có thai - thai 16 tuần	Thai 16 tuần - sinh con	Tổng số
<b>CT 1</b>	2,5	3,5	5,5	<b>11,5</b>	50	70	110	<b>230</b>
<b>CT 2</b>	0	0	5,5	<b>5,5</b>	0	0	110	<b>110</b>
<b>Chứng</b>	0	0	0	<b>0</b>	0	0	0	<b>0</b>

\*: Số khẩu phần bổ sung cung cấp cho mỗi phụ nữ.

\*\* : Khoảng thời gian giữa kết hôn và sinh con đầu lòng

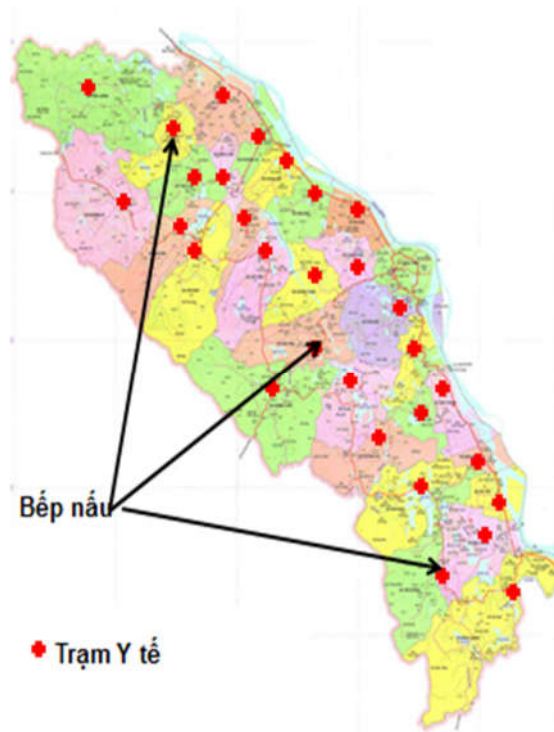
**Chế biến thực phẩm bổ sung:** Nghiên cứu xây dựng 3 điểm nấu tại xã Ngô Xá (chế biến thực phẩm bổ sung cho đối tượng nghiên cứu tại 11 xã ở thượng huyện), xã Sơn Tinh (chế biến thực phẩm cho đối tượng nghiên cứu tại 9

xã ở trung huyện) và xã Văn Khúc (chế biến thực phẩm cho đối tượng nghiên cứu tại 9 xã ở hạ huyện). Thực phẩm được chế biến hàng ngày, giống nhau ở cả ba bếp nấu, theo đúng thực đơn và trọng lượng đã được xây dựng theo 10 thực đơn quay vòng. Hàng ngày, người chế biến mua thực phẩm tươi sống, rõ nguồn gốc theo thực đơn, chế biến theo đúng hướng dẫn, chia theo định mức thành các suất ăn bổ sung. Các thực phẩm được chế biến riêng, không cho thêm bất cứ loại dầu mỡ hoặc gia vị nào khi chế biến. Việc nấu và chia thực phẩm được thực hiện xong lúc 8h30' hàng ngày để người tổ chức ăn đến lấy và mang về điểm ăn tại xã do mình phụ trách.

***Tính chấp nhận với thực phẩm bổ sung:*** Việc chế biến thực phẩm và đánh giá tính chấp nhận đối với các thực phẩm bổ sung đã được thực hiện trong nghiên cứu thử nghiệm [144]. Các đối tượng nghiên cứu đánh giá loại thực phẩm sử dụng và cách chế biến chấp nhận được, chấm với nước mắm là phù hợp.

***Thời gian ăn thực phẩm bổ sung:*** Thời gian ăn từ 9h00 đến 9h30' sáng, 5 ngày/tuần từ thứ Hai đến thứ Sáu, trừ các ngày thứ Bảy, Chủ nhật và các ngày lễ tết theo quy định của Nhà nước.

***Địa điểm ăn:*** Mỗi xã có một điểm ăn tập trung, điểm ăn có thể là trạm y tế xã hoặc nhà văn hóa thôn phụ thuộc vào số đối tượng nghiên cứu ăn và khoảng cách từ nhà đối tượng nghiên cứu đến điểm ăn. Nghiên cứu có 29 điểm ăn tại 29 xã. Mỗi xã có 1 người tổ chức ăn. Người tổ chức ăn nhận thực phẩm tại các bếp nấu, mang đến điểm ăn do mình phụ trách, tổ chức cho các đối tượng nghiên cứu ăn, cân lượng thực phẩm đối tượng nghiên cứu không ăn hết và ghi sổ theo dõi lượng thực phẩm thực tế được đối tượng nghiên cứu tiêu thụ. Các đối tượng nghiên cứu ăn thực phẩm bổ sung cùng với nước mắm để chấm. Không ăn tại nhà đối tượng nghiên cứu. Các điểm chế biến thực phẩm và điểm tổ chức ăn được thể hiện trong Hình 2.2.

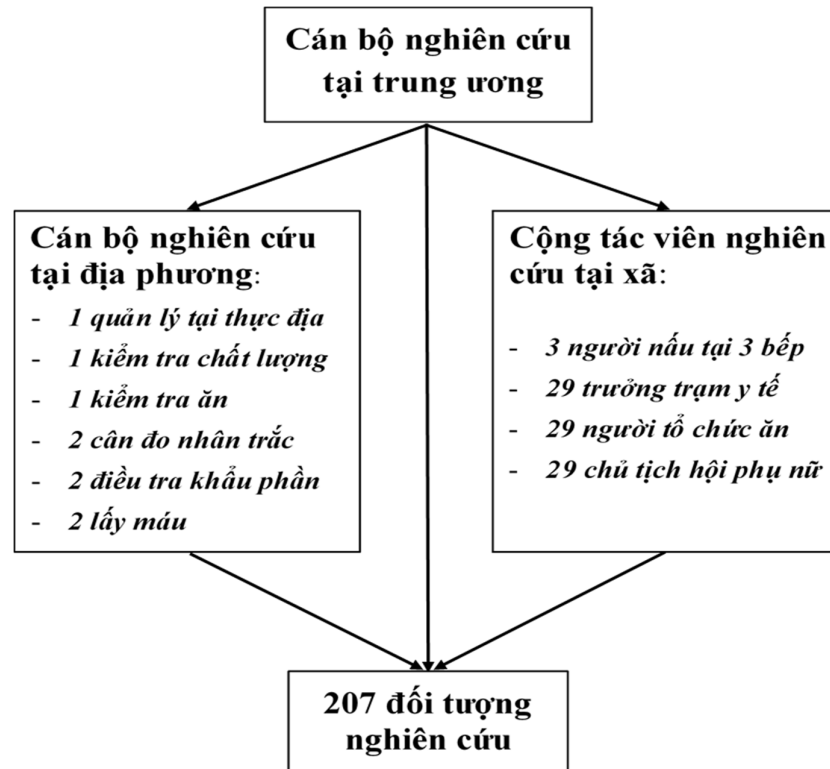


**Hình 2.2. Địa điểm chế biến và tổ chức ăn thực phẩm bổ sung**

**Loại bỏ đối tượng nghiên cứu:** Đối tượng nghiên cứu không đến ăn trong vòng 10 ngày liên tiếp hoặc thời gian ăn kéo dài quá 1 năm mà vẫn chưa có thai bị loại khỏi nghiên cứu.

### ***2.2.3.3. Tổ chức, quản lý và giám sát nghiên cứu can thiệp***

Nghiên cứu được thực hiện tại 29 xã tại huyện Cẩm Khê, tỉnh Phú Thọ. Trưởng trạm y tế là người chịu trách nhiệm chính tại mỗi xã, quản lý các thông tin về số đối tượng nghiên cứu tham gia tại xã, số đối tượng nghiên cứu mới tham gia trong tuần, thường xuyên cập nhật thông tin về đối tượng nghiên cứu với cán bộ quản lý nghiên cứu trên toàn huyện. Sơ đồ tổ chức và quản lý nghiên cứu được trình bày trong hình 2.3.



**Hình 2.3. Sơ đồ tổ chức và quản lý nghiên cứu**

Trong thời gian triển khai, nghiên cứu luôn có 01 cán bộ quản lý tại thực địa, 01 cán bộ chuyên kiểm tra chất lượng, 01 cán bộ chuyên kiểm tra việc tổ chức ăn, 02 cán bộ chuyên cân đo nhân trắc, 02 cán bộ chuyên điều tra khẩu phần và 02 cán bộ chuyên lấy máu. Các cán bộ tại thực địa được tập huấn, kiểm tra và đánh giá trước khi tham gia nghiên cứu và thường xuyên được kiểm tra trong quá trình triển khai. Nghiên cứu sinh và nhóm cán bộ tham gia nghiên cứu tại trung ương dưới sự hỗ trợ của các chuyên gia, trực tiếp quản lý việc triển khai nghiên cứu từ tập huấn kỹ thuật, xây dựng lịch tuần, điều tra sàng lọc, tổ chức ăn đến giám sát triển khai, thu thập số liệu định kỳ, nhập, quản lý và làm sạch số liệu. Việc theo dõi, kiểm tra chất lượng được thực hiện theo các mẫu biểu đã được thiết kế sẵn (phụ lục 4; 7; 11; 12; 13; 14; 15).

### 2.3. Phương pháp và công cụ thu thập số liệu

#### 2.3.1. Thời điểm thu thập số liệu

Các thông tin và số liệu của phụ nữ tham gia được thu thập vào 3 thời điểm là ban đầu ( $T_0$ ), thai 16 tuần ( $T_{16}$ ) và thai 32 tuần ( $T_{32}$ ). Các số liệu và thời điểm thu thập được thể hiện trong bảng 2.5.

**Bảng 2.5. Thời điểm và các số liệu cần thu thập**

Số liệu thu thập	Ban đầu	Thai 16 tuần	Thai 32 tuần
Thông tin chung	x		
Theo dõi có thai: kiểm tra bằng theo dõi hàng tháng cho đến khi phát hiện có thai			
Nhân trắc	x	x	x
Lấy máu xét nghiệm	x	x	x
Khẩu phần ăn	x	x	x

Giới hạn thời gian thu thập số liệu được quy định trong Bảng 2.6.

**Bảng 2.6. Quy định khoảng thời gian thu thập số liệu**

Loại số liệu / mẫu thu thập	Thời gian quy định
Thông tin chung	Ngày đầu tham gia ( $D_0$ )
Nhân trắc ban đầu	$D_0$
Mẫu máu ban đầu ( $T_0$ )	$D_0 + 5$ ngày
Khẩu phần 2 ngày không liên tiếp ban đầu	$D_0 + 1$ tuần
Nhân trắc, mẫu máu, khẩu phần thai 16 tuần	16 tuần $\pm$ 1 tuần
Nhân trắc, mẫu máu, khẩu phần thai 32 tuần	32 tuần $\pm$ 1 tuần

### **2.3.2. Phương pháp thu thập số liệu**

#### **Phỏng vấn**

Sử dụng bộ câu hỏi đã được thiết kế và thử nghiệm trước khi triển khai để thu thập các thông tin chung của đối tượng nghiên cứu (phụ lục 3). Sử dụng mẫu phiếu tự điền để đối tượng nghiên cứu tự theo dõi chu kỳ kinh nguyệt hàng tháng cho đến khi có thai (phụ lục 8).

#### **Cân đo nhân trắc**

Tại mỗi thời điểm thu thập số liệu theo quy định, mỗi đối tượng nghiên cứu tham gia được cân đo các chỉ số nhân trắc tại trạm y tế. Cân đo nhân trắc do các cán bộ của nghiên cứu thực hiện theo kỹ thuật được hướng dẫn [145]. Sử dụng mẫu biểu đã được thiết kế sẵn để ghi lại kết quả cân đo (phụ lục 6). Dụng cụ thu thập các số đo nhân trắc cụ thể như sau:

- Sử dụng cân kỹ thuật số HealthOMeter 349 KLX với độ chính xác 0,1 kg để đo cân nặng.
- Chiều cao được đo bằng thước đo chiều cao đứng Microtoise 04-116 (Stanley Black & Decker, New Britain) với độ chính xác 0,1 cm.

#### **Điều tra khẩu phần**

Sử dụng kỹ thuật hỏi ghi khẩu phần ăn 24 giờ qua trong 2 ngày không liên tiếp tại 3 thời điểm [145, 146]: khi bắt đầu tham gia ( $T_0$ ), tuần thứ 16 ( $T_{16}$ ) và tuần thứ 32 ( $T_{32}$ ) của thai kỳ. Việc hỏi ghi khẩu phần do các cán bộ điều tra có kinh nghiệm, được tập huấn và định kỳ tập huấn nhắc lại và được thực hiện tại hộ gia đình. Kết quả phỏng vấn được ghi lại vào phiếu đã được thiết kế sẵn (phụ lục 9). Sử dụng cân thực phẩm (Laica KS1016E; Laica SpA) với độ chính xác 1g cân lại tất cả các loại thực phẩm còn lại của ngày hôm trước, sử dụng quyển ảnh có các hình vẽ bằng kích thước thực tế của các dụng cụ dùng để ăn và các món ăn thường gặp để giúp đối tượng nghiên cứu nhớ lại chính xác lượng thực phẩm đã được tiêu thụ trong ngày hôm trước.



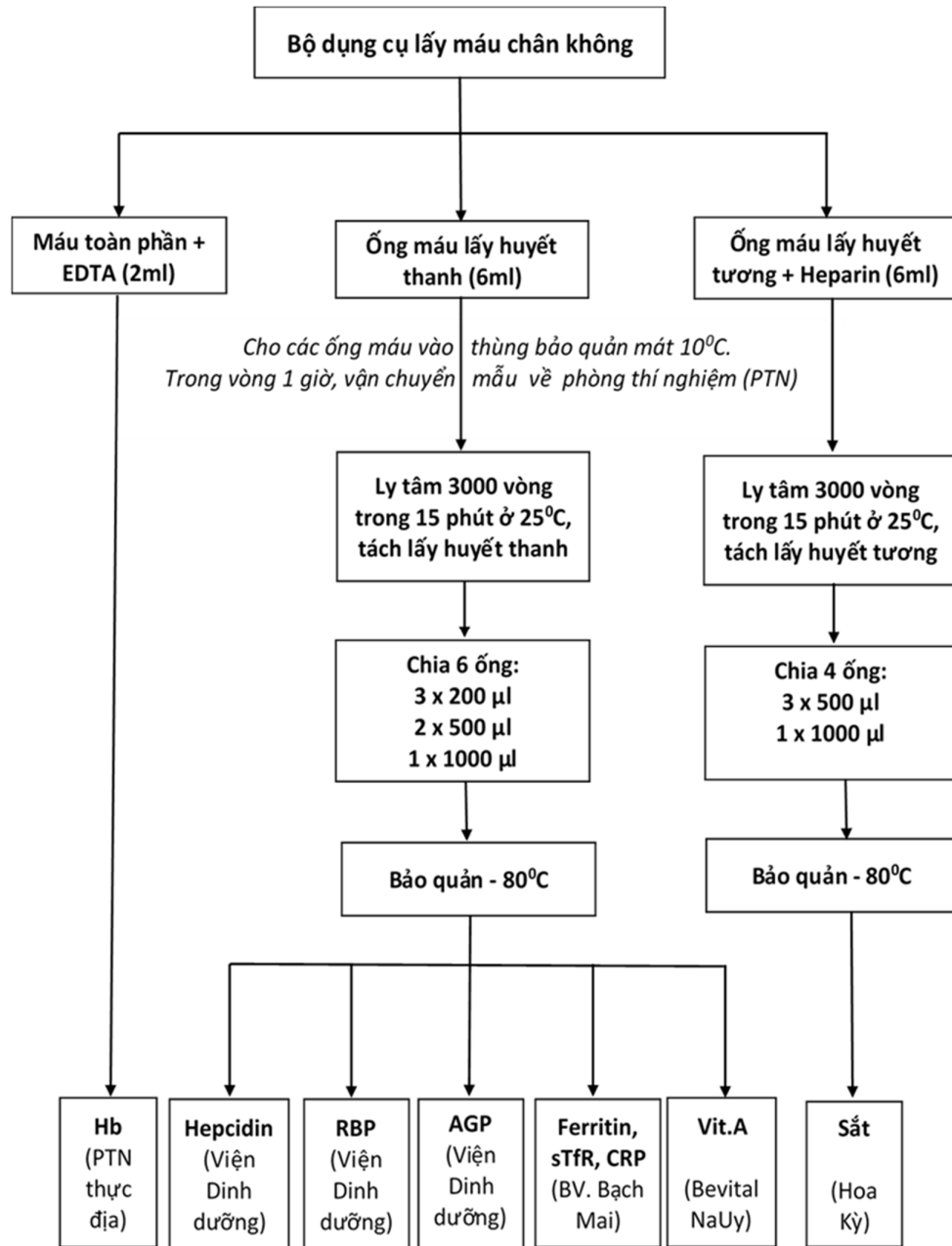
Kết quả phân tích so sánh khẩu phần ăn của các nhóm nghiên cứu ở giai đoạn thai 16 tuần và khi thai 32 tuần được trình bày trong phụ lục 1.

### **Thu thập mẫu máu làm xét nghiệm**

Tại các thời điểm thu thập mẫu máu:  $T_0$ ;  $T_{16}$  và  $T_{32}$ , đối tượng nghiên cứu được lấy máu tĩnh mạch vào buổi sáng khi đói tại trạm y tế. Việc lấy máu do các kỹ thuật viên có kinh nghiệm thực hiện. Sử dụng bộ dụng cụ chuyên dụng để lấy máu gồm: kim bướm, khớp nối và các ống hút chân không. Máu tĩnh mạch được lấy cho vào các ống chứa EDTA (2ml) để làm xét nghiệm Hb, ống không chứa chất chống đông (6ml) để tách lấy huyết thanh và ống chứa Heparin (6ml) để tách lấy huyết tương. Toàn bộ mẫu máu thu thập được bảo quản lạnh; tránh ánh sáng và vận chuyển về phòng thí nghiệm (PTN) của nghiên cứu được đặt tại trung tâm y tế huyện Cẩm Khê trong vòng 1 giờ. Mẫu máu toàn phần được sử dụng để đo Hb bằng máy xét nghiệm huyết học bán tự động Drew3 (DREW Scientific, Dallas, Texas, United States). Ống máu còn lại được ly tâm bằng máy ly tâm MIKRO 220R (Hettech – MIKRO 220R, Germany) với tốc độ 3000 vòng/phút trong 15 phút ở  $25^{\circ}\text{C}$ , hút lấy huyết thanh và huyết tương, chia vào các ống lưu mẫu. Riêng mẫu làm Vit.A được lưu trong ống chuyên dụng màu nâu để tránh ánh sáng. Thông tin thu thập mẫu máu được điền đầy đủ vào biểu mẫu đã thiết kế sẵn (phụ lục 10). Mẫu được bảo quản  $-20^{\circ}\text{C}$  trong vòng 2 tuần tại phòng thí nghiệm (PTN) ở thực địa. Sau 2 tuần, mẫu được vận chuyển bằng đá khô về Viện Dinh dưỡng và bảo quản ở  $-80^{\circ}\text{C}$  cho đến khi phân tích.

Các xét nghiệm được phân tích ở Bệnh viện Bạch Mai: Trước một ngày phân tích, mẫu được vận chuyển bằng đá khô từ viện Dinh dưỡng sang bệnh viện Bạch Mai, sau đó mẫu được cho vào tủ mát, giải đông từ từ để ngày hôm sau phân tích. Các xét nghiệm không phân tích tại Việt Nam, mẫu được bảo quản bằng đá khô cùng với đá gieo trong thùng xốp chuyên dụng và được vận chuyển bằng đường hàng không.

Sơ đồ thu thập mẫu máu, bảo quản mẫu phân tích các chỉ số hóa sinh được trình bày trong hình 2.4.



**Hình 2.4. Sơ đồ thu thập mẫu máu và các chỉ số xét nghiệm**

(Bệnh viện Bạch Mai: BV. Bạch Mai)

Các chỉ số, phương pháp xét nghiệm và nơi tiến hành xét nghiệm được thể hiện trong bảng 2.7.

**Bảng 2.7. Các chỉ số xét nghiệm và phương pháp thực hiện**

<b>Chỉ số</b>	<b>Loại mẫu</b>	<b>Phương pháp</b>	<b>Nơi tiến hành</b>
Ferritin	Huyết thanh	Miễn dịch đo độ đục	Bệnh viện Bạch Mai
sTfR	Huyết thanh	Miễn dịch đo độ đục	Bệnh viện Bạch Mai
Hepcidin	Huyết thanh	ELISA	Viện Dinh dưỡng
Sắt	Huyết tương	ICP-MS	Viện nghiên cứu, bệnh viện nhi Oakland, Hoa kỳ
Hb	Máu toàn phần	Cyanmethemoglobin	Tại thực địa
Vit.A	Huyết thanh	LC-MS	Bevital, Na Uy
Retinol Biding Protein (RBP)	Huyết thanh	ELISA	Viện Dinh Dưỡng
C-reactive protein	Huyết thanh	Miễn dịch đo độ đục	Bệnh viện Bạch Mai
$\alpha$ -1-acid-glycoprotein	Huyết thanh	ELISA	Viện Dinh Dưỡng

## **2.4. Các biến số, chỉ số nghiên cứu và tiêu chuẩn đánh giá**

### **2.4.1. Tình trạng dinh dưỡng**

Tình trạng dinh dưỡng của phụ nữ trước khi có thai được đánh giá dựa vào chỉ số khối cơ thể BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) với các điểm ngưỡng như sau:

- Thiếu năng lượng trường diễn (CED) :  $\text{BMI} < 18,5$
- Bình thường :  $18,5 \leq \text{BMI} \leq 24,9$
- Thừa cân :  $\text{BMI} > 25,0$

- Tính chỉ số khối cơ thể (BMI - Body Mass Index):

$$\text{BMI} = \frac{\text{cân nặng (kg)}}{\text{c iều cao}^2(\text{m})}$$

#### 2.4.2. Đánh giá tình trạng sắt và thiếu máu

- ❖ Thiếu máu khi Hb < 12 g/dL ở phụ nữ không có thai và Hb < 11 g/dL ở phụ nữ có thai [44, 145].
- ❖ Đánh giá tình trạng thiếu sắt khi đối tượng nghiên cứu không bị nhiễm trùng (CRP < 5mg/L và AGP < 1 g/L) [145, 147]. Các tiêu chuẩn đánh giá tình trạng thiếu sắt được trình bày trong bảng 2.8.

**Bảng 2.8. Tiêu chuẩn đánh giá tình trạng thiếu sắt**

	<b>Ferritin (µg /L)</b>	<b>sTfR (mg/L)</b>	<b>BI (mg/kg)</b>
Thiếu sắt dự trữ (giảm dự trữ sắt) [58, 145]	< 20	> 4,4	-
Thiếu sắt tạo hồng cầu (thiếu sắt vận chuyển) [145]	< 12	> 8,5	-
Thiếu sắt trong mô cơ thể (Body Iron: BI) [48, 147]	-	-	< 0

- ✚ Công thức tính BI dựa trên tỷ số giữa sTfR và ferritin như sau [48].

$$\text{BI (mg/kg)} = \frac{-[\log(\text{TfR}/\text{ferritin}) - 2,8229]}{0,1207}$$

- ❖ Thiếu máu thiếu sắt (Iron Deficiency Anemia: IDA) khi đối tượng nghiên cứu đồng thời có thiếu máu và thiếu sắt [145].

#### 2.4.3. Đánh giá tình trạng Vit.A

- ❖ Vit.A thấp khi nồng độ Vit.A trong huyết thanh < 1,05 (µmol/L) [148].
- ❖ Thiếu Vit.A khi nồng độ Vit.A huyết thanh < 0,7 (µmol/L) hoặc nồng độ RBP < 0,7 (µmol/L) [149].

#### **2.4.4. Đánh giá tình trạng nhiễm trùng**

- ❖ Nhiễm trùng khi nồng độ CRP > 5,0 (mg/L) hoặc AGP > 1,0 (g/L) [145, 147].

### **2.5. Phương pháp định lượng các chỉ số hóa sinh**

#### **2.5.1. Định lượng ferritin trong huyết thanh**

Định lượng Ferritin bằng phương pháp miễn dịch đo độ đục. Xét nghiệm được tiến hành tự động trên máy Cobas C501 tại khoa hóa sinh bệnh viện Bạch Mai.

Mẫu dùng phân tích là huyết thanh.

Nguyên lý: Ferritin được định lượng dựa trên nguyên tắc phản ứng ngưng kết miễn dịch. Mẫu sau khi đã được bổ sung dung dịch đệm TRIS (0,18 mol/L Tris (hydroxymethyl) –aminomethane; pH:8,2; NaCl: 100 mmol/L và chất bảo quản), bổ sung thêm hạt latex có bao phủ kháng thể kháng ferritin (có nguồn gốc từ thỏ). Các kháng thể kháng ferritin phản ứng với kháng nguyên (ferritin) trong mẫu để tạo thành phức hợp kháng nguyên kháng thể khiến dung dịch có độ đục. Sau khi phản ứng ngưng kết, mẫu được đo tự động trên máy Cobas 501. Độ hấp thụ quang tỷ lệ thuận với nồng độ ferritin có trong mẫu thử.

Sử dụng chất chuẩn gồm 6 nồng độ để xây dựng đường cong tiêu chuẩn. Chất kiểm tra gồm 2 mức được sử dụng trước mỗi lần đo mẫu và được đặt kèm cùng với mẫu trong quá trình phân tích.

Ngưỡng đo của máy đạt được từ 5-400 ng/mL. Độ nhạy < 5 ng/mL.

#### **2.5.2. Định lượng Transferrin-receptor trong huyết thanh**

Định lượng sTfR bằng phương pháp miễn dịch đo độ đục. Xét nghiệm được tiến hành trên máy Cobas C501 tại khoa hóa sinh bệnh viện Bạch Mai.

Mẫu dùng phân tích là huyết thanh.

Nguyên lý: Transferrin receptor được định lượng dựa trên phản ứng tăng cường miễn dịch. Mẫu sau khi đã được bổ sung dung dịch đệm TES/HCl (20 mmol/L; pH 7,7; NaCl: 500 mmol/L và chất bảo quản), bổ sung thêm hạt latex có bao phủ kháng thể đơn nguyên kháng TfR (có nguồn gốc từ chuột). Sự gắn

kết giữa transferrin receptor hòa tan trong mẫu với hạt latex có bao phủ kháng thể kháng transferrin receptor hòa tan tạo thành phức hợp kháng nguyên kháng thể khiến dung dịch có độ đục. Sau khi ngưng kết mẫu được xác định dựa trên mật độ quang học. Nồng độ sTfR có trong mẫu thử tỷ lệ thuận với độ đục do phức hợp miễn dịch kháng nguyên-kháng thể tạo ra.

Sử dụng chất chuẩn gồm 2 nồng độ để xây dựng đường chuẩn. Chất kiểm tra gồm 2 mức được sử dụng trước mỗi lần đo mẫu và được đặt kèm cùng với mẫu trong quá trình phân tích.

Ngưỡng đo của máy đạt được từ 0,1- 20 mg/L. Độ nhạy < 0,03 mg/L.

### **2.5.3. Định lượng Hecpidin trong huyết thanh**

Nồng độ hecpidin được xác định bởi phương pháp ELISA. Xét nghiệm được thực hiện trên hệ thống máy BioTek ELx808 tại khoa Hoá sinh và chuyên hoá dinh dưỡng, Viện Dinh dưỡng.

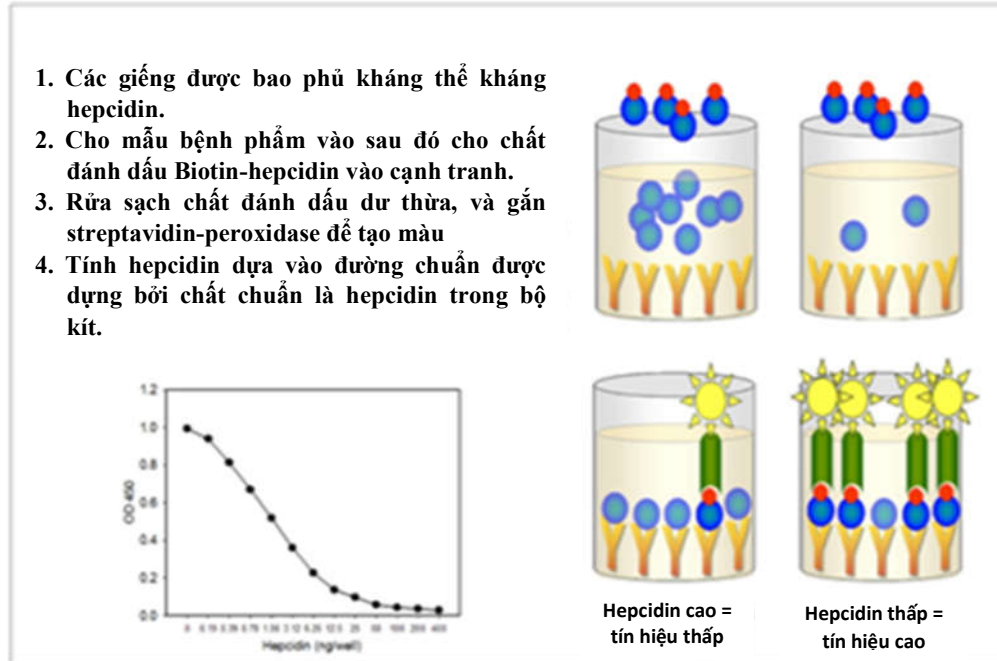
Mẫu dùng phân tích là huyết thanh.

Nguyên lý chính của kỹ thuật dựa vào phương pháp miễn dịch cạnh tranh.

Nguyên tắc xét nghiệm dựa vào các bước sau:

- Gắn Hecpidin trong mẫu bệnh phẩm với kháng thể kháng Hecpidin ở pha rắn.
- Cho chất đánh dấu đặc hiệu Biotin-hecpidin vào cạnh tranh và gắn kết với kháng thể kháng hecpidin ở pha rắn
- Rửa sạch các chất đánh dấu dư thừa, các protein và kháng thể không đặc hiệu.
- Cho thêm streptavidin-peroxidase, chất này sẽ gắn kết với Biotin-hecpidin và tạo màu xanh.
- Cho thêm dung dịch dừng phản ứng (HCl), màu phản ứng sẽ chuyển sang màu vàng. Màu này có độ hấp thụ quang học ở bước sóng 450 nm.
- Đo mật độ quang ở bước sóng tương ứng. Độ hấp thụ quang tỷ lệ nghịch với nồng độ Hecpidin có trong mẫu.
- Giới hạn đo của kỹ thuật từ 0,02 µg đến 3 µg/L với độ nhạy 0,01 µg/L.

Với mỗi khay 96 giếng, đều có đường chuẩn riêng gồm 8 điểm. Toàn bộ các điểm chuẩn và 25% mẫu được làm lặp lại.



**Hình 2.5. Mô tả giai đoạn phản ứng xác định hepcidin bằng ELISA**

#### 2.5.4. Định lượng sắt huyết tương

Nồng độ sắt được định lượng theo phương pháp ICP-MS. Sử dụng hóa chất tinh khiết của hãng Bio-Rad. Xét nghiệm được tiến hành trên hệ thống máy ICP-MS tại phòng thí nghiệm của Viện nghiên cứu - bệnh viện nhi Oakland - Hoa Kỳ.

Mẫu dùng phân tích là huyết tương. Trước khi phân tích, mẫu được xử lý để phân hủy các thành phần protein trong môi trường HNO<sub>3</sub> 70% trong 24 giờ. Sau khi mẫu được phân hủy, hòa loãng mẫu với HNO<sub>3</sub> 2% trước khi phân tích. Kiểm tra độ nhạy và độ bền của đường cong tiêu chuẩn trước mỗi lần đo mẫu.

Nguyên lý chính của kỹ thuật:

- Sử dụng dòng khí Argon để bơm mẫu vào đèn plasma.
- Dưới nguồn ion hóa ở nhiệt độ cao sấp xỉ 8000K của plasma, dưới điều kiện plasma tạo bởi nền khí Ar, nguyên tố sắt được phân rã, nguyên tử hóa và ion hóa thành các ion Fe từ -2 cho đến +6.

- Dưới tác động của điện trường và bơm chân không, toàn bộ các ion kim loại được hút vào bộ giao diện, các phân tử trung hòa được bơm chân không loại bỏ hầu hết, chỉ có các ion dương đi vào buồng phản ứng va đập (ORS: Octapole Reaction System).
- Tại buồng ORS: có tác dụng hội tụ chùm ion dương và loại nhiễu. Sử dụng khí He để loại nhiễu đa nguyên tử ( $ArO=56$  sẽ gây nhiễu cho  $Fe=56$ ) các đa nguyên tử thường có tiết diện lớn hơn ion đơn sẽ va chạm với khí He trong buồng ORS và bị mất năng lượng do đó sẽ bị loại. Chỉ các ion dương tiếp tục đi vào bộ lọc khối.
- Các ion trong nền mẫu được đi vào bộ lọc khối dạng tứ cực (quadrupole). Dưới tác động kết hợp điện áp một chiều và điện áp cao tần, chỉ những ion có số khối quan tâm đi qua được bộ lọc khối và đi vào detector để tạo tín hiệu. Bộ lọc khối chỉ cho một ion nhất định đi qua tại một thời điểm. Khi bộ lọc khối quét liên tục trong một khoảng đo từ khối thấp nhất lên khối cao nhất sẽ có dải phổ.

Để đo lượng sắt trong mẫu huyết tương trong nghiên cứu này, chúng tôi đã chọn chế độ đo định lượng toàn phần, và sử dụng chất chuẩn đo trước khi đo mẫu thực. Phần mềm của hệ thống dựng đường chuẩn và tính ra nồng độ thực của nguyên tố sắt cần phân tích.

### **2.5.5. Định lượng nồng độ hemoglobin trong máu**

Nồng độ Hb được phân tích trong mẫu máu toàn phần được chống đông bởi EDTA. Hb được đo theo phương pháp Cyanmethemoglobin và được đo trên máy xét nghiệm huyết học bán tự động Drew3. Xét nghiệm được tiến hành tại phòng thí nghiệm của nghiên cứu đặt tại trung tâm y tế huyện Cẩm Khê – Phú Thọ.

Sử dụng chất chuẩn để chuẩn máy hàng tuần khi cần. Chất kiểm tra gồm 3 mức (thấp; trung bình và mức cao) được sử dụng vào ngày thứ 2 hàng tuần, đo 3 lần liên tục/cho mỗi nồng độ, nếu độ lệch chuẩn > 5% thì sẽ chuẩn lại máy và kiểm tra lại bằng chất kiểm tra đồng thời kiểm tra hóa chất để đảm bảo kết quả chính xác.



### 2.5.6. Định lượng nồng độ vitamin A trong huyết thanh

Vit.A huyết thanh được định lượng theo phương pháp sắc ký lỏng khối phổ (liquid chromatography–mass spectrometry: LC-MS). Xét nghiệm được phân tích trên máy LC-MS và được tiến hành tại phòng thí nghiệm Bevital - Na Uy, quá trình được thực hiện theo phương pháp của tác giả Øivind Midttun và Cs đã công bố năm 2016 [150].

Mẫu phân tích là huyết thanh đã được tránh ánh sáng. Trước khi phân tích, mẫu được xử lý dựa trên nguyên tắc chiết xuất chất lỏng.

Hệ thống LC-MS dùng để phân tích Vit.A là hệ thống Agilent 1290 Infinity LC (máy bơm nhị phân, khử khí, bộ tách mẫu tự động với bộ giữ nhiệt, khoang cột) và một bộ quang phổ khối API 5500 QTRAP song song 2 kênh với nguồn ion hóa áp suất chân không (atmospheric pressure chemical ionization-APCI). Các dụng cụ được điều khiển bởi phiên bản phần mềm Analyst 1.6.3.

Xử lý mẫu: quá trình xử lý mẫu được thực hiện bởi một máy làm việc robot (MicrolabAT Plus, Reno, NV, USA) gắn với các đầu dùng một lần của Hamilton có cảm biến với chất lỏng. 50µl mẫu huyết thanh được trộn với 20µl D,L-dithioerythritol (DTE, 37,5 mM) chứa chất chuẩn nội, ủ ở nhiệt độ phòng trong 5 phút. Cho thêm 100 µl ethanol và trộn mạnh trong 20 giây sau đó ly tâm 5 phút (4000g ở 4°C).

Lớp hữu cơ thu được có chứa các vitamin tan trong chất béo được chuyển sang đĩa mới. Dòng khí nitơ sạch được dùng để thổi khô mẫu ở nhiệt độ 35°C (sử dụng Turbo Vap 96). Tái tạo mẫu: mẫu đã thổi khô được tái tạo trong 100 µl methanol (MeOH) có chứa butylated hydroxytoluene (BHT, 1g/L) sau đó trộn mạnh trong 20 giây và đưa mẫu vào ngăn làm lạnh (4°C) của hệ thống LC-MS .

Hạt pha tĩnh: Cột C18

Thể tích bơm mẫu: 15 µl.

Pha động: hỗn hợp dung dịch methanol

Tốc độ dòng chảy của pha động: 1,6 ml/phút.

Mẫu được chuyển đến phổ kế khối. Thời gian phát hiện là 50 giây và thời gian quét là 0,4 giây.

### **Độ lặp lại và hệ số thu hồi của phương pháp**

Hệ số thu hồi đạt > 99%.

Giới hạn phát hiện: 0,03 ppm.

#### **2.5.7. Định lượng nồng độ RBP trong huyết thanh**

Định lượng nồng độ RBP theo phương pháp miễn dịch ELISA, sử dụng bộ hoá chất Human AGP Elisa của hãng ICL (immunology Consultants Laboratory, Inc). Xét nghiệm được thực hiện trên hệ thống Biotek ELx808 tại khoa Hoá sinh và chuyển hóa dinh dưỡng - Viện Dinh dưỡng.

Mẫu dùng phân tích là huyết thanh, trước khi phân tích mẫu được pha loãng trong dung dịch đệm phosphats

Nguyên lý chính của kỹ thuật dựa vào tính đặc hiệu kháng nguyên - kháng thể.

Nguyên tắc xét nghiệm dựa vào các giai đoạn sau:

- Gắn RBP trong mẫu huyết thanh người với kháng thể kháng RBP ở pha rắn. Tạo thành phức RBP với kháng thể kháng RBP.

- Loại bỏ các protein trong mẫu không tạo liên kết thông qua bước rửa.

- Thêm Enzym là kháng thể kháng RBP liên hợp Horseradish peroxidase (HRP) có thành phần là Thimerosal để tạo phức hợp miễn dịch kiểu sandwich.

- Giữa các bước tiến hành, các protein và kháng thể không đặc hiệu, kháng thể không gắn với kháng nguyên sẽ bị loại bỏ thông qua các bước rửa. Sau bước rửa cuối cùng chỉ còn kháng thể liên kết với kháng nguyên được giữ lại.

- Thêm cơ chất chromogen. Enzym liên kết với phức hợp miễn dịch phản ứng với 3,3',5,5'-Tetramethylbenzidine (TMB) có trong chất nền chromogen thêm vào. Tiếp theo thêm axit sulfuric 0,3M tạo màu.

- Đo cường độ màu ở bước sóng 450 nm. Mật độ hấp thụ quang tỷ lệ thuận với nồng độ RBP có trong mẫu.

Số lượng enzyme liên kết với phức hợp miễn dịch thay đổi trực tiếp với nồng độ RBP trong mẫu xét nghiệm. Đo độ hấp thụ quang tại bước sóng 450 nm

là đo sự tập trung của RBP có trong mẫu thử. Nồng độ RBP có trong mẫu thử là kết quả đo được nhân với hệ số pha loãng.

Với mỗi khay 96 giếng, đều có đường chuẩn riêng gồm 7 điểm. Toàn bộ các điểm chuẩn và mẫu đều được làm kép. Trên mỗi khay ELISA đều có mẫu mù để kiểm tra độ lặp lại giữa các lần làm khác nhau. Kết quả các lần làm lặp lại mẫu mù cho thấy độ lệch chuẩn không vượt quá 10%.

#### **2.5.8. Định lượng nồng độ CRP huyết thanh**

CRP được định lượng theo phương pháp miễn dịch đo độ đục. Xét nghiệm được tiến hành trên máy Cobas C501 tại khoa Hóa sinh bệnh viện Bạch Mai.

Nguyên lý: hs-CRP được định lượng bằng phương pháp miễn dịch đo độ đục. Kháng thể kháng CRP trong thuốc thử kết hợp với CRP trong mẫu thử tạo phức hợp miễn dịch kháng nguyên-kháng thể khiến dung dịch phản ứng có độ đục. Nồng độ CRP có trong mẫu thử tỷ lệ thuận với độ đục do phức hợp miễn dịch kháng nguyên-kháng thể tạo ra.

Sử dụng chất chuẩn gồm 2 nồng độ để xây dựng đường chuẩn.

Chất kiểm tra gồm 2 mức được sử dụng trước mỗi lần đo mẫu và được đặt kèm cùng với mẫu trong quá trình phân tích.

Ngưỡng đo của máy đạt được từ 0,1- 20 mg/L. Độ nhạy < 0,03 mg/L.

#### **2.5.9. Định lượng nồng độ AGP huyết thanh:**

Định lượng nồng độ AGP theo phương pháp miễn dịch ELISA, sử dụng bộ hoá chất Human AGP Elisa của hãng ICL (immunology Consultants Laboratory, Inc). Xét nghiệm được thực hiện trên hệ thống Biotek ELx808 tại khoa Hoá sinh - Viện Dinh dưỡng.

- Mẫu dùng phân tích là huyết thanh.

- Nguyên lý chính của kỹ thuật dựa vào tính đặc hiệu kháng nguyên - kháng thể và gồm các bước cơ bản như sau:

- Nguyên tắc xét nghiệm dựa vào các giai đoạn sau:

- Gắn AGP trong mẫu huyết thanh người với kháng thể kháng AGP ở pha rắn. Tạo thành phức AGP với kháng thể kháng AGP.

- Loại bỏ các protein trong mẫu không tạo liên kết thông qua bước rửa.
- Thêm Enzym là kháng thể kháng AGP liên hợp Horseradish peroxidase (HRP) có thành phần là Thimerosal để tạo phức hợp miễn dịch kiểu sandwich.
- Giữa các bước tiến hành, các protein và kháng thể không đặc hiệu, kháng thể không gắn với kháng nguyên sẽ bị loại bỏ thông qua các bước rửa. Sau bước rửa cuối cùng chỉ còn kháng thể liên kết với kháng nguyên được giữ lại.
- Thêm cơ chất chromogen. Enzym liên kết với phức hợp miễn dịch phản ứng với 3,3',5,5'-Tetramethylbenzidine (TMB) có trong chất nền chromogen thêm vào. Tiếp theo thêm axit sulfuric 0,3M tạo màu và dừng phản ứng.
- Đo cường độ màu ở bước sóng 450 nm. Mật độ hấp thụ quang tỷ lệ thuận với nồng độ AGP có trong mẫu.
- Số lượng enzyme liên kết với phức hợp miễn dịch thay đổi trực tiếp với nồng độ AGP trong mẫu xét nghiệm. Do đó độ hấp thụ quang tại bước sóng 450 nm là đo sự tập trung của AGP có trong mẫu thử. Nồng độ AGP có trong mẫu thử là kết quả đo được nhân với hệ số pha loãng.

Với mỗi khay 96 giếng, đều có đường chuẩn riêng gồm 7 điểm. Toàn bộ các điểm chuẩn và mẫu đều được làm kép. Trên mỗi khay ELISA đều có mẫu mù để kiểm tra độ lặp lại giữa các lần làm khác nhau. Kết quả các lần làm lặp lại mẫu mù cho thấy độ lệch chuẩn không vượt quá 9%.

## **2.6. Phân tích và xử lý số liệu**

Sử dụng phần mềm Exel và Epi Data 3.1 để nhập liệu. Số liệu được nhập 2 lần trên 2 máy tính và so sánh để kiểm tra sai số trước khi phân tích. Sử dụng phần mềm STATA 14.2 MP để phân tích.

Trước khi phân tích, các số liệu đã được kiểm tra phân bố chuẩn, với những biến số không phân bố chuẩn, sử dụng phép biến đổi log để hiệu chỉnh. Số liệu được trình bày dưới dạng tỷ lệ (%), TB  $\pm$  SD và trung vị, tứ phân vị (median (p25; p75)), test thống kê được sử dụng với giá trị  $p < 0,05$  được coi là sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

- Kiểm định khi bình phương test ( $\chi^2$  test) được sử dụng để xác định sự khác biệt giữa các tỷ lệ trong cùng một nhóm tại các thời điểm khác nhau hoặc so sánh giữa các nhóm nghiên cứu trong cùng thời điểm với điều kiện tần số lý thuyết lớn hơn 5 và tổng số mẫu lớn trên 30.
- Kiểm định Fisher exact-test đã được sử dụng để so sánh sự khác nhau giữa 2 tỷ lệ có tần số lý thuyết nhỏ hơn hoặc bằng 5.
- Kiểm định Wilcoxon Rank sum test (Mann Whitney U test) được sử dụng để tìm kiếm sự khác biệt giữa các trung vị trong cùng một nhóm tại các thời điểm nghiên cứu khác nhau ( $T_0$ ,  $T_{16}$ ,  $T_{32}$ ) hoặc để so sánh giữa 2 nhóm nghiên cứu tại các thời điểm trước và sau can thiệp hoặc để so sánh mức thay đổi ( $T_{16}-T_0$ ;  $T_{32}-T_{16}$ ;  $T_{32}-T_0$ ) giữa 2 nhóm ở các thời điểm nghiên cứu.
- Kiểm định T-test đã được sử dụng để tìm kiếm sự khác biệt giữa các trung bình trong cùng một nhóm tại các thời điểm nghiên cứu khác nhau ( $T_0$ ,  $T_{16}$ ,  $T_{32}$ ) hoặc để so sánh giữa 2 nhóm nghiên cứu tại cùng thời điểm trước can thiệp hoặc sau can thiệp.
- Tương quan (Spearman rank correlation) được sử dụng để tìm mối tương quan giữa các biến ngẫu nhiên, liên tục.
- Sử dụng mô hình hồi quy logistic hoặc mô hình hồi quy tuyến tính đa biến để tìm các yếu tố liên quan thực sự sau khi đã hiệu chỉnh với các yếu tố nhiễu.

## 2.7. Đạo đức nghiên cứu

Trước khi triển khai nghiên cứu, các đối tượng nghiên cứu đều được thông báo và giải thích rõ về mục đích của nghiên cứu và lợi ích của người tham gia nghiên cứu, sau khi đồng ý mới ký thoả thuận tham gia. Đối tượng nghiên cứu là người trực tiếp ký thoả thuận tham gia nghiên cứu, không thông qua bất cứ một người nào khác. Trong thời gian tiến hành nghiên cứu, các đối tượng nghiên cứu được phát hiện là bị bệnh được chuyển đến cơ sở y tế gần nhất để xử lý. Các đối tượng nghiên cứu vì một lý do nào đó bỏ cuộc trong quá trình tham

gia bất cứ do nguyên nhân chủ quan hay khách quan đều được chấp nhận mà không phải chịu bất kỳ một trách nhiệm nào. Số đối tượng nghiên cứu bỏ cuộc đã được tính toán trước trong cỡ mẫu nghiên cứu. Các thông tin cần giữ kín đều được tôn trọng và giữ bí mật cho từng đối tượng nghiên cứu. Kết quả nghiên cứu được thông tin đến từng đối tượng nghiên cứu khi nghiên cứu kết thúc. Tùy theo kết quả nghiên cứu, các khuyến nghị được đưa ra để giúp phân xây dựng các giải pháp dự phòng trong tương lai cho những đối tượng nghiên cứu có nguy cơ.

Nghiên cứu đã được thông qua bởi Hội đồng Khoa học và Hội đồng Y đức của Viện Nghiên cứu sức khỏe trẻ em Oakland - Mỹ, Hội đồng Khoa học và Hội đồng Y đức của Viện Dinh dưỡng - Việt Nam.

## CHƯƠNG 3

### KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Mô tả tình trạng sắt, vitamin A ở phụ nữ trước khi có thai lần đầu tại huyện Cẩm Khê Phú Thọ.

##### 3.1.1. Thông tin chung của quần thể đối tượng nghiên cứu trong nghiên cứu mô tả

Tổng số có 411 đối tượng nghiên cứu là phụ nữ mới kết hôn, chưa có thai và sinh sống tại 29 xã thuộc huyện Cẩm Khê, Phú Thọ tham gia sàng lọc và trở thành đối tượng nghiên cứu. Toàn bộ đối tượng nghiên cứu đã được thu thập đầy đủ các chỉ tiêu nhân trắc và làm xét nghiệm huyết học. Tuy nhiên chỉ 393 đối tượng nghiên cứu thu thập đầy đủ các chỉ tiêu hóa sinh.

Kết quả thông tin chung của phụ nữ 18 -30 tuổi trước khi có thai lần đầu trong nghiên cứu này được phản ánh trong bảng 3.1

**Bảng 3.1. Thông tin chung của phụ nữ tham gia nghiên cứu**

<b>Đặc điểm</b>	<b>n = 411</b>
Tuổi (TB±SD)	21,5 ± 3
<b>Văn hóa (%)</b>	
- Cấp 1	2,5
- Cấp 2	53,8
- Cấp 3	20,3
- Trung cấp trở lên	23,4
<b>Nghề nghiệp (%)</b>	
- Làm ruộng, không có lương	67,6
- Buôn bán nhỏ	13,2
- Trả lương ổn định	11,0
- Khác	8,2

Kết quả cho thấy, độ tuổi trung bình của phụ nữ tham gia nghiên cứu này là 21,5 ± 3 tuổi. Trình độ văn hóa của đối tượng nghiên cứu chủ yếu học hết cấp

II (53,8%); có 20,3% đối tượng nghiên cứu có trình độ văn hóa hết cấp III và chỉ có 23,4% đối tượng nghiên cứu có trình độ trung cấp trở lên.

Nghề nghiệp chủ yếu của đối tượng nghiên cứu là nội trợ, làm ruộng với 67,6% lao động không có lương, chỉ có 11,0% phụ nữ làm công hưởng lương cho các cơ quan nhà nước hoặc nhà máy đóng trên địa bàn huyện được trả lương ổn định, 13,2% số đối tượng nghiên cứu kinh doanh buôn bán nhỏ tại gia đình hoặc ở chợ địa phương, số đối tượng nghiên cứu còn lại (8,2%) làm các công việc khác như đan lát, cắt tóc, cắt may tại gia đình.

Kết quả tình trạng dinh dưỡng của phụ nữ trước khi có thai trong nghiên cứu này được trình bày trong bảng 3.2.

**Bảng 3.2. Tình trạng dinh dưỡng của đối tượng nghiên cứu trước khi có thai**

Chỉ số	n	TB ± SD
Cân nặng (kg)	411	45,9 ± 4,9
Chiều cao (cm)	411	152,8 ± 5,3
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	411	19,7 ± 1,8
	<i>n</i>	%
Tỷ lệ phụ nữ có cân nặng dưới 45kg	201	48,9
Tỷ lệ phụ nữ có chiều cao dưới 145 cm	29	7,1
Tỷ lệ phụ nữ thiếu năng lượng trường diễn (CED)	113	27,5

Chỉ số nhân trắc được thu thập trong nghiên cứu này là cân nặng và chiều cao. Kết quả nghiên cứu cho thấy, trung bình cân nặng của đối tượng nghiên cứu tại vùng nghiên cứu là 45,9 (kg) với 48,9% phụ nữ có cân nặng dưới 45 kg; chiều cao trung bình của phụ nữ trong nghiên cứu này là 152,8 cm với 7,1% phụ nữ có chiều cao dưới 145 cm; trung bình của chỉ số khối cơ thể BMI là 19,7. Tỷ lệ phụ nữ thiếu năng lượng trường diễn là 27,5%.



Giá trị một số chất dinh dưỡng trong khẩu phần của phụ nữ khi bắt đầu tham gia nghiên cứu được thể hiện trong Bảng 3.3.

**Bảng 3.3. Giá trị dinh dưỡng trong khẩu phần của đối tượng nghiên cứu trước khi có thai**

Các chất dinh dưỡng	Trung vị (p25; p75) (n =411)	NCKN	Tỷ lệ %không đáp ứng NCKN
Năng lượng (kcal)	1760 (1550; 1974)	2050	83,3
Protein (g)	69,1 (59,7; 80,2)	60	25,4
Lipid (g)	35,0 (27,3; 43,8)	52	86,6
Sắt (mg)	12,4 (10,4; 14,9)	26,1	99,8
Kẽm (mg)	9,2 (7,9; 10,3)	8,0	26,8
Vit.A (µg)	482,5 (283,9; 688,2)	670	69,3
Vit C (mg)	119,2 (90,4; 164,4)	100	33,1
Folate (µg)	288,1 (202,2; 405,9)	400	73,7
Vit B <sub>12</sub> (µg)	1,8 (0,7; 2,7)	2,4	69,7

Năng lượng trung bình trong khẩu phần của đối tượng nghiên cứu khoảng: 1760 (1550; 1974) Kcal với 83,3% đối tượng nghiên cứu không đáp ứng đủ khuyến nghị (NCKN). Lượng protein trong khẩu phần của đối tượng nghiên cứu trung bình khoảng 69,1 (g); lượng lipid trong khẩu phần trung bình khoảng 35,0 (g) với 25,4% đối tượng nghiên cứu không đáp ứng đủ NCKN protein và 86,6% đối tượng nghiên cứu không đáp ứng đủ NCKN lipid.

Lượng sắt trong khẩu phần của phụ nữ trước khi có thai trong nghiên cứu đạt khoảng 12,4 mg/người/ngày, với xấp xỉ 100% đối tượng nghiên cứu (99,8%) không đáp ứng đủ NCKN sắt; lượng Vit.A khẩu phần đạt khoảng 482,5 (µg), với 69,3% đối tượng nghiên cứu không đáp ứng đủ NCKN.

Lượng folate và vitamin B<sub>12</sub> trong khẩu phần của đối tượng nghiên cứu tương ứng đạt khoảng 288,1 µg/người/ngày và 1,8 µg vitamin B<sub>12</sub>/người/ngày với khoảng 74% đối tượng nghiên cứu không đáp ứng đủ NCKN về folate và 70% đối tượng nghiên cứu không đáp ứng đủ NCKN vitamin B<sub>12</sub>.

### 3.1.2. Tình trạng sắt và vitamin A của phụ nữ trước khi có thai lần đầu

Các chỉ số sinh hóa đánh giá tình trạng sắt của phụ nữ trước có thai của nghiên cứu được phản ánh trong bảng 3.4.

**Bảng 3.4. Nồng độ các chỉ số đánh giá tình trạng sắt của phụ nữ trước khi có thai**

Chỉ số hóa sinh	n	Trung vị (p25; p75) hoặc TB $\pm$ SD
Hb (g/dL)	411	12,9 $\pm$ 1,2
Ferritin ( $\mu$ g/L)	393	42,8 (25,5; 75,8)
Transferrin-receptor (mg/L)	393	3,7 (3,0; 4,6)
Sắt huyết tương ( $\mu$ mol/L)	393	17,5 $\pm$ 6,1
Lượng sắt cơ thể (mg/kg)	393	7,3 $\pm$ 3,2
Trung bình lượng sắt toàn cơ thể (mg)	393	338 $\pm$ 155
	<b>n</b>	<b>%</b>
Tỷ lệ phụ nữ có Hb < 12 (mg/dL)	85	20,7%
Tỷ lệ phụ nữ có ferritin < 20 ( $\mu$ g/L)	64	16,3%
Tỷ lệ phụ nữ có sTfR > 4,4 (mg/L)	109	27,7%
Tỷ lệ phụ nữ có BI < 0 (mg/Kg)	4	1,0%

Kết quả nghiên cứu cho thấy, nồng độ ferritin trung bình khoảng 42,8  $\mu$ g/L với 16,3% đối tượng nghiên cứu có ferritin < 20 $\mu$ g/L. Nồng độ sTfR trung bình khoảng 3,7 mg/L với 27,7% phụ nữ có nồng độ sTfR > 4,4 mg/L. Lượng sắt cơ thể trung bình của đối tượng nghiên cứu là 7,3 mg/kg với tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có BI < 0 mg/kg là 1,03%. Nồng độ Hb trung bình là 12,9 (g/dL) với tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có nồng độ Hb < 12 g/dL là 20,7%.

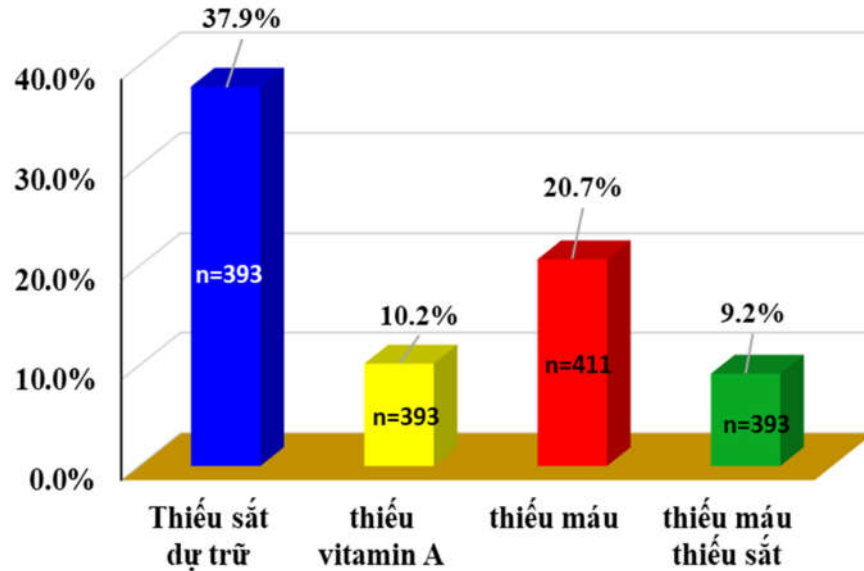
Một số chỉ số đánh giá tình trạng Vit.A và nhiễm trùng của phụ nữ trong nghiên cứu được trình bày trong bảng 3.5.

**Bảng 3.5. Nồng độ các chỉ số đánh giá tình trạng vitamin A và nhiễm trùng của phụ nữ trước khi có thai**

<b>Chỉ số hóa sinh</b>	<b>n</b>	<b>TB ± SD hoặc Median (p25; p75)</b>
Vit.A (µmol/L)	393	1,65 ± 0,47
Retinol binding protein (µmol/L)	393	1,12 ± 0,40
CRP(mg/L)	393	0,2 (0,1; 0,6)
AGP (g/L)	393	0,54 (0,45; 0,86)
	<b>n</b>	<b>%</b>
Tỷ lệ phụ nữ có Vit.A < 1,05 (µmol/L)	17	4,32
Tỷ lệ phụ nữ có RBP < 0,7 (µmol/L)	40	10,2
Tỷ lệ phụ nữ bị nhiễm trùng	21	5,34

Bảng 3.5 cho thấy, nồng độ Vit.A trung bình của phụ nữ trong nghiên cứu là  $1,65 \pm 0,47$  (µmol/L), nồng độ RBP trung bình là  $1,12 \pm 0,40$  (µmol/L). Có 4,32% phụ nữ trong nghiên cứu này có nồng độ Vit.A thấp < 1,05 µmol/L; 10,2% phụ nữ có nồng độ RBP < 0,7 µmol/L. Tỷ lệ phụ nữ trước khi có thai trong nghiên cứu bị nhiễm trùng là 5,34%.

Tình trạng sắt, Vit.A và thiếu máu được phản ánh trong hình 3.1.



**Hình 3.1. Tỷ lệ (%) thiếu sắt, thiếu vitamin A, thiếu máu và thiếu máu thiếu sắt của phụ nữ trước thai kỳ**

Kết quả nghiên cứu cho thấy, Tỷ lệ thiếu sắt dự trữ của phụ nữ trước khi mang thai ở huyện Cẩm Khê tỉnh Phú Thọ là 37,9%; tỷ lệ phụ nữ thiếu Vit.A là 10,2%; tỷ lệ thiếu máu ở là 20,7% và tỷ lệ thiếu máu thiếu sắt là 9,2%.

### **3.1.3. Môi liên quan giữa các chỉ số hóa sinh đánh giá tình trạng Vit.A với các chỉ số đánh giá tình trạng sắt và thiếu máu**

Nồng độ các chỉ số đánh giá tình trạng sắt và vitamin A của phụ nữ ở nhóm thiếu máu và nhóm không thiếu máu được trình bày trong bảng 3.6.

**Bảng 3.6. So sánh nồng độ các chỉ số đánh giá tình trạng sắt và vitamin A của phụ nữ ở nhóm thiếu máu và nhóm không thiếu máu**

Chỉ số hóa sinh	Thiếu máu (n = 79)	Không thiếu máu(n=314)	P
Ferritin ( $\mu\text{g/L}$ ) median (p25; p75)	37,0 (20,2; 78,5)	44,6 (26,6; 73,4)	> 0,05
sTfR (mg/L) median (p25; p75)	3,9 (3,3; 5,1)	3,7 (3,0; 4,5)	
Sắt ( $\mu\text{mol/L}$ ) (TB $\pm$ SD)	15,83 $\pm$ 5,96	17,93 $\pm$ 6,12	
BI (mg/kg) (TB $\pm$ SD)	6,7 $\pm$ 3,8	7,5 $\pm$ 2,9	
Vit.A ( $\mu\text{mol/L}$ ) (TB $\pm$ SD)	<b>1,55 <math>\pm</math> 0,35</b>	<b>1,67 <math>\pm</math> 0,49</b>	<b>&lt; 0,05</b>
RBP ( $\mu\text{mol/L}$ ) (TB $\pm$ SD)	1,09 $\pm$ 0,40	1,12 $\pm$ 0,41	> 0,05

Số liệu được trình bày: trung vị (p25; p75) hoặc (trung bình  $\pm$  SD);  
Sử dụng Wilcoxon rank sum test hoặc t-test để so sánh giữa 2 nhóm.

Kết quả cho thấy, ở nhóm phụ nữ thiếu máu nồng độ Vit.A trung bình là (1,55 $\pm$ 0,35)  $\mu\text{mol/L}$  thấp hơn có YNTK so với nồng độ Vit.A trung bình ở nhóm không bị thiếu máu là (1,67  $\pm$  0,49)  $\mu\text{mol/L}$  với  $p < 0,05$ .

Kết quả trung bình nồng độ Ferritin, sắt huyết tương, lượng sắt trong cơ thể ở nhóm thiếu máu thấp hơn so với nhóm không thiếu máu, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Trung vị nồng độ sTfR của phụ nữ ở nhóm thiếu máu là 3,9 (mg/L) cao hơn không có YNTK so với nhóm không thiếu máu (3,7 mg/L) với  $p > 0,05$ . Tương tự, nồng độ RBP trung bình của phụ nữ ở nhóm thiếu máu là 1,09 ( $\mu\text{mol/L}$ ) thấp hơn không có YNTK so với nhóm không thiếu máu (1,12  $\mu\text{mol/L}$ ) với  $p > 0,05$ .

Tình trạng dự trữ sắt thấp và Vit.A thấp của phụ nữ trong nhóm thiếu máu và nhóm không thiếu máu được trình bày trong bảng 3.7.

**Bảng 3.7. So sánh tỷ lệ % dự trữ sắt thấp và vitamin A thấp giữa nhóm thiếu máu và không thiếu máu**

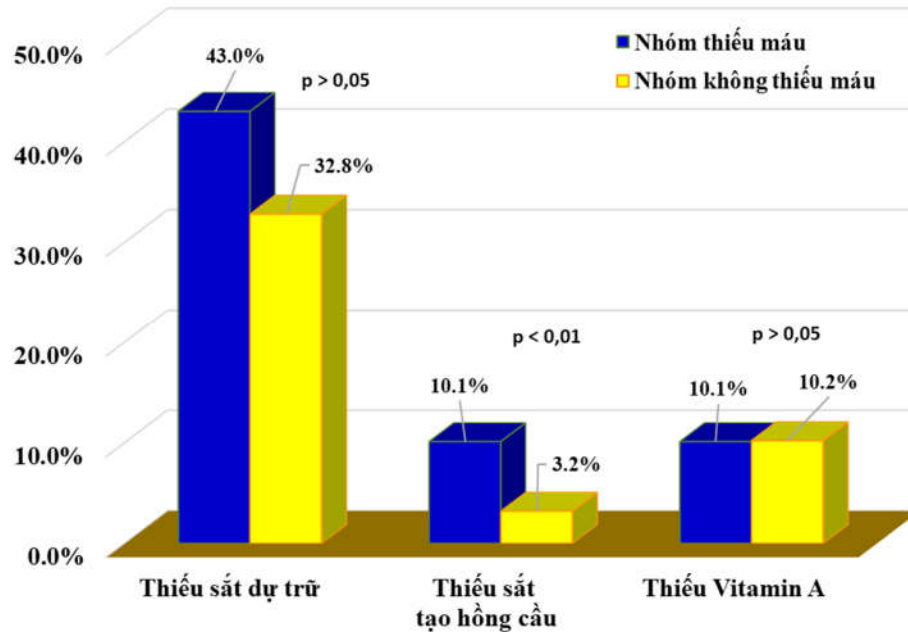
Chỉ số hóa sinh	Thiếu máu (n= 79)	Không thiếu máu (n=314)	p
	n (%)		
Tỷ lệ phụ nữ có BI < 0 (mg/kg)	2 (2,53%)	2 (0,64%)	> 0,05
Tỷ lệ phụ nữ có Ferritin < 20 (µg/L)	<b>19 (24,1%)</b>	<b>45 (14,3%)</b>	<b>&lt; 0,05</b>
Tỷ lệ phụ nữ có Ferritin < 12 (µg/L)	<b>9 (11,4%)</b>	<b>9 (2,9%)</b>	<b>&lt; 0,01</b>
Tỷ lệ phụ nữ có sTfR > 4,4 (mg/L)	<b>29 (36,7%)</b>	<b>80 (25,5%)</b>	<b>&lt; 0,05</b>
Tỷ lệ phụ nữ có sTfR > 8,5 (mg/L)	2 (2,5%)	3 (1,0%)	> 0,05
Tỷ lệ phụ nữ có Vit.A huyết thanh < 1,05 µmol/L	6 (7,6%)	11 (3,5%)	
Tỷ lệ phụ nữ có RBP < 0,7 µmol/L	8 (10,1%)	32 (10,2%)	

Số liệu được trình bày dưới dạng tỷ lệ (%);  $\chi^2$  test và Fisher exact test được sử dụng để so sánh giữa 2 nhóm.

Kết quả cho thấy, tỷ lệ phụ nữ có nồng độ ferritin < 20 µg/L và sTfR > 4,4 mg/L ở nhóm thiếu máu lần lượt là: 24,1% và 36,7% đều cao hơn có ý nghĩa thống kê so với các tỷ lệ này ở nhóm không thiếu máu tương ứng là 14,3% và 25,5% với  $p < 0,05$  trong cả hai trường hợp. Ở nhóm phụ nữ bị thiếu máu, tỷ lệ phụ nữ có nồng độ ferritin thấp cạn kiệt là 11,4% cao hơn có YNTK so với nhóm không thiếu máu (2,9%) với  $p < 0,01$ .

Không thấy có sự khác biệt YNTK về tỷ lệ phụ nữ có BI < 0 (mg/kg); sTfR > 8,5 (mg/L); Vit.A < 1,05 (µmol/L) và tỷ lệ phụ nữ có RBP < 0,7 (µmol/L) giữa nhóm thiếu máu và nhóm không thiếu máu với  $p > 0,05$  trong cả 4 trường hợp.

Tình trạng sắt và Vit.A của phụ nữ ở nhóm thiếu máu và không thiếu máu được trình bày trong hình 3.2.



**Hình 3.2. So sánh tình trạng sắt và vitamin A của phụ nữ ở nhóm thiếu máu với nhóm không thiếu máu**

Kết quả nghiên cứu cho thấy, trong nhóm phụ nữ bị thiếu máu, tỷ lệ phụ nữ bị thiếu sắt tạo hồng cầu là 10,1% cao hơn có YNTK so với tỷ lệ này ở nhóm không thiếu máu (3,2%) với  $p < 0,01$ .

Tỷ lệ phụ nữ thiếu sắt dự trữ ở nhóm thiếu máu là 43,0% cao hơn không có YNTK so với nhóm không bị thiếu máu (32,8%); Không thấy sự khác biệt về tỷ lệ phụ nữ thiếu hụt Vit.A giữa 2 nhóm thiếu máu (10,1%) và không thiếu máu (10,2%) với  $p > 0,05$  trong cả 2 trường hợp.

Nồng độ các chỉ số hóa sinh đánh giá tình trạng Vit.A, thiếu máu và nhiễm trùng ở nhóm thiếu sắt và không thiếu sắt được phản ánh trong bảng 3.8

**Bảng 3.8. Nồng độ các chỉ số hóa sinh của phụ nữ ở nhóm thiếu sắt và không thiếu sắt**

Chỉ số hóa sinh	Thiếu sắt (n = 149)	Không thiếu sắt (n = 244)	p
Hb (g/dL) (TB ± SD)	<b>12,72 ± 1,32</b>	<b>13,03 ± 1,11</b>	<b>&lt; 0,05</b>
Vit.A (µmol/L) (TB ± SD)	1,65 ± 0,57	1,65 ± 0,39	> 0,05
RBP (µmol/L) (TB ± SD)	<b>1,06 ± 0,39</b>	<b>1,15 ± 0,41</b>	<b>&lt; 0,05</b>
CRP (mg/L) Median (p25; p75)	<b>0,3 (0,1; 0,9)</b>	<b>0,2 (0,1; 0,5)</b>	<b>&lt; 0,01</b>
AGP (mg/L) Median (p25; p75)	566 (463; 698)	528 (448; 649)	> 0,05

Số liệu được trình bày: Median (p25; p75) hoặc (TB ± SD);

Sử dụng Wilcoxon rank sum test hoặc t-test để so sánh giữa 2 nhóm.

Kết quả nghiên cứu cho thấy, ở nhóm phụ nữ thiếu sắt, trung bình nồng độ Hb là (12,72 ± 1,32 g/dL) thấp hơn có YNTK so với trung bình nồng độ Hb của nhóm không thiếu sắt là 13,03 ± 1,11 (g/dL) với p<0,05.

Trung bình nồng độ RBP của nhóm thiếu sắt là 1,06 µmol/L thấp hơn so với nhóm không thiếu sắt (1,15 µmol/L) với p<0,05. Không thấy sự khác biệt có YNTK về nồng độ Vit.A giữa hai nhóm với p>0,05.

Nồng độ CRP trung bình của nhóm phụ nữ thiếu sắt CRP (0,3 mg/L) cao hơn có YNTK so với nhóm không thiếu sắt (0,2 mg/L) với p<0,01. Sự khác biệt về nồng độ AGP giữa 2 nhóm không có YNTK (p>0,05).

Tình trạng dự trữ Vit.A thấp và nhiễm trùng của phụ nữ trong nhóm thiếu sắt và nhóm không thiếu sắt được trình bày trong bảng 3.9.



**Bảng 3.9. Tình trạng dự trữ vitamin A và nhiễm trùng của nhóm thiếu sắt và nhóm không thiếu sắt**

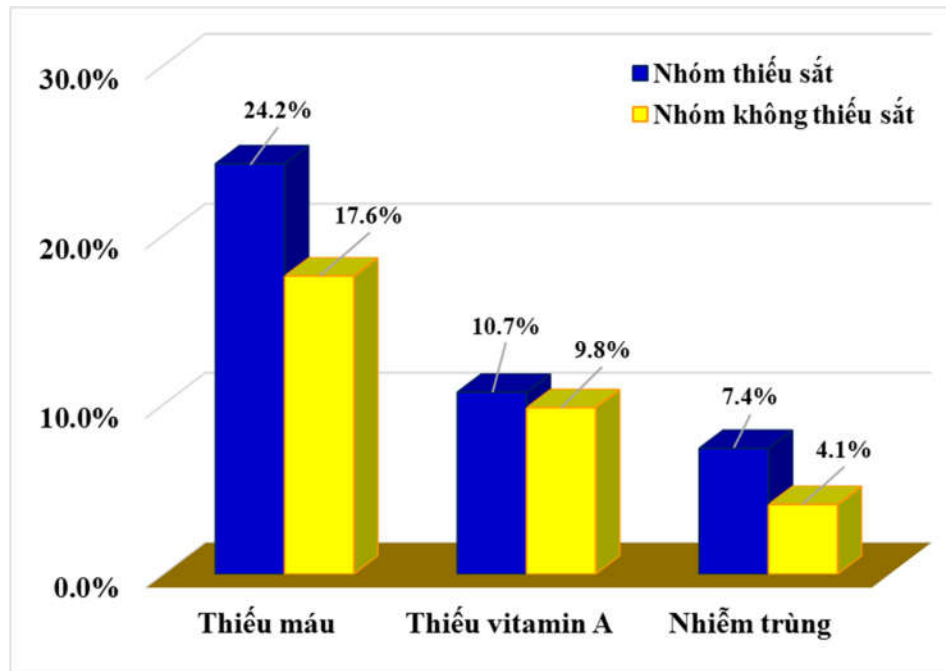
Chỉ số hóa sinh	Thiếu sắt (n= 149)	Không thiếu sắt (n=244)	p
	n (%)		
Tỷ lệ phụ nữ có Vit.A huyết thanh < 1,05 $\mu\text{mol/L}$	8 (5,4%)	9 (3,7%)	<b>&gt; 0,05</b>
Tỷ lệ phụ nữ có RBP < 0,7 $\mu\text{mol/L}$	16 (10,7%)	24 (9,8%)	
Tỷ lệ phụ nữ có CRP > 5 mg/L	4 (2,7%)	3 (1,2%)	
Tỷ lệ phụ nữ có AGP > 1 g/L	7 (4,7%)	7 (2,9%)	

Số liệu được trình bày dưới dạng tỷ lệ (%);  $\chi^2$  test và Fisher exact test được sử dụng để so sánh giữa 2 nhóm.

Kết quả cho thấy, không có sự khác biệt có YNTK về tỷ lệ phụ nữ có nồng độ Vit.A thấp và RBP < 0,7  $\mu\text{mol/L}$  giữa 2 nhóm thiếu sắt và nhóm không thiếu sắt.

Tỷ lệ phụ nữ có nồng độ CRP > 5 mg/L và AGP > 1 g/L ở nhóm thiếu sắt và không thiếu sắt khác biệt không có YNTK.

Tình trạng sắt, Vit.A và nhiễm trùng của nhóm phụ nữ thiếu sắt và không thiếu sắt được phản ánh trong hình 3.3.



**Hình 3.3. Tình trạng thiếu máu, thiếu vitamin A và nhiễm trùng của phụ nữ trong nhóm thiếu sắt và nhóm không thiếu sắt**

Kết quả cho thấy trong nhóm phụ nữ bị thiếu sắt, tỷ lệ (%) phụ nữ bị thiếu máu là 24,2%; phụ nữ thiếu Vit.A là 10,7% và tỷ lệ nhiễm trùng là 7,4% đều cao hơn so với các tỷ lệ tương ứng của nhóm không bị thiếu sắt tương ứng: 17,6%; 9,8% và 4,1%, tuy nhiên sự khác biệt không có YNTK với  $p > 0,05$  trong cả 3 trường hợp.

Mối tương quan giữa nồng độ Vit.A huyết thanh với các chỉ số đánh giá tình trạng sắt và thiếu máu được trình bày trong bảng 3.10

**Bảng 3.10. Tương quan (Spearman rank correlation) nồng độ Hb và các chỉ số đánh giá tình trạng sắt, vitamin A.**

	<b>Hb</b>	<b>Ferritin</b>	<b>Body iron</b>	<b>RBP</b>
<b>Vitamin A</b>	r =0,172 p=0,001	r =0,131 p =0,010	r =0,126 p =0,038	r =0,342 p=0,001
<b>Hb</b>		r = 0,128 p =0,011	r = 0,165 p =0,001	r =0,060 p =0,230
<b>Ferritin</b>			r = 0,787 p < 0,001	r =0,035 p =0,492
<b>Body iron</b>				r = 0,161 p =0,001

Kết quả cho thấy, phụ nữ trước khi có thai lần đầu ở Cẩm Khê-Phú Thọ có mối tương quan có YNTK giữa nồng độ Vit.A huyết thanh với nồng độ Hb ( $r=0,172$  và  $p<0,001$ ); có tương quan có YNTK giữa nồng độ Vit.A với nồng độ ferritin ( $r=0,131$  và  $p=0,01$ ); tương quan yếu giữa nồng độ Vit.A với nồng độ BI ( $r=0,126$  và  $p<0,05$ ) và tương quan chặt giữa nồng độ Vit.A với nồng độ RBP ( $r=0,342$  và  $p<0,001$ ). Mối tương quan giữa hàm lượng ferritin với hàm lượng Hb, hàm lượng ferritin với nồng độ BI cũng như tương quan giữa nồng độ BI với nồng độ Hb và nồng độ BI với nồng độ RBP đều cho thấy có mối tương quan có ý nghĩa thống kê.

### **3.2. Hiệu quả can thiệp thực phẩm lên tình trạng sắt và vitamin A ở nhóm phụ nữ được bổ sung thực phẩm từ trước khi có thai tới thời điểm thai 32 tuần**

#### **3.2.1. Thông tin ban đầu của phụ nữ được chọn vào nghiên cứu can thiệp**

Tại thời điểm tham gia nghiên cứu có đủ 207 phụ nữ tham gia điều tra đủ số liệu nhân trắc, khẩu phần và làm xét nghiệm hóa sinh. Tới thời điểm phụ nữ có thai được 32 tuần ( $T_{32}$ ), có 182 phụ nữ gồm 61 phụ nữ ở nhóm CT1; 60 phụ nữ ở nhóm CT2 và 61 phụ nữ ở nhóm chứng, những phụ nữ này được thu thập đầy đủ chỉ tiêu xét nghiệm hóa sinh. Số mẫu này đủ so với cỡ mẫu cần thiết đã được tính của nghiên cứu.

### 3.2.1.1. Thông tin chung về đối tượng nghiên cứu

Kết quả thông tin chung của 3 nhóm đối tượng nghiên cứu được trình bày trong bảng 3.11.

**Bảng 3.11. Đặc điểm chung của 3 nhóm đối tượng nghiên cứu**

<b>Đặc điểm</b>	<b>Nhóm CT1 (n=69)</b>	<b>Nhóm CT2 (n=69)</b>	<b>Nhóm chứng (n=69)</b>
Tuổi (TB ± SD)	21,5 ± 3	21,1 ± 3	21,7 ± 2,8
Văn hóa:n (%)			
Cấp 1	0 (0,0)	4 (6,0)	1 (1,5)
Cấp 2	32 (46,3)	38 (55,2)	35 (50,0)
Cấp 3	20 (28,4)	12 (17,9)	14 (20,6)
Trung cấp trở lên	17 (25,3)	15 (21,7)	19 (27,9)
Nghề nghiệp: n (%)			
Trả lương ổn định	10 (14,5)	9 (13,0)	5 (7,2)
Làm ruộng	44 (63,8)	41 (59,4)	44 (63,8)
Buôn bán nhỏ	15 (21,7)	19 (27,6)	20 (29,0)

Số liệu được trình bày: (trung bình ± SD) hoặc tỷ lệ (%). Sử dụng t-test hoặc  $\chi^2$  test để so sánh giữa hai nhóm.

Kết quả cho thấy, các đối tượng nghiên cứu khá đồng nhất, không có sự khác biệt có ý nghĩa về tuổi (t-test,  $p > 0,05$ ), trình độ văn hóa cũng như nghề nghiệp của các phụ nữ tham gia nghiên cứu giữa các nhóm can thiệp và đối chứng ( $\chi^2$  test,  $p > 0,05$ ).

### 3.2.1.2. Tình trạng dinh dưỡng của phụ nữ ở thời điểm trước can thiệp

Tình trạng dinh dưỡng của 3 nhóm đối tượng nghiên cứu khi bắt đầu nghiên cứu được phản ánh trong bảng 3.12.

**Bảng 3.12. Tình trạng dinh dưỡng của đối tượng nghiên cứu trước can thiệp**

Đặc điểm	Nhóm CT1 (n=69)	Nhóm CT2 (n=69)	Nhóm chứng (n=69)
	TB ± SD		
Cân nặng (kg)	46 ± 4,8	46,8 ± 5,4	46 ± 5,1
Chiều cao (cm)	152,3 ± 5,0	153,5 ± 5,0	152,2 ± 5,3
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	19,8 ± 1,6	19,8 ± 1,9	19,9 ± 2,1
	n (%)		
Tỷ lệ phụ nữ có cân nặng < 45 kg	33 (47,8)	26 (37,7)	32 (46,4)
Tỷ lệ phụ nữ có chiều cao < 145 cm	4 (5,8)	4 (5,8)	6 (8,7)
Tỷ lệ phụ nữ thiếu năng lượng trường diễn	15 (21,7)	16 (23,2)	21 (30,4)

Số liệu được trình bày: (trung bình ± SD) hoặc tỷ lệ (%).

Sử dụng t-test hoặc  $\chi^2$  test để so sánh giữa hai nhóm.

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các số đo nhân trắc cũng như tỷ lệ thiếu năng lượng trường diễn giữa các nhóm nghiên cứu với  $p > 0,05$  trong các trường hợp.

### **3.2.1.3. Giá trị dinh dưỡng trong khẩu phần của đối tượng trước can thiệp**

Giá trị một số chất dinh dưỡng trong khẩu phần của đối tượng khi bắt đầu tham gia nghiên cứu được thể hiện trong Bảng 3.13.

Kết quả cho thấy, mức tiêu thụ các chất dinh dưỡng trong nghiên cứu quan tâm bao gồm sắt, kẽm, Vit.A, vitamin C, vitamin B<sub>12</sub> và folate cũng như năng lượng, lượng protein và lipid của các đối tượng khi bắt đầu tham gia nghiên cứu của ba nhóm: nhóm can thiệp từ trước khi có thai (CT1), nhóm can thiệp giữa thai kỳ (CT2) và nhóm đối chứng khá tương đồng, không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thành phần các chất dinh dưỡng và các chất sinh năng lượng giữa các nhóm với nhau với  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.13. Giá trị dinh dưỡng khẩu phần của đối tượng trước can thiệp**

Đặc điểm	Nhóm CT1 (n=69)	Nhóm CT2 (n=69)	Nhóm chứng (n=69)	Chung (n= 207)
	Median (p25; p75)			
Năng lượng (kcal)	1721 (1481; 1954)	1782 (1544; 1993)	1841 (1654; 1976)	1776 (1553; 1977)
Protein (g)	69,0 (59,3; 78,3)	69,0 (59,2; 80,6)	72,3 (65,8; 80,2)	70,6 (61,1; 80,2)
Lipid (g)	35,1 (25,9; 43)	33,4 (28,2; 41,4)	36,6 (29,2; 44,3)	35,4 (28,1; 42,9)
Sắt (mg)	12,1 (10,0; 14,6)	12,6 (10,6; 15,6)	12,9 (10,5; 15,8)	12,5 (10,4; 15,6)
Kẽm (mg)	9,2 (7,9; 10,6)	9 (8,0; 10,5)	9,3 (8,2; 10,2)	9,2 (8,0; 10,3)
Vit.A (mcg)	463 (305; 681)	487 (256; 742)	522 (280; 693)	504 (284; 694)
Vitamin C (mg)	102 (87; 154)	112 (86; 164)	116 (92; 167)	113 (89; 164)
Folate (mcg)	290 (224; 387)	320 (204; 433)	292 (198; 422)	298 (207; 423)
Vitamin B12 (mcg)	1,8 (0,6; 2,6)	1,8 (0,6; 2,7)	1,8 (1,0; 3,0)	1,8 (0,7; 2,8)

Số liệu được trình bày dưới dạng median (p25; p75). Sử dụng Wilcoxon rank sum-test so sánh giữa hai nhóm.

#### ***3.2.1.4. Các chỉ số hóa sinh đánh giá tình trạng sắt, vitamin A của đối tượng nghiên cứu trước can thiệp***

Các chỉ số hóa sinh đánh giá tình trạng sắt và Vit.A của phụ nữ trong 3 nhóm khi bắt đầu tham gia nghiên cứu được trình bày trong bảng 3.14.

Tại thời điểm trước can thiệp, trung vị của nồng độ các chỉ số đánh giá tình trạng sắt gồm có: Ferritin; sTfR; BI và sắt huyết tương của nhóm CT1 lần lượt là 45,2 ( $\mu\text{g/L}$ ); 3,8 (mg/L); 7,45 (mg/kg) và 15,1 ( $\mu\text{mol/L}$ ) của nhóm CT2 tương ứng là: 46,2 ( $\mu\text{g/L}$ ); 3,7 (mg/L); 8,2 (mg/kg) và 16,8 ( $\mu\text{mol/L}$ ) và của nhóm chứng lần lượt là: 51,1 ( $\mu\text{g/L}$ ); 3,6 (mg/L); 8,0 (mg/kg) và 15,7 ( $\mu\text{mol/L}$ ), không thấy sự khác biệt có YNTK về các chỉ số sinh hóa đánh giá tình trạng sắt trong máu giữa nhóm CT1 với nhóm CT2 và giữa các nhóm can thiệp với nhóm chứng. Trung bình nồng độ Vit.A huyết thanh và RBP huyết thanh của nhóm CT1 lần lượt là: 1,59 ( $\mu\text{mol/L}$ ) và 1,10 ( $\mu\text{mol/L}$ ) của nhóm CT2 tương ứng là: 1,65 ( $\mu\text{mol/L}$ ) và 1,17 ( $\mu\text{mol/L}$ ) và của nhóm chứng lần lượt là: 1,68 ( $\mu\text{mol/L}$ ) và 1,16 ( $\mu\text{mol/L}$ ), không thấy sự khác biệt có YNTK về các chỉ số sinh hóa đánh giá tình trạng Vit.A trong huyết thanh giữa nhóm CT1 với nhóm CT2 và giữa các nhóm can thiệp với nhóm chứng.

Tỷ lệ % phụ nữ bị thiếu sắt dự trữ; thiếu sắt tạo hồng cầu và tỷ lệ % phụ nữ có BI < 0 (mg/kg) ở nhóm CT1 lần lượt là: 36,2%; 4,4% và 0%, của nhóm CT2 tương ứng là: 30,4%; 8,7% và 2,9% và của nhóm chứng lần lượt là: 31,9%; 1,5% và 0,0%, không thấy sự khác biệt có YNTK về tỷ lệ % phụ nữ bị thiếu sắt dự trữ, % thiếu sắt tạo hồng cầu và % phụ nữ có BI < 0 mg/kg, giữa nhóm CT1 với nhóm CT2 và giữa các nhóm can thiệp với nhóm chứng với  $p > 0,05$  trong các trường hợp.

Tỷ lệ % phụ nữ có nồng độ Vit.A thấp và tỷ lệ % phụ nữ có nồng độ RBP < 0,7 ( $\mu\text{mol/L}$ ) của nhóm CT1 lần lượt là: 7,4% và 8,7% của nhóm CT2 tương ứng là: 2,9% và 8,7%; của nhóm chứng là: 4,3% và 13,0%, không thấy sự khác biệt có YNTK về tỷ lệ % phụ nữ có nồng độ Vit.A thấp và tỷ lệ % RBP < 0,7 ( $\mu\text{mol/L}$ ) giữa nhóm CT1 với nhóm CT2 và giữa các nhóm can thiệp so với nhóm chứng với  $p > 0,05$  trong các trường hợp (bảng 3.14).

**Bảng 3.14. Các chỉ số hóa sinh của phụ nữ trước can thiệp**

Chỉ số hóa sinh		Nhóm CT1 (n=69)	Nhóm CT2 (n=69)	Nhóm chứng (n=69)
Ferritin huyết thanh ( $\mu\text{g/L}$ )	Median (p25;p75)	45,2 (24,4; 88,4)	46,2 (33,5; 92)	51,1 (32,1; 83)
sTfR huyết thanh (mg/L)	Median (p25; p75)	3,8 (3,0; 4,6)	3,7 (3,1; 4,7)	3,6 (3,0; 4,7)
Lượng sắt trong cơ thể (mg/kg)	Median (p25; p75)	7,45 (5,4; 10,1)	8,2 (5,8; 10,6)	8,0 (6,2; 10,2)
Sắt huyết tương ( $\mu\text{mol/L}$ )	Median(p25; p75)	15,1 (12,3; 19,0)	16,8 (13,4; 20,7)	15,7 (13,4; 21,3)
Vit.A huyết thanh ( $\mu\text{mol/L}$ )	(TB $\pm$ SD)	1,59 $\pm$ 0,38	1,65 $\pm$ 0,39	1,68 $\pm$ 0,77
RBP huyết thanh ( $\mu\text{mol/L}$ )	(TB $\pm$ SD)	1,10 $\pm$ 0,37	1,17 $\pm$ 0,51	1,16 $\pm$ 0,48
		<b>n (%)</b>		
Tỷ lệ phụ nữ có ferritin < 20 $\mu\text{g/L}$ hoặc sTfR > 4,4 mg/L		69 (36,2%)	69 (30,4%)	69 (31,9%)
Tỷ lệ phụ nữ có ferritin < 12 $\mu\text{g/L}$ hoặc sTfR > 8,5 mg/L		69 (4,4%)	69 (8,7%)	69 (1,5%)
Tỷ lệ phụ nữ có BI < 0 (mg/kg)		69 (0,0%)	69 (2,9%)	69 (0,0%)
Tỷ lệ phụ nữ có Vit.A < 1,05 ( $\mu\text{mol/L}$ )		68 (7,4%)	69 (2,9%)	69 (4,3%)
Tỷ lệ phụ nữ có RBP < 0,7 ( $\mu\text{mol/L}$ )		69 (8,7%)	69 (8,7%)	69 (13,0%)

Số liệu được trình bày dưới dạng median (p25; p75) hoặc (trung bình  $\pm$  SD) và tỷ lệ %

Sử dụng: t-test hoặc Wilcoxon rank sum-test để so sánh giá trị trung bình hoặc trung vị giữa hai nhóm,  $\chi^2$  test hoặc Fisher exact test được sử dụng để so sánh tỷ lệ % giữa 2 nhóm.



### 3.2.2. Hiệu quả bổ sung thực phẩm lên tình trạng sắt ở nhóm phụ nữ được can thiệp sớm từ trước khi có thai

Sự thay đổi nồng độ các chỉ số đánh giá tình trạng sắt trong thai kỳ của đối tượng nghiên cứu được trình bày trong bảng 3.15.

**Bảng 3.15. Hiệu quả bổ sung thực phẩm lên nồng độ các chỉ số đánh giá tình trạng sắt của phụ nữ được can thiệp từ trước khi có thai**

		Nhóm CT1		Nhóm chứng	
		n	Median (p25; p75)	n	Median (p25; p75)
<b>Ferritin (µg/L)</b>	T <sub>0</sub>	69	45,2 (24,4; 88,4)	69	51,1 (32,1; 83,0)
	T <sub>16</sub>	61	<b>50,25 (30,2; 90,9)*</b>	61	<b>69,9 (49,3; 119,4)*</b>
	T <sub>32</sub>	61	<b>16,4 (5,5; 23,2)*</b>	61	<b>8,8 (0,1; 18,2)*</b>
<b>sTfR (mg/L)</b>	T <sub>0</sub>	69	3,8 (3,0; 4,6)	69	3,6 (3,0; 4,7)
	T <sub>16</sub>	61	2,85 (2,2; 3,5)	61	2,6 (2,2; 3,2)
	T <sub>32</sub>	61	4,2 (3,4; 5,4)	61	4,4 (3,7; 6,0)
<b>BI (mg/kg)</b>	T <sub>0</sub>	69	7,45 (5,4; 10,1)	69	8,0 (6,2; 10,2)
	T <sub>16</sub>	61	<b>9,1 (6,8; 12,0)*</b>	61	<b>10,7 (7,5; 12,3)*</b>
	T <sub>32</sub>	61	<b>3,0 (-1,2; 4,9)*</b>	61	<b>0,7 (-13,7; 3,6)*</b>
<b>Sắt (µmol/L)</b>	T <sub>0</sub>	69	15,1 (12,3; 19,0)	69	15,7 (13,4; 21,3)
	T <sub>16</sub>	61	20,1 (16,8; 22,9)	61	19,6 (16,8; 22,4)
	T <sub>32</sub>	61	14,5 (11,7; 20,7)	61	14,8 (11,2; 19,0)

Số liệu được trình bày dưới dạng median (p25; p75).

Sử dụng Wilcoxon rank sum-test để so sánh giá trị trung vị giữa hai nhóm, với \*  $p < 0,05$

Không có sự khác biệt có YNTK về nồng độ các chỉ số đánh giá tình trạng sắt giữa nhóm can thiệp và nhóm chứng tại thời điểm ban đầu.

Tại điều tra đánh giá sau can thiệp ở thời điểm thai 16 tuần, trung vị (p25; p75) nồng độ ferritin và nồng độ BI ở nhóm CT1 lần lượt là: 50,25 (30,2; 90,9) µg/L và 9,1 (6,8; 12,0) mg/kg thấp hơn có YNTK so với nhóm chứng tương ứng là: 69,9 (49,3; 119,4) µg/L và 10,7 (7,5; 12,3) mg/kg với  $p < 0,05$  trong cả 2 trường hợp.

Tuy nhiên ở thời điểm thai 32 tuần, trung vị (p25; p75) nồng độ ferritin và nồng độ BI của nhóm CT1 cao hơn có YNTK so với nhóm chứng với  $p < 0,05$  trong cả 2 trường hợp, nồng độ ferritin của nhóm CT1 là: 16,4 (5,5; 23,2)  $\mu\text{g/L}$  so với nồng độ ferritin ở nhóm chứng là 8,8 (0,1; 18,2)  $\mu\text{g/L}$  và nồng độ BI của nhóm CT1 là 3,0 (-1,2; 4,9)  $\text{mg/kg}$  so với nồng độ BI ở nhóm chứng là 0,7 (-13,7; 3,6)  $\text{mg/kg}$ .

Hiệu quả bổ sung thực phẩm lên chênh lệch nồng độ các chỉ số đánh giá tình trạng sắt của nhóm phụ nữ được can thiệp từ trước khi có thai được trình bày trong bảng 3.16.

**Bảng 3.16. Hiệu quả bổ sung thực phẩm lên chênh lệch nồng độ các chỉ số đánh giá tình trạng sắt giữa các thời điểm nghiên cứu của phụ nữ được can thiệp sớm**

Chỉ số hóa sinh		Nhóm CT1 n = 61		Nhóm chứng n = 61	
		n	Median (p25; p75)	n	Median (p25; p75)
<b>Ferritin</b> ( $\mu\text{g/L}$ )	T <sub>16</sub> – T <sub>0</sub>	61	8,1 (-6,4; 27,0)	61	12,4 (-13,7; 45,4)
	T <sub>32</sub> – T <sub>16</sub>	61	<b>-33,1 (-73,8; -16,6)**</b>	61	<b>-60,6 (-98,0; -39,2)**</b>
	T <sub>32</sub> – T <sub>0</sub>	61	<b>-25,7 (-78,4; -9,6)**</b>	61	<b>-49,1 (-73,1; -28,9)**</b>
<b>sTfR</b> ( $\text{mg/L}$ )	T <sub>16</sub> – T <sub>0</sub>	61	<b>-1,1 (-2,0; -0,5)*</b>	61	<b>-0,7 (-1,2; -0,4)*</b>
	T <sub>32</sub> – T <sub>16</sub>	61	1,3 (0,8; 2,0)	61	1,5 (1,0; 2,1)
	T <sub>32</sub> – T <sub>0</sub>	61	<b>0,4 (-0,6; 1,0)***</b>	61	<b>0,7 (0,4; 1,7)***</b>
<b>BI</b> ( $\text{mg/kg}$ )	T <sub>16</sub> – T <sub>0</sub>	61	1,89 (0,55; 3,73)	61	2,02 (-0,20; 3,08)
	T <sub>32</sub> – T <sub>16</sub>	61	<b>-6,81 (-13,3; -3,97)**</b>	61	<b>-9,33 (-24,66; -6,34)**</b>
	T <sub>32</sub> – T <sub>0</sub>	61	<b>-4,3 (-11,3; -1,4)***</b>	61	<b>-7,9 (-21,2; -5,5)***</b>
<b>Sắt</b> ( $\mu\text{mol/L}$ )	T <sub>16</sub> – T <sub>0</sub>	61	5,0 (0,0; 8,4)	61	3,6 (-1,7; 6,2)
	T <sub>32</sub> – T <sub>16</sub>	61	-5,0 (-8,4; 1,4)	61	-5,6 (-9,0; -0,6)
	T <sub>32</sub> – T <sub>0</sub>	61	<b>0,0 (-3,9; 6,2)*</b>	61	<b>-2,2 (-6,7; 2,8)*</b>

Số liệu được trình bày dưới dạng median (p25; p75).

Sử dụng Wilcoxon rank sum-test để so sánh giá trị trung vị giữa hai nhóm.

\*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$ ; \*\*\*:  $p < 0,001$

Không thấy sự khác biệt có YNTK về chênh lệch nồng độ ferritin giữa thời điểm thai 16 tuần với trước khi có thai ( $T_{16} - T_0$ ) của nhóm can thiệp so với nhóm chứng ( $p > 0,05$ ). Tuy nhiên khi đánh giá chênh lệch nồng độ ferritin giữa thời điểm thai 32 tuần với thai 16 tuần ( $T_{32} - T_{16}$ ) ở nhóm can thiệp là: -33,1 (-73,8; -16,6)  $\mu\text{g/L}$  cao hơn có YNTK so với nhóm chứng [-60,6 (-98,0; -39,2)  $\mu\text{g/L}$ ] với  $p < 0,01$ . Tương tự chênh lệch nồng độ ferritin giữa thời điểm thai 32 tuần với trước khi có thai ( $T_{32} - T_0$ ) ở nhóm can thiệp sớm là: -25,7 (-78,4; -9,6)  $\mu\text{g/L}$  cao hơn có YNTK so với nhóm chứng [-49,1 (-73,1; -28,9)  $\mu\text{g/L}$ ] với  $p < 0,01$ .

Trung vị ( $p_{25}$ ;  $p_{75}$ ) của chênh lệch nồng độ sTfR giữa thời điểm thai 16 tuần với trước khi có thai ( $T_{16} - T_0$ ) ở nhóm CT1 là [-1,1 (-2,0; -0,5)  $\text{mg/L}$ ] thấp hơn có YNTK so với nhóm chứng [-0,7 (-1,2; -0,4)  $\text{mg/L}$ ] với  $p < 0,05$ . Tương tự chênh lệch nồng độ sTfR giữa thời điểm ( $T_{32} - T_0$ ) của nhóm can thiệp là: 0,4 (-0,6; 1,0)  $\text{mg/L}$  thấp hơn có YNTK so với nhóm chứng [0,7 (0,4; 1,7)  $\text{mg/L}$ ] với  $p < 0,001$ . Không thấy sự khác biệt có YNTK về chênh lệch nồng độ sTfR ở thời điểm ( $T_{32} - T_{16}$ ) của nhóm can thiệp so với nhóm chứng với  $p > 0,05$ .

Chênh lệch nồng độ BI ở thời điểm ( $T_{32} - T_{16}$ ) của nhóm can thiệp là: [-6,81 (-13,3; -3,97)  $\text{mg/kg}$ ] cao hơn có YNTK so với nhóm chứng [-9,33 (-24,66; -6,34)  $\text{mg/kg}$ ] với  $p < 0,01$ ; không thấy sự khác biệt có YNTK về chênh lệch nồng độ sắt huyết tương của nhóm CT1 so với nhóm chứng ở giai đoạn này với  $p > 0,05$ . Chênh lệch nồng độ BI ở giai đoạn ( $T_{32} - T_0$ ) của nhóm can CT1 là [-4,3 (-11,3; -1,4)  $\text{mg/kg}$ ] cao hơn có YNTK so với nhóm chứng [-7,9 (-21,2; -5,5)  $\text{mg/kg}$ ] với  $p < 0,001$ . Tương tự chênh lệch nồng độ sắt huyết tương ở giai đoạn ( $T_{32} - T_0$ ) của nhóm CT1 là 0,0 (-3,9; 6,2)  $\mu\text{mol/L}$  cao hơn có YNTK so với nhóm chứng [-2,2 (-6,7; 2,8)  $\mu\text{mol/L}$ ] với  $p < 0,05$ . Không thấy sự khác biệt có YNTK về chênh lệch nồng độ BI; nồng độ sắt huyết tương ở giai đoạn ( $T_{16} - T_0$ ) giữa nhóm CT1 so với nhóm chứng với  $p > 0,05$  trong cả 2 trường hợp.

Tỷ lệ % phụ nữ uống bổ sung viên sắt folic trong thai kỳ được trình bày trong bảng 3.17.

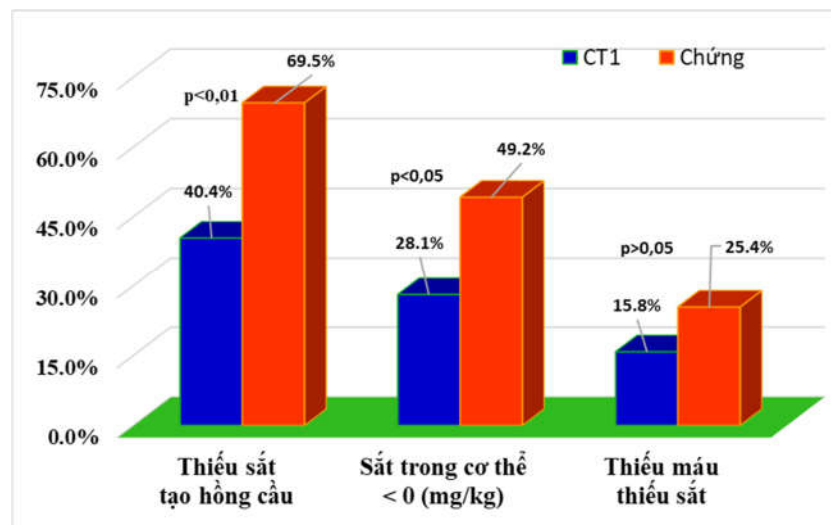
**Bảng 3.17. So sánh tỷ lệ (%) phụ nữ uống bổ sung viên sắt giữa nhóm CT1 với nhóm chứng**

Tuần thai	Nhóm CT1		Nhóm chứng		p
	n	%	n	%	
Chưa có thai	69	0	69	2,9	> 0,05
Thai 16 tuần	61	23,0	61	44,3	< 0,05
Thai 32 tuần	61	34,4	61	50,8	> 0,05

Số liệu được trình bày dưới dạng tỷ lệ %. Sử dụng  $\chi^2$  test để so sánh tỷ lệ % giữa 2 nhóm

Tại thời điểm thai 16 tuần, tỷ lệ % phụ nữ uống bổ sung viên sắt-folic ở nhóm CT1 là 23,0% thấp hơn so với tỷ lệ % phụ nữ uống bổ sung viên sắt ở nhóm chứng (44,3%) với  $p < 0,05$ . Không thấy sự khác biệt về tỷ lệ % phụ nữ uống viên sắt-folic giữa nhóm CT1 so với nhóm chứng ở thời điểm trước khi có thai và ở thời điểm thai được 32 tuần ( $p > 0,05$ ).

Hiệu quả bổ sung thực phẩm tác động lên tình trạng sắt ở thời điểm thai 32 tuần của phụ nữ được can thiệp sớm, trình bày trong hình 3.4.



**Hình 3.4. Hiệu quả bổ sung thực phẩm lên tình trạng sắt của phụ nữ ở nhóm CT1 khi thai được 32 tuần**

Tại thời điểm thai 32 tuần, tỷ lệ % phụ nữ bị thiếu sắt tạo hồng cầu ở nhóm CT1 là 40,4% thấp hơn có YNTK so với tỷ lệ này ở nhóm chứng (69,5) với  $p < 0,01$ . Tương tự, tỷ lệ % phụ nữ có lượng sắt trong cơ thể  $< 0$  (mg/kg) ở nhóm CT1 là 28,1% thấp hơn có YNTK so với nhóm chứng (49,2%) với  $p < 0,05$ . Không thấy sự khác biệt có YNTK về tỷ lệ % phụ nữ bị thiếu máu thiếu sắt giữa 2 nhóm nghiên cứu với  $p > 0,05$  (tỷ lệ này ở nhóm CT1 là 15,8% so với nhóm chứng là 25,4%).

Tỷ lệ % thiếu sắt dự trữ được trình bày trong bảng 3.18.

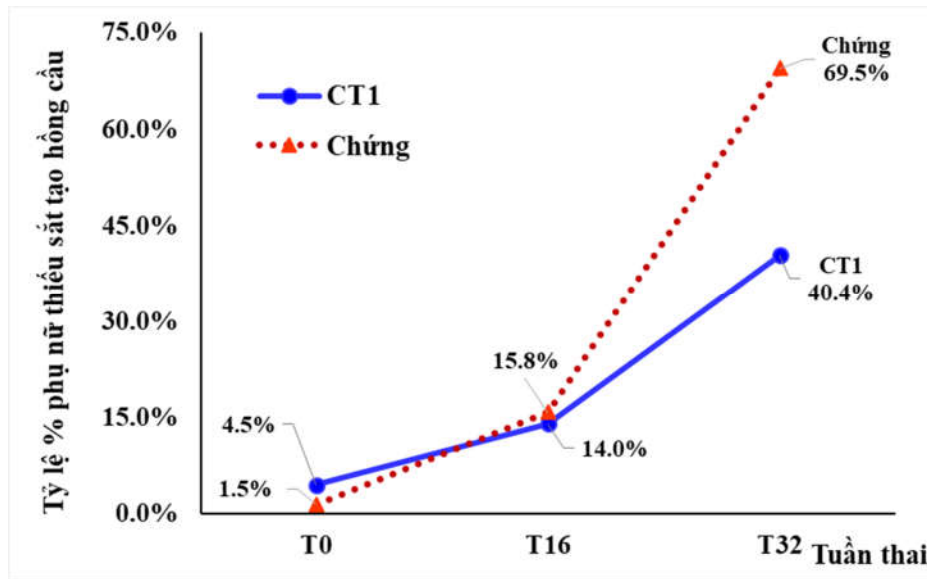
**Bảng 3.18. So sánh tỷ lệ % phụ nữ thiếu sắt dự trữ trước và trong thai kỳ giữa nhóm CT1 với nhóm chứng**

	<b>Tuần thai</b>	<b>Nhóm CT1 n (%)</b>	<b>Nhóm chứng n (%)</b>	<b>p</b>
<b>Tỷ lệ % phụ nữ thiếu sắt dự trữ</b>	T0	67 (35,8%)	67 (31,3%)	$> 0,05$
	T16	57 (29,8%)	57 (26,3%)	$> 0,05$
	T32	57 (79,0%)	59 (89,8%)	$> 0,05$

Số liệu được trình bày dưới dạng tỷ lệ %. Sử dụng  $\chi^2$  test để so sánh tỷ lệ % giữa 2 nhóm

Kết quả cho thấy, không thấy sự khác biệt có YNTK về tỷ lệ % phụ nữ bị thiếu sắt dự trữ (thiếu sắt ở mức tiền tiềm tàng) giữa nhóm can thiệp so với nhóm chứng tại các thời điểm nghiên cứu với  $p > 0,05$  trong tất cả các trường hợp.

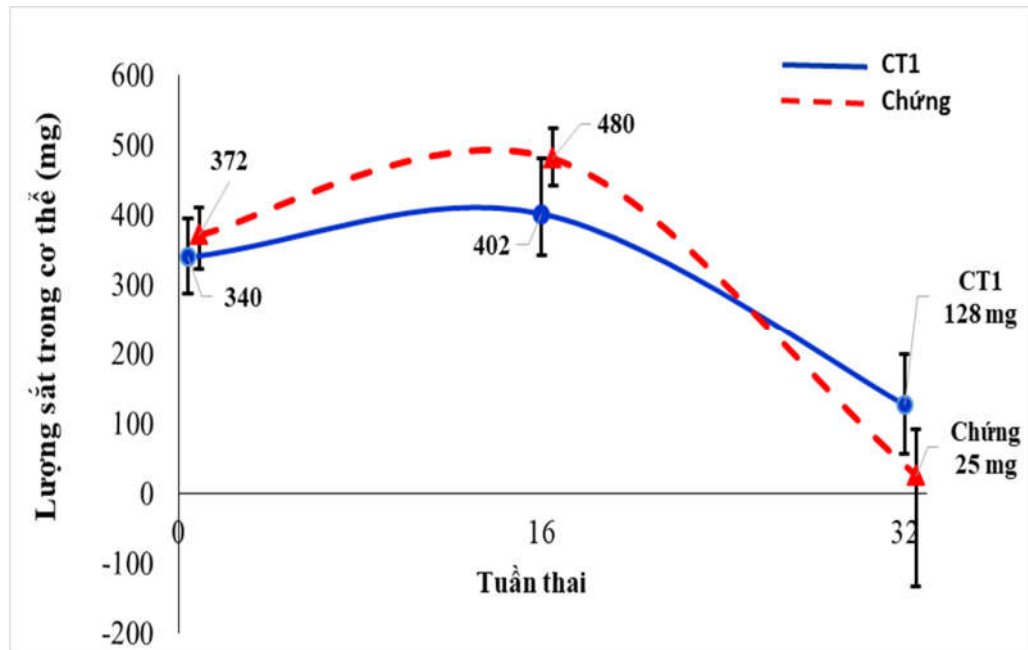
Tỷ lệ % phụ nữ bị thiếu sắt tạo hồng cầu giữa nhóm CT1 và nhóm chứng trong các giai đoạn thai kỳ được trình bày trong hình 3.5.



**Hình 3.5. So sánh tỷ lệ % phụ nữ thiếu sắt tạo hồng cầu giữa nhóm CT1 và nhóm chứng trong các giai đoạn thai kỳ**

Kết quả cho thấy, tại thời điểm thai được 32 tuần, tỷ lệ thiếu sắt tạo hồng cầu của nhóm CT1 (40,4%) thấp hơn có YNTK so với nhóm chứng (69,49%) với  $p < 0,01$ ; Không thấy sự khác biệt có YNTK về tỷ lệ thiếu sắt tạo hồng cầu giữa 2 nhóm ở thời điểm trước khi có thai và thời điểm thai 16 tuần với  $p > 0,05$  trong cả 2 trường hợp.

Hiệu quả can thiệp tác động lên tổng lượng sắt trong cơ thể của nhóm phụ nữ được bổ sung thực phẩm từ trước khi có thai, được trình bày trong hình 3.6.

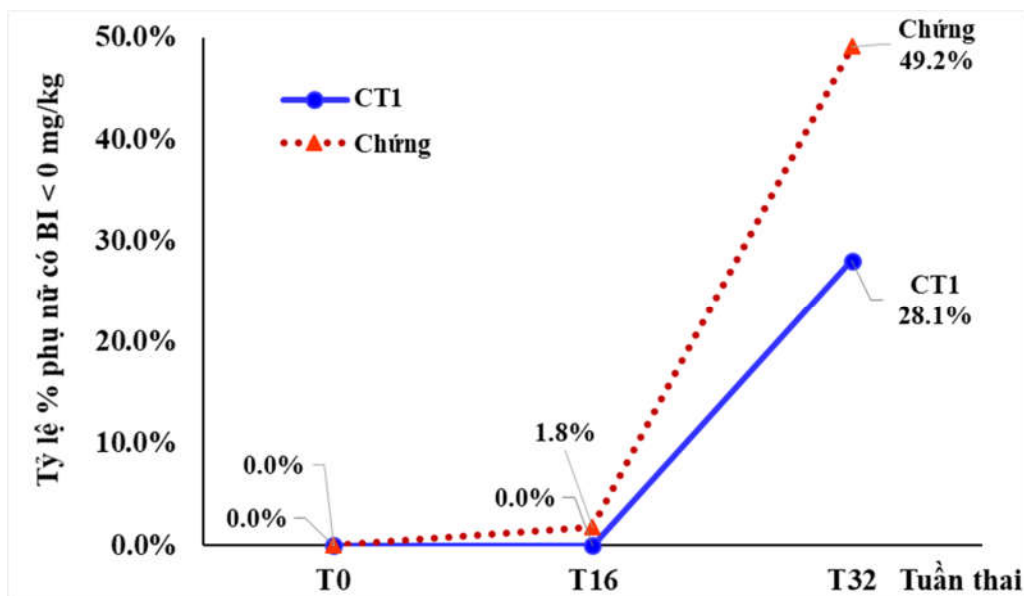


**Hình 3.6. Tổng lượng sắt trong cơ thể của phụ nữ trong thai kỳ**

Kết quả nghiên cứu cho thấy, trung vị (p25; p75) của tổng lượng sắt trong cơ thể ở thời điểm trước khi có thai và khi thai được 16 tuần của nhóm CT1 lần lượt là: [340 (288; 395) mg] và [402 (343; 481) mg] và của nhóm chứng lần lượt là: [372 (323; 410) mg] và: [480 (441; 525) mg]. Không thấy sự khác biệt có YNTK về tổng lượng sắt trong cơ thể của phụ nữ ở nhóm CT1 so với phụ nữ ở nhóm chứng trong cả 2 thời điểm trước khi có thai và thai 16 tuần, với  $p > 0,05$  trong cả 2 trường hợp.

Tại thời điểm thai 32 tuần, trung vị (p25; p75) của tổng lượng sắt trong cơ thể ở nhóm CT1 là: 128 (57; 200) mg cao hơn có YNTK so với nhóm chứng là 25 (-133; 92) mg, với  $p < 0,05$ .

Tỷ lệ % phụ nữ có nồng độ sắt trong cơ thể  $< 0$  (mg/kg) của các nhóm nghiên cứu trong các giai đoạn thai kỳ được trình bày trong hình 3.7.



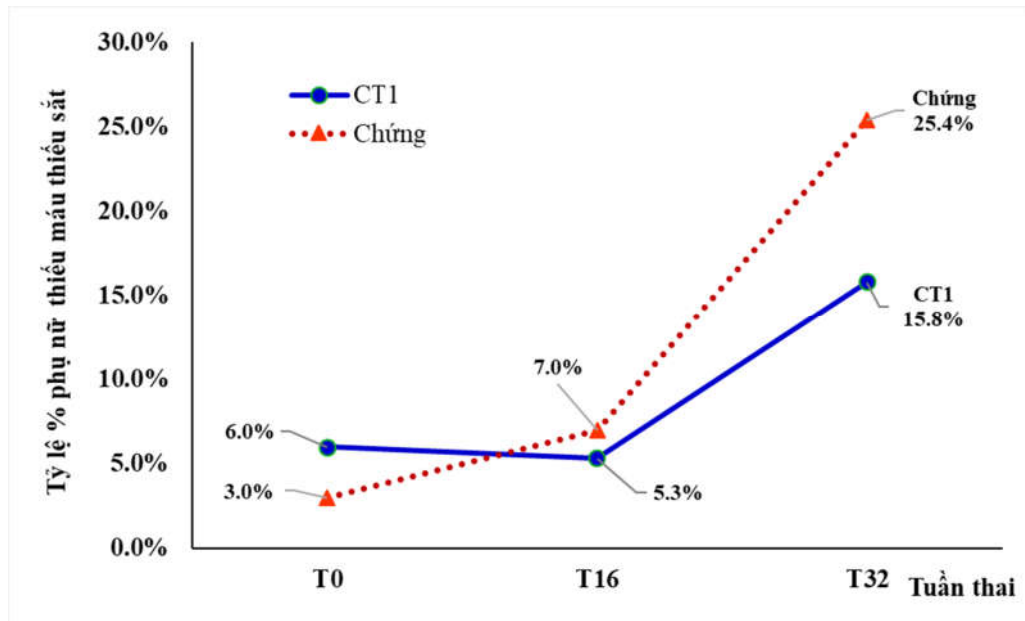
**Hình 3.7. So sánh tỷ lệ (%) phụ nữ có BI < 0 (mg/kg) giữa nhóm CT1 và nhóm chưng trong các giai đoạn thai kỳ**

Kết quả cho thấy ở thời điểm thai 32 tuần, tỷ lệ % phụ nữ có BI < 0 (mg/kg) của nhóm CT1 là: 28,1% thấp hơn có YNTK so với nhóm chưng (49,2%) với  $p < 0,05$ .

Tại thời điểm trước khi có thai không có phụ nữ nào có hàm lượng BI < 0 mg/kg ở cả 2 nhóm nghiên cứu. Không thấy sự khác biệt có YNTK về tỷ lệ % phụ nữ có BI < 0 (mg/kg) giữa nhóm can thiệp với nhóm chưng ở thời điểm thai 16 tuần (tỷ lệ % phụ nữ có BI < 0 mg/kg ở T<sub>16</sub> của nhóm CT1 là 0% so với tỷ lệ này ở nhóm chưng là 1,8%) với  $p > 0,05$ .

Tỷ lệ % phụ nữ thiếu máu thiếu sắt của nhóm CT1 và nhóm chưng được trình bày trong hình 3.8.





**Hình 3.8. So sánh tỷ lệ % phụ nữ thiếu máu thiếu sắt giữa nhóm CT1 với nhóm chứng trước và trong thai kỳ**

Hình 3.8. cho thấy, không thấy sự khác biệt có YNTK về tỷ lệ % phụ nữ bị thiếu máu thiếu sắt giữa nhóm CT1 với nhóm chứng ở cả 3 thời điểm nghiên cứu trước khi có thai, giữa thai kỳ và cuối thai kỳ (so sánh tỷ lệ % phụ nữ thiếu máu thiếu sắt ở nhóm CT1 lần lượt T<sub>0</sub> là 6,0%; T<sub>16</sub> là 5,3% và T<sub>32</sub> là 15,8% so sánh tương ứng với tỷ lệ này ở nhóm chứng T<sub>0</sub> là 3,0%; T<sub>16</sub> là 7,0% và T<sub>32</sub> là 25,4%) với  $p > 0,05$  trong cả 3 trường hợp.

Sử dụng mô hình hồi quy logistic để đánh giá hiệu quả can thiệp bổ sung thực phẩm lên lượng sắt trong cơ thể tại thời điểm thai 32 tuần. Các yếu tố độc lập như: tuổi, nghề nghiệp, tình trạng nhiễm trùng cũng như việc uống bổ sung viên sắt và uống viên sắt phối hợp cùng các vi chất khác trong quá trình mang thai được đưa vào mô hình để điều chỉnh đánh giá như là các yếu tố có thể gây nhiễu đến hiệu quả can thiệp bổ sung thực phẩm tác động lên tình trạng sắt. Kết quả được trình bày trong bảng 3.19.

**Bảng 3.19. Mô hình hồi quy logistic đa biến đánh giá hiệu quả bổ sung thực phẩm lên tỷ lệ % phụ nữ có BI < 0 (mg/kg) ở tuần thai 32 trong nhóm phụ nữ được can thiệp từ trước khi có thai**

Các biến độc lập trong mô hình		OR (tỷ suất chênh)	p	95% (CI)
	Nhóm CT1	0,61	< 0,05	0,41 – 0,92
	Nhóm chứng*	1	-	-
<b>Tuổi</b>	< 20 tuổi	1.08	> 0,05	0,93 – 1,25
	≥ 20 tuổi*	1	-	-
<b>Nghề nghiệp</b>	Có lương ổn định	0,74	> 0,05	0,32 – 1.73
	Làm ruộng, ko lương*	1	-	-
<b>CRP khi thai 32 tuần</b>	< 5,0 mg/L	0,96	> 0,05	0,83 – 1,12
	≥ 5,0 mg/L*	1	-	-
<b>AGP khi thai 32 tuần</b>	< 1 g/L	1,0	> 0,05	1,0 – 1,0
	≥ 1 g/L*	1	-	-
<b>Uống bổ sung viên sắt, folic khi thai 16 tuần</b>	Có uống	0,81	> 0,05	0,57 – 1,15
	Không uống*	1	-	-
<b>Uống bổ sung viên sắt, folic khi thai 32 tuần</b>	Có uống	0,82	> 0,05	0,63 – 1,06
	Không uống*	1	-	-

*Ghi chú: cỡ mẫu phân tích (n) = 122; \* là: nhóm tham chiếu*

Kết quả cho thấy, Tỷ suất chênh về tỷ lệ % phụ nữ có nồng độ BI<0 (mg/kg) giữa nhóm CT1 với nhóm chứng là 0,61 (95% CI: 0,41 - 0,92) khác biệt có YNTK (p<0,05) sau khi đã hiệu chỉnh với các biến độc lập gồm: tuổi, nghề, tình trạng nhiễm trùng và việc bổ sung viên sắt vi chất trong thời kỳ có thai.

Mô hình hồi quy giải thích: có mối liên quan giữa tỷ lệ % phụ nữ có nồng độ BI < 0 mg/kg với việc can thiệp bổ sung thực phẩm từ trước khi có thai cho tới thời điểm thai 32 tuần, sau khi kiểm soát các yếu tố: tuổi, nghề, tình trạng nhiễm trùng và việc bổ sung viên sắt vi chất trong thời kỳ có thai. Kết quả cho thấy sau can thiệp tại thời điểm thai 32 tuần, những phụ nữ ở nhóm CT1 có nguy cơ bị thiếu

sắt trong mô cơ thể (BI<0 mg/kg) thấp hơn 0,61 lần so với những phụ nữ ở nhóm chứng với  $p<0,05$ .

Hiệu quả can thiệp bổ sung thực phẩm cho phụ nữ từ trước khi có thai và trong suốt thai kỳ tác động lên lượng sắt trong cơ thể ở nghiên cứu này tại thời điểm thai 32 tuần không phụ thuộc vào tuổi; nghề nghiệp; tình trạng nhiễm trùng cũng như việc uống bổ sung vi chất trong quá trình có thai của các đối tượng nghiên cứu.

### 3.2.3. Hiệu quả bổ sung thực phẩm tác động đến nồng độ hepcidin của phụ nữ trong quá trình có thai

*Bảng 3.20. Hiệu quả bổ sung thực phẩm tác động lên nồng độ hepcidin và các chỉ số đánh giá tình trạng sắt của phụ nữ được can thiệp sớm*

		Nhóm CT1 (n=30)	Nhóm chứng (n=30)	p (Willcoxon)
		Median (p25; p75)		
<b>Hepcidin (ng/ml)</b>	T <sub>0</sub>	13,3 (5,5; 21,8)	11,8 (5,4; 19,8)	> 0,05
	T <sub>16</sub>	14,1 (7; 17,6)	12,1 (8,2; 15,8)	> 0,05
	T <sub>32</sub>	<b>5,2 (3; 6,8)</b>	<b>1,8 (0,8; 3,8)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Ferritin (µg/L)</b>	T <sub>0</sub>	35,9 (21,7; 98,2)	54,3 (38,1; 75,8)	> 0,05
	T <sub>16</sub>	59,6 (30,2; 92,0)	63,6 (51,8; 119,4)	> 0,05
	T <sub>32</sub>	<b>19,2 (12,1; 27,4)</b>	<b>3,6 (0,1; 12,2)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>sTfR (mg/L)</b>	T <sub>0</sub>	4,1 (3,0; 5,6)	3,7 (3,0; 4,2)	> 0,05
	T <sub>16</sub>	2,9 (2,2; 3,9)	2,6 (2,4; 3,3)	> 0,05
	T <sub>32</sub>	3,9 (3,4; 5,1)	4,5 (3,9; 6,0)	> 0,05
<b>BI (mg/kg)</b>	T <sub>0</sub>	<b>6,2 (3,3; 9,9)</b>	<b>7,9 (7,5; 9,6)</b>	<b>&lt; 0,05</b>
	T <sub>16</sub>	9,4 (6,7; 11,5)	10,7 (7,9; 12,1)	> 0,05
	T <sub>32</sub>	<b>4,1 (2,6; 5,7)</b>	<b>-3,2 (-15,3; 2,6)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Sắt (µmol/L)</b>	T <sub>0</sub>	17,3 (15,1; 22,4)	15,1 (12,3; 21,8)	> 0,05
	T <sub>16</sub>	19,0 (15,7; 21,8)	19,2 (17,3; 22,4)	> 0,05
	T <sub>32</sub>	<b>16,8 (13,4; 22,9)</b>	<b>13,9 (8,9; 17,3)</b>	<b>&lt; 0,05</b>

Số liệu được trình bày dưới dạng median (p25; p75)..

Sử dụng Wilcoxon rank sum-test để so sánh giữa hai nhóm.

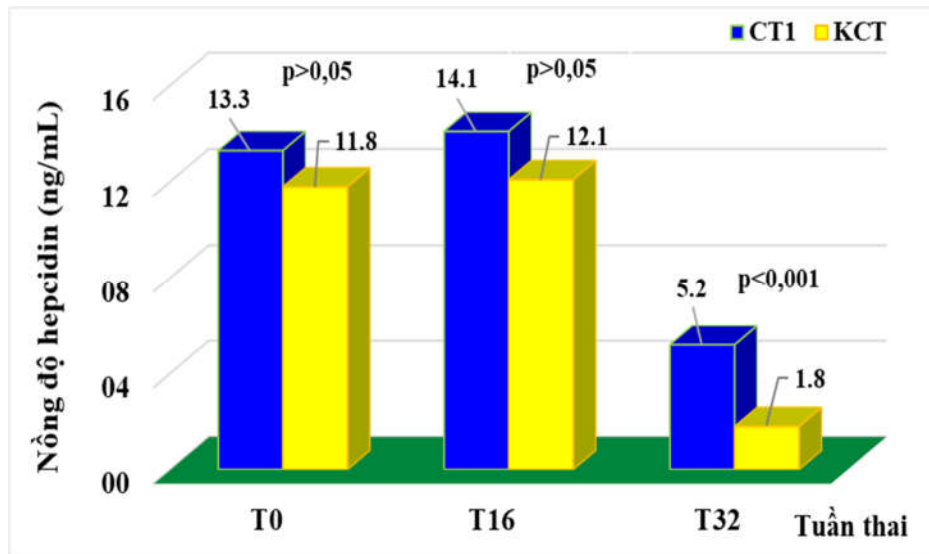
Kết quả cho thấy, tại thời điểm trước khi có thai và khi thai 16 tuần, nồng độ hepcidin; ferritin và sắt giữa 2 nhóm không có sự khác biệt có YNTK ( $p>0,05$ ).

Không thấy sự khác biệt có YNTK về nồng độ sTfR giữa 2 nhóm ở cả 3 thời điểm nghiên cứu.

Tại thời điểm  $T_0$ , nồng độ BI của nhóm can thiệp (6,2 mg/kg) thấp hơn có YNTK so với nhóm không can thiệp (7,9 mg/kg) với  $p<0,05$ . Không thấy sự khác biệt về nồng độ BI ở thời điểm thai 16 tuần.

Tại thời điểm thai 32 tuần, nồng độ hepcidin; ferritin; BI và sắt huyết tương của nhóm can thiệp tương ứng là: 5,2 ng/mL; 19,2  $\mu$ g/L; 4,1 mg/kg và 16,8  $\mu$ mol/L đều cao hơn có YNTK so với nhóm chứng lần lượt là: 1,8 ng/mL; 3,6  $\mu$ g/L; -3,2 mg/kg và 13,9  $\mu$ mol/L tương ứng với  $p<0,001$ ;  $p<0,001$ ;  $p<0,001$  và  $p<0,05$ .

Nồng độ hepcidin của 2 nhóm nghiên cứu trong thai kỳ được trình bày trong hình 3.9.



**Hình 3.9. So sánh nồng độ hepcidin của 2 nhóm trong các giai đoạn thai kỳ**

Kết quả nghiên cứu cho thấy, trung vị (p25; p75) của nồng độ hepcidin tại thời điểm thai 32 tuần của nhóm can thiệp là 5,2 (3,0; 6,8) ng/ml cao hơn có YNTK so với nhóm chứng [1,8 (0,8; 3,8) ng/mL] với  $p<0,001$ .

Tại thời điểm trước khi có thai và khi thai được 16 tuần, không thấy sự khác biệt có YNTK về nồng độ hepcidin giữa nhóm CT1 và nhóm chứng với  $p>0,05$  trong cả 2 thời điểm nghiên cứu.

Mối tương quan giữa nồng độ hepcidin với nồng độ các chỉ số đánh giá tình trạng sắt của phụ nữ trong các giai đoạn của thai kỳ được trình bày trong các bảng 3.21.a; bảng 3.21.b và bảng 3.21.c

Để tìm tương quan giữa hepcidin với các chỉ số đánh giá tình trạng sắt, nghiên cứu đã loại bỏ các phụ nữ bị nhiễm trùng. Ở thời điểm trước khi có thai các phụ nữ đều không bị nhiễm trùng (CRP <5 mg/L hoặc AGP < 1g/L). Thời điểm thai 16 tuần, loại bỏ 2 trường hợp nhiễm trùng và thời điểm thai 32 tuần, loại 1 trường hợp nhiễm trùng.

**Bảng 3.21.a. Tương quan (Spearman rank correlation) giữa nồng độ hepcidin với nồng độ các chỉ số đánh giá tình trạng sắt của phụ nữ tại thời điểm trước khi có thai**

Trước có thai	Ferritin (T0)	sTfR (T0)	Sắt trong cơ thể (T0)	Sắt huyết tương (T0)
<b>Hepcidin (T0)</b>	r = 0,529 p < 0,001	r = 0,118 p > 0,05	r = 0,446 p < 0,01	r = 0,058 p > 0,05

**Bảng 3.21.b. Tương quan (Spearman rank correlation) giữa nồng độ hepcidin với nồng độ các chỉ số đánh giá tình trạng sắt của phụ nữ tại thời điểm thai 16 tuần**

Khi thai 16 tuần	Ferritin (T16)	sTfR (T16)	Sắt trong cơ thể (T16)	Sắt huyết tương (T16)
<b>Hepcidin (T16)</b>	r = 0,441 p < 0,01	r = 0,062 p > 0,05	r = 0,364 p < 0,01	r = 0,093 p > 0,05

Kết quả trong bảng 3.21.a. và bảng 3.21.b. cho thấy, nồng độ hepcidin có mối tương quan chặt, thuận chiều với nồng độ ferritin ở cả thời điểm trước khi có thai và khi thai được 16 tuần ( $r = 0,529$ ;  $p < 0,001$  ở thời điểm T<sub>0</sub> và  $r = 0,441$ ;  $p < 0,001$  ở thời điểm T<sub>16</sub>). Tương tự như vậy, nồng độ hepcidin có mối tương quan chặt, thuận chiều với lượng sắt trong cơ thể ở cả 2 thời điểm T<sub>0</sub> và T<sub>16</sub> ( $r = 0,446$ ;  $p < 0,01$  ở thời điểm T<sub>0</sub> và  $r = 0,364$ ;  $p < 0,01$  ở thời điểm T<sub>16</sub>).

**Bảng 3.21.c. Tương quan (Spearman rank correlation) giữa nồng độ hepcidin với nồng độ các chỉ số đánh giá tình trạng sắt của phụ nữ tại thời điểm thai 32 tuần**

Thai 32 tuần	Ferritin(T32)	sTfR(T32)	Sắt trong cơ thể (T32)	Sắt huyết tương (T32)
<b>Hepcidin (T32)</b>	r =0,635 p < 0,001	r = -0,272 p < 0,05	r =0,638 p < 0,001	r =0,556 p < 0,001

Ở thời điểm thai 32 tuần, nồng độ hepcidin có mối tương quan chặt chẽ, thuận chiều với các nồng độ ferritin ( $r= 0,635$ ;  $p<0,001$ ), tương quan chặt, thuận chiều với lượng sắt trong cơ thể ( $r= 0,638$ ;  $p<0,001$ ) và có tương quan chặt, thuận chiều với nồng độ sắt huyết tương ( $r= 0,556$ ;  $p<0,001$ ). Nồng độ hepcidin có mối tương quan yếu và nghịch chiều với nồng độ sTfR ( $r = -0,272$  với  $p<0,05$ ).

### 3.2.4. Hiệu quả bổ sung thực phẩm lên tình trạng vitamin A của phụ nữ được can thiệp sớm từ trước khi có thai tới thời điểm thai 32 tuần

Sự thay đổi nồng độ các chỉ số đánh giá tình trạng Vit.A của phụ nữ trong các giai đoạn của thai kỳ được trình bày trong bảng 3.22.

**Bảng 3.22. Hiệu quả bổ sung thực phẩm lên nồng độ các chỉ số đánh giá tình trạng vitamin A của phụ nữ được can thiệp từ trước khi có thai**

		Nhóm CT1		Nhóm chứng	
		n	Trung bình $\pm$ SD	n	Trung bình $\pm$ SD
<b>Vit.A</b> ( $\mu\text{mol/L}$ )	T <sub>0</sub>	69	<b>1,59 <math>\pm</math> 0,38<sup>a</sup></b>	69	<b>1,68 <math>\pm</math> 0,77<sup>b</sup></b>
	T <sub>16</sub>	61	<b>1,71 <math>\pm</math> 0,31<sup>a,b</sup></b>	61	<b>1,75 <math>\pm</math> 0,71<sup>c</sup></b>
	T <sub>32</sub>	61	<b>1,54 <math>\pm</math> 0,34<sup>b</sup></b>	61	<b>1,51 <math>\pm</math> 0,55<sup>b,c</sup></b>
<b>RBP (<math>\mu\text{mol/L}</math>)</b>	T <sub>0</sub>	69	<b>1,10 <math>\pm</math> 0,37<sup>b,d</sup></b>	69	1,16 $\pm$ 0,48
	T <sub>16</sub>	61	<b>1,27 <math>\pm</math> 0,44<sup>b,c</sup></b>	61	1,27 $\pm$ 0,60
	T <sub>32</sub>	61	<b>1,52 <math>\pm</math> 0,67<sup>c,d</sup></b>	61	1,34 $\pm$ 0,48

Số liệu được trình bày: (trung bình  $\pm$  SD).

Sử dụng t-test để so sánh giá trị giữa hai nhóm ở cùng thời điểm nghiên cứu hoặc để so sánh giá trị tại các thời điểm (T<sub>0</sub> với T<sub>16</sub>; T<sub>0</sub> với T<sub>32</sub> hoặc T<sub>16</sub> với T<sub>32</sub>) trong cùng một nhóm.

<sup>a</sup>:  $p < 0,05$ ; <sup>b</sup>:  $p < 0,01$ ; <sup>c</sup>:  $p < 0,001$ ; <sup>d</sup>:  $p < 0,0001$ . Với <sup>a,b,c,d</sup> là giá trị của p khi so sánh trong cùng một nhóm

So sánh nồng độ Vit.A giữa các thời điểm trong cùng 1 nhóm cho thấy, ở nhóm CT1 nồng độ Vit.A tại thời điểm thai 16 tuần là  $1,71 \pm 0,31 \mu\text{mol/L}$  cao hơn có YNTK so với nồng độ Vit.A lúc chưa có thai ( $1,59 \pm 0,38 \mu\text{mol/L}$ ) với  $p < 0,05$ . Nồng độ Vit.A ở thời điểm thai 32 tuần ở nhóm CT1 và nhóm chứng lần lượt là:  $1,54 \mu\text{mol/L}$  và  $1,51 \mu\text{mol/L}$  đều giảm thấp hơn có YNTK so với nồng độ Vit.A ở thời điểm thai 16 tuần tương ứng ở nhóm CT1 là:  $1,71 \mu\text{mol/L}$  và nhóm chứng là:  $1,75 \mu\text{mol/L}$  tương ứng với  $p < 0,01$  và  $p < 0,001$ . Không thấy sự khác biệt có YNTK về nồng độ Vit.A giữa thời điểm thai 32 tuần so với trước khi có thai ở nhóm CT1 với  $p > 0,05$ . Ở nhóm chứng, nồng độ Vit.A ở thời điểm thai 32 tuần ( $1,51 \pm 0,55 \mu\text{mol/L}$ ) thấp hơn có YNTK so với thời điểm trước khi có thai ( $1,68 \pm 0,77 \mu\text{mol/L}$ ) với  $p < 0,01$ .

Nồng độ RBP ở thời điểm thai 16 tuần và khi thai 32 tuần nhóm CT1 lần lượt: ở  $T_{16}$  là  $1,27 \mu\text{mol/L}$  và ở  $T_{32}$  là  $1,52 \mu\text{mol/L}$ , đều cao hơn có YNTK so với trước khi có thai (nồng độ RBP ở  $T_0$  là  $1,10 \mu\text{mol/L}$ ) tương ứng với  $p < 0,01$  và  $p < 0,0001$ . Nồng độ RBP ở thời điểm  $T_{32}$  của nhóm CT1 ( $1,52 \mu\text{mol/L}$ ) cao hơn có YNTK so với thời điểm  $T_{16}$  ( $1,27 \mu\text{mol/L}$ ) với  $p < 0,001$ ; không thấy sự khác biệt về nồng độ RBP giữa các thời điểm nghiên cứu:  $T_0$  với  $T_{16}$ ;  $T_0$  với  $T_{32}$  và  $T_{16}$  với  $T_{32}$  ở nhóm chứng.

Không có sự khác biệt có YNTK về nồng độ Vit.A, RBP, giữa nhóm CT1 với nhóm chứng tại cùng thời điểm nghiên cứu: trước khi có thai, thai 16 tuần và thai 32 tuần.

**Bảng 3.23. Nồng độ các chỉ số đánh giá tình trạng nhiễm trùng trước và trong thai kỳ của phụ nữ được can thiệp sớm**

		Nhóm CT1		Nhóm chứng	
		n	Median (p25; p75)	n	Median (p25; p75)
<b>CRP (mg/L)</b>	$T_0$	69	0,3 (0,1; 0,5)	69	0,3 (0,1; 0,7)
	$T_{16}$	61	1,2 (0,8; 2,2)	61	1,1 (0,7; 1,9)
	$T_{32}$	61	1,1 (0,7; 2,4)	61	1,0 (0,5; 1,7)
<b>AGP (mg/L)</b>	$T_0$	69	495 (435; 605)	69	524 (456; 645)
	$T_{16}$	61	373 (321; 469)	61	415 (363; 474)
	$T_{32}$	61	301 (235; 349)	61	303 (260; 362)

Số liệu được trình bày: median (p25; p75).

Sử dụng Wilcoxon rank sum-test để so sánh giá trị giữa hai nhóm ở cùng thời điểm nghiên cứu

Kết quả cho thấy, không thấy sự khác biệt có YNTK về nồng độ CRP và AGP giữa nhóm CT1 so với nhóm chứng ở cùng thời điểm nghiên cứu: trước khi có thai, thai 16 tuần và khi thai 32 tuần với  $p > 0,05$  trong các trường hợp.

Sự thay đổi chênh lệch nồng độ các chỉ số đánh giá tình trạng Vit.A và nhiễm trùng được trình bày trong bảng 3.24.

**Bảng 3.24. Hiệu quả bổ sung thực phẩm lên chênh lệch nồng độ các chỉ số đánh giá tình trạng vitamin A và nhiễm trùng giữa các thời điểm nghiên cứu của phụ nữ được can thiệp sớm**

Chỉ số hóa sinh		Nhóm CT1 n = 61		Nhóm chứng n = 61	
		n	Median (p25; p75)	n	Median (p25; p75)
Vit.A ( $\mu\text{mol/L}$ )	T <sub>16</sub> – T <sub>0</sub>	61	0,13 (-0,05; 0,36)	61	0,07 (-0,14; 0,29)
	T <sub>32</sub> – T <sub>16</sub>	61	-0,16 (-0,35; 0)	61	-0,16 (-0,46; 0,02)
	T <sub>32</sub> – T <sub>0</sub>	61	-0,05 (-0,36; 0,19)	61	-0,19 (-0,41; 0,18)
RBP ( $\mu\text{mol/L}$ )	T <sub>16</sub> – T <sub>0</sub>	61	0,15(-0,03; 0,37)	61	0,08 (-0,09; 0,30)
	T <sub>32</sub> – T <sub>16</sub>	61	<b>0.20 (0.08; 0.53)*</b>	61	<b>0.10 (-0.15; 0.35)*</b>
	T <sub>32</sub> – T <sub>0</sub>	61	<b>0.28 (0,16; 0,63)**</b>	61	<b>0,12 (0,02; 0,41)**</b>
CRP (mg/L)	T <sub>16</sub> – T <sub>0</sub>	61	1,1 (0,5; 1,9)	61	0,65 (0,1; 1,2)
	T <sub>32</sub> – T <sub>16</sub>	61	0,05 (-0,4; 0,8)	61	0 (-0,7; 0,4)
	T <sub>32</sub> – T <sub>0</sub>	61	0,8 (0,3; 1,6)	61	0,6 (0,1; 1,2)
AGP (mg/L)	T <sub>16</sub> – T <sub>0</sub>	61	-116 (-214; -14)	61	-118 (-210; -33)
	T <sub>32</sub> – T <sub>16</sub>	61	-97 (-157; -26)	61	-96 (-161; -41)
	T <sub>32</sub> – T <sub>0</sub>	61	-211 (-299; -134)	61	-224 (-332; -128)

Số liệu được trình bày: median (p25; p75).

Sử dụng Wilcoxon rank sum-test để so sánh giá trị giữa hai nhóm. \* $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ .

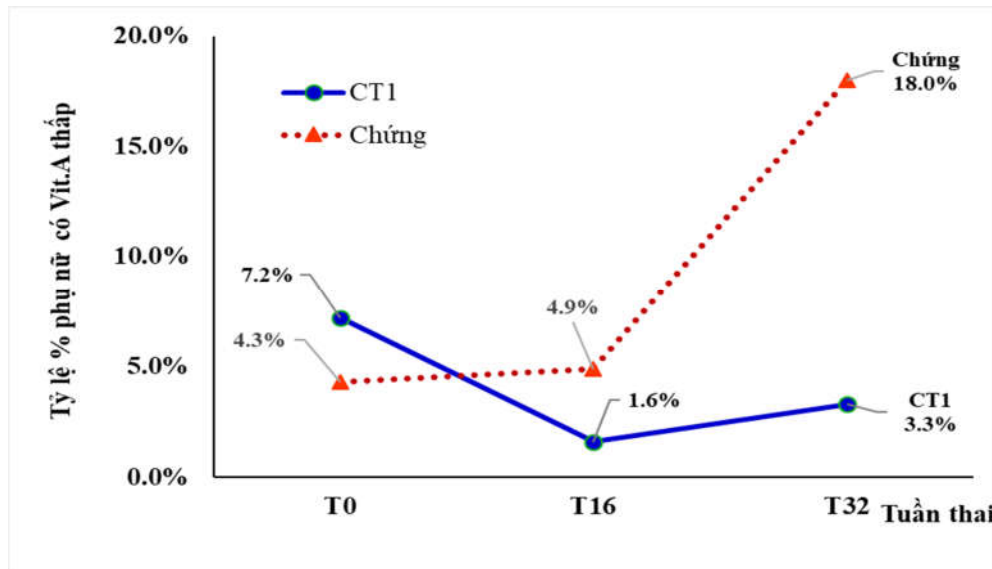
Kết quả nghiên cứu cho thấy, Chênh lệch nồng độ RBP giữa thời điểm thai 32 tuần với thai 16 tuần (T<sub>32</sub> - T<sub>16</sub>) ở nhóm CT1 là: 0.20 (0.08; 0.53)  $\mu\text{mol/L}$  cao hơn có YNTK so với nhóm chứng: [0.10 (-0.15; 0.35)  $\mu\text{mol/L}$ ] với  $p < 0,05$ . Chênh lệch nồng độ RBP giữa thời điểm thai 32 tuần với trước khi có thai (T<sub>32</sub> - T<sub>0</sub>) ở nhóm



CT1 là: 0.28 (0,16; 0,63)  $\mu\text{mol/L}$  cao hơn có YNTK so với nhóm chứng [0,12 (0,02; 0,41)  $\mu\text{mol/L}$ ] tương ứng với  $p < 0,01$ .

Không thấy sự khác biệt có YNTK về chênh lệch nồng độ Vit.A, nồng độ CRP và AGP giữa nhóm CT1 với nhóm chứng tại các giai đoạn nghiên cứu ( $T_{16}-T_0$ ); ( $T_{32}-T_{16}$ ) và ( $T_{32}-T_0$ ).

Hiệu quả bổ sung thực phẩm tác động lên tỷ lệ % phụ nữ có nồng độ Vit.A thấp ở nhóm phụ nữ được can thiệp phản ánh trong hình 3.10.



**Hình 3.10. So sánh tỷ lệ % phụ nữ có vitamin A thấp giữa nhóm CT1 với nhóm chứng trong các giai đoạn thai kỳ**

Kết quả trong hình 3.10. cho thấy, tỷ lệ % phụ nữ có nồng độ Vit.A thấp ở nhóm CT1 ở thời điểm thai 16 tuần (1,6%) thấp hơn so với trước khi có thai (7,2%) và sau đó tăng nhẹ ở thời điểm thai 32 tuần (3,3%). Tỷ lệ % phụ nữ có Vit.A thấp ở nhóm chứng tăng dần theo tuổi thai từ trước khi có thai (4,3%), khi thai 16 tuần (4,9%) và cao nhất khi thai được 32 tuần (18,0%).

Kết quả nghiên cứu cho thấy, thời điểm thai 32 tuần tỷ lệ % phụ nữ có nồng độ Vit.A huyết thanh thấp ở nhóm CT1 là 3,3% thấp hơn có YNTK so với tỷ lệ này ở nhóm chứng (18,0%) với  $p < 0,01$ . Tại thời điểm trước khi có thai và khi thai được 16 tuần, không thấy sự khác biệt có YNTK về tỷ lệ % phụ nữ có nồng độ Vit.A thấp giữa nhóm được can thiệp với nhóm chứng với  $p > 0,05$  trong cả hai trường hợp.

### 3.3. Hiệu quả bổ sung thực phẩm đến tình trạng sắt, vitamin A ở nhóm phụ nữ được bổ sung thực phẩm từ tuần thai 16 đến thời điểm thai 32 tuần

#### 3.3.1. Hiệu quả bổ sung thực phẩm đến tình trạng sắt ở phụ nữ được can thiệp từ tuần thai 16 đến thời điểm thai 32 tuần

Hiệu quả bổ sung thực phẩm lên nồng độ các chỉ số đánh giá tình trạng sắt của phụ nữ được can thiệp từ khi thai được 16 tuần, trình bày trong bảng 3.25.

**Bảng 3.25. Hiệu quả bổ sung thực phẩm lên các chỉ số đánh giá tình trạng sắt của phụ nữ được can thiệp từ giữa thai kỳ**

Các chỉ số hóa sinh		Nhóm CT2		Nhóm chứng	
		n	Median (p25; p75)	n	Median (p25; p75)
Ferritin ( $\mu\text{g/L}$ )	T <sub>0</sub>	69	46,2 (33,5; 92,0)	69	51,1 (32,1; 83,0)
	T <sub>16</sub>	60	65,35 (30,1; 109,3)	61	69,9 (49,3; 119,4)
	T <sub>32</sub>	60	10,0 (1,9; 20,5)	61	8,8 (0,1; 18,2)
sTfR (mg/L)	T <sub>0</sub>	69	3,7 (3,1; 4,7)	69	3,6 (3,0; 4,7)
	T <sub>16</sub>	60	2,7 (2,2; 3,4)	61	2,6 (2,2; 3,2)
	T <sub>32</sub>	60	4,3 (3,3; 5,6)	61	4,4 (3,7; 6,0)
BI (mg/kg)	T <sub>0</sub>	69	8,2 (5,8; 10,6)	69	8,0 (6,2; 10,2)
	T <sub>16</sub>	60	10,4 (6,4; 12,7)	61	10,7 (7,5; 12,3)
	T <sub>32</sub>	60	1,6 (-4,7; 4,3)	61	0,7 (-13,7; 3,6)
Sắt ( $\mu\text{mol/L}$ )	T <sub>0</sub>	69	16,8 (13,4; 20,7)	69	15,7 (13,4; 21,3)
	T <sub>16</sub>	60	20,4 (16,8; 23,5)	61	19,6 (16,8; 22,4)
	T <sub>32</sub>	60	16,8 (11,8; 21,3)	61	14,8 (11,2; 19,0)

Số liệu được trình bày dưới dạng median (p25; p75).

Sử dụng Wilcoxon rank sum-test để so sánh giá trị trung vị giữa hai nhóm.

Kết quả cho thấy, tại thời điểm trước can thiệp (T<sub>0</sub> và T<sub>16</sub>) không thấy sự khác biệt có YNTK về nồng độ các chỉ số ferritin; sTfR, BI và sắt huyết tương giữa nhóm CT2 so với nhóm chứng với  $p > 0,05$  trong tất cả các trường hợp.

Tại thời điểm sau can thiệp (T<sub>32</sub>) trung vị nồng độ ferritin, BI và sắt huyết tương của nhóm CT2 đều cao hơn so với nhóm chứng, tuy nhiên sự khác biệt chưa có YNTK, cụ thể trung vị nồng độ ferritin của nhóm CT2 là 10,0 ( $\mu\text{g/L}$ ) so với nhóm chứng (8,8  $\mu\text{g/L}$ ); BI của nhóm CT2 (1,6 mg/kg) so với nhóm chứng (0,7

mg/kg) và sắt huyết tương của nhóm CT2 (16,8  $\mu\text{mol/L}$ ) so với nhóm chứng (14,8  $\mu\text{mol/L}$ ]. Cũng tại thời điểm  $T_{32}$ , trung vị nồng độ TfR của nhóm CT2 là 4,3 mg/L thấp hơn không có YNTK so với nhóm chứng (4,4 mg/L) với  $p > 0,05$ .

Chênh lệch nồng độ các chỉ số đánh giá tình trạng sắt của nhóm CT2 và nhóm chứng được trình bày trong bảng 3.26.

**Bảng 3.26. Hiệu quả bổ sung thực phẩm đến chênh lệch nồng độ các chỉ số đánh giá tình trạng sắt giữa các thời điểm nghiên cứu của phụ nữ được can thiệp từ giữa thai kỳ**

Chỉ số hóa sinh		Nhóm CT2 n = 60		Nhóm chứng n = 61	
		n	Median (p25; p75)	n	Median (p25; p75)
<b>Ferritin (<math>\mu\text{g/L}</math>)</b>	$T_{16} - T_0$	60	6,1 (-27,8; 39,6)	61	12,4 (-13,7; 45,4)
	$T_{32} - T_{16}$	60	-50,2 (-93,9; -22,1)	61	-60,6 (-98,0; -39,2)
	$T_{32} - T_0$	60	-45,0 (-83,8; -23,7)	61	-49,1 (-73,1; -28,9)
<b>sTfR (mg/L)</b>	$T_{16} - T_0$	60	-0,7 (-1,3; -0,3)	61	-0,7 (-1,2; -0,4)
	$T_{32} - T_{16}$	60	1,4 (0,8; 2,4)	61	1,5 (1,0; 2,1)
	$T_{32} - T_0$	60	0,6 (-0,1; 1,6)	61	0,7 (0,4; 1,7)
<b>BI (mg/kg)</b>	$T_{16} - T_0$	60	1,32 (-0,79; 3,27)	61	2,02 (-0,20; 3,08)
	$T_{32} - T_{16}$	60	-8,55 (-14,26; -6,01)	61	-9,33 (-24,66; -6,34)
	$T_{32} - T_0$	60	-7,1 (-11,1; -5,3)	61	-7,9 (-21,2; -5,5)
<b>Sắt (<math>\mu\text{mol/L}</math>)</b>	$T_{16} - T_0$	60	3,4 (-2,0; 8,4)	61	3,6 (-1,7; 6,2)
	$T_{32} - T_{16}$	60	-2,8 (-8,4; 1,7)	61	-5,6 (-9,0; -0,6)
	$T_{32} - T_0$	60	0,0 (-5,0; 6,7)	61	-2,2 (-6,7; 2,8)

Số liệu được trình bày dưới dạng median (p25; p75). Sử dụng Wilcoxon rank sum-test để so sánh giá trị trung vị giữa hai nhóm.

Kết quả cho thấy, tại thời điểm trước can thiệp, trung vị chênh lệch nồng độ TfR giữa ( $T_{16} - T_0$ ) của nhóm CT2 và nhóm chứng là như nhau và bằng  $-0,7 \text{ mg/L}$ , tới thời điểm sau can thiệp trung vị chênh lệch nồng độ TfR giữa ( $T_{32}-T_{16}$ ) và ( $T_{32}-T_0$ ) của nhóm CT2 đều thấp hơn không có YNTK so với nhóm chứng với  $p>0,05$  trong cả 2 trường hợp.

Trung vị (p25; p75) của chênh lệch nồng độ các chỉ số Ferritin; BI; và sắt huyết tương giữa giai đoạn ( $T_{16} - T_0$ ) của nhóm CT2 lần lượt là: Ferritin:  $6,1 (-27,8; 39,6) \mu\text{g/L}$ ; BI:  $1,32 (-0,79; 3,27) \text{ mg/kg}$ ; Sắt huyết tương là:  $3,4 (-2,0; 8,4) \mu\text{mol/L}$  đều thấp hơn so với nhóm chứng tương ứng: Ferritin là:  $12,4 (-13,7; 45,4) \mu\text{g/L}$ ; BI:  $2,02 (-0,20; 3,08) \text{ mg/kg}$ ; Sắt huyết tương là:  $3,6 (-1,7; 6,2) \mu\text{mol/L}$ , tuy nhiên sự khác biệt không có YNTK (với  $p>0,05$  trong cả 3 trường hợp). Sau giai đoạn can thiệp, chênh lệch nồng độ giữa ( $T_{32}-T_{16}$ ) cho thấy, trung vị của chênh lệch nồng độ các chỉ số Ferritin, BI và sắt huyết tương của nhóm CT1 cao hơn so với nhóm chứng [ferritin của nhóm CT2 là  $-50,2 \mu\text{g/L}$  so với nhóm chứng ( $-60,6 \mu\text{g/L}$ ); BI của nhóm CT2 là  $-8,55 \text{ mg/kg}$  so với nhóm chứng ( $-9,99 \text{ mg/kg}$ ) và sắt huyết tương của nhóm CT2 là  $-2,8 \mu\text{mol/L}$  so với nhóm chứng ( $-5,6 \mu\text{mol/L}$ )] tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p>0,05$  trong cả 3 trường hợp. Tương tự như vậy trung vị của chênh lệch nồng độ các chỉ số này ở giai đoạn ( $T_{32}-T_0$ ) của nhóm CT2 cũng cao hơn so với nhóm chứng nhưng sự khác biệt không có YNTK [so sánh trung vị của chênh lệch nồng độ ở giữa ( $T_{32}-T_0$ ): ferritin nhóm CT2 ( $-45,0 \mu\text{g/L}$ ) so với nhóm chứng ( $-49,1 \mu\text{g/L}$ ); BI của nhóm CT2 ( $-7,1 \text{ mg/kg}$ ) so với nhóm chứng ( $-7,9 \text{ mg/kg}$ ) và sắt huyết tương của nhóm CT2 ( $0,0 \mu\text{mol/L}$ ) so với nhóm chứng ( $-2,2 \mu\text{mol/L}$ )].

Tỷ lệ % phụ nữ uống bổ sung viên sắt folic trong thai kỳ của nhóm CT2 và nhóm chứng được trình bày trong bảng 3.27.

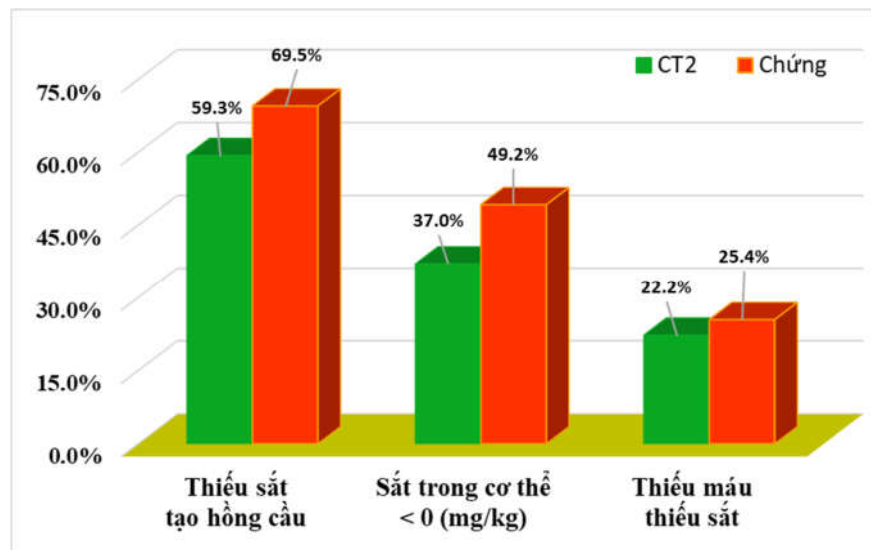
**Bảng 3.27. So sánh tỷ lệ (%) phụ nữ uống bổ sung viên sắt giữa nhóm CT2 và nhóm chứng**

Tuần thai	Nhóm CT2		Nhóm chứng		p
	n	%	n	%	
Chưa có thai	69	1,5	69	2,9	> 0,05
Thai 16 tuần	60	43,3	61	44,3	> 0,05
Thai 32 tuần	60	46,7	61	50,8	> 0,05

Số liệu được trình bày dưới dạng tỷ lệ %. Sử dụng  $\chi^2$  test để so sánh tỷ lệ % giữa 2 nhóm

Kết quả cho thấy, không có sự khác biệt có ý nghĩa về tỷ lệ % phụ nữ uống viên sắt-folic giữa nhóm CT2 so với tỷ lệ này ở nhóm chứng tại thời điểm trước khi có thai, giữa thai kỳ và cuối thai kỳ, với  $p > 0,05$  trong cả 3 giai đoạn nghiên cứu.

Tình trạng sắt tại thời điểm thai 32 tuần của phụ nữ được bổ sung thực phẩm từ giữa thai kỳ được trình bày trong hình 3.11.



**Hình 3.11. Tình trạng sắt của phụ nữ trong nhóm CT2 khi thai 32 tuần**

Kết quả cho thấy tại thời điểm thai 32 tuần, tỷ lệ % phụ nữ bị thiếu sắt tạo hồng cầu ở nhóm CT2 là 59,3% thấp hơn so với nhóm chứng (69,5) tuy nhiên sự

khác biệt không có YNTK với  $p > 0,05$ . Không thấy sự khác biệt có YNTK về tỷ lệ % phụ nữ có nồng độ sắt trong cơ thể  $< 0$  (mg/kg) ở nhóm CT2 (37,0%) so với nhóm chứng (49,2%) với  $p > 0,05$ . Tỷ lệ thiếu máu thiếu sắt của phụ nữ ở nhóm CT2 (22,2%) khác biệt không có YNTK so với nhóm chứng (25,4%) với  $p > 0,05$ .

Tỷ lệ % phụ nữ bị thiếu sắt trước và trong thai kỳ được trình bày trong bảng 3.28

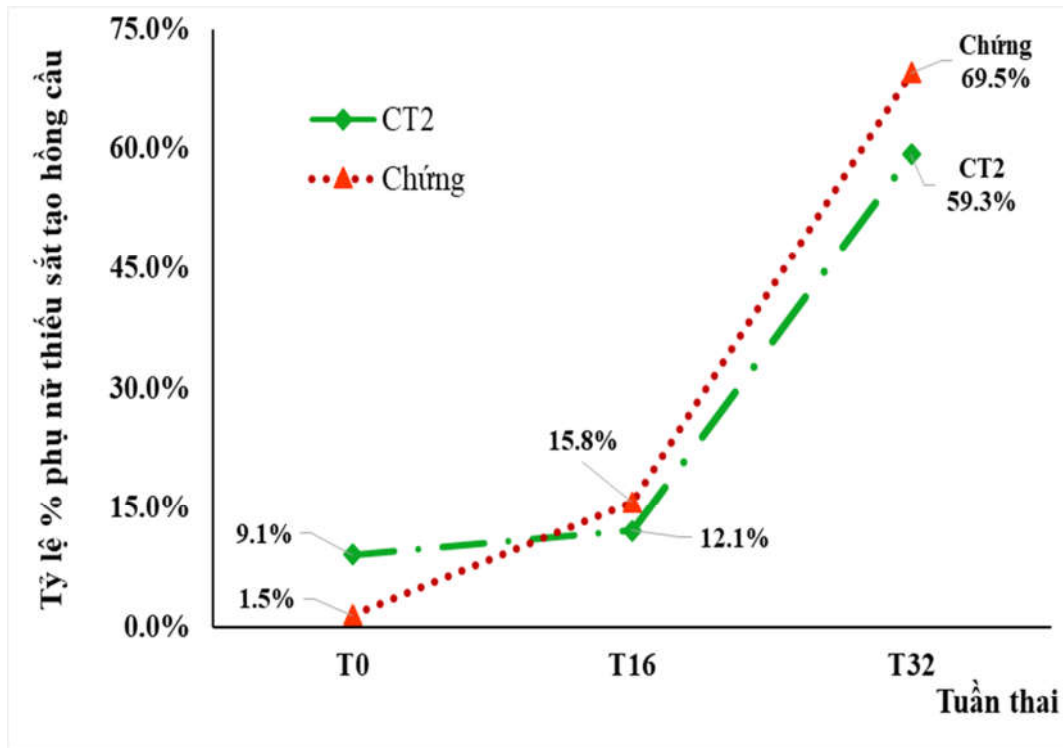
**Bảng 3.28. So sánh tỷ lệ % phụ nữ thiếu sắt dự trữ trước và trong thai kỳ giữa nhóm CT2 với nhóm chứng**

	Tuần thai	Nhóm CT2		Nhóm chứng		p
		n	n (%)	n	n (%)	
<b>Tỷ lệ % phụ nữ thiếu sắt dự trữ</b>	T <sub>0</sub>	66	20 (30,3%)	67	21 (31,3%)	> 0,05
	T <sub>16</sub>	58	12 (20,7%)	57	15 (26,3%)	> 0,05
	T <sub>32</sub>	54	47 (87,0%)	59	53 (89,8%)	> 0,05

Số liệu được trình bày dưới dạng tỷ lệ %. Sử dụng  $\chi^2$ -test để so sánh tỷ lệ % giữa 2 nhóm

Kết quả cho thấy, tỷ lệ % phụ nữ thiếu sắt dự trữ ở nhóm CT2 không khác biệt có YNTK so với chứng tại các thời điểm nghiên cứu, trước khi có thai, thai 16 tuần và thai 32 tuần với  $p > 0,05$  trong tất cả các trường hợp.

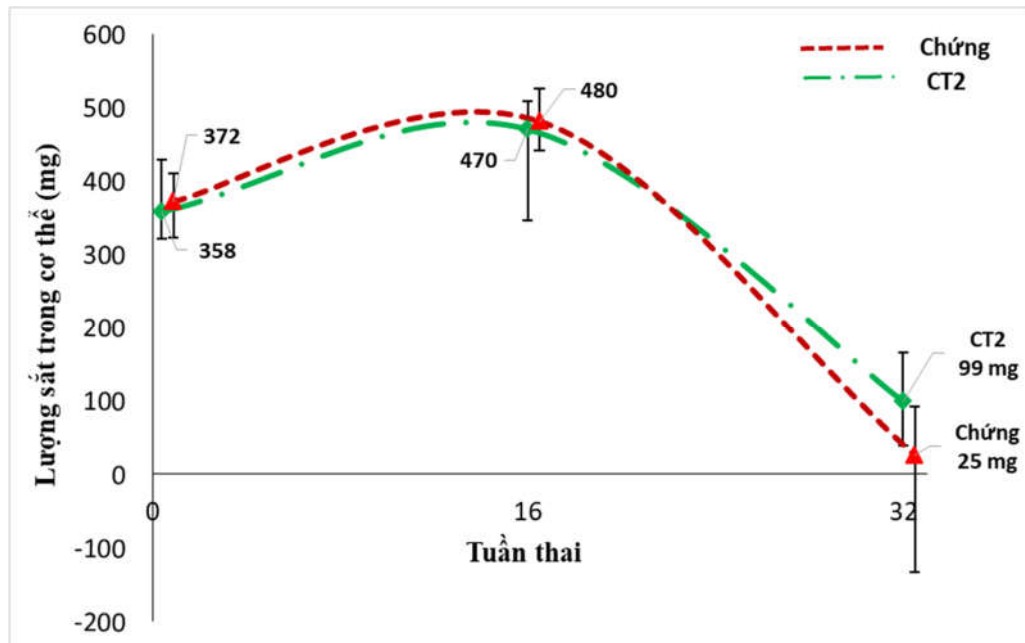
Tỷ lệ % phụ nữ bị thiếu sắt tạo hồng cầu trong các giai đoạn thai kỳ của nhóm CT2 và nhóm chứng được trình bày trong hình 3.12.



**Hình 3.12. So sánh tỷ lệ % phụ nữ thiếu sắt tạo hồng cầu giữa nhóm CT2 và nhóm chứng trong các giai đoạn thai kỳ**

Kết quả cho thấy, tỷ lệ thiếu sắt tạo hồng cầu của phụ nữ trong 2 nhóm nghiên cứu tăng dần theo tuổi thai. Tỷ lệ % phụ nữ thiếu sắt tạo hồng cầu của nhóm CT2 tại thời điểm trước khi có thai là 9,1% tới thời điểm thai 16 tuần tỷ lệ này tăng lên là 12,1% và tăng cao nhất khi thai được 32 tuần (59,3%). Tương tự như vậy, tỷ lệ % phụ nữ thiếu sắt tạo hồng cầu ở nhóm chứng tại thời điểm T<sub>0</sub> chỉ là 1,5% tới thời điểm T<sub>16</sub> đã tăng lên 15,8% và ở thời điểm thai 32 tuần tỷ lệ % phụ nữ thiếu sắt tạo hồng cầu chiếm tới 69,5%. Không thấy sự khác biệt có YNTK về tỷ lệ thiếu sắt tạo hồng cầu giữa nhóm CT2 và nhóm chứng tại cả 3 thời điểm đánh giá (T<sub>0</sub>; T<sub>16</sub> và T<sub>32</sub>) với  $p > 0,05$  trong cả 3 trường hợp.

Tổng lượng sắt trong cơ thể của nhóm CT2 và nhóm chứng được trình bày trong hình 3.13.

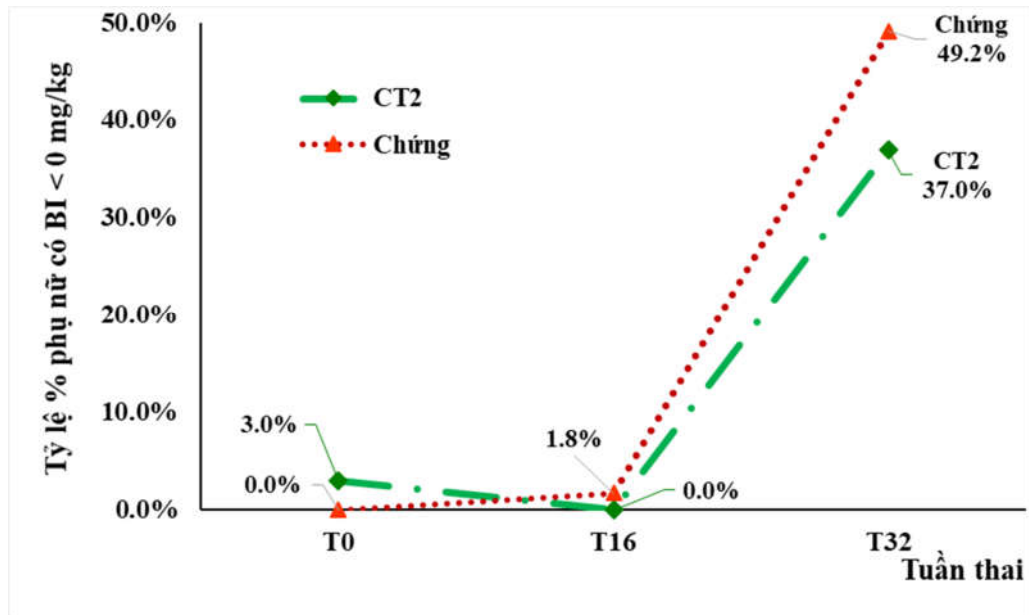


**Hình 3.13. So sánh tổng lượng sắt trong cơ thể của phụ nữ ở nhóm CT2 và nhóm chứng trong các giai đoạn thai kỳ**

Kết quả nghiên cứu cho thấy, trung vị (p25; p75) của tổng lượng sắt trong cơ thể ở thời điểm trước khi có thai; khi thai được 16 tuần và thai được 32 tuần của nhóm CT2 lần lượt là: [358 (320; 428) mg]; [470 (347; 509) mg] và [99 (40; 166) mg] tương ứng của nhóm chứng lần lượt là: [372 (323; 410) mg]; [480 (441; 525) mg] và [25 (-133; 92) mg]. Không thấy sự khác biệt có YNTK về tổng lượng sắt trong cơ thể giữa nhóm CT2 so với nhóm chứng trong cả 3 thời điểm trước khi có thai và thai 16 tuần và thai 32 tuần, với  $p > 0,05$  trong tất cả các trường hợp.

Tỷ lệ % phụ nữ có nồng độ sắt trong cơ thể  $< 0$  (mg/kg) của nhóm CT2 và nhóm chứng ở các giai đoạn thai kỳ được trình bày trong hình 3.14.



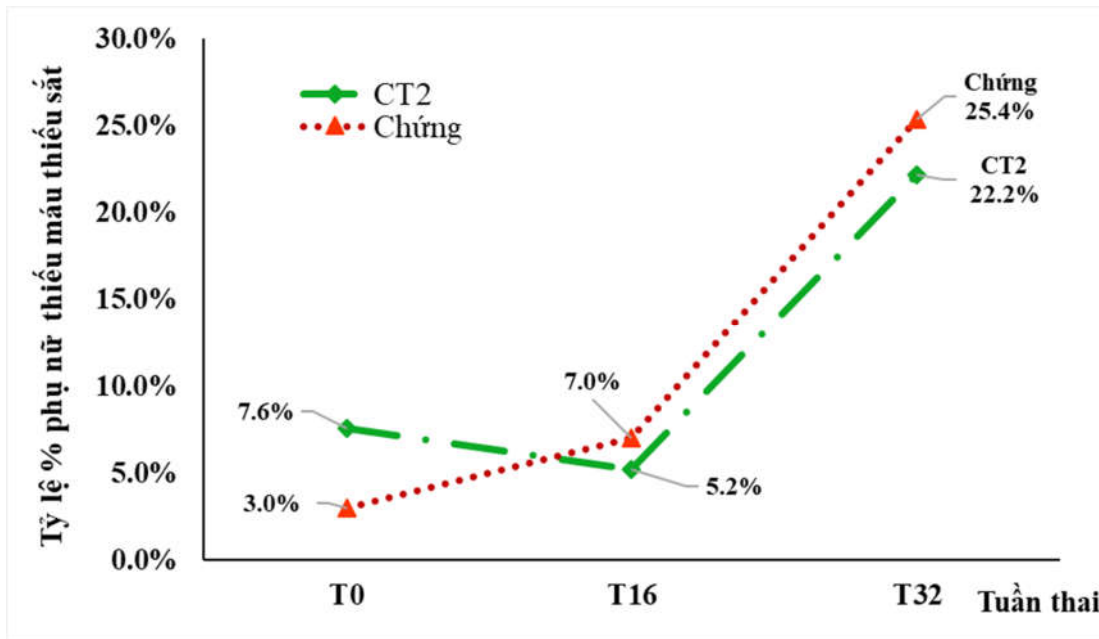


**Hình 3.14. Tỷ lệ (%) phụ nữ có BI < 0 (mg/kg) của phụ nữ nhóm CT2 và nhóm chứng trong các giai đoạn thai kỳ**

Kết quả cho thấy, tại thời điểm trước can thiệp T<sub>0</sub> và T<sub>16</sub>, không thấy sự khác biệt có YNTK về tỷ lệ % phụ nữ có BI < 0 (mg/kg) giữa nhóm CT2 và nhóm chứng với  $p > 0,05$  trong cả 2 trường hợp.

Tại thời điểm sau can thiệp khi thai được 32 tuần, tỷ lệ % phụ nữ có BI < 0 (mg/kg) của nhóm CT2 là: 37,0 % thấp hơn so với nhóm chứng (49,2%) tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

Tỷ lệ % phụ nữ bị thiếu máu thiếu sắt của 2 nhóm nghiên cứu được trình bày trong hình 3.15.



**Hình 3.15. So sánh tỷ lệ % phụ nữ thiếu máu thiếu sắt giữa nhóm CT2 với nhóm chứng trước và trong thai kỳ**

Hình 3.15. cho thấy, không thấy sự khác biệt có YNTK về tỷ lệ % phụ nữ bị thiếu máu thiếu sắt giữa nhóm CT2 với nhóm chứng cứu ở cả 3 thời điểm nghiên cứu T<sub>0</sub>, giữa thai kỳ T<sub>16</sub> và cuối thai kỳ T<sub>32</sub> (so sánh tỷ lệ % phụ nữ thiếu máu thiếu sắt ở nhóm CT2 lần lượt T<sub>0</sub> là 7,6%; T<sub>16</sub> là 5,2% và T<sub>32</sub> là 22,2% tương ứng với tỷ lệ này ở nhóm chứng T<sub>0</sub> là 3,0%; T<sub>16</sub> là 7,0% và T<sub>32</sub> là 25,4%) với  $p > 0,05$  trong cả 3 trường hợp.

### **3.3.2. Hiệu quả bổ sung thực phẩm đến tình trạng vitamin A của phụ nữ được can thiệp từ tuần thai 16 đến khi sinh con**

Sự thay đổi nồng độ các chỉ số đánh giá tình trạng Vit.A của phụ nữ trong nhóm CT2 và nhóm chứng tại các giai đoạn thai kỳ được trình bày trong bảng 3.30.

**Bảng 3.29. Nồng độ các chỉ số đánh giá tình trạng vitamin A của phụ nữ được can thiệp từ giữa thai kỳ**

Các chỉ số hóa sinh		Nhóm CT2		Nhóm chứng	
		n	Trung bình ± SD	n	Trung bình ± SD
Vit.A ( $\mu\text{mol/L}$ )	T <sub>0</sub>	69	1,65 ± 0,39 <sup>a</sup>	69	1,68 ± 0,77 <sup>b</sup>
	T <sub>16</sub>	60	1,68 ± 0,37 <sup>b</sup>	61	1,75 ± 0,71 <sup>c</sup>
	T <sub>32</sub>	60	1,55 ± 0,39 <sup>a,b</sup>	61	1,51 ± 0,55 <sup>b,c</sup>
RBP ( $\mu\text{mol/L}$ )	T <sub>0</sub>	69	1,17 ± 0,51	69	1,16 ± 0,48
	T <sub>16</sub>	60	1,28 ± 0,58	61	1,27 ± 0,60
	T <sub>32</sub>	60	1,37 ± 0,53	61	1,34 ± 0,48

Số liệu được trình bày: (trung bình ± SD).

Sử dụng t-test để so sánh giá trị giữa hai nhóm ở cùng thời điểm nghiên cứu hoặc để so sánh giá trị tại các thời điểm (T<sub>0</sub> với T<sub>16</sub>; T<sub>0</sub> với T<sub>32</sub> hoặc T<sub>16</sub> với T<sub>32</sub>) trong cùng một nhóm, với <sup>a,b,c</sup> là giá trị của p khi so sánh trong cùng một nhóm. <sup>a</sup>: p < 0,05; <sup>b</sup>: p < 0,01; <sup>c</sup>: p < 0,001.

So sánh nồng độ Vit.A giữa các thời điểm trong cùng 1 nhóm cho thấy, nồng độ Vit.A tại thời điểm thai 32 tuần của nhóm CT2 và nhóm chứng lần lượt là 1,55  $\mu\text{mol/L}$  và 1,51  $\mu\text{mol/L}$  đều thấp hơn so với nồng độ Vit.A tại thời điểm thai 16 tuần tương ứng: nhóm CT2 là 1,68  $\mu\text{mol/L}$  và nhóm chứng là 1,75  $\mu\text{mol/L}$  với p<0,01 ở nhóm CT2 và p<0,001 ở nhóm chứng. Tương tự như vậy, nồng độ Vit.A tại thời điểm thai 32 tuần ở nhóm CT2 và nhóm chứng (nhóm CT2 là: 1,55  $\mu\text{mol/L}$  và nhóm chứng 1,51  $\mu\text{mol/L}$ ) đều thấp hơn có YNTK so với nồng độ Vit.A tại thời điểm trước khi có thai (nhóm CT2: 1,65  $\mu\text{mol/L}$  và chứng: 1,68  $\mu\text{mol/L}$ ) với p<0,05 ở nhóm CT2 và p<0,01 ở nhóm chứng. Không thấy sự khác biệt có YNTK về nồng độ Vit.A giữa thời điểm trước khi có thai với thời điểm thai 16 tuần ở cả 2 nhóm nghiên cứu.

Nồng độ RBP ở thời điểm sau can thiệp T<sub>32</sub> của nhóm CT2 (1,37  $\mu\text{mol/L}$ ) cao hơn không có YNTK so với trước khi can thiệp ở thời điểm T<sub>16</sub> (1,28  $\mu\text{mol/L}$ ) và so với trước khi có thai (1,17  $\mu\text{mol/L}$ ) với p>0,05 trong cả 2 trường. Không thấy sự khác biệt có YNTK về nồng độ RBP giữa các thời điểm nghiên cứu: T<sub>0</sub> với T<sub>16</sub>; T<sub>0</sub> với T<sub>32</sub> và T<sub>16</sub> với T<sub>32</sub> của nhóm chứng.

Không thấy sự khác biệt có YNTK về nồng độ các chỉ số đánh giá tình trạng Vit.A giữa nhóm CT2 và nhóm chứng tại cùng thời điểm nghiên cứu: trước khi có thai, thai 16 tuần và thai 32 tuần với  $p > 0,05$  tại cả 3 thời điểm.

**Bảng 3.30. Nồng độ các chỉ số đánh giá tình trạng nhiễm trùng của phụ nữ được can thiệp từ giữa thai kỳ**

Các chỉ số hóa sinh		Nhóm CT2		Nhóm chứng	
		n	Median (p25; p75)	n	Median (p25; p75)
CRP (mg/L)	T <sub>0</sub>	69	0,3 (0,1; 0,6)	69	0,3 (0,1; 0,7)
	T <sub>16</sub>	60	1,5 (0,8; 2,2)	61	1,1 (0,7; 1,9)
	T <sub>32</sub>	60	1,2 (0,7; 2,2)	61	1,0 (0,5; 1,7)
AGP (mg/L)	T <sub>0</sub>	69	550 (450; 691)	69	524 (456; 645)
	T <sub>16</sub>	60	394 (332; 452)	61	415 (363; 474)
	T <sub>32</sub>	60	295 (266; 348)	61	303 (260; 362)

Số liệu được trình bày: median (p25; p75).

Sử dụng Wilcoxon rank sum-test để so sánh giá trị giữa hai nhóm.

Không thấy sự khác biệt có YNTK về trung vị nồng độ CRP và AGP giữa nhóm CT2 so với nhóm chứng tại các thời điểm T<sub>0</sub>; T<sub>16</sub> và T<sub>32</sub> với  $p > 0,05$  trong tất cả các trường hợp (nồng độ CRP của nhóm CT2 lần lượt là 0,3 mg/L; 1,5 mg/L và 1,2 mg/L so với nhóm chứng tương ứng là 0,3 mg/L; 1,1 mg/L và 1,0 mg/L. Nồng độ AGP của nhóm CT2 lần lượt là: 550 mg/L; 394 mg/L và 295 mg/L so với nhóm chứng tương ứng là: 524 mg/L; 415 mg/L và 303 mg/L).

Sự thay đổi chênh lệch nồng độ các chỉ số đánh giá tình trạng Vit.A và nhiễm trùng được trình bày trong bảng 3.31.

**Bảng 3.31. So sánh chênh lệch nồng độ chỉ số đánh giá tình trạng vitamin A, nhiễm trùng giữa các thời điểm nghiên cứu của phụ nữ nhóm CT2 và nhóm chứng**

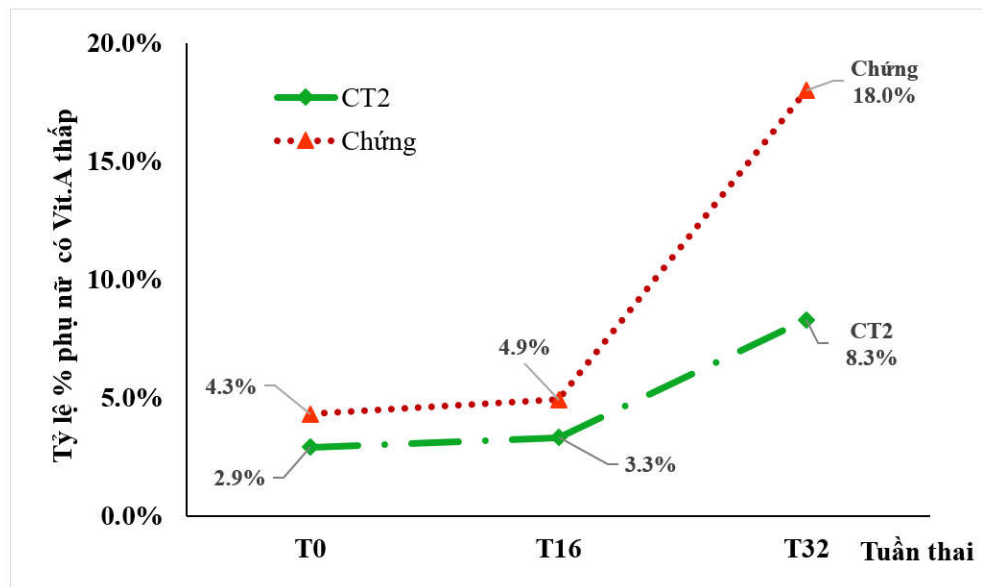
Chỉ số hóa sinh		Nhóm CT2 n = 60		Nhóm chứng n = 61	
		n	Median (p25; p75)	n	Median (p25; p75)
<b>Vit.A (<math>\mu\text{mol/L}</math>)</b>	T <sub>16</sub> – T <sub>0</sub>	60	0,13 (-0,14; 0,32)	61	0,07 (-0,14; 0,29)
	T <sub>32</sub> – T <sub>16</sub>	60	-0,17 (-0,39; 0,1)	61	-0,16 (-0,46; 0,02)
	T <sub>32</sub> – T <sub>0</sub>	60	-0,14 (-0,38; 0,22)	61	-0,19 (-0,41; 0,18)
<b>RBP (<math>\mu\text{mol/L}</math>)</b>	T <sub>16</sub> – T <sub>0</sub>	60	0.09 (-0.09; 0.38)	61	0,08 (-0,09; 0,30)
	T <sub>32</sub> – T <sub>16</sub>	60	0.11 (-0.13; 0,30)	61	0.10 (-0.15; 0.35)
	T <sub>32</sub> – T <sub>0</sub>	60	0.13 (-0,22; 0,33)	61	0,12 (0,02; 0,41)
<b>CRP (mg/L)</b>	T <sub>16</sub> – T <sub>0</sub>	60	<b>1,2 (0,4; 1,8)<sup>a</sup></b>	61	<b>0,65 (0,1; 1,2)<sup>a</sup></b>
	T <sub>32</sub> – T <sub>16</sub>	60	-0,1 (-0,7; 0,7)	61	0 (-0,7; 0,4)
	T <sub>32</sub> – T <sub>0</sub>	60	0,75 (0,25; 1,7)	61	0,6 (0,1; 1,2)
<b>AGP (mg/L)</b>	T <sub>16</sub> – T <sub>0</sub>	60	-116 (-238; -34)	61	-118 (-210; -33)
	T <sub>32</sub> – T <sub>16</sub>	60	-83 (-154; -34)	61	-96 (-161; -41)
	T <sub>32</sub> – T <sub>0</sub>	60	-213 (-301; -150)	61	-224 (-332; -128)

Số liệu được trình bày: median (p25; p75). Sử dụng Wilcoxon rank sum-test để so sánh giá trị trung vị giữa hai nhóm, với <sup>a</sup>:  $p < 0,05$

Kết quả nghiên cứu cho thấy, trung vị chênh lệch nồng độ Vit.A huyết thanh giữa các thời điểm thai 16 tuần với trước khi có thai (T<sub>16</sub> - T<sub>0</sub>); thai 32 tuần với thai 16 tuần (T<sub>32</sub> - T<sub>16</sub>) và thai 32 tuần với trước khi có thai (T<sub>32</sub> - T<sub>0</sub>) của nhóm CT2 lần lượt là: 0,13  $\mu\text{mol/L}$ ; -0,17  $\mu\text{mol/L}$  và -0,14  $\mu\text{mol/L}$  khác biệt không có YNTK so với nồng độ Vit.A huyết thanh của phụ nữ trong nhóm chứng tương ứng là 0,07  $\mu\text{mol/L}$ ; -0,16  $\mu\text{mol/L}$  và -0,19  $\mu\text{mol/L}$ . Tương tự trung vị chênh lệch nồng độ RBP huyết thanh của nhóm CT2 ở các giai đoạn (T<sub>16</sub> - T<sub>0</sub>); (T<sub>32</sub> - T<sub>16</sub>) và (T<sub>32</sub> - T<sub>0</sub>) lần lượt là 0,09  $\mu\text{mol/L}$ ; 0,11  $\mu\text{mol/L}$  và 0,13  $\mu\text{mol/L}$  khác biệt không có YNTK so với nồng độ RBP huyết thanh của phụ nữ trong nhóm chứng tương ứng là 0,08  $\mu\text{mol/L}$ ; 0,10  $\mu\text{mol/L}$  và 0,12  $\mu\text{mol/L}$ .

Trung vị chênh lệch nồng độ CRP giữa thời điểm ( $T_{16} - T_0$ ) của nhóm CT2 là 1,2 mg/L cao hơn có YNTK so với nhóm chứng (0,65 mg/L) với  $p < 0,05$ . Không thấy sự khác biệt có YNTK về chênh lệch nồng độ CRP ở giai đoạn ( $T_{32} - T_{16}$ ) và giai đoạn ( $T_{32} - T_0$ ) giữa nhóm CT2 so với nhóm chứng với  $p > 0,05$  trong cả 2 trường hợp. Không thấy sự khác biệt có YNTK về chênh lệch nồng độ AGP giữa nhóm CT2 so với nhóm chứng tại các giai đoạn ( $T_{16} - T_0$ ); ( $T_{32} - T_{16}$ ) và ( $T_{32} - T_0$ ) với  $p > 0,05$  trong cả 3 trường hợp.

So sánh tỷ lệ % phụ nữ có nồng độ Vit.A thấp giữa nhóm CT2 và nhóm chứng được phản ánh trong hình 3.16.



**Hình 3.16. So sánh tỷ lệ % phụ nữ có vitamin A thấp giữa nhóm CT2 với nhóm chứng trong các giai đoạn thai kỳ**

Kết quả trong hình 3.16. cho thấy, tỷ lệ % phụ nữ có nồng độ Vit.A thấp tăng dần theo tuổi thai ở cả 2 nhóm nghiên cứu.

Tại các thời điểm trước can thiệp  $T_0$  và  $T_{16}$ , không thấy sự khác biệt có YNTK về tỷ lệ % phụ nữ có nồng độ Vit.A thấp giữa nhóm CT2 so với nhóm chứng với  $p > 0,05$  trong cả trường hợp (ở thời điểm trước khi có thai tỷ lệ này ở nhóm CT2 là 2,9% so với nhóm chứng là 4,3%; tới giai đoạn thai 16 tuần tỷ lệ này ở nhóm CT2 là 3,3% so với nhóm chứng là 4,9%).

Tại thời điểm sau can thiệp khi thai được 32 tuần, tỷ lệ % phụ nữ có nồng độ Vit.A huyết thanh thấp ở nhóm CT12 là 8,3% thấp hơn so với tỷ lệ này ở nhóm chứng (18,0%). Tuy nhiên sự khác biệt không có YNTK với  $p > 0,05$ .

## CHƯƠNG 4

### BÀN LUẬN

Nghiên cứu được thực hiện tại 29 xã thuộc huyện nông thôn Cẩm Khê tỉnh Phú Thọ để xác định tình trạng sắt, Vit.A, thiếu máu và đánh giá hiệu quả của can thiệp bổ sung thực phẩm tự nhiên, sẵn có tại địa phương cho phụ nữ trước và trong khi có thai tới tình trạng dinh dưỡng sắt và Vit.A.

#### **4.1. Tình trạng sắt, vitamin A và thiếu máu của phụ nữ trước khi có thai lần đầu**

411 phụ nữ mới kết hôn và chưa có thai đã được thu thập mẫu máu và phân tích các chỉ số hóa sinh và huyết học. Toàn bộ phụ nữ đã được thu thập đầy đủ thông tin chung, các chỉ tiêu nhân trắc, khẩu phần và làm xét nghiệm huyết học. Tuy nhiên chỉ 393 phụ nữ thu thập đầy đủ các chỉ tiêu hóa sinh đánh giá tình trạng sắt và Vit.A.

##### **4.1.1. Thông tin chung, tình trạng dinh dưỡng và giá trị dinh dưỡng trong khẩu phần của phụ nữ trước khi có thai**

Kết quả nghiên cứu cho thấy, độ tuổi trung bình của phụ nữ tham gia nghiên cứu rất trẻ (21,5 tuổi) so với tiêu chí lựa chọn phụ nữ có độ tuổi 18-30, kết quả thể hiện rõ đối tượng nghiên cứu là nhóm phụ nữ trẻ mới kết hôn và chưa từng có thai.

Trình độ văn hóa của đối tượng nghiên cứu còn thấp, với 53,8% phụ nữ có trình độ văn hóa hết cấp 2; nghề nghiệp của phụ nữ chủ yếu làm nông nghiệp, nội trợ với 67,6% lao động không có lương.

Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ thiếu năng lượng trường diễn của phụ nữ trước khi có thai lần đầu ở vùng nghiên cứu chiếm tới 27,1%. Tỷ lệ gần tương đương so với kết quả tổng điều tra quốc gia do viện Dinh dưỡng tiến hành năm 2009 - 2010 có 27,7% phụ nữ ở độ tuổi 20 đến 24 có chỉ số khối cơ thể ở mức thiếu năng lượng trường diễn [61].

Về giá trị dinh dưỡng trong khẩu phần của phụ nữ trong nghiên cứu cho thấy, mức năng lượng bình quân trong khẩu phần ăn của phụ nữ là 1760 kcal/người/ngày, với 83,3% phụ nữ không đáp ứng đủ năng lượng so với NCKN. Lượng protein tổng số của khẩu phần trung bình đạt được 69,1 g/người/ngày với 25,4% phụ nữ không đáp ứng đủ NCKN. Đặc biệt hàm lượng sắt và Vit.A trong khẩu phần còn rất thấp với trung bình lượng sắt trong khẩu phần đạt 12,4mg/người/ngày thấp hơn so với NCKN (26,1 mg sắt/người/ngày). Sắt trong khẩu phần của người dân Việt Nam có giá trị sinh học trung bình. Tỷ lệ sắt được hấp thu dao động ở mức 5-10% lượng sắt trong khẩu phần, như vậy số lượng sắt trong khẩu phần của đối tượng nghiên cứu không thể đáp ứng được nhu cầu đối với giai đoạn chuẩn bị có thai. Tương tự, lượng Vit.A trong khẩu phần của đối tượng nghiên cứu chỉ đạt được 483 µg/người/ngày, thấp hơn so với NCKN (650 µg Vit.A/người/ngày) [42].

Thiếu sắt, thiếu Vit.A vẫn là vấn đề có ý nghĩa sức khỏe cộng đồng tại Việt Nam với nguyên nhân chính là khẩu phần ăn không đáp ứng được nhu cầu về sắt và Vit.A của cơ thể. Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ phụ nữ không đáp ứng đủ hàm lượng sắt, Vit.A trong khẩu phần so với NCKN tương ứng là 99,8% và 69,3%. Ngoài ra, thành phần vitamin và khoáng chất khác trong khẩu phần ăn của đối tượng nghiên cứu cũng còn thấp với tỷ lệ phụ nữ không đáp ứng đủ hàm lượng: kẽm; folate; vitamin C; vitamin B12 trong khẩu phần so với NCKN tương ứng là: 26,8%; 73,7%; 33,1% và 69,7%.

#### **4.1.2. Tình trạng sắt và thiếu máu của phụ nữ trước khi có thai**

Ferritin là một trong những chỉ số đã được sử dụng để đánh giá tình trạng sắt trong nghiên cứu này. Kết quả cho thấy, nồng độ ferritin trung bình của nhóm phụ nữ trước khi có thai ở vùng nghiên cứu là 42,8 µg/L trong đó nồng độ ferritin trung bình ở nhóm phụ nữ bị thiếu máu là 37,0 µg/L và của nhóm không thiếu máu là 44,6 µg/L. So sánh với kết quả điều tra tại 6 tỉnh trên toàn quốc năm 2009 và kết quả nghiên cứu của tác giả T.H.Sơn trên nhóm phụ nữ tuổi sinh đẻ 18-35 tuổi tại 2 tỉnh Lai Châu và Kon Tum năm 2012, chúng tôi nhận thấy kết quả trong nghiên



cứu này cao hơn về nồng độ ferritin ngay cả nồng độ ferritin của nhóm phữ bị thiếu máu (37,0 µg/L so với kết quả điều tra tại 6 tỉnh năm 2009 là 28,8 µg/L và so với nghiên cứu của T.H.Son năm 2012 là 31,2 µg/L [131]. Kết quả này có thể lý giải là do vùng nghiên cứu 6 tỉnh năm 2009 cũng như vùng nghiên cứu của tác giả T.H.Son (ở Lai Châu và KonTum) là những vùng đặc biệt khó khăn trong cả nước, nơi vẫn còn khá phổ biến tình trạng thiếu ăn và chất lượng bữa ăn còn nghèo nàn.

Mặc dù nồng độ ferritin trung bình của phụ nữ trong nghiên cứu này cao hơn so với 2 nghiên cứu tham khảo nói trên nhưng tỷ lệ thiếu sắt dự trữ của phụ nữ trước khi có thai trong nghiên cứu này là 37,9% cao hơn so với kết quả nghiên cứu của tác giả T.H.Son (23,8%) và cũng cao hơn so với kết quả tổng điều tra trên toàn quốc năm 2014-2015 do viện Dinh dưỡng tiến hành (23,6%) [151].

Ferritin huyết thanh là một trong những chỉ số được sử dụng để đánh giá lượng sắt dự trữ vì ferritin liên hệ chặt chẽ với cả tổng lượng sắt dự trữ trong mô và trong tủy xương. Tuy nhiên, ferritin tăng trong trường hợp cơ thể bị viêm nhiễm mà không lệ thuộc vào tình trạng sắt. Do vậy, trong nghiên cứu đã sử dụng chỉ số CRP và AGP để loại trừ các phụ nữ nhiễm trùng khi phân tích tỷ lệ thiếu sắt.

Kết quả nghiên cứu cho thấy, tỷ lệ thiếu sắt dự trữ của những phụ nữ trước khi có thai lần đầu tại Cẩm Khê là rất cao với tỷ lệ thiếu sắt dự trữ ở nhóm phụ nữ thiếu máu là 43,0% và tỷ lệ này ở nhóm không thiếu máu là 32,8%. Như vậy ngay cả ở nhóm đối tượng không bị thiếu máu tỷ lệ thiếu sắt dự trữ (32,8%) vẫn cao hơn so với kết quả của tác giả T.H.Son (23,8%) và cao hơn so với kết quả điều tra quốc gia năm 2015 (23,6%) [131, 151].

Trong khi ferritin là chỉ số đánh giá tình trạng dự trữ sắt, thì Tf-R mang thông tin về nhu cầu sắt của tế bào và tỷ lệ tăng sinh hồng cầu. Tf-R lưu thông có từ việc các thụ thể tách khỏi các nguyên hồng cầu đang hình thành, nồng độ Tf-R tăng khi nguồn cung cấp sắt cho mô tạo hồng cầu bị hạn chế.

Kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ sTfR trung bình tính chung của phụ nữ trước khi có thai là khoảng 3,7 mg/L. So sánh với kết quả nghiên cứu ở vùng ngoại ô của Bắc Kinh chúng tôi thấy, nồng độ sTfR của phụ nữ trước khi có thai ở nghiên

cứu này (3,7 mg/L) cao hơn so với nồng độ sTfR ở nhóm phụ nữ thiếu sắt dự trữ (1,76 mg/L) và cao hơn so với nhóm phụ nữ bị thiếu sắt tạo hồng cầu (2,56 mg/L) trong nghiên cứu ở Bắc Kinh [58].

Từ những kết quả phân tích nói trên chúng tôi nhận thấy dự trữ sắt của phụ nữ trước khi có thai ở Cẩm Khê Phú Thọ là thấp và cơ hội cho việc cải thiện tình trạng sắt trên nhóm đối tượng nghiên cứu này là có cơ sở nếu đối tượng nghiên cứu được bổ sung thực phẩm giàu vi chất giúp tăng cường hấp thu và dự trữ sắt, như các thực phẩm có nguồn gốc động vật và các loại rau, củ, quả có màu xanh, vàng đậm.

Nồng độ Hb trung bình của nhóm phụ nữ bị thiếu sắt trong nghiên cứu này là 12,7 g/dL thấp hơn có YNTK so với nhóm không bị thiếu sắt (13,0 g/dL), nồng độ Hb trung bình chung của phụ nữ trước khi có thai ở Cẩm Khê là 12,9 g/dL thấp hơn so với kết quả nghiên cứu ở ngoại ô Bắc Kinh Trung Quốc (14,0 g/dL) thấp trí còn thấp hơn so với kết quả trên nhóm phụ nữ thiếu sắt tạo hồng cầu trong nghiên cứu ở Bắc Kinh 13,4 g/dL [58]. Từ phân tích đó chúng tôi nhận thấy, mặc dù chưa biểu hiện thiếu máu nhưng nồng độ Hb của phụ nữ trước khi có thai ở Cẩm Khê Phú Thọ có nguy cơ cao bị thiếu máu.

Tỷ lệ thiếu máu ở phụ nữ trước khi có thai lần đầu tại huyện Cẩm Khê tỉnh Phú Thọ là 20,7% thuộc mức trung bình về ý nghĩa sức khỏe cộng đồng (YNSKCD) theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới. Tỷ lệ này thấp hơn so với tỷ lệ thiếu máu ở PNTSD trong cuộc điều tra toàn quốc năm 2015 là 25,5%, và tương ứng với tỷ lệ thiếu máu ở thành thị là 20,8% [151]. Tỷ lệ thiếu máu thiếu sắt của phụ nữ trước khi có thai trong nghiên cứu này là 9,2% thấp hơn so với nghiên cứu của tác giả T.H.Son trên phụ nữ tuổi sinh đẻ sống ở 2 tỉnh Lai Châu và Kon Tum (16,9%) [131].

Mặc dù tỷ lệ thiếu máu trong nghiên cứu là 20,7% nhưng có tới 37,9% phụ nữ bị thiếu sắt, cao hơn so với kết quả tổng điều tra toàn quốc năm 2015 của viện Dinh dưỡng (tỷ lệ thiếu sắt là 23,6%) [151].

Kết quả cho thấy, rất nhiều phụ nữ bị thiếu sắt nhưng chưa biểu hiện thiếu máu. Do vậy, việc bổ sung sắt cho nhóm đối tượng nghiên cứu này là rất cần thiết, vì những phụ nữ này khi có thai, nhu cầu tăng thêm 29mg sắt mỗi ngày sẽ làm tăng nguy cơ bị thiếu máu.

Kết quả cũng cho thấy trong số những phụ nữ bị thiếu máu có 43,0% phụ nữ có biểu hiện thiếu sắt dự trữ (ferritin < 20  $\mu\text{g/L}$  hoặc sTfR > 4,4 mg/L và không nhiễm trùng) cao hơn so với nhóm không thiếu máu (32,8%) tuy nhiên sự khác biệt không có YNTK và sự khác biệt rõ rệt về dự trữ sắt giữa nhóm thiếu máu và nhóm không thiếu máu được thể hiện rõ ở tỷ lệ thiếu sắt tạo hồng cầu (ferritin < 12  $\mu\text{g/L}$  hoặc sTfR > 8,5 mg/L và không nhiễm trùng) với tỷ lệ phụ nữ thiếu sắt tạo hồng cầu ở nhóm thiếu máu là 10,1% cao hơn có YNTK so với tỷ lệ này trong nhóm không thiếu máu (3,2%) với  $p < 0,01$ .

Kết quả cũng cho thấy tỷ lệ thiếu máu trong quần thể nghiên cứu là 20,7% nhưng chỉ có 9,2% phụ nữ bị thiếu máu thiếu sắt. Như vậy, nếu giải pháp can thiệp đơn thuần là bổ sung viên sắt folic cho phụ nữ bị thiếu máu thì chúng ta mới chỉ giải quyết chưa được một nửa tình trạng thiếu máu. Thiếu máu không chỉ do nguyên nhân thiếu sắt, nên việc bổ sung bằng thực phẩm giàu vi chất như sắt, kẽm, folat, B<sub>12</sub>, Vit.A... là rất cần thiết cho phụ nữ trước và trong thai kỳ, đây cũng chính là giải pháp trong nghiên cứu can thiệp của đề tài.

Phân tích thêm về tỷ lệ thiếu sắt trong nghiên cứu này và so sánh với số liệu của điều tra toàn quốc năm 2015, chúng tôi nhận thấy kết quả tỷ lệ thiếu sắt ở phụ nữ trước khi có thai trong nghiên cứu này là cao hơn. Lý do nghiên cứu đã sử dụng cut off của ferritin và Tf-R (ferritin < 20  $\mu\text{g/L}$  hoặc Tf-R > 4,4 mg/L) để đánh giá tỷ lệ thiếu sắt. Xem xét chi tiết về kết quả của nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ ferritin < 20  $\mu\text{g/L}$  là 16,3% và tỷ lệ TfR > 4,4 mg/L là 27,7%. Như vậy nếu chỉ sử dụng ngưỡng ferritin < 20  $\mu\text{g/L}$  để đánh giá tỷ lệ thiếu sắt thì kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với kết quả tổng điều tra quốc gia năm 2015 (16,3% so với kết quả điều tra quốc gia là 23,6%).

#### 4.1.3. Tình trạng vitamin A của phụ nữ trước khi có thai

Phân tích tình trạng Vit.A trên 393 phụ nữ trước khi có thai tại huyện Cẩm Khê Phú Thọ cho thấy, nồng độ Vit.A trung bình là 1,65  $\mu\text{mol/L}$ , trong đó nồng độ Vit.A trung bình của nhóm phụ nữ thiếu máu là 1,55  $\mu\text{mol/L}$  thấp hơn có YNTK so với nồng độ Vit.A trung bình của nhóm phụ nữ không thiếu máu (1,67  $\mu\text{mol/L}$ ) với  $p < 0,05$ . Kết quả nồng độ Vit.A trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi (1,65  $\mu\text{mol/L}$ ) cao hơn so với kết quả điều tra tại Lai Châu (0,78  $\mu\text{mol/L}$ ) và Kon Tum (0,78  $\mu\text{mol/L}$ ) năm 2012 [131].

Tỷ lệ thiếu Vit.A huyết thanh của phụ nữ trước khi có thai ở huyện Cẩm Khê Phú Thọ là 10,2% thuộc mức trung bình thấp về YNSKCD theo phân loại của TCYTTG. Tỷ lệ thiếu Vit.A ở vùng nghiên cứu thấp hơn so với tỷ lệ này ở tỉnh Lai Châu (24,3%) và ở tỉnh Kon Tum (22,8%) trong điều tra của tác giả T.H. Sơn năm 2012 [131]. Tỷ lệ thiếu Vit.A trong nghiên cứu của chúng tôi cũng thấp hơn so với tỷ lệ thiếu Vit.A tính chung trên toàn quốc (13,0%) của điều tra quốc gia năm 2015 [151].

Chúng tôi so sánh với một số nghiên cứu trên thế giới thấy rằng, tỷ lệ thiếu Vit.A của phụ nữ trước khi có thai ở Cẩm Khê cao hơn so với tỷ lệ thiếu Vit.A chung ở Bangladesh (5,1%) trong kết quả điều tra quốc gia của Bangladesh năm 2012, thậm chí còn cao hơn tỷ lệ thiếu Vit.A của phụ nữ tuổi sinh đẻ sống ở khu ổ chuột ở Bangladesh (6,6%) [148], tuy nhiên tỷ lệ này thấp hơn so với tỷ lệ thiếu Vit.A ở Kalate phía bắc Benin (17,7%) [152].

Cho đến nay, tại Việt Nam chưa có nhiều số liệu về hàm lượng và tỷ lệ thiếu Vit.A cho phụ nữ trước khi có thai lần đầu cũng như trên nhóm phụ nữ tuổi sinh đẻ, tuy nhiên theo như kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ thiếu Vit.A ở nhóm phụ nữ trước khi có thai tại Cẩm Khê Phú Thọ ở mức trung bình nhẹ, thấp hơn một số vùng đã điều tra trên toàn quốc. Mặc dù vậy tỷ lệ thiếu Vit.A vẫn tồn tại ở mức có ý nghĩa sức khỏe cộng đồng và nguyên nhân chủ yếu do thiếu Vit.A trong khẩu phần. Theo kết quả nghiên cứu, hàm lượng Vit.A trong khẩu phần của phụ nữ trước

khi có thai ở Cẩm Khê còn rất thấp với trung bình lượng Vit.A trong khẩu phần của đối tượng nghiên cứu chỉ đạt được 483  $\mu\text{g}/\text{người}/\text{ngày}$ , thấp hơn so với NCKN (670  $\mu\text{g}$  Vit.A/người/ngày) [42]. Tỷ lệ phụ nữ không đáp ứng đủ hàm lượng Vit.A trong khẩu phần so với NCKN là 69,3% (phụ lục 1) .

Vit.A có nhiều trong các thức ăn nguồn gốc động vật, đặc biệt trong gan và các sản phẩm từ sữa (sữa nguyên kem, pho mát, và bơ), cũng như trong các loại cá như cá trích, cá ngừ, cá mòi. Dầu gan cá (ví dụ dầu gan cá tuyết) cũng rất giàu Vit.A. Bên cạnh đó, Beta carotene là một tiền chất chính của Vit.A có trong thực phẩm nguồn thực vật nhưng khả năng hấp thu của nó thấp hơn so với Vit.A ở dạng retinol có trong thực phẩm nguồn gốc động vật. Các quần thể dân cư có tỷ lệ thiếu Vit.A ở mức cao chủ yếu do tiêu thụ ít thực phẩm động vật và các loại hoa quả nhiều beta-carotene. Hơn nữa Vit.A là vitamin tan trong dầu nên quá trình hấp thu được tăng lên khi có những yếu tố làm tăng hấp thu chất béo và ngược lại. Từ phân tích trên chúng tôi nhận thấy đó là cơ hội cho nghiên cứu can thiệp bổ sung thực phẩm tự nhiên có nguồn gốc động vật giàu vi chất dinh dưỡng: sắt, kẽm, Vit.A, folate, B12 ... cho nhóm phụ nữ trước khi có thai nhằm cải thiện tình trạng Vit.A và các vi chất khác.

#### **4.1.4. Môi liên quan giữa vitamin A với thiếu máu, thiếu sắt**

Mối quan hệ giữa thiếu Vit.A, thiếu máu và thiếu sắt đã được biết đến từ nhiều thập kỷ nay, là bởi Vit.A kích thích tăng tạo máu và tăng huy động sắt dự trữ thông qua tăng sản xuất hormon tạo hồng cầu. Vit.A cũng có thể ngăn ngừa bệnh thiếu máu liên quan với nhiễm trùng qua hiệu ứng miễn dịch và những thay đổi của nó. Sự thiếu hụt Vit.A cũng có thể làm thay đổi sự hấp thu và dự trữ sắt. Một số nghiên cứu quan sát đã chứng kiến liên quan đáng kể giữa Hb và các chỉ số đánh giá tình trạng Vit.A khác nhau [153], [154], [155], [156].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, nồng độ Vit.A trung bình của nhóm phụ nữ thiếu máu là 1,55  $\mu\text{mol}/\text{L}$  thấp hơn có YNTK so với nhóm phụ nữ không thiếu máu (1,67  $\mu\text{mol}/\text{L}$ ) với  $p < 0,05$ . Tỷ lệ phụ nữ có nồng độ Vit.A thấp ở

nhóm thiếu máu là 7,6% cao hơn so với nhóm không thiếu máu (3,5%) tuy nhiên sự khác biệt chưa có YNTK.

Tỷ lệ phụ nữ có nồng độ ferritin  $<20 \mu\text{g/L}$  và sTfR  $> 4,4 \text{ mg/L}$  ở nhóm thiếu máu lần lượt là: 24,1% và 36,7% đều cao hơn có ý nghĩa thống kê so với các tỷ lệ này ở nhóm không thiếu máu tương ứng là 14,3% và 25,5% với  $p < 0,05$  trong cả hai trường hợp. Tỷ lệ phụ nữ có nồng độ ferritin  $< 12 (\mu\text{g/L})$  ở nhóm thiếu máu là 11,4% cao hơn có YNTK so với nhóm không thiếu máu (2,9%) với  $p < 0,01$ .

Từ những phân tích trên cho thấy ở nhóm phụ nữ thiếu máu có nguy cơ thiếu Vit.A cao hơn so với nhóm không thiếu máu. Tỷ lệ phụ nữ có dự trữ sắt thấp ở nhóm thiếu máu cao hơn rõ rệt so với nhóm không thiếu máu, biểu hiện rõ ở mức thiếu sắt tạo hồng cầu trong nhóm thiếu máu là 10,1% cao hơn có YNTK so với tỷ lệ này ở nhóm không thiếu máu (3,18%) với  $p < 0,01$ .

Khi chia nhóm phụ nữ thiếu sắt và không thiếu sắt để phân tích, kết quả cho thấy, ở nhóm phụ nữ thiếu sắt nồng độ Hb trung bình là 12,7 (g/L) thấp hơn có YNTK so với nhóm không thiếu sắt Hb là 13,0 (g/L) với  $p < 0,05$ . Tương tự như vậy, nồng độ RBP trung bình ở nhóm phụ nữ thiếu sắt là 1,06 ( $\mu\text{mol/L}$ ) thấp hơn có YNTK so với nhóm không thiếu sắt (1,15  $\mu\text{mol/L}$ ) và nồng độ CRP trung bình của nhóm thiếu sắt khoảng 0,3 (mg/L) cao hơn có YNTK so với nhóm không thiếu sắt (0,2 mg/L) với  $p < 0,01$ .

Kết quả nghiên cứu cho thấy, ở nhóm thiếu sắt nguy cơ thiếu Vit.A và bị nhiễm trùng cao hơn so với nhóm không thiếu sắt.

Tương quan giữa hàm lượng Vit.A với hàm lượng các chỉ số đánh giá tình trạng sắt và thiếu máu cũng đã được ghi nhận trong các nghiên cứu về thiếu máu và thiếu vi chất dinh dưỡng. Trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy có mối tương quan thuận chiều có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ Vit.A với nồng độ Hb; giữa nồng độ Vit.A với nồng độ ferritin và giữa nồng độ Vit.A với nồng độ BI.

Từ các phân tích ở trên thể hiện rõ mối liên quan giữa tình trạng Vit.A với tình trạng sắt, đó chính là lý do nghiên cứu can thiệp của đề tài nhằm giải quyết đồng thời 2 tình trạng vi chất trên.

## **4.2. Hiệu quả bổ sung thực phẩm lên tình trạng sắt và vitamin A ở nhóm phụ nữ được bổ sung thực phẩm từ trước khi có thai cho tới thời điểm thai 32 tuần**

### **4.2.1. Hiệu quả bổ sung thực phẩm lên tình trạng sắt ở phụ nữ được can thiệp từ trước khi có thai cho tới thời điểm thai 32 tuần**

Kết quả nghiên cứu trên nhóm phụ nữ được bổ sung thực phẩm giàu vi chất 5 ngày/tuần từ trước khi có thai cho tới khi sinh cho thấy, chưa thấy tác dụng lên tình trạng sắt tại thời điểm thai 16 tuy nhiên tới thời điểm thai 32 tuần, hiệu quả của can thiệp được thể hiện rõ thông qua sự khác biệt về các chỉ số đánh giá tình trạng sắt của phụ nữ trong nhóm được bổ sung thực phẩm từ trước khi có thai so với nhóm chứng không được bổ sung thực phẩm. Các chỉ số đánh giá tình trạng sắt là: Ferritin; sTfR; sắt huyết tương và lượng sắt trong cơ thể (BI).

Kết quả cho thấy, ở thời điểm trước khi can thiệp, không thấy sự khác biệt có YNTK về nồng độ của các chỉ số hóa sinh đánh giá tình trạng sắt trong máu giữa nhóm CT1 so với nhóm chứng. Không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ % phụ nữ bị thiếu sắt ở các mức cũng như không thấy sự khác biệt về tỷ lệ % phụ nữ có lượng sắt trong cơ thể  $BI < 0$  (mg/kg); giữa nhóm CT1 so với nhóm chứng với  $p > 0,05$  trong tất cả các trường hợp.

Tại thời điểm thai 16 tuần, trung vị nồng độ ferritin và nồng độ BI trong cơ thể của nhóm CT1 lần lượt là 50,25 ( $\mu\text{g/L}$ ) và 9,1 (mg/kg) thấp hơn có YNTK so với nhóm chứng tương ứng là: 69,9 ( $\mu\text{g/L}$ ) và 10,7 (mg/kg) với  $p < 0,05$  trong cả 2 trường hợp. Trung vị nồng độ sắt huyết tương của phụ nữ trong nhóm CT1 cao hơn so với nhóm chứng tuy nhiên sự khác biệt không có YNTK với  $p > 0,05$ . Nồng độ sTfR của nhóm CT1 ở giai đoạn thai 16 tuần (2,85 mg/L) cao hơn không có YNTK so với nhóm chứng (2,6 mg/L).

Mặc dù nhóm can thiệp được bổ sung thực phẩm giàu vi chất: sắt; kẽm; Vit.A; folate; B12 ... từ trước khi có thai nhưng trong giai đoạn đầu của thai kỳ ( $T_{16}$ ), khi nhu cầu sắt chưa phải là cao nhất, với tỷ lệ (%) phụ nữ uống bổ sung viên sắt-folic ở nhóm CT1 là 23% thấp hơn có YNTK so với tỷ lệ này ở nhóm chứng là 44,3% ( $p < 0,05$ ), hơn nữa ở giai đoạn này dự trữ sắt trong cơ thể của phụ nữ vẫn còn cùng

với tỷ lệ % phụ nữ uống bổ sung viên sắt-folic ở nhóm chứng cao hơn nhóm CT1 đã tác động làm tăng nồng độ ferritin và nồng độ BI trong máu, đó có thể là lý do khiến nồng độ ferritin và nồng độ BI của nhóm CT1 (50,25  $\mu\text{g/L}$  và 9,1 mg/kg) thấp hơn có YNTK so với nhóm chứng (69,9  $\mu\text{g/L}$  và 10,7 mg/kg). Tuy nhiên tới thời điểm thai 32 tuần, trung vị nồng độ ferritin và nồng độ BI của nhóm CT1 lần lượt là: 16,4 ( $\mu\text{g/L}$ ) và 3,0 (mg/kg) cao hơn có YNTK so với nhóm chứng tương ứng là: 8,8 ( $\mu\text{g/L}$ ) và 0,7 (mg/kg) với  $p < 0,05$  trong cả 2 trường hợp mặc dù tỷ lệ uống bổ sung viên sắt folic của nhóm CT1 (34,4%) thấp hơn nhóm chứng (50,8%) tuy nhiên sự khác biệt về tỷ lệ uống bổ sung viên sắt giữa 2 nhóm ở thời điểm này là không có YNTK ( $p > 0,05$ ).

Tại thời điểm thai 32 tuần, trung vị của nồng độ ferritin và nồng độ BI của nhóm CT1 cao hơn có YNTK so với nhóm chứng (nồng độ ferritin của nhóm CT1 là 16,4  $\mu\text{g/L}$  so với nhóm chứng là 8,8  $\mu\text{g/L}$  và nồng độ BI của nhóm CT1 là 3,0 mg/kg so với nhóm chứng là 0,7 mg/kg), mặc dù tỷ lệ % phụ nữ uống bổ sung viên sắt trong nhóm chứng có phần cao hơn so với nhóm CT1. Kết quả cho thấy việc uống viên sắt-folic chỉ đáp ứng tức thời và không mang tính bền vững như việc ăn bổ sung thực phẩm giàu vi chất. Việc sử dụng thực phẩm tự nhiên đặc biệt thực phẩm có nguồn gốc động vật với hàm lượng protein cao rất dễ hấp thu lượng vi chất vào cơ thể, tuy nhiên với 1 lượng hấp thu nhỏ hàng ngày đòi hỏi việc bổ sung phải thường xuyên lâu dài mới mang lại hiệu quả. Việc can thiệp bổ sung thực phẩm tự nhiên đòi hỏi phải có thời gian cũng như kinh phí lớn và đó đồng thời là lý do có rất ít nghiên cứu đánh giá hiệu quả can thiệp dựa vào nguồn thực phẩm tự nhiên sẵn có.

Chỉ số BI là chỉ số ước tính nồng độ sắt có trong 1kg trọng lượng cơ thể, với tình trạng sinh lý của người khỏe mạnh tổng lượng sắt sẽ tăng khi trọng lượng cơ thể tăng. Kết quả trong nghiên cứu này cho thấy tổng lượng sắt trong cơ thể của phụ nữ trong nghiên cứu đều tăng cao nhất ở thời điểm thai 16 tuần với trung bình tổng lượng sắt của phụ nữ trong nhóm CT1 là 402 (mg) và của phụ nữ trong nhóm chứng là 480 (mg). Mặc dù trọng lượng cơ thể của phụ nữ có thai tăng cao ở giai



đoạn thai 32 tuần như do nhu cầu sắt đặc biệt tăng cao ở giai đoạn này nên tổng lượng sắt của phụ nữ trong cả 2 nhóm đều giảm xuống còn tương ứng ở nhóm CT1 là 128 (mg) và nhóm chứng là 25 (mg) (hình 3.6). Ở giai đoạn thai 16 tuần tỷ lệ % phụ nữ uống bổ sung viên sắt-folic ở nhóm CT1 (23,0%) thấp hơn có YNTK so với nhóm chứng (44,3%), tuy nhiên không thấy có sự khác biệt có YNTK về tổng lượng sắt trong cơ thể giữa 2 nhóm trong giai đoạn này. Hiệu quả can thiệp đã thể hiện rõ trong kết quả nghiên cứu tại thời điểm thai 32 tuần, với trung vị (p25; p75) của tổng lượng sắt trong cơ thể ở nhóm CT1 là: 128 (57; 200) mg cao hơn có YNTK so với nhóm chứng là: 25 (-133; 92) mg với  $p < 0,05$ .

Hiệu quả can thiệp của nghiên cứu còn được thể hiện rõ trong kết quả so sánh chênh lệch nồng độ các chỉ số đánh giá tình trạng sắt giữa các giai đoạn nghiên cứu.

Kết quả trong bảng 3.16 cho thấy, trung vị chênh lệch nồng độ ferritin ở giai đoạn thai 16 tuần với trước khi có thai của nhóm CT1 thấp hơn không có YNTK so với nhóm chứng với  $p > 0,05$  (chênh lệch nồng độ ferritin giữa ( $T_{16}-T_0$ ) của nhóm CT1 là 8,1  $\mu\text{g/L}$  so với nhóm chứng là 12,4  $\mu\text{g/L}$ ). Tuy nhiên sau thời gian dài can thiệp, trung vị của chênh lệch nồng độ ferritin giữa thời điểm thai 32 tuần với thời điểm thai 16 tuần và thai 32 tuần với trước khi có thai của nhóm CT1 đều cao hơn có YNTK so với nhóm chứng với  $p < 0,01$  trong cả 2 trường hợp, cụ thể chênh lệch nồng độ ferritin giữa ( $T_{32}-T_{16}$ ) của nhóm CT1 là -33,1 ( $\mu\text{g/L}$ ) cao hơn so với nhóm chứng tương ứng là -60,6 ( $\mu\text{g/L}$ ) và chênh lệch nồng độ ferritin giữa ( $T_{32} - T_0$ ) của nhóm CT1 là -25,7 ( $\mu\text{g/L}$ ) cao hơn so với nhóm chứng tương ứng là -49,1 ( $\mu\text{g/L}$ ). Kết quả cho thấy, mặc dù nhóm CT1 được bổ sung thực phẩm từ trước khi có thai nhưng tới thời điểm thai 32 tuần mới thấy được hiệu quả so với nhóm chứng, một lần nữa nghiên cứu khẳng định bổ sung thực phẩm tự nhiên đòi hỏi phải có thời gian dài mới mang lại hiệu quả.

Trong khi ferritin là chỉ số đánh giá tình trạng dự trữ sắt, thì sTfR mang thông tin về nhu cầu sắt của tế bào và tỷ lệ tăng sinh hồng cầu. sTfR lưu thông có từ việc các thụ thể tách khỏi các nguyên hồng cầu đang hình thành, nồng độ sTfR tăng khi nguồn cung cấp sắt cho mô tạo hồng cầu bị hạn chế. Kết quả trong nghiên cứu đã

thể hiện rõ hiệu quả can thiệp dựa trên chỉ số sTfR, với chênh lệch nồng độ sTfR giữa thời điểm thai 16 tuần với trước khi có thai ( $T_{16}-T_0$ ) và giữa thời điểm thai 32 tuần với trước khi có thai ( $T_{32}-T_0$ ) ở nhóm CT1 lần lượt là: -1,1 (mg/L) và 0,4 (mg/L), các kết quả này đều thấp hơn có YNTK so với nhóm chứng tương ứng: -0,7 (mg/L) và 0,7 (mg/L) lần lượt với  $p<0,05$  và  $p<0,001$  [chênh lệch ( $T_{16}-T_0$ ) của nồng độ sTfR ở nhóm CT1 là: -1,1 mg/L thấp hơn so với nhóm chứng là -0,7 mg/L và so sánh chênh lệch ( $T_{32}-T_0$ ) của nhóm CT1 là 0,4 mg/L thấp hơn so với chênh lệch nồng độ sTfR của nhóm chứng là 0,7 mg/L]. Tương tự như vậy, Hiệu quả can thiệp của nghiên cứu này được thể hiện trong kết quả so sánh chênh lệch nồng độ BI giữa các thời điểm nghiên cứu. Kết quả cho thấy, trung vị của chênh lệch nồng độ BI giữa thời điểm thai 32 tuần với thai 16 tuần ( $T_{32}-T_{16}$ ) và thai 32 tuần với trước khi có thai ( $T_{32}-T_0$ ) của nhóm CT1 lần lượt là: (-6,81 mg/kg) và (-4,3 mg/kg), cả 2 kết quả này đều cao hơn có YNTK so với nhóm chứng tương ứng (-9,33 mg/kg và -7,9 mg/kg) lần lượt với  $p<0,01$  và  $p<0,001$ .

Kết quả nghiên cứu còn cho thấy, chênh lệch nồng độ sắt huyết tương ở giai đoạn ( $T_{32}-T_0$ ) của nhóm CT1 (0,0  $\mu\text{mol/L}$ ) cao hơn có YNTK so với nhóm chứng (-2,2  $\mu\text{mol/L}$ ) với  $p<0,05$  hơn nữa chênh lệch nồng độ sắt huyết tương ở các giai đoạn nghiên cứu ( $T_{16}-T_0$ ); ( $T_{32}-T_{16}$ ) của nhóm CT1 đều cao hơn so với chênh lệch nồng độ sắt huyết tương tương ứng ở nhóm chứng, tuy nhiên sự khác biệt chưa có YNTK với  $p>0,05$  trong cả 2 trường hợp.

Kết quả nghiên cứu cho thấy, phải tới thời điểm thai 32 tuần hiệu quả của việc bổ sung thực phẩm mới thể hiện rõ lên toàn bộ 4 chỉ số hóa sinh đánh giá tình trạng sắt. Như vậy, việc bổ sung thực phẩm tự nhiên đòi hỏi phải có thời gian dài mới mang lại hiệu quả.

Ferritin huyết thanh là một trong những chỉ số được sử dụng để đánh giá lượng sắt dự trữ vì ferritin liên hệ chặt chẽ với cả tổng lượng sắt dự trữ trong mô và trong tủy xương. Tuy nhiên, ferritin tăng trong trường hợp cơ thể bị viêm nhiễm mà không lệ thuộc vào tình trạng sắt. Do vậy, trong nghiên cứu đã sử dụng chỉ số CRP và AGP để loại trừ các phụ nữ nhiễm trùng khi phân tích tỷ lệ thiếu sắt.

Ở thời điểm thai 16 tuần, tỷ lệ % phụ nữ bị thiếu sắt dự trữ của nhóm CT1 và nhóm chứng đều giảm so với trước khi có thai (ở nhóm CT1: tỷ lệ % thiếu sắt dự trữ khi thai 16 tuần là 29,8% so với trước khi có thai tỷ lệ này là 35,8%; ở nhóm chứng: tỷ lệ % thiếu sắt dự trữ khi thai được 16 tuần là 26,3% so với trước khi có thai tỷ lệ này là 31,3%). Ngoài sự thay đổi về tình trạng sinh lý của phụ nữ khi có thai, cả 2 nhóm nghiên cứu đều có tỷ lệ % phụ nữ uống bổ sung viên sắt folic với tỷ lệ uống viên sắt của nhóm CT1 là 23% và tỷ lệ này ở nhóm chứng (44,3%) trong khi tại thời điểm trước khi có thai tỷ lệ % phụ nữ uống bổ sung viên sắt là rất thấp với 0% đối tượng nghiên cứu uống bổ sung viên sắt ở nhóm CT1 và nhóm chứng chỉ có 2,9% đối tượng nghiên cứu uống bổ sung sắt. Kết quả phân nào cho thấy ở thời điểm thai 16 tuần nhu cầu sắt của thai nhi chưa cao cùng với dự trữ sẵn có của người mẹ cộng thêm việc bổ sung viên sắt và can thiệp thực phẩm giàu vi chất cho phụ nữ nhóm CT1, tất cả các yếu tố đó có thể là lý do khiến tỷ lệ thiếu sắt dự trữ ở giai đoạn này thấp hơn so với trước khi có thai.

Tại thời điểm thai 16 tuần, dù số phụ nữ uống bổ sung viên sắt ở nhóm chứng (44,3%) cao hơn có YNTK so với nhóm CT1 (23%) nhưng tỷ lệ % phụ nữ bị thiếu sắt dự trữ giữa 2 nhóm không có sự khác biệt có YNTK với  $p > 0,05$ . Kết quả phân nào cho thấy giá trị của việc bổ sung thực phẩm sớm cho phụ nữ từ trước thai kỳ.

Mặc dù tại thời điểm thai 16 tuần, tỷ lệ % đối tượng nghiên cứu thiếu sắt dự trữ không tăng thập chí còn thấp hơn so với trước khi có thai nhưng khi đánh giá ở mức độ thiếu sắt tạo hồng cầu, kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ % phụ nữ bị thiếu sắt tạo hồng cầu của cả 2 nhóm nghiên cứu (nhóm CT1 là: 14% và nhóm chứng là: 15,8%) đều cao hơn so với trước khi có thai (nhóm CT1 là: 4,4% và nhóm chứng là: 1,5%). Như vậy việc uống bổ sung viên sắt có thể giảm được tình trạng thiếu sắt tiềm tàng chứ không tác động được lên tình trạng thiếu sắt tạo hồng cầu. Hơn nữa kết quả phân tích cũng cho thấy tại thời điểm thai 16 tuần, mặc dù nhóm chứng có tỷ lệ phụ nữ uống viên sắt cao hơn có YNTK so với nhóm CT1 nhưng tỷ lệ % phụ nữ thiếu sắt dự trữ và tỷ lệ % thiếu sắt tạo hồng cầu đều không có sự khác biệt

giữa 2 nhóm. Hiệu quả của can thiệp thực phẩm tự nhiên cho phụ nữ từ trước khi có thai cho đến khi sinh được thể hiện rõ ở thời điểm thai 32 tuần, với tỷ lệ % phụ nữ thiếu sắt tạo hồng cầu của nhóm CT1 là 40,4% thấp hơn có YNTK so với nhóm chứng (69,5%) với  $p < 0,01$ . Kết quả khẳng định việc bổ sung thực phẩm tự nhiên đòi hỏi phải có thời gian mới mang lại hiệu quả.

BI là chỉ số hữu ích để đánh giá tình trạng sắt trong cơ thể đặc biệt với đối tượng nghiên cứu có nguy cơ cao thiếu sắt như trẻ dưới 5 tuổi và phụ nữ có thai. Sử dụng chỉ số BI là rất cần thiết để đánh giá tình trạng sắt trong cơ thể, đặc biệt rất có giá trị trong đánh giá hấp thu sắt. Do chỉ số BI trong cơ thể giúp tăng cường đánh giá tình trạng sắt và độ nhạy của các thử nghiệm can thiệp bổ sung sắt, nhằm đánh giá hiệu quả cải thiện sự thiếu sắt, đặc biệt ở những quần thể mà triệu chứng viêm không phổ biến hoặc đã bị loại trừ bằng cách sàng lọc thông qua các chỉ số đánh giá tình trạng nhiễm trùng [48, 147].

Kết quả trong hình 3.7 cho thấy, hiệu quả bổ sung thực phẩm đã cải thiện rõ rệt tình trạng sắt của phụ nữ ở thời điểm thai 32 tuần, với tỷ lệ % phụ nữ thiếu sắt trong mô cơ thể của nhóm CT1 là 28,1% thấp hơn có YNTK so với nhóm chứng (49,2%) với  $p < 0,05$ .

So sánh với kết quả điều tra quốc gia về tình trạng sắt của phụ nữ có thai tại Hoa Kỳ cho thấy, tỷ lệ % phụ nữ có  $BI < 0$  mg/kg trong nghiên cứu của chúng tôi tại thời điểm trước khi có thai của cả 2 nhóm CT1 và chứng đều không có đối tượng nghiên cứu nào (0%), tỷ lệ này ở thời điểm thai 16 tuần là 0% ở nhóm CT1 và 1,9% ở nhóm chứng đều thấp hơn kết quả điều tra quốc gia về tình trạng sắt của phụ nữ có thai ở Hoa kỳ với tỷ lệ  $BI < 0$  mg/kg của phụ nữ có thai quý 1 là 6,9% và tỷ lệ này ở phụ nữ có thai trong quý 2 là 14,3% [147]. Tuy nhiên ở thời điểm thai 32 tuần tỷ lệ % đối tượng nghiên cứu có  $BI < 0$  (mg/kg) của nhóm chứng trong nghiên cứu của chúng tôi là 47,5% cao hơn so với kết quả điều tra quốc gia của Hoa Kỳ trên nhóm phụ nữ có thai ở quý 3 là 29,7%, điểm đặc biệt là tỷ lệ % phụ nữ có  $BI < 0$  (mg/kg) của nhóm CT1 trong nghiên cứu của chúng tôi là 28,1% thấp hơn so với tỷ lệ này của phụ nữ có thai trong quý 3 ở Hoa Kỳ (29,7%) [147]. Từ những

phân tích trên cho thấy, mặc dù có rất ít phụ nữ bị thiếu sắt trong mô cơ thể ở thời điểm trước khi có thai và khi thai 16 tuần nhưng khi nhu cầu sắt tăng cao ở giai đoạn cuối thai kỳ đã thể hiện rõ nguồn dự trữ sắt cũng như chế độ dinh dưỡng của phụ nữ trong vùng nghiên cứu còn thấp so với đất nước phát triển như Hoa Kỳ. Từ kết quả so sánh trên cho thấy hiệu quả thực sự mang lại khi có can thiệp sớm từ trước khi có thai với tỷ lệ thiếu sắt trong mô cơ thể của nhóm can thiệp sớm là 28,1% thấp hơn có YNTK so với nhóm chứng (49,2%) với  $p < 0,05$ .

Để đánh giá hiệu quả của nghiên cứu bổ sung thực phẩm từ trước khi có thai tác động lên lượng sắt trong cơ thể của nhóm phụ nữ được can thiệp, chúng tôi đã sử dụng mô hình hồi quy logistic đa biến. Các yếu tố độc lập như tuổi, nghề nghiệp tình trạng nhiễm trùng cũng như việc uống bổ sung viên sắt và uống viên sắt phối hợp cùng các vi chất khác trong quá trình có thai được đưa vào mô hình để điều chỉnh đánh giá như là các yếu tố có thể gây nhiễu đến hiệu quả can thiệp.

Kết quả trong mô hình hồi quy logistic (bảng 3.19) cho thấy, có mối liên quan giữa tỷ lệ % phụ nữ có nồng độ  $BI < 0$  mg/kg với việc can thiệp bổ sung thực phẩm từ trước khi có thai cho tới thời điểm thai 32 tuần, với tỷ suất chênh về tỷ lệ % phụ nữ có nồng độ  $BI < 0$  mg/kg giữa nhóm CT1 và chứng là 0,16 (95% CI: 0,41 – 0,92) với  $p < 0,05$ , kết quả cho thấy những phụ nữ ở nhóm CT1 có nguy cơ bị thiếu sắt trong mô cơ thể ( $BI < 0$  mg/kg) chỉ bằng 0,61 lần so với những phụ nữ ở nhóm chứng. Như vậy, hiệu quả can thiệp bổ sung thực phẩm cho phụ nữ từ trước khi có thai và trong suốt thai kỳ tác động lên lượng sắt trong cơ thể ở nghiên cứu này tại thời điểm thai 32 tuần không phụ thuộc vào tuổi; nghề nghiệp; tình trạng nhiễm trùng cũng như việc uống bổ sung vi chất trong quá trình có thai của các đối tượng nghiên cứu.

Nghiên cứu cho thấy, việc bổ sung thực phẩm tự nhiên giàu vi chất là rất cần thiết cho phụ nữ và cần phải thực hiện sớm từ trước khi có thai, đặc biệt giai đoạn đầu thai kỳ khi cơ thể có sự thay đổi sinh lý, gây cảm giác nghén. Giai đoạn này với năng lượng trong khẩu phần của đối tượng nghiên cứu còn thiếu nhiều so với NCKN, cùng với nhu cầu sắt chưa cao, thay vì uống viên sắt phụ nữ nên ăn thực phẩm có nguồn gốc động vật giàu protein và vi chất sẽ an toàn và nâng cao sức

khỏe dinh dưỡng. Tuy nhiên với nhu cầu sắt tăng cao ở quý 3 của thai kỳ, bên cạnh việc tăng cường ăn các thực phẩm tự nhiên giàu vi chất, phụ nữ có thai từ quý 2 cần uống thêm viên sắt để đảm bảo nhu cầu sắt tăng cao trong giai đoạn này.

#### **4.2.2. Hiệu quả bổ sung thực phẩm tác động đến nồng độ hepcidin của phụ nữ trong quá trình có thai**

Trong nghiên cứu theo dõi dọc có can thiệp này, ngoài việc đo các chỉ số đánh giá tình trạng sắt truyền thống (ferritin, sTfR, sắt) chúng tôi đã rút ra cỡ mẫu nhỏ của nhóm phụ nữ được bổ sung thực phẩm từ trước khi có thai và nhóm phụ nữ không được bổ sung thực phẩm (60 phụ nữ/2 nhóm) để đo thêm nồng độ hepcidin, nhằm khảo sát nồng độ hepcidin huyết thanh trong các giai đoạn từ trước khi có thai; khi thai 16 tuần và cuối thai kỳ cùng với việc đánh giá hiệu quả của can thiệp bổ sung thực phẩm tác động lên tình trạng sắt trên nhóm đối tượng nghiên cứu này.

Hepcidin là hoocmone peptid có chức năng điều tiết cân bằng sắt trong cơ thể, hepcidin do gan sản xuất, hormone này ức chế hấp thụ sắt có trong khẩu phần và ức chế giải phóng sắt từ các đại thực bào và tế bào gan [30]. Hoạt động tạo hồng cầu và sự thiếu oxy trong cơ thể ức chế gan tiết hepcidin, ngược lại lượng sắt dự trữ trong cơ thể và quá trình viêm nhiễm làm tăng sản sinh ra hormone này [22, 30]. Để hạn chế yếu tố viêm ảnh hưởng tới nồng độ hepcidin trong đánh giá hiệu quả can thiệp bổ sung thực phẩm cho phụ nữ trước và trong suốt thai kỳ tác động lên tình trạng sắt, chúng tôi đã lựa chọn những đối tượng nghiên cứu không nhiễm trùng dựa trên chỉ số CRP phản ánh tình trạng nhiễm trùng cấp tính và AGP phản ánh tình trạng nhiễm trùng mạn tính.

Kết quả nghiên cứu tại thời điểm trước khi có thai cho thấy, trung vị nồng độ hepcidin của phụ nữ trong nhóm CT1 là 13,3 (ng/ml) cao hơn so với nhóm chứng là 11,8 (ng/ml) tuy nhiên sự khác biệt không có YNTK với  $p > 0,05$ . Không thấy sự khác biệt có YNTK về trung vị nồng độ các chỉ số ferritin, sTfR và sắt huyết tương giữa nhóm CT1 với nhóm chứng ở thời điểm này (trung vị nồng độ các chỉ số đánh giá sắt ở nhóm CT1 lần lượt gồm: ferritin là 35,9  $\mu\text{g/L}$ ; sTfR là 4,1  $\text{mg/L}$  và sắt

huyết tương là 17,3  $\mu\text{mol/L}$  so sánh với các chỉ số tương ứng trong nhóm chứng gồm ferritin là 54,3  $\mu\text{g/L}$ ; sTfR là 3,7  $\text{mg/L}$  và sắt huyết tương là 15,1  $\mu\text{mol/L}$  với  $p>0,05$  trong cả 3 trường hợp).

Có điểm đặc biệt là trung vị nồng độ BI của phụ nữ trong nhóm CT1 là 6,2  $\text{mg/kg}$  thấp hơn có YNTK so với nhóm chứng là 7,9  $\text{mg/kg}$  với  $p<0,05$  nhưng trung vị nồng độ hepcidin trong thời điểm này ở nhóm CT1 (13,3  $\text{ng/ml}$ ) có phần cao hơn so với nhóm chứng (11,8  $\text{ng/ml}$ ) dù không có YNTK với  $p>0,05$ . Kết quả này có thể liên quan đến tình trạng viêm cận lâm sàng, mặc dù tại thời điểm  $T_0$  đã loại trừ các đối tượng nghiên cứu có nồng độ CRP $>5$  ( $\text{mg/L}$ ) và AGP $>1$  ( $\text{g/L}$ ) tuy nhiên các dấu hiệu viêm da, viêm thực quản đã không được loại trừ do xét nghiệm interleukin-6 (IL-6) đã không được đo trong nghiên cứu này, tình trạng viêm này có thể đã kích thích tế bào gan sản sinh hepcidin. Việc tăng nồng độ hepcidin ngăn chặn sự phóng thích sắt từ các đại thực bào cũng như ức chế sự hấp thu sắt có trong khẩu phần ăn. Đây đồng thời có thể là bằng chứng lý giải cho kết quả của các chỉ số đánh giá tình trạng sắt ở thời điểm thai 16 tuần. Mặc dù phụ nữ ở nhóm CT1 được bổ sung thực phẩm từ trước khi có thai nhưng tới thời điểm thai 16 tuần không thấy sự khác biệt về trung vị nồng độ hepcidin giữa nhóm CT1 (14,1  $\text{ng/ml}$ ) so với nhóm chứng (12,1  $\text{ng/ml}$ ) với  $p>0,05$ , kết quả này cũng đồng thuận với các chỉ số đánh giá tình trạng sắt giữa 2 nhóm tại thời điểm  $T_{16}$ . Không thấy sự khác biệt có YNTK về trung vị nồng độ các chỉ số đánh giá tình trạng sắt giữa nhóm CT1 và nhóm chứng, cụ thể trung vị nồng độ các chỉ số đánh giá tình trạng sắt của nhóm CT1 gồm: ferritin là 59,6  $\mu\text{g/L}$ ; sTfR là 2,9  $\text{mg/L}$ ; BI là 9,4  $\text{mg/kg}$  và sắt huyết tương là 19,0  $\mu\text{mol/L}$  so sánh với các chỉ số tương ứng ở nhóm chứng gồm: ferritin là 63,6  $\mu\text{g/L}$ ; sTfR là 2,6  $\text{mg/L}$ ; BI là 10,7  $\text{mg/kg}$  và sắt huyết tương là 19,2  $\mu\text{mol/L}$  với  $p>0,05$  trong cả 4 trường hợp.

Sự khác biệt nồng độ hepcidin của phụ nữ ở nhóm can thiệp so với nhóm chứng được thể hiện rõ ở giai đoạn cuối thai kỳ, với trung vị nồng độ hepcidin ở  $T_{32}$  của nhóm CT1 là 5,2  $\text{ng/ml}$  cao hơn có YNTK so với nhóm chứng (1,8  $\text{ng/ml}$ )

với  $p < 0,001$ . Trong thời kỳ có thai, hepcidin của thai nhi điều tiết sự chuyển sắt qua nhau thai từ huyết tương của mẹ vào tuần hoàn của thai. Khi nồng độ hepcidin cao, ferropotin (thụ thể của hepcidin và là kênh trao đổi sắt) bị nội bào hóa, sắt bị giữ lại trong tế bào niêm mạc ruột, đại thực bào và tế bào gan. Khi nồng độ hepcidin thấp, sắt đi vào huyết tương với lượng lớn hơn [30, 40]. Nhu cầu sắt của mẹ và thai nhi tăng lên trong thời kỳ có thai được bù đắp bởi sự gia tăng hấp thu sắt ở ruột. Các nghiên cứu trên động vật và một số nghiên cứu theo dõi trên người cho thấy sự biểu hiện của chất điều tiết sắt chính là hepcidin bị ức chế đáng kể trong thai kỳ ở những phụ nữ hoàn toàn khỏe mạnh không có chứng tiền sản giật cũng như béo phì [157].

Chúng tôi so sánh với một số nghiên cứu đánh giá nồng độ hepcidin của phụ nữ có thai trên thế giới thấy rằng, trung vị nồng độ hepcidin của phụ nữ có thai 16 tuần của nhóm CT1 (14,1 ng/ml) và nhóm chứng (12,1 ng/ml) ở Cẩm Khê đều thấp hơn so với nghiên cứu theo dõi dọc của tác giả Finkenstedt trên 42 phụ nữ có thai ở quý 1 là 16 (ng/ml) và cao hơn khi so sánh với nồng độ này ở quý 2 là 11,0 (ng/ml) [158]. Trung vị nồng độ hepcidin của phụ nữ ở thời điểm thai 32 tuần của nhóm CT1 (5,1 ng/ml) và của nhóm chứng (1,8 ng/ml) trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với trung vị nồng độ hepcidin của phụ nữ có thai ở quý 3 là 9,5 (ng/ml) trong nghiên cứu của Finkenstedt [158]. So sánh với kết quả nghiên cứu của Dao M.C và Cs tại Boston-Mỹ trên 30 phụ nữ có thai từ 24-28 tuần cho thấy, ở thời điểm thai 32 tuần nồng độ hepcidin của nhóm CT1 (5,1 ng/ml) trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương với kết quả nghiên cứu của Dao M.C. trên 15 phụ nữ bình thường (5,1 ng/ml) và thấp hơn khi so sánh với nhóm phụ nữ béo phì (13,5 ng/ml) [143]. So sánh với kết quả nghiên cứu của Gyarmati B. và Cs ở Hungary trên 38 phụ nữ khỏe mạnh cho thấy, nồng độ hepcidin của nhóm CT1 trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với trung vị nồng độ hepcidin của phụ nữ trước khi sinh con ở thời điểm thai 40 tuần, trong khi nồng độ hepcidin của nhóm chứng trong nghiên cứu của chúng tôi lại thấp hơn kết quả trong nghiên cứu của Gyarmati



(trung vị nồng độ hepcidin của nhóm CT1 là 5,1 ng/ml và trung vị nồng độ hepcidin của nhóm chứng là 1,8 ng/ml so sánh với trung vị nồng độ hepcidin của của phụ nữ trước khi sinh con trong nghiên cứu của Gyarmati là 2,52 ng/ml) [159]. Tương tự như vậy khi so sánh với kết quả của tác giả Toldi G. và Cs nghiên cứu trên 37 phụ nữ có tuổi thai khoảng 36 tuần ở Hungary, trung vị nồng độ hepcidin của phụ nữ có thai 32 tuần ở Cẩm Khê trong nhóm CT1 (5,1 ng/ml) cao hơn so với trung vị nồng độ hepcidin trong nghiên cứu của Toldi là 3,74 ng/ml [160], trong khi trung vị nồng độ hepcidin của nhóm chứng (1,8 ng/ml) trong nghiên cứu của chúng tôi lại thấp hơn so với kết quả nghiên cứu của Toldi.

Từ những phân tích trên cho thấy, nồng độ hepcidin của phụ nữ có thai 32 tuần ở nhóm CT1 trong nghiên cứu của chúng tôi hoàn toàn không cao so với các nghiên cứu khác tiến hành trên thai phụ phát triển bình thường, trong khi nồng độ hepcidin ở nhóm chứng (1,8 ng/ml) rất thấp, thậm chí thấp hơn so với nồng độ này ở những thai phụ bình thường tại thời điểm thai 40 tuần trong các nghiên cứu của Gyarmati và nghiên cứu của Toldi. Kết quả này cho thấy sự tăng nồng độ hepcidin ở thời điểm T32 của phụ nữ trong nhóm CT1 cao hơn so với nhóm chứng có thể đến từ một số lý do như sau: Lý do thứ nhất là ở thời điểm thai 32 tuần dự trữ sắt của những phụ nữ trong nhóm CT1 cao hơn so với phụ nữ trong nhóm chứng và nhận định này được minh chứng thông qua việc so sánh nồng độ các chỉ số đánh giá tình trạng sắt ở thời điểm thai 32 tuần giữa 2 nhóm nghiên cứu. Kết quả ở thời điểm T32 cho thấy, trung vị nồng độ các chỉ số đánh giá tình trạng sắt của nhóm CT1 lần lượt gồm: ferritin là 19,2 ( $\mu\text{g/L}$ ); BI là 4,1 (mg/kg) và sắt huyết tương là 16,8 ( $\mu\text{mol/L}$ ) đều cao hơn có YNTK so với các chỉ số đánh giá tình trạng sắt của phụ nữ trong nhóm chứng tương ứng: ferritin là 3,6  $\mu\text{g/L}$ ; BI là -3,2 mg/kg và sắt huyết tương là 13,9  $\mu\text{mol/L}$  lần lượt với  $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$  và  $p < 0,01$ . Đó cũng chính là hiệu quả của can thiệp bổ sung thực phẩm sớm từ trước khi có thai và trong suốt thai kỳ mang lại. Giả thuyết thứ 2 là lượng sắt có trong khẩu phần ăn của nhóm CT1 cao hơn so với nhóm chứng và nhận định này được chứng minh rõ ràng thông qua kết quả phân tích

khẩu phần ăn của nhóm CT1 so với nhóm chứng ở thời điểm T32 với hàm lượng sắt trong khẩu phần của nhóm CT1 là 20,7 g/người/ngày cao hơn có YNTK so với lượng sắt có trong khẩu phần của nhóm chứng là 13,1 g/người/ngày với  $p < 0,001$  (kết quả trong phụ lục 15). Lý do thứ 3 có thể là do nồng độ ferritin ở thời điểm trước khi có thai của nhóm CT1 mặc dù không thấy sự khác biệt có YNTK so với nhóm chứng tuy nhiên nồng độ ferritin ở nhóm CT1 (35,9  $\mu\text{g/L}$ ) có phần thấp hơn so với nhóm chứng (54,3  $\mu\text{g/L}$ ) đây là lý do làm tăng nhu cầu hấp thu và tăng hấp thu sắt do hiệu quả của các vi chất có trong thực phẩm được bổ sung có nguồn gốc tự nhiên, trong đó có các vi chất có vai trò tăng cường hấp thu sắt, đặc biệt là Vit.A, vitamin B2, vitamin C.

Sự thay đổi nồng độ hepcidin và các chỉ số đánh giá tình trạng sắt ở những thời điểm có thai có khác nhau do vậy để đánh giá tương quan giữa hepcidin và các biến này. Nghiên cứu đã loại bỏ các đối tượng nghiên cứu bị nhiễm trùng. Ở thời điểm trước khi có thai các đối tượng nghiên cứu đều không bị nhiễm trùng. Thời điểm thai 16 tuần, loại bỏ 2 trường hợp nhiễm trùng và thời điểm thai 32 tuần, loại 1 trường hợp nhiễm trùng. Sau đó chúng tôi đã phân tích tương quan tại mỗi thời điểm nghiên cứu  $T_0$ ,  $T_{16}$  và  $T_{32}$  với các biến số có thể ảnh hưởng đến nồng độ hepcidin như ferritin phản ánh dự trữ sắt, sTfR phản ánh nhu cầu của mô tế bào bao gồm cả nhu cầu tạo hồng cầu và BI phản ánh sinh khả dụng sắt trong nghiên cứu can thiệp và chỉ số sắt huyết tương.

Kết quả nghiên cứu cho thấy, nồng độ hepcidin của phụ nữ trong nghiên cứu tương quan có YNTK với chỉ số đánh giá tình trạng sắt. Tại thời điểm thai 32 tuần, nồng độ hepcidin huyết thanh có mối tương quan chặt chẽ thuận chiều với nồng độ ferritin, nồng độ BI và nồng độ sắt huyết tương, và có tương quan nghịch với nồng độ thụ thể transferrin huyết thanh là những chỉ số nhạy cảm về thiếu sắt, với hệ số tương quan giữa hepcidin với ferritin và hepcidin với BI đều là  $r = 0,64$  với  $p < 0,001$ ; hệ số tương quan giữa hepcidin với sắt huyết tương là  $r = 0,556$  với  $p < 0,001$  và hệ số tương quan giữa hepcidin với sTfR là  $r = -0,272$  với  $p < 0,05$ . Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khá đồng thuận so với kết quả nghiên cứu của Finkenstedt, hệ số

tương quan giữa hepcidin với ferritin là  $r = 0,573$  với  $p < 0,001$  và hệ số tương quan giữa hepcidin với sắt huyết tương là  $r = 0,391$  với  $p < 0,001$ ) [158]. Tương tự, trong suốt giai đoạn từ trước khi có thai cho đến cuối thai kỳ, nồng độ hepcidin huyết thanh trong nghiên cứu của chúng tôi có tương quan tích cực thuận chiều với nồng độ ferritin và nồng độ BI. Điều này cho thấy rõ sự điều tiết hepcidin bởi sắt và quá trình tân tạo hồng cầu được duy trì trong suốt thai kỳ.

Kết quả cho thấy, nồng độ hepcidin trong thời kỳ có thai có thay đổi với mức hepcidin thấp nhất ở giai đoạn cuối thai kỳ và hepcidin giảm rõ rệt ở nhóm chứng cùng với nồng độ các chỉ số phản ánh tình trạng sắt thấp hơn có YNTK so với nhóm được can thiệp. Như vậy nồng độ hepcidin đã cho thấy hiệu quả của can thiệp thực phẩm từ trước và trong khi có thai tác động lên tình trạng sắt của nhóm phụ nữ được bổ sung thực phẩm từ trước khi có thai.

#### **4.2.3. Hiệu quả bổ sung thực phẩm lên tình trạng vitamin A của phụ nữ được can thiệp sớm từ trước khi có thai cho tới thời điểm thai 32 tuần**

Kết quả của chúng tôi cho thấy, tại vùng nghiên cứu không có phụ nữ nào có nồng độ Vit.A huyết thanh  $< 0,7$  ( $\mu\text{mol/L}$ ) ở cả thời điểm trước khi có thai và trong suốt thai kỳ. Hàm lượng Vit.A huyết thanh ở thời điểm thai 16 tuần của 2 nhóm đều tăng so với trước khi có thai và đến thời điểm thai 32 tuần hàm lượng Vit.A của cả 2 nhóm đều có xu hướng giảm đi. Mặc dù không thấy sự khác biệt có YNTK về trung bình nồng độ Vit.A giữa 2 nhóm tại cùng thời điểm nghiên cứu  $T_0$ ;  $T_{16}$  và  $T_{32}$ , nhưng khi so sánh nồng độ Vit.A giữa các thời điểm trong cùng 1 nhóm đã cho thấy hiệu quả của can thiệp bổ sung thực phẩm. Cụ thể, ở nhóm CT1 trung bình nồng độ Vit.A tại thời điểm thai 16 tuần là  $1,71 \mu\text{mol/L}$  cao hơn có YNTK so với nồng độ Vit.A lúc chưa có thai ( $1,59 \mu\text{mol/L}$ ) với  $p < 0,05$ . Trong khi không thấy sự khác biệt có YNTK về nồng độ Vit.A giữa 2 thời điểm này ở nhóm chứng (so sánh thời điểm  $T_0$ :  $1,68 \mu\text{mol/L}$  với  $T_{16}$ :  $1,75 \mu\text{mol/L}$ ). Hàm lượng Vit.A huyết thanh tại thời điểm thai 32 tuần của cả 2 nhóm đều có xu hướng giảm tuy nhiên mức giảm ở nhóm CT1 không thấy sự khác biệt có YNTK (so sánh thời điểm  $T_0$ :  $1,59 \mu\text{mol/L}$

với  $T_{32}$ :  $1,54 \mu\text{mol/L}$  với  $p > 0,05$ ) trong khi nồng độ Vit.A ở thời điểm thai 32 tuần của nhóm chứng ( $1,51 \mu\text{mol/L}$ ) thấp hơn có YNTK so với thời điểm trước khi có thai ( $1,68 \mu\text{mol/L}$ ) với  $p < 0,01$ . Kết quả này được thể hiện qua trung bình chênh lệch nồng độ Vit.A giữa thời điểm thai 32 tuần với trước khi có thai ( $T_{32}-T_0$ ) của phụ nữ trong nhóm CT1 thấp hơn so với mức giảm tương tự của những phụ nữ thuộc nhóm chứng, thể hiện trong kết quả chênh lệch nồng độ Vit.A giữa thời điểm ( $T_{32}-T_0$ ) của nhóm CT1 là  $-0,05 (\mu\text{mol/L})$  cao hơn so với nhóm chứng ( $-0,19 \mu\text{mol/L}$ ), tuy nhiên sự khác biệt chưa có YNTK.

Dù cân nặng của phôi thai tăng trong suốt thai kì, nhưng khoảng 90% sự phát triển của phôi diễn ra trong 20 tuần cuối. Sự phát triển phôi đi kèm với sự phát triển nhau thai, tử cung, và tuyến vú. Sự trao đổi chất của các mô mới ở phụ nữ có thai tăng lên hơn 60% ở nửa cuối thai kì, do vậy làm tăng nhu cầu các chất sinh năng lượng cũng như vitamin và khoáng chất trong khẩu phần ở giai đoạn này nhằm nuôi dưỡng và dự trữ trong mô của phôi thai và mô của người mẹ [161]. Theo nhu cầu dinh dưỡng khuyến nghị (NCKN) mới nhất dành cho người Việt Nam, nhu cầu Vit.A khuyến nghị cho phụ nữ khi có thai ở hai quý đầu không thay đổi so với trước khi có thai khoảng  $670 \mu\text{g/ngày}$  và NCKN Vit.A chỉ tăng vào 3 tháng cuối của thai kỳ là  $750 \mu\text{g/ngày}$  [42]. Đó là lý do mà ở thời điểm thai 16 tuần không cho thấy có sự giảm nồng độ Vit.A huyết thanh ở cả 2 nhóm nghiên cứu và hàm lượng này giảm vào cuối thai kỳ ở  $T_{32}$ .

Kết quả ở hình 3.10 cho thấy rõ mức giảm tỷ lệ % phụ nữ có nồng độ Vit.A thấp trong nhóm CT1 so với nhóm chứng. Đường đồ thị biểu diễn tỷ lệ % đối tượng nghiên cứu có nồng độ Vit.A thấp của nhóm CT1 ở thời điểm  $T_0$  (7,2%) dốc xuống vào thời điểm  $T_{16}$  (1,6%) và có nhích lên một chút ở thời điểm  $T_{32}$  (3,3%). Trong khi ở nhóm chứng đường đồ thị đều có hướng đi lên với độ dốc mạnh ở thời điểm  $T_{32}$ , cụ thể ở nhóm chứng tại thời điểm  $T_0$  tỷ lệ % phụ nữ có Vit.A thấp là 4,3% sau đó tăng nhẹ ở  $T_{16}$  là 4,9% và tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có nồng độ Vit.A  $< 1,05 (\mu\text{mol/L})$  đã tăng mạnh ở  $T_{32}$  với tỷ lệ này là 18,0%. Dù thời điểm  $T_0$  và  $T_{16}$  không

thấy sự khác biệt về tỷ lệ % phụ nữ thiếu Vit.A giữa 2 nhóm nhưng ở thời điểm T<sub>32</sub> tỷ lệ này ở nhóm CT1 (3,3%) thấp hơn có YNTK so với nhóm chứng (18,0%) với  $p < 0,01$ . Từ phân tích trên cho thấy, ở giai đoạn thai 16 tuần do sự phát triển thai nhi còn nhỏ hơn nữa dự trữ ban đầu của mẹ vẫn còn nên không thấy sự giảm hàm lượng Vit.A của phụ nữ có thai trong giai đoạn này, tuy nhiên kết quả cũng cho thấy tỷ lệ % phụ nữ có nồng độ Vit.A thấp ở nhóm được bổ sung thực phẩm sớm (1,6%) đã giảm hơn so với nhóm chứng (4,9%) mặc dù hiệu quả chưa rõ rệt ( $p > 0,05$ ). Hiệu quả thực sự thể hiện rõ ở thời điểm thai 32 tuần khi nguồn dự trữ của mẹ đã huy động cho sự phát triển nhanh ở cuối thai kỳ (tỷ lệ % phụ nữ có nồng độ Vit.A thấp ở nhóm CT1 là 3,3% thấp hơn có YNTK so với tỷ lệ này ở nhóm chứng là 18,0%).

Những hiểu biết quan trọng về vai trò sinh học của RBP đã được thu thập bằng các nghiên cứu thực nghiệm trên chuột và trên người cho thấy, ở những con chuột có gen RBP bị gián đoạn gây thiếu hụt RBP làm giảm nồng độ Vit.A trong máu và có chức năng thị giác kém trong những tháng đầu đời. Tuy nhiên, những con chuột này có khả năng sống sót và phát triển béo tốt, khi duy trì chế độ ăn đầy đủ Vit.A và chúng đạt được thị lực bình thường trước 5 tháng tuổi mặc dù mức retinol trong máu của chúng vẫn còn thấp. Một nghiên cứu khác ở người cho thấy, hai chị em có điểm đột biến về gen RBP và biểu hiện nồng độ RBP trong huyết tương gần như không thể phát hiện được cho thấy cả 2 người này đều có chứng quáng gà và chứng teo võng mạc ở mức nhẹ. Các kết quả cho thấy RBP rất quan trọng trong việc huy động retinol từ kho dự trữ trong gan ở những giai đoạn có chế độ ăn uống không đầy đủ [162]. RBP là protein vận chuyển Vit.A chủ yếu trong huyết tương, hơn nữa RBP có một số lợi thế so với Vit.A trong các nghiên cứu trên cộng đồng do nó ko bị mất khi tiếp xúc với ánh sáng và nhiệt độ cao hơn nữa chỉ cần lượng nhỏ huyết tương với chi phí thấp hơn có thể đo được RBP [163]. Do vậy RBP đã được sử dụng trong điều tra như là chỉ số đánh giá tình trạng Vit.A.

Kết quả trong nghiên cứu chúng tôi cho thấy, nồng độ RBP có xu hướng tăng trong suốt thai kỳ ở cả hai nhóm nghiên cứu với trung bình nồng độ RBP của

nhóm CT1 lần lượt tại các thời điểm  $T_0$  là 1,10 ( $\mu\text{mol/L}$ ),  $T_{16}$  là 1,27 ( $\mu\text{mol/L}$ ) và  $T_{32}$  là 1,52 ( $\mu\text{mol/L}$ ) và trung bình nồng độ RBP ở nhóm chứng lần lượt:  $T_0$  là 1,16  $\mu\text{mol/L}$ ;  $T_{16}$  là 1,27  $\mu\text{mol/L}$  và  $T_{32}$  là 1,34  $\mu\text{mol/L}$ .

Mặc dù không thấy sự khác biệt có YNTK về trung bình nồng độ RBP giữa 2 nhóm tại cùng thời điểm nghiên cứu  $T_0$ ;  $T_{16}$  và  $T_{32}$ , nhưng khi so sánh nồng độ RBP giữa các thời điểm trong cùng 1 nhóm đã cho thấy hiệu quả của can thiệp bổ sung thực phẩm. Cụ thể, ở nhóm CT1 trung bình nồng độ RBP tại thời điểm thai 16 tuần là 1,27  $\mu\text{mol/L}$  cao hơn có YNTK so với nồng độ RBP lúc chưa có thai (1,10  $\mu\text{mol/L}$ ) với  $p < 0,01$ . Trong khi không thấy sự khác biệt về nồng độ RBP giữa 2 thời điểm này ở nhóm chứng (so sánh thời điểm  $T_0$ : 1,16  $\mu\text{mol/L}$  với  $T_{16}$ : 1,27  $\mu\text{mol/L}$ ). Tương tự như vậy, nồng độ RBP huyết thanh tại thời điểm thai 32 của nhóm CT1 cao hơn có YNTK so với nồng độ RBP ở thời điểm thai 16 tuần và cũng cao hơn rõ rệt so với nồng độ RBP ở thời điểm trước khi có thai (so sánh  $T_{32}$ : 1,52  $\mu\text{mol/L}$  cao hơn so với  $T_{16}$ : 1,27  $\mu\text{mol/L}$  với  $p < 0,001$  và so sánh  $T_{32}$ : 1,52  $\mu\text{mol/L}$  cao hơn so với  $T_0$ : 1,10  $\mu\text{mol/L}$  với  $p < 0,0001$ ). Trong khi không thấy sự khác biệt có YNTK về nồng độ RBP giữa các thời điểm nghiên cứu:  $T_0$  với  $T_{16}$ ;  $T_0$  với  $T_{32}$  và  $T_{16}$  với  $T_{32}$  ở nhóm chứng.

Hiệu quả can thiệp của nghiên cứu được thể hiện kết quả (bảng 3.24) khi so sánh chênh lệch nồng độ RBP giữa các nhóm nghiên cứu. Kết quả cho thấy, trung vị của chênh lệch nồng độ RBP giữa thời điểm thai 32 tuần với thai 16 tuần ( $T_{32}-T_{16}$ ) của nhóm CT1 là 0,20  $\mu\text{mol/L}$  cao hơn có YNTK so với nhóm chứng (0,11  $\mu\text{mol/L}$ ) với  $p < 0,05$ . Tương tự như vậy khi so sánh chênh lệch nồng độ RBP giữa thời điểm thai 32 tuần với trước khi có thai ( $T_{32}-T_0$ ) của nhóm CT1 cao hơn có YNTK so với nhóm chứng với  $p < 0,01$  (trung vị chênh lệch nồng độ RBP của nhóm CT1 là 0,28  $\mu\text{mol/L}$  so với chênh lệch nồng độ RBP của nhóm chứng là 0,12  $\mu\text{mol/L}$ ).

Khuyến nghị mới nhất của WHO cho phụ nữ trong thời kỳ có thai không nên tiêu thụ Vit.A vượt quá 3000 RE/ngày (tương đương 10.000 IU) hoặc không nên

tiêu thụ hàng tuần vượt quá 7.500 RE (25.000 IU) có thể gây ngộ độc cho phụ nữ có thai [42]. Ít có khả năng gây ảnh hưởng tác dụng phụ do tiêu thụ Vit.A từ khẩu phần. Để mang lại hiệu quả tốt hơn liều can thiệp từ quý 2 cần tăng thêm hàm lượng các thực phẩm giàu Vit.A và các vi chất hỗ trợ hấp thu Vit.A trong khẩu phần bổ sung như: thức ăn có nguồn gốc động vật, chất béo từ thịt, sữa, trứng; các thức ăn từ thực vật giàu tiền Vit.A gồm các loại củ quả có màu vàng/ đỏ, các loại rau màu xanh sẫm. Các tiền Vit.A khi vào cơ thể sẽ được chuyển thành Vit.A theo tỷ lệ 12:1 đối với hoa quả chín và 22-24:1 đối với rau xanh [42].

### **4.3. Hiệu quả bổ sung thực phẩm lên tình trạng sắt và vitamin A ở nhóm phụ nữ được can thiệp từ tuần thai 16 đến thời điểm thai 32 tuần**

#### **4.3.1. Hiệu quả bổ sung thực phẩm lên tình trạng sắt ở nhóm phụ nữ được can thiệp từ tuần thai 16**

Kết quả cho thấy, ở thời điểm trước khi can thiệp ( $T_0$  và  $T_{16}$ ), không thấy sự khác biệt có YNTK về nồng độ của các chỉ số sinh hóa đánh giá tình trạng sắt trong máu (Ferritin; sTfR; lượng sắt trong cơ thể-BI và sắt huyết tương) giữa nhóm CT2 so với nhóm chứng, không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ % đối tượng nghiên cứu bị thiếu sắt dự trữ, thiếu sắt tạo hồng cầu và lượng sắt trong cơ thể  $BI < 0$  (mg/kg); giữa nhóm CT2 so với nhóm chứng với  $p > 0,05$  trong các trường hợp.

Sắt có vai trò quan trọng trong việc đáp ứng nhu cầu tạo máu của cơ thể người mẹ khi có thai. Phụ nữ trong thai kỳ cần trung bình thêm 6 mg sắt/ngày tuy nhiên tại thời điểm thai 16 tuần, nồng độ các chỉ số đánh giá tình trạng sắt của cả 2 nhóm nghiên cứu đều phản ánh hàm lượng sắt trong cơ thể phụ nữ giai đoạn này cao hơn so với trước khi có thai (ở nhóm CT2: nồng độ ferritin ở  $T_{16}$  là 65,4  $\mu\text{g/L}$  so với  $T_0$  là 46,2  $\mu\text{g/L}$ ; nồng độ BI ở  $T_{16}$  là 10,4 mg/kg so với  $T_0$  là 8,2 mg/kg; nồng độ sắt huyết tương ở  $T_{16}$  là 20,4  $\mu\text{mol/L}$  so với  $T_0$  là 16,8  $\mu\text{mol/L}$  và nồng độ sTfR ở  $T_{16}$  là 2,7 mg/L thấp hơn so với  $T_0$  là 3,7 mg/L). Tương tự như vậy ở nhóm chứng: nồng độ ferritin ở  $T_{16}$  là 69,9  $\mu\text{g/L}$  so với  $T_0$  là 51,1  $\mu\text{g/L}$ ; nồng độ BI ở  $T_{16}$  là 10,7

mg/kg so với  $T_0$  là 8,0 mg/kg; nồng độ sắt huyết tương ở  $T_{16}$  là 19,6  $\mu\text{mol/L}$  so với  $T_0$  là 15,7  $\mu\text{mol/L}$  và nồng độ sTfR ở  $T_{16}$  là 2,6 mg/L thấp hơn so với  $T_0$  là 3,6 mg/L). Kết quả này có được là do nhu cầu sắt ở giai đoạn đầu của thai kỳ chưa cao cùng với dự trữ sẵn có của người mẹ cộng thêm tỷ lệ % phụ nữ uống bổ sung viên sắt-folic ở nhóm CT2 là 43,3% và nhóm chứng là 44,3% đã tác động lên nồng độ các chỉ số đánh giá tình trạng sắt ở giai đoạn này.

Tại thời điểm trước can thiệp ( $T_0$  và  $T_{16}$ ) trung vị nồng độ ferritin của nhóm CT2 đều thấp hơn không có YNTK so với nhóm chứng với  $p>0,05$  trong cả 2 trường hợp (nồng độ ferritin ở  $T_0$  và  $T_{16}$  của nhóm CT2 lần lượt là: 46,2  $\mu\text{g/L}$  và 65,4  $\mu\text{g/L}$  so với nồng độ ferritin ở nhóm chứng tương ứng là 51,1  $\mu\text{g/L}$  và 69,9  $\mu\text{g/L}$ ). Tới thời điểm sau can thiệp khi thai được 32 tuần, trung vị nồng độ ferritin của nhóm CT2 (10,0  $\mu\text{g/L}$ ) cao hơn so với nhóm chứng (8,8  $\mu\text{g/L}$ ) tuy nhiên sự khác biệt không có YNTK với  $p>0,05$ . Mặc dù sự so sánh nồng độ ferritin giữa 2 nhóm nghiên cứu chưa có YNTK nhưng kết quả phần nào cho thấy lợi ích của việc bổ sung thực phẩm giàu vi chất lên tình trạng sắt ở nhóm phụ nữ này.

Việc sử dụng thực phẩm tự nhiên đặc biệt thực phẩm có nguồn gốc động vật với hàm lượng protein cao rất dễ hấp thu lượng vi chất vào cơ thể, tuy nhiên với 1 lượng hấp thu nhỏ hàng ngày đòi hỏi việc bổ sung phải thường xuyên lâu dài mới mang lại hiệu quả. Đây cũng chính là lý do mà nhóm CT2 mặc dù cũng được bổ sung thực phẩm nhưng do chỉ bắt đầu bổ sung khi thai được 16 tuần nên tại thời điểm sau can thiệp  $T_{32}$ , nồng độ các chỉ số hóa sinh phản ánh tình trạng dự trữ sắt của nhóm CT2 đều tốt hơn so với các chỉ số này ở nhóm chứng, tuy nhiên sự khác biệt chưa có YNTK với  $p>0,05$  trong tất cả các trường hợp (nồng độ các chỉ số hóa sinh đánh giá tình trạng sắt tại thời điểm thai 32 tuần ở nhóm CT2 lần lượt: ferritin là 10,0  $\mu\text{g/L}$ ; TfR là 4,3 mg/L; BI là 1,6 mg/kg và sắt huyết tương là 16,8  $\mu\text{mol/L}$  so với nhóm chứng tương ứng: ferritin là 8,8  $\mu\text{g/L}$ ; TfR là 4,4 mg/L; BI là 0,7 mg/kg và sắt huyết tương là 14,8  $\mu\text{mol/L}$ ).

So sánh chênh lệch nồng độ các chỉ số đánh giá tình trạng sắt giữa các thời điểm nghiên cứu cho thấy, chênh lệch nồng độ ferritin; BI và sắt huyết tương giữa



các thời điểm trước can thiệp ( $T_{16}-T_0$ ) của nhóm CT2 đều thấp hơn không có YNTK so với chênh lệch nồng độ tương ứng ở nhóm chứng (chênh lệch nồng độ giữa ( $T_{16}-T_0$ ) của ferritin ở nhóm CT2 là 6,1  $\mu\text{g/L}$  so với nhóm chứng 12,4  $\mu\text{g/L}$ ; BI của nhóm CT2 là 1,32 mg/kg so với nhóm chứng 2,02 mg/kg và sắt huyết tương của nhóm CT2 là 3,4  $\mu\text{mol/L}$  so với nhóm chứng 3,6  $\mu\text{mol/L}$ ). Sau can thiệp, chênh lệch nồng độ các chỉ số đánh giá tình trạng sắt giữa thời điểm ( $T_{32}-T_{16}$ ) của nhóm CT2 cho thấy dự trữ sắt của phụ nữ trong nhóm CT2 cao hơn so với nhóm chứng, tuy nhiên mức độ chưa rõ rệt với  $p>0,05$  (chênh lệch nồng độ giữa ( $T_{32}-T_{16}$ ) của ferritin ở nhóm CT2 là -50,2  $\mu\text{g/L}$  so với nhóm chứng -60,6  $\mu\text{g/L}$ ; sTfR của nhóm CT2 là 1,4 mg/L so với nhóm chứng 1,5 mg/L; BI của nhóm CT2 là -8,55 mg/kg so với nhóm chứng -9,33 mg/kg và sắt huyết tương của nhóm CT2 là -2,8  $\mu\text{mol/L}$  so với nhóm chứng -5,6  $\mu\text{mol/L}$ ). Kết quả cho thấy, việc bổ sung thực phẩm tự nhiên đã có tác động tốt lên các chỉ số đánh giá tình trạng sắt ở phụ nữ trong nhóm CT2 tuy nhiên hiệu quả chưa có YNTK ( $p>0,05$ ).

Chỉ số BI là chỉ số ước tính nồng độ sắt có trong 1kg trọng lượng cơ thể, với tình trạng sinh lý của người khỏe mạnh tổng lượng sắt sẽ tăng khi trọng lượng cơ thể tăng. Có thai là tình trạng sinh lý đặc biệt do vậy trọng lượng cơ thể của phụ nữ có thai tăng rõ ở giai đoạn thai 32 tuần như do nhu cầu sắt đặc biệt tăng cao ở giai đoạn này nên tổng lượng sắt của 2 nhóm đều giảm xuống thấp nhất tương ứng ở nhóm CT2 là 99 mg và nhóm chứng là 25 mg (hình 3.13). Kết quả trong nghiên cứu này cho thấy tổng lượng sắt trong cơ thể của 2 nhóm tăng cao nhất ở thời điểm thai 16 tuần với trung bình tổng lượng sắt của nhóm CT2 là 470 (mg) và nhóm chứng là 480 (mg) kết quả này có được là do ở giai đoạn thai 16 tuần tỷ lệ % phụ nữ uống bổ sung viên sắt-folic ở nhóm CT2 là 43,3% và nhóm chứng là 44,3% cùng với nhu cầu sắt ở quý 1 của thai kỳ chưa cao nên đã tăng tổng lượng sắt trong cơ thể ở giai đoạn này.

Ferritin huyết thanh là một trong những chỉ số được sử dụng để đánh giá lượng sắt dự trữ vì ferritin liên hệ chặt chẽ với cả tổng lượng sắt dự trữ trong mô và trong tủy xương. Tuy nhiên, ferritin tăng trong trường hợp cơ thể bị viêm nhiễm

mà không lệ thuộc vào tình trạng sắt. Do vậy, trong nghiên cứu đã sử dụng chỉ số CRP và AGP để loại trừ các đối tượng nghiên cứu nhiễm trùng khi phân tích đánh giá tỷ lệ thiếu sắt. Trong khi ferritin là chỉ số đánh giá tình trạng dự trữ sắt, thì Tf-R mang thông tin về nhu cầu sắt của tế bào và tỷ lệ tăng sinh hồng cầu. Tf-R lưu thông có từ việc các thụ thể tách khỏi các nguyên hồng cầu đang hình thành, nồng độ Tf-R tăng khi nguồn cung cấp sắt cho mô tạo hồng cầu bị hạn chế. Trong nghiên cứu này chúng tôi đã sử dụng cả hai chỉ số ferritin và sTfR để phân tích đánh giá tỷ lệ thiếu sắt.

Tại thời điểm trước khi có thai, tỷ lệ thiếu sắt dự trữ của nhóm CT2 là 30,3% khác biệt không có YNTK so với nhóm chứng (31,3%). Mặc dù nhu cầu sắt của phụ nữ gia tăng trong quá trình có thai nhưng tỷ lệ thiếu sắt dự trữ của cả 2 nhóm nghiên cứu đều giảm tại thời điểm đánh giá khi thai được 16 tuần với tỷ lệ thiếu sắt dự trữ ở nhóm CT2 là 20,7% và ở nhóm chứng là 26,3%. Kết quả này có được là do nhu cầu sắt ở giai đoạn đầu thai kỳ chưa cao cùng với tỷ lệ % phụ nữ uống bổ sung viên sắt folic ở nhóm CT2 là: 43,3% và tỷ lệ này ở nhóm chứng là 44,3%, trong khi tại thời điểm trước khi có thai cả 2 nhóm nghiên cứu đều có tỷ lệ % đối tượng nghiên cứu uống bổ sung viên sắt là rất thấp (nhóm CT2 là 1,5% và nhóm chứng là 2,9%). Tỷ lệ thiếu sắt dự trữ tăng cao vào giai đoạn cuối thai kỳ khi thai được 32 tuần, tỷ lệ này ở nhóm CT2 là: 87,0% và nhóm chứng là: 89,8%.

Mặc dù tại thời điểm thai 16 tuần, tỷ lệ % đối tượng nghiên cứu thiếu sắt dự trữ không tăng thập chí còn thấp hơn so với trước khi có thai nhưng ở mức độ thiếu sắt tạo hồng cầu cho thấy, tỷ lệ % phụ nữ bị thiếu sắt tạo hồng cầu của cả 2 nhóm nghiên cứu đều cao hơn so với trước khi có thai (tỷ lệ thiếu sắt tạo hồng cầu ở nhóm CT2 trước khi có thai là: 9,1% và khi thai 16 tuần là 12,1%; tỷ lệ này ở nhóm chứng khi chưa có thai là: 1,5% và khi thai được 16 tuần là 15,8%). Như vậy việc uống bổ sung viên sắt có thể giảm được tình trạng thiếu sắt ở mức độ tiềm tàng chứ không tác động được lên tình trạng thiếu sắt ở mức độ tiềm tàng. Kết quả cũng cho thấy tại thời điểm thai 16 tuần, không thấy sự khác biệt có YNTK về tỷ lệ % phụ nữ thiếu sắt dự trữ cũng như tỷ lệ % phụ nữ thiếu sắt tạo hồng cầu giữa 2 nhóm

ngiên cứu. Ở thời điểm thai 32 tuần, với tỷ lệ % phụ nữ thiếu sắt tạo hồng cầu của nhóm CT2 là 59,3% thấp hơn so với tỷ lệ này ở nhóm chứng (69,5%) tuy nhiên sự khác biệt không có YNTK ( $p>0,05$ ). Trong khi đánh giá tỷ lệ này ở nhóm phụ nữ được bổ sung thực phẩm từ trước khi có thai cho thấy, tỷ lệ % phụ nữ bị thiếu sắt tạo hồng cầu của nhóm CT1 tại thời điểm thai 32 tuần là 40,4% thấp hơn có YNTK so với nhóm chứng (69,5%) với  $p<0,01$ . Như vậy việc bổ sung thực phẩm cho phụ nữ từ giữa thai kỳ chưa mang lại hiệu quả và hiệu quả thực sự mang lại khi can thiệp được thực hiện sớm từ trước khi có thai và trong suốt thai kỳ.

BI là chỉ số hữu ích để đánh giá tình trạng sắt trong cơ thể đặc biệt với đối tượng nghiên cứu có nguy cơ cao thiếu sắt như trẻ dưới 5 tuổi và phụ nữ có thai. Sử dụng chỉ số BI có giá trị tốt trong các nghiên cứu can thiệp bổ sung sắt để đánh giá hiệu quả cải thiện sự thiếu sắt [48, 147]. Kết quả trong hình 3.14 cho thấy, đường đồ thị biểu diễn tỷ lệ % phụ nữ có nồng độ BI<0 (mg/kg) của 2 nhóm nghiên cứu ở thời điểm  $T_0$  và  $T_{16}$  đều rất thấp với tỷ lệ % phụ nữ thiếu sắt trong mô cơ thể của nhóm CT2 lần lượt là 3,0% ở thời điểm trước khi có thai và 0% ở thời điểm thai 16 tuần, tương tự như vậy tỷ lệ này ở nhóm chứng tương ứng là 0% ở thời điểm trước khi có thai và 1,8% khi thai được 16 tuần. Đường đồ thị có hướng đi lên với độ dốc mạnh ở thời điểm thai 32 cho thấy tỷ lệ thiếu sắt trong mô cơ thể tăng cao ở giai đoạn này, với tỷ lệ % phụ nữ có BI<0 (mg/kg) ở nhóm CT2 là 37,0% thấp hơn so với tỷ lệ này ở nhóm chứng là 49,2% tuy nhiên sự khác biệt chưa có YNTK với  $p>0,05$ .

So sánh với kết quả điều tra quốc gia về tình trạng sắt của phụ nữ có thai tại Hoa Kỳ cho thấy, tỷ lệ % phụ nữ có BI <0 mg/kg trong nghiên cứu của chúng tôi tại thời điểm trước khi có thai nhóm CT2 là 3%, nhóm chứng là 0% và ở điểm thai được 16 tuần, tỷ lệ này ở nhóm CT2 là 0% và nhóm chứng là 1,9% thấp hơn kết quả điều tra quốc gia về tình trạng sắt của phụ nữ có thai ở Hoa Kỳ với tỷ lệ BI<0 mg/kg của phụ nữ có thai quý 1 là 6,9% và tỷ lệ này ở phụ nữ có thai trong quý 2 là 14,3% [147]. Tuy nhiên ở thời điểm thai 32 tuần tỷ lệ % đối tượng nghiên cứu có BI<0 (mg/kg) của nhóm CT2 và nhóm chứng trong nghiên cứu của chúng tôi tương ứng là (38,3% và 47,5%) đều cao hơn so với kết quả điều tra quốc gia của Hoa Kỳ

trên nhóm phụ nữ có thai ở quý 3 là 29,7%, và chỉ có nhóm can thiệp sớm từ trước khi có thai mới có tỷ lệ % phụ nữ có BI<0 (mg/kg) là 28,1% thấp hơn so với tỷ lệ này của phụ nữ có thai trong quý 3 ở Hoa Kỳ (29,7%) [147]. Kết quả cho thấy mặc dù có rất ít phụ nữ bị thiếu sắt trong mô cơ thể ở thời điểm trước khi có thai và khi thai 16 tuần nhưng khi nhu cầu sắt tăng cao ở cuối giai đoạn thai kỳ đã thể hiện rõ nguồn dự trữ sắt cũng như chế độ dinh dưỡng của phụ nữ trong vùng nghiên cứu còn thấp. Từ kết quả so sánh trên cho thấy việc bổ sung thực phẩm từ giữa thai kỳ không mang lại hiệu quả và hiệu quả thực sự mang lại khi có can thiệp sớm từ trước khi có thai với tỷ lệ thiếu sắt trong mô cơ thể của nhóm can thiệp sớm là 28,1% thấp hơn có YNTK so với nhóm chứng (49,2%) với  $p<0,05$ .

#### **4.3.2. Hiệu quả bổ sung thực phẩm lên tình trạng vitamin A ở nhóm phụ nữ được can thiệp từ tuần thai 16**

Kết quả của chúng tôi cho thấy, tại vùng nghiên cứu không có phụ nữ nào có nồng độ Vit.A huyết thanh  $< 0,7$  ( $\mu\text{mol/L}$ ) ở thời điểm trước khi có thai và trong suốt thai kỳ.

Hàm lượng Vit.A huyết thanh ở thời điểm thai 16 tuần của 2 nhóm đều tăng so với trước khi có thai và đến thời điểm thai 32 tuần hàm lượng Vit.A của cả 2 nhóm đều có xu hướng giảm đi, với trung bình nồng độ Vit.A của nhóm CT2 lần lượt tại các thời điểm  $T_0$  là  $1,65 \mu\text{mol/L}$ ;  $T_{16}$  là  $1,68 \mu\text{mol/L}$  và  $T_{32}$  là  $1,55 \mu\text{mol/L}$  và ở nhóm chứng lần lượt  $T_0$  là  $1,68 \mu\text{mol/L}$ ;  $T_{16}$  là  $1,75 \mu\text{mol/L}$  và  $T_{32}$  là  $1,51 \mu\text{mol/L}$ . Không thấy sự khác biệt có YNTK về trung bình nồng độ Vit.A giữa 2 nhóm tại các thời điểm nghiên cứu  $T_0$ ;  $T_{16}$  và  $T_{32}$ .

Khi so sánh sự thay đổi nồng độ Vit.A trong cùng một nhóm giữa các thời điểm  $T_0$  với  $T_{16}$ ,  $T_0$  với  $T_{32}$  và  $T_{16}$  với  $T_{32}$  kết quả cho thấy, không thấy sự khác biệt có YNTK về mức tăng nồng độ Vit.A ở thời điểm thai 16 tuần so với trước khi có thai ở cả 2 nhóm nghiên cứu (nhóm CT2: so sánh  $T_0$ :  $1,65 \mu\text{mol/L}$  với  $T_{16}$ :  $1,68 \mu\text{mol/L}$  và ở nhóm chứng: so sánh  $T_0$ :  $1,68 \mu\text{mol/L}$  với  $T_{16}$ :  $1,75 \mu\text{mol/L}$ ). Mặc dù nhóm CT2 được bổ sung thực phẩm từ tuần thai 16 nhưng tới thời điểm thai 32 tuần, nồng độ Vit.A ở nhóm CT2 giảm có YNTK so với trước khi can thiệp (so

sánh  $T_{32}$  là 1,55  $\mu\text{mol/L}$  với  $T_{16}$  là 1,68  $\mu\text{mol/L}$ ,  $p < 0,01$ ), kết quả tương tự như với nhóm chứng không được can thiệp (so sánh  $T_{32}$  là 1,51  $\mu\text{mol/L}$  với  $T_{16}$  là 1,75  $\mu\text{mol/L}$ ,  $p < 0,001$ ). So sánh nồng độ Vit.A ở thời điểm thai 32 tuần với trước khi có thai, kết quả cũng cho thấy nồng độ Vit.A của nhóm CT2 và nhóm chứng đều thấp hơn có YNTK so với trước khi có thai (so sánh nhóm CT2:  $T_{32}$ : 1,55  $\mu\text{mol/L}$  với  $T_0$ : 1,65  $\mu\text{mol/L}$   $p < 0,05$ ; nhóm chứng:  $T_{32}$ : 1,51  $\mu\text{mol/L}$  với  $T_0$ : 1,68  $\mu\text{mol/L}$   $p < 0,01$ ), tuy nhiên mức giảm nồng độ Vit.A tại tuần thai 32 so với trước khi sinh của phụ nữ trong nhóm CT2 là ít hơn so với mức giảm ở những phụ nữ thuộc nhóm chứng, thể hiện trong kết quả chênh lệch nồng độ Vit.A giữa thời điểm ( $T_{32}-T_0$ ) của nhóm CT2 là -0,14  $\mu\text{mol/L}$  cao hơn so với nhóm chứng là -0,19  $\mu\text{mol/L}$ , tuy nhiên sự khác biệt chưa có YNTK. Như vậy việc can thiệp bổ sung thực phẩm cho phụ nữ bắt đầu khi có thai 16 tuần đến thời điểm thai 32 tuần chưa mang lại hiệu quả lên nồng độ Vit.A, để mang lại hiệu quả việc can thiệp cần phải được thực hiện sớm từ trước khi có thai, thể hiện qua kết quả nghiên cứu ở nhóm CT1 với nồng độ Vit.A của nhóm CT1 ở thời điểm thai 32 tuần khác biệt không có YNTK so với trước khi có thai (nhóm CT1: so sánh  $T_{32}$ : 1,54  $\mu\text{mol/L}$  với  $T_0$ : 1,59  $\mu\text{mol/L}$   $p > 0,05$ ).

Dù cân nặng của phôi thai tăng trong suốt thai kì, nhưng khoảng 90% sự phát triển của phôi diễn ra trong 20 tuần cuối. Sự phát triển phôi đi kèm với sự phát triển nhau thai, tử cung, và tuyến vú. Sự trao đổi chất của các mô mới ở phụ nữ có thai tăng lên hơn 60% ở nửa cuối thai kì, do vậy làm tăng nhu cầu các chất sinh năng lượng cũng như vitamin và khoáng chất trong khẩu phần ở giai đoạn này nhằm nuôi dưỡng và dự trữ trong mô của phôi thai và mô của người mẹ [161]. Với Vit.A, Theo nhu cầu dinh dưỡng khuyến nghị (NCKN) mới nhất dành cho người Việt Nam, nhu cầu Vit.A khuyến nghị cho phụ nữ khi có thai ở hai quý đầu không thay đổi so với trước khi có thai khoảng 670  $\mu\text{g/ngày}$  và NCKN Vit.A chỉ tăng vào 3 tháng cuối của thai kỳ là 750  $\mu\text{g/ngày}$  [42]. Đó là lý do mà ở thời điểm thai 16 tuần không cho thấy có sự giảm nồng độ Vit.A huyết thanh ở cả 3 nhóm nghiên cứu và hàm lượng này giảm vào cuối thai kỳ ở  $T_{32}$ .

Nhìn vào hình 3.16 cho thấy tỷ lệ % phụ nữ có nồng độ Vit.A  $< 1,05$  ( $\mu\text{mol/L}$ ) tăng dần trong thai kỳ ở cả nhóm CT2 và nhóm chứng. Đường đồ thị biểu

diễn tỷ lệ % phụ nữ có nồng độ Vit.A thấp của cả 2 nhóm nghiên cứu đều tăng nhẹ vào thời điểm thai 16 tuần, cụ thể ở nhóm CT2 tỷ lệ % phụ nữ có Vit.A thấp từ 2,9% ở  $T_0$  sau đó tăng nhẹ vào thời điểm  $T_{16}$  là 3,3%; tương tự ở nhóm chứng tỷ lệ % phụ nữ có nồng độ Vit.A thấp ở thời điểm  $T_0$  là 4,3% sau đó tăng nhẹ lên 4,9% ở thời điểm  $T_{16}$ . Không thấy sự khác biệt có YNTK về tỷ lệ % Vit.A thấp giữa 2 nhóm tại các thời điểm trước can thiệp  $T_0$  và  $T_{16}$ .

Sau can thiệp, tỷ lệ % phụ nữ có nồng độ Vit.A  $< 1,05$  ( $\mu\text{mol/L}$ ) ở nhóm CT2 là 8,3% thấp hơn so với tỷ lệ này ở nhóm chứng là 18,0% tuy nhiên sự khác biệt không có YNTK với  $p > 0,05$ . Khi so sánh với kết quả nghiên cứu trên nhóm phụ nữ được can thiệp sớm từ trước khi có thai cho thấy, ở thời điểm  $T_{32}$  tỷ lệ này ở nhóm CT1 (3,3%) thấp hơn có YNTK so với nhóm chứng (18%) với  $p < 0,01$ . Từ kết quả nghiên cứu cho thấy, bổ sung thực phẩm cho phụ nữ từ giữa thai kỳ chưa cho thấy hiệu quả tác động lên tình trạng Vit.A và hiệu quả chỉ thể hiện rõ trên nhóm phụ nữ được can thiệp sớm từ trước khi có thai.

Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, nồng độ RBP có xu hướng tăng trong suốt thai kỳ ở cả 2 nhóm nghiên cứu, với trung bình nồng độ RBP của nhóm CT2 lần lượt tại các thời điểm  $T_0$  là 1,17  $\mu\text{mol/L}$ ;  $T_{16}$  là 1,28  $\mu\text{mol/L}$ ;  $T_{32}$  là 1,37 ( $\mu\text{mol/L}$ ) và trung bình nồng độ RBP ở nhóm chứng tương ứng  $T_0$ : 1,16  $\mu\text{mol/L}$ ;  $T_{16}$ : 1,27  $\mu\text{mol/L}$ ;  $T_{32}$ : 1,34  $\mu\text{mol/L}$  tuy nhiên không thấy sự khác biệt có YNTK về mức tăng nồng độ RBP giữa các thời điểm trong cùng một nhóm nghiên cứu (so sánh giữa các thời điểm  $T_0$  với  $T_{16}$ ;  $T_0$  với  $T_{32}$  và  $T_{16}$  với  $T_{32}$  trong cùng một nhóm nghiên cứu). Không thấy sự khác biệt có YNTK về trung bình nồng độ RBP giữa 2 nhóm tại cùng thời điểm nghiên cứu  $T_0$ ,  $T_{16}$  và  $T_{32}$ . Không thấy sự khác biệt có YNTK về trung vị của chênh lệch nồng độ RBP giữa thời điểm thai 32 tuần với thai 16 tuần ( $T_{32}-T_{16}$ ) giữa nhóm CT2 (0,11  $\mu\text{mol/L}$ ) so với nhóm chứng (0,10  $\mu\text{mol/L}$ ). So sánh ở nhóm phụ nữ được bổ sung thực phẩm từ trước khi có thai cho thấy, trung vị chênh lệch nồng độ RBP ở ( $T_{32}-T_{16}$ ) của nhóm CT1 là 0,20  $\mu\text{mol/L}$  cao hơn có YNTK so với nhóm chứng (0,10  $\mu\text{mol/L}$ ) với  $p < 0,05$ . Tương tự như vậy khi so sánh chênh lệch nồng độ RBP giữa thời điểm thai 32 tuần với trước khi có thai ( $T_{32}$

-  $T_0$ ) của phụ nữ trong nhóm được can thiệp sớm từ trước khi có thai, nhóm CT1 là: 0,28 ( $\mu\text{mol/L}$ ), kết quả này cao hơn có YNTK so với nhóm chứng (0,12  $\mu\text{mol/L}$ ) với  $p < 0,01$ . Trong khi không thấy sự khác biệt có YNTK về chênh lệch của nồng độ RBP giữa thời điểm ( $T_{32}-T_0$ ) của nhóm CT2 (0,13  $\mu\text{mol/L}$ ) so với nhóm chứng (0,12  $\mu\text{mol/L}$ ). Kết quả lần nữa cho thấy, can thiệp thực phẩm cho phụ nữ từ giữa thai kỳ không mang lại hiệu quả tác động lên tình trạng Vit.A và hiệu quả chỉ mang lại trên nhóm phụ nữ được can thiệp sớm từ trước khi có thai.

Rất ít khả năng gây ảnh hưởng phụ do tiêu thụ Vit.A từ khẩu phần. Do vậy để mang lại hiệu quả tốt hơn, liều can thiệp cho phụ nữ có thai từ quý 2 cần tăng thêm hàm lượng các thực phẩm giàu Vit.A và các vi chất hỗ trợ hấp thu Vit.A trong khẩu phần bổ sung như: thức ăn có nguồn gốc động vật, chất béo từ thịt, sữa, trứng; các thức ăn từ thực vật giàu tiền Vit.A gồm các loại củ quả có màu vàng/ đỏ, các loại rau màu xanh sẫm.

Có thể thấy rằng kết quả của nghiên cứu này đã cho thấy rõ hiệu quả của can thiệp bổ sung thực phẩm giàu vi chất sớm từ trước khi có thai và trong suốt thai kỳ lên các chỉ số đánh giá tình trạng sắt và Vit.A, thêm vào đó một nhận xét có thể được đưa ra với can thiệp muộn từ tuần thai 16 đòi hỏi khẩu phần bổ sung cần tăng liều lượng các vi chất có thể cũng sẽ mang lại hiệu quả.

Trong nhiều năm qua, tổ chức y tế thế giới đã đưa ra các khuyến nghị chính thức về việc sử dụng viên sắt/acid folic như là một giải pháp can thiệp đơn giản và kinh tế trong giảm tỷ lệ thiếu máu ở các nước đang phát triển. Với hàm lượng 60 (mg) sắt nguyên tố trong thành phần, liều bổ sung hàng tuần cho phụ nữ tuổi sinh đẻ đã được áp dụng trong nhiều can thiệp cộng đồng và đã đem lại hiệu quả trong việc tăng nồng độ Hb, hàm lượng ferritin huyết thanh. Tuy nhiên câu hỏi về việc giảm liều sắt trong thành phần bổ sung vẫn tiếp tục được đặt ra với những lợi ích về giảm phản ứng phụ, giảm khả năng nhiễm trùng thông qua giảm oxy hóa và gây ức chế cho các hoạt động enzyme oxy hóa.

Thực tế, nồng độ sắt tự do cao có thể kích thích tăng sản xuất gốc tự do thông qua các phản ứng Fenton và Haber-Weiss. Do vậy, khi điều trị cho bệnh nhân thiếu sắt, việc ăn tăng cường các thực phẩm giàu vitamin như các Vit.A, C và E để tăng cường hiệu quả bằng cách bình thường hóa các vấn đề oxy hóa.

Bên cạnh xu hướng bổ sung đa vi chất (multi-micronutrients) cho các đối tượng nghiên cứu có nguy cơ cao, việc bổ sung thực phẩm tự nhiên giàu vi chất đang có xu hướng được xem xét và thay thế bổ sung các vi chất đơn lẻ như trước đây. Việc tăng cường bổ sung thực phẩm giàu vi chất được khuyến nghị như một trong những giải pháp thiết thực để giải quyết tình trạng thiếu máu dinh dưỡng hiện nay thường do nguyên nhân thiếu nhiều loại vi chất cùng lúc chứ không phải chỉ thiếu đơn lẻ một vi chất.

Việc bổ sung thực phẩm giàu vi chất trong phòng chống thiếu sắt, thiếu Vit.A có thể tăng hiệu quả điều trị nhờ vai trò của một số loại vi chất có trong thực phẩm sẽ giúp tăng hiệu quả điều trị nhờ tác dụng tương hỗ tích cực của các vi chất với nhau.



## KẾT LUẬN

Kết quả điều tra ở 411 phụ nữ tuổi từ 18-30 mới đăng ký kết hôn, chưa có thai tại một khu vực nông thôn trung du đặc trưng Miền Bắc Việt nam (gồm 29 xã thuộc huyện Cẩm Khê, tỉnh Phú Thọ) và nghiên cứu can thiệp bổ sung thực phẩm tự nhiên trước và trong quá trình mang thai đã thu được kết quả:

### 1. Tình trạng dinh dưỡng sắt và vitamin A ở phụ nữ trước khi có thai lần đầu

- Tỷ lệ thiếu máu của phụ nữ trước khi có thai lần đầu ở mức trung bình (20,7%) có YNSKCĐ trong đó có 43,0% thiếu sắt. Tỷ lệ thiếu sắt ở phụ nữ nghiên cứu là 37,9%; Trung vị nồng độ ferritin và sTfR tương ứng là 42,8  $\mu\text{g/L}$  và 3,7 mg/L; Lượng sắt trung bình trong cơ thể của phụ nữ nghiên cứu là 7,3 mg/kg.
- Tỷ lệ thiếu VitA tiền lâm sàng của phụ nữ trước khi có thai ở mức trung bình (10,2%) có YNSKCĐ; Nồng độ Vit.A trung bình là 1,65  $\mu\text{mol/L}$  và nồng độ RBP trung bình là 1,12  $\mu\text{mol/L}$ .

### 2. Hiệu quả của can thiệp bổ sung thực phẩm đến tình trạng sắt, vitamin A ở nhóm phụ nữ được bổ sung thực phẩm từ trước khi có thai đến thời điểm thai 32 tuần

#### 2.1. Về tình trạng sắt:

- Tại thời điểm thai 32 tuần, nhóm phụ nữ được bổ sung thực phẩm từ trước khi có thai có trung bình tổng lượng sắt trong cơ thể (128 mg) cao hơn có YNTK so nhóm chứng (25mg); Tỷ lệ thiếu sắt tạo hồng cầu (40,4%) thấp hơn so với nhóm chứng (69,5%) với  $p < 0,01$ ; Tỷ lệ phụ nữ có lượng sắt trong cơ thể  $< 0$  mg/kg là 28,1% thấp hơn có YNTK so với nhóm chứng (49,2%).
- Những phụ nữ được bổ sung thực phẩm từ trước khi có thai tới thời điểm thai 32 tuần có nguy cơ bị thiếu sắt trong mô cơ thể (BI $<0$ mg/kg) thấp hơn 0,61 lần so với phụ nữ không được can thiệp ( $p < 0,05$ ).
- Nồng độ hepcidin giảm dần theo thai kỳ, khi thai được 32 tuần trung bình nồng độ hepcidin của nhóm phụ nữ được bổ sung thực phẩm (5,2 ng/mL) cao hơn có YNTK so với nhóm chứng (1,8 ng/mL) với  $p < 0,001$ .

## 2.2. Về tình trạng vitamin A

- Khi thai 32 tuần, tỷ lệ % phụ nữ có nồng độ Vit.A  $< 1,05$  ( $\mu\text{mol/L}$ ) ở nhóm can thiệp (3,3%) thấp hơn có YNTK so với nhóm chứng (18,0%) với  $p < 0,01$ .
- Nồng độ Vit.A của phụ nữ trong nghiên cứu đều tăng ở giai đoạn thai 16 tuần sau đó giảm vào cuối thai kỳ ( $T_{32}$ ). Khi thai 16 tuần, nồng độ Vit.A trung bình của nhóm can thiệp (1,71  $\mu\text{mol/L}$ ) tăng cao có YNTK so với trước khi can thiệp (1,59  $\mu\text{mol/L}$ ) với  $p < 0,05$ ; Không thấy sự khác biệt về nồng độ Vit.A ở thời điểm thai 32 tuần so với trước khi có thai ở nhóm can thiệp, trong khi ở nhóm chứng nồng độ Vit.A trung bình khi thai 32 tuần (1,51  $\mu\text{mol/L}$ ) thấp hơn có YNTK so với trước khi có thai (1,68  $\mu\text{mol/L}$ ) với  $p < 0,001$ ;
- Nồng độ RBP tăng trong suốt thai kỳ với mức tăng nồng độ RBP ở giữa thai kỳ ( $T_{16}-T_0$ ) và mức tăng ở cuối thai kỳ so với trước khi có thai ( $T_{32}-T_0$ ) của phụ nữ ở nhóm can thiệp lần lượt là 0,20  $\mu\text{mol/L}$  và 0,28  $\mu\text{mol/L}$  cao hơn có YNTK so với nhóm chứng tương ứng là 0,11  $\mu\text{mol/L}$  và 0,18  $\mu\text{mol/L}$  với  $p < 0,05$  và  $p < 0,01$ .

## 3. Hiệu quả can thiệp thực phẩm đến tình trạng sắt, vitamin A ở nhóm phụ nữ có thai được bổ sung thực phẩm từ tuần thai 16 đến thời điểm thai 32 tuần.

- Can thiệp bổ sung thực phẩm cho phụ nữ từ giữa thai kỳ ( $T_{16}$ ) cho đến khi sinh con chưa cho thấy hiệu quả tới tình trạng sắt và Vit.A ở thời điểm thai 32 tuần.
- Tại thời điểm thai 32 tuần, trung vị nồng độ ferritin của nhóm CT2 (10,0  $\mu\text{mol/L}$ ) cao hơn không có YNTK so với nhóm chứng (8,8  $\mu\text{mol/L}$ ). Trung bình tổng lượng sắt trong cơ thể của phụ nữ ở nhóm CT2 (99 mg) cao hơn không có YNTK so nhóm chứng (25mg). Tỷ lệ % phụ nữ có lượng sắt trong cơ thể  $< 0$  (mg/kg) ở nhóm CT2 (37,0%) thấp hơn không có YNTK so với nhóm chứng (49,2%) với  $p > 0,05$ .
- Sau can thiệp, tỷ lệ % phụ nữ có nồng độ Vit.A  $< 1,05$   $\mu\text{mol/L}$  ở nhóm CT2 (8,3%) thấp hơn không có YNTK so với nhóm chứng (18,0%) với  $p > 0,05$ .

## **KHUYẾN NGHỊ**

1. Bổ sung thực phẩm tự nhiên giàu vi chất dinh dưỡng cho phụ nữ từ giữa thai kỳ ở vùng nông thôn không mang lại hiệu quả. Việc Bổ sung thực phẩm tự nhiên giàu vi chất dinh dưỡng cần được thực hiện sớm từ trước khi có thai và trong suốt quá trình có thai có một ý nghĩa quan trọng trong cải thiện tình trạng vi chất đặc biệt là dinh dưỡng sắt, Vit.A và có tính khả thi cao. Cùng với việc bổ sung thực phẩm giàu vi chất, phụ nữ có thai cần phải xét nghiệm kiểm tra lượng sắt và nhu cầu sắt trong cơ thể để uống bổ sung viên sắt với liều lượng phù hợp. Các chương trình, kế hoạch truyền thông cần đưa ra thông điệp rõ ràng về loại thực phẩm cụ thể, sẵn có để khuyến khích phụ nữ tuổi sinh đẻ đặc biệt phụ nữ chuẩn bị có thai và phụ nữ có thai, nhằm cải thiện tình trạng vi chất của bản thân người phụ nữ giúp cung cấp đầy đủ cho sự phát triển của thai nhi.
2. Cần tiến hành thêm các nghiên cứu đánh giá nồng độ hepcidin liên quan đến tình trạng sắt, thiếu máu để đánh giá tình trạng sắt của cá thể và làm cơ sở cho các can thiệp về dinh dưỡng sắt trong những năm tới.

## **CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. Nguyễn Thị Diệp Anh, Lê Bạch Mai, Phạm Thiện Ngọc, Hoàng Thu Nga, Phí Ngọc Quyên, Từ Ngữ, Henri Diren, Janet King (2017). Tình trạng thiếu máu, thiếu sắt và thiếu vitamin A ở phụ nữ trước khi mang thai tại huyện Cẩm Khê tỉnh Phú Thọ. *Tạp chí Dinh dưỡng và Thực phẩm*, Tập 13, số 3, 71-78.
2. Nguyễn Thị Diệp Anh, Phạm Thiện Ngọc, Lê Bạch Mai, Từ Ngữ, Janet King, Henri Diren (2017). Hiệu quả bổ sung thực phẩm trước và khi có thai đến tổng lượng sắt cơ thể của phụ nữ tại huyện Cẩm Khê tỉnh Phú Thọ. *Tạp chí Y học Việt Nam*, Tập 458, tháng 9 số đặc biệt, 91-97.
3. Ngu Tu, Janet C. King, Henri Dirren, Nga Hoang Thu, Quyen Phi Ngoc, Anh Nguyen Thi Diep (2014). Effect of animal-source food supplement prior to and during pregnancy on birthweight and prematurity in rural Vietnam: A brief study description. *Food and Nutrition Bulletin, International Nutrition Foundation*, Vol. 35, No. 4 (supplement) pp: S205-S208.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. World Health Organization (2014), *Global nutrition targets 2025: anaemia policy brief* (WHO/NMH/NHD/14.4). Geneva: World Health Organization.
2. Lynch S R (2005), The impact of iron fortification on nutritional anaemia. *Best Pract Res Clin Haematol*, **18 (2)**: p. 46-333.
3. World Health Organization (2008), Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005. *WHO Global Database on Anaemia*.
4. West K.P. (2002), Extent of vitamin A deficiency among preschool children and women of reproductive age. *J Nutr*. **132**: p. 2857S-66S.
5. Mason J B, et al. (2001), The micronutrient report. Current progress and trends in the control of vitamin A iodine, and iron deficiencies. *Published by the MI Ottawa, Canada*, p. 1-39.
6. WHO (2003), Micronutrient deficiency information system. *Geneva Press*.
7. Humphrey J H, West K P, and Sommer A (1992), Vitamin A deficiency and attributable mortality among under-5-year-olds. *Bull WHO*. **Geneva 70**: p. 225-232.
8. Sommer A, West K P, and et al (1996), Vitamin A deficiency: health survival and vision. *New York*. Oxford University Press 1996: p. 34-56.
9. West C E, Eilander A, and Lieshout M.V (2002), Consequences of revised estimated of carotenoid bioefficacy for dietary control of vitamin A deficiency in developping conuntries. *J Nutr*, **132**: p. 2920S-2926S.
10. Viện Dinh dưỡng (2015), Đánh giá tình trạng thiếu máu, thiếu một số vi chất dinh dưỡng ở phụ nữ và trẻ em năm 2014, 2015: *Hội nghị Công bố kết quả Tổng điều tra vi chất dinh dưỡng tháng 10 năm 2015*.
11. Nguyễn Chí Tâm và cộng sự (2002), Tình hình thiếu máu dinh dưỡng ở Việt Nam qua điều tra đại diện ở các vùng sinh thái trong toàn quốc năm 2000. *Tạp chí Y học thực hành*, **7**: p. 2-5.

12. Ngô Văn Công (2004), *Đánh giá tình trạng vitamin A ở phụ nữ có thai và cho con bú bằng chỉ số vitamin A huyết thanh và quáng gà tại 6 xã thuộc huyện Yên Thế - Bắc Giang*. Luận văn thạc sỹ Y học Trường Đại học Y Hà Nội.
13. Nguyễn Công Khẩn, Nguyễn Xuân Ninh (2003), Trẻ em dưới 6 tháng tuổi ở Việt Nam có nguy cơ cao bị thiếu vitamin A. *Tạp chí Y học thực hành*, **445**(3): p. 28-31.
14. Kramer M S and Kakuma R (2003), Energy and protein intake in pregnancy *Cochrane Database Syst Rev*.
15. Winkvist A, Habicht J P, and Rasmussen K M (1998), Linking maternal and infant benefits of a nutritional supplement during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr*, **68**(656): p. 61.
16. Ramakrishnan U and et al (2014), Maternal Nutrition Intervention to improve maternal, newborn, and child health outcomes. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*, **vol 78**: p. 71-80. Doi:10.1159/000354942.
17. Painter RC, Roseboom TJ, and Bleker OP (2005), Prenatal exposure to the Dutch famine and disease in later life: an overview. *Reprod Toxicol*. **20**: p. 345-52.
18. Stein AD, et al. (2009), Maternal exposure to the Dutch famine before conception and during pregnancy: quality of life and depressive symptoms in adult off spring. *Epidemiology*, **20**: p. 909-15.
19. Andrew Greenleaf Hall (2011), Supplemental animal source foods improve usual dietary intakes and blood markers of micronutrient status among reproductive-age women in rural Vietnam. *Dissertation submitted in partial satisfaction of the requirements for the degree of doctor of phisology in Nutritional biology of the University of California DAVIS*, 2011(Chapter 3): p. 63-97.
20. Aisen P, Enns C, and Wessling-Resnick M (2001), Chemistry and biology of eukaryotic iron metabolism. *Int J Biochem Cell Biol*, **33**: p. 940-959.

21. Trường Đại học Y Hà nội and Bộ môn Huyết học truyền máu (2006), Huyết học - Truyền máu. *Bài giảng sau đại học*. Nhà xuất bản Y học, p. 208-213.
22. Taher A (2005), Iron overload in Thalasemie and Sickle cell disease. *Supplement to seminars in hematology*, **42**(No 2): p. suppl 1, p5-9.
23. Corwin Q. Edwards (2004), Hemochromatosis. *Wintrobe's clinical hematology*, p. 1035-1055.
24. Andrews NC (1999), Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med*, **341**: p. 1986-1995.
25. Hentze MW, Muckenthaler MU, and Andrews NC (2004), Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism. *Cell*. **117**: p. 285 - 297.
26. Chiang W Siah, et al. (2006), Review Article: Normal iron metabolism and the pathophysiology of iron overload disorders. *Clin Biochem Rev*. **27** p. 5-16.
27. Gillespie S (1998), Major issues in the Control of Iron Deficiency. *Published by the Micronutrient Initiative*, p. 22-37.
28. Avinash Deo (2014), Intestinal Iron Absorption. <https://allaboutblood.com>.
29. Sayontan Sinha (2013), *Iron Metabolism* Cornell University College of Veterinary Medicine, © 2013 eClinpath 2013.
30. Tomas Ganz and Elizabeta Nemeth (2012), Hecpidin And Iron Homeostasis. *Biochim Biophys Acta*, **1823**(9): p. 1434–1443.
31. Park C H, et al. (2001), Hecpidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem*, **276**(11): p. 7806-7810.
32. Nicolas G, et al. (2001), Lack of Hecpidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **98**: p. 8780-8785.
33. Fleming R E and Sly W S (2001), Hecpidin: a putative ironregulatory hormone relevant to hereditary hemochromatosis and the anemia of chronic disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, **98**(15): p. 8160-8162.

34. Nicolas G, et al. (2002), The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest*, **110(7)**: p. 1037-1044.
35. Donovan A, et al. (2000), Positional cloning of zebrafish ferroportin1 identifies a conserved vertebrate iron exporter. *Nature*, **403(6771)**: p. 776-781.
36. Abboud S and Haile DJ (2000), A novel mammalian ironregulated protein involved in intracellular iron metabolism. *J Biol Chem*, **275(26)**: p. 19906-19912.
37. McKie AT, et al. (2000), A novel duodenal iron-regulated transporter, IREG1, implicated in the basolateral transfer of iron to the circulation. *Mol Cell*, **5(2)**: p. 299-309.
38. Nemeth E, et al. (2004), Heparin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*, **306 (5704)**: p. 2090-2093.
39. Knutson MD, et al. (2005), Iron release from macrophages after erythrophagocytosis is up-regulated by ferroportin 1 overexpression and down-regulated by hepcidin. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, **102(5)**: p. 1324-1328.
40. Tomas Ganz (2011), Heparin and iron regulation, 10 years later. *J Blood*, **117**: p. 4425-4433.
41. Barbara A Bowman and Robert M Russell (2001), Present Knowledge in Nutrition Chapter 37: Nutrition and the life cycle; Lindsay H Allen: *Pregnancy and lactation, Washington, DC: ILSI*.
42. Bộ Y Tế, Viện Dinh Dưỡng (2016), Nhu cầu dinh dưỡng khuyến nghị cho người Việt Nam, Hà Nội: Nhà xuất bản Y học.
43. Nguyễn Đạt Anh, Nguyễn Thị Hương (2013), Các xét nghiệm thường quy Áp dụng trong thực hành lâm sàng, Hà Nội: Nhà xuất bản Y học.
44. Hans-Konrad Biesalski and Jürgen G. Erhardt (2007), Diagnosis of nutritional anemia – laboratory assessment of iron status. *Nutritional Anemia, Switzerland: Sight and Life*.



45. Ganz T and Nemeth E (2011), Heparin and disorders of iron metabolism. *Annu Rev Med*, **62**: p. 347–360.
46. Nemeth E, et al. (2004), IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest*, **113(9)**: p. 1271-1276.
47. Kemna E, et al. (2005), Time-course analysis of hepcidin, serum iron, and plasma cytokine levels in humans injected with LPS. *Blood*, **106(5)**: p. 1864-1866.
48. Cook J D, Flowers C H, and Skikne B S (2003), The quantitative assessment of body iron. *Blood*. **101(9)**: p. 3359-3364.
49. UNICEF/UNU/WHO/MI (1998), Distinguishing anaemia, iron deficiency, and iron deficiency anaemia; In Preventing iron deficiency in women and children: Technical consensus on key issues. *New york. Printed in Canada*. 10.
50. WHO (2011), Hemoglobin concentration for the diagnosis of anemia and assessment of severity. *WHO/NMH/NHD/MNM.11.1*, pp. 6.
51. Rosalind S. Gibson (2005), Assessment of iron status. *Principles of Nutritional Assessment - The second edition. Vol. 17, Oxford University Press*. 443-476.
52. WHO (2000), Nutrition for Health and Development. *A global agenda for combating malnutrition*, p. 16 - 17.
53. UNICEF (2015), Nutrition: annual results report 2014. *New York, NY 10017, USA*.
54. Gretchen A Stevens and et al (2013), Global, regional, and nutrition trends in hemoglobin concentration and prevalence of total and severe anemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995-2011: A systematic analysis of population-representative data. *The Lancet*. **1**: p. e16-e25.

55. WHO/U and CF/UNU (2001), Iron deficiency anemia assessment, prevention, and control. *Geneva: World Health Organization*.
56. Erin McLean, et al. (2008), Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993–2005. *Public Health Nutrition*, **12(4)**: p. 444–454.
57. SM Ziauddin Hyder, et al. (2004), Anaemia and iron deficiency during pregnancy in rural Bangladesh. *Public Health Nutrition*, **7(8)**: p. 1065–1070.
58. Xiao-Ming Lin, et al. (2008), Evaluation of serum transferrin receptor for iron deficiency in women of child-bearing age. *British Journal of Nutrition* **100**: p. 1104–1108.
59. Pernille Kæstel et al (2015), Markers of iron status are associated with stage of pregnancy and acute-phase response, but not with parity among pregnant women in Guinea-Bissau. *British Journal of Nutrition*, **114**: p. 1072–1079.
60. Nisreen A. Alwan, et al. (2015), Maternal iron status in early pregnancy and birth outcomes: insights from the Baby's Vascular health and Iron in Pregnancy study. *British Journal of Nutrition*, **113**: p. 1985–1992.
61. Bộ Y tế, Viện Dinh Dưỡng (2010), *Tổng điều tra dinh dưỡng 2009-2010*. Nhà xuất bản Y học.
62. Nguyễn Xuân Ninh và cộng sự (2007), Thực trạng thiếu máu và một số yếu tố liên quan ở PNTSD và trẻ em tại một số xã/phường Hà Nội - năm 2006. *Tạp chí Dinh dưỡng và thực phẩm*, **3 (4)**: p. 34-41.
63. Hoàng Thế Nội (2009), Đánh giá TTDD, thiếu máu ở phụ nữ có thai và một số yếu tố ảnh hưởng. *Tạp chí DD&TP*, **5 (1)**: p. 24-30.
64. Đặng Oanh và cộng sự (2009), Tình trạng thiếu máu dinh dưỡng của PNCT người dân tộc thiểu số tại tỉnh Đắk Lắk năm 2008. *Tạp chí Dinh dưỡng và thực phẩm*, **5 (2)**: p. 24-32.
65. Trần Thị Minh Hạnh và cộng sự (2009), Tình trạng thiếu máu, thiếu sắt ở phụ nữ có thai tại Tp.HCM, *Tạp chí Dinh dưỡng và thực phẩm*. *Tạp chí Dinh dưỡng và thực phẩm*, **5 (1)**: p. 14-24.

66. Lê Bạch Mai và cộng sự (2006), Tình trạng dinh dưỡng và thiếu máu của PNTSD huyện Thanh Miện năm 2004. *Tạp chí Dinh dưỡng và thực phẩm*, **2 (3-4)**: p. 68-73.
67. Đặng Oanh và cộng sự (2012), Tình trạng dinh dưỡng trẻ em dưới 5 tuổi tại một số khu tái định cư vùng di dân lòng hồ thủy điện ở khu vực Tây Nguyên năm 2012. *Tạp chí Dinh dưỡng và thực phẩm*. **10(1)** p. 25-37.
68. Gleason G and Scrimshaw NS (2007), An overview of the functional significance of iron deficiency. Nutritional anemia. Kraemer K and Zimmermann MB. Switzerland, *Sight and Life Press*, p. 45-57
69. Nguyen Hong Phuong and et al (2006), Risk factors for anemia in Việt Nam. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, **37**: p. 1213-1223.
70. Olsen A and et al (1998), The contribution of hookworm and other parasitic infections to haemoglobin and iron status among children and adults in western Kenya. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, **92** p. 643-649.
71. Nguyễn Xuân Ninh (2009), Cập nhật một số vấn đề về chiến lược phòng chống thiếu vi chất dinh dưỡng. *Dinh dưỡng và Thực phẩm*. **5 (3+4)**.
72. Hà Huy Khôi và cộng sự (2012), *Thiếu máu dinh dưỡng do thiếu sắt trong Dinh dưỡng và vệ sinh an toàn thực phẩm*, Hà nội: Nhà xuất bản Y học. 307-314.
73. Gary Fleason and Nevin Scrimshaw (2007), An Overview of the Functional significance of iron deficiency. In Nutritional Anemia. *Sight and Life press*, p. 45-57.
74. UNICEF/ WHO (2005), Low Birthweight: Country, regional and global estimates, p. 15-20.
75. Lozoff B and et al (2000), Poorer behavioral and development outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy. *Pediatrics*, p. 105-111.

76. Rao R and Georgieff MK (2007), Iron in fetal and neonatal nutrition. *Semin Fetal Neonatal Med*, **12**: p. 54–63.
77. Scholl TO (2011), Maternal iron status: relation to fetal growth, length of gestation, and iron endowment of the neonate. *Nutr Rev*, **69(Suppl 1)**: p. S23–S29.
78. Allen LH (2000), Anemia and iron deficiency: effects on pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr*. **71 (suppl)**: p. 1280S-4S.
79. Langley-Evans SC (2006), Developmental programming of health and disease. *Proc Nutr Soc*, 2006. **65**: p. 97–105.
80. Georgieff MK (2007), Nutrition and the developing brain: nutrient priorities and measurement. *Am J Clin Nutr*, **85**: p. S614–S620.
81. Mihaila C, et al. (2011), Identifying a window of vulnerability during fetal development in a maternal iron restriction model. *PLoS ONE*, **6**: p. e17483.
82. Hernandez-Martinez C, et al. (2011), Effects of iron deficiency on neonatal behavior at different stages of pregnancy. *Early Hum Dev*, **87**: p. 165–169.
83. Lozoff B, et al. (2006), Long-lasting neural and behavioral effects of iron deficiency in infancy. *Nutr Rev.*, **64**: p. S34–S43; discussion S72–S91.
84. Tamura T, et al. (2002), Cord serum ferritin concentrations and mental and psychomotor development of children at five years of age. *J Pediatr*, **140**: p. 165–170.
85. Domellof M, et al. (2002), Iron absorption in breast-fed infants: effects of age, iron status, iron supplements, and complementary foods. *Am J Clin Nutr*, **76**: p. 198–204.
86. Geltman PL et al. (2004), Daily multivitamins with iron to prevent anemia in high-risk infants: a randomized clinical trial. *Pediatrics*, **114**: p. 86–93.
87. FFI/GAIN/USAIDS/WB/UNICEF (2009), Investing in the future: A united call to action in vitamin and mineral deficiencies. *Global report*: p. 52.

88. Hà Huy Khôi and Từ Giấy (1994), *Các bệnh thiếu dinh dưỡng và sức khỏe cộng đồng tại Việt Nam*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, p. 35-62.
89. D'Ambrosio DN, D., Clugston RD, Blaner WS. (2011), Vitamin A Metabolism: An Update. *Nutrients*, p. 3(1): 63-103.
90. Sommer A, D., West K.P. (1996), Vitamin A Deficiency: Health, Survival and Vision. *Oxford University Press*, New York.
91. Nguyễn Xuân Ninh, N.C.K. (2007), Khuynh hướng thay đổi bệnh thiếu vitamin A, thiếu máu dinh dưỡng ở Việt Nam trong những năm gần đây, một số khuyến nghị mới về biện pháp phòng chống. *Tình hình Dinh dưỡng và chiến lược can thiệp ở Việt Nam*. Nhà xuất bản Y học, p. 39-48.
92. Ninh N.X., D., Thissen JP., Maiter D and al (1995), Reduced liver insulin-like growth factor-I gene expression in young zinc-deprived rats is associated with a decrease in liver growth hormone (GH) receptors and serum GH-binding protein. *J.Endocrinol*, **144**: p. 449-456.
93. Lima MS, D., Ribeiro PP, Medeiros JM, Silva IF, Medeiros AC, Dimenstein R (2012), Influence of postpartum supplementation with vitamin A on the levels of immunoglobulin A in human colostrum. *J Pediatr (Rio J)*. doi:10.2223/JPED.2162. Epub 2012 Mar 8, **88**(2): p. 115-8.
94. Sightand Life, Guidebook on vitamin A in Health and Disease. 2001.
95. Palczewski K (2012), Chemistry and biology of vision. *J Biol Chem*, (287): p. 1612-1619.
96. Lietz G, D., Oxley A (2012), Boesch-Saadatmandi C, Kobayashi ID, Importance of  $\beta$ -carotene 15,15'-monooxygenase 1 (BCMO1) and  $\beta$ , $\beta$ -carotene 9',10'-dioxygenase 2 (BCDO2) in nutrition and health. *Mol Nutr Food Res*, **56**(2): p. 241-250.
97. Berry SD, D., Davis SR., Beattie EM et al (2009), Mutations in bovine beta-carotene oxygenase affects milk color. *Genetics*, p. 182: 923-926.

98. D'Ambrosio D.N, C.R, and Blaner WS (2011), *Vitamin A Metabolism: An Update Nutrients*, **3**(1): p. 63-103.
99. Johansson S, Dencker L, and Dantzer V (2001), Immunohistochemical localization of retinoid binding proteins at the materno-fetal interface of the porcine epitheliochorial placenta. *Biol. Reprod*, **64**.
100. Sight and life, Guidebook on vitamin A in Health and Disease 2001.
101. Stevens GA, D., Bennett JE et al (2015), Trends and mortality effects of vitamin A deficiency in children in 138 low-income and middle-income countries between 1991 and 2013: a pooled analysis of population-based surveys. *Lancet Glob Health*, **3**(9):e528-36. doi: 10.1016/S2214-109X(15)00039-X.
102. Akhtar S, D., Ahmed A, Randhawa MA et al (2013), Prevalence of Vitamin A Deficiency in South Asia: Causes, Outcomes, and Possible Remedies. *J HEALTH POPUL NUTR*, p. 31(4):413-423.
103. Abrha T, D., Girma Y, Haile K, Hailu M, Hailemariam M (2016), Prevalence and associated factors of clinical manifestations of vitamin a deficiency among preschool children in asgede-tsimbla rural district, north Ethiopia, a community based cross sectional study. *Arch Public Health*. doi: 10.1186/s13690-016-0122-3, **14**: p. 74:4.
104. Pajuelo J, D., Miranda M, Zamora R (2015), Prevalence of vitamin a deficiency and anemia in children under five years of age in Peru. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*, **32**(2): p. 245-51.
105. UNICEF (2015), Nutrition: annual results report 2014. *New York, NY* 10017, USA.
106. Nguyễn Công Khẩn (1998), *Hội nghị triển khai chương trình thiếu vitamin A và thiếu máu dinh dưỡng 6/4/1998 Viện Dinh dưỡng Hà Nội*.
107. Nguyễn Công Khẩn, N.X.N. (2007), Tình hình thiếu vitamin A, thiếu máu ở trẻ em dưới 5 tuổi tại 6 tỉnh đại diện Việt Nam, năm 2006. *Tạp chí y tế công cộng*, **số 8**: p. 17-21.

108. Nguyễn Công Khẩn, N.X.N. (2003), Trẻ em dưới 6 tháng tuổi ở Việt Nam có nguy cơ cao bị thiếu vitamin A. *Tạp chí y học thực hành*, **3**(445): p. 28-31.
109. Nguyễn Xuân Ninh, N.T.H., Phạm Thị Ngân và CS (2010), Thiếu vitamin A tiền lâm sàng, thiếu máu ở trẻ em dưới 5 tuổi tại Việt Nam, năm 2008. *Tạp chí Dinh dưỡng và thực phẩm 2010*, **Tập 6- số 3+4**.
110. Viện Dinh Dưỡng (2015), Đánh giá tình trạng thiếu máu, thiếu một số vi chất dinh dưỡng ở phụ nữ và trẻ em năm 2014. *Hội nghị Công bố kết quả Tổng điều tra vi chất dinh dưỡng tháng 10 năm 2015*.
111. Cao Thị Thu Hương, N.X.N., Hoàng Khải Lập (2003), Tình trạng dinh dưỡng, thiếu máu, thiếu vitamin A và một số yếu tố liên quan ở trẻ em 5-8 tháng tuổi thuộc huyện Đông Hỷ, Thái Nguyên. *Tạp chí y học Việt Nam*, **(288,289) 9-10**: p. 62-69.
112. Nguyễn Xuân Ninh, N.C.K. (2003), Nguyễn Văn Nhiên, Tình hình thiếu vitamin A tiền lâm sàng ở Việt Nam - năm 2000. *Tạp chí Y học thực hành*, **4**(450): p. 15-17.
113. Rice A L, Stolfus R J, et al (1999), Maternal vitamin A or beta-carotene supplementation in lactating Bangladesh women benefits mothers and infants does not prevent subclinical deficiency. *J Nutr*, **129**: p. 356-365.
114. Roy S K, et al. (1997), Impact of a single megadose of vitamin A at delivery on breast milk of mother and morbidity of their infants. *European Journal of clinical Nutrition*, **51**: p. 2-7.
115. Trường Đại học Y Hà Nội (2004), *Dinh dưỡng và vệ sinh an toàn thực phẩm*. Nhà xuất bản Y học.
116. Roodenburg A J C, et al. (1994), Comparison between time-dependent changes in iron metabolism of rats as induced by marginal deficiency of either vitamin A or iron, *Br J Nutr*, **71**: p. 687-699.
117. Shuhano D, et al. (1993), Supplementation with vitamin A and iron for nutritional anemia in pregnant women in West Java, Indonesia. *Lancet*, 1325-1328.

118. Graham J M, et al. (2007), Supplementation with iron and riboflavin enhances dark adaptation response to vitamin A-fortified rice in iron-deficient, pregnant, nightblind Nepali women. *Am J Clin Nutr*, **85**(1375): p. 84.
119. Hà Huy Khôi, N.C.K., Phạm Duy Tường (1990), Tìm hiểu ảnh hưởng của việc bổ sung VTMA liều cao tới tình trạng dinh dưỡng của trẻ em. *Tạp chí Y học thực hành*, (284): p. 5-8.
120. Mills J, T.E. (2007), Tanumihardjo S, Ingestion of excessive preformed vitamin A by mothers amplifies storage of retinyl esters in early fetal livers of captive old world monkeys. *American Association for Laboratory Animal Science* (57): p. 458-464.
121. Akhtar S, A.A., Randhawa MA et al (2013), Prevalence of Vitamin A Deficiency in South Asia: Causes, Outcomes, and Possible Remedies. *J HEALTH POPUL NUTR*, p. 31(4):413-423.
122. Peña-Rosas JP, D.-R.L., Garcia-Casal MN, Dowswell T (2015), Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 22;7, doi: 10.1002/ 14651858.CD004736, 2015.
123. Peña-Rosas JP1, D.-R.L., Dowswell T, Viteri FE (2012), Intermittent oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 11;7; doi: 10.1002/14651858. CD009997.
124. Haider B, Bhutta Z (2006), Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, **4**.
125. Peña-Rosas JP and et al (2015), Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. (7): CD004736. doi:10.1002/14651858.CD004736.pub5.
126. Michelazzo FB, O.J., Juliana Stefanello J et al (2013), The Influence of Vitamin A supplementation on Iron status. *Nutrients*, 5, p. 399-413.
127. Haider BA, B.Z. (2015), Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *The Cochrane Database Syst Rev. Published by JohnWiley & Sons*, **CD004905**. doi: **10.1002/14651858**: p. 1-126.



128. Hamdy AM, A.A. (2013), and El-Shazly AA, Maternal Vitamin A Deficiency during Pregnancy and Its Relation with Maternal and Neonatal Hemoglobin Concentrations among Poor Egyptian Families. *Pediatric*, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/652148>.
129. WHO (2012), Technical consultation on guidance to vitamin A supplementation programs for children 6-59 months of age. *Ottawa*.
130. Haider BA and Bhutta ZA (2015), Multi-micronutrient supplementation for women during pregnancy (Review). *Cochrane database of systemreview* 2015, Issue 11. Doi: 10.1002/14651858.CD004905.pub4.
131. Trương Hồng Sơn (2012), *Hiệu quả can thiệp cộng đồng bằng bổ sung sớm đa vi chất dinh dưỡng trên phụ nữ tại một số xã thuộc tỉnh Kom Tum và Lai Châu*. Luận án Tiến sỹ Dinh dưỡng - Viện Dinh dưỡng.
132. Van Thuy Pham, B., J., Nakanishi, Y., Khan, N. C et al (2005), The use of NaFeEDTA-fortified fish sauce is an effective tool for controlling iron deficiency in women of childbearing age in rural Vietnam. *J Nutr*, **135**(11): p. 2596-2601.
133. Zlotkin S.H. Schauer C et al (2005), Micronutrient sprinkles to control childhood anemia: a simple powdered sachet may be the key to addressing a global problem. *PloS Medicine* 2, DOI: 10.1371/journal.pmed.0020001.
134. Sommer A., W.K.P. (1996), *Vitamin A Deficiency: Health, Survival and Vision*. Oxford University Press, NewYork.
135. Jai K Das and et al (2013), Micronutrient fortification of food and its impact on woman and child health: a systematic review. *PubMed central*, **2** p. 67.
136. Mwanri L, W.A., Ryan P, Masika J (2000), Supplemental vitamin A improves anemia and growth in anemic school children in Tanzania. *J Nutr*. **130**: p. 2691-2696.
137. Susser M and Stein Z. (1994), Timing in prenatal nutrition: a reprise of the Dutch famine study. *Nutr Rev*, **52**: p. 84-94.

138. Potdar R D and et al (2014), Improving womens diet quality preconceptionally and during gestation: effects on birth weight and prevalence of low birth weight-a randomized controlled efficacy trial in India (Mumbai Maternal Nutrition Project). *Am J Clin Nutr*, **100**: p. 1257-68.
139. Fawzi W W, et al. (1998), Randomised trial of effects of vitamin supplements on pregnancy outcomes and T cell counts in HIV-1-infected women in Tanzania. *Lancet*. **351**: p. 1477-82.
140. Janet C. King A (2016), Summary of pathways or mechanisms linking preconception maternal nutrition with birth outcomes. *Journal of Nutrition*, 2016: p. p:1s-8s, doi10.3945/jn.115.223479.
141. Bộ Y tế, Viện Dinh dưỡng (2007), *Bảng thành phần dinh dưỡng thực phẩm Việt Nam*: Nhà xuất bản Y học, Hà nội. 1-526.
142. Diggle P, et al. (2002), Analysis of longitudinal data. 2nd ed. 2002, *Oxford University Press*.
143. Dao M.C, et al. (2013), Obesity during pregnancy and fetal iron status: Is hepcidin the link? *J. Perinatol*. **33**: p. 177–181.
144. Andrew Hall et al (2008), Mức tiêu thụ thực phẩm nguồn động vật và tình trạng thiếu vi chất dinh dưỡng ở phụ nữ CED lứa tuổi sinh đẻ ở nông thôn Việt Nam. *Tạp chí DD&TP*, **4(3+4)**, : p. 73-81.
145. Gibson R (2005), Principles of Nutritional Assessment. 2nd ed. 2005, New York: Oxford University Press.
146. Hà Huy Khôi, Lê Thị Hợp (2012), *Phương pháp dịch tễ học dinh dưỡng*, NXB Y học.
147. Mei Z, et al.(2011), Assessment of iron status in US pregnant women from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 1999–2006. *Am J Clin Nutr*, **93**: p. 1312–1320.
148. Sabuktagin R, et al. (2016), Vitamin A deficiency and determinants of vitamin A status in Bangladeshi children and women: findings of a national survey. *Public Health Nutrition*, **20(6)**: p. 1114-1125.

149. Rosalind S. Gibson (2005), Assessment of the status of vitamin A, D, and E. Principles nutritional assessment - The second edition, Oxford University Press. 477- 527.
150. Øivind Midttun, et al. (2016), Combined Measurement of 6 Fat-Soluble Vitamins and 26 WaterSoluble Functional Vitamin Markers and Amino Acids in 50 µL of Serum or Plasma by High-Throughput Mass Spectrometry Analytical Chemistry, **88**: p. 10427 10436.
151. Viện Dinh dưỡng Quốc gia (2015). Số liệu điều tra về vi chất dinh dưỡng năm 2014-2015. *Số liệu thống kê về vi chất dinh dưỡng*.
152. Halimatou A, et al. (2017), Prevalence of anaemia, deficiencies of iron and vitamin A and their determinants in rural women and young children: a cross-sectional study in Kalalé district of northern Benin. *Public Health Nutrition*, **20(7)**: p. 1203-1213.
153. Haider BA, D., Bhutta ZA (2015), Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. **CD004905**. doi: **10.1002/14651858.CD004905.pub4**: p. 1-126.
154. Michelazzo FB, D., Oliveira JM, Juliana SJ et al (2013), The Influence of Vitamin A supplementation on Iron status. *Nutrients* 5, p. 399-413.
155. Jiang S, D., , Wang CX, Lan L, and Zhao D (2012), Vitamin A deficiency aggravates iron deiciency by upregulating the expression of iron regulatory protein-2. *Nutrition*, **28(3)**: p. 281-287.
156. Samson (2014), Effect of a single high dose vitamin A supplementation on the hemoglobin status of children aged 6-59 months: propensity score matched retrospective cohort study based on the data of Ethiopian Demographic and Health Survey 2011. *BMC Pediatr*.
157. Mary Dawn Koenig, et al. (2014), Hepcidin and Iron Homeostasis during Pregnancy. *Nutrients* ISSN 2072-6643, 2014. **6**: p. 3062-3083.
158. Finkenstedt A, et al.(2012), Hepcidin is correlated to soluble hemojuvelin but not to increased GDF15 during pregnancy. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, **48(4)**: p. 233–237.

159. Gyarmati. B, et al. (2011), Serum maternal hepcidin levels 3 days after delivery are higher compared to those measured at parturition. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, **37**: p. 1620–1624.
160. Toldi G, et al. (2010), Hepcidin concentrations and iron homeostasis in preeclampsia. *Clin. Chem. Lab. Med.* **48**, (10): p. 1423–1426.
161. Janet C King (2000), Physiology of pregnancy and nutrient metabolism. *Am J Clin Nutr*, **71 (suppl)**: p. 1218S-25S.
162. Noy, N., REVIEW ARTICLE (2000), Retinoid-binding proteins: mediators of retinoid action. *Biochem. J.*, **348**: p. 481-495.
163. Reina Engle-Stone, et al.(2011), Plasma Retinol-Binding Protein Predicts Plasma Retinol Concentration in Both Infected and Uninfected Cameroonian Women and Children. *J. Nutr*, **141**: p. 2233–2241.

## PHỤ LỤC

***Phụ lục 1: So sánh giá trị dinh dưỡng trong khẩu phần của nhóm CT1 và nhóm CT2 với nhóm chứng tại thời điểm thai 16 tuần và thai 32 tuần***

<b>Thời điểm thai 16 tuần</b>			
<b>Đặc điểm</b>	<b>Nhóm CT1 (n=61)</b>	<b>Nhóm CT2 (n=60)</b>	<b>Nhóm chứng (n=61)</b>
	<b>Median (p25; p75)</b>		
Năng lượng (kcal)	2017 (1762; 2297)*	1870 (1585; 2048)	1762 (1498; 2146)*
Protein (g)	88,0 (79,4; 102,4)**	79,3 (62,4; 94,1)	76,8 (67,9; 85,9)**
Lipid (g)	51,8 (40; 60,9)	41,7 (33,3; 55,1)	45,4 (32,3; 57,9)
Sắt (mg)	21,1 (16; 28,3)**	15,1 (12,8; 17,5)	14,6 (12,4; 16,8)**
Kẽm (mg)	11,9 (10,9; 14,4)***	9,4 (8,4; 11,8)	8,7 (7,8; 10,7)***
Vitamin A (mcg)	1864 (816; 2780)***	683 (369; 1016)	600 (386; 917)***
Vitamin C (mg)	173 (117; 231)*	180 (148; 235) <sup>b</sup>	138 (108; 173) <sup>*b</sup>
Folate (mcg)	521 (333; 672)***	396 (277; 585) <sup>a</sup>	308 (200; 429) <sup>***a</sup>
Vitamin B12 (mcg)	4,7 (1,8; 8,6)**	2,6 (1,5; 8,6) <sup>a</sup>	1,9 (0,7; 4,4) <sup>***a</sup>
<b>Thời điểm thai 32 tuần</b>			
	<b>Nhóm 1 (n=61)</b>	<b>Nhóm 2 (n=60)</b>	<b>Nhóm 3 (n=61)</b>
	<b>Median (p25; p75)</b>		
Năng lượng (kcal)	2111 (1876; 2482)*	1978 (1685; 2359)	1868 (1738; 2194)*
Protein (g)	99,1 (78,7; 112)***	90,7 (79,2; 108,9) <sup>c</sup>	73,7 (60,2; 86,8) <sup>***c</sup>
Lipid (g)	51,5 (44,4; 62,9)**	49,2 (41,9; 61,6) <sup>b</sup>	43 (34; 57) <sup>**b</sup>
Sắt (mg)	20,7 (15,1; 27,1)***	19,1 (14,9; 26) <sup>c</sup>	13,1 (10,8; 15,4) <sup>***c</sup>
Kẽm (mg)	13,9 (10,1; 15,6)***	12,9 (10,7; 14,6) <sup>c</sup>	9,1 (7,7; 10,6) <sup>***c</sup>
Vitamin A (mcg)	1727 (985; 2735)***	1509 (1019; 2552) <sup>c</sup>	545 (301; 819) <sup>***c</sup>
Vitamin C (mg)	201 (145; 246)***	179 (120; 225) <sup>c</sup>	99 (69; 178) <sup>***c</sup>
Folate (mcg)	509 (386; 689)***	479 (328; 662) <sup>c</sup>	258 (172; 324) <sup>***c</sup>
Vitamin B12 (mcg)	5.3 (1.5; 10.3)***	5.9 (1.5; 8.7) <sup>c</sup>	1.8 (0.7; 2.6) <sup>***c</sup>

Số liệu được trình bày dưới dạng median (p25; p75).

Sử dụng Wilcoxon rand sum-test để so sánh giá trị trung vị giữa nhóm CT1 và CT2 so với nhóm chứng.



Với \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  là các giá trị "p" so sánh giữa nhóm CT1 với nhóm chứng.

Với <sup>a</sup>  $p < 0,05$ ; <sup>b</sup>  $p < 0,01$ ; <sup>c</sup>  $p < 0,001$  là các giá trị "p" so sánh giữa nhóm CT2 với nhóm chứng.

**Phụ lục 2: THỰC ĐƠN 10 NGÀY QUAY VÒNG**

<b>Ngày</b>	<b>Tên thực phẩm</b>	<b>Trọng lượng cả thải bỏ (g)</b>	<b>Trọng lượng trước chế biến (g)</b>
Ngày 1	Thịt lợn nạc	82	80
	Gan lợn	50	50
	Rau lá xanh theo mùa		200
Ngày 2	Trứng vịt lộn	125	110
	Rau lá xanh theo mùa		200
Ngày 3	Tôm đồng	89	80
	Thịt lợn nửa nạc nửa mỡ	51	50
	Rau lá xanh theo mùa		200
Ngày 4	Tiết lợn luộc	100	100
	Gan lợn	50	50
	Rau lá xanh theo mùa		200
Ngày 5	Thịt lợn nạc	102	100
	Rau lá xanh theo mùa		200
Ngày 6	Thịt lợn nạc	102	100
	Gan lợn	50	50
	Rau lá xanh theo mùa		200
Ngày 7	Trứng vịt lộn	125	110
	Rau lá xanh theo mùa		200
Ngày 8	Gan lợn	50	50
	Tiết lợn luộc	100	100
	Rau lá xanh theo mùa		200
Ngày 9	Thịt lợn nửa nạc nửa mỡ	51	50
	Tôm đồng	89	80
	Rau lá xanh theo mùa		200
Ngày 10	Thịt lợn nạc	51	50
	Tiết lợn luộc	100	100
	Rau lá xanh theo mùa		200

**Phụ lục 3: PHIẾU PHÒNG VẤN SÀNG LỌC ĐỐI TƯỢNG**

 CHILDREN'S HOSPITAL & RESEARCH CENTER OAKLAND Viện Nghiên cứu – Bệnh viện Nhi Oakland	<b>NGHIÊN CỨU VINA-VAC</b> <b>PHIẾU PHÒNG VẤN</b> <b>SÀNG LỌC ĐỐI TƯỢNG (S1)</b> Cập nhật ngày 10/12/2012	 <b>VDD</b> VIỆN DINH DƯỠNG
(a) Tên đối tượng _____ (b) Mã đối tượng <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	(c) Tên, mã xã _____ <input type="text"/> <input type="text"/> (d) Ngày <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/>	
<p>Phòng vấn phụ nữ mới đăng ký kết hôn. Xin chào chị, tên tôi là _____, hiện tôi đang tham gia vào Nghiên cứu vai trò của thực phẩm với tình trạng dinh dưỡng và kết quả thai nghén. Rất mong chị dành chút thời gian trả lời một số câu hỏi về bản thân chị như sau.</p> <p><b>TIÊU CHUẨN LOẠI TRỪ</b></p> <p>1. Xin chị cho biết tháng và năm sinh của chị?          Tháng sinh (tt/nn): <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/>          Nếu đối tượng dưới 18 hoặc trên 30 tuổi - Loại</p> <p>2. Chị tổ chức lễ thành hôn khi nào?          Thời gian (nn/tt/nn): <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>3. Chị đăng ký kết hôn khi nào?          Thời gian (nn/tt/nn): <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/>          Nếu chưa đăng ký kết hôn, yêu cầu đối tượng liên hệ lại sau khi đăng ký kết hôn</p> <p>4. Hiện giờ chị đang sinh sống ở đâu?          a. Xã: _____          b. Thôn: _____          Nếu sống ở nơi không có nghiên cứu - Loại</p> <p>5. Chị đã từng hoặc hiện chị có bị ... không? (hỏi từng bệnh một)          0 - Không, 1 - Có.          a. <input type="checkbox"/> HIV          b. <input type="checkbox"/> Bệnh lao          c. <input type="checkbox"/> Sốt rét          d. <input type="checkbox"/> Đái tháo đường          e. <input type="checkbox"/> Bệnh tim          f. <input type="checkbox"/> Bệnh thận          Nếu "có" với bất kỳ bệnh nào - Loại</p> <p>6. Chị có hút thuốc lá không?          0 - Không, 1 - Có. <input type="checkbox"/> Nếu "có" - Loại</p>		
<p>7. Chị có đồng ý tham gia nghiên cứu vào các ngày trong tuần cho đến khi sinh cháu đầu lòng không?          0 - Không, 1 - Có. <input type="checkbox"/> Nếu "không" - Loại</p> <p>8. Trước đây chị đã từng có con?          0 - Không, 1 - Có. <input type="checkbox"/> Nếu "có" - Loại</p> <p>9. Chị có dự định có thai ngay trong năm nay hoặc trong năm tới không?          0 - Không, 1 - Có. <input type="checkbox"/> Nếu "không" - Loại</p> <p>10. Ngày đầu của kỳ kinh cuối:          Thời gian (nn/tt/nn) <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>11. Yêu cầu đối tượng cung cấp mẫu nước tiểu để thử thai  <input type="checkbox"/> Kết quả thử thai dương tính (0 - Không, 1 - Có)          Nếu dương tính - Loại</p> <p>12. Câu hỏi cho người phỏng vấn. Anh/chị có gặp khó khăn trong tiếp xúc với đối tượng này không?          0 - Không, 1 - Có. <input type="checkbox"/> Nếu "có" - Loại</p> <p><b>ĐU ĐIỀU KIỆN ĐỂ THAM GIA</b>          0 - Không, 1 - Có <input type="checkbox"/></p> <p>Nếu đối tượng đủ điều kiện tham gia, tiếp tục phỏng vấn sang trang tiếp theo.          Nếu đối tượng không đủ điều kiện tham gia, cảm ơn đối tượng đã dành thời gian và kết thúc phỏng vấn. Ký và trang cuối và ghi chú lý do loại trừ dưới phần "Chú ý"</p>		

**ĐIỀU KIỆN SỐNG VÀ GIÁO DỤC**

13. *Hiện chị đang sống cùng với ...? (hỏi các mục từ a - d)*

0 - Không, 1 - Có

- a.  Chồng  
 b.  Bố mẹ đẻ  
 c.  Bố mẹ chồng  
 d.  Người khác

Nếu "có" người khác, bao nhiêu người?

14. *Xin chị cho biết trình độ học vấn của chồng chị?*

- a.  Tiểu học  
 b.  Trung học cơ sở  
 c.  Trung học phổ thông  
 d.  Học nghề / Kỹ thuật viên  
 e.  Đại học

15. *Công việc hiện nay chồng chị đang làm là gì? (Xem bảng mã nghề nghiệp)*

16. *Xin chị cho biết trình độ học vấn của chị?*

- a.  Tiểu học  
 b.  Trung học cơ sở  
 c.  Trung học phổ thông  
 d.  Học nghề / Kỹ thuật viên  
 e.  Đại học

17. *Chị có thường xuyên uống loại đồ uống có cồn nào dưới đây không?* 0 - Không, 1 - Có.

Lượng uống: 1 - chén nhỏ, 2 - chén lớn, 3 - cốc, 4 - lon, 5 - chai nhỏ, 6 - chai lớn

- a. Rượu:  Số lần/tuần:  Lượng uống:   
 b. Bia:  Số lần/tuần:  Lượng uống:

18. *Hiện trong nhà chị có ... không?* 0 - Không, 1 - Có

a. Nguồn nước

- i.  Giếng khơi  
 ii.  Nước nguồn  
 iii.  Nước mưa  
 iv.  Bể chứa nước  
 v.  Dùng nước ao, hồ để uống

b. Nhà vệ sinh

- i.  Không có (đào hố, đi ngoài đồng)  
 ii.  Không có (đi vệ sinh vào ao)  
 iii.  Có nhưng không hợp vệ sinh, chung với gia súc  
 iv.  Có nhưng không xây xung quanh  
 v.  Có xây xung quanh  
 vi.  Hố xí xôm  
 vii.  Hố xí dội nước  
 viii.  Khác, ghi rõ: \_\_\_\_\_

c. Điều kiện kinh tế

- i. Tivi   
 ii. Đầu video, đầu DVD   
 iii. Đầu kỹ thuật số   
 iv. Radio cassette   
 v. Điện thoại cố định   
 vi. Điện thoại di động   
 vii. Máy vi tính   
 viii. Tủ lạnh, tủ đá   
 ix. Máy điều hòa nhiệt độ   
 x. Máy giặt   
 xi. Bình nóng lạnh   
 xii. Xe đạp   
 xiii. Xe máy   
 xiv. Ô tô

d. Gia đình chị có sử dụng xà phòng/ nước rửa bát:

- i.  Rửa bát đĩa  
 ii.  Rửa tay trước khi ăn  
 iii.  Rửa tay sau khi đi vệ sinh

*Tiếp tục phỏng vấn sang trang tiếp theo*



19. Trong điều tra này, chúng tôi sẽ tìm hiểu các thông tin về điều kiện kinh tế của gia đình có liên quan sức khỏe của trẻ.

Xin chị cho biết có bao nhiêu người tham gia làm ra thu nhập trong gia đình chị?

20. Xin chị cho biết ai là người làm ra thu nhập chính trong gia đình chị?

1 - chồng, 2 - bố/bố chồng, 3 - mẹ/mẹ chồng, 4 - khác.  
5 - không ai vì mọi người đều làm ra giông nhau

21. Gia đình chị có nhận được khoản thu nhập nào khác như trợ cấp xã hội, lương hưu, tiền cho thuê nhà, tài sản... không?

0 - Không, 1 - Có.

**TIỀN SỬ BỆNH TẬT VÀ NHIỄM TRÙNG**

22. Trong năm qua chị đến Trạm Y tế mấy lần?

Mục đích? (a-d, liệt kê tất cả các lý do)

- a. \_\_\_\_\_
- b. \_\_\_\_\_
- c. \_\_\_\_\_
- d. \_\_\_\_\_

23. Trong năm qua chị đến Bệnh viện huyện mấy lần?

Mục đích? (a-d, liệt kê tất cả các lý do)

- a. \_\_\_\_\_
- b. \_\_\_\_\_
- c. \_\_\_\_\_
- d. \_\_\_\_\_

**24. Chị đã từng bị...?**

(0 - Không, 1 - Có, 2 - Không biết)

Nếu "có", ghi lại năm bị và hỏi xem có được điều trị hay không trong lần gần đây nhất.

- a.  Bệnh tim
  - i. Năm bị
  - ii. Được điều trị?
- b.  HIV/AIDS
  - i. Năm bị
  - ii. Được điều trị?
- c.  Bệnh lao
  - i. Năm bị
  - ii. Được điều trị?
- d.  Viêm phổi
  - i. Năm bị
  - ii. Được điều trị?
- e.  Tiêu chảy
  - i. Năm bị
  - ii. Được điều trị?
- f.  Nhiễm giun
  - i. Năm bị
  - ii. Được điều trị?
- g.  Thiếu máu
  - i. Năm bị
  - ii. Được điều trị?
- h.  Nhiễm trùng đường tiết niệu
  - i. Năm bị
  - ii. Được điều trị?
- i.  Khác (nếu có),
  - i. Năm bị
  - ii. Được điều trị?
  - iii. Ghi rõ \_\_\_\_\_

Nếu "có" với các bệnh tim, HIV/AIDS, lao - kiểm tra lại câu 5 trang 1  
Tiếp tục phỏng vấn sang trang tiếp theo

**BỔ SUNG**

25. Hiện chị có bổ sung vitamin/ chất khoáng nào không?

a. 0 - Không, 1 - Có.

Nếu "có", Hỏi tiếp. Xin chị cho tôi xem loại vitamin/ chất khoáng đó?

b. Loại bổ sung:

i. Tên: \_\_\_\_\_

ii. Bắt đầu bổ sung từ khi nào? \_\_\_\_\_

iii. Đơn vị dùng:  (1-giọt, 2-viên, 3-thìa cafe, 4-thìa canh, 5-thìa đong, 6-dạng tiêm)

iv. Tần xuất:  (1- hàng ngày, 2- hàng tuần, 3- hàng tháng, 4- một liều duy nhất)

26. Trong năm qua chị có bổ sung loại vitamin/ chất khoáng nào không?

a. 0 - Không, 1 - Có.

Nếu "có", Hỏi tiếp. Xin chị cho tôi xem loại vitamin / chất khoáng đó?

b. Loại bổ sung 1.

i. Tên: \_\_\_\_\_

ii. Thời gian bổ sung (uống/tiêm): \_\_\_\_\_

iii. Đơn vị dùng:  (1-giọt, 2-viên, 3-thìa cafe, 4-thìa canh, 5-thìa đong, 6-dạng tiêm)

iv. Tần xuất:  (1- hàng ngày, 2- hàng tuần, 3- hàng tháng, 4- một liều duy nhất)

c. Loại bổ sung 2.

i. Tên: \_\_\_\_\_

ii. Thời gian bổ sung (uống/tiêm): \_\_\_\_\_

iii. Đơn vị dùng:  (1-giọt, 2-viên, 3-thìa cafe, 4-thìa canh, 5-thìa đong, 6-dạng tiêm)

iv. Tần xuất:  (1- hàng ngày, 2- hàng tuần, 3- hàng tháng, 4- một liều duy nhất)

27. Chị có đồng ý tham gia vào nghiên cứu này không?

1- Đồng ý, 0 - Từ chối

Nếu "từ chối" - Hỏi tiếp. Xin chị cho biết lý do tại sao chị không muốn tham gia vào nghiên cứu?

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Cảm ơn bà mẹ và kết thúc cuộc phỏng vấn.

Nếu đồng ý tham gia và đáp ứng được các tiêu chí của nghiên cứu, bà mẹ trở thành đối tượng của nghiên cứu

Số điện thoại liên hệ của đối tượng: \_\_\_\_\_

Mã người phỏng vấn:

Chữ ký \_\_\_\_\_

Thời gian \_\_\_\_\_

Mã người giám sát:

Chữ ký \_\_\_\_\_

Thời gian \_\_\_\_\_

Chú ý: .....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....



.....

.....

.....

.....

**Phụ lục 4: PHIẾU KIỂM TRA PHÒNG VẤN SÀNG LỌC**

 <p>CHILDREN'S HOSPITAL &amp; RESEARCH CENTER OAKLAND Viện Nghiên cứu - Bệnh viện Nhi Oakland</p>	<p>NGHIÊN CỨU VINAVAC</p> <p><b>PHIẾU KIỂM TRA</b> <b>PHÒNG VẤN SÀNG LỌC ĐỐI TƯỢNG (CS1)</b> Cập nhật ngày 10/12/2012</p>	 <p>VDD VIỆN DINH DƯỠNG</p>
(a) Ngày kiểm tra <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/>		(b) Địa điểm <input type="text"/> <input type="text"/>
<p>1. Thời gian bắt đầu sàng lọc (hh/pp): <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>2. Số đối tượng tham gia: _____</p> <p><b>THỬ NƯỚC TIỂU</b></p> <p>3. Uống nước trước khi lấy: (0 - không; 1 - có) <input type="checkbox"/></p> <p>4. Thử thai: (0 - không; 1 - có) <input type="checkbox"/></p> <p>5. Thử nước tiểu: (0 - không; 1 - có) <input type="checkbox"/></p> <p>Người thực hiện: _____</p>	<p>10. Ký cam kết tham gia (0 - không; 1 - có):</p> <p>10.1. Đối tượng ký cam kết tham gia? <input type="checkbox"/></p> <p>10.2. Trưởng Trạm Y tế ký cam kết tham gia? <input type="checkbox"/></p> <p>11. Hẹn lịch phỏng vấn khẩu phần với đối tượng? <input type="checkbox"/></p> <p>12. Hẹn lịch lấy máu với đối tượng? <input type="checkbox"/></p> <p>13. Nhận tiền bồi dưỡng (0 - không; 1 - có): <input type="checkbox"/></p> <p>Nếu "có", ghi rõ số tiền: _____ đ</p>	
<p><b>CÂN ĐO NHÂN TRẮC</b></p> <p>6. Cân đo nhân trắc (0 - không; 1 - có):</p> <p>6.1. Cân cân nặng: <input type="checkbox"/></p> <p>6.2. Đo chiều cao: <input type="checkbox"/></p> <p>6.3. Đo vòng cánh tay: <input type="checkbox"/></p> <p>6.4. Đo bề dày lớp mỡ dưới da (2 điểm): <input type="checkbox"/></p> <p>7. Cân đo nhắc lại (0 - không; 1 - có): <input type="checkbox"/></p> <p>Người thực hiện: _____</p>	<p>14. Phiếu phỏng vấn sàng lọc đối tượng S1 có được thực hiện đúng và điền đầy đủ các thông tin không? <input type="checkbox"/></p> <p>Nhận xét: _____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	
<p><b>PHÒNG VẤN SÀNG LỌC</b></p> <p>8. Phỏng vấn sàng lọc (0 - không; 1 - có): <input type="checkbox"/></p> <p>Người thực hiện: _____</p> <p>9. Giải thích chi tiết về nghiên cứu? (0 - không; 1 - có) <input type="checkbox"/></p>	<p>Người kiểm tra: _____</p> <p>Ký tên: _____</p>	

## **Phụ lục 5: BẢN CAM KẾT THAM GIA NGHIÊN CỨU**

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM

Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

---

---

### **BẢN CAM KẾT THAM GIA NGHIÊN CỨU**

Họ và tên:..... Tuổi:.....

Địa chỉ: .....

Sau khi nghe các cán bộ nghiên cứu giải thích về mục đích, nội dung, quá trình triển khai nghiên cứu: “*Bổ sung thực phẩm trước, trong khi mang thai và kết quả thai nghén ở nông thôn Việt Nam*”, cùng với quyền lợi, nghĩa vụ và những rủi ro có thể gặp phải của người tham gia, tôi hiểu về nghiên cứu này là vì mục đích khoa học, đánh giá hiệu quả của việc tiêu thụ hàng ngày một lượng nhỏ thực phẩm giúp làm tăng hàm lượng một số chất dinh dưỡng nhất định trong cơ thể, từ đó cải thiện sức khỏe của người mẹ và trẻ sơ sinh. Các kết quả nghiên cứu sẽ được sử dụng để làm bằng chứng khoa học để đưa ra khuyến nghị về dinh dưỡng cho phụ nữ có thai ở Việt Nam. Vì vậy, tôi xin tự nguyện tham gia vào nghiên cứu và cam kết sẽ thực hiện những việc sau:

- Tự nguyện cho cán bộ nghiên cứu lấy máu tĩnh mạch 3 lần, lấy mẫu nước tiểu 5 lần, lấy mẫu sữa 1 lần, và lấy mẫu tóc 3 lần để xét nghiệm một số chỉ số sinh hóa.
- Tự nguyện tham gia vào các nội dung khác của nghiên cứu như phỏng vấn và cân đo nhân trắc cả mẹ và con.
- Tôi sẽ nhịn ăn sáng trước khi đến xét nghiệm máu.
- Những thông tin tôi cung cấp cho cán bộ nghiên cứu về chế độ ăn là hoàn toàn trung thực.
- Tôi đồng ý để cán bộ nghiên cứu phỏng vấn về tình trạng bệnh tật của tôi và con tôi.
- Tôi có quyền từ chối không tham gia nghiên cứu nữa bất cứ khi nào.
- Tôi phải được hưởng những quyền lợi của người tham gia nghiên cứu như được cân đo và tư vấn chế độ ăn, được xét nghiệm máu, nước mắt, nước tiểu bằng những phương tiện đảm bảo an toàn cho sức khỏe. Trong các lần thu thập số liệu, mỗi lần tôi sẽ được nhận bồi dưỡng 20.000đ - 50.000đ (tùy theo loại số liệu cần thu thập). Ngoài ra, tôi còn được tư vấn nếu cán bộ nghiên cứu phát hiện thấy tôi có bệnh... đúng như chủ nhiệm đề tài đã báo cáo.

Trong quá trình tham gia, nếu tôi có bất cứ thắc mắc gì liên quan đến nghiên cứu, tôi sẽ liên lạc theo số điện thoại và địa chỉ dưới đây và cán bộ nghiên cứu có trách nhiệm giải thích và trả lời các câu hỏi của tôi.

Viện Dinh dưỡng - 48B Tầng Bạt Hồ - Hà Nội

ĐT: 04.39713089; DD: 0913.307.992/ 0983.082.475/ 0912.390.771



....., ngày tháng năm 20

Trưởng nhóm nghiên cứu



Trưởng Trạm Y tế

Người tham gia nghiên cứu  
(Ký và ghi rõ họ tên)

**Phụ lục 6: PHIẾU CÂN ĐO NHÂN TRẮC**

 <p>CHILDREN'S HOSPITAL &amp; RESEARCH CENTER OAKLAND Viện Nghiên cứu – Bệnh viện Nhi Oakland</p>	<p>NGHIÊN CỨU VINA VAC</p> <p><b>PHIẾU</b> <b>CÂN ĐO NHÂN TRẮC BÀ MẸ (S2)</b> Cập nhật ngày 10/12/2012</p>	 <p>VDD VIỆN DINH DƯỠNG</p>
<p>a) Tên, mã đối tượng: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>b) Lần thu thập số liệu thứ*: <input type="text"/></p>	<p>c) Tên, mã xã <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>d) Ngày cân đo <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p>	
<p>Hỏi bà mẹ thuận tay trái hay phải? <input type="checkbox"/> (T - trái; P - phải)</p> <p><b>NHÂN TRẮC - ĐO LẦN 1</b></p> <p>1. Cân nặng (mặc quần áo mỏng, nhẹ) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> kg <i>Kiểm tra cân với quả cân chuẩn 1 và 10kg, sai số cho phép tương ứng là <math>\leq \pm 200g</math> và <math>\leq \pm 300g</math></i></p> <p>2. Chiều cao đứng (đi chân không) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> cm <i>Chỉ đo khi bắt đầu triển khai</i> <i>Kiểm tra với thanh tiêu chuẩn 120cm, sai số cho phép là <math>\leq \pm 0.5</math> cm</i></p> <p>3. Vòng cánh tay <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> cm <i>Đo trên tay không thuận</i></p> <p>4. Bề dày nếp gấp da cơ tam đầu <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mm</p> <p>5. Bề dày nếp gấp da dưới xương bả vai <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mm</p> <p><b>NHÂN TRẮC - ĐO LẦN 2</b> <i>Thực hiện theo đúng trận tự quy định</i></p> <p>6. Cân nặng (mặc quần áo mỏng, nhẹ) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> kg</p> <p>7. Chiều cao đứng (đi chân không) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> cm <i>Chỉ đo khi bắt đầu triển khai</i></p> <p>8. Vòng cánh tay <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> cm</p> <p>9. Bề dày nếp gấp da cơ tam đầu <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mm</p> <p>10. Bề dày nếp gấp da dưới xương bả vai <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mm</p>	<p><b>Người thực hiện cân đo nhân trắc</b></p> <p>Tên, mã số <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Chữ ký _____</p> <p>Ngày _____</p> <p>Ghi chú: .....</p> <p>.....</p> <p>.....</p>	

**Phụ lục 7: PHIẾU KIỂM TRA CÂN ĐO NHÂN TRẮC**

 <b>CHILDREN'S HOSPITAL &amp; RESEARCH CENTER OAKLAND</b> <i>Viện Nhi cứu – Bệnh viện Nhi Oakland</i>	<b>NGHIÊN CỨU VINA VAC</b>  <b>PHIẾU KIỂM TRA CÂN ĐO NHÂN TRẮC BÀ MẸ (CS2)</b>	 <b>VDD</b> <b>VIỆN DINH DƯỠNG</b>
(a) Tên đối tượng _____ (b) Mã số đối tượng <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		(c) Tên, mã xã: _____ <input type="text"/> <input type="text"/> (d) Ngày <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/>
<p style="text-align: center;">(0 - không; 1 - có)</p> <p><b>THIẾT BỊ</b></p> <p>1. Cán bộ cân đo nhân trắc có mang đủ các thiết bị cần thiết sau không?</p> <p>a. Cân người lớn <input type="checkbox"/></p> <p>b. Thước đo chiều cao đứng <input type="checkbox"/></p> <p>c. Thước đo vòng cánh tay <input type="checkbox"/></p> <p>d. Thước đo bề dày lớp mỡ dưới da <input type="checkbox"/></p> <p>e. Biểu mẫu + văn phòng phẩm (Phiếu S2, bút, sổ ghi nhật ký) <input type="checkbox"/></p> <p>f. Quả cân chuẩn (1 và 10kg) <input type="checkbox"/></p> <p><b>KỸ THUẬT CÂN ĐO</b></p> <p>2. Cân có được đặt đúng quy định không? (trên mặt đất phẳng, ổn định) <input type="checkbox"/></p> <p>3. Cân có được kiểm tra bằng quả cân chuẩn không? (sai số <math>\leq \pm 200g</math> và <math>\leq \pm 300g</math> tương ứng với quả cân chuẩn 1kg và 10kg) <input type="checkbox"/></p> <p>4. Thước đo chiều cao đứng có được đóng theo đúng quy định không? (kiểm tra với thanh tiêu chuẩn 120 cm; sai số <math>\leq \pm 0,5</math> cm) <input type="checkbox"/></p> <p>5. Đối tượng có đi chân không và mặc quần áo mỏng để cân đo không? <input type="checkbox"/></p> <p>6. Cân nặng có được cân chính xác và ghi ngay vào phiếu không? <input type="checkbox"/></p> <p>7. Chiều cao có được đo chính xác và ghi ngay vào phiếu không? <input type="checkbox"/></p>		<p><b>CÂN ĐO NHẮC LẠI</b></p> <p>8. Việc cân đo nhắc lại có được thực hiện theo đúng quy trình và ghi kết quả chính xác vào phiếu không? <input type="checkbox"/></p> <p>9. Phiếu S2 có được điền đúng, đủ thông tin và điền ngay tại thực địa không? <input type="checkbox"/></p> <p><b>10. CÂN ĐO KIỂM TRA</b></p> <p>11. Đối tượng có được chuyên gia nghiên cứu cân đo kiểm tra lại không? <input type="checkbox"/></p> <p>12. Tên người cân đo kiểm tra: _____</p> <p><b>THÁI ĐỘ LÀM VIỆC</b></p> <p>13. Trong suốt quá trình cân đo, thái độ của cán bộ cân đo nhân trắc có thân thiện, hòa nhã không? <input type="checkbox"/></p> <p>14. Cán bộ cân đo nhân trắc có thông báo với đối tượng các thông tin cần thiết không? <input type="checkbox"/></p> <p>Tên cán bộ cân đo nhân trắc: _____</p> <p>Mã số: _____</p> <p>Tên người giám sát: _____</p> <p>Chữ ký: _____</p> <p>Ghi chú: _____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>



**Phụ lục 8: BẢNG THEO DÕI CHU KỲ KINH NGUYỆT**



**NGHIÊN CỨU VINA VAC  
BẢNG THEO DÕI CHU KỲ KINH NĂM 2012**

Tháng 1							Tháng 2							Tháng 3							
CN	Hai	Ba	Tư	Năm	Sáu	Bảy	CN	Hai	Ba	Tư	Năm	Sáu	Bảy	CN	Hai	Ba	Tư	Năm	Sáu	Bảy	
1	2	3	4	5	6	7				1	2	3	4					1	2	3	
8	9	10	11	12	13	14	5	6	7	8	9	10	11	4	5	6	7	8	9	10	
15	16	17	18	19	20	21	12	13	14	15	16	17	18	11	12	13	14	15	16	17	
22	23	24	25	26	27	28	19	20	21	22	23	24	25	18	19	20	21	22	23	24	
29	30	31					26	27	28	29				25	26	27	28	29	30	31	
8:○ 23:●							6:○ 22:●							7:○ 22:●							
Tháng 4							Tháng 5							Tháng 6							
CN	Hai	Ba	Tư	Năm	Sáu	Bảy	CN	Hai	Ba	Tư	Năm	Sáu	Bảy	CN	Hai	Ba	Tư	Năm	Sáu	Bảy	
1	2	3	4	5	6	7				1	2	3	4	5						1	2
8	9	10	11	12	13	14	6	7	8	9	10	11	12	3	4	5	6	7	8	9	
15	16	17	18	19	20	21	13	14	15	16	17	18	19	10	11	12	13	14	15	16	
22	23	24	25	26	27	28	20	21	22	23	24	25	26	17	18	19	20	21	22	23	
29	30						27	28	29	30	31			24	25	26	27	28	29	30	
5:○ 21:●							5:○ 21:●							4:○ 19:●							
Tháng 7							Tháng 8							Tháng 9							
CN	Hai	Ba	Tư	Năm	Sáu	Bảy	CN	Hai	Ba	Tư	Năm	Sáu	Bảy	CN	Hai	Ba	Tư	Năm	Sáu	Bảy	
1	2	3	4	5	6	7				1	2	3	4							1	
8	9	10	11	12	13	14	5	6	7	8	9	10	11	2	3	4	5	6	7	8	
15	16	17	18	19	20	21	12	13	14	15	16	17	18	9	10	11	12	13	14	15	
22	23	24	25	26	27	28	19	20	21	22	23	24	25	16	17	18	19	20	21	22	
29	30	31					26	27	28	29	30	31		23	24	25	26	27	28	29	
3:○ 19:●							2:○ 17:● 31:○							16:● 30:○							
Tháng 10							Tháng 11							Tháng 12							
CN	Hai	Ba	Tư	Năm	Sáu	Bảy	CN	Hai	Ba	Tư	Năm	Sáu	Bảy	CN	Hai	Ba	Tư	Năm	Sáu	Bảy	
	1	2	3	4	5	6					1	2	3							1	
7	8	9	10	11	12	13	4	5	6	7	8	9	10	2	3	4	5	6	7	8	
14	15	16	17	18	19	20	11	12	13	14	15	16	17	9	10	11	12	13	14	15	
21	22	23	24	25	26	27	18	19	20	21	22	23	24	16	17	18	19	20	21	22	
28	29	30	31				25	26	27	28	29	30		23	24	25	26	27	28	29	
15:● 29:○							14:● 28:○							13:● 27:○							

● - Ngày mừng Một      ○ - Ngày Rằm

Chú ý: Khoanh tròn vào ngày đầu của mỗi chu kỳ kinh

NGHIÊN CỨU VINA-VAC  
BẢNG THEO DÕI CHU KỶ KINH NĂM 2013

Tháng 1							Tháng 2							Tháng 3							
CN	Hai	Ba	Tư	Năm	Sáu	Bảy	CN	Hai	Ba	Tư	Năm	Sáu	Bảy	CN	Hai	Ba	Tư	Năm	Sáu	Bảy	
		1	2	3	4	5						1	2						1	2	
6	7	8	9	10	11	12	3	4	5	6	7	8	9	3	4	5	6	7	8	9	
13	14	15	16	17	18	19	10	11	12	13	14	15	16	10	11	12	13	14	15	16	
20	21	22	23	24	25	26	17	18	19	20	21	22	23	17	18	19	20	21	22	23	
27	28	29	30	31			24	25	26	27	28			24	25	26	27	28	29	30	
12:● 26:○							10:● 24:○							12:● 26:○							
Tháng 4							Tháng 5							Tháng 6							
CN	Hai	Ba	Tư	Năm	Sáu	Bảy	CN	Hai	Ba	Tư	Năm	Sáu	Bảy	CN	Hai	Ba	Tư	Năm	Sáu	Bảy	
	1	2	3	4	5	6				1	2	3	4							1	
7	8	9	10	11	12	13	5	6	7	8	9	10	11	2	3	4	5	6	7	8	
14	15	16	17	18	19	20	12	13	14	15	16	17	18	9	10	11	12	13	14	15	
21	22	23	24	25	26	27	19	20	21	22	23	24	25	16	17	18	19	20	21	22	
28	29	30					26	27	28	29	30	31		23	24	25	26	27	28	29	
10:● 24:○							10:● 24:○							8:● 22:○							
Tháng 7							Tháng 8							Tháng 9							
CN	Hai	Ba	Tư	Năm	Sáu	Bảy	CN	Hai	Ba	Tư	Năm	Sáu	Bảy	CN	Hai	Ba	Tư	Năm	Sáu	Bảy	
	1	2	3	4	5	6					1	2	3		1	2	3	4	5	6	7
7	8	9	10	11	12	13	4	5	6	7	8	9	10	8	9	10	11	12	13	14	
14	15	16	17	18	19	20	11	12	13	14	15	16	17	15	16	17	18	19	20	21	
21	22	23	24	25	26	27	18	19	20	21	22	23	24	22	23	24	25	26	27	28	
28	29	30	31				25	26	27	28	29	30	31	29	30						
8:● 22:○							7:● 21:○							5:● 19:○							
Tháng 10							Tháng 11							Tháng 12							
CN	Hai	Ba	Tư	Năm	Sáu	Bảy	CN	Hai	Ba	Tư	Năm	Sáu	Bảy	CN	Hai	Ba	Tư	Năm	Sáu	Bảy	
		1	2	3	4	5						1	2		1	2	3	4	5	6	7
6	7	8	9	10	11	12	3	4	5	6	7	8	9	8	9	10	11	12	13	14	
13	14	15	16	17	18	19	10	11	12	13	14	15	16	15	16	17	18	19	20	21	
20	21	22	23	24	25	26	17	18	19	20	21	22	23	22	23	24	25	26	27	28	
27	28	29	30	31			24	25	26	27	28	29	30	29	30	31					
5:● 19:○							3:● 17:○							3:● 17:○							

● - Ngày mùng Một      ○ - Ngày Rằm

Chú ý: Khoanh tròn vào ngày đầu của mỗi chu kỳ kinh



NGHIÊN CỨU VINA-VAC  
BẢNG THEO DÕI CHU KỲ KINH NĂM 2014

Tháng 1							Tháng 2							Tháng 3									
CN	Hai	Ba	Tư	Năm	Sáu	Bảy	CN	Hai	Ba	Tư	Năm	Sáu	Bảy	CN	Hai	Ba	Tư	Năm	Sáu	Bảy			
			1	2	3	4							1							1			
5	6	7	8	9	10	11	2	3	4	5	6	7	8	2	3	4	5	6	7	8			
12	13	14	15	16	17	18	9	10	11	12	13	14	15	9	10	11	12	13	14	15			
19	20	21	22	23	24	25	16	17	18	19	20	21	22	16	17	18	19	20	21	22			
26	27	28	29	30	31		23	24	25	26	27	28		23	24	25	26	27	28	29			
														30	31								
1:● 15:○ 31:●							14:○							1:● 15:○ 31:●									
Tháng 4							Tháng 5							Tháng 6									
CN	Hai	Ba	Tư	Năm	Sáu	Bảy	CN	Hai	Ba	Tư	Năm	Sáu	Bảy	CN	Hai	Ba	Tư	Năm	Sáu	Bảy			
				1	2	3	4	5					1	2	3								1
6	7	8	9	10	11	12	4	5	6	7	8	9	10	1	2	3	4	5	6	7			
13	14	15	16	17	18	19	11	12	13	14	15	16	17	8	9	10	11	12	13	14			
20	21	22	23	24	25	26	18	19	20	21	22	23	24	15	16	17	18	19	20	21			
27	28	29	30				25	26	27	28	29	30	31	22	23	24	25	26	27	28			
														29	30								
14:○ 29:●							13:○ 29:●							12:○ 27:●									
Tháng 7							Tháng 8							Tháng 9									
CN	Hai	Ba	Tư	Năm	Sáu	Bảy	CN	Hai	Ba	Tư	Năm	Sáu	Bảy	CN	Hai	Ba	Tư	Năm	Sáu	Bảy			
				1	2	3	4	5						1	2								1
6	7	8	9	10	11	12	3	4	5	6	7	8	9	1	2	3	4	5	6				
13	14	15	16	17	18	19	10	11	12	13	14	15	16	7	8	9	10	11	12	13			
20	21	22	23	24	25	26	17	18	19	20	21	22	23	14	15	16	17	18	19	20			
27	28	29	30	31			24	25	26	27	28	29	30	21	22	23	24	25	26	27			
							31							28	29	30							
11:○ 27:●							10:○ 25:●							8:○ 24:●									
Tháng 10							Tháng 11							Tháng 12									
CN	Hai	Ba	Tư	Năm	Sáu	Bảy	CN	Hai	Ba	Tư	Năm	Sáu	Bảy	CN	Hai	Ba	Tư	Năm	Sáu	Bảy			
				1	2	3	4							1								1	
5	6	7	8	9	10	11	2	3	4	5	6	7	8	1	2	3	4	5	6				
12	13	14	15	16	17	18	9	10	11	12	13	14	15	7	8	9	10	11	12	13			
19	20	21	22	23	24	25	16	17	18	19	20	21	22	14	15	16	17	18	19	20			
26	27	28	29	30	31		23	24	25	26	27	28	29	21	22	23	24	25	26	27			
							30							28	29	30	31						
8:○ 24:●							7:○ 22:●							6:○ 22:●									

● - Ngày mừng Một      ○ - Ngày Rằm

Chú ý: Khoanh tròn vào ngày đầu của mỗi chu kỳ kinh

**Phụ lục 9: PHIẾU HỎI GHI KHẨU PHẦN TRONG 24 GIỜ QUA**

**Mẫu P.2b: PHIẾU HỎI GHI TIÊU THỤ LƯỢNG THỰC THỰC PHẨM HỘ GIA ĐÌNH TRONG NGÀY QUA**

Họ tên chủ hộ:..... Mã hộ: \_\_ \_\_

Tờ số: \_\_ / Tổng số: \_\_ tờ.

Tên thành viên trả lời:..... Mã số: \_\_ \_\_



Họ tên ĐTV:.....

Tên xã:..... Mã xã: \_\_ \_\_ \_\_ \_\_

Ngày điều tra: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Bữa ăn	Nơi ăn	Mã và tên thức ăn		Phần chế biến trước ăn					Có hay không	Phần còn lại						Mã thực phẩm	
		Tên món ăn	Thành phần món ăn	Đơn vị đo lường (ĐVĐL)	Số lượng ĐVĐL	Trọng lượng 1 ĐVĐL	Tổng trọng lượng	Thái bỏ		Sống/ chín	Đơn vị đo lường (ĐVĐL)	Số lượng ĐVĐL	Trọng lượng 1 ĐVĐL	Số phần còn lại	Trọng lượng còn lại		Ghi chú
1	2	3	4	5	6	7	7a	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
1=sáng; 3=trưa; 5=tối; 2,4,6=thêm	1=trong nhà; 2=ngoài	<i>Ghi cụ thể tên món ăn, phương pháp chế biến. Tên món ăn ghi sang cả cột của thành phần món ăn.</i>		Bát, đĩa, thìa, trọng lượng cân ...	Ghi số lượng đơn vị đo lường	Quy đổi ra gam	Quy đổi ra gam	1=có; 2=không	1=có; 2=không	1=sống; 2=chín	Bát, đĩa, thìa, trọng lượng cân ...	Ghi số lượng đơn vị đo lường	Quy đổi ra gam	so với toàn bộ món trước khi ăn	Quy đổi ra gam	1=Chuyển bữa sau; 2=Không ăn trong ngày hôm qua	
<b>Nhận xét của ĐTV:</b>				<b>Kết quả thử muối I ốt</b>					<b>Nhận xét của ĐT/ GSV:</b>								
				Mẫu muối đổi màu 1 Mẫu muối không đổi màu 2 Không có muối 3 Tình huống khác..... 9					<b>ĐT/ GSV kiểm tra và ký tên:</b>								

**Phụ lục 10: PHIẾU THÔNG TIN THU THẬP MẪU MÁU**



 CHILDREN'S HOSPITAL & RESEARCH CENTER OAKLAND Viện Nghiên cứu Bệnh viện Nhi Oakland,	NGHIÊN CỨU VINAVAC  <b>DANH SÁCH LẤY MẪU MÁU (L2)</b> Cập nhật ngày 10/12/2012	 VIỆN DINH DƯỠNG													
Tên, mã số người lấy máu _____ <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Thời gian <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/>															
Tên, mã số cán bộ kỹ thuật _____ <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Nhiệt độ môi trường <input type="text"/> <input type="text"/> °C Tên, mã xã _____, <input type="text"/> <input type="text"/>															
STT	Họ tên đối tượng	Mã số	Lần thu thập số liệu <sup>a</sup>	Thời gian nhịn ăn (giờ) <sub>b</sub>	Thời gian lấy máu (gg:pp)	Chất lượng máu toàn phần <sup>c</sup>	Thời gian đến khi ly tâm (phút)	Huyết thanh			Huyết tương			Ghi chú	
								Chất lượng <sup>c</sup>	Ống 1-3 (200µL × 3)	Ống 4-6 (500µL × 3)	Ống nâu tránh sáng 7 (500µLx1)	Chất lượng <sup>c</sup>	Ống 1-3 (500µL × 3)		Ống 4 (1000µL)
1		<input type="text"/>	<input type="text"/>		<input type="text"/>										
2		<input type="text"/>	<input type="text"/>		<input type="text"/>										
3		<input type="text"/>	<input type="text"/>		<input type="text"/>										
4		<input type="text"/>	<input type="text"/>		<input type="text"/>										

a) Mã của lần thu thập số liệu: A = bắt đầu tham gia, B = 16 tuần mang thai, C = 32 tuần mang thai;

b) Thời gian tính từ bữa ăn trước;

c) Chất lượng: 1 = bình thường, 2 = vỡ hồng cầu, 3 = hình thành dây sau ly tâm

**Phụ lục 11: PHIẾU KIỂM TRA LẤY MÁU**

 CHILDREN'S HOSPITAL & RESEARCH CENTER OAKLAND Viện Nghiên cứu - Bệnh viện Nhi Oakland	<b>NGHIÊN CỨU VINA VAC</b>  <b>PHIẾU KIỂM TRA          LẤY MÁU XÉT NGHIỆM (CL2)</b> Cập nhật ngày 10/12/2012	 <b>VDD</b> VIỆN DINH DƯỠNG
(a) Ngày kiểm tra: <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/>		(b) Địa điểm: _____ <input type="text"/> <input type="text"/>
<p>1. Thời gian bắt đầu lấy máu (hh:pp): <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>2. Số đối tượng đến để lấy máu? _____</p> <p>3. Trong đó, số đối tượng đã ăn sáng? _____</p> <p>4. Uống nước trước khi lấy máu? (0 - không; 1 - có): <input type="checkbox"/></p> <p>5. Điều kiện cơ sở vật chất cho việc lấy máu:</p> <p>5.1. Phòng nghỉ trước khi lấy máu (0 - không; 1 - có): <input type="checkbox"/></p> <p>5.2. Ghế ngồi cho đối tượng (0 - không; 1 - có): <input type="checkbox"/></p> <p>5.3. Điều kiện về điện nước (mất điện hay không....): _____</p> <p>6. Chăm sóc đối tượng sau lấy máu? <input type="checkbox"/>          (0 - không; 1 - có):          Nếu "Có" - Ghi rõ: _____</p> <p>7. Đối tượng có được nhận tiền bồi dưỡng không? <input type="checkbox"/>          (0 - không; 1 - có):          Nếu "Có" - Ghi rõ số tiền: _____</p> <p>8. Người thực hiện lấy máu: _____</p> <p>9. Mẫu máu được ly tâm tại đâu? _____</p> <p>10. Người thực hiện chia mẫu máu: _____</p> <p>11. Thời gian ly tâm kể từ khi lấy máu? _____ phút</p> <p>12. Các thông tin trong Danh sách lấy mẫu máu L2 <input type="checkbox"/>          có được điền đầy đủ và chính xác không?</p>	<p>Nhận xét: _____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>Tên người kiểm tra: _____</p> <p>Chữ ký _____</p>	

**Phụ lục 12: SỔ THEO DÕI CHẾ BIẾN THỰC PHẨM**



**SỔ THEO DÕI  
LƯỢNG THỰC PHẨM MUA VÀ CHẾ BIẾN HÀNG NGÀY**

*Cập nhật ngày 10/12/2012*

***NGHIÊN CỨU VINA-VAC***

Bổ sung thực phẩm trước, trong khi mang thai  
và kết quả thai nghén ở nông thôn Việt Nam

Tên và mã số nơi chế biến: .....

Tên và mã số người chế biến: .....

Ngày:  /  /

Thực đơn số:

**1. Mua thực phẩm**

Tên thực phẩm	Số lượng	Đơn giá	Tổng tiền

**2. Chế biến thực phẩm**

Trọng lượng từng loại thực phẩm sau chế biến [g]	Số đối tượng	Trọng lượng trong 1 khẩu phần bổ sung [g]

**3. Bàn giao thực phẩm**



TT	Xã	Điểm ăn	Số suất ăn	Ký nhận
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				

**4. Ghi chú (nếu có):** .....

.....



**Phụ lục 13: PHIẾU KIỂM TRA CHẾ BIẾN THỰC PHẨM TẠI BẾP NẤU**

 <b>CHILDREN'S HOSPITAL &amp; RESEARCH CENTER OAKLAND</b> Viện Nghiên cứu - Bệnh viện Nhi Oakland	<b>NGHIÊN CỨU VINA VAC</b>  <b>PHIẾU KIỂM TRA BẾP NẤU THỰC PHẨM BỔ SUNG (C1)</b> Cập nhật ngày 10/12/2012	 <b>VDD</b> VIỆN DINH DƯỠNG
(a) Ngày <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>		(b) Địa điểm nấu <input type="text"/>
<p><b>MUA THỰC PHẨM BỔ SUNG</b></p> <p>1. <b>Thực đơn số:</b> <input type="text"/></p> <p>2. <b>Tên người mua:</b> _____</p> <p>3. <b>Các loại thực phẩm mua theo thực đơn:</b></p> <p>3.1. Thực phẩm 1: _____          Trọng lượng: _____ g; Số tiền _____ đ.          Nơi mua: _____</p> <p>3.2. Thực phẩm 2: _____          Trọng lượng: _____ g; Số tiền _____ đ.          Nơi mua: _____</p> <p>3.3. Thực phẩm 3: _____          Trọng lượng: _____ g; Số tiền _____ đ.          Nơi mua: _____</p> <p><b>CHUẨN BỊ THỰC PHẨM BỔ SUNG</b></p> <p>4. <b>Sơ chế:</b></p> <p>4.1. Thực phẩm 1:          Cân trước sơ chế (0 - không; 1 - có): <input type="checkbox"/>          Nếu "có", ghi trọng lượng cân: _____ g          Cân sau sơ chế (0 - không; 1 - có): <input type="checkbox"/>          Nếu "có", ghi trọng lượng cân: _____ g</p> <p>4.2. Thực phẩm 2:          Cân trước sơ chế (0 - không; 1 - có): <input type="checkbox"/>          Nếu "có", ghi trọng lượng cân: _____ g          Cân sau sơ chế (0 - không; 1 - có): <input type="checkbox"/>          Nếu "có", ghi trọng lượng cân: _____ g</p> <p>4.3. Thực phẩm 3:          Cân trước sơ chế (0 - không; 1 - có): <input type="checkbox"/>          Nếu "có", ghi trọng lượng cân: _____ g          Cân sau sơ chế (0 - không; 1 - có): <input type="checkbox"/>          Nếu "có", ghi trọng lượng cân: _____ g</p>	<p>5. <b>Quy trình chế biến:</b></p> <p>Dùng nước trong chế biến (0 - không; 1 - có)? <input type="checkbox"/>          Nếu "có", bao nhiêu ml?: _____</p> <p>Dùng dầu mỡ trong chế biến (0 - không; 1 - có)? <input type="checkbox"/>          Nếu "có", bao nhiêu ml?: _____</p> <p>Dùng gia vị trong chế biến (0 - không; 1 - có)? <input type="checkbox"/>          Nếu "có", loại gì? _____ bao nhiêu ml/g?: _____</p> <p>Loại bếp nấu: _____</p> <p>6. <b>Thời gian kết thúc chế biến (nh/pp):</b> <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/></p> <p><b>CHIA THỰC PHẨM (0 - không; 1 - có)</b></p> <p>7. <b>Trọng lượng thực phẩm sau chế biến:</b></p> <p>Thực phẩm 1: _____ g          Thực phẩm 2: _____ g          Thực phẩm 3: _____ g</p> <p>8. <b>Cân kiểm tra trọng lượng từng khẩu phần bổ sung?</b> <input type="checkbox"/></p> <p>9. <b>Nếu "có", trọng lượng từng loại thực phẩm cho một đối tượng:</b></p> <p>Thực phẩm 1: _____ g          Thực phẩm 2: _____ g          Thực phẩm 3: _____ g</p> <p>10. <b>Hộp đựng khẩu phần có đảm bảo vệ sinh không?</b> <input type="checkbox"/>          Ghi rõ chất liệu: _____</p> <p>11. <b>Thời gian nhận thực phẩm?(nh/pp):</b> <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/></p> <p>12. <b>Ký nhận lời bàn giao?</b> <input type="checkbox"/></p> <p>13. <b>Số theo dõi của người nấu có được ghi đúng và đầy đủ không?</b> <input type="checkbox"/></p> <p>Tên người kiểm tra: _____          Ký tên: _____          Ghi chú: _____</p>	

**Phụ lục 14: SỔ THEO DÕI ĂN**



**SỔ THEO DÕI  
LƯỢNG THỰC PHẨM ĂN HÀNG NGÀY**

*Cập nhật ngày 10/12/2012*

***NGHIÊN CỨU VINAVAC***

Bổ sung thực phẩm trước, trong khi mang thai  
và kết quả thai nghén ở nông thôn Việt Nam

Tên và mã số địa điểm ăn: .....

Tên và mã số người tổ chức ăn: .....

Tên và mã số nơi chế biến: .....



Ngày:   /   /      Thực đơn số:      Số phần ăn được bàn giao:

Điều kiện tự nhiên: .....

Trọng lượng thực phẩm 1: ..... trong 1 xuất ăn bổ sung:    gam

Trọng lượng thực phẩm 2: ..... trong 1 xuất ăn bổ sung:    gam



Trọng lượng thực phẩm 3: ..... trong 1 xuất ăn bổ sung:    gam



Họ tên: ..... Khu: ... Địa điểm ăn: ..... Mức tiêu thụ thực phẩm bổ sung. ..... <input type="text"/> ; Còn lại:..... (g) ..... <input type="text"/> ; Còn lại:..... (g) ..... <input type="text"/> ; Còn lại:..... (g) Lý do không ăn hết: .....	Họ tên: ..... Khu: ... Địa điểm ăn: ..... Mức tiêu thụ thực phẩm bổ sung. ..... <input type="text"/> ; Còn lại:..... (g) ..... <input type="text"/> ; Còn lại:..... (g) ..... <input type="text"/> ; Còn lại:..... (g) Lý do không ăn hết: .....	Họ tên: ..... Khu: ... Địa điểm ăn: ..... Mức tiêu thụ thực phẩm bổ sung. ..... <input type="text"/> ; Còn lại:..... (g) ..... <input type="text"/> ; Còn lại:..... (g) ..... <input type="text"/> ; Còn lại:..... (g) Lý do không ăn hết: .....
Họ tên: ..... Khu: ... Địa điểm ăn: ..... Mức tiêu thụ thực phẩm bổ sung. ..... <input type="text"/> ; Còn lại:..... (g) ..... <input type="text"/> ; Còn lại:..... (g) ..... <input type="text"/> ; Còn lại:..... (g) Lý do không ăn hết: .....	Họ tên: ..... Khu: ... Địa điểm ăn: ..... Mức tiêu thụ thực phẩm bổ sung. ..... <input type="text"/> ; Còn lại:..... (g) ..... <input type="text"/> ; Còn lại:..... (g) ..... <input type="text"/> ; Còn lại:..... (g) Lý do không ăn hết: .....	Họ tên: ..... Khu: ... Địa điểm ăn: ..... Mức tiêu thụ thực phẩm bổ sung. ..... <input type="text"/> ; Còn lại:..... (g) ..... <input type="text"/> ; Còn lại:..... (g) ..... <input type="text"/> ; Còn lại:..... (g) Lý do không ăn hết: .....
Họ tên: ..... Khu: ... Địa điểm ăn: ..... Mức tiêu thụ thực phẩm bổ sung. ..... <input type="text"/> ; Còn lại:..... (g) ..... <input type="text"/> ; Còn lại:..... (g) ..... <input type="text"/> ; Còn lại:..... (g) Lý do không ăn hết: .....	Họ tên: ..... Khu: ... Địa điểm ăn: ..... Mức tiêu thụ thực phẩm bổ sung. ..... <input type="text"/> ; Còn lại:..... (g) ..... <input type="text"/> ; Còn lại:..... (g) ..... <input type="text"/> ; Còn lại:..... (g) Lý do không ăn hết: .....	Họ tên: ..... Khu: ... Địa điểm ăn: ..... Mức tiêu thụ thực phẩm bổ sung. ..... <input type="text"/> ; Còn lại:..... (g) ..... <input type="text"/> ; Còn lại:..... (g) ..... <input type="text"/> ; Còn lại:..... (g) Lý do không ăn hết: .....

**Chú ý:**

- Ghi rõ mức tiêu thụ từng loại thực phẩm bổ sung do Nghiên cứu cung cấp: 1-ăn hết; 2-không ăn hết.  
Nếu "không ăn hết", cân lại và ghi rõ số lượng từng loại thực phẩm còn lại (tính theo gam)
- Ghi rõ lý do nếu đối tượng không ăn hết phần thực phẩm bổ sung do Nghiên cứu cung cấp.

**Phụ lục 15: PHIẾU KIỂM TRA TỔ CHỨC ĂN**

 CHILDREN'S HOSPITAL & RESEARCH CENTER OAKLAND Viện Nghiên cứu - Bệnh viện Nhi Oakland	<b>NGHIÊN CỨU VINA VAC</b> <b>PHIẾU KIỂM TRA</b> <b>TỔ CHỨC ĂN</b> <b>THỰC PHẨM BỔ SUNG (C2)</b> Cập nhật ngày 10/12/2012	 <b>VDD</b> VIỆN DINH DƯỠNG
(a) Ngày <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>		(b) Địa điểm: <input type="text"/>
<p>1. Thực đơn số: <input type="text"/></p> <p>2. Thời gian ăn (hh:pp): <input type="text"/> / <input type="text"/></p> <p>3. Số xuất thực phẩm bổ sung: _____</p> <p>4. Các loại thực phẩm có trong khẩu phần bổ sung:</p> <p>Thực phẩm 1: _____</p> <p>Thực phẩm 2: _____</p> <p>Thực phẩm 3: _____</p> <p>5. Số đối tượng đang ăn tại xã: _____</p> <p>6. Nơi ăn thực phẩm bổ sung:</p> <p style="text-align: center;"><i>Ghi rõ số đối tượng và địa điểm ăn</i></p> <p>_____ đối tượng ăn tại điểm ăn 1: _____</p> <p>_____ đối tượng ăn tại điểm ăn 2: _____</p> <p>_____ đối tượng ăn tại điểm ăn 3: _____</p> <p>7. Các đối tượng có ăn hết thực phẩm bổ sung không?          (0 - không; 1 - có) <input type="checkbox"/></p> <p>8. Nếu "không", ghi số đối tượng không ăn hết? _____</p> <p>Loại thực phẩm không ăn hết: _____</p> <p>Lý do không ăn hết: _____</p> <p>_____</p> <p>9. Cân lại thực phẩm thừa (0 - không; 1 - có) <input type="checkbox"/></p> <p>10. Số đối tượng không đến ăn? _____</p> <p>Lý do không đến ăn thực phẩm bổ sung: _____</p> <p>_____</p> <p>Cách xử trí của người tổ chức ăn: _____</p> <p>_____</p>	<p>11. Thời gian kết thúc ăn (hh:pp): <input type="text"/> / <input type="text"/></p> <p>12. Số theo dõi ăn có được ghi đúng, đầy đủ thông tin và ghi số ngay tại điểm ăn không? <input type="checkbox"/></p> <p>Nhận xét: _____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>Tên người kiểm tra: _____</p> <p>Chữ ký: _____</p>	

 CHILDREN'S HOSPITAL & RESEARCH CENTER OAKLAND Viện Nghiên cứu – Bệnh viện Nhi Oakland	NGHIÊN CỨU VINAVAC <b>PHIẾU PHÒNG VẤN</b> <b>SỨC KHỎE BÀ MẸ (S3)</b> Cập nhật ngày 10/12/2012	 VDD VIỆN DINH DƯỠNG
(a) Tên, mã số đối tượng _____ (b) Lần thu thập số liệu*: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	(c) Tên, mã xã _____ (d) Ngày <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
<b>SỨC KHỎE HIỆN TẠI</b> 1. <b>Huyết áp (mm Hg)</b> Tối đa <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mm Hg Tối thiểu <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mm Hg 2. <b>Nhiệt độ cơ thể</b> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> °C 3. <b>Cao từ cung (nếu có thai)</b> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> cm 4. <b>Kể từ lần cuối tôi gặp chị đến nay, chị có bị ốm hay có vấn đề gì về sức khỏe không?</b> 0 - Không, 1 - Có Nếu "không", chuyển sang câu 2. Nếu "có", hỏi tiếp. <b>Vấn đề về sức khỏe chị vừa nói đó là gì?</b> a. Ốm lần 1: _____ i. Ngày bắt đầu bị (nn/tt) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ii. Ngày khỏi (nn/tt) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> iii. Trong lần ốm này chị có đi gặp bác sỹ hoặc y tá để khám không? 0 - Không, 1 - Có iv. Chị có phải nằm viện điều trị không? <input type="checkbox"/> 0 - Không, 1 - Có b. Ốm lần 2: _____ i. Ngày bắt đầu bị (nn/tt) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ii. Ngày khỏi (nn/tt) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> iii. Trong lần ốm này chị có đi gặp bác sỹ hoặc y tá để khám không? 0 - Không, 1 - Có iv. Chị có phải nằm viện điều trị không? <input type="checkbox"/> 0 - Không, 1 - Có c. Ốm lần 3: _____ i. Ngày bắt đầu bị (nn/tt) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ii. Ngày khỏi (nn/tt) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> iii. Trong lần ốm này chị có đi gặp bác sỹ hoặc y tá để khám không? 0 - Không, 1 - Có iv. Chị có phải nằm viện điều trị không? <input type="checkbox"/> 0 - Không, 1 - Có	<b>THUỐC, VI CHẤT (vitamin, chất khoáng)</b> 5. <b>Hiện chị có uống loại thuốc/ vi chất (vitamin, chất khoáng) nào không?</b> a. 0 - Không, 1 - Có. <input type="checkbox"/> Nếu "có", hỏi tiếp. Xin chị cho tôi xem loại thuốc đó? b. Loại thuốc: i. Tên: _____ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ii. Chị bắt đầu uống từ khi nào? _____ iii. <input type="checkbox"/> Đơn vị dùng (1 - giọt, 2 - viên, 3 - thìa cafe, 4 - thìa canh, 5 - thìa đong, 6 - dạng tiêm) iv. <input type="checkbox"/> Tần xuất (1 - hàng ngày, 2 - hàng tuần, 3 - hàng tháng, 4 - một liều duy nhất) c. Loại thuốc: i. Tên: _____ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ii. Chị bắt đầu uống từ khi nào? _____ iii. <input type="checkbox"/> Đơn vị dùng (1 - giọt, 2 - viên, 3 - thìa cafe, 4 - thìa canh, 5 - thìa đong, 6 - dạng tiêm) iv. <input type="checkbox"/> Tần xuất (1 - hàng ngày, 2 - hàng tuần, 3 - hàng tháng, 4 - một liều duy nhất) d. Loại thuốc: i. Tên: _____ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ii. Chị bắt đầu uống từ khi nào? _____ iii. <input type="checkbox"/> Đơn vị dùng (1 - giọt, 2 - viên, 3 - thìa cafe, 4 - thìa canh, 5 - thìa đong, 6 - dạng tiêm) iv. <input type="checkbox"/> Tần xuất (1 - hàng ngày, 2 - hàng tuần, 3 - hàng tháng, 4 - một liều duy nhất) <b>TÌNH TRẠNG CÓ THAI</b> 6. <b>Yêu cầu được xem bảng theo dõi chu kỳ kinh. Đối tượng có lịch theo dõi chu kỳ kinh không?</b> 0 - Không, 1 - Có <input type="checkbox"/> Nếu "không", nhắc đối tượng mang theo bảng theo dõi chu kỳ kinh nguyệt vào lần tới. Nếu đối tượng bị mất lịch, ghi chú xuống dưới phiếu và cung cấp 1 lịch theo dõi chu kỳ kinh thay thế?	



**NGHỀ NGHIỆP VÀ CÔNG VIỆC THỂ LỰC**

10. Hiện nay chị có đi làm không?

a. 0 - Không, 1 - Có.

b. Nếu có, chị đi làm...? 1 - Nửa ngày, 2 - Cả ngày.

c. **Hiện chị đang làm nghề gì?** (xem bảng mã nghề nghiệp)  
\_\_\_\_\_

11. **Chị phải làm việc bao nhiêu giờ/ngày?**

Liệt kê 3 công việc chính mà bà mẹ phải làm? (xem bảng mã)

- i. \_\_\_\_\_
- ii. \_\_\_\_\_
- iii. \_\_\_\_\_

12. **Chị có phải làm việc ngoài đồng ruộng không?**

a. 0 - Không, 1 - Có.

b. Nếu "có", Tần suất làm việc ngoài đồng ruộng?   
1 - vài lần/tháng, 2 - một ngày/tuần,  
3 - hai ba ngày/tuần, 4 - từ bốn ngày trở lên/tuần

c. **Mỗi lần đi làm chị làm trong bao lâu?**   
1 - dưới 2 giờ/ngày, 2 - ba đến bốn giờ/ngày  
3 - năm đến bảy giờ/ngày, 4 - từ 8 giờ trở lên/ngày

d. **Chị có phải làm việc trong điều kiện nước/bùn ngập trên đầu gối không?**   
0 - Không, 1 - Có.

e. Nếu "có", Lần cuối chị làm việc trong điều kiện ngập nước là khi nào?  
Ngày   /   /

f. **Khi làm việc ngoài đồng ruộng, chị có phải tiếp xúc trực tiếp với phân tươi không?**   
0 - Không, 1 - Có.

g. Nếu "có", lần cuối chị phải tiếp xúc trực tiếp với phân tươi là khi nào?  
Ngày   /   /

13. **Loại lao động thể lực của chị là gì?**

- 1 - Nhẹ (không ra mồ hôi, không đòi hỏi nhiều sức lực)
- 2 - Vừa (đôi khi có thể ra mồ hôi, yêu cầu về thể lực vừa phải, mang vác nhẹ)
- 3 - Nặng (mang vác trên 20kg, thường xuyên ra mồ hôi)

14. **Loại lao động trí óc của chị là gì?**

- 1 - Dễ (chỉ cần suy nghĩ chút ít)
- 2 - Trung bình (cần phải suy nghĩ, nhưng có thể đưa ra quyết định nhanh, ít quan trọng)
- 3 - Khó (thường phải đưa ra những quyết định quan trọng, mà nếu sai có thể dẫn đến hậu quả lớn, ảnh hưởng đến công việc)

Mã số người phỏng vấn:

Ký tên \_\_\_\_\_

Ngày điều tra \_\_\_\_\_

Mã người giám sát:

Ký tên \_\_\_\_\_

Ngày giám sát \_\_\_\_\_

Chú ý: .....

.....

.....

.....

.....

**PHỤ LỤC 17****DANH SÁCH PHỤ NỮ THAM GIA NGHIÊN CỨU**

<b>Thứ tự</b>	<b>Họ và tên</b>	<b>Tuổi</b>	<b>Địa chỉ</b>
1	Đinh Thị Bích	19	Tiên Lương
2	Nguyễn Thị Vân Anh	24	Tiên Lương
3	Trần Thị Phương	19	Tiên Lương
4	Trần Thị Hà	19	Tiên Lương
5	Lê Thị Lan Anh	23	Tiên Lương
6	Nguyễn Thị Thảo	25	Tiên Lương
7	Trần Gia Như	22	Tiên Lương
8	Trần thị lan Hương	21	Tiên Lương
9	Nguyễn thị Thu	21	Tiên Lương
10	Nguyễn thị Kim Dung	19	Tiên Lương
11	Nguyễn Thị Sinh	19	Tiên Lương
12	Nguyễn Thị Đào	23	Tiên Lương
13	Lê Thị Thảo	25	Tiên Lương
14	Trần Thị Hà	18	Tiên Lương
15	Hoàng Thị Loan	20	Tiên Lương
16	Nguyễn Thị Thanh Tâm	19	Tiên Lương
17	Nguyễn Thị Hợp	19	Tiên Lương
18	Nguyễn thị Kim Chung	25	Tiên Lương
19	Đinh thị Văn	21	Tiên Lương
20	Trần Thị Kim Chung	20	Tiên Lương
21	Trần Thị Huệ	21	Tiên Lương
22	Nguyễn Thị Kim Tuyến	22	Tiên Lương
23	Đàm Thị Hồng Nhung	22	Tiên Lương
24	Lê Thị Thanh Thủy	26	Tiên Lương
25	Nguyễn Thị Thủy	24	Tiên Lương
26	Trần Thị Loan	20	Tiên Lương
27	Trần Thị Hằng	18	Tuy Lộc
28	Tạ Thị Vân Anh	21	Tuy Lộc
29	Nguyễn Thị Bích Hồng	27	Tuy Lộc
30	Hà Thị Huyền	24	Tuy Lộc
31	Phạm thị Tâm	19	Tuy Lộc
32	Kiều thị Thu Huyền	20	Tuy Lộc
33	Nguyễn Thị Chung	18	Tuy Lộc
34	Nguyễn Thị Thanh Hải	20	Tuy Lộc
35	Hoàng Thị Thom	23	Tuy Lộc
36	Nguyễn Thị Nga	24	Tuy Lộc
37	Nguyễn Thị Tài	26	Tuy Lộc
38	Lê Thị Minh Thu	19	Tuy Lộc
39	Trần thị Oanh	18	Tuy Lộc
40	Nguyễn thị Huyền	19	Tuy Lộc
41	Nguyễn thị Ngân	18	Tuy Lộc



42	Lê Thị Thanh Phương	19	Tuy Lộc
43	Nguyễn thị Thanh Hải	20	Tuy Lộc
44	Hà Thị Kim Oanh	21	Tuy Lộc
45	Nguyễn Thị Anh Đào	21	Tuy Lộc
46	Trịnh Thị Thu Hằng	18	Tuy Lộc
47	Trịnh Thanh Vân	19	Tuy Lộc
48	Nguyễn Thị Tình	30	Tuy Lộc
49	Lê Thị Hương Hiền	21	Tuy Lộc
50	Nguyễn Thị Tươi	24	Ngô Xá
51	Nguyễn Thị Loan	23	Ngô Xá
52	Nguyễn Thị Thơm	22	Ngô Xá
53	Nguyễn Thị Bằng	19	Ngô Xá
54	Nguyễn Thị Thuý	22	Ngô Xá
55	Nguyễn Thị Yến	19	Ngô Xá
56	Vũ Thị Tuyền	18	Ngô Xá
57	Nguyễn Thị Xuân K6	22	Ngô Xá
58	Nguyễn Thị Hà	22	Ngô Xá
59	Nguyễn Thị Hải	20	Ngô Xá
60	Bạch Thị Bích Hồng	24	Ngô Xá
61	Nguyễn Thị Thuý Vinh	19	Ngô Xá
62	Nguyễn Thị Hiền	22	Ngô Xá
63	Nguyễn thị Lan	20	Ngô Xá
64	Nguyễn Thị Sang	20	Ngô Xá
65	Nguyễn thị Hà	23	Ngô Xá
66	Đỗ Thị Thuý	20	Ngô Xá
67	Nguyễn thị Thắm	23	Ngô Xá
68	Nguyễn Thị Tuyền	21	Ngô Xá
69	Phan Thị Biên	20	Ngô Xá
70	Nguyễn Thị Thùy	25	Ngô Xá
71	Nguyễn Thị Hồng	19	Ngô Xá
72	Nguyễn Thị Mến	19	Ngô Xá
73	Nguyễn Thị Hương	20	Ngô Xá
74	Nguyễn Thị Hoa	20	Ngô Xá
75	Trần thị Mai	19	Ngô Xá
76	Nguyễn thị Mới	20	Ngô Xá
77	Nguyễn Thị Phương	20	Ngô Xá
78	Hồ Thị Hoa	20	Ngô Xá
79	Nguyễn thị Bằng	21	Ngô Xá
80	Nguyễn thị Hồng Vân	23	Ngô Xá
81	Nguyễn Thị Thuý	22	Ngô Xá
82	Nguyễn thị Thùy	20	Ngô Xá
83	Trần Thị Hương	19	Ngô Xá
84	Nguyễn Thị Lựu	21	Ngô Xá
85	Nguyễn Thị Nam	19	Ngô Xá

T  
UN  
Y  
HU  
GIAN

86	Nguyễn Thị Liên	21	Ngô Xá
87	Nguyễn Thị Hương	18	Ngô Xá
88	Kiều thị Hoàng Yến	22	Phượng Vỹ
89	Nguyễn Thị Liên	23	Phượng Vỹ
90	Lê Thị Anh	19	Phượng Vỹ
91	Nguyễn Thị Thơm	18	Phượng Vỹ
92	Nguyễn Thị Yên	18	Phượng Vỹ
93	Nguyễn Thị Nhung	18	Phượng Vỹ
94	Bùi Thị hương	21	Phượng Vỹ
95	Phạm Thị Nhung	24	Phượng Vỹ
96	Nguyễn Thị Vui	19	Phượng Vỹ
97	Nguyễn Thị Thơm	20	Phượng Vỹ
98	Nguyễn Thị Thảo	27	Phượng Vỹ
99	Vy Thị Ánh Tuyết	24	Phượng Vỹ
100	Lê Thị Bích	24	Phượng Vỹ
101	Nguyễn Thị Mai	19	Phượng Vỹ
102	Nguyễn Thị Sinh	24	Phượng Vỹ
103	Nguyễn Thị Hương	23	Phượng Vỹ
104	Kiều Thị Thu Hà	24	Phượng Vỹ
105	Nguyễn Thị Thanh Huyền	22	Phượng Vỹ
106	Phạm thị Lệ	22	Phượng Vỹ
107	Lê Hồng Nhung	21	Phượng Vỹ
108	Nguyễn Thị Mùi	22	Phượng Vỹ
109	Nguyễn Thị Đoàn	20	Phượng Xá
110	Nguyễn Thị Thúy Phương	21	Phượng Xá
111	Nguyễn Thúy Tuyên	22	Phượng Xá
112	Nguyễn Thị Kim Chi	26	Phượng Xá
113	Trịnh thị Hương	23	Phượng Xá
114	Nguyễn Thị thanh Hoa	23	Phượng Xá
115	Vi Thị Thanh Huyền	19	Phượng Xá
116	Nguyễn Thị Hương Gian	22	Phượng Xá
117	Nguyễn Thị Nhung	26	Phượng Xá
118	Nguyễn thị Hương	21	Phượng Xá
119	Vy Thị Thuý	19	Đồng Cam
120	Nguyễn Xuân Hiến	18	Đồng Cam
121	Nguyễn Thị Thu Hiến	20	Đồng Cam
122	Hoàng Thị Phượng	19	Đồng Cam
123	Bùi Thị Hạnh	22	Đồng Cam
124	Nguyễn thị Ngọc Ánh	21	Đồng Cam
125	Nguyễn Thị Ngọc	20	Đồng Cam
126	Nguyễn T Hoài Thương	23	Đồng Cam
127	Huỳnh Thị Hương	23	Đồng Cam
128	Ngô Thị Thuý Lan	19	Thụy Liễu
129	Tạ Thị Hòa	21	Thụy Liễu



130	Ngô Thị Yên	20	Thụy Liễu
131	Nguyễn Thị Thục	22	Thụy Liễu
132	Nguyễn Thị Kim Dung	20	Thụy Liễu
133	Nguyễn Thị Huyền	19	Thụy Liễu
134	Trần Thị Lan	21	Thụy Liễu
135	Phạm Thị Vượng	26	Thụy Liễu
136	Hoàng Thị Minh Hải	24	Thụy Liễu
137	Trần Thị Thúy Hằng	23	Thụy Liễu
138	Nguyễn Thị Sỹ	20	Tam Sơn
139	Nguyễn Thị Đào	23	Tam Sơn
140	Nguyễn Thị Định	20	Tam Sơn
141	Hà Thị Thành	30	Tam Sơn
142	Vũ thị Tuyết Minh	30	Tam Sơn
143	Đặng Thị Nhung	19	Tam Sơn
144	Bùi Thị Thúy	21	Tam Sơn
145	Đinh Thị Bích	17	Tam Sơn
146	Nguyễn Thị Hương	18	Tam Sơn
147	Phùng Thị Thái	21	Tam Sơn
148	Nguyễn thị Hòa	28	Tam Sơn
149	Lê Thị Bình	18	Tam Sơn
150	Nguyễn Thị Hồng Nhâm	22	Tam Sơn
151	Nguyễn Thị Huyền	19	Tam Sơn
152	Bùi thị Minh Thúy	24	Phú Khê
153	Nguyễn Thị Minh Thắng	26	Phú Khê
154	Đỗ Thị Trung Thu	21	Phú Khê
155	Nguyễn Thị Hồng Hà	24	Phú Khê
156	Nguyễn Thị Tâm	31	Phú Khê
157	Trần Thị Hồng Hạnh	23	Phú Khê
158	Nguyễn Thị Hường	22	Phú Khê
159	Đoàn Thị Hiền	30	Sơn Tinh
160	Đinh Thị Thanh Đoàn	20	Sơn Tinh
161	Trương Thị Thu Hà	19	Sơn Tinh
162	Hà Thị Thảo	23	Sơn Tinh
163	Phí thị Dề Huệ	20	Sơn Tinh
164	Nguyễn thị Thảo	24	Sơn Tinh
165	Nguyễn Thị Diễm Hương	21	Sơn Tinh
166	Vương Thị Sang	25	Sơn Tinh
167	Hoàng Thị Thanh Tâm	19	Sơn Tinh
168	Hoàng Thị Thu Hiền	20	Sơn Tinh
169	Nguyễn Thị Thanh Giang	22	Sơn Tinh
170	Hoàng Thị Loan	22	Sơn Tinh
171	Nguyễn Thị Trang	17	Sơn Tinh
172	Lê Thị Niên	18	Sơn Tinh
173	Nguyễn Thị Nhung	23	Sơn Tinh

174	Hà thị Kim Anh	23	Sơn Tinh
175	Đỗ Thị Như Quỳnh	25	Sơn Tinh
176	Nguyễn Thị Khuyên	18	Sơn Tinh
177	Hoàng Thị Thảo	20	Sơn Tinh
178	Hà Thị Luyến	18	Sơn Tinh
179	Hà Thị Thu Huyền	20	Sơn Tinh
180	Hoàng Thị Lan	23	Sơn Tinh
181	Nguyễn Thị Hường	20	Sơn Tinh
182	Trần Thị Thanh Huyền	18	Sơn Tinh
183	Đào Thị Thu Hiền	20	Sơn Tinh
184	Phan Thị Xuyên	20	Hương Lung
185	Nguyễn Thị Hiền	18	Hương Lung
186	Dương Thị Thủy	19	Hương Lung
187	Phan thị Hường	18	Hương Lung
188	Nguyễn Thị Bích Ngọc	19	Hương Lung
189	Nguyễn thị Hải Yến	23	Hương Lung
190	Nguyễn Thị Đạt	22	Hương Lung
191	Phan thị Huế	24	Hương Lung
192	Trần thị Hồng Lý	20	Hương Lung
193	Trần Thị Phú	18	Hương Lung
194	Nguyễn Thị Bích thảo	19	Hương Lung
195	Trần Thị Thu	17	Hương Lung
196	Nguyễn Thị Huyền	22	Hương Lung
197	Nguyễn Thị Đinh	23	Hương Lung
198	Nguyễn Thị Loan	18	Hương Lung
199	Nguyễn Thị Tươi	27	Hương Lung
200	Nguyễn Thị Trang	21	Hương Lung
201	Nguyễn Thanh Hải	18	Hương Lung
202	Đinh Thị Lý	23	Hương Lung
203	Đặng Loan Phương	23	Hương Lung
204	Nguyễn Thị Nhâm	20	Hương Lung
205	Nguyễn Thị Kiều Oanh	20	Hương Lung
206	Phùng Thị Hậu	20	Hương Lung
207	Đỗ Thị Liên	19	Hương Lung
208	Nguyễn Thị Vân	19	Hương Lung
209	Nguyễn Thị Huệ	20	Hương Lung
210	Trần Thị Anh	20	Hương Lung
211	Nguyễn Thị Liễu	25	Hương Lung
212	Đặng Thanh Dâng	24	Hương Lung
213	Nguyễn Thị Diên	25	Hương Lung
214	Nguyễn Thị Hạnh	20	Tạ Xá
215	Nguyễn Thị Nhung	18	Tạ Xá
216	Nguyễn Thị Nền	20	Tạ Xá
217	Nguyễn Thị Hà	21	Tạ Xá



218	Nguyễn Thị Nghĩa	19	Tạ Xá
219	Hoàng Thị Vững	18	Tạ Xá
220	Nguyễn Thị Anh	20	Tạ Xá
221	Hoàng Thị Đào	22	Tạ Xá
222	Nguyễn Thị Hằng	19	Tạ Xá
223	Nguyễn Thị Dung	18	Tạ Xá
224	Nguyễn Thị Thanh	18	Tạ Xá
225	Lê Thị Phương Thảo	19	Tạ Xá
226	Nguyễn Thị Súc	18	Tạ Xá
227	Hoàng Thị Hạnh	23	Tạ Xá
228	Nguyễn Thị Chiến	20	Tạ Xá
229	Hoàng Thị Quỳnh	18	Tạ Xá
230	Mai thị Lan	19	Tạ Xá
231	Nguyễn thị Hiền	18	Tạ Xá
232	Phan thị Thanh Hương	21	Tạ Xá
233	Nguyễn Thị Hoa	19	Tạ Xá
234	Nguyễn Thị Hồng Hạnh	18	Tạ Xá
235	Nguyễn Thị Muội	19	Tạ Xá
236	Nguyễn Thị Hiến	19	Tạ Xá
237	Nguyễn Thị Thu	20	Tạ Xá
238	Nguyễn Thị Nhất	18	Tạ Xá
239	Nguyễn Thị Sáng	19	Tạ Xá
240	Nguyễn Thị Huệ	21	Tạ Xá
241	Phùng Thị Phương	18	Tạ Xá
242	Mai Thị Sáng	20	Tạ Xá
243	Hoàng Thị Hạnh	19	Tạ Xá
244	Nguyễn Thị Phiến	18	Tạ Xá
245	Nguyễn Thị Vui	28	Tạ Xá
246	Mai Thị Thanh Miên	20	Tạ Xá
247	Hoàng Thị Hoa	21	Tạ Xá
248	Nguyễn Thị Ngọc Anh	21	Tạ Xá
249	Nguyễn thị Nữ	20	Tạ Xá
250	Quách thị Hải	24	Tạ Xá
251	Lê Thanh Hường	20	Tạ Xá
252	Nguyễn Thị Hùy	21	Tạ Xá
253	Nguyễn Thị Lục	21	Tạ Xá
254	Mai Thị Huệ	19	Tạ Xá
255	Lê Thị Huệ	20	Tạ Xá
256	Nguyễn Thị Tính	21	Tạ Xá
257	Nguyễn Thị Hòa	18	Tạ Xá
258	Nguyễn Thị Dung	22	Văn Khúc
259	Đặng Thị Lan Hương	30	Văn Khúc
260	Nguyễn Thị Lượng	21	Văn Khúc
261	Nguyễn Thị Thanh Nga	24	Văn Khúc



262	Đặng Thị Hương	22	Văn Khúc
263	Phùng Thị Tâm	22	Văn Khúc
264	Nguyễn Thị Thành	18	Văn Khúc
265	Hoàng Thị Hạnh	23	Văn Khúc
266	Hoàng Thị Chinh	22	Văn Khúc
267	Nguyễn Thị Hương	20	Văn Khúc
268	Nguyễn Ánh Hồng	24	Văn Khúc
269	Nguyễn Thị Thu Hiền	25	Văn Khúc
270	Cao Thị Thanh Hoa	20	Văn Khúc
271	Nguyễn thị Hồng	19	Yên Dưỡng
272	Nguyễn Thị Tuyết	20	Yên Dưỡng
273	Đặng Thị Liên	21	Yên Dưỡng
274	Lê Thị Lý	24	Yên Dưỡng
275	Đinh thị Vinh		Yên Dưỡng
276	Hoàng Thị Thế	23	Yên Dưỡng
277	Hoàng Thị Tâm	19	Yên Dưỡng
278	Nguyễn Thị Kim Liễu	24	Yên Dưỡng
279	Nguyễn Thị Hà	26	Điều Lương
280	Phan Thị Thanh Hoa	20	Điều Lương
281	Hoàng Đức Giang	17	Điều Lương
282	Nguyễn thị Hiền	21	Điều Lương
283	Nguyễn thị Ngọc Thủy	27	Điều Lương
284	Nguyễn Thị Mỹ Hạnh	18	Điều Lương
285	Nguyễn Thị Thu	18	Điều Lương
286	Nguyễn Thị Ngọc Chinh	21	Điều Lương
287	Hoàng thị Nga	19	Điều Lương
288	Hà Thị Thúy Hương	21	Điều Lương
289	Bùi Thị Lan Phương	22	Điều Lương
290	Hoàng Thị Chiêm	25	Điều Lương
291	Nguyễn Thị Lan	24	Điều Lương
292	Đỗ Thị Hồng	21	Điều Lương
293	Hà Thị Ý	22	Tùng Khê
294	Vũ Thị Mến	28	Tùng Khê
295	Hà Thị Thúy	18	Tùng Khê
296	Kiều thị Ngọc	28	Tùng Khê
297	Lê Thị Hương	25	Tùng Khê
298	Hà Thị Nường	18	Tùng Khê
299	Hồ thị Hậu	21	Tùng Khê
300	Trịnh Thị Nhung	24	Tùng Khê
301	Lê Thị Phú	29	Tùng Khê
302	Bùi Thị Phương	23	Tùng Khê
303	Vũ thị Bích Liên	21	Tùng Khê
304	Phan Thị Năm	19	Văn Bán
305	Nguyễn Thị Thuý	20	Văn Bán

306	Hoàng Thị Huệ	19	Văn Bán
307	Tổng Thị Hồng Hạnh	21	Văn Bán
308	Nguyễn Thị Thảo	22	Văn Bán
309	Nguyễn thị Sáu	25	Văn Bán
310	Lê Thị Hằng	21	Văn Bán
311	Bùi Thị Ánh Nguyệt	27	Văn Bán
312	Nguyễn Thị Hào	26	Văn Bán
313	Nguyễn Thị Mai Huyền	25	Văn Bán
314	Chu Thị Quỳnh Anh	21	Thanh Nga
315	Đỗ Thị Ngọc Quyên	23	Thanh Nga
316	Nguyễn Thị Bích Huệ	23	Thanh Nga
317	Hoàng Thị Kim Đức	21	Thanh Nga
318	Trịnh Thị Thùy	30	Thanh Nga
319	Nguyễn thị Hồng Mai	24	Thanh Nga
320	Nguyễn Thị Như Thơ	29	Thanh Nga
321	Hoàng Thị Hương Giang	21	Thanh Nga
322	Trịnh Thị Nguyên	29	Sơn Nga
323	Cù Vân Anh	22	Sơn Nga
324	Nguyễn Thị Thanh Than	22	Sơn Nga
325	Hoàng Thị Phương	24	Sơn Nga
326	Đinh thị Tân	22	Sơn Nga
327	Nguyễn Thị Minh	21	Sơn Nga
328	Nguyễn Thị Thanh Giang	21	Sơn Nga
329	Nguyễn Thị Thanh	18	Sơn Nga
330	Trịnh Thị Thảo	25	Phùng Xá
331	Nguyễn Thị Hoàn	20	Phùng Xá
332	Phùng Thị Mơ	23	Phùng Xá
333	Nguyễn Thị Thành	21	Phùng Xá
334	Nguyễn Thị Đào	24	Phùng Xá
335	Trịnh Thị Loan	18	Phùng Xá
336	Hoàng Thị Hưng	25	Phùng Xá
337	Hoàng Thị Nhung	18	Phùng Xá
338	Trịnh Thị Tiến	17	Phùng Xá
339	Hoàng Thị Nhung	24	Phùng Xá
340	Đào Thị Hoa	18	Phùng Xá
341	Trịnh thị Biên	19	Phùng Xá
342	Lê Thị Hải Yến	20	Phùng Xá
343	Nguyễn Thị Hạnh	24	Phùng Xá
344	Trịnh Thị Mai Anh	19	Phùng Xá
345	Trịnh Thị Duyên	23	Phùng Xá
346	Nguyễn Thị Thanh Hươ	23	Phùng Xá
347	Trần Thị Mỹ Hạnh	25	Chương Xá
348	Đỗ Thị Hoa	22	Chương Xá
349	Nguyễn thị Hải	29	Chương Xá

TUYỂN AN



350	Nguyễn thị Huệ	19	Chương Xá
351	Hoàng Thị Định	20	Chương Xá
352	Hoàng Thị Xuyên	28	Chương Xá
353	Hà Thị Kim Dung	21	Chương Xá
354	Nguyễn Thị Thu Hà	23	Chương Xá
355	Đỗ Thị Hồng Hạnh	22	Chương Xá
356	Nguyễn Lê Chung	28	Chương Xá
357	Trần Thị Bích Liên	23	Cấp Dẫn
358	Nguyễn Thị Thu Theo	20	Cấp Dẫn
359	Trần Thị Hiền Hoà	20	Cấp Dẫn
360	Đinh Thị Đông	27	Cấp Dẫn
361	Trần thị Thúy Oanh	20	Cấp Dẫn
362	Phùng Thị Uyên	18	Cấp Dẫn
363	Hoàng Thị Mong	23	Cấp Dẫn
364	Phạm Thị Thanh Huyền	19	Cấp Dẫn
365	Hà Thị Hồng Cẩm	20	Xương Thịnh
366	Hà Thùy Linh	22	Sai Nga
367	Hà Thị Minh Phương	19	Sai Nga
368	Mai Thị Quỳnh	30	Sai Nga
369	Trịnh Thị Hào	20	Sai Nga
370	Đỗ Thị Nguyệt	19	Sai Nga
371	Nguyễn Thị Phú	23	Sai Nga
372	Hoàng thị thu Xuân	24	Sai Nga
373	Trần Kim Tuyền	18	Sai Nga
374	Trần Thị Thu Thắm	28	Sai Nga
375	Nguyễn Thị Hương Gian	24	Sai Nga
376	Trần Thị Loan	22	Sai Nga
377	Vu Thanh Hoà	22	TT Sông Thao
378	Hoàng Thị Phương Uyên	20	TT Sông Thao
379	Nguyễn Minh Phương	21	TT Sông Thao
380	Vũ Thị Tâm	18	TT Sông Thao
381	Hà Thị Thủy	23	TT Sông Thao
382	Hà Thị Hải Hiền	22	TT Sông Thao
383	Hà Hồng Nhung	28	TT Sông Thao
384	Phạm Thị Thu Hà	21	TT Sông Thao
385	Lê Thị Quang	18	Phú Lạc
386	Phạm Thị Thu Anh	23	Phú Lạc
387	Đào Thị Quỳnh Liên	27	Phú Lạc
388	Hoàng Thị Viên	22	Phú Lạc
389	Nguyễn Thị Mai	24	Tinh Cương
390	Nguyễn Thị Bằng	25	Tinh Cương
391	Nguyễn Thị Huệ	18	Tinh Cương
392	Đỗ Thị Ngọc Lan	30	Tinh Cương
393	Đỗ Thị Hương Thảo	22	Tinh Cương

394	Phạm Thị Hồng Loan	23	Tinh Cương
395	Nguyễn Thị Viên	27	Tinh Cương
396	Nguyễn Thị Hiền	30	Hiền Đa
397	Đinh Thị Phương	25	Hiền Đa
398	Nguyễn Thị Thu Huyền	19	Hiền Đa
399	Nguyễn Thị Mai	23	Hiền Đa
400	Đào Thị Tiến	25	Hiền Đa
401	Đỗ Thanh Huệ	28	Hiền Đa
402	Nguyễn Thị Quỳnh Anh	23	Hiền Đa
403	Dương Thị Thành	27	Hiền Đa
404	Mai Thị Diệu Thúy	21	Hiền Đa
405	Trương Thị Hải Yến	25	Đồng Lương
406	Phùng Thị Minh Lý	21	Đồng Lương
407	Trần Thị Thanh Huyền	19	Đồng Lương
408	Đào Thị Hồng Thu	20	Đồng Lương
409	Vy Thị Trang	20	Đồng Lương
410	Phan Thị Tân Hoa	22	Đồng Lương
411	Hạ Thị Mai	24	Đồng Lương

Xác nhận của địa phương



Giáo viên hướng dẫn

*Phạm Thiên Ngọc*  
*Lê Bạch Mai*

