

## **ĐẶT VẤN ĐỀ**

Tình trạng suy dinh dưỡng (SDD), đặc biệt SDD thấp còi và tình trạng thiếu vi chất dinh dưỡng ở trẻ em dưới 5 tuổi đang là vấn đề có ý nghĩa về sức khỏe cộng đồng được quan tâm. Tại các nước đang phát triển, SDD xuất hiện sớm sau 4 - 5 tháng tuổi và tăng nhanh trong 2 - 3 năm đầu tiên [1]. Theo UNICEF/WHO/WB (2013), tình trạng SDD thấp còi trên toàn cầu có xu hướng giảm nhưng đến năm 2012 vẫn còn ở mức cao. Ước tính có 162 triệu trẻ dưới 5 tuổi bị thấp còi, trong đó 56% tập trung ở trẻ em Châu Á và 36% ở trẻ em Châu Phi. Số trẻ dưới 5 tuổi tử vong hàng năm tuy đã giảm nhưng vẫn còn khoảng 7 triệu trường hợp, trong đó có khoảng 2,3 triệu trẻ tử vong vì SDD [2]. Theo báo cáo của UNICEF/WHO/WB năm 2015 và Viện Nghiên cứu chính sách lương thực, thực phẩm quốc tế (IFPRI) năm 2016 cho thấy, trên thế giới có khoảng 667 triệu trẻ em dưới 5 tuổi, trong đó vẫn còn 159 triệu trẻ bị thấp còi. Vì thế, mục tiêu giảm 40% số trẻ thấp còi vào năm 2025 là một chiến lược đầy thách thức đòi hỏi sự nỗ lực tham gia của toàn cộng đồng và xã hội [3],[4]. Tại Việt Nam, dù đã có nhiều thành tựu trong công tác phòng chống SDD, nhưng tỷ lệ SDD ở trẻ em nước ta vẫn còn ở mức cao, đặc biệt là SDD thể thấp còi chiếm 24,6% (2015).

Bên cạnh đó, tình trạng thiếu vi chất dinh dưỡng cũng đang được quan tâm. Theo UNICEF, hiện nay trên thế giới có khoảng 2 tỷ người có nguy cơ thiếu đa vi chất, được coi là “thiếu ăn tiềm tàng” [5]. Thiếu vi chất dinh dưỡng ảnh hưởng nhiều đến sự phát triển trí tuệ, tầm vóc cơ thể, tâm sinh lý của trẻ em hiện tại cũng như tương lai. Hậu quả là không chỉ làm cho trẻ thấp bé, nhẹ cân mà còn làm giảm khả năng học tập, giảm trí thông minh và khả năng lao động, giảm sức đề kháng cơ thể, làm tăng nguy cơ mắc bệnh và tử vong [6].

Tình trạng thiếu protein và vi khoáng chất tương diễn liên quan chặt chẽ với tình trạng SDD của trẻ. Khi trẻ ăn không đủ về số lượng và chất lượng

thành phần protein và vi khoáng chất sẽ làm giảm miễn dịch, góp phần làm tăng tần suất mắc các bệnh nhiễm trùng như tiêu chảy, nhiễm khuẩn đường hô hấp ở trẻ. Việc bổ sung các chất dinh dưỡng vào khẩu phần ăn thiếu hụt sẽ làm tăng khả năng miễn dịch và cải thiện sức đề kháng, phá vỡ được vòng xoắn bệnh lý này, giúp cải thiện tình trạng dinh dưỡng ở trẻ em [6],[7],[8].

Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu can thiệp bổ sung các sản phẩm dinh dưỡng cho trẻ SDD thấp còi. Tại Việt Nam, gần đây cũng đã có nhiều nghiên cứu can thiệp cho trẻ SDD thấp còi tại cộng đồng như: bổ sung vi chất dinh dưỡng (canxi, sắt, kẽm, vitamin A, vitamin D) cũng đã thu được những thành công nhất định. Tuy nhiên, những nghiên cứu can thiệp này chủ yếu tập trung vào sử dụng sản phẩm vi chất đơn lẻ hoặc đa vi chất mà chưa có can thiệp nào nghiên cứu về hiệu quả bổ sung các acid amin cần thiết và vi chất dinh dưỡng cho trẻ SDD thấp còi. Do vậy, can thiệp bằng bổ sung sản phẩm giàu acid amin và vi chất dinh dưỡng có thể là biện pháp hữu hiệu cắt đứt chuỗi vòng xoắn liên quan giữa thiếu ăn và bệnh tật.

Xuất phát từ nhu cầu thực tế đó, sản phẩm Viaminokid do Viện Dinh dưỡng Quốc gia nghiên cứu công thức, có bổ sung các acid amin và vi khoáng chất đáp ứng được 30 - 50% nhu cầu hàng ngày là cần thiết cho trẻ SDD thấp còi, đặc biệt cho trẻ em ở các vùng sâu vùng xa, vùng đặc biệt khó khăn. Lục Ngạn là một huyện miền núi thuộc tỉnh Bắc Giang với hơn 30 xã, với dân số khoảng 200.000 người, cách Hà Nội khoảng 100 km về phía Đông Bắc, nơi đây điều kiện kinh tế còn khó khăn, có tỷ lệ SDD thấp còi cao.

Chính vì những lý do trên, chúng tôi tiến hành đề tài: “Nghiên cứu hiệu quả bổ sung sản phẩm giàu acid amin và vi chất dinh dưỡng (Viaminokid) cho trẻ 1-3 tuổi suy dinh dưỡng thấp còi tại huyện Lục Ngạn, tỉnh Bắc Giang” nhằm mục tiêu như sau:

### **Mục tiêu chung**

Nghiên cứu hiệu quả bổ sung sản phẩm giàu acid amin và vi chất dinh dưỡng (Vitaminokid) đối với việc cải thiện tình trạng dinh dưỡng, vi chất dinh dưỡng và miễn dịch cho trẻ 1 - 3 tuổi suy dinh dưỡng thấp còi tại 2 xã (Tân Hoa và Giáp Sơn) thuộc huyện Lục Ngạn, tỉnh Bắc Giang.

### **Mục tiêu cụ thể**

- 1. Đánh giá hiệu quả bổ sung Vitaminokid đối với tình trạng tăng trưởng ở trẻ 1 - 3 tuổi suy dinh dưỡng thấp còi sau can thiệp.*
- 2. Đánh giá sự thay đổi các chỉ số: Hb máu, ferritin, kẽm huyết thanh, IGF-1, IgA ở trẻ 1 - 3 tuổi suy dinh dưỡng thấp còi sau can thiệp bổ sung Vitaminokid.*
- 3. Đánh giá hiệu quả can thiệp của Vitaminokid đối với tần suất mắc nhiễm khuẩn hô hấp và tiêu chảy ở trẻ suy dinh dưỡng thấp còi sau can thiệp.*

## Chương 1

### TỔNG QUAN

#### 1.1. SUY DINH DƯỠNG THẤP CÒI Ở TRẺ EM DƯỚI 5 TUỔI.

##### 1.1.1. Định nghĩa và phương pháp đánh giá SDD thấp còi

###### 1.1.1.1. Định nghĩa thuật ngữ suy dinh dưỡng thấp còi (*Stunting*)

Thấp còi là biểu hiện của chiều cao thấp so với tuổi ở trẻ em kéo dài trong quá khứ, do ảnh hưởng của thiếu các chất dinh dưỡng cần thiết và nhiễm khuẩn trong quá khứ cũng như ảnh hưởng của điều kiện vệ sinh môi trường [9].

###### 1.1.1.2. Phương pháp đánh giá

Để đánh giá SDD thể thấp còi cần sử dụng phương pháp nhân trắc học, cụ thể là chỉ tiêu chiều cao theo tuổi. Các thông tin cần thu thập đánh giá là: chiều dài nằm (trẻ < 2 tuổi) hoặc chiều cao đứng (trẻ > 2 tuổi), tuổi và giới của trẻ.

###### Đánh giá trên cá thể:

Để đánh giá tình trạng SDD thấp còi, từ năm 1981 Tổ chức Y tế thế giới (WHO) đã khuyến nghị lấy quần thể tham khảo là NCHS của Hoa Kỳ và đưa ra thang phân loại dựa vào độ lệch chuẩn (SD) với điểm ngưỡng là -2SD để phân loại tình trạng dinh dưỡng:

- Chiều cao/tuổi từ -2SD trở lên : Bình thường
- Chiều cao/tuổi từ dưới -2SD đến -3SD : Thấp còi
- Chiều cao theo/tuổi dưới -3SD : Thấp còi nặng

Tuy nhiên, hiện nay việc sử dụng quần thể tham chiếu NCHS để đánh giá tình trạng dinh dưỡng của trẻ em không còn phù hợp với thực tế. Vì vậy, để đánh giá tình trạng dinh dưỡng của trẻ, WHO đã tiến hành một nghiên cứu thực nghiệm lớn và kéo dài từ tháng 7 năm 1997 đến tháng 12 năm 2003

trên 8440 trẻ dưới 5 tuổi về tăng trưởng trên trẻ em ở 6 nước có điều kiện phát triển và chủng tộc khác nhau (Braxin, Ghana, Na Uy, Ấn Độ, Oman và Hoa Kỳ). Kết quả cho thấy, trẻ em dưới 5 tuổi được bú mẹ hoàn toàn trong 6 tháng đầu và ăn bổ sung hợp lý đều có đường tăng trưởng tương tự nhau. Trên cơ sở đó, năm 2006 WHO đã đưa ra chuẩn tăng trưởng mới của trẻ em “MGRS” và đề nghị áp dụng trên toàn thế giới [10],[11],[12].

Hiện nay, Việt Nam cũng như các nước trên thế giới đang áp dụng sử dụng quần thể tham khảo của WHO, 2006 để đánh giá tình trạng SDD thấp còi ở trẻ em. Khi chiều cao/tuổi Z-Score < -2, trẻ được đánh giá SDD thể thấp còi [11],[12],[13].

#### Đánh giá trên quần thể:

WHO cũng đã đưa ra các mức phân loại sau đây để nhận định ý nghĩa sức khỏe cộng đồng [14]. Quần thể được coi là có SDD thấp còi ở mức độ:

- Thấp : Tỷ lệ chiều cao theo tuổi dưới 20%.
- Trung bình : Tỷ lệ chiều cao theo tuổi dưới 20 - 29%.
- Cao : Tỷ lệ chiều cao theo tuổi dưới 30 - 39%.
- Rất cao : Tỷ lệ chiều cao theo tuổi trên 40%.

### **1.1.2. Thực trạng suy dinh dưỡng thấp còi.**

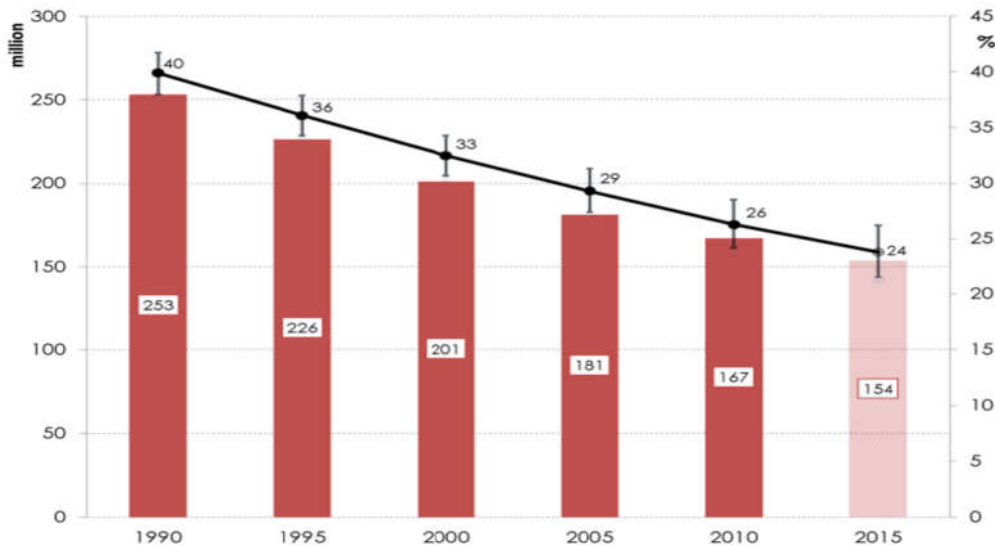
#### ***1.1.2.1. Thực trạng suy dinh dưỡng thấp còi trên thế giới.***

Theo dõi diễn biến và khuynh hướng SDD thấp còi tại các vùng và lãnh thổ trên thế giới trong khoảng thời gian từ 1990-2020 cho thấy tỷ lệ SDD thấp còi có xu hướng giảm, tuy nhiên vẫn duy trì ở mức cao [15],[16].

#### Diễn biến suy dinh dưỡng thấp còi trên toàn cầu

Phân tích cơ sở dữ liệu dựa trên 576 khảo sát, thực hiện ở 148 nước phát triển và đang phát triển trên thế giới cho thấy, tỷ lệ thấp còi đã giảm từ 40%, năm 1990 xuống khoảng 26% năm 2011. Tương ứng, số trẻ thấp còi giảm từ 253 triệu năm 1990 xuống còn 171,4 triệu vào năm 2010, dự kiến sẽ tiếp tục giảm còn 142 triệu vào năm 2020 [16].

## Suy dinh dưỡng thấp còi toàn cầu



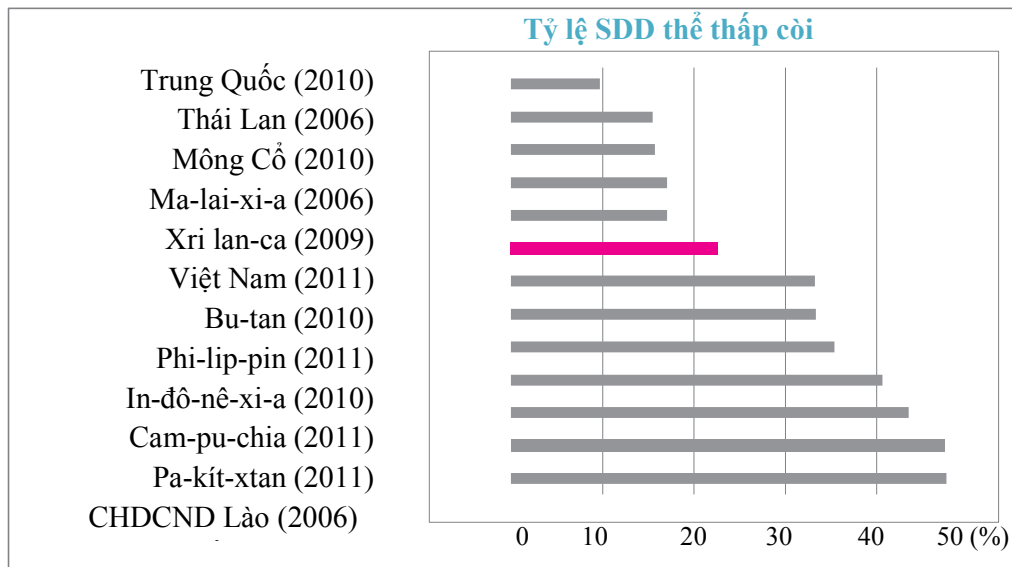
***Biểu đồ 1.1. Tỷ lệ SDD thấp còi trên toàn cầu, giai đoạn 1990-2015 [9].***

*Diễn biến suy dinh dưỡng thấp còi tại các nước Châu Phi*

Mặc dù tỷ lệ SDD thấp còi trên toàn cầu có xu hướng giảm, nhưng tại châu Phi tỷ lệ trẻ thấp còi vẫn còn ở mức cao. Với tốc độ tăng trưởng dân số như hiện nay, dự báo ngày càng có nhiều trẻ em thấp còi tại khu vực này. Số trẻ thấp còi đã tăng từ 45 triệu (1990) lên 60 triệu (2010) và dự tính có thể tăng 64 triệu vào năm 2020 [16].

*Diễn biến suy dinh dưỡng thấp còi tại các nước Châu Á*

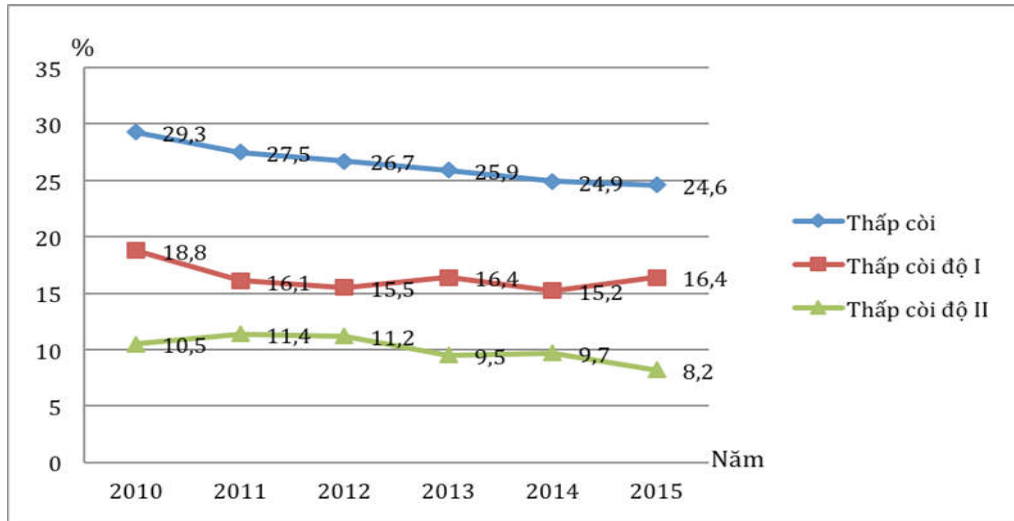
Theo UNICEF, tỷ lệ thấp còi tại Châu Á đã giảm đáng kể. Khuynh hướng SDD thấp còi tại các nước đang phát triển sẽ tiếp tục giảm xuống khoảng 16,3% vào năm 2020 [16]. Tuy nhiên, các nước có mật độ dân số đông như: Bangladesh, Trung Quốc, Ấn Độ, Indonesia, Pakistan và Philippin tỷ lệ này còn ở mức cao. Riêng tại Ấn Độ, có đến 61 triệu trẻ bị thấp còi, chiếm hơn 1/3 số trẻ thấp còi trong 10 nước đang phát triển [4],[17].



***Biểu đồ 1.2. Tỷ lệ SDD thể thấp còi ở trẻ < 5 tuổi ở các nước đang phát triển của châu Á những năm gần đây [18].***

#### ***1.1.2.2. Thực trạng suy dinh dưỡng thấp còi tại Việt Nam***

Tại Việt Nam, dù đã có nhiều thành tựu trong công tác phòng chống SDD, nhưng tỷ lệ SDD thấp còi ở trẻ em nước ta vẫn còn ở mức cao. Tuy nhiên, khoảng 5 năm trở lại đây tỷ lệ này lại có xu hướng giảm từ 29,3% năm 2011 xuống còn 24,6% năm 2015. Như vậy, tốc độ giảm tỷ lệ SDD của nước ta trong những năm qua vào khoảng 2%/năm, với kết quả này Việt Nam được coi là quốc gia duy nhất trong khu vực đạt tốc độ giảm SDD nhanh theo tiến độ của WHO và UNICEF [19].



**Biểu đồ 1.3. Diễn biến tình trạng SDD thấp còi của trẻ dưới 5 tuổi ở Việt Nam [19].**

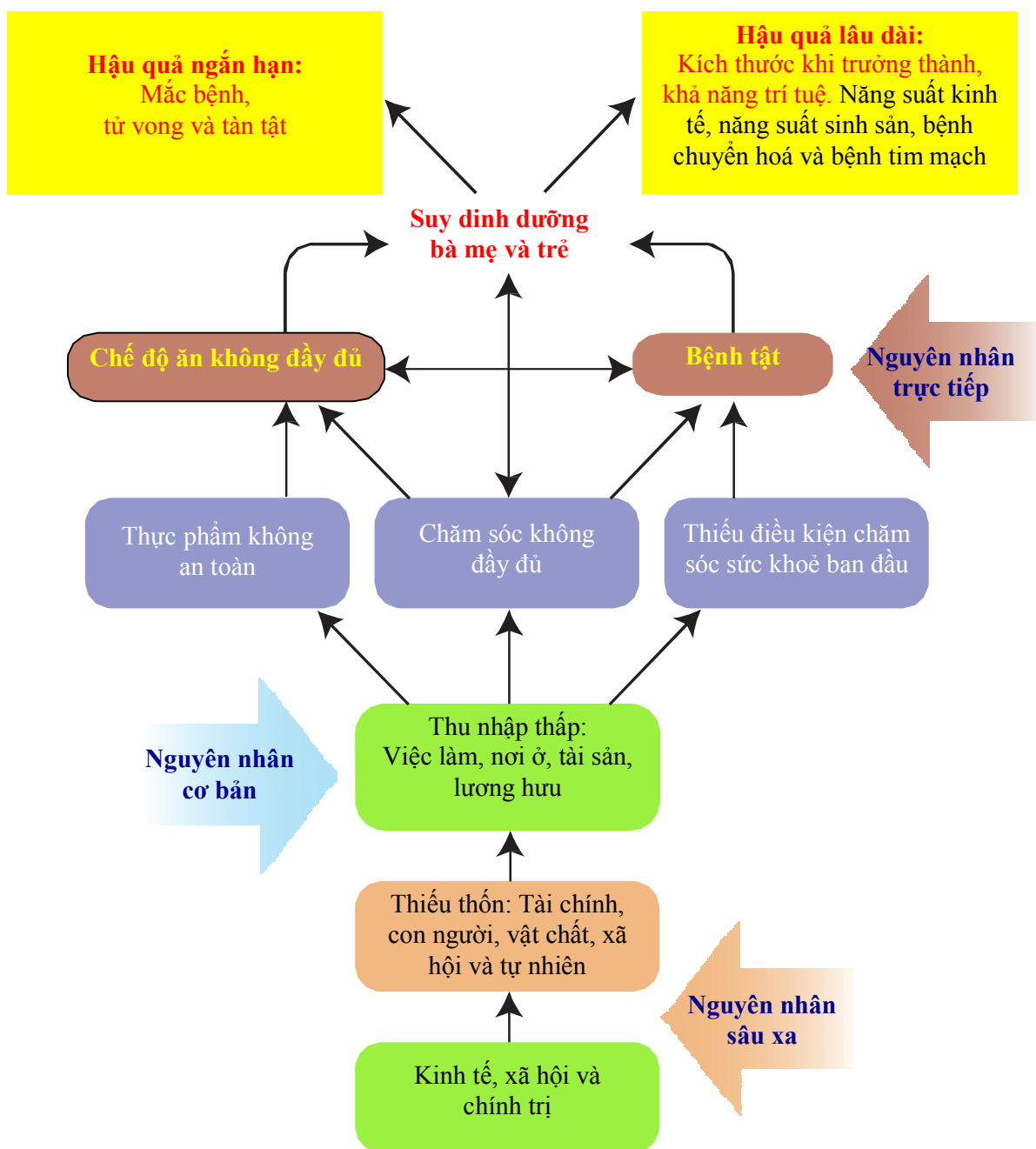
**Tỷ lệ SDD trẻ em dưới 5 tuổi cũng khác nhau theo vùng sinh thái:** Phân bố của SDD không đồng đều ở các vùng sinh thái khác nhau trong cả nước. Ở các tỉnh đồng bằng Nam Bộ, tỷ lệ trẻ thấp còi thấp hơn so với các vùng khác. SDD thấp còi có xu hướng giảm dần ở cả 8 vùng sinh thái theo thời gian. Tuy nhiên, tốc độ giảm chậm và không đều, tỷ lệ SDD thấp còi cao nhất ở vùng Tây Nguyên và xu hướng giảm chậm trong 5 năm gần đây từ 35,2% năm 2010 xuống còn 34,2% năm 2015, tiếp đến là vùng Trung du - miền núi phía Bắc và Bắc Trung Bộ [19].

**Tỷ lệ SDD khác nhau giữa các vùng thành thị và nông thôn:** Có sự khác biệt khá lớn về tỷ lệ SDD thấp còi giữa thành thị và nông thôn. Theo WHO (2006), ở vùng thành thị tỷ lệ SDD thấp còi đã giảm (22,6%), trong khi đó ở nông thôn tỷ lệ này vẫn còn ở mức cao (34,8%). Điều này được lý giải bởi sự bất cập trong việc tiếp cận dịch vụ y tế, trình độ dân trí và khoảng cách giàu nghèo ngày càng lớn giữa khu vực nông thôn, miền núi so với các thành phố và các khu đô thị lớn như Hà Nội và Thành phố Hồ Chí Minh [19].

### **1.1.3. Các yếu tố ảnh hưởng và hậu quả của SDD thấp còi.**

Có rất nhiều nguyên nhân dẫn đến SDD. Nhưng hiện tại, mô hình nguyên nhân, hậu quả SDD của UNICEF là được sử dụng rộng rãi nhất [17].





*Sơ đồ 1.1. Mô hình nguyên nhân suy dinh dưỡng [17].*

### ***1.1.3.1. Các yếu tố ảnh hưởng***

Các yếu tố gây SDD thấp còi bao gồm: Ăn bổ sung, thực hành cho con bú không thích hợp và nhiễm trùng.

#### **✓ *Các yếu tố về dinh dưỡng/chế độ ăn***

##### ***Ăn bổ sung không hợp lý***

Ăn bổ sung là một tập hợp các hành vi, bao gồm: Thời gian bắt đầu ăn bổ sung, phương pháp chuẩn bị, số lượng, tần suất bữa ăn, phản ứng của trẻ khi ăn và vấn đề lựa chọn thực phẩm an toàn, đa dạng và cách bảo quản thực phẩm. Mỗi hành vi đều có thể là rào cản cụ thể góp phần vào sự gia tăng của thấp còi [20].

##### ***Bú mẹ không đầy đủ***

UNICEF coi nuôi con bằng sữa mẹ là một trong các biện pháp bảo vệ sức khỏe trẻ em, do sữa mẹ là thức ăn tốt nhất cho trẻ. Kiến thức, thái độ của bà mẹ sẽ ảnh hưởng đến hiệu quả của việc nuôi con bằng sữa mẹ. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng, trẻ không được bú sớm sau sinh, không được bú mẹ hoàn toàn trong 6 tháng đầu đều gia tăng nguy cơ bệnh tật [20],[21].

##### ***Thiếu vi chất dinh dưỡng***

Thiếu vitamin A, kẽm, sắt và iod là phổ biến ở trẻ em và thường gặp trên cùng một trẻ. Hiện nay, trên thế giới có khoảng 2 tỷ người có nguy cơ thiếu đa vi chất, được coi là “thiếu ăn tiềm tàng”. Nghiên cứu gần đây cho thấy, trẻ bị SDD thấp còi khi thiếu các vi chất dinh dưỡng, đặc biệt như iod, sắt, kẽm sẽ tác động lâu dài lên sự phát triển thần kinh và nhận thức của trẻ, ngay cả khi tăng trưởng không bị ảnh hưởng [5].

Ở nước ta, khẩu phần ăn của trẻ em nông thôn chỉ đáp ứng khoảng 30-50% nhu cầu protein động vật. Vì thế tình trạng thiếu vi chất dinh dưỡng còn ở mức cao. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Văn Nhiên và cộng sự cho thấy, tỷ lệ thiếu kẽm, selen, magie và đồng ở trẻ em vùng nông thôn lần lượt là: 86,9%, 62,3%, 51,9%, và 1,7%. Tương tự, tỷ lệ thiếu máu (55,6%), thiếu vitamin A (11,3%) và thiếu đồng thời từ 2 vi chất trở lên (79,4%) [22].

### ✓ **Bệnh tật**

Tình trạng dinh dưỡng và bệnh tật có mối liên quan mật thiết, bệnh tật là nguyên nhân trực tiếp gây SDD và ngược lại SDD làm tăng tỷ lệ mắc bệnh, nguy cơ tử vong cũng như biến chứng bệnh [5],[20].

Nhiễm trùng đường tiêu hoá, đặc biệt là tiêu chảy ảnh hưởng đến tình trạng dinh dưỡng của trẻ. Trong 7 nghiên cứu dọc gần đây ở trẻ sơ sinh cho thấy, gánh nặng tiêu chảy đã giảm bớt nhưng để lại hậu quả lâu dài đối với tăng trưởng. Một trẻ bị tiêu chảy trung bình 23 ngày/năm đến 2 tuổi sẽ thấp hơn khoảng 0,38 cm so với trẻ không mắc tiêu chảy [5],[20].

Bên cạnh đó, bệnh nhiễm khuẩn đường hô hấp còn phổ biến tại cộng đồng, đặc biệt hay gặp ở trẻ SDD. Theo thống kê, tần suất mắc NKHH của một trẻ trung bình là 4 - 5 lần/năm. Tử vong do viêm phổi ở trẻ dưới 5 tuổi chiếm 1/3 tổng số các nguyên nhân tử vong [23],[24],[25],[26]. Ngoài ra, nhiễm ký sinh trùng, nhiễm trùng mạn tính cũng được coi là có liên quan chặt chẽ với SDD thấp còi [27].

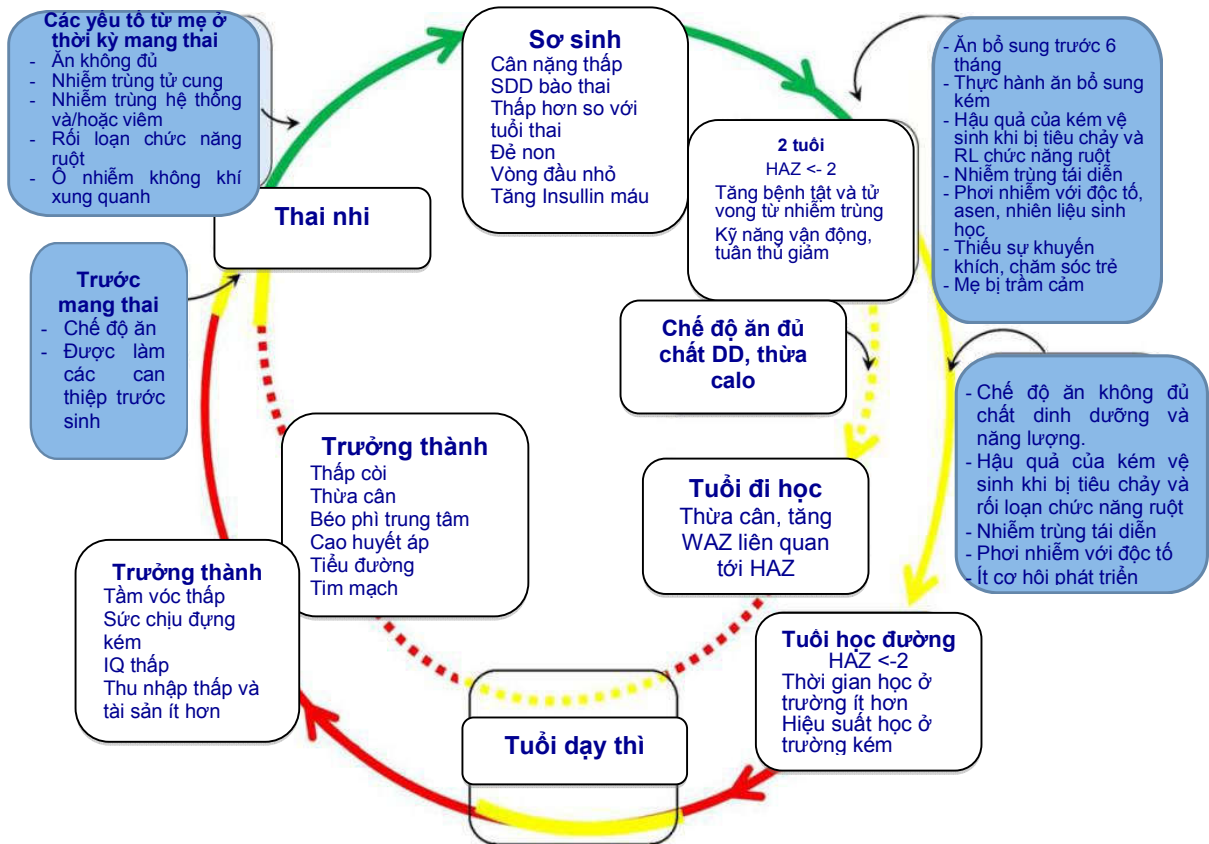
### ✓ **Các yếu tố khác**

Sự bất cập trong dịch vụ chăm sóc bà mẹ, trẻ em, kiến thức của người chăm sóc trẻ, vấn đề nước sạch, vệ sinh môi trường là những yếu tố tiềm ẩn gây SDD. Cụ thể, dinh dưỡng và sức khỏe của bà mẹ trước, trong và sau khi mang thai ảnh hưởng đến sự tăng trưởng và phát triển của trẻ. Một số yếu tố khác của bà mẹ như: vóc dáng thấp, khoảng cách giữa các lần sinh ngắn, mang thai sớm ở tuổi vị thành niên đều cản trở dinh dưỡng cho thai [28].

Bên cạnh đó, tình trạng đói nghèo, lạc hậu, mất bình đẳng về kinh tế cũng ảnh hưởng sâu sắc đến tình trạng SDD của trẻ. Có thể nói, tăng trưởng là tấm gương phản chiếu các điều kiện sống. Trong quá trình phát triển kinh tế như hiện nay, tại các nước phát triển khoảng cách giàu nghèo ngày càng gia tăng tác động đến xã hội ngày càng sâu sắc. Số liệu điều tra của Ngân hàng thế giới (2012) cho thấy, nhóm trẻ ở các nước có thu nhập thấp có tỷ lệ thấp còi cao gấp đôi so với nhóm trẻ ở những nước có thu nhập cao [9].

### 1.1.3.2. Hậu quả của suy dinh dưỡng thấp còi

SDD ảnh hưởng rõ rệt đến phát triển trí tuệ, hành vi, khả năng học tập của trẻ và khả năng lao động ở tuổi trưởng thành. Gần đây, nhiều bằng chứng cho thấy SDD ở giai đoạn sớm, nhất là thời kỳ bào thai có mối liên hệ với mọi thời kỳ của đời người và kéo dài qua nhiều thế hệ (Sơ đồ 1.2).



**Sơ đồ 1.2. Hậu quả của suy dinh dưỡng thấp còi theo chu kỳ vòng đời [5].**

**Ghi chú:** Đường màu xanh lá cây biểu thị 1000 ngày đầu đời (từ thai nhi đến 2 tuổi). Đường màu vàng biểu thị giai đoạn sau 2 tuổi đến tuổi vị thành niên, thuận lợi cho các can thiệp. Đường ngắn màu vàng trước thời kỳ mang thai là bằng chứng về hiệu quả của can thiệp dinh dưỡng trước sinh. Đường màu đỏ biểu thị các can thiệp ít có hiệu quả khi thấp còi đã xuất hiện.

✓ ***Ảnh hưởng đến vóc dáng, chiều cao khi trưởng thành***

Nghiên cứu mới đây qua phân tích dữ liệu tổng hợp từ Brazil, Guatemala, Ấn Độ, Philippines và Nam Phi chỉ ra rằng, trẻ bị thấp còi lúc 2 tuổi sẽ có chiều cao khi trưởng thành thấp hơn 3,2 cm so với trẻ bình thường [20].

✓ ***Ảnh hưởng đến nhận thức và phát triển trí tuệ***

Nghiên cứu dọc trên trẻ em ở Brazil, Guatemala, Ấn Độ, Philippines và Nam Phi cũng cho thấy, có mối liên quan giữa thấp còi và khả năng nhận thức cũng như kết quả học tập của trẻ. Những người từng bị thấp còi lúc 2 tuổi sẽ có tổng số buổi học/năm ít hơn và hoàn thành chương trình học chậm hơn 1 năm so với người không bị thấp còi [28].

✓ ***Tăng gánh nặng bệnh tật và tử vong***

Một nghiên cứu phân tích tổng hợp từ 10 nghiên cứu ở Châu Á, Châu Phi và Nam Mỹ cho thấy, có mối liên hệ rõ rệt giữa chỉ số HAZ với tỷ lệ bệnh tật và tử vong ở trẻ. Cụ thể, trẻ bị thấp còi nặng có nguy cơ mắc NKHH, tiêu chảy cao gấp 6 lần (95% CI: 4,19-9,75), nguy cơ tử vong cao gấp 3 lần (95% CI: 1,55-5,82) so với trẻ bình thường [5],[29].

✓ ***Ảnh hưởng đến khả năng làm việc và thu nhập khi trưởng thành***

Bên cạnh những tác động tiêu cực về tầm vóc, thì mức thu nhập của những người thấp còi khi trưởng thành cũng bị ảnh hưởng đáng kể. Ước tính, thu nhập của trẻ bị thấp còi khi trưởng thành sẽ thấp hơn khoảng 20% so với người bình thường [5]. Bên cạnh đó, thấp còi cũng ảnh hưởng lớn đến hiệu quả kinh tế và tăng trưởng của mỗi quốc gia [28].

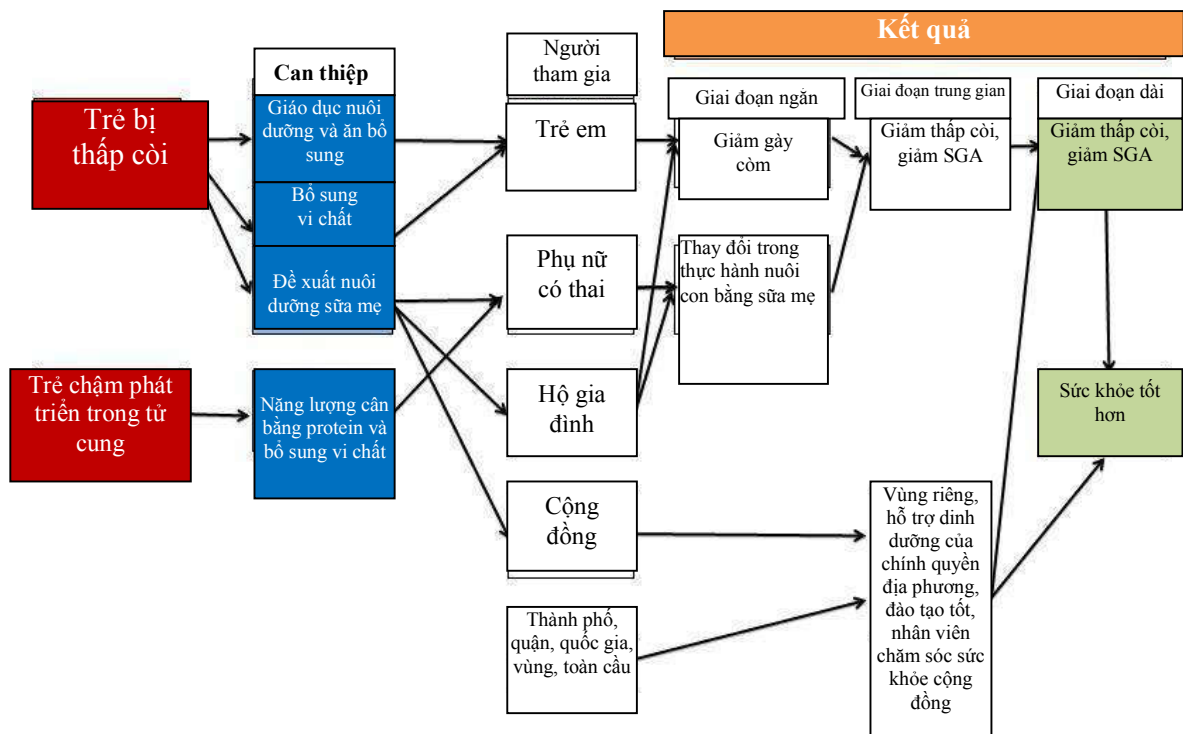
### **1.1.4. Các giải pháp can thiệp, phòng chống suy dinh dưỡng thấp còi**

#### ***1.1.4.1. Các giải pháp hiện đang thực hiện trên thế giới.***

Hiện nay, các giải pháp can thiệp phòng chống SDD trên toàn cầu chủ yếu tập trung vào 3 biện pháp chính: Tăng lượng dinh dưỡng ăn vào, bổ sung các vitamin và khoáng chất, giảm bệnh tật cũng như cải thiện điều kiện sống. Trong đó, việc bổ sung các chất dinh dưỡng, vitamin và khoáng chất đã và đang được các nhà khoa học quan tâm [30].

**Nhóm giải pháp thứ 1:** Tăng lượng dinh dưỡng ăn vào (cả chất lượng và số lượng), bao gồm các hoạt động: Bổ sung đủ năng lượng và protein cho phụ nữ mang thai, giáo dục nuôi con bằng sữa mẹ, cải thiện chất lượng ăn bổ sung.

Mô hình sau đây là chìa khóa để xác định hướng đi đúng trong việc phòng bệnh để đạt hiệu quả tốt nhất. Sự can thiệp để đạt được những thay đổi về vấn đề xã hội ở cấp độ cộng đồng hoặc hộ gia đình đã góp phần tạo nên một môi trường tốt để cải thiện dinh dưỡng cho trẻ (Sơ đồ 1.3) [31].



**Sơ đồ 1.3. Mô hình logic của sự can thiệp dinh dưỡng giải quyết thấp còi ở vùng thành thị [31].**

✓ **Cải thiện chế độ ăn cả về số lượng và chất lượng.**

Thời kỳ mang thai

Tăng trưởng của thai nhi được điều chỉnh bởi sự tương tác phức tạp giữa các yếu tố như tình trạng dinh dưỡng của mẹ, yếu tố nội tiết, chuyển hóa và sự phát triển của rau thai. Do đó, kích thước trẻ khi sinh phản ánh môi trường trong tử cung. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng, cung cấp yếu tố đa vi

lượng, cân bằng năng lượng và protein cho các bà mẹ trước khi sinh làm giảm tỷ lệ suy dinh dưỡng từ 9-31%.

#### Nuôi con bằng sữa mẹ

Trẻ sơ sinh khỏe mạnh có tốc độ tăng trưởng đối đa từ lúc sơ sinh cho đến 6 tháng tuổi. Cải thiện nhận thức của bà mẹ về tầm quan trọng của việc cho con bú là chìa khóa giúp trẻ tăng trưởng và phát triển khỏe mạnh. Bắt đầu bú mẹ sớm và hoàn toàn trong 6 tháng đầu sẽ bảo vệ trẻ chống lại các bệnh nhiễm khuẩn đường tiêu hóa. Tương tự, tiếp tục cho trẻ bú mẹ kéo dài đến 2 tuổi góp phần đáng kể vào việc bổ sung các chất dinh dưỡng quan trọng mà chế độ ăn bổ sung còn thiếu [28].

#### Ăn bổ sung hợp lý

Can thiệp hiệu quả nhất để phòng chống SDD thấp còi trong giai đoạn ăn bổ sung là nâng cao chất lượng dinh dưỡng trong chế độ ăn của trẻ. Bằng chứng cho thấy, chế độ ăn đa dạng và sử dụng các loại thực phẩm có nguồn gốc động vật đã cải thiện tăng trưởng cho trẻ. Nghiên cứu gần đây đã chỉ ra rằng, việc thực hành ăn bổ sung bao gồm: đa dạng hoá thành phần bữa ăn tại gia đình, cải thiện khẩu phần ăn bằng cách tăng cường các thực phẩm có nguồn gốc động vật đã làm giảm tỷ lệ SDD thấp còi [28]. Vì vậy, "Lý tưởng" thực phẩm bổ sung hiện đang là chủ đề của rất nhiều nghiên cứu. Để đạt được điều này, việc tư vấn, giáo dục cho bà mẹ về ăn bổ sung hợp lý là thông điệp quan trọng nhất giúp trẻ tăng trưởng tối ưu [17]. Ăn bổ sung với các thực phẩm an toàn cùng với việc tiếp tục bú mẹ là can thiệp chính nhằm giảm tỷ lệ thấp còi và cũng là mục tiêu nâng cao thực hành nuôi dưỡng trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ (IYCF) [5].

Nhóm giải pháp thứ 2: Bổ sung vi chất (vitamin và các khoáng chất), bao gồm các hoạt động: Chiến lược bổ sung sắt, acid folic, vitamin A, canxi cho phụ nữ mang thai; bổ sung muối iod, vitamin A và kẽm cho trẻ.

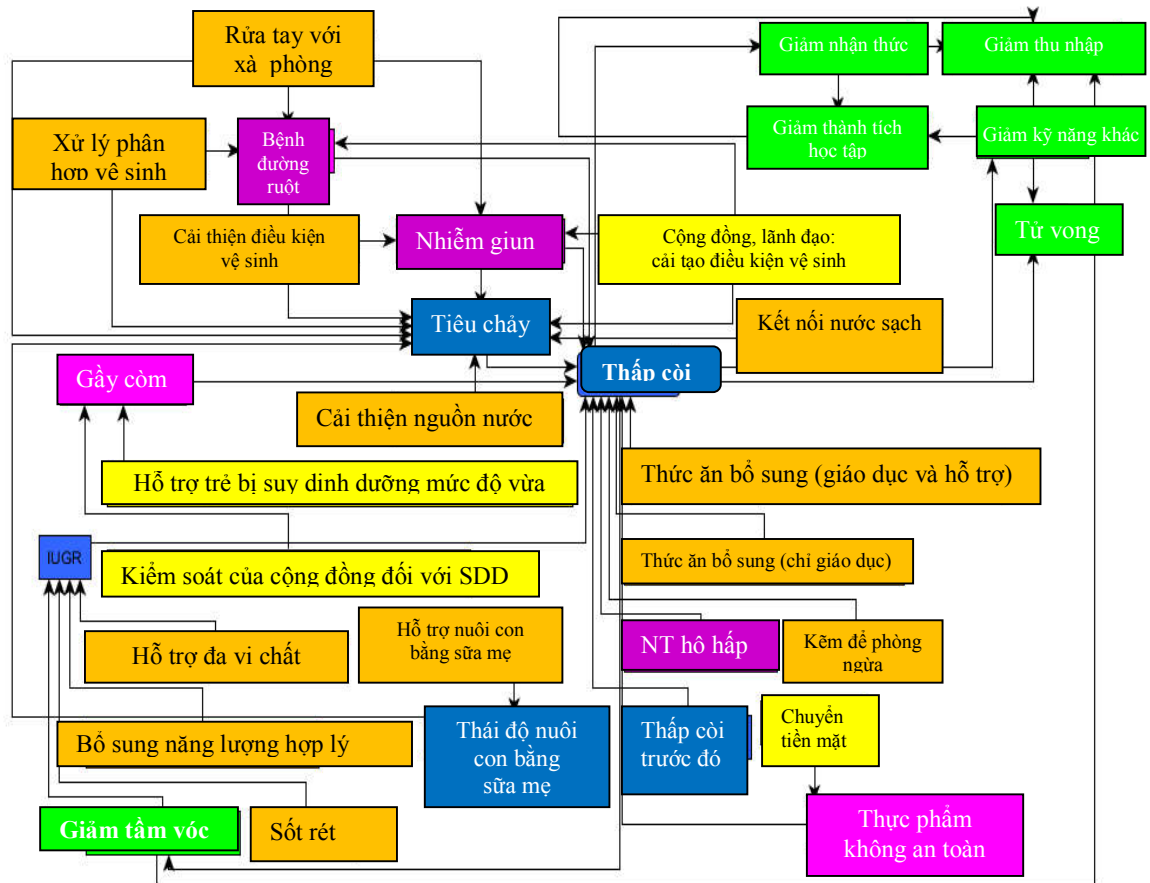
Vi chất dinh dưỡng có vai trò quan trọng đối với sức khỏe trẻ em. Thiếu vi chất dinh dưỡng ảnh hưởng đến sự phát triển thể chất và trí tuệ. Hiện nay, trên thế giới có khoảng 2 tỷ người có nguy cơ thiếu đa vi chất, được coi là “thiếu ăn tiềm tàng” do ảnh hưởng tới sức khỏe và nguồn lực con người [5]. Ba loại vi chất có mối tương quan mạnh nhất với tăng trưởng ở trẻ em đó là: sắt, kẽm và vitamin A. Trên thực tế, thiếu hụt vitamin A, kẽm, sắt và iod phổ biến ở trẻ em và tình trạng thiếu đa vi chất cũng thường gặp trên cùng một trẻ.

*Nhóm giải pháp thứ 3:* Giảm gánh nặng bệnh tật, bao gồm các hoạt động tuyên truyền vệ sinh phòng bệnh truyền nhiễm như nâng cao thói quen rửa tay đúng cách, vệ sinh nơi ở và các chiến lược nhằm làm giảm gánh nặng bệnh tật. Các giải pháp trên được khuyến cáo nên triển khai sớm (trước 2 tuổi) sẽ mang lại hiệu quả cao.

#### ***1.1.4.2. Nhóm các giải pháp khác***

Mô hình sau đây là tập hợp các nghiên cứu về tình trạng SDD ở bà mẹ và trẻ em sống tại các khu ổ chuột ở đô thị được đăng trên tạp chí Lancet (2013). Các can thiệp đã thu được thành công lớn trong việc cải thiện sức khỏe cho bà mẹ và trẻ em sống tại các khu nhà ổ chuột ở đô thị. Với sự kết hợp và mở rộng có quy mô của 10 nghiên cứu can thiệp, bằng cách tập trung cải thiện tình trạng dinh dưỡng cho trẻ đạt mức 90% đã làm giảm tỷ lệ SDD thấp còi cho trẻ tới 20% [31]. Cụ thể, để giải quyết những nguyên nhân trực tiếp của thấp còi, các can thiệp được đề xuất nên tập trung vào việc cải thiện dinh dưỡng (nuôi con bằng sữa mẹ, ăn bổ sung hợp lý) và ngăn ngừa các bệnh liên quan (tiêu chảy, nhiễm trùng đường hô hấp, nhiễm giun đường ruột, chậm phát triển trong tử cung,...).





**Sơ đồ 1.4. Mô hình logic về mối liên hệ trực tiếp giữa các yếu tố nguy cơ thấp còi, tỷ lệ tử vong/tàn tật và giải pháp can thiệp (Mô hình của LIST, 2014) [31].**

*Ghi chú:* Màu xanh hoặc màu tím biểu thị cho nguyên nhân và yếu tố nguy cơ, màu cam hoặc vàng được biểu thị cho các biện pháp can thiệp, màu xanh lá cây là hậu quả của thấp còi.

✓ **Kinh tế chính trị và chính sách dinh dưỡng**

Các nghiên cứu về giải pháp phòng chống SDD thấp còi đã ghi nhận, chính phủ và các tổ chức chính quyền có ảnh hưởng lớn đến các chính sách về kinh tế, thị trường và các dịch vụ, đóng vai trò quan trọng đối với an ninh lương thực và SDD tại cộng đồng. Như vậy, để ngăn ngừa thấp còi cần có một giải pháp đồng bộ, đặc biệt có sự chỉ đạo và quan tâm của các cấp chính quyền trong việc ban hành các chính sách [20].

✓ ***Vấn đề chăm sóc sức khỏe***

Hệ thống chăm sóc sức khỏe là nền tảng cho sự tăng trưởng và phát triển của trẻ. Một thử nghiệm cộng đồng ở Peru (2005) đã chứng minh vai trò quan trọng của nhân viên y tế cơ sở trong việc cải thiện thực hành nuôi dưỡng trẻ. Ở nhiều quốc gia, phòng khám sức khỏe cho bà mẹ, trẻ em tại cộng đồng và sự tham gia của nhân viên y tế cơ sở là nguồn nhân lực chính cho các can thiệp dinh dưỡng. Tuy nhiên, tình trạng thiếu nhân lực làm cho hệ thống y tế bị quá tải sẽ dẫn đến tình trạng nhân viên y tế dành quá ít thời gian để tư vấn về chế độ dinh dưỡng cho trẻ [20].

✓ ***Giải pháp truyền thông giáo dục cho người chăm sóc trẻ***

Truyền thông về dinh dưỡng và sức khỏe cùng với can thiệp thay đổi hành vi cho các bà mẹ trong thực hành ăn bổ sung là những biện pháp truyền thông có hiệu quả. Giáo dục người chăm sóc trẻ là vấn đề then chốt trong thực hành chăm sóc trẻ. Hai nghiên cứu độc lập được triển khai tại Peru (2005) và Trung Quốc (2000) với các can thiệp như nâng cao kiến thức và giáo dục cho người chăm sóc trẻ đã chỉ ra rằng, có sự cải thiện lớn về chiều cao ở nhóm được tư vấn [20].

✓ ***Vấn đề văn hoá - xã hội***

Khi nghiên cứu về vấn đề dinh dưỡng nhiều tác giả nhận thấy, tín ngưỡng văn hóa, kiến thức ảnh hưởng đến hành vi ăn uống của trẻ. Công thức nấu ăn và sở thích hương vị đều bắt nguồn từ các nền văn hóa khác nhau. Giai đoạn ăn bổ sung là thời gian mà các bé làm quen với thực phẩm mới. Sự tiếp xúc, lặp đi lặp lại với nhiều loại thức ăn tạo điều kiện cho trẻ chấp nhận, thiết lập sở thích với các loại thực phẩm. Vì vậy, thúc đẩy một chế độ ăn uống đa dạng trong giai đoạn trẻ nhỏ là thiết lập một mô hình ăn uống lành mạnh hơn trong suốt cả cuộc đời [20].

✓ ***Nông nghiệp và các hệ thống thực phẩm***

Một lĩnh vực đầy hứa hẹn của ngành nông nghiệp, có tiềm năng cao tác động đến tăng trưởng và phát triển của trẻ nhỏ là mô hình chăn nuôi nhỏ. Các hộ nghèo ở cả nông thôn và thành thị có thể dễ dàng chăn nuôi gia cầm với mức đầu tư ban đầu tương đối thấp. Có rất nhiều mối liên hệ tiềm năng giữa các lĩnh vực nông nghiệp và ăn bổ sung, chủ yếu thông qua tiếp cận và sử dụng các thực phẩm chất lượng cao. Vì vậy, cần có những nghiên cứu sâu hơn về các mối liên kết này để giảm tình trạng thấp còi [20].

✓ **Nước và vệ sinh môi trường**

Các yếu tố môi trường, nhiễm trùng và SDD là những yếu tố cơ bản góp phần vào sự tăng trưởng không lành mạnh ở trẻ em. Nước ô nhiễm và vệ sinh kém ước tính gây ra 5,4 tỷ trường hợp tiêu chảy và 1,6 triệu tử vong mỗi năm. Việc cung cấp nhà vệ sinh, cải thiện trong thực hành rửa tay và chất lượng nước là những công cụ quan trọng để ngăn chặn bệnh lý ruột do môi trường, do đó làm giảm nguy cơ thấp còi ở trẻ nhỏ [20].

**1.1.4.3. Các giải pháp can thiệp phòng chống SDD thấp còi tại Việt Nam**

Nhìn chung, các giải pháp phòng chống SDD đã và đang triển khai ở Việt Nam cũng nằm trong 3 nhóm giải pháp can thiệp đang được thực hiện trên thế giới. Chương trình quốc gia về phòng chống SDD thấp còi với mục tiêu đến năm 2020 giảm tỷ lệ SDD thấp còi ở trẻ em dưới 5 tuổi xuống còn 23%, chiều cao của trẻ dưới 5 tuổi tăng từ 1,5 - 2cm cho cả trẻ trai và gái so với năm 2010 nhằm nâng cao tầm vóc cho người Việt Nam [32].

Các nghiên cứu gần đây cho thấy, giải quyết tình trạng thiếu dinh dưỡng đặc biệt trong giai đoạn 1000 ngày đầu đời là ưu tiên hàng đầu nhằm giảm bớt gánh nặng bệnh tật và phát triển kinh tế cho các nước có thu nhập thấp. Chiến lược dinh dưỡng trong 1000 ngày vàng cần tập trung: Chăm sóc dinh dưỡng hợp lý cho bà mẹ trước, trong và sau sinh; khuyến khích nuôi con bằng sữa mẹ và ăn bổ sung hợp lý; cải thiện tình trạng thiếu vi chất dinh dưỡng cho trẻ (đặc biệt là vitamin A và kẽm) [33],[34].

**Bảng 1.1. Các can thiệp dinh dưỡng trong 1000 ngày đầu đời [34].**

<b>Các can thiệp dinh dưỡng chính</b>			
<b>Thai kỳ</b>	<b>Sơ sinh</b>	<b>0 - 6 tháng</b>	<b>6 - 24 tháng</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bổ sung sắt, folic hoặc đa vi chất cho bà mẹ.</li> <li>- Bổ sung canxi.</li> <li>- Bổ sung muối iod.</li> <li>- Giảm ô nhiễm trong nhà và hút thuốc lá.</li> <li>- Tẩy giun.</li> <li>- Dự phòng sốt rét.</li> <li>- Dùng màn tẩm thuốc.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bú sớm và bú sữa mẹ hoàn toàn.</li> <li>- Kẹp dây rốn chậm.</li> <li>- Bổ sung VTM A cho bà mẹ cho con bú.</li> <li>- Dùng màn tẩm thuốc.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bú sữa mẹ hoàn toàn.</li> <li>- Thực hành rửa tay và vệ sinh.</li> <li>- Hỗ trợ kinh tế để bà mẹ nuôi con bằng sữa mẹ hoàn toàn.</li> <li>- Dùng màn tẩm thuốc.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tiếp tục NCBSM.</li> <li>- Ăn bổ sung hợp lý.</li> <li>- Bổ sung kẽm dự phòng.</li> <li>- Bổ sung kẽm trong tiêu chảy.</li> <li>- Bổ sung vitamin A.</li> <li>- Bổ sung muối iod.</li> <li>- Bổ sung bột đa vi chất.</li> <li>- Thực hành rửa tay và vệ sinh.</li> <li>- Điều trị SDD nặng cấp.</li> <li>- Tẩy giun.</li> <li>- Hỗ trợ kinh tế (kết hợp giáo dục dinh dưỡng).</li> <li>- Dùng màn tẩm thuốc.</li> </ul>

Mô hình truyền thông bao gồm: Truyền thông trực tiếp thông qua tư vấn cho người nuôi dưỡng trẻ và gián tiếp thông qua các kênh truyền thông khác cũng đã được triển khai [35]. Nghiên cứu của Hoàng Khải Lập và cộng sự (2006) tại Thái Nguyên, can thiệp giáo dục dinh dưỡng cho bà mẹ trực tiếp chuẩn bị chế độ ăn cho trẻ nhận thấy, kiến thức, thực hành của bà mẹ ở nhóm được can thiệp cải thiện rõ rệt, đồng thời tỷ lệ SDD thể thấp còi giảm đáng kể [36]. Tương tự, nghiên cứu của Phạm Hoàng Hưng (2009) tại Huế với can thiệp truyền thông bằng cách đa dạng hóa bữa ăn cho trẻ đã cải thiện đáng kể tình trạng thiếu máu cũng như thay đổi kiến thức, thực hành của bà mẹ trong phòng chống thiếu máu cho trẻ [37].

## **1.2. VAI TRÒ CỦA ACID AMIN VÀ VI CHẤT DINH DƯỠNG ĐỐI VỚI TRẺ SUY DINH DƯỠNG THẤP CÒI**

### **1.2.1. Vai trò của acid amin**

#### ***1.2.1.1. Khái niệm***

Acid amin là những chất hữu cơ trong phân tử có 2 nhóm chính là carboxyl ( $\text{COO}^-$ ) và nhóm amin ( $-\text{NH}_2$ ) cùng gắn với carbon alpha ( $\text{C}\alpha$ ) [38].

#### ***1.2.1.2. Phân loại***

Có 2 loại acid amin là acid amin thiết yếu và acid amin không thiết yếu. Acid amin thiết yếu là những acid amin mà cơ thể không tự tổng hợp được, phải lấy từ thức ăn: Isoleucin, leucin, lysine, methionin, phenylalanin, threonin, tryptophan, valine và histidin. Trong đó: arginine, cystein và tyrosine rất cần thiết cho trẻ sơ sinh và trẻ đang phát triển [39],[40].

#### ***1.2.1.3. Vai trò của acid amin đối với chức năng miễn dịch và tăng trưởng***

Trẻ em là cơ thể đang lớn và phát triển. Do vậy, để trẻ tăng trưởng và phát triển toàn diện cần có một chế độ dinh dưỡng đầy đủ và hợp lý. Ở trẻ em, quá trình đồng hóa diễn ra mạnh mẽ, vai trò của protein hay chính xác hơn là vai trò của các acid amin vô cùng quan trọng. Nếu không được cung cấp đủ, đặc biệt các acid amin thiết yếu thì quá trình tăng trưởng và phát triển của trẻ sẽ bị ảnh hưởng trầm trọng. Trẻ ăn không đủ protein và thiếu acid amin trong khẩu phần sẽ ngừng tăng trưởng, sụt cân, còi cọc, cơ thể mệt mỏi làm cho hệ thống miễn dịch bị suy yếu, giảm sản xuất kháng thể dễ mắc các bệnh nhiễm trùng [30],[38].

**Bảng 1.2. Vai trò của các acid amin đối với tăng trưởng ở trẻ em**

<b>Acid amin</b>	<b>Vai trò</b>	<b>Hậu quả khi thiếu</b>
Histidine	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cần thiết cho sự tổng hợp acid nucleic, Hb.</li> <li>- Điều chỉnh quá trình trao đổi chất.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Thiếu máu.</li> <li>- Giảm tính thèm ăn.</li> </ul>
Lysine	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Giúp cơ thể tăng trưởng, thúc đẩy quá trình tăng trưởng của xương.</li> <li>- Tăng cường hấp thụ canxi, giúp xương chắc khỏe, duy trì trạng thái cân bằng nitơ có trong cơ thể.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Chậm phát triển, biếng ăn.</li> <li>- Chuyển hóa canxi và phospho kém gây còi xương.</li> </ul>
Leucine	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tổng hợp protein.</li> <li>- Duy trì hoạt động của tuyến nội tiết.</li> <li>- Duy trì lượng hormon tăng trưởng để thúc đẩy quá trình phát triển mô cơ.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Giảm tốc độ tăng trưởng.</li> <li>- Giảm tính thèm ăn.</li> </ul>
Methionine	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Có tác dụng bảo vệ đặc hiệu tế bào gan.</li> <li>- Tăng trưởng, cần thiết cho quá trình đồng hóa và dị hóa.</li> <li>- Điều hòa quá trình trao đổi mỡ,...</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Thiếu máu, mất tính thèm ăn.</li> <li>- Gan nhiễm mỡ, thoái hóa cơ,...</li> </ul>
Isoleucine	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cần thiết cho việc sử dụng và trao đổi các acid amin trong thức ăn.</li> <li>- Điều tiết glucose trong máu, hỗ trợ quá trình hình thành Hb và đông máu.</li> <li>- Vai trò sống còn trong hồi phục sức khỏe.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mất tính thèm ăn</li> </ul>
Threonine	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Chức năng chính là hỗ trợ hình thành collagen và elastin, chất liên kết các tế bào trong cơ thể.</li> <li>- Tăng cường hệ miễn dịch và thúc đẩy cơ thể hấp thụ các dưỡng chất.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ngưng lớn, sụt cân.</li> </ul>
Tryptophan	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Chức năng quan trọng là được gan chuyển hóa thành niacin (B3) và cung cấp tiền chất của serotonin, một chất dẫn truyền thần kinh giúp cơ thể điều hòa sự ngon miệng.</li> <li>- Kích thích sự phát triển, tham gia tổng hợp Hb của hồng cầu.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Phá hủy tuyến nội tiết.</li> <li>- Giảm khối lượng cơ thể.</li> </ul>
Arginine	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ảnh hưởng tới quá trình tạo sụn, xương.</li> <li>- Tham gia vào chu trình tạo ure tại gan nên có tác dụng điều hòa nồng độ NH<sub>3</sub>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rối loạn trao đổi chất.</li> <li>- Giảm phát triển.</li> </ul>
Taurine	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rất quan trọng trong nhiều quá trình chuyển hóa của cơ thể.</li> <li>- Vai trò quan trọng của thị giác, não,...</li> <li>- Giúp quá trình chuyển các ion natri, kali, canxi, magie vào và ra khỏi tế bào để ổn định điện tích màng tế bào.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hạn chế sự phát triển của cơ quan tiếp nhận ánh sáng.</li> <li>- Chậm tăng trưởng.</li> </ul>

Trong thực tế, có 4 acid amin thiết yếu hay bị thiếu hụt trong khẩu phần ăn đó là: lysine, threonine, tryptophan và methionine. Đây là các acid amin được đặc biệt chú ý khi đánh giá chất lượng dinh dưỡng của khẩu phần. Rõ ràng, protein thực vật thường thiếu một số các acid amin thiết yếu như: lysin, methionine, threonin hay tryptophan.

Ở các nước đang phát triển, protein thực vật chiếm ưu thế trong khẩu phần ăn hàng ngày nên bổ sung các acid amin quan trọng này vào thực phẩm là rất có ý nghĩa về mặt dinh dưỡng. Trong số các acid amin thiết yếu kể trên thì lysine là acid amin quan trọng và được quan tâm hơn cả vì có nhu cầu khá cao nhưng lại hay bị thiếu hụt trong các khẩu phần ăn chủ yếu dựa vào ngũ cốc (chiếm 70-80% năng lượng) như nước ta hiện nay. Mặc khác, lysine dễ bị phá hủy trong quá trình chế biến nấu nướng thức ăn và cơ thể tuyệt đối không thể tổng hợp được (các acid amin thiết yếu còn lại có thể được tổng hợp từ các acid amin khác qua quá trình chuyển đổi amin). Do đó, thiếu lysine rất phổ biến đặc biệt ở trẻ nhỏ. Thiếu lysine dẫn đến giảm tổng hợp protein, làm cho trẻ chậm lớn, còi cọc, biếng ăn. Vì vậy, biện pháp tối ưu vẫn là đa dạng hoá bữa ăn với đầy đủ thành phần dinh dưỡng trong đó có lysine. Tuy nhiên, nếu thiếu một hay vài loại acid amin thiết yếu, lượng protein được tổng hợp sẽ bị giới hạn bởi loại acid amin thiết yếu có số lượng thấp nhất. Do đó, dùng chung nhiều loại thực phẩm, chúng có thể bổ sung cho nhau để làm thành một hỗn hợp protein có giá trị sinh học cao hơn khi dùng riêng rẽ [41],[42].

Theo FAO, chất lượng protein được quyết định bởi tính cân đối của các acid amin trong đó hơn là số lượng tuyệt đối của các acid amin cần thiết khác nhau. Giá trị dinh dưỡng của một loại protein cao khi thành phần acid amin thiết yếu trong đó cân đối và ngược lại. Các loại protein nguồn gốc động vật (thịt, cá, trứng, sữa) có giá trị dinh dưỡng cao, còn các loại protein thực vật có giá trị dinh dưỡng thấp hơn, nếu biết phối hợp các nguồn protein hợp lý sẽ tạo nên giá trị dinh dưỡng cao của khẩu phần.

#### ***1.2.1.4. Ảnh hưởng của hormon GH/IGF-1 đối với tăng trưởng ở trẻ em***

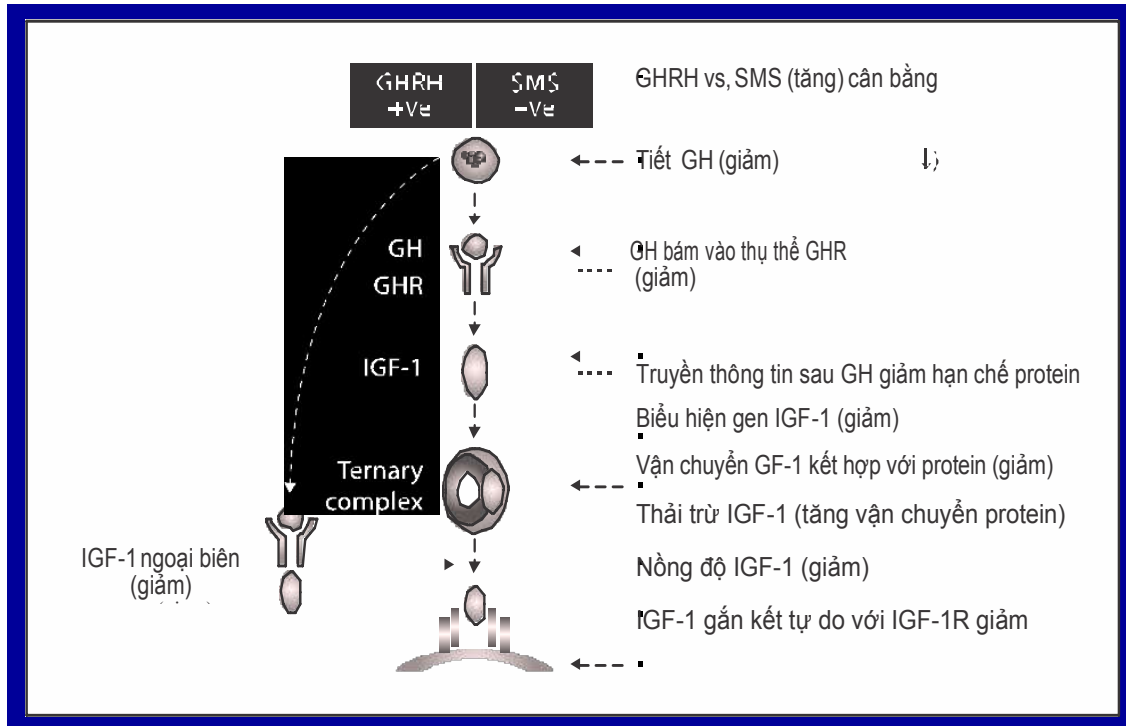
Trong những năm gần đây, ngày càng có nhiều nghiên cứu tìm hiểu về vai trò của GH/IGF-1 đối với sự tăng trưởng và phát triển của trẻ. GH là một hormon tăng trưởng do thùy trước tuyến yên tiết ra, tác dụng làm phát triển cơ thể thông qua chất trung gian là Somatomedin C hay IGF-1. IGF-1 được sản xuất ở gan có cấu trúc phân tử tương tự insulin, là một chuỗi đơn polypeptid gồm 79 acid amin có 3 cầu nối disulfua với trọng lượng phân tử là 7.649 daltons [43]. IGF-1 có vai trò giống insulin như thúc đẩy quá trình vận chuyển glucose và chất dinh dưỡng khác thông qua các thụ thể insulin. Insulin điều chỉnh nồng độ IGF-1 thông qua sự thay đổi gắn kết GH tại mô gan và góp phần kích thích GH và các amino acid sản xuất IGF-1.

Cũng giống như các hormon khác, quá trình tổng hợp và bài tiết IGF-1 có thể bị ảnh hưởng bởi các yếu tố như: tuổi, giới, chủng tộc, tình trạng bệnh tật, đặc biệt là tình trạng dinh dưỡng của trẻ [44]. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng, thiếu dinh dưỡng do thiếu protein năng lượng, thiếu kẽm đều làm giảm quá trình sinh tổng hợp IGF-1 từ gan, giảm nồng độ IGF-1 lưu thông trong máu dẫn tới giảm quá trình đồng hóa, chậm biệt hóa mô xương làm chậm phát triển chiều cao.

Có thể nói, IGF-1 có khá nhiều tác động sinh học tới nhiều tổ chức và tế bào của cơ thể. Tác động được biết đến rõ nhất là liên quan đến quá trình chuyển hóa và kích thích tổng hợp AND, mRNA và protein, giảm dị hóa protein và tăng cường quá trình phân bào. IGF-1 kích thích sự tăng trưởng của cơ thể, đồng thời thúc đẩy sự tăng trưởng trên hầu hết các tế bào cơ, xương, khớp [45],[46]. Khi cơ thể không đủ IGF-1, mất cân bằng nội tiết sẽ dẫn đến tình trạng SDD thấp còi. Người ta thấy ở những người lùn thì nồng độ IGF-1 luôn thấp ngay cả khi nồng độ GH bình thường hoặc cao [46],[47].

Hiện nay, vai trò IGF-1 vẫn đang còn là vấn đề được nhiều tác giả quan tâm không chỉ vai trò của nó với tăng trưởng mà còn với chuyển hóa năng lượng cũng như trong sự tương tác giữa các vi chất [46]. Nghiên cứu về IGF-1 ở người cho thấy, nồng độ IGF-1 huyết thanh có tương quan chặt chẽ, tuyến tính với chỉ

số Z-score ở trẻ em. Trẻ có WAZ hoặc HAZ dưới -2 SD có nồng độ IGF-1 thấp hơn có ý nghĩa so với trẻ có WAZ hoặc HAZ lớn hơn -2 SD [45].



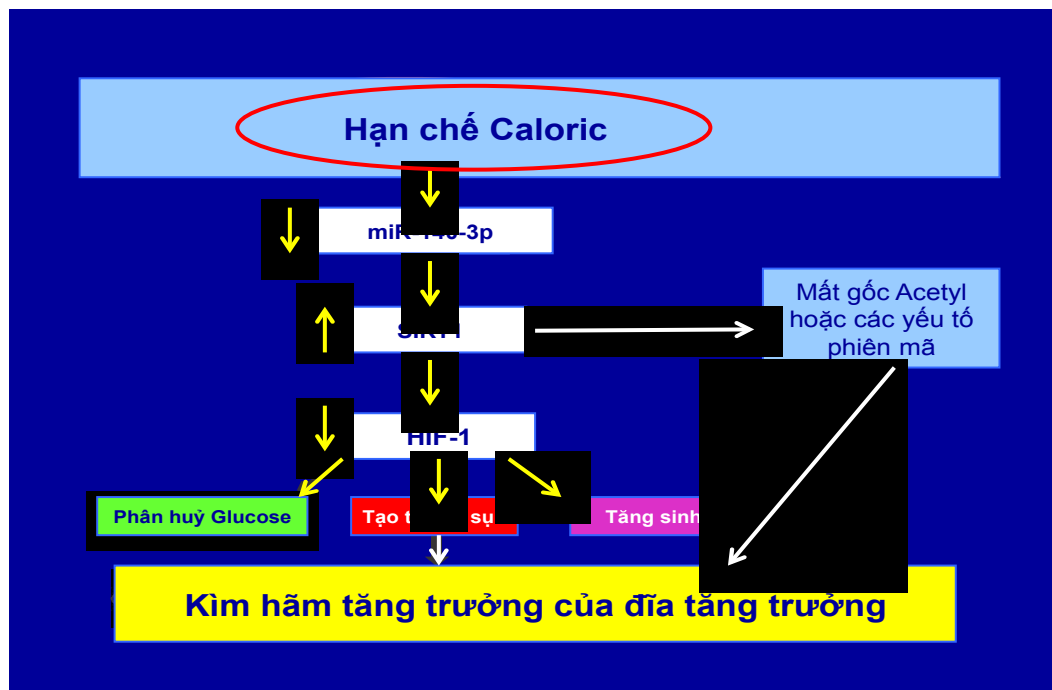
**Sơ đồ 1.5. Tóm tắt những bất thường ở trục GH-IGF-1 gây ra do SDD protein năng lượng [47].**

#### 1.2.1.5. Vấn đề thiếu protein, acid amin ở trẻ SDD thấp còi

Trong thực tế, thiếu protein trường diễn liên quan chặt chẽ với SDD thấp còi. Bởi lẽ, tăng trưởng chiều cao là sản phẩm của một quá trình gồm các sự kiện diễn ra tại trung tâm tăng trưởng sụn của các xương dài, còn gọi là đĩa tăng trưởng đầu xương (EPG). Nó được kiểm soát bởi những tương tác phức tạp giữa các hormon, các yếu tố tăng trưởng cục bộ và những thành phần của chất nền ngoại bào. Sự tăng trưởng của bộ xương đòi hỏi cần được cung cấp đầy đủ nhiều yếu tố dinh dưỡng khác nhau. Một số yếu tố như: protein, lipid và carbohydrates tạo nên những “vật liệu xây dựng”, những yếu tố khác đóng vai trò điều khiển. Ở đa số các trường hợp kiểm chế tăng trưởng ở trẻ là do tình trạng SDD [48].



SDD làm giảm tăng trưởng chiều cao, tuy nhiên những quy trình chuyên biệt điều khiển tác động của dinh dưỡng lên tăng trưởng còn chưa rõ ràng. Nghiên cứu của Yablonski (2013) đưa ra giả thuyết, sự kiểm soát ở nhiều mức độ, bao gồm các yếu tố phiên mã, cơ chế ngoại di truyền và các miRNA phản ứng tích cực với những tín hiệu từ dinh dưỡng. Những phát hiện này có thể là tác động của việc hạn chế thức ăn lên đĩa tăng trưởng ở đầu xương. Những cơ chế giúp SIRT-1 và miRNA nhận biết đáp ứng với thay đổi của tình trạng dinh dưỡng vẫn chưa được biết đến nhiều (Sơ đồ 1.6). Việc giải mã của cơ chế ngoại di truyền lên tăng trưởng có thể mở ra một kỷ nguyên nghiên cứu mới và mở đường cho sự phát triển của những điều trị mới cho trẻ em bị rối loạn tăng trưởng [48].



**Sơ đồ 1.6. Tác động của hạn chế calorie lên đĩa tăng trưởng đầu xương [48].**

Mặt khác, cơ thể trẻ có nhu cầu rất lớn về protein và acid amin để đảm bảo cho sự hình thành các tế bào mới và sự tăng trưởng của các tế bào. Trẻ dưới 5 tuổi có nhu cầu protein trung bình là 45-55 g/ngày, trong đó protein động vật chiếm hơn 50%. Đối với trẻ SDD thì nhu cầu về protein và các vi

khóang tăng cao hơn so với nhu cầu bình thường [49]. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng, có sự giảm nồng độ các acid amin trong máu của những trẻ SDD so với nhóm trẻ khỏe mạnh. Điều này chứng tỏ sự thiếu hụt lượng acid amin trong cơ thể của trẻ bị SDD là rất lớn [50].

#### ***1.2.1.6. Vấn đề bổ sung protein, acid amin ở trẻ suy dinh dưỡng thấp còi***

##### *Hàm lượng protein*

Hàm lượng, chất lượng và giá trị sinh học của protein quá thấp sẽ ảnh hưởng đến sự tăng trưởng và hồi phục của trẻ. Xem xét mức protein tối ưu trong chế độ ăn cho trẻ SDD, cần phải tính đến cả hàm lượng và chất lượng protein. Trong nghiên cứu của Golden, nhu cầu protein cho trẻ SDD vừa được khuyến cáo thấp nhất là 24g protein/1000 kcal (tương đương với % năng lượng từ protein là 9,6% [E%]), tốt hơn nên là 26g/1000 kcal (10,4 E%) và tỷ lệ protein có các acid amin hấp thu được (PDCAAS) nên chiếm ít nhất 70%. Lượng này tính đến cả nhu cầu bổ sung cho trẻ SDD mức độ vừa để bắt kịp tăng trưởng và cho cả trường hợp mắc các bệnh nhiễm trùng [42].

##### *Chất lượng protein*

Những protein thực phẩm nào có đủ các acid amin thiết yếu với tỷ lệ cân đối như protein cơ thể sẽ được dùng trọn vẹn (100%) thì được gọi là protein lý tưởng hay protein có giá trị sinh học cao. Protein có chất lượng cao là loại protein hỗ trợ cơ thể tăng trưởng tối đa. Có nhiều chỉ số đánh giá chất lượng protein, gồm một hoặc nhiều yếu tố liên quan đến cấu tạo acid amin, khả năng hấp thu, sự hiện diện của các thành phần ức chế hay tăng cường trong thực phẩm. Thông thường, protein của sữa và trứng là lý tưởng [50].

#### ***1.2.1.7. Nhu cầu protein cho sự tăng trưởng bắt kịp ở trẻ SDD thấp còi***

Một trẻ bị thấp còi để bắt kịp chiều cao với tốc độ nhanh thì trẻ cần có sự tăng cân với tốc độ tương ứng để duy trì cân nặng theo chiều cao bình thường. Do đó, khi xem xét nhu cầu dinh dưỡng cho tăng chiều cao, các nhu cầu cho việc tăng mô nạc cần phải được đi kèm với nhu cầu dinh dưỡng đặc biệt cho xương và hình thành sụn [42].

Nghiên cứu tại nhiều quần thể trên thế giới đã chỉ ra, 60% trẻ em lứa tuổi mầm non bị còi cọc tại các nước đang phát triển, tỷ lệ này gặp cao nhất trong 2 năm đầu đời. Đồng thời, nhu cầu protein và năng lượng cho trẻ là rất cần thiết để bắt kịp tăng trưởng [42]. Trong thực tế, WHO khuyến nghị nhu cầu protein để bắt kịp chiều cao ở trẻ thấp còi cao hơn so với trẻ sơ sinh và trẻ SDD thể gầy mòn. Do đó, trẻ thấp còi có nhu cầu bổ sung theo yêu cầu mức protein (PE%). Các nghiên cứu cho thấy, tốc độ tăng trưởng tuyến tính ở trẻ thấp còi 2-4 tuổi khi tăng PE từ 7,5% đến 15%. Trong khi một nghiên cứu khác lại cho rằng, tốc độ tăng trưởng tuyến tính nhanh hơn với mức 11 PE% so với 8 PE%. Tóm lại, trẻ em hoặc trẻ SDD gầy mòn cần ít nhất 9 PE% đến 11,5 PE% để tăng cân hợp lý. Trong khi đó, trẻ sơ sinh và trẻ SDD thấp còi cần bổ sung mức PE% cao hơn lên đến 15 PE% là cần thiết để đạt được sự tăng trưởng tối ưu [42].

## **1.2.2. Vai trò của vi chất dinh dưỡng**

### **1.2.2.1. Định nghĩa**

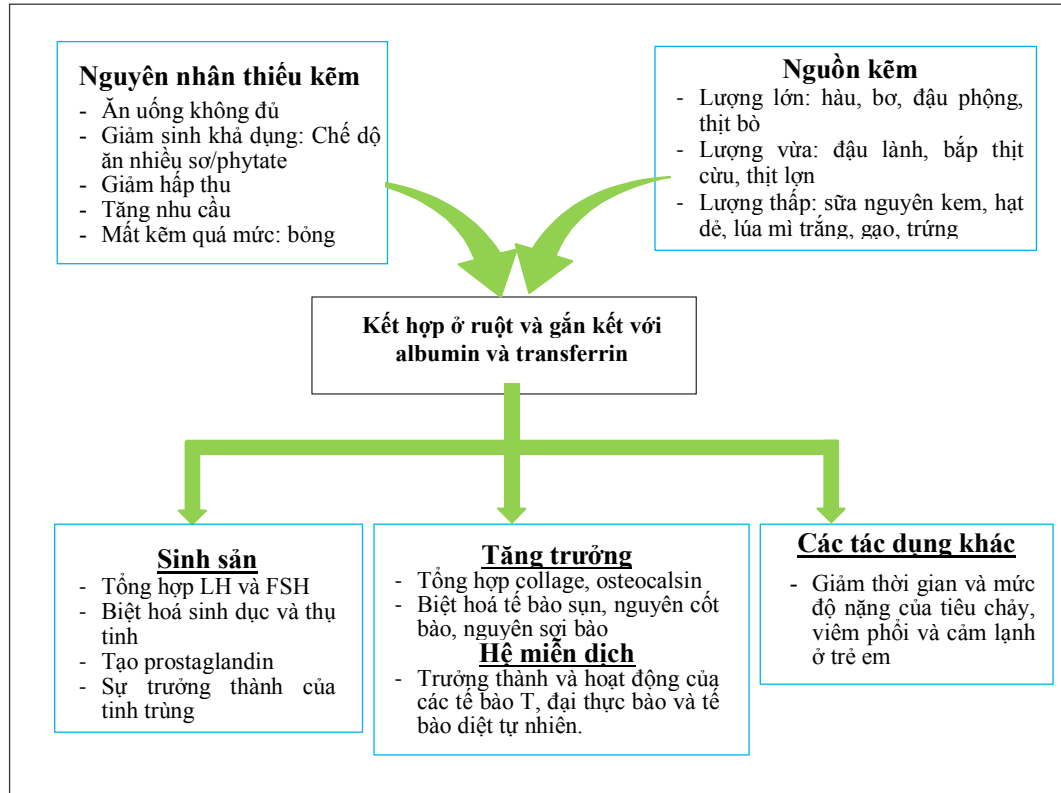
**Vitamin:** Là những chất dinh dưỡng không cung cấp năng lượng mà cơ thể cần với một số lượng rất nhỏ, tham gia vào quá trình chuyển hóa, cấu trúc cơ thể hoặc có chức năng duy trì sức khỏe và sự sống.

**Vi chất dinh dưỡng:** Là các chất mà cơ thể con người không thể tự tổng hợp được, do đó nó cần được cung cấp qua thức ăn. Trong cơ thể các vi chất dinh dưỡng chỉ chiếm một hàm lượng rất nhỏ nhưng có một vai trò quan trọng với quá trình chuyển hoá và phát triển của cơ thể.

### **1.2.2.2. Vai trò của vi chất dinh dưỡng đối với miễn dịch và tăng trưởng.**

#### **✓ Kẽm**

Kẽm là một trong các vi chất cần thiết cho cơ thể do kẽm hiện diện trong hơn 200 enzyme riêng biệt và đóng vai trò quan trọng trong các yếu tố phiên mã. Kẽm có vai trò chủ đạo trong sinh lý sinh sản, điều chỉnh miễn dịch, tăng trưởng và phát triển [51].



**Sơ đồ 1.7. Nguồn kẽm và chức năng kẽm trong cơ thể [51].**

Kẽm là cofactor cần thiết đối với hoạt động của rất nhiều enzyme và hormon. Thiếu hụt kẽm dẫn đến giảm cytokine Th-1 và hoạt động hormon tuyến ức, giảm bạch cầu lympho. Nghiên cứu gần đây cho thấy, bổ sung kẽm đã cải thiện đáp ứng của Th-1, cytokine trong tế bào máu ngoại vi [52].

Kẽm giúp phát triển và duy trì hoạt động hiệu quả của hệ thống miễn dịch. Thiếu kẽm làm giảm chức năng và sự phát triển của hầu hết các tế bào miễn dịch, bao gồm cả tế bào T, tế bào B và đại thực bào do đó làm tổn thương chức năng miễn dịch, tăng nguy cơ mắc các bệnh nhiễm khuẩn. Nghiên cứu tại Mỹ cho thấy bổ sung kẽm đã giảm 18% trường hợp tiêu chảy, 41% trường hợp viêm phổi và làm giảm tỷ lệ tử vong trên 50% [53],[54]. Một nghiên cứu gần đây được tiến hành tại Ấn Độ trên trẻ nhũ nhi từ 7-120 ngày

tuổi với chẩn đoán nhiễm trùng nặng, được điều trị kết hợp với bổ sung kẽm cũng đã ghi nhận, những trẻ được bổ sung kẽm giảm nguy cơ thất bại trong điều trị tới 40% (95% CI: 10-60) [54],[55].

Bên cạnh đó, vai trò của kẽm đối với tăng trưởng của trẻ em cũng đã được chứng minh. Nhiều nghiên cứu cho thấy, IGF-1 rất nhạy cảm trước sự thiếu hụt kẽm ở trẻ em, bởi lẽ IGF-1 là chất truyền tin quan trọng của những tín hiệu dinh dưỡng giúp xương dài ra. Vì thế, bổ sung kẽm sẽ điều chỉnh được những rối loạn của trục hormon GH/IGF-1 và cải thiện một cách đáng kể sự tăng trưởng chiều cao cho trẻ [56],[57],[58],[59].

Đặc biệt, bổ sung kẽm có tác động tích cực đối với trẻ bị SDD thấp còi. Điều này đặt ra nhu cầu cấp thiết về việc bổ sung kẽm cho trẻ nhỏ ở các nước đang phát triển. Thực tế, tăng cường kẽm với quy mô lớn lần đầu tiên được tiến hành ở Trung Quốc và Mexico, bằng cách bổ sung kẽm vào bột ngũ cốc. Nghiên cứu tổng hợp khác của 11 nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng nhằm đánh giá hiệu quả của bổ sung kẽm lên sức khoẻ của trẻ cũng chỉ ra rằng, tăng cường bổ sung kẽm có liên quan đến tăng nồng độ kẽm trong huyết thanh và tốc độ phát triển chiều cao được cải thiện một cách đáng kể. Như vậy, kẽm có ảnh hưởng tốt đến sự phát triển của cơ thể, do có nhiều tác dụng như: tăng hấp thu, tăng tổng hợp protein, tăng cảm giác ngon miệng và tác động lên hormon tăng trưởng GH thông qua somatomedin C [54],[60].

### ✓ Sắt

Nhiều nghiên cứu về mối liên quan giữa thiếu sắt và nhiễm trùng đã được tiến hành nhưng nguyên nhân và hậu quả vẫn còn chưa được biết đến đầy đủ. Tuy nhiên, các nghiên cứu can thiệp cho thấy khi bổ sung sắt thì tỷ lệ bệnh tật đã giảm đáng kể [61]. Khi thiếu sắt đáp ứng miễn dịch của cơ thể bị suy giảm, sự giảm này tác động đến miễn dịch tế bào, miễn dịch dịch thể và hoạt động của các đại thực bào. Một số nghiên cứu cho thấy, tế bào lympho T bị giảm ở những bệnh nhân thiếu sắt. Cụ thể, khi bệnh nhân bị thiếu máu nặng

có thể giảm khoảng 20% tế bào lympho B, cùng với đó là sự giảm của bạch cầu trung tính.

Mặt khác, nghiên cứu về hiệu quả của bổ sung sắt đối với sự tăng trưởng và phát triển của trẻ cũng đã được ghi nhận [6],[52]. Nghiên cứu gần đây cho thấy, có sự tăng một cách có ý nghĩa thống kê về cân nặng, chiều cao ở nhóm trẻ bị thiếu máu khi điều trị 10 mg sắt/ngày trong 12 tuần, nhưng không có sự thay đổi ở nhóm không bị thiếu sắt. Một nghiên cứu khác về bổ sung sắt trên trẻ từ 2 đến 5 tuổi bị thiếu máu với liều 30 mg/ngày kết hợp với vitamin C trong thời gian 2 tháng cho thấy có một sự thay đổi rõ rệt về chiều cao, chiều cao của trẻ ở nhóm nghiên cứu tăng 1,8 lần so với nhóm chứng [6].

#### ✓ Canxi

Nhiều nghiên cứu đã chứng minh vai trò sinh học quan trọng của canxi với sức khỏe con người. Khi cung cấp canxi không đủ trong thời kỳ tăng trưởng có thể ảnh hưởng tiêu cực đến sự phát triển của xương, không chỉ gây ra bệnh còi xương mà còn dẫn đến chiều cao thấp. Nghiên cứu của DeBoer trên 8950 trẻ từ 4 đến 5 tuổi bằng cách cho trẻ sử dụng sữa hàng ngày. Kết quả cho thấy, những trẻ có sử dụng sữa hàng ngày có chiều cao cao hơn những trẻ uống ít sữa khoảng 1cm [62]. Tương tự, nghiên cứu của Black R.E (2002) cũng cho thấy, mức độ tiêu thụ sữa cao liên quan đến tăng chiều cao cho trẻ. Trẻ không được uống sữa bò một thời gian dài có một chiều cao thấp hơn 0,65 cm so với những trẻ uống sữa thường xuyên ( $p < 0,01$ ) [63].

#### ✓ Selen

Vai trò của selen trong dinh dưỡng đã biết đến từ lâu. Selen là vi chất dinh dưỡng quan trọng đối với sức khỏe và cần thiết cho hoạt động chống oxy hóa thông qua enzyme phụ thuộc selen (glutathione peroxidase) để bảo vệ màng tế bào và nhân tế bào khỏi tổn thương [52]. Sự thiếu hụt selen trong đất thường gặp ở các nước như New Zealand, Australia, Phần Lan và Trung Quốc. Các thử nghiệm cho thấy thiếu hụt selen tăng nhạy cảm với virus. Một vài nghiên cứu cho thấy, nguy cơ ung thư tăng ở những người có thiếu hụt

selen, bởi lẽ selen là thành phần quan trọng của hệ thống chống oxy hóa bảo vệ vật chủ chống lại virus. Vì vậy, bổ sung selen có tác dụng quan trọng trong khôi phục hoạt tính của các chất chống các gốc tự do tạo ra trong quá trình oxy hóa, gây phá hủy tế bào, làm cho quá trình lão hóa nhanh hơn và làm tăng các bệnh mạn tính không lây và ung thư [52].

Bên cạnh đó, selen có chức năng như một enzyme, là thành phần của quá trình tạo hormone tuyến giáp, rất quan trọng cho sự tăng trưởng và phát triển của cơ thể [42]. Selen có tác dụng bảo vệ chống lại tình trạng stress. Thiếu selen hay gặp ở trẻ bị SDD mức độ vừa. Tình trạng thiếu selen ảnh hưởng đến sự tiến triển của SDD và tiên lượng của bệnh [42].

#### ✓ Iod

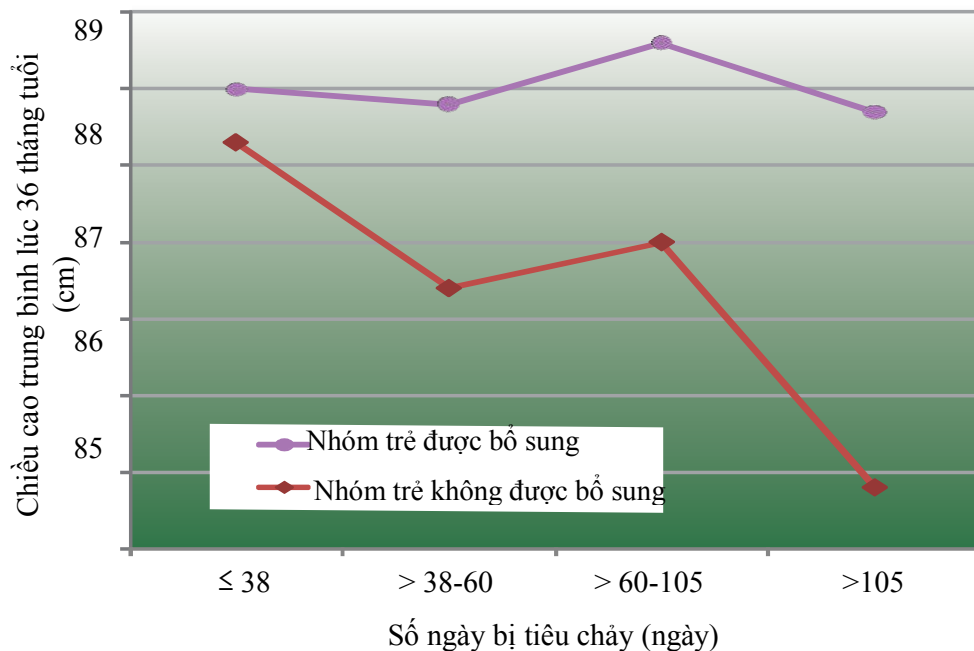
Iod là thành phần thiết yếu của hormone tuyến giáp và có vai trò quan trọng trong sự tăng trưởng và phát triển của cơ thể. Mặc dù chức năng chính của hormone tuyến giáp là điều hòa chuyển hóa cơ thể, nhưng chức năng chuyển đổi beta-caroten thành vitamin A và tổng hợp protein ngày càng được biết đến nhiều hơn đặc biệt được ghi nhận trên trẻ bị SDD thấp còi [42],[64],[65].

#### ✓ Vitamin A

Vitamin A có vai trò quan trọng đối với hệ miễn dịch của cơ thể đặc biệt trong nhiễm trùng nặng, sỏi, tiêu chảy và HIV. Trên thực nghiệm, bổ sung vitamin A đã cải thiện chức năng miễn dịch. Thiếu hụt vitamin A làm suy giảm đáp ứng miễn dịch trung gian của cả Th1 và Th2. Nghiên cứu gần đây tiến hành ngẫu nhiên, mù đôi có đối chứng bằng cách bổ sung vitamin A sau đó đánh giá hiệu quả qua nồng độ IL-4, IL-6, IFN-gamma với các tác nhân gây bệnh đường ruột. Kết quả cho thấy, trẻ nhiễm E. Coli được bổ sung vitamin A có giảm nồng độ IL-4, IL-6, IFN-gamma [52].

Mối liên quan giữa tình trạng thiếu vitamin với tình trạng chậm tăng trưởng ở trẻ em cũng đã được ghi nhận. Bốn nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng bổ sung vitamin A liều cao cho trẻ dưới 6 tuổi bị thiếu vitamin A nặng trong thời gian 1 - 2 năm được tiến hành ở Indonesia, Sudan, Tanzania và Zaire cho thấy có sự cải thiện đáng kể về tăng trưởng [6].

Phân tích về mối liên quan giữa nhiễm khuẩn và tăng trưởng ở trẻ em cũng đã được làm sáng tỏ trong nghiên cứu của Dewey K.G ở Colombia. Kết quả (Biểu đồ 1.4) cho thấy, trẻ không được bổ sung vitamin A mắc khoảng 18 đợt tiêu chảy ao hơn so với 16 đợt ở nhóm trẻ được bổ sung. Tương tự, nhóm trẻ không được bổ sung có chiều cao lúc 3 tuổi tỷ lệ nghịch với số ngày trẻ mắc bệnh tiêu chảy (giảm 0,03cm cho mỗi ngày bị bệnh ( $p < 0,001$ ). Tác động tích cực của vitamin A đến chiều cao của trẻ là gần 5cm [66].



**Biểu đồ 1.4. Mối liên quan giữa chiều cao của trẻ và số ngày trẻ bị tiêu chảy và hiệu quả của bổ sung vitamin A [66].**

#### ✓ Vitamin D

Vai trò của vitamin D đối với hệ thống miễn dịch cơ thể đã được ghi nhận từ nhiều năm nay. Vitamin D kích hoạt hệ miễn dịch không đặc hiệu và làm giảm hệ miễn dịch đặc hiệu. Thiếu vitamin D có liên quan đến nguy cơ nhiễm virus cúm và NKHH ở trẻ em [67],[68],[69]. Nghiên cứu của Mohamed và cs (2013) trên 206 trẻ sơ sinh tại Ai Cập cho thấy, nồng độ



25(OH)<sub>2</sub>D thấp có liên quan đến tăng nguy cơ viêm đường hô hấp trong 2 năm đầu đời của trẻ em [70]. Tương tự, nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi có đối chứng trên trẻ em học đường của Urashima (2010) tại Nhật Bản cũng ghi nhận, tỷ lệ mắc cúm A ở nhóm trẻ được bổ sung vitamin D (10,8%) thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng (18,6%) với (RR=0,58; 95% CI: 0,04-0,77; p=0,009) [71].

Bên cạnh đó, vitamin D có vai trò sinh học đối với sự phát triển và biệt hóa tế bào sụn và nguyên bào xương, giúp tăng trưởng tế bào và biệt hóa các tế bào [72]. Thiếu vitamin D hoặc khi các thụ thể vitamin D (VDR) bị khiếm khuyết sẽ ảnh hưởng đến sự phát triển chiều cao của trẻ [73]. Khi thiếu ở mức độ nặng sẽ gây giảm đáng kể nồng độ canxi trong máu. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng, sự thiếu hụt vitamin D ở cuối thai kỳ sẽ làm giảm sự phát triển xương dài trong tử cung và làm thai nhi ngắn hơn. Tuy nhiên, hậu quả lâu dài của tình trạng thiếu vitamin D đối với sức khỏe và sự phát triển của trẻ đòi hỏi phải theo dõi thêm [74]. Trong thực tế, tình trạng vitamin D của mẹ ảnh hưởng đến khoáng xương và kích thước của thai nhi trong tử cung [75],[76]. Nghiên cứu của Jorde R và cs (2012) đã tìm thấy mối liên quan tích cực giữa nồng độ 25(OH)<sub>2</sub>D huyết thanh của mẹ và chiều cao của con [75]. Nghiên cứu của Toko N.E và cs (2016) cũng cho thấy nồng độ 25(OH)<sub>2</sub>D huyết thanh thấp của người mẹ lúc mang thai có liên quan đến nguy cơ sinh con bị thấp còi cao hơn gấp 4 lần so với các bà mẹ có nồng độ vitamin D bình thường (p<0,05) [77].

### ***1.2.2.3. Mối tương tác sinh học giữa các vi chất dinh dưỡng***

#### ***✓ Tương tác giữa sắt và kẽm***

Sắt và kẽm là những chất dinh dưỡng cần thiết cho sự tăng trưởng và phát triển của cơ thể. Nhưng thực tế, cơ chế hấp thu sắt và kẽm là khác nhau, sắt được hấp thu ở tá tràng, trong khi đó kẽm được hấp thu ở ruột non và đại tràng. Sự có mặt của kẽm ít ảnh hưởng đến hấp thu sắt hơn là sắt ảnh hưởng đến hấp thu kẽm. Hiện nay tỷ số thích hợp để hấp thu sắt và kẽm tối đa dùng

để kết hợp giữa hai nguyên tố này là không được quá 2 :1. Vậy liệu bổ sung sắt và kẽm cùng một lúc dưới dạng hợp chất có làm giảm tác dụng của 2 vi chất này? Nghiên cứu của Dijkhuizen M.A và cs về hiệu quả của bổ sung kẽm, sắt hoặc sắt kẽm phối hợp trên 478 trẻ Indonesia khi chúng bắt đầu được 4 tháng tuổi. Sau 6 tháng can thiệp, kết quả cho thấy bổ sung phối hợp sắt và kẽm đã làm giảm tỷ lệ thiếu máu, thiếu sắt và thiếu kẽm. Tương tự, nồng độ ferritin, kẽm huyết thanh cao hơn có ý nghĩa ở nhóm được bổ sung phối hợp sắt và kẽm phối hợp so với nhóm chứng hoặc nhóm chỉ được bổ sung kẽm. Như vậy, nếu bổ sung phối hợp sắt và kẽm với một tỷ lệ phù hợp sẽ không ảnh hưởng đến sự hấp thu của hai vi chất này [78].

#### ✓ *Tương tác giữa sắt và vitamin A*

Nhiều nghiên cứu đã chứng minh, có sự tương tác thuận chiều giữa vitamin A và hemoglobin. Vai trò của vitamin A trong chuyển hoá sắt cho đến nay vẫn chưa rõ ràng, tuy nhiên một giả thuyết đã được chấp nhận là thiếu vitamin A đã hạn chế vận chuyển sắt đến tuỷ xương để tạo hồng cầu. Do đó, bổ sung vitamin A có thể thuận lợi cho việc huy động sắt dự trữ ở gan tham gia tổng hợp hồng cầu. Một nghiên cứu trên phụ nữ có thai ở Indonesia đã đưa ra kết luận, nồng độ hemoglobin đã cải thiện nhiều nhất ở nhóm bà mẹ mang thai được bổ sung vitamin A và sắt, trong đó 1/3 nồng độ hemoglobin được cải thiện là do bổ sung vitamin A, 2/3 còn lại là do bổ sung sắt. Sự phục hồi tình trạng thiếu máu của các bà mẹ ở nhóm bổ sung vitamin A, viên sắt và nhóm kết hợp bổ sung sắt với vitamin A tương ứng là 35%, 66% và 97% [79].

#### ✓ *Tương tác giữa kẽm và vitamin A*

Kẽm tham gia vào quá trình tổng hợp protein vận chuyển retinol trong gan (RBP) từ nơi dự trữ trong gan đến các cơ quan đích. Nếu thiếu kẽm, lượng RBP huyết thanh giảm thấp, do vậy vitamin A dự trữ từ gan bị ứ đọng không được mang đến cơ quan đích, dẫn tới thiếu vitamin A. Trong trường hợp này điều trị bằng bổ sung vitamin A liều cao không có tác dụng, nhưng

nếu bổ sung phối hợp cả kẽm và vitamin A thì có tác dụng cải thiện rõ rệt. Ngược lại, thiếu vitamin A nặng cũng ảnh hưởng đến hấp thu kẽm do giảm tổng hợp protein vận chuyển kẽm ở ruột [80],[81].

### **1.3. TÌNH TRẠNG THIẾU ACID AMIN, VI CHẤT DINH DƯỠNG VÀ CÁC GIẢI PHÁP CAN THIỆP.**

#### **1.3.1. Trên thế giới**

Theo Tổ chức nông lương quốc tế (FAO), có sự phân hoá rõ rệt về mức tiêu thụ protein động vật và thực vật trong khẩu phần ăn hàng ngày giữa các quốc gia. Ở các nước giàu, mức tiêu thụ chủ yếu là các protein động vật (56,1%), trong khi đó ở các nước nghèo chế độ ăn chủ yếu là ngũ cốc, mức tiêu thụ protein động vật chỉ chiếm 29,5%. Cụ thể ở Bắc Mỹ, trong khẩu phần ăn hàng ngày protein động vật chiếm tới 63% tổng số protein, còn ở các nước nghèo chỉ đạt khoảng 20%, thậm chí ở Bangladesh chỉ đạt 12,8% [82],[83],[84].

Với khẩu phần ăn như vậy, tình trạng thiếu các acid amin thiết yếu và vi khoáng chất là dễ xảy ra. Nghiên cứu của Semba R.D và cs (2011) tìm hiểu về mối liên quan giữa SDD thấp còi và nồng độ acid amin thấp trên 319 trẻ 12-59 tháng tuổi ở vùng nông thôn Maliwi nhận thấy, có sự giảm nồng độ các acid amin thiết yếu (isoleucin, leucin, lysine, methionin, phenylalanin, threonin, tryptophan, valine và histidin) và không thiết yếu (asparagine, glutamate, serine) ở trẻ SDD thấp còi một cách có ý nghĩa so với nhóm trẻ không bị SDD thấp còi. Tác giả cũng nhận thấy, có mối liên quan tuyến tính giữa chỉ số HAZ với nồng độ các acid amin trong huyết thanh ở trẻ SDD thấp còi ( $p < 0,05$ ) [85].

Bên cạnh đó, tình trạng thiếu vi chất dinh dưỡng ở các nước đang phát triển vẫn còn ở mức cao, trong đó hay gặp nhất là thiếu vitamin A, kẽm, sắt và iod. Thiếu kết hợp nhiều loại vi chất dinh dưỡng thường gặp trên cùng một trẻ. Ước tính có khoảng 17,3% dân số thế giới có nguy cơ thiếu kẽm và đặc biệt tỷ lệ hấp thu kẽm thấp gặp ở 138 quốc gia nơi có tỷ lệ thấp còi cao [5].

Tỷ lệ thiếu kẽm ở Châu Phi (68%), Châu Mỹ Latin và Caribe (46%) và ở Châu Á là 61% [5]. Bên cạnh đó, tình trạng thiếu máu thiếu sắt ở trẻ dưới 5 tuổi cũng là vấn đề đang được quan tâm. Theo ước tính của WHO, hiện nay trên thế giới có khoảng 600-700 triệu người bị thiếu máu thiếu sắt. Điểm đáng lưu ý, tỷ lệ thiếu máu thiếu sắt gặp chủ yếu ở các nước đang phát triển: Ấn Độ (53%), Indonesia (45%), Trung Quốc (37,9%), Philipine (31,8%), trong khi đó ở các nước phát triển tỷ lệ này thấp hơn: Mỹ (< 20%), Hàn Quốc (15%).

Vậy bổ sung acid amin và vi chất dinh dưỡng có cải thiện được tình trạng thiếu vi chất ở các quốc gia này? Ở các nước đang phát triển, với khẩu phần ăn chủ yếu là ngũ cốc nên tình trạng thiếu acid amin là dễ nhận thấy [86]. Chính vì vậy, bổ sung acid amin vào thực phẩm cũng đã được triển khai ở nhiều quốc gia. Các nghiên cứu về việc bổ sung lysine vào bột mì ở Pakistan và Trung Quốc đã chỉ ra rất có hiệu quả trong việc tăng cường giá trị dinh dưỡng của protein bột mì. Nghiên cứu cũng đưa ra khuyến nghị, ở những nơi mà chế độ ăn chủ yếu là gạo và ngũ cốc nên bổ sung lysine sẽ giúp tăng cường giá trị dinh dưỡng protein của chúng [87]. Tương tự, nghiên cứu của Akalu G và cs (2010) về hiệu quả bổ sung ngô giàu lysine cho trẻ 7-59 tháng tuổi cũng nhận thấy, nhóm trẻ ăn ngô giàu lysine có mức tăng chiều cao (0,63 cm/tháng) cao hơn nhóm trẻ ăn ngô thông thường (0,55 cm/tháng) [88]. Cụ thể, bổ sung các acid amin cần thiết đã cải thiện cân bằng nitơ và cân bằng acid amin đối với khẩu phần ăn chủ yếu là ngũ cốc của trẻ. Bởi lẽ, cơ thể trẻ nhỏ rất nhạy cảm với tình trạng thiếu acid amin trong chế độ ăn. Gần đây, nghiên cứu tổng hợp của 18 nghiên cứu thử nghiệm can thiệp (2017) trên trẻ 6-35 tháng tuổi nhận thấy, bổ sung protein có tác dụng cải thiện tình trạng tăng trưởng về cả cân nặng và chiều cao ở trẻ SDD thấp còi [89].

Bên cạnh vai trò của acid amin phải kể đến vai trò của các vi chất dinh dưỡng. Một phân tích ngẫu nhiên gần đây đánh giá về ảnh hưởng của các can thiệp dinh dưỡng bổ sung vi chất đơn thuần và đa vi chất lên sự tăng trưởng của trẻ em dưới 5 tuổi nhận thấy, can thiệp bằng 1 loại vi chất như: sắt,

vitamin A hoặc kẽm thì không có kết quả trong việc cải thiện tăng trưởng tính cho trẻ em. Tuy nhiên, bổ sung kẽm hàng ngày với liều lượng 10mg/ngày trong 24 tuần giúp tăng chiều cao trung bình lên 0,38 cm [17].

Hiện nay, can thiệp bằng bổ sung đa vi chất dinh dưỡng đang là vấn đề được quan tâm, bởi lẽ thiếu đa vi chất là rất phổ biến ở trẻ SDD thấp còi [17],[90]. Trên thế giới, từ lâu đã có nhiều tác giả nghiên cứu bổ sung đa vi chất để phòng chống SDD và vấn đề này cũng đã được nhiều tác giả đề nghị đưa vào chiến lược dinh dưỡng quốc gia [91],[92]. Nghiên cứu mới đây của Shafique S và cs (2016) về hiệu quả bổ sung vitamin và vi chất dinh dưỡng trong thời gian 6 tháng cho 467 trẻ sơ sinh đủ tháng cân nặng thấp ở Bangladesh đã chỉ ra rằng, tỷ lệ SDD thấp còi ở nhóm trẻ được bổ sung giảm hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng [93].

**Bảng 1.3. Các nghiên cứu can thiệp bổ sung acid amin vi chất dinh dưỡng trên thế giới [85],[88],[89],[93].**

<b>Tác giả</b>	<b>Tên nghiên cứu</b>	<b>Khu vực nghiên cứu</b>	<b>Thiết kế nghiên cứu</b>	<b>Loại can thiệp</b>
Akalu G et al (2010) [88]	Hiệu quả của ngô giàu protein trong cải thiện tình trạng dinh dưỡng cho trẻ em ở Ethiopian	Ethiopian	Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên cụm	Bổ sung ngô giàu protein
Semba (2011) [85]	Tổng hợp vi chất bổ sung trong sữa và mì ống liên quan đến nguy cơ thấp còi ở trẻ em tiền học đường ở Indonesia.	Các khu ổ chuột và các khu không phải ổ chuột ở đô thị, Indonesia	Nghiên cứu lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên cụm	Bổ sung vi chất dinh dưỡng vào sữa và mì ống
Shafique et al (2016) [93]	Hiệu quả bổ sung vitamin và vi chất dinh dưỡng trong giảm suy dinh dưỡng thấp còi ở trẻ sơ sinh đủ tháng cân nặng thấp	Bangladesh	Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên cụm	Hỗ trợ dinh dưỡng, giáo dục sức khỏe và vệ sinh
Arsenault J.E et al (2017) [89]	Hiệu quả bổ sung acid amin đến tăng trưởng trẻ em ở các nước thu nhập thấp.	Các nước thu nhập thấp	Tổng hợp 18 nghiên cứu thử nghiệm can thiệp	Bổ sung protein, amino acid

### 1.3.2. Tại Việt Nam

Dù đã có nhiều thành tựu trong công tác phòng chống SDD và thiếu vi chất, nhưng tỷ lệ thiếu protein và vi chất dinh dưỡng ở trẻ em nước ta vẫn còn ở mức cao. Lượng protein tiêu thụ trong khẩu phần ăn vẫn ở mức thấp hơn so với các nước đang phát triển. Mức tiêu thụ protein động vật dao động khoảng 25 - 40%, trong đó thấp nhất ở vùng nông thôn và miền núi. Bên cạnh đó, tỷ lệ thiếu vitamin A, thiếu máu thiếu sắt, thiếu kẽm vẫn còn là vấn đề có ý nghĩa sức khỏe cộng đồng [66].

Theo điều tra của Viện Dinh dưỡng (2015), tỷ lệ thiếu máu ở trẻ em dưới 5 tuổi là 27,8%, tỷ lệ này có xu hướng cao hơn ở miền núi (31,2%), nông thôn (28,4%) và thấp hơn ở thành thị (22,2%). Bên cạnh đó, tỷ lệ thiếu kẽm ở trẻ em dưới 5 tuổi cũng còn khá cao (69,4%), đặc biệt rất cao ở miền núi (80,8%), nông thôn (71,6%) và thành thị (49,7%) [19]. Nghiên cứu của tác giả Trần Thuý Nga và cộng sự về tình trạng thiếu kẽm ở 447 trẻ dưới 5 tuổi tại huyện Lạc Sơn, tỉnh Hòa Bình cho thấy, tỷ lệ thiếu kẽm ở trẻ em vùng này còn khá cao (85%), trong đó tỷ lệ thiếu kẽm ở trẻ dưới 24 tháng tuổi là 91,8% và ở trẻ 24-59 tháng tuổi là 81,3% [94]. Nghiên cứu cũng chỉ ra rằng, tỷ lệ thiếu vitamin A ở lứa tuổi này là 41,6%, trong đó cao nhất ở nhóm trẻ dưới 6 tháng tuổi (44,4%) [94]. Bên cạnh đó, tình trạng thiếu vitamin D cũng khá phổ biến. Nghiên cứu của tác giả Vũ Thị Thu Hiền và cộng sự (2012) trên 186 trẻ từ 1-6 tháng ở 6 xã thuộc huyện Hoài Đức, Hà Nội cho thấy, tỷ lệ trẻ thiếu vitamin D ( $<50\text{nmol/L}$ ) là 23,6%, tỷ lệ trẻ có hàm lượng vitamin D thấp ( $<75\text{nmol/L}$ ) là 40,7%, có tới 8,9% trẻ có hàm lượng vitamin D rất thấp ( $<20\text{nmol/L}$ ) [95]. Nghiên cứu gần đây của tác giả Trần Thị Nguyệt Nga và cộng sự (2017) trên 263 trẻ 12-36 tháng tuổi học bán trú tại hai trường mầm non thuộc huyện Gia Lộc, tỉnh Hải Dương cho thấy, tỷ lệ thiếu vitamin D còn ở mức cao, từ 44,1 - 56,8% [96]. Tuy nhiên, nghiên cứu của tác giả Nguyễn

Lương Tâm (2017) trên 400 trẻ khoẻ mạnh trong độ tuổi 3-17 tuổi tại huyện Thanh Liêm, tỉnh Hà Nam lại nhận thấy, tỷ lệ trẻ có hàm lượng vitamin D huyết thanh  $< 50$  nmol/L chỉ chiếm dưới 10% [97].

Với các số liệu trên có thể nhận thấy, tình trạng thiếu vi chất dinh dưỡng ở trẻ em tại cộng đồng ở nước ta vẫn còn ở mức cao. Vì vậy, giải quyết tình trạng thiếu vi chất dinh dưỡng là một giải pháp cần thiết trong công tác phòng chống SDD. Trong những năm gần đây, đã có nhiều nghiên cứu về hiệu quả bổ sung các sản phẩm dinh dưỡng lên tình trạng dinh dưỡng ở trẻ SDD tại một số địa phương trên cả nước. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Hải Hà (2012) về hiệu quả bổ sung gói lysine và vi chất dinh cho trẻ 6-12 tháng tuổi nhận thấy, chỉ số HAZ cũng như chỉ số sinh hoá và bệnh tật ở nhóm trẻ được bổ sung đã cải thiện hơn so với nhóm chứng [98]. Nghiên cứu của tác giả Lê Thị Hợp và cộng sự (2005) bổ sung đa vi chất dinh dưỡng cho trẻ từ 6-12 tháng tuổi tại huyện Sóc Sơn, Hà Nội cho thấy, tình trạng thiếu máu, thiếu vi chất dinh dưỡng cũng như tốc độ tăng trưởng của trẻ được cải thiện đáng kể ở nhóm được can thiệp [99]. Tương tự, nghiên cứu của Trần Thuý Nga và cộng sự (2015) về hiệu quả của việc bổ sung sản phẩm đa vi chất dinh dưỡng cho thấy có sự cải thiện đáng kể tình trạng thiếu kẽm, thiếu sắt cũng như tình trạng dinh dưỡng của trẻ [100].

Bên cạnh đó, một số biện pháp can thiệp khác như: Truyền thông giáo dục sức khoẻ, xây dựng chế độ ăn hợp lý dựa trên nguồn thực phẩm sẵn có tại địa phương, cải thiện thành phần dinh dưỡng trong khẩu phần của trẻ, cải thiện tình trạng bệnh tật bằng tẩy giun định kỳ cũng đã thu được hiệu quả đáng kể. Các nghiên cứu sau đây ở bảng 1.4 cũng đã được ghi nhận với những thành công nhất định trong việc giảm tỷ lệ SDD thấp còi tại Việt Nam [98],[101], [102],[103],[104],[105],[106].

**Bảng 1.4. Các nghiên cứu can thiệp bổ sung acid amin và vi chất dinh dưỡng tại Việt Nam.**

Tác giả	Tên nghiên cứu	Khu vực nghiên cứu	Thiết kế nghiên cứu	Loại can thiệp
Nguyễn Thanh Hà (2011) [101]	Hiệu quả bổ sung kẽm và sprinkles đa vi chất trên trẻ 6-36 tháng tuổi suy dinh dưỡng thấp còi.	Huyện Gia Bình, tỉnh Bắc Ninh	Nghiên cứu can thiệp cộng đồng có đối chứng	Bổ sung vi chất dinh dưỡng
Nguyễn Thị Hải Hà (2012) [98]	Nhiên cứu công nghệ sản xuất và đánh giá hiệu quả của sản phẩm giàu lysine và vi chất dinh dưỡng đến tình trạng dinh dưỡng và bệnh tật của trẻ 6-12 tháng tuổi.	Huyện Yên Phong, tỉnh Bắc Ninh	Nghiên cứu can thiệp cộng đồng có đối chứng	Bổ sung lysine và vi chất dinh dưỡng
Trần Thị Lan và cs (2013) [102]	Hiệu quả của bổ sung đa vi chất dinh dưỡng và tẩy giun đến tình trạng dinh dưỡng của trẻ thấp còi 12-36 tháng tuổi người dân tộc Vân Kiều và Pakoh.	Huyện Đakrông, tỉnh Quảng Trị	Nghiên cứu mô tả cắt ngang và thử nghiệm can thiệp cộng đồng có đối chứng	Bổ sung đa vi chất dinh dưỡng và tẩy giun
Trần Thị Tuyết Mai (2013) [103]	Xây dựng và đánh giá hiệu quả mô hình truyền thông đa dạng tại tuyến y tế cơ sở trong phòng chống SDD trẻ em tỉnh Khánh Hoà.	Tỉnh Khánh Hoà	Nghiên cứu can thiệp phòng thực nghiệm có đối chứng	Mô hình truyền thông
Đình Đạo (2014) [104]	Nghiên cứu thực trạng và kết quả can thiệp phòng chống SDD trẻ em dưới 5 tuổi người dân tộc thiểu số tại huyện Bắc Trà My, tỉnh Quảng Nam.	Huyện Bắc Trà My, tỉnh Quảng Nam	Nghiên cứu mô tả cắt ngang và thử nghiệm can thiệp cộng đồng có đối chứng	Nâng cao năng lực cộng đồng, giáo dục truyền thông và hỗ trợ dịch vụ y tế
Trần Quang Trung (2014) [105]	Thực trạng suy dinh dưỡng thấp còi và hiệu quả cải thiện khẩu phần cho trẻ dưới 5 tuổi tại vùng ven biển Tiên Hải, Thái Bình.	Huyện Tiên Hải, tỉnh Thái Bình	Nghiên cứu mô tả cắt ngang và thử nghiệm can thiệp cộng đồng có đối chứng	Cải thiện khẩu phần ăn và truyền thông tư vấn dinh dưỡng
Nguyễn Anh Vũ và cs (2017) [106]	Bổ sung bữa ăn giàu vi chất dinh dưỡng nhằm cải thiện tình trạng SDD thấp còi của trẻ em tại huyện Tiên Lữ - Hưng Yên.	Huyện Tiên Lữ, tỉnh Hưng Yên	Nghiên cứu mô tả cắt ngang và thử nghiệm can thiệp cộng đồng có đối chứng	Cải thiện khẩu phần ăn



#### 1.4. LÝ DO CẦN TIẾN HÀNH NGHIÊN CỨU

Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu can thiệp bổ sung các sản phẩm dinh dưỡng cho trẻ SDD thấp còi. Tại Việt Nam, gần đây đã có nhiều nghiên cứu can thiệp cho trẻ SDD thấp còi tại cộng đồng như: bổ sung vi chất dinh dưỡng (canxi, sắt, kẽm, vitamin A, vitamin D) cũng đã thu được những thành công nhất định. Tuy nhiên, những nghiên cứu can thiệp này chủ yếu tập trung vào sử dụng sản phẩm vi chất đơn lẻ hoặc đa vi chất mà chưa có can thiệp nào nghiên cứu về hiệu quả bổ sung các acid amin cần thiết và vi chất dinh dưỡng cho trẻ SDD thấp còi. Do vậy, can thiệp bằng bổ sung sản phẩm giàu acid amin và vi chất dinh dưỡng (Vitaminokid) với 5 acid amin (lysine, threonine, arginine, methionine, taurin), 8 vitamin (A, D, E, B<sub>1</sub>, B<sub>3</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>9</sub>, B<sub>12</sub>) và 6 khoáng chất (sắt, kẽm, selen, iod, canxi, mangan) cho trẻ SDD thấp còi là cần thiết. Hy vọng, nghiên cứu sẽ cung cấp thêm bằng chứng khoa học để khẳng định, ngoài vai trò vi chất dinh dưỡng thì việc bổ sung acid amin là vô cùng quan trọng cho trẻ SDD thấp còi, bởi lẽ trong thực tế tình trạng thiếu protein trong khẩu phần ăn của trẻ em ở vùng nông thôn, miền núi còn khá phổ biến.

Nếu nghiên cứu đưa ra được những hiệu quả thuyết phục trong việc cải thiện tình trạng tăng trưởng, miễn dịch và bệnh tật cho trẻ thì có thể sẽ có vai trò đóng góp cơ sở lý luận cho việc đề xuất triển khai can thiệp nhân rộng tại cộng đồng nhằm cải thiện tình trạng thiếu acid amin và vi chất dinh dưỡng cho trẻ SDD thấp còi ở khu vực khó khăn, vùng sâu, vùng xa và vùng có nhiều trẻ có nguy cơ cao bị SDD thấp còi.

## Chương 2

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. ĐỊA ĐIỂM VÀ THỜI GIAN NGHIÊN CỨU

##### 2.1.1. Địa điểm nghiên cứu

Địa điểm triển khai thực địa: Nghiên cứu được tiến hành tại 2 xã (Tân Hoa và Giáp Sơn) thuộc huyện Lục Ngạn, tỉnh Bắc Giang.

*Lý do chọn địa điểm:*

Lục Ngạn là huyện miền núi với hơn 30 xã, kinh tế chung toàn huyện đạt mức trung bình với tổng dân số khoảng 200.000 người.

- Là vùng nông thôn, nơi có tỷ lệ trẻ bị SDD thấp còi khá cao (31,9%).
- Cách Hà Nội khoảng 100 km về phía Đông Bắc, có thể dễ dàng trong việc triển khai và giám sát khi tiến hành nghiên cứu.

- Nơi đây có đội ngũ cán bộ y tế và cộng tác viên nhiệt tình, tâm huyết với trẻ nên thuận lợi cho việc tiến hành nghiên cứu. Chính quyền địa phương và bố mẹ trẻ đồng ý và hợp tác nghiên cứu.

##### 2.1.2. Thời gian nghiên cứu

Từ tháng 9 năm 2011 đến tháng 12 năm 2013.

#### 2.2. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Trẻ em từ 1 đến 3 tuổi sinh sống tại 2 xã (Tân Hoa và Giáp Sơn) thuộc huyện Lục Ngạn, tỉnh Bắc Giang.

##### 2.2.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

Tất cả các trẻ có đầy đủ các tiêu chuẩn lựa chọn dưới đây:

- Trẻ trong độ tuổi từ 1 - 3 tuổi bị SDD thấp còi với Z-score chiều cao/tuổi  $< -2$  (Theo tiêu chuẩn của WHO, 2006) [10].
- Không mắc các bệnh mạn tính (Tiêu chảy kéo dài, hen phế quản) hoặc dị tật bẩm sinh.

- Không sử dụng các sản phẩm vi chất dinh dưỡng khác trong quá trình nghiên cứu.

- Được sự đồng ý của gia đình cho trẻ tham gia và tuân thủ các hoạt động của nghiên cứu.

### 2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Trẻ có tiền sử đẻ non, cân nặng sơ sinh thấp < 2500 gram, SDD bào thai.
- Trẻ thiếu máu nặng (Hb < 6 g/dl).
- Trẻ sử dụng đạt dưới 70% số sản phẩm tại thời điểm kết thúc nghiên cứu.
- Đang tham gia hoặc đã tham gia vào một thử nghiệm sử dụng dinh dưỡng khác trong thời gian 6 tháng trước giai đoạn bắt đầu nghiên cứu này.

## 2.3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.3.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu can thiệp thử nghiệm cộng đồng, ghép cặp ngẫu nhiên có đối chứng và đánh giá trước - sau can thiệp.

### 2.3.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

Sử dụng công thức nghiên cứu can thiệp cho sự khác biệt giá trị trung bình giữa 2 nhóm nghiên cứu khi kết thúc can thiệp. Áp dụng công thức:

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

Trong đó:

n là cỡ mẫu của mỗi nhóm can thiệp.

$Z_{(1-\alpha/2)} = 1,96$  với  $\alpha = 0,05$  trong kiểm định 2 phía.

$Z_{(1-\beta)} = 1,28$  với  $\beta = 0,1$  (lực của kiểm định = 90%).

$\sigma$  là độ dao động (SD) ước tính của giá trị  $\mu_1 - \mu_2$ .

$\mu_1 - \mu_2$  là trung bình khác biệt mong muốn của một số chỉ tiêu giữa hai nhóm vào cuối thời gian nghiên cứu.

**Cỡ mẫu cho chỉ số Z-score (chiều cao theo tuổi):** Ước tính sự khác biệt giữa 2 nhóm bệnh và nhóm chứng về chỉ số Z-score [107]:  $\mu_1 - \mu_2 = 0,5$  cm;  $\sigma = 0,95$ ;  $n = 76$  trẻ/nhóm.

**Cỡ mẫu cho xét nghiệm:** Cỡ mẫu cho sự khác biệt về nồng độ IgA:  $\mu_1 - \mu_2 = 0,5$  mg/mL;  $\sigma = 1,3$ ;  $n = 71$  trẻ/nhóm (ước tính).

Như vậy, kết hợp các kết quả tính toán trên chúng tôi chọn cỡ mẫu chung là 76 trẻ/nhóm, dự phòng 20% trẻ bỏ cuộc, như vậy sẽ có 90 trẻ/nhóm, tổng số đối tượng của 2 nhóm là 180 trẻ.

### **2.3.3. Chọn mẫu và phân nhóm nghiên cứu (Phụ lục 1)**

#### **Bước 1: Chọn xã vào nghiên cứu**

Chọn huyện: Chọn chủ đích huyện Lục Ngạn thuộc tỉnh Bắc Giang.

Chọn xã: Chọn 2 xã đảm bảo có điều kiện kinh tế và mức sống tương đồng nhau. Chính quyền địa phương của 2 xã tình nguyện tham gia nghiên cứu.

#### **Bước 2: Chọn đối tượng nghiên cứu**

*Bước 1: Điều tra sàng lọc trẻ SDD thấp còi*

Tại mỗi xã, lập danh sách tất cả trẻ từ 1 đến 3 tuổi và đáp ứng các tiêu chuẩn nghiên cứu đề ra. Số trẻ 1 - 3 tuổi/1 xã tại tỉnh Bắc Giang ước tính khoảng trên 380 trẻ. Tỷ lệ SDD thấp còi của Bắc Giang (2011) là 30,3%. Như vậy, để có 180 trẻ SDD thấp còi cho can thiệp cần sàng lọc khoảng trên 760 trẻ từ 1 - 3 tuổi tại 2 xã.

*Bước 2: Chọn đối tượng vào can thiệp*

Sau khi cân, đo chỉ số nhân trắc và khám lâm sàng cho 796 trẻ đã chọn được 184 trẻ bị SDD thấp còi có đủ tiêu chuẩn và đưa vào theo dõi can thiệp.

*Bước 3: Ghép cặp đối tượng nghiên cứu*

Toàn bộ số trẻ SDD thấp còi của 2 xã được chia làm 3 nhóm tuổi. Ở mỗi nhóm nghiên cứu chọn đối tượng nghiên cứu theo nhóm tuổi và giới.

Nhóm 1: 12 - 23 tháng tuổi.

Nhóm 2: 24 - 35 tháng tuổi.

Nhóm 3: 36 - 47 tháng tuổi.

→ Mỗi nhóm tuổi chọn tối thiểu 30 trẻ. Vậy số trẻ SDD thấp còi tham gia nghiên cứu: nhóm can thiệp và nhóm chứng tối thiểu là 90 trẻ/nhóm.

***Bước 3: Phân nhóm nghiên cứu thành 2 nhóm:***

Nhóm 1 (Nhóm can thiệp): Là nhóm ăn uống bình thường tại gia đình nhưng được sử dụng sản phẩm Viaminokid hàng ngày trong 9 tháng.

Nhóm 2 (Nhóm chứng): Là nhóm trẻ ăn uống bình thường tại gia đình, sử dụng gói Placebo trong 9 tháng.

**2.3.4. Các bước tiến hành nghiên cứu**

***2.3.4.1. Điều tra đối tượng nghiên cứu***

Điều tra sàng lọc: Trên 796 trẻ trong độ tuổi từ 1 - 3 tuổi sinh sống tại 2 xã tham gia nghiên cứu (Tân Hoa và Giáp Sơn). Tiến hành cân, đo chọn được 220 trẻ bị SDD thấp còi. Sau khi sàng lọc chọn được 184 trẻ SDD thấp còi có đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu.

Điều tra ban đầu ( $T_0$ ): Tiến hành trên 184 trẻ đủ tiêu chuẩn lựa chọn gồm: Thu thập thông tin chung, chỉ số nhân trắc (cân nặng, chiều cao), khám lâm sàng, lấy máu xét nghiệm.

Điều tra trong và sau thời gian can thiệp:

- Trong quá trình can thiệp 9 tháng ( $T_0$ - $T_9$ ): Có 24 trẻ không đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu (Lý do: cha mẹ trẻ từ chối không tham gia tiếp, trẻ bị ốm nên không tham gia điều tra tại các lần điều tra, trẻ không lấy máu xét nghiệm, trẻ không uống đủ 384 gói sản phẩm. Vì vậy, kết quả được phân tích trên 160 trẻ (nhóm chứng 80 trẻ và nhóm can thiệp là 80 trẻ).

- Sau 6 tháng dừng can thiệp ( $T_{15}$ ): Có tiếp 24 trẻ bị loại khỏi nghiên cứu vì không đáp ứng đủ các yêu cầu của nghiên cứu. Như vậy, số liệu sau 6 tháng dừng can thiệp được phân tích trên 136 trẻ.

### ***2.3.4.2. Lựa chọn và tập huấn cán bộ tham gia nghiên cứu***

#### *✓ Lựa chọn cộng tác viên và giám sát viên*

- Lựa chọn cộng tác viên (CTV): Mỗi thôn chọn 2 CTV. Trung bình 1 CTV/thôn sẽ quản lý trực tiếp 6-8 trẻ trong địa bàn thôn của mình.

- Lựa chọn giám sát viên (GSV): Trong toàn bộ quá trình nghiên cứu có sự giám sát của 2 GSV Trung ương (1 GSV là nghiên cứu sinh Trường Đại học Y Hà Nội, 1 GSV Viện Dinh Dưỡng) và 1 GSV của Trung tâm Y tế huyện Lục Ngạn, tỉnh Bắc Giang.

#### *✓ Tập huấn cho giám sát viên và cộng tác viên và người chăm sóc trẻ*

- Tập huấn cho các điều tra viên, cán bộ y tế tham gia nghiên cứu về mục tiêu, đối tượng nghiên cứu, cách thu thập số liệu, kỹ thuật lấy mẫu xét nghiệm.

- CTV chịu trách nhiệm phân phối sản phẩm, hàng ngày đến các hộ gia đình để theo dõi, kiểm tra và ghi chép tất cả thông tin vào sổ theo dõi về tình hình ăn uống của trẻ trong ngày, số lượng tiêu thụ, tần xuất tiêu thụ sản phẩm. Theo dõi, phát hiện và ghi chép tình hình bệnh tật (tiêu chảy, biếng ăn và NKHH). Báo cáo với Trạm trưởng trạm Y tế hoặc GSV khi trẻ có các dấu hiệu không mong muốn khi sử dụng sản phẩm.

- GSV chịu trách nhiệm giám sát thường xuyên các hoạt động của CTV, xem xét việc ghi chép các thông tin trong sổ theo dõi. GSV cùng CTV hỏi các thông tin từ người trực tiếp chăm sóc trẻ và đối chiếu lại các thông tin được ghi trong sổ để đảm bảo các thông tin thu thập được chính xác nhất.

- Tập huấn cho các bà mẹ (người chăm sóc trẻ): Tất cả các bà mẹ có trẻ tham gia nghiên cứu được hướng dẫn về phương pháp cho trẻ ăn bổ sung hợp lý, cách chăm sóc trẻ, cách sử dụng sản phẩm. Hướng dẫn ghi chép các thông tin về bệnh tật của trẻ trong 9 tháng vào sổ theo dõi hàng ngày. Hướng dẫn bà mẹ cách sử dụng sản phẩm hàng ngày cho trẻ.

### ***2.3.4.3. Tiến hành can thiệp***

- **Nhóm can thiệp:** Trẻ được uống Viaminokid (2 gói/ngày, chia 2 bữa, mỗi bữa 1 gói).

- **Nhóm chứng:** Trẻ được uống Placebo (2 gói/ngày), chia làm 2 bữa (mỗi bữa 1 gói). Các gói này có thể dùng trực tiếp hoặc trộn với cháo hoặc canh cho trẻ. Số gói đã được phát và sử dụng được CTV ghi chép lại hàng tuần. Sau khi kết thúc nghiên cứu, các đối tượng thuộc nhóm chứng sẽ được sử dụng miễn phí 3 tháng sản phẩm Viaminokid.

***Vấn đề mù đơn trong nghiên cứu:*** CTV và bà mẹ đều không biết về bản chất của 2 loại sản phẩm (sản phẩm cho nhóm chứng và sản phẩm cho nhóm can thiệp). Để đảm bảo tính ngẫu nhiên và mù đơn trong nghiên cứu nên sản phẩm được trình bày ngoài bao bì với tên là Viaminokid. Các CTV và bà mẹ chỉ nhận diện sản phẩm qua tên sản phẩm là Viaminokid (Viaminokid 1) và Placebo (Viaminokid 2), việc nhận diện bằng con số 1 và 2. CTV được tập huấn về việc phân phát sản phẩm, nhận biết 2 sản phẩm để không nhầm lẫn trong quá trình phân phát. Bà mẹ chỉ được biết là mình nhận sản phẩm số 1 hoặc số 2 theo danh sách phân nhóm của nghiên cứu.

#### ***Thành phần gói Viaminokid và Placebo:***

\*) Gói Viaminokid (Dành cho nhóm can thiệp là Viaminokid 1): Được làm dưới dạng cốm có trọng lượng tịnh 2,5g/gói, với thành phần chính là các acid amin từ cao nấm men của Thủy Sỹ và hỗn hợp vi khoáng (premix) của Đan Mạch bao gồm: 5 acid amin (lysine, threonine, arginine, methionine, taurin), 8 vitamin (A, D, E, B<sub>1</sub>, B<sub>3</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>9</sub>, B<sub>12</sub>) và 6 khoáng chất (sắt, kẽm, selen, iod, canxi, mangan). Gói Viaminokid được sản xuất với 2 vị mặn và ngọt (mùi hương sữa) để trẻ có thể thay đổi khẩu vị.



**Hình 2.1. Hình ảnh sản phẩm Viaminokid.**

**Bảng 2.1. Thành phần acid amin và vi chất dinh dưỡng trong 1 gói Viaminokid (2,5 g)**

<b>Thành phần</b>	<b>Đơn vị</b>	<b>Hàm lượng</b>
Threonine	mg	100
Lysine	mg	186
L-Arginine	mg	100
Methionine	mg	70
Taurine	mg	150
Canxi	mg	72
Selen	mcg	8,4
Sắt	mg	4,5
Kẽm	mg	5
Iod	mcg	44,5
Mangan	mg	0,3
Vitamin A	mcg	198
Vitamin D <sub>3</sub>	mcg	3
Vitamin E	mcg	3,6
Vitamin B <sub>1</sub>	mg	0,3
Vitamin B <sub>3</sub>	mg	2,9
Vitamin B <sub>6</sub>	mg	0,3
Folic acid (Vitamin B <sub>9</sub> )	mcg	66,9
Vitamin B <sub>12</sub>	mcg	0,4



\*) Gói Placebo (Dành cho nhóm chứng là Viaminokid 2): Được làm dưới dạng cốm có trọng lượng tịnh 2,5g/gói, thành phần chính là đường glucose và lactose với vị ngọt mùi hương sữa với tên sản phẩm là Viaminokid 2 (Hình ảnh, bao bì của sản phẩm giống như sản phẩm nhóm can thiệp).



**Hình 2.2. Hình ảnh gói Placebo.**

\*) *Sản phẩm Viaminokid và Placebo*: Được Trung tâm ứng dụng dinh dưỡng của Viện Dinh Dưỡng nghiên cứu, phối hợp với Công ty cổ phần dược vật tư Y tế Hải Dương HADUPHACO sản xuất, đã được thử nghiệm về tính an toàn và sự chấp nhận của trẻ. Sản phẩm sau khi sản xuất được kiểm tra ngẫu nhiên về chất lượng sản phẩm. Sản phẩm được sản xuất thành 2 đợt và vận chuyển xuống xã phân phát hàng tháng.

***Cách sử dụng sản phẩm:***

- Trẻ có thể ăn trực tiếp, hoặc pha với nước ấm, hoặc pha với cháo, sữa.
- Sản phẩm sau khi mở hoặc đã pha/trộn cần được uống/ăn ngay trong vòng 30 phút. Khuyến khích uống hết gói. Nếu trẻ nào không uống hết, mẹ ghi lại số lượng sản phẩm còn thừa vào sổ theo dõi.

***Chú ý:*** Với trẻ uống được hết thì cha mẹ ghi trong sổ theo dõi là hết. Nếu trẻ không uống hết mà buộc phải bỏ lại thì cha mẹ ghi rõ số gói hoặc số lượng (1/2-1/4 gói) còn lại. Với trẻ nhỏ không uống hết liền một lúc thì cha mẹ có thể chia thành 2 lần uống/ăn, số lượng còn lại được bảo quản kín và sử dụng trong ngày.

***Bảo quản và phân phát sản phẩm can thiệp:***

- Tất cả sản phẩm (Placebo, Viaminokid) được bảo quản theo tiêu chuẩn tại kho của Viện Dinh dưỡng và hàng tháng được vận chuyển xuống các xã. Tại mỗi xã có 1 phòng (thoáng mát, không ẩm mốc) đảm bảo lưu giữ được sản phẩm trong 1 tháng.

- CTV trực tiếp phát gói Placebo và gói Viaminokid 1 tuần/1lần theo danh sách thuộc diện quản lý. Mỗi trẻ sẽ nhận được tổng số là 548 gói sản phẩm trong 9 tháng liên tục.

***Theo dõi trong quá trình sử dụng sản phẩm:***

- CTV giám sát tại gia đình (2 lần/tuần) cùng với các GSV. CTV sẽ theo dõi về số lượng sản phẩm tiêu thụ và tình hình ăn uống của trẻ.

- Trong thời gian sử dụng sản phẩm CTV có trách nhiệm ghi chép lại tình hình và diễn biến bệnh tật của trẻ: Bệnh tiêu chảy (tính chất phân, số lần/ngày, số ngày/đợt, số đợt trong 9 tháng), bệnh lý hô hấp (sốt, ho, chảy mũi, số ngày/đợt, số đợt /9 tháng).

- Tất cả các thông tin sẽ được theo dõi và ghi chép lại bởi 3 hệ thống theo dõi giám sát (Bà mẹ, CTV, GSV) (*Phụ lục 6*).

- Mỗi tuần các GSV xuống kiểm tra ngẫu nhiên 15-20% trường hợp tại hộ gia đình và xuống giao ban với các CTV. Tại mỗi buổi giám sát, GSV thu thập lại toàn bộ thông tin, xác nhận các thông tin đã ghi lại về mỗi trẻ bằng cách kiểm tra chéo giữa các sổ giám sát của 2 nơi giữa bà mẹ và CTV. Nếu trường hợp nào không có sự thống nhất về thông tin, GSV trực tiếp xuống gặp gia đình trẻ để thu thập lại thông tin cho chính xác. Số liệu sẽ được báo cáo và theo dõi hàng tuần.

- Hàng tháng tổ chức cuộc họp giao ban với từng xã tại Trạm y tế xã, bao gồm: GSV, cán bộ y tế của tỉnh, huyện, trạm y tế xã, CTV thôn để trao đổi kinh nghiệm, nếu còn vướng mắc tiếp tục tập huấn lại.

#### 2.3.4.4. Theo dõi, giám sát và đánh giá trong và sau can thiệp

- Theo dõi số ngày tiêu thụ sản phẩm trong 9 tháng can thiệp: GSV sẽ ghi chép số lượng sản phẩm tiêu thụ hàng ngày của từng đối tượng. Tổng kết theo tháng và số liệu cuối cùng tính toán để tìm ra số ngày tiêu thụ, số lượng tiêu thụ trung bình. Với trẻ tiêu thụ trên 70% số lượng sản phẩm (384 gói) sẽ được coi là đạt tiêu chuẩn.

- Theo dõi các dấu hiệu lâm sàng trong 15 tháng can thiệp: Hàng tuần GSV ghi chép các dấu hiệu lâm sàng của từng trẻ: Ho, sốt, tiêu chảy, NKHH. Số liệu được ghi theo từng ngày, sau đó được tổng hợp và tính toán tỷ lệ xuất hiện các triệu chứng bệnh lý trong và sau quá trình can thiệp (*Phụ lục 6*).

**Bảng 2.2. Tóm tắt các chỉ số đánh giá trong quá trình giám sát.**

Chỉ số	Điều tra ban đầu (T <sub>0</sub> )	Sau 5 tháng can thiệp (T <sub>5</sub> )	Sau 9 tháng can thiệp (T <sub>9</sub> )	6 tháng sau dừng can thiệp (T <sub>15</sub> )
Sử dụng gói Viaminokid				
Phát hiện và theo dõi bệnh tiêu chảy				
Phát hiện và theo dõi bệnh NKHH				
Chỉ số nhân trắng	X	X	X	X
Chỉ số Hb	X	X	X	X
Chỉ số Ferritin	X		X	X
Chỉ số Kẽm	X	X	X	X
Chỉ số IGF-1	X		X	X
Chỉ số IgA	X	X	X	X

***Bảo quản mẫu máu và phân tích mẫu huyết thanh:***

- Ngay sau khi mẫu được thu thập sẽ được ly tâm thu lấy huyết thanh. Huyết thanh được chia đều ra các ống nghiệm, ghi mã, lưu mẫu trong tủ đá.

- Địa điểm phân tích mẫu huyết thanh: Các xét nghiệm (Hb và kẽm huyết thanh) được thực hiện tại Labo khoa Vi chất dinh dưỡng - Viện Dinh dưỡng Quốc gia. Xét nghiệm (Ferritin, IGF-1, IgA huyết thanh) được thực hiện tại Bệnh viện Medlatec.

**2.3.5. Phương pháp thu thập số liệu và chỉ tiêu đánh giá**

Thông tin được thu thập bao gồm: Thông tin chung về nhân khẩu học, khẩu phần ăn, chỉ số nhân trắc, tình trạng bệnh tật và chỉ số xét nghiệm tại các thời điểm can thiệp (T<sub>0</sub>, T<sub>5</sub>, T<sub>9</sub>) và sau khi dừng can thiệp (T<sub>15</sub>).

***2.3.5.1. Thông tin chung về nhân khẩu học***

Thu thập các thông tin chung qua phỏng vấn: Phỏng vấn người nuôi dưỡng trẻ bằng bộ câu hỏi thiết kế sẵn nhằm thu thập các thông tin chung về trẻ và gia đình trẻ: tuổi, giới, tiền sử sản khoa (cân nặng lúc sinh, SDD bào thai, đẻ non, thấp cân,...), tiền sử dinh dưỡng (thời gian bắt đầu ăn bổ sung, thời gian cai sữa), kiến thức và thực hành về nuôi con bằng sữa mẹ, ăn bổ sung và cách chăm sóc trẻ (*Phụ lục 5*).

***2.3.5.2. Các chỉ số nhân trắc***

- Đánh giá tình trạng dinh dưỡng của trẻ qua thu thập số liệu nhân trắc (cân nặng, chiều cao) tại thời điểm can thiệp và sau khi dừng can thiệp. Tất cả các thông tin thu thập sẽ được ghi vào sổ theo dõi của từng trẻ theo từng đợt điều tra. Phương pháp cân đo dựa trên kỹ thuật của WHO, 2006 [10].

- Cân nặng: Trẻ được cân bằng cân điện tử SECA có độ chính xác đến 0,1 kg, cân được đặt trên một mặt phẳng. Khi cân trẻ được cởi bỏ quần áo, giày dép, mũ. Đọc và ghi kết quả với một số lẻ hàng thập phân.

- Chiều cao: Sử dụng thước gỗ UNICEF với độ chính xác 0,1 cm. Đối với những trẻ dưới 24 tháng tuổi được đo chiều dài nằm. Trẻ nằm thẳng trên thước, đỉnh đầu chạm vào eke gỗ cố định ở vị trí 0 cm, giữ đầu gối trẻ để chân duỗi thẳng, 2 gót chân sát vào nhau, kéo eke di động áp sát vào lòng bàn chân trẻ và đảm bảo eke vuông góc với mặt của thước. Đọc và ghi kết quả một số lẻ (đơn vị là cm). Những trẻ trên 24 tháng tuổi được đo chiều cao đứng. Trẻ đứng thẳng, đảm bảo 5 điểm: cằm, xương bả vai, mông, bắp chân, gót chân chạm vào thước đo. Kéo eke của thước áp sát đỉnh đầu trẻ và vuông góc với thước đo. Đọc và ghi kết quả với một số lẻ hàng thập phân (đơn vị cm).

- Phân loại tình trạng dinh dưỡng của trẻ theo phân loại của WHO (2006). Các chỉ tiêu dùng để đánh giá là: cân nặng theo tuổi (WAZ), chiều cao theo tuổi (HAZ), cân nặng theo chiều cao (WHZ). Trẻ bình thường khi các chỉ số WAZ, HAZ, WHZ có giá trị Z-score trong khoảng từ - 2 đến + 2. Thiếu dinh dưỡng được ghi nhận khi các chỉ số WAZ, HAZ, WHZ có giá trị Z-score < -2 [10],[11].

SDD thể nhẹ cân: Khi cân nặng/tuổi Z-score < -2.

SDD thể thấp còi: Khi chiều cao/tuổi Z-score < -2.

SDD thể gày còm: Khi cân nặng/chiều cao Z-score < -2.

- Cách tính tuổi cho trẻ dựa vào tiêu chuẩn của WHO (2006):

+ Cách tính tuổi theo tháng:

Trẻ từ 1 - 29 ngày: 0 tháng tuổi.

Trẻ từ 30 - 59 ngày: 1 tháng tuổi.

Trẻ từ 11 tháng - 11 tháng 29 ngày: 11 tháng tuổi.

+ Cách tính tuổi theo năm:

Từ sơ sinh - 11 tháng 29 ngày: 0 tuổi hay dưới 1 tuổi.

Từ ngày tròn 1 năm (12 tháng) đến trước ngày sinh nhật lần thứ 2 (23 tháng 29 ngày): 1 tuổi.

Từ ngày tròn 2 năm (24 tháng) đến trước ngày sinh nhật lần thứ 3 (35 tháng 29 ngày): 2 tuổi.

Từ ngày tròn 3 năm (36 tháng) đến trước ngày sinh nhật lần thứ 4 (47 tháng 29 ngày): 3 tuổi.

Tuổi của trẻ được chia làm 3 nhóm nghiên cứu: Nhóm 1: 12 - 23 tháng; nhóm 2: 24 - 35 tháng; nhóm 3: 36 - 47 tháng.

### **2.3.5.3. Chỉ số bệnh tật**

- Trẻ được thăm khám và theo dõi tình trạng bệnh tật trong 9 tháng can thiệp và sau 6 tháng dừng can thiệp bởi bác sĩ chuyên khoa Nhi (là NCS trường Đại học Y Hà Nội). Tại các thời điểm thăm khám, bác sĩ sẽ đánh giá về tình trạng bệnh lý (Sốt, ho, NKHH, tiêu chảy) và các vấn đề liên quan. Trong thời gian can thiệp, các CTV ghi nhận lại các triệu chứng của tiêu chảy, biếng ăn, NKHH vào sổ ghi chép. Những triệu chứng do cha mẹ hoặc người chăm sóc trẻ cung cấp (số lần ỉa, tính chất phân, ho, sốt,...).

- Tiêu chuẩn chẩn đoán tiêu chảy và NKHH được áp dụng theo hướng dẫn của chương trình xử trí lồng ghép bệnh trẻ em (IMCI) [108].

*Nhiễm khuẩn hô hấp:* Trẻ được chẩn đoán là NKHH khi có các biểu hiện: Ho, sốt, sổ mũi, khó thở, nhịp thở nhanh ( $\geq 40$  lần/phút). Nếu các biểu hiện đó hết trong 2 ngày liên tục thì được coi như chấm dứt một đợt NKHH.

*Tiêu chảy:* Trẻ được coi là tiêu chảy khi đi ngoài phân lỏng tóe nước hoặc có máu  $\geq 3$  lần/ngày. Các biểu hiện đó hết trong 2 ngày liên tục thì coi như chấm dứt một đợt tiêu chảy. Thời gian của đợt tiêu chảy  $< 14$  ngày được chẩn đoán là tiêu chảy cấp, nếu  $> 14$  ngày là tiêu chảy kéo dài, nếu có nhày máu trong phân là hội chứng lỵ.

*Biếng ăn:* 1) Từ chối ăn (không ăn 2 bữa/ngày) hoặc ngậm thức ăn lâu trong miệng (quá 30 phút/bữa); 2) Không ăn hết 1/2 lượng thức ăn của trẻ so với lứa tuổi (theo 1 ngày); 3) Hoặc trẻ ăn được  $> 1/2$  lượng thức ăn 1 bữa chính nhưng do bị ép và thời gian ăn lâu (quá 30 phút).

#### **2.3.5.4. Các chỉ số xét nghiệm**

Tất cả các đối tượng tham gia nghiên cứu đều được lấy mẫu máu xét nghiệm tại các thời điểm (T<sub>0</sub>, T<sub>5</sub>, T<sub>9</sub>, T<sub>15</sub>). Mỗi lần lấy 3 ml máu tĩnh mạch vào buổi sáng của ngày điều tra. Dụng cụ lấy máu bao gồm bơm kim tiêm vô trùng, dùng 1 lần. Máu được bảo quản trong phích lạnh, tránh ánh sáng, ly tâm sau 3-6 giờ ở tốc độ 3000 vòng/phút. Các mẫu huyết thanh được chia ra các ống eppendoff và được lưu tại tủ đá cho đến khi phân tích.

**Chỉ số Hb:** Lấy 0,5 ml máu cho vào ống nghiệm đã có chất chống đông bằng heparin, lắc đều, bảo quản trong phích lạnh, tránh ánh sáng để định lượng Hb trong ngày. Hb được đánh giá bằng phương pháp cyanmethemoglobin, đo tại bước sóng 540 nm bằng máy Spectrophotometer. Trẻ được coi là thiếu máu khi nồng độ Hb < 110 g/L (tiêu chuẩn của WHO) [109].

**Chỉ số ferritin huyết thanh:** Được đánh giá bằng phương pháp miễn dịch đo độ đục. Ferritin huyết thanh < 12 µg/L coi là thiếu sắt [109], [110].

**Chỉ số kẽm huyết thanh:** Được định lượng theo phương pháp quang phổ hấp phụ nguyên tử (AAS), bước sóng 213,9 nm, khe sáng 0,7 với tốc độ hút 3 ml/phút, kẽm chuẩn Zn(NO<sub>3</sub>)<sup>2</sup>, được pha theo các nồng độ: 0,2 mg/L; 0,4 mg/L; 0,6 mg/L và 0,8 mg/L. Đánh giá tình trạng thiếu kẽm dựa vào hướng dẫn của WHO. Trẻ được coi là thiếu kẽm khi nồng độ kẽm huyết thanh < 10,7 µmol/L [109].

**Chỉ số IgA huyết thanh:** Được định lượng theo phương pháp miễn dịch đo độ đục có độ nhạy và độ đặc hiệu cao (10% số mẫu được kiểm tra đúng ngẫu nhiên). Trẻ được coi là có nồng độ IgA huyết thanh thấp khi IgA < 70 mg/dL [109].

**Chỉ số IGF-1:** Mẫu huyết thanh được tách và giữ nhiệt độ 20<sup>0</sup>C cho đến khi phân tích. IGF-1 được đo bằng phương pháp miễn dịch hoá phát

quang. Trẻ được coi là có nồng độ IGF-1 huyết thanh thấp khi IGF-1 < 50 ng/mL [46],[47].

#### 2.3.5.5. Chỉ số hiệu quả can thiệp

- ✓ **Chỉ số hiệu quả can thiệp thô (H):** Tính theo công thức:

$$H (\%) = \frac{A - B}{A} * 100$$

Trong đó:

H: Là hiệu quả can thiệp thô được tính bằng tỷ lệ %.

A: Là tỷ lệ mắc tại thời điểm bắt đầu can thiệp (T<sub>0</sub>).

B: Là tỷ lệ mắc sau can thiệp tại T<sub>9</sub> hoặc T<sub>15</sub>.

- ✓ **Chỉ số hiệu quả can thiệp thực (HQCT):** Tính theo công thức:

$$HQCT = H_1 - H_2.$$

Trong đó:

HQCT: Là hiệu quả can thiệp thực.

H<sub>1</sub>: Là chỉ số hiệu quả thô của nhóm can thiệp tại T<sub>5</sub> hoặc T<sub>9</sub>.

H<sub>2</sub>: Là chỉ số hiệu quả thô của nhóm chứng tại T<sub>5</sub> hoặc T<sub>9</sub>.

- ✓ **Chỉ số hiệu quả duy trì thực (HQDT):** Tính theo công thức:

$$HQDT = H_1 - H_2.$$

Trong đó:

HQDT: Là hiệu quả duy trì thực.

H<sub>1</sub>: Là chỉ số hiệu quả can thiệp thô của nhóm can thiệp tại T<sub>15</sub>.

H<sub>2</sub>: Là chỉ số hiệu quả can thiệp thô của nhóm chứng tại T<sub>15</sub>.

<Chỉ số hiệu quả can thiệp thô: Được tính theo công thức như trên.

Trong đó: A: Là tỷ lệ mắc tại thời điểm T<sub>9</sub>.

B: Là tỷ lệ mắc tại thời điểm T<sub>15</sub>



**Bảng 2.3. Tóm tắt bảng biến số và chỉ tiêu nghiên cứu**

TT	Tên biến số	Định nghĩa biến số	Phương pháp thu thập
<b>Thông tin chung</b>			
1	Tuổi của trẻ	Theo tiêu chuẩn của WHO, 2006	Phỏng vấn (hỏi, kiểm tra giấy khai sinh)
2	Giới của trẻ	Nam, nữ	Phỏng vấn
3	Tiền sử sản khoa	Cân nặng lúc sinh, suy dinh dưỡng bào thai, đẻ non, thấp cân	Phỏng vấn
4	Tiền sử dinh dưỡng	Thời gian ăn bổ sung, thời gian bú mẹ, cai sữa, chế độ ăn (khẩu phần ăn)	Phỏng vấn theo bảng điều tra dinh dưỡng của Viện Dinh dưỡng
<b>Tình trạng dinh dưỡng</b>			
5	Cân nặng	Tính bằng kg, lấy 1 số thập phân sau dấu phẩy	Cân
6	Chiều dài nằm (trẻ <24 tháng) Chiều cao đứng (trẻ ≥24 tháng)	Tính bằng cm, lấy 1 số thập phân sau dấu phẩy	Đo
7	SDD thể nhẹ cân (Cân nặng/tuổi)	- Bình thường: Z-score từ - 2 đến + 2 - Nhẹ cân: Z-score từ < - 2 đến - 3 - Nhẹ cân nặng: Z-score < - 3	Sử dụng chỉ tiêu đánh giá tình trạng dinh dưỡng (WHO, 2006)
8	SDD thể thấp còi (Chiều cao/tuổi)	- Bình thường: Z-score từ - 2 đến + 2 - Thấp còi: Z-score từ < - 2 đến - 3 - Thấp còi nặng: Z-score < - 3	
9	SDD thể gầy còm (Cân nặng/chiều cao)	- Bình thường: Z-score từ - 2 đến + 2 - Gầy còm: Z-score từ < - 2 đến - 3 - Gầy còm nặng: Z-score < - 3	

<b>Tình trạng bệnh tật</b>			
10	Bệnh viêm đường hô hấp	Trẻ được chẩn đoán viêm đường hô hấp khi có các dấu hiệu: sốt, ho, sổ mũi, khó thở, nhịp thở nhanh (> 12 tháng đến 5 tuổi $\geq 40$ lần/phút). Các triệu chứng này hết trong 2 ngày liên tục thì được coi là chấm dứt một đợt viêm đường hô hấp	Ghi chép các dấu hiệu bệnh
11	Bệnh tiêu chảy	Trẻ được coi là tiêu chảy khi có đi ngoài phân lỏng tóe nước $\geq 3$ lần/ngày. Thời gian của đợt tiêu chảy <14 ngày được chẩn đoán là tiêu chảy cấp, nếu >14 ngày là tiêu chảy kéo dài, nếu có nhầy máu trong phân là hội chứng lỵ. Các triệu chứng này hết trong 2 ngày liên tục thì được coi là chấm dứt một đợt tiêu chảy	do CTV, chẩn đoán bệnh do nghiên cứu viên
<b>Các chỉ số sinh hóa máu</b>			
12	Hemoglobin máu (g/L)	Nồng độ Hb/1 lít máu của trẻ ở các nhóm nghiên cứu. Trẻ được coi là thiếu máu khi Hb <110g/L (dựa theo phân loại thiếu máu của WHO)	Cyanmethemoglobin
13	Kẽm huyết thanh ( $\mu\text{mol/L}$ )	Nồng độ Zinc/1 lít máu của trẻ ở các nhóm nghiên cứu. Trẻ được coi là thiếu kẽm khi nồng độ kẽm trong máu <10,7 $\mu\text{mol/L}$	Quang phổ hấp phụ nguyên tử
14	Ferritin huyết thanh ( $\mu\text{g/L}$ )	Nồng độ Ferritin/1 lít máu của trẻ ở các nhóm nghiên cứu. Trẻ được coi là thiếu sắt khi ferritin huyết thanh <12 $\mu\text{g/L}$	Miễn dịch đo độ đục
15	IGF-1 (ng/mL)	Nồng độ IGF-1/1 mL máu của trẻ ở các nhóm nghiên cứu. Trẻ được coi là có nồng độ IGF-1 huyết thanh thấp khi IGF-1 < 50 ng/mL	Miễn dịch hoá phát quang
16	IgA mg/L)	Nồng độ IgA/1 lít máu của trẻ ở các nhóm nghiên cứu. Trẻ được coi là có nồng độ IgA huyết thanh thấp khi IgA huyết thanh <70 mg/dL	Miễn dịch đo độ đục

### 2.3.6. Xử lý và phân tích số liệu

- Số liệu được nhập bằng phần mềm EPIDATA. Số liệu về nhân trắc được xử lý bằng phần mềm Anthro của WHO, 2006. Tất cả số liệu được chuyển và phân tích bằng phần mềm SPSS 16.0. Trước khi sử dụng các phép thống kê, số liệu (của các biến liên tục) được kiểm định về phân bố chuẩn.

- Các thuật toán dùng để phân tích số liệu:

$\chi^2$  test: Dùng để so sánh sự khác biệt giữa các tỷ lệ trong cùng một nhóm tại các thời điểm khác nhau. Tính chỉ số hiệu quả cho từng nhóm và tính hiệu quả can thiệp. Các tỷ lệ so sánh là: tỷ lệ suy dinh dưỡng, tỷ lệ thiếu máu, thiếu sắt, thiếu kẽm, tỷ lệ giảm IgA, IGF-1, tỷ lệ tiêu chảy, viêm đường hô hấp.

t-test ghép cặp: Dùng để so sánh 2 giá trị trung bình trong trường hợp phân bố chuẩn. Các chỉ số để so sánh từng cặp là: cân nặng, chiều cao, Z-score: CN/T, CC/T, CN/CC, tỷ lệ suy dinh dưỡng, nồng độ Hb, kẽm huyết thanh, ferritin huyết thanh, nồng độ IGF-1, IgA; số ngày mắc, số đợt mắc, tỷ lệ mắc bệnh tiêu chảy và viêm đường hô hấp tại các thời điểm trước và sau can thiệp.

Mann-Whitney test: Dùng để kiểm định sự khác biệt giá trị trung bình (phân bố không chuẩn) giữa 2 nhóm nghiên cứu cùng thời điểm. Các chỉ số dùng trong so sánh là: cân nặng, chiều cao, WAZ-score, HAZ-score, WHZ-score.

Fisher-exact test: Dùng để so sánh sự khác biệt giữa các tỷ lệ trong cùng một nhóm tại các thời điểm khác nhau. Các tỷ lệ so sánh là: tỷ lệ các thể suy dinh dưỡng (WAZ, HAZ, WHZ), tỷ lệ giảm IgA, IGF-1.

### **2.3.7. Các biện pháp không chế sai số**

- Số liệu về chỉ số nhân trắc: Điều tra viên (ĐTV) của Viện Dinh dưỡng là những người thành thạo trong kỹ năng trong cân, đo. Trước khi tham gia, các ĐTV được tập huấn, thống nhất lại phương pháp cân, đo. Các ĐTV tham gia cân, đo cố định trong toàn bộ quá trình nghiên cứu.

- Số liệu về xét nghiệm bao gồm: Chỉ số Hb máu, kẽm, ferritin, IGF-1, IgA huyết thanh. Các xét nghiệm đều tuân thủ quy trình lấy mẫu chuẩn. Kỹ thuật viên lấy máu là người có kinh nghiệm và hạn chế tối thiểu việc vỡ hồng cầu. Các xét nghiệm được thực hiện tại Labo khoa Nghiên cứu vi chất dinh dưỡng - Viện Dinh dưỡng Quốc gia và Bệnh viện Medlatec là những cơ sở tin cậy. Các chỉ số xét nghiệm được chuẩn hóa trên các mẫu chứng cho mỗi lần phân tích, các phương pháp được chuẩn hóa và đảm bảo độ tin cậy giữa các lần xét nghiệm, giữa các đợt xét nghiệm.

- Số liệu bệnh tật: Toàn bộ quá trình nghiên cứu đều do bác sĩ Nhi khoa (là Nghiên cứu sinh) tham gia thăm khám. Các GSV, CTV, người chăm sóc trẻ được tập huấn ghi chép, nhận biết dấu hiệu. Số liệu được GSV kiểm tra hàng tuần. Toàn bộ số liệu giám sát được kiểm tra ngẫu nhiên 15-20% cho mỗi tuần giám sát.

- Số liệu thô và vào số liệu: Số liệu được làm sạch và kiểm tra lại 2 lần. Số liệu sau khi vào được kiểm tra lại ngẫu nhiên 20%. Các số liệu không thích hợp, được loại trừ hoặc được hỏi lại người chăm sóc trẻ.

### **2.3.8. Đạo đức nghiên cứu**

- Nghiên cứu đã được Hội đồng đạo đức của Viện Dinh dưỡng Quốc gia thông qua. Cha mẹ hoặc người chịu trách nhiệm chăm sóc trẻ được thông báo về mục đích, các quyền lợi và trách nhiệm khi tham gia nghiên cứu, đồng thời phải kí vào bản cam kết tự nguyện tham gia nghiên cứu.

- Các biện pháp can thiệp là an toàn, với mục đích mong muốn cải thiện tình trạng dinh dưỡng và sức khoẻ cho trẻ em 12 tháng - 47 tháng tuổi tại cộng đồng, được cha mẹ, ngành y tế địa phương, lãnh đạo chính quyền địa phương chấp thuận áp dụng tại địa phương.

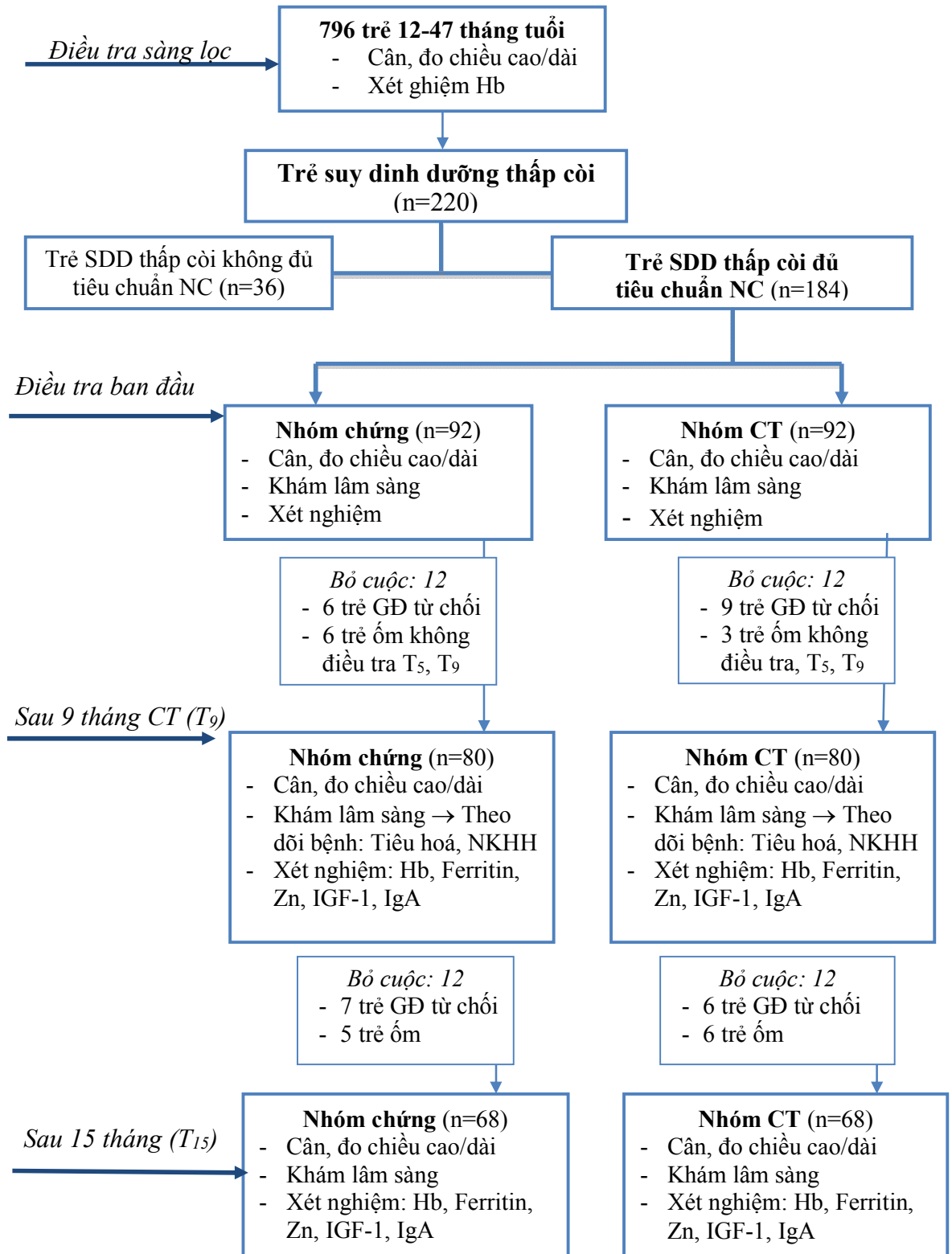
- Những trẻ có biểu hiện mắc các dị tật bẩm sinh, nhiễm khuẩn nặng hoặc thiếu máu nặng đều được thăm khám và loại khỏi nghiên cứu ngay từ đầu và được gửi đi bệnh viện điều trị.

- Tất cả các dụng cụ để cân, đo được đảm bảo an toàn cho trẻ. Phương pháp lấy máu và dụng cụ lấy máu cho các đối tượng đều đảm bảo an toàn tuyệt đối theo đúng qui định và chỉ sử dụng 1 lần.

- Cán bộ nghiên cứu sẵn sàng giúp đỡ, chăm sóc và giải thích cho cha mẹ trẻ khi họ gặp khó khăn khi trẻ bị bệnh.

- Những thông tin cá nhân về đối tượng nghiên cứu sẽ được giữ kín. Các số liệu thu thập được trong quá trình nghiên cứu được mã hoá và chỉ được nghiên cứu viên sử dụng cho mục tiêu nghiên cứu, không phục vụ cho mục đích nào khác. Kết quả xét nghiệm được thông báo và gửi cho trẻ tham gia nghiên cứu sau điều tra kết thúc.

- Tất cả trẻ tham gia nghiên cứu được tư vấn chế độ dinh dưỡng trước khi tiến hành can thiệp. Trẻ ở nhóm chứng sau khi kết thúc nghiên cứu được sử dụng miễn phí 3 tháng sản phẩm Viaminokid.



**Sơ đồ 2.1. Sơ đồ các bước tổ chức nghiên cứu.**

## Chương 3

### KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. THÔNG TIN CHUNG VỀ MẪU NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được tiến hành từ tháng 9 năm 2011 đến tháng 12 năm 2013 tại 2 xã (Tân Hoa và Giáp Sơn). 796 trẻ trong độ tuổi từ 1 đến 3 tuổi được điều tra sàng lọc, trong đó 184 trẻ SDD thấp còi có đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu, 24 trẻ bị loại khỏi nghiên cứu. Vì vậy, kết quả nghiên cứu được đánh giá trên 160 trẻ (nhóm chứng 80 trẻ và nhóm can thiệp là 80 trẻ). Tương tự, sau 6 tháng dừng can thiệp, có tiếp 24 trẻ bị loại khỏi nghiên cứu, vì vậy sau 6 tháng dừng can thiệp số liệu được phân tích trên 136 trẻ. Qua quá trình nghiên cứu, chúng tôi thu được kết quả sau:

##### 3.1.1. Đặc điểm cơ bản đối tượng nghiên cứu

*Bảng 3.1. Đặc điểm cơ bản bà mẹ của nhóm trẻ tham gia nghiên cứu*

Đặc điểm		Nhóm chứng n=80 (%)	Nhóm can thiệp n=80 (%)
Trình độ học vấn của mẹ	<i>Tiểu học</i>	15 (18,8)	13 (16,3)
	<i>Trung học cơ sở</i>	34 (42,5)	30 (37,5)
	<i>Trung học phổ thông</i>	23 (28,7)	26 (32,5)
	<i>Cao đẳng, đại học</i>	8 (10,0)	11 (13,7)
Nghề nghiệp của mẹ	<i>Làm ruộng, lâm nghiệp</i>	50 (62,5)	47 (58,7)
	<i>Buôn bán, nội trợ</i>	18 (22,5)	20 (25,0)
	<i>Cán bộ, CNVC</i>	12 (15)	13 (16,3)
Tuổi trung bình của mẹ (năm)		27,3 ± 4,6	27,0 ± 4,6

Nhận xét: Đa số các bà mẹ có trình độ học vấn từ trung học cơ sở trở lên và nghề nghiệp chủ yếu của họ là làm ruộng và lâm nghiệp.

**Bảng 3.2. Phân bố đối tượng nghiên cứu theo nhóm tuổi và giới tính**

Đặc điểm		Nhóm chứng (n=80)	Nhóm can thiệp (n=80)
Giới tính (n, %)	Nam	45 (56,2)	45 (56,2)
	Nữ	35 (43,8)	35 (43,8)
Nhóm tuổi (n, %)	12 - 23 tháng	28 (35,0)	28 (35,0)
	24 - 35 tháng	26 (32,5)	26 (32,5)
	36 - 47 tháng	26 (32,5)	26 (32,5)
Tuổi trung bình (tháng) ( $\bar{X} \pm SD$ )		29,6 $\pm$ 9,7	29,1 $\pm$ 9,6

Nhận xét: Tuổi trung bình của trẻ trong nhóm nghiên cứu là 29,1  $\pm$  9,6 (tháng). Tỷ lệ SDD ở trẻ trai là 56,2% nhiều hơn trẻ gái là 43,8%. Không có sự khác biệt giữa các nhóm tuổi của trẻ trong nhóm nghiên cứu.

### 3.1.2. Tình trạng dinh dưỡng và chỉ số sinh hoá, bệnh tật của trẻ tại thời điểm bắt đầu can thiệp ( $T_0$ )

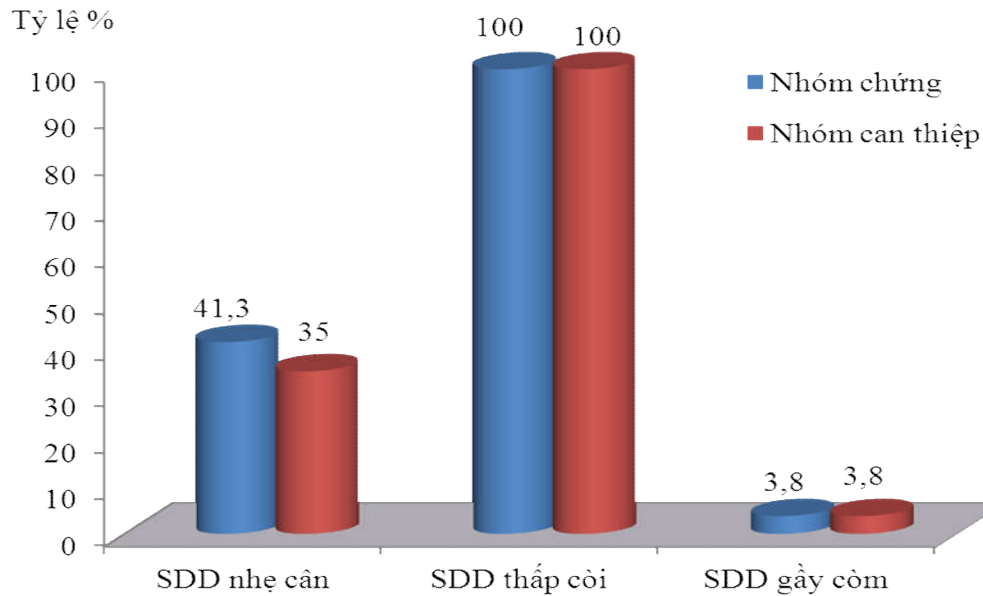
**Bảng 3.3. Đặc điểm nhân trắc của 2 nhóm tại thời điểm  $T_0$** 

Chỉ số nhân trắc ( $\bar{X} \pm SD$ )	Nhóm chứng (n=80)	Nhóm can thiệp (n=80)	p*
Cân nặng (kg)	10,29 $\pm$ 1,91	10,30 $\pm$ 1,63	>0,05
Chiều cao (cm)	81,04 $\pm$ 6,42	81,10 $\pm$ 6,42	>0,05

\*) T-test cho các số liệu trung bình và  $\chi^2$  test cho các giá trị %.

Nhận xét: Không có sự khác biệt về chỉ số nhân trắc giữa 2 nhóm tại thời điểm bắt đầu can thiệp ( $p > 0,05$ ).





**Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ các thể SDD tại thời điểm bắt đầu can thiệp ( $T_0$ )**

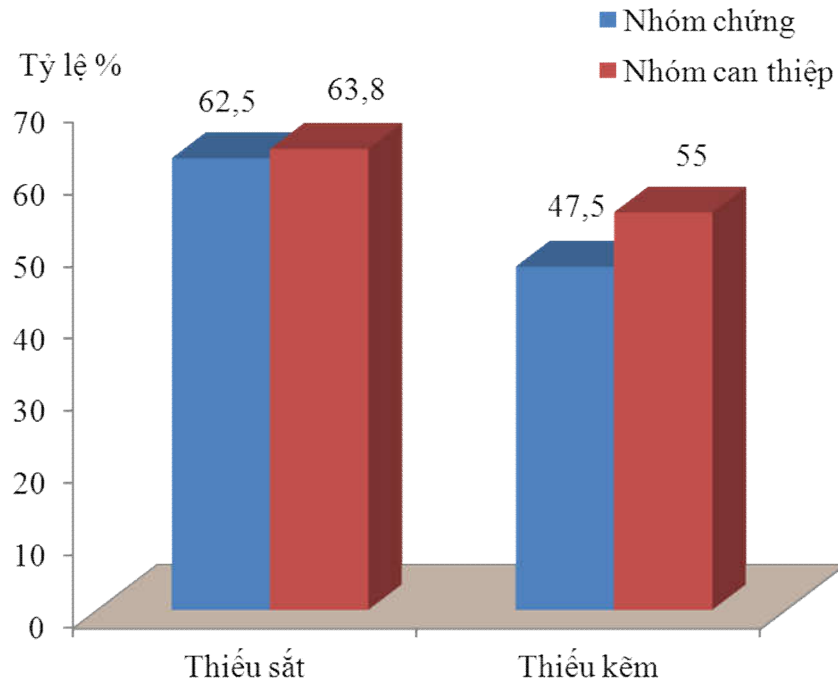
Nhận xét: Tại thời điểm ( $T_0$ ), 100% trẻ bị SDD thấp còi đơn thuần hoặc phối hợp với các thể SDD khác (Nhẹ cân hoặc gầy còm).

**Bảng 3.4. Đặc điểm chỉ số sinh hóa máu của 2 nhóm tại thời điểm  $T_0$**

Chỉ số	Nhóm chứng (n=80)	Nhóm can thiệp (n=80)	p*
Chỉ số sinh hoá ( $\bar{X} \pm SD$ )			
Hemoglobin (g/L)	108,1 ± 11,6	108,8 ± 11,4	>0,05
Ferritin ( $\mu\text{g/L}$ )	41,3 ± 30,1	45,0 ± 32,5	>0,05
Kẽm ( $\mu\text{mol/L}$ )	9,9 ± 1,9	9,8 ± 2,1	>0,05
IgA (mg/dL)	80,6 ± 35,9	79,8 ± 33,7	>0,05
IGF-1 (ng/mL)	84,6 ± 37,6	81,9 ± 34,3	>0,05

\*) T-test cho các số liệu trung bình và  $\chi^2$  test cho các giá trị %.

Nhận xét: Trước can thiệp không có sự khác biệt về nồng độ các chỉ số sinh hoá máu giữa 2 nhóm can thiệp và nhóm chứng ( $p>0,05$ ).



***Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ thiếu sắt và kẽm tại thời điểm trước can thiệp ( $T_0$ ).***

Nhận xét: Tình trạng thiếu sắt và thiếu kẽm ở trẻ SDD thấp còi đều ở mức độ cao chiếm trên 50% các trường hợp ở tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu. Tỷ lệ thiếu sắt và thiếu kẽm ở nhóm chứng và nhóm can thiệp là tương đương nhau.

### 3.2. HIỆU QUẢ CAN THIỆP TRÊN CÁC CHỈ SỐ NHÂN TRẮC

#### 3.2.1. Hiệu quả can thiệp sau 9 tháng can thiệp (T<sub>0</sub>-T<sub>9</sub>)

*Bảng 3.5. Hiệu quả trên chỉ số nhân trắc (cân nặng và chiều cao) sau 9 tháng can thiệp (T<sub>0</sub>-T<sub>9</sub>)*

Chỉ số	Thời gian	Nhóm chứng (n=80)	Nhóm can thiệp (n=80)	p*
Cân nặng X±SD (kg)	T <sub>0</sub>	10,29 ± 1,91	10,30 ± 1,63	>0,05
	T <sub>5</sub>	10,75 ± 1,62	11,23 ± 1,46	<0,05
	T <sub>9</sub>	11,61 ± 1,61	12,09 ± 1,50	<0,01
	T <sub>0</sub> -T <sub>5</sub>	0,40 ± 1,05	0,79 ± 1,02	<0,05
	T <sub>0</sub> -T <sub>9</sub>	1,32 ± 0,93	1,78 ± 1,22	<0,05
Chiều cao X±SD (cm)	T <sub>0</sub>	81,04 ± 6,42	81,10 ± 6,42	>0,05
	T <sub>5</sub>	84,72 ± 6,13	85,09 ± 6,11	<0,01
	T <sub>9</sub>	87,98 ± 6,04	89,43 ± 5,58	<0,01
	T <sub>0</sub> -T <sub>5</sub>	3,42 ± 1,20	3,94 ± 2,18	>0,05
	T <sub>0</sub> -T <sub>9</sub>	6,94 ± 1,54	7,85 ± 2,15	<0,05

\*) *Mann-Whitney test.*

Nhận xét: Ở giai đoạn T<sub>0</sub>-T<sub>9</sub>, nhóm can thiệp có mức tăng cân trung bình (1,78 ± 1,22 kg) cao hơn có ý nghĩa thống kê so với mức tăng của nhóm chứng (1,32 ± 0,93 kg) với p<0,05. Tương tự, mức tăng chiều cao trung bình ở nhóm can thiệp (7,85 ± 2,15 cm) cũng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng (6,94 ± 1,54 cm) với p<0,05.

**Bảng 3.6. Thay đổi chỉ số Z-score sau 9 tháng can thiệp (T<sub>0</sub>-T<sub>9</sub>)**

Chỉ số	Thời gian	Nhóm chứng (n=80)	Nhóm can thiệp (n=80)
Cân nặng/tuổi (WAZ) $\bar{X} \pm SD$	T <sub>0</sub>	-1,84 ± 0,88	-1,78 ± 0,91
	T <sub>5</sub>	-1,88 ± 0,71	-1,65 ± 0,64 <sup>*,a</sup>
	T <sub>9</sub>	-1,80 ± 0,64	-1,55 ± 0,79 <sup>*,b</sup>
	T <sub>0</sub> -T <sub>5</sub>	-0,05 ± 0,69	0,13 ± 0,75
	T <sub>0</sub> -T <sub>9</sub>	0,04 ± 0,61	0,25 ± 0,87
Chiều cao/tuổi (HAZ) $\bar{X} \pm SD$	T <sub>0</sub>	-2,68 ± 0,54	-2,65 ± 0,53
	T <sub>5</sub>	-2,58 ± 0,56	-2,39 ± 0,60 <sup>*,a</sup>
	T <sub>9</sub>	-2,46 ± 0,65	-2,30 ± 0,56 <sup>*,a</sup>
	T <sub>0</sub> -T <sub>5</sub>	0,09 ± 0,33	0,28 ± 0,65 <sup>*</sup>
	T <sub>0</sub> -T <sub>9</sub>	0,22 ± 0,42	0,39 ± 0,35 <sup>**</sup>
Cân nặng/chiều cao (WHZ) $\bar{X} \pm SD$	T <sub>0</sub>	-0,65 ± 0,86	-0,61 ± 0,79
	T <sub>5</sub>	-0,62 ± 0,82	-0,54 ± 0,68
	T <sub>9</sub>	-0,58 ± 0,72 <sup>a</sup>	-0,44 ± 0,84 <sup>a</sup>
	T <sub>0</sub> -T <sub>5</sub>	0,02 ± 0,81	0,05 ± 0,83
	T <sub>0</sub> -T <sub>9</sub>	0,07 ± 0,75	0,18 ± 0,93

<sup>\*</sup>,  $p < 0,05$ , <sup>\*\*</sup>,  $p < 0,01$  so với nhóm chứng (Mann-Whitney test).

<sup>a</sup>,  $p < 0,05$ ; <sup>b</sup>,  $p < 0,01$ ; so sánh trước và sau can thiệp cùng nhóm (t-test ghép cặp).

Nhận xét: Sau 9 tháng can thiệp, chỉ số Z-score đã thay đổi một cách rõ rệt ở cả 3 thể SDD. Chỉ số HAZ-score ở nhóm được can thiệp ( $0,39 \pm 0,35$ ) cải thiện có ý nghĩa hơn so với nhóm chứng ( $0,22 \pm 0,42$ ) với  $p < 0,01$ . Tương tự, chỉ số WAZ-score ở nhóm can thiệp ( $0,25 \pm 0,87$  kg) cũng cao hơn so với nhóm chứng ( $0,04 \pm 0,61$ ) với  $p < 0,05$ .

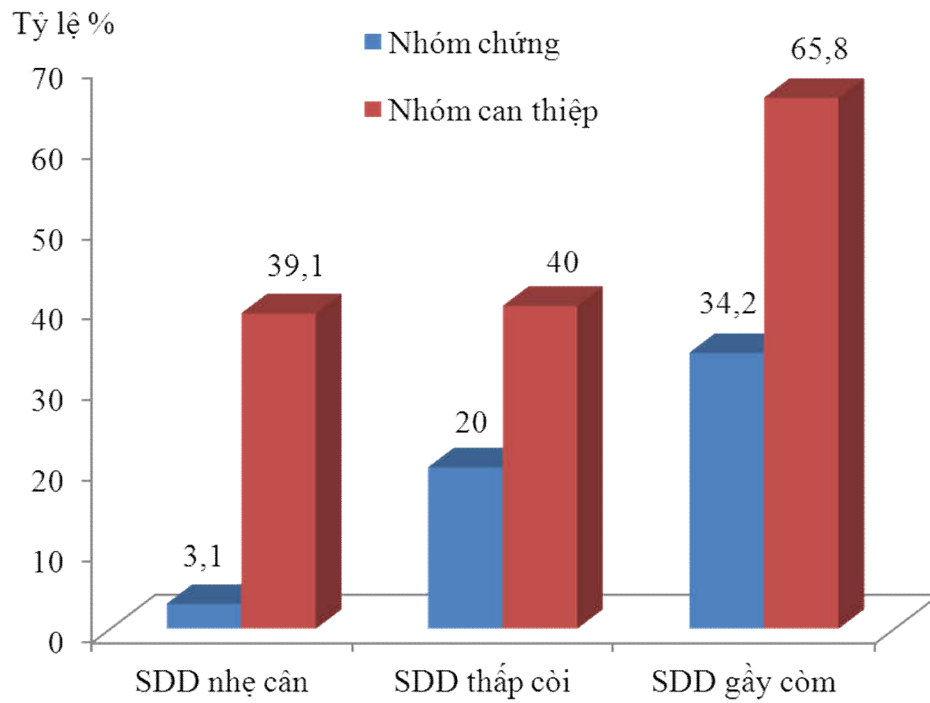
**Bảng 3.7. Chỉ số hiệu quả đối với tỷ lệ các thể SDD sau 9 tháng can thiệp (T<sub>0</sub>-T<sub>9</sub>)**

<b>Thể suy dinh dưỡng</b>	<b>Thời gian</b>	<b>Nhóm chứng (n=80)</b>	<b>Nhóm can thiệp (n=80)</b>
SDD thể nhẹ cân (WAZ)	T <sub>0</sub>	33 (41,3)	28 (35,0)
	T <sub>9</sub>	32 (40,0)	17 (21,3) <sup>*,a</sup>
	HQCT thô tại T <sub>9</sub>	<b>3,1</b>	<b>39,1</b>
	<b>HQCT thực tại T<sub>9</sub></b>		<b>36,0%</b>
SDD thể thấp còi (HAZ)	T <sub>0</sub>	80 (100)	80 (100)
	T <sub>9</sub>	64 (80,0)	48 (60,0) <sup>**b</sup>
	HQCT thô tại T <sub>9</sub>	<b>20,0</b>	<b>40,0</b>
	<b>HQCT thực tại T<sub>9</sub></b>		<b>20,0%</b>
SDD thể gầy còm (WHZ)	T <sub>0</sub>	3 (3,8)	3 (3,8)
	T <sub>9</sub>	2 (3,8)	1 (1,3)
	HQCT thô tại T <sub>9</sub>	<b>34,2</b>	<b>65,8</b>
	<b>HQCT thực tại T<sub>9</sub></b>		<b>31,6%</b>

<sup>\*</sup>,  $p < 0,05$ , <sup>\*\*</sup>,  $p < 0,01$  so với nhóm chứng ( $\chi^2$ / Fisher-exact test).

<sup>a</sup>,  $p < 0,05$ ; <sup>b</sup>,  $p < 0,01$  so sánh với T<sub>0</sub> ( $\chi^2$ / Fisher-exact test).

Nhận xét: Tỷ lệ SDD thấp còi giảm rõ rệt, từ 100% số trẻ bị SDD thấp còi đã giảm xuống còn 60% sau 9 tháng can thiệp. Tương tự, hiệu quả đạt được sau 9 tháng can thiệp là 20,0%.



***Biểu đồ 3.3. Chỉ số hiệu quả thô về giảm tỷ lệ các thể suy dinh dưỡng sau 9 tháng can thiệp***

Nhận xét: Kết quả cho thấy, hiệu quả thô trong việc giảm tỷ lệ SDD thể thấp còi ở nhóm được can thiệp (40%), trong khi đó tỷ lệ này ở nhóm chứng là 20% ( $p < 0,05$ ). Tương tự, hiệu quả thô trong việc giảm tỷ lệ SDD thể nhẹ cân và gầy còm cao hơn rõ rệt ở nhóm được can thiệp.

### 3.2.2. Hiệu quả sau 6 tháng dừng can thiệp (T<sub>9</sub>-T<sub>15</sub>)

**Bảng 3.8. Hiệu quả trên chỉ số nhân trắc sau 6 tháng dừng can thiệp**

Chỉ số	Thời gian	Nhóm chứng # ( $\bar{X} \pm SD$ )	Nhóm can thiệp # ( $\bar{X} \pm SD$ )	p*
Cân nặng (kg)	T <sub>9</sub>	11,61 ± 1,61 <sup>b</sup>	12,09 ± 1,50	<0,01
	T <sub>15</sub>	12,27 ± 1,56 <sup>b</sup>	12,54 ± 1,34 <sup>b</sup>	<0,01
	T <sub>9</sub> -T <sub>15</sub>	0,55 ± 0,44	0,59 ± 0,44	<0,05
Chiều cao (cm)	T <sub>9</sub>	87,98 ± 6,04 <sup>b</sup>	89,43 ± 5,58	<0,01
	T <sub>15</sub>	90,74 ± 6,21	91,32 ± 5,53	<0,01
	T <sub>9</sub> -T <sub>15</sub>	2,36 ± 1,71	2,47 ± 0,71	<0,01

\*) *Mann-Whitney test.*

<sup>a</sup>,  $p < 0,05$ ; <sup>b</sup>,  $p < 0,01$  so sánh với T<sub>0</sub> ( $\chi^2$  test).

#,  $n=80$  (T<sub>9</sub>) và  $n=68$  (T<sub>15</sub>).

Nhận xét: Sau 6 tháng dừng can thiệp, vẫn có sự cải thiện duy trì cả về cân nặng và chiều cao ở nhóm được can thiệp. Cụ thể, mức tăng cân ở nhóm can thiệp ( $0,59 \pm 0,44$  kg) cao hơn so với nhóm chứng ( $0,55 \pm 0,44$  kg) với  $p < 0,05$ . Tương tự, chiều cao của trẻ ở nhóm can thiệp ( $2,47 \pm 0,71$ cm) tăng cao hơn so với mức tăng của nhóm chứng ( $2,36 \pm 1,71$ cm) với  $p < 0,01$ .

**Bảng 3.9. Thay đổi chỉ số Z-score sau 6 tháng dùng can thiệp (T<sub>9</sub>-T<sub>15</sub>)**

Chỉ số	Thời gian	Nhóm chứng # ( $\bar{X} \pm SD$ )	Nhóm can thiệp # ( $\bar{X} \pm SD$ )
WAZ-score	T <sub>9</sub>	-1,80 ± 0,64	-1,55 ± 0,79 <sup>*,b</sup>
	T <sub>15</sub>	-1,73 ± 0,64	-1,57 ± 0,58 <sup>b</sup>
	T <sub>9</sub> -T <sub>15</sub>	0,08 ± 0,30	0,07 ± 0,42
HAZ-score	T <sub>9</sub>	-2,46 ± 0,65	-2,30 ± 0,56 <sup>*,a</sup>
	T <sub>15</sub>	-2,39 ± 0,58	-2,14 ± 0,51 <sup>*,b</sup>
	T <sub>9</sub> -T <sub>15</sub>	0,12 ± 0,28	0,15 ± 0,19
WHZ-score	T <sub>9</sub>	-0,58 ± 0,72 <sup>a</sup>	-0,44 ± 0,84 <sup>a</sup>
	T <sub>15</sub>	-0,60 ± 0,68	-0,46 ± 0,67 <sup>a</sup>
	T <sub>9</sub> -T <sub>15</sub>	-0,01 ± 0,57	0,08 ± 0,55

<sup>\*</sup>,  $p < 0,05$  so với nhóm chứng (Mann-Whitney test).

<sup>a</sup>,  $p < 0,05$ ; <sup>b</sup>,  $p < 0,01$ ; so sánh trước và sau can thiệp cùng nhóm (t-test ghép cặp).

#,  $n = 80$  (T<sub>9</sub>) và  $n = 68$  (T<sub>15</sub>).

Nhận xét: Chỉ số Z-score vẫn tiếp tục được cải thiện sau 6 tháng dùng can thiệp. Ở nhóm can thiệp, chỉ số HAZ-score ( $0,15 \pm 0,19$ ) cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng ( $0,12 \pm 0,28$ ) với  $p < 0,05$ . Tuy nhiên, chỉ số WAZ-score có xu hướng tăng đều ở cả 2 nhóm, nhóm can thiệp ( $0,07 \pm 0,42$ ) và nhóm chứng ( $0,08 \pm 0,30$ ) với  $p < 0,05$ .



**Bảng 3.10. Chỉ số hiệu quả duy trì đối với tỷ lệ các thể SDD sau 6 tháng dùng can thiệp ( $T_9 - T_{15}$ )**

<b>Thể suy dinh dưỡng</b>	<b>Thời gian</b>	<b>Nhóm chứng (n=68)</b>	<b>Nhóm can thiệp (n=68)</b>
SDD thể nhẹ cân (WAZ)	T <sub>9</sub>	32 (40,0)	17 (21,3) <sup>*,a</sup>
	T <sub>15</sub>	22 (32,4)	10 (14,7) <sup>*,b</sup>
	HQCT thô tại T <sub>15</sub>	19,0	30,6
	<b>HQDT thực tại T<sub>15</sub></b>		<b>11,6%</b>
SDD thể thấp còi (HAZ)	T <sub>9</sub>	64 (80,0)	48 (60,0) <sup>** ,b</sup>
	T <sub>15</sub>	51 (75,0)	34 (50,0) <sup>*,b</sup>
	HQCT thô tại T <sub>15</sub>	<b>6,3</b>	<b>16,7</b>
	<b>HQDT thực tại T<sub>15</sub></b>		<b>10,4%</b>
SDD thể gầy còm (WHZ)	T <sub>9</sub>	2 (3,8)	1 (1,3)
	T <sub>15</sub>	2 (2,9)	1 (1,5)
	<b>HQCT thực tại T<sub>15</sub></b>		<b>0%</b>

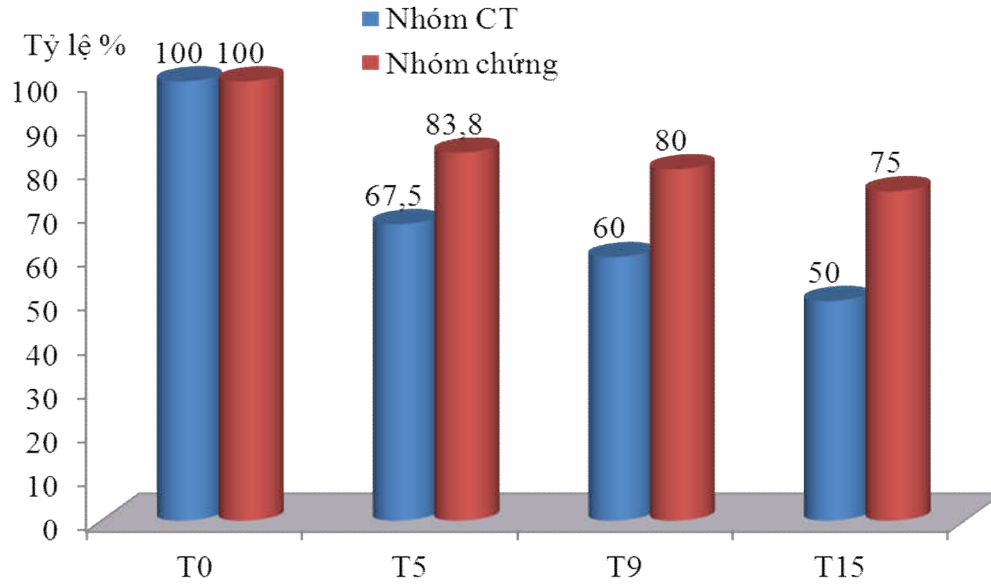
<sup>\*</sup>,  $p < 0,05$  <sup>\*\*</sup>,  $p < 0,01$  so với nhóm chứng ( $\chi^2$ / Fisher-exact test).

<sup>a</sup>,  $p < 0,05$ ; <sup>b</sup>,  $p < 0,01$  so sánh với  $T_0$  ( $\chi^2$ / Fisher-exact test).

Nhận xét:

Chỉ số hiệu quả thô: Tiếp tục cải thiện sau 6 tháng dùng can thiệp đối với cả 2 thể SDD (nhẹ cân và thể thấp còi). Đối với SDD thể thấp còi, chỉ số hiệu quả thô (16,7%) cao hơn so với nhóm chứng (6,3%) với  $p < 0,05$ .

Chỉ số hiệu quả thực: Nhóm trẻ được can thiệp chiếm ưu thế hơn trong hiệu quả giảm SDD thể thấp còi (10,4%) với  $p < 0,01$ .



***Biểu đồ 3.4. Hiệu quả giảm tỷ lệ SDD thấp còi sau 6 tháng dùng can thiệp (T<sub>0</sub>-T<sub>15</sub>)***

Nhận xét: Tỷ lệ trẻ bị SDD thấp còi đã giảm một cách rõ rệt qua các giai đoạn can thiệp. Từ 100% trẻ bị thấp còi, sau 9 tháng can thiệp tỷ lệ này đã giảm xuống còn 60 % và sau 6 tháng dùng can thiệp số trẻ bị thấp còi đã giảm được một nửa (50%).

**Bảng 3.11. Mức tăng cân nặng và chiều cao ở giai đoạn can thiệp ( $T_0$ - $T_9$ ) và giai đoạn dừng can thiệp ( $T_9$ - $T_{15}$ )**

Chỉ số	Thời gian	Nhóm chứng ( $\bar{X} \pm SD$ )	Nhóm can thiệp ( $\bar{X} \pm SD$ )
Mức tăng cân (kg)	$T_0$ - $T_5$	$0,40 \pm 1,05$	$0,79 \pm 1,02^*$
	$T_0$ - $T_9$	$1,32 \pm 0,93$	$1,78 \pm 1,22^*$
	$T_9$ - $T_{15}$	$0,55 \pm 0,44$	$0,59 \pm 0,44^*$
Mức tăng chiều cao (cm)	$T_0$ - $T_5$	$3,42 \pm 1,20$	$3,94 \pm 2,18$
	$T_0$ - $T_9$	$6,94 \pm 1,54$	$7,85 \pm 2,15^*$
	$T_9$ - $T_{15}$	$2,36 \pm 1,71$	$2,47 \pm 0,71^{**}$

*\*,  $p < 0,05$ , \*\*,  $p < 0,01$  so với nhóm chứng (Mann-Whitney test).*

*#,  $n = 80$  ( $T_0$ ,  $T_5$ ,  $T_9$ ) và  $n = 68$  ( $T_{15}$ ).*

Nhận xét:

Mức tăng cân trung bình của trẻ cao hơn ở giai đoạn can thiệp  $T_0$ - $T_9$  ( $1,78 \pm 1,22$ kg) so với giai đoạn dừng can thiệp  $T_9$ - $T_{15}$  ( $0,59 \pm 0,4$ kg) và cao hơn có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ) so với nhóm chứng ( $1,32 \pm 0,93$ kg).

Mức tăng chiều cao trung bình ở cả 2 nhóm khác nhau khá rõ rệt. Mức tăng chiều cao ở nhóm can thiệp là  $7,85 \pm 2,15$ cm cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng là  $6,94 \pm 1,54$ cm với  $p < 0,05$ . Tương tự, mức tăng chiều cao vẫn được duy trì cao hơn ở nhóm can thiệp có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ .

**Bảng 3.12. Mức tăng các chỉ số Z-score ở giai đoạn can thiệp (T<sub>0</sub>-T<sub>9</sub>) và giai đoạn dừng can thiệp (T<sub>9</sub>-T<sub>15</sub>)**

Chỉ số	Giai đoạn	Nhóm chứng ( $\bar{X} \pm SD$ )	Nhóm can thiệp ( $\bar{X} \pm SD$ )
Mức tăng WAZ-score	T <sub>0</sub> -T <sub>5</sub>	-0,05 ± 0,69	0,13 ± 0,75
	T <sub>0</sub> -T <sub>9</sub>	0,04 ± 0,61	0,25 ± 0,87
	T <sub>9</sub> -T <sub>15</sub>	0,08 ± 0,30	0,07 ± 0,42
	Trung bình trong 15 tháng	0,11 ± 0,20	0,20 ± 0,75
Mức tăng HAZ-score	T <sub>0</sub> -T <sub>5</sub>	0,09 ± 0,33	0,28 ± 0,65*
	T <sub>0</sub> -T <sub>9</sub>	0,22 ± 0,42	0,39 ± 0,35**
	T <sub>9</sub> -T <sub>15</sub>	0,12 ± 0,28	0,15 ± 0,19
	Trung bình trong 15 tháng	0,30 ± 0,36	0,50 ± 0,39**
Mức tăng WHZ-score	T <sub>0</sub> -T <sub>5</sub>	0,02 ± 0,81	0,05 ± 0,83
	T <sub>0</sub> -T <sub>9</sub>	0,07 ± 0,75	0,18 ± 0,93
	T <sub>9</sub> -T <sub>15</sub>	-0,01 ± 0,57	0,08 ± 0,55
	Trung bình trong 15 tháng	0,08 ± 0,78	0,15 ± 0,83

\*,  $p < 0,05$ , \*\*,  $p < 0,01$  so với nhóm chứng (Mann-Whitney test).

#,  $n = 80$  (T<sub>0</sub>, T<sub>5</sub>, T<sub>9</sub>) và  $n = 68$  (T<sub>15</sub>).

Nhận xét: Ở giai đoạn T<sub>0</sub>-T<sub>9</sub>, cả 3 chỉ số WAZ-score, HAZ-score và WHZ-score trung bình ở nhóm can thiệp cao hơn so với nhóm chứng. Đến giai đoạn dừng can thiệp 6 tháng (T<sub>9</sub>-T<sub>15</sub>), mức tăng Z-score vẫn duy trì nhưng với tốc độ chậm hơn ở cả 2 nhóm và mức tăng chỉ số này ở nhóm can thiệp cao hơn nhóm chứng.

### 3.3. HIỆU QUẢ CAN THIỆP TRÊN CÁC CHỈ SỐ SINH HOÁ

#### 3.3.1. Hiệu quả can thiệp sau 9 tháng can thiệp (T<sub>0</sub>-T<sub>9</sub>)

**Bảng 3.13. Thay đổi nồng độ Hb sau 9 tháng can thiệp (T<sub>0</sub>-T<sub>9</sub>)**

Chỉ số	Thời gian	Nhóm chứng # ( $\bar{X} \pm SD$ )	Nhóm can thiệp # ( $\bar{X} \pm SD$ )
Hemoglobin (g/L)	T <sub>0</sub>	108,1 ± 11,6	108,8 ± 11,4
	T <sub>5</sub>	114,0 ± 11,8 <sup>a</sup>	117,7 ± 12,1 <sup>a</sup>
	T <sub>9</sub>	117,5 ± 10,7 <sup>a</sup>	123,4 ± 11,1 <sup>*,b</sup>
	T <sub>0</sub> -T <sub>5</sub>	6,12 ± 6,05	9,41 ± 8,64 <sup>**</sup>
	T <sub>0</sub> -T <sub>9</sub>	9,43 ± 8,73	14,63 ± 10,10 <sup>**</sup>

<sup>\*</sup>,  $p < 0,05$ , <sup>\*\*</sup>,  $p < 0,01$  so với nhóm chứng (Mann-Whitney test).

<sup>a</sup>,  $p < 0,05$ ; <sup>b</sup>,  $p < 0,01$ ; so sánh trước và sau can thiệp cùng nhóm (t-test ghép cặp).

#,  $n = 80$ .

Nhận xét: Nồng độ Hb đã cải thiện đáng kể sau 5 tháng và 9 tháng can thiệp. Tuy nhiên, nồng độ Hb ở nhóm can thiệp (123,4 ± 11,1 g/l) cao hơn rõ rệt so với nhóm chứng (117,5 ± 10,7 g/l) sau 9 tháng can thiệp. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ .

**Bảng 3.14. Thay đổi nồng độ vi chất dinh dưỡng (Sắt và Kẽm) sau 9 tháng can thiệp (T<sub>0</sub>-T<sub>9</sub>)**

Chỉ số	Thời gian	Nhóm chứng # ( $\bar{X} \pm SD$ )	Nhóm can thiệp # ( $\bar{X} \pm SD$ )
Ferritin huyết thanh ( $\mu\text{g/L}$ )	T <sub>0</sub>	41,3 ± 30,1	45,0 ± 32,5
	T <sub>9</sub>	43,7 ± 23,4	59,1 ± 36,0 <sup>b</sup>
	T <sub>0</sub> -T <sub>9</sub>	2,85 ± 27,66	16,53 ± 29,88 <sup>**</sup>
Kẽm huyết thanh ( $\mu\text{mol/L}$ )	T <sub>0</sub>	9,9 ± 1,9	9,8 ± 2,1
	T <sub>5</sub>	10,2 ± 2,2	11,4 ± 3,2 <sup>b</sup>
	T <sub>9</sub>	10,7 ± 2,0 <sup>a</sup>	12,0 ± 1,4 <sup>b</sup>
	T <sub>0</sub> -T <sub>5</sub>	0,40 ± 2,62	1,62 ± 3,68 <sup>*</sup>
	T <sub>0</sub> -T <sub>9</sub>	0,91 ± 2,41	2,16 ± 2,33 <sup>**</sup>

<sup>\*</sup>,  $p < 0,05$ , <sup>\*\*</sup>,  $p < 0,01$  so với nhóm chứng (Mann-Whitney test).

<sup>a</sup>,  $p < 0,05$ ; <sup>b</sup>,  $p < 0,01$ ; so sánh trước và sau can thiệp cùng nhóm (t-test ghép cặp).

#,  $n = 80$ .

Nhận xét: Sau 9 tháng can thiệp, nồng độ ferritin và kẽm huyết thanh ở nhóm can thiệp cao hơn so với nhóm chứng. Cụ thể, nồng độ ferritin ở nhóm can thiệp ( $59,1 \pm 36,0 \mu\text{g/L}$ ) cải thiện rõ rệt so với nhóm chứng ( $43,7 \pm 23,4 \mu\text{g/L}$ ) với  $p < 0,01$ . Tương tự, nồng độ kẽm huyết thanh ở nhóm can thiệp ( $12,0 \pm 1,4 \mu\text{mol/L}$ ) cũng cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng ( $10,7 \pm 2,0 \mu\text{mol/L}$ ) với  $p < 0,05$ .

**Bảng 3.15. Thay đổi nồng độ IgA và IGF-1 sau 9 tháng can thiệp (T<sub>0</sub>-T<sub>9</sub>)**

Chỉ số	Thời gian	Nhóm chứng (n = 80)	Nhóm can thiệp (n = 80)
IgA trung bình $\bar{X} \pm SD$ (mg/dL)	T <sub>0</sub>	80,6 ± 35,9	79,8 ± 33,7
	T <sub>5</sub>	83,7 ± 45,0	94,2 ± 41,8 <sup>a</sup>
	T <sub>9</sub>	81,9 ± 31,8	90,7 ± 29,5 <sup>a</sup>
	T <sub>0</sub> -T <sub>5</sub>	2,30 ± 37,09	13,08 ± 34,37
	T <sub>0</sub> -T <sub>9</sub>	0,91 ± 25,45	13,06 ± 33,69 <sup>*</sup>
IGF-1 trung bình $\bar{X} \pm SD$ (ng/mL)	T <sub>0</sub>	84,6 ± 37,6	81,9 ± 34,3
	T <sub>9</sub>	95,0 ± 25,4	110,0 ± 26,2 <sup>a</sup>
	T <sub>0</sub> -T <sub>9</sub>	9,23 ± 37,82	26,48 ± 35,73 <sup>**</sup>

<sup>\*</sup>,  $p < 0,05$ , <sup>\*\*</sup>,  $p < 0,01$  so với nhóm chứng (Mann-Whitney test).

<sup>a</sup>,  $p < 0,05$  so sánh trước và sau can thiệp cùng nhóm (t-test ghép cặp).

Nhận xét: Nồng độ IGF-1 đã cải thiện rõ rệt ở nhóm được can thiệp (110,0 ± 26,2 ng/mL) so với nhóm chứng (95,0 ± 25,4 ng/mL) sau 9 tháng can thiệp. Tương tự, nồng độ IgA của nhóm can thiệp có xu hướng tăng hơn so với nhóm chứng, tuy nhiên sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê.

**Bảng 3.16. Chỉ số hiệu quả đối với tỷ lệ thiếu máu sau 9 tháng can thiệp (T<sub>0</sub>-T<sub>9</sub>)**

Chỉ số	Thời gian	Nhóm chứng (n = 80)	Nhóm can thiệp (n = 80)
Tỷ lệ thiếu máu	T <sub>0</sub>	30 (37,5)	33 (41,3)
	T <sub>9</sub>	16 (20,0)	8 (10,0) <sup>*,a</sup>
	HQCT thô tại T <sub>9</sub>	46,7	75,8
	HQCT thực tại T <sub>9</sub>		<b>29,1%</b>

<sup>\*</sup>,  $p < 0,05$  so với nhóm chứng ( $\chi^2$  test).

<sup>a</sup>,  $p < 0,05$  so sánh với T<sub>0</sub> ( $\chi^2$  test).

Nhận xét: Sau 9 tháng can thiệp, tỷ lệ thiếu máu ở nhóm can thiệp đã giảm 31,3% so với thời điểm trước can thiệp (từ 41,3% giảm xuống còn 10%) và giảm hơn so với nhóm chứng ( $p < 0,05$ ).

**Bảng 3.17. Chỉ số hiệu quả đối với tỷ lệ thiếu sắt và kẽm huyết thanh sau 9 tháng can thiệp (T<sub>0</sub>-T<sub>9</sub>)**

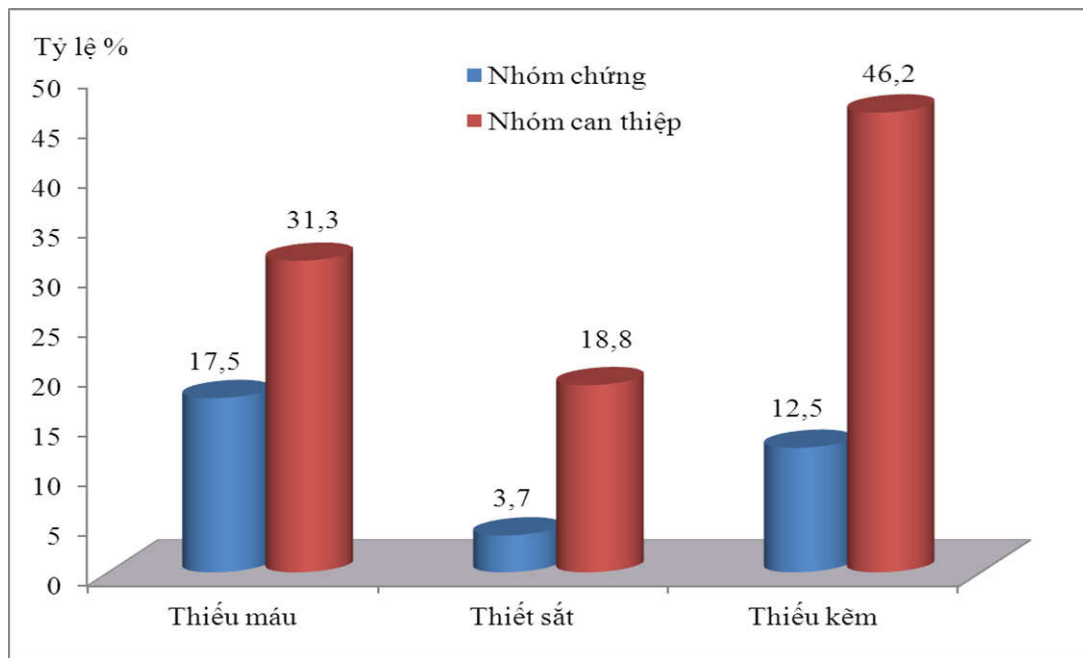
Chỉ số	Thời gian	Nhóm chứng (n = 80)	Nhóm can thiệp (n = 80)
Tỷ lệ thiếu sắt	T <sub>0</sub>	50 (62,5)	51 (63,8)
	T <sub>9</sub>	47 (58,8)	36 (45,0) <sup>*,a</sup>
	HQCT thô tại T <sub>9</sub>	5,9	29,5
	HQCT thực tại T <sub>9</sub>		<b>23,6%</b>
Tỷ lệ thiếu kẽm	T <sub>0</sub>	38 (47,5)	44 (55,0)
	T <sub>9</sub>	28 (35,0)	7 (8,8) <sup>*,a</sup>
	HQCT thô tại T <sub>9</sub>	26,3	84,0
	HQCT thực tại T <sub>9</sub>		<b>57,7%</b>

<sup>\*</sup>,  $p < 0,05$  so với nhóm chứng ( $\chi^2$  test).

<sup>a</sup>,  $p < 0,05$  so sánh với T<sub>0</sub> ( $\chi^2$  test).



Nhận xét: Ở nhóm can thiệp, sau 9 tháng can thiệp, tỷ lệ thiếu sắt giảm 18,8% (từ 63,8% giảm xuống còn 45%), thiếu kẽm giảm 46,2% (từ 55% giảm xuống còn 8,8%). Hiệu quả can thiệp đối với việc giảm tỷ lệ thiếu sắt là 23,4%; thiếu kẽm là 58,3%.



***Biểu đồ 3.5. Mức giảm tỷ lệ thiếu máu, thiếu sắt và thiếu kẽm sau 9 tháng can thiệp (T<sub>0</sub>-T<sub>9</sub>)***

Nhận xét: Sau 9 tháng can thiệp tình trạng thiếu máu, thiếu sắt và thiếu kẽm đã được cải thiện rõ rệt ở nhóm can thiệp, mức giảm cao hơn rõ rệt so với nhóm chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

**Bảng 3.18. Chỉ số hiệu quả đối với tỷ lệ giảm IgA và IGF-1 huyết thanh sau 9 tháng can thiệp (T<sub>0</sub>-T<sub>9</sub>)**

Chỉ số	Thời gian	Nhóm chứng (n = 80)	Nhóm can thiệp (n = 80)
Tỷ lệ giảm IgA	T <sub>0</sub>	17 (21,3)	15 (18,8)
	T <sub>9</sub>	12 (15,0)	3 (3,8) <sup>*,a</sup>
	HQCT thô tại T <sub>9</sub>	29,6	79,8
	HQCT thực tại T <sub>9</sub>		<b>50,2%</b>
Tỷ lệ giảm IGF-1	T <sub>0</sub>	20 (25,0)	19 (23,8)
	T <sub>9</sub>	12 (15,0)	6 (7,5) <sup>a</sup>
	HQCT thô tại T <sub>9</sub>	40,0	68,4
	HQCT thực tại T <sub>9</sub>		<b>28,4%</b>

<sup>\*</sup>,  $p < 0,05$ , <sup>\*\*</sup>,  $p < 0,01$  so với nhóm chứng ( $\chi^2$  test).

<sup>a</sup>,  $p < 0,05$  so sánh với T<sub>0</sub> ( $\chi^2$  test).

Nhận xét: Sau 9 tháng can thiệp, số trẻ có nồng độ IGF-1 thấp đã giảm 16,3% và IgA thấp giảm 15% ở nhóm can thiệp. Hiệu quả can thiệp đối với giảm tỷ lệ IGF-1 thấp là 28,4% và IgA thấp giảm 50,2%.

### 3.3.2. Hiệu quả sau 6 tháng dừng can thiệp (T<sub>9</sub>-T<sub>15</sub>)

**Bảng 3.19. Thay đổi nồng độ Hb máu sau 6 tháng dừng can thiệp (T<sub>9</sub>-T<sub>15</sub>)**

Chỉ số	Thời gian	Nhóm chứng # ( $\bar{X} \pm SD$ )	Nhóm can thiệp # ( $\bar{X} \pm SD$ )
Hemoglobin (g/L)	T <sub>9</sub>	117,5 ± 10,7 <sup>a</sup>	123,4 ± 11,1 <sup>*,b</sup>
	T <sub>15</sub>	118,9 ± 10,4 <sup>a</sup>	120,8 ± 10,3 <sup>b</sup>
	T <sub>9</sub> -T <sub>15</sub>	1,69 ± 7,24	-1,91 ± 7,50 <sup>*</sup>

<sup>\*</sup>,  $p < 0,05$  so với nhóm chứng (Mann-Whitney test).

<sup>a</sup>,  $p < 0,05$ ; <sup>b</sup>,  $p < 0,01$ ; so sánh trước và sau can thiệp cùng nhóm (t-test ghép cặp).

#,  $n = 80$  (T<sub>9</sub>) và  $n = 68$  (T<sub>15</sub>).

Nhận xét: Nồng độ Hb sau 6 tháng dừng can thiệp có xu hướng giảm, tuy nhiên nồng độ này vẫn duy trì trong giới hạn bình thường.

**Bảng 3.20. Thay đổi nồng độ vi chất dinh dưỡng (Sắt và Kẽm) sau 6 tháng dùng can thiệp (T<sub>9</sub>-T<sub>15</sub>)**

Chỉ số	Thời gian	Nhóm chứng # ( $\bar{X} \pm SD$ )	Nhóm can thiệp # ( $\bar{X} \pm SD$ )
Ferritin huyết thanh ( $\mu\text{g/L}$ )	T <sub>9</sub>	43,7 $\pm$ 23,4	59,1 $\pm$ 36,0 <sup>**</sup> , <sup>b</sup>
	T <sub>15</sub>	48,9 $\pm$ 22,9	69,9 $\pm$ 38,9 <sup>**</sup> , <sup>b</sup>
	T <sub>9</sub> -T <sub>15</sub>	4,57 $\pm$ 24,43	7,10 $\pm$ 33,87
Kẽm huyết thanh ( $\mu\text{mol/L}$ )	T <sub>9</sub>	10,7 $\pm$ 2,0 <sup>a</sup>	12,0 $\pm$ 1,4 <sup>**</sup> , <sup>b</sup>
	T <sub>15</sub>	10,6 $\pm$ 2,4 <sup>a</sup>	11,3 $\pm$ 2,7 <sup>b</sup>
	T <sub>9</sub> -T <sub>15</sub>	-0,15 $\pm$ 2,94 <sup>a</sup>	-0,74 $\pm$ 2,58

<sup>\*\*</sup>,  $p < 0,01$  so với nhóm chứng (Mann-Whitney test).

<sup>a</sup>,  $p < 0,05$ ; <sup>b</sup>,  $p < 0,01$ ; so sánh trước và sau can thiệp cùng nhóm (t-test ghép cặp).

#,  $n = 80$  (T<sub>9</sub>) và  $n = 68$  (T<sub>15</sub>).

Nhận xét: Sau 6 tháng dùng can thiệp, nồng độ ferritin của nhóm can thiệp vẫn tăng duy trì cao hơn so với nhóm chứng một cách có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,01$ ). Tuy nhiên, nồng độ kẽm huyết thanh của cả nhóm can thiệp và nhóm chứng là ít thay đổi.

**Bảng 3.21. Thay đổi nồng độ IgA và IGF-1 sau 6 tháng dùng can thiệp (T<sub>9</sub>-T<sub>15</sub>)**

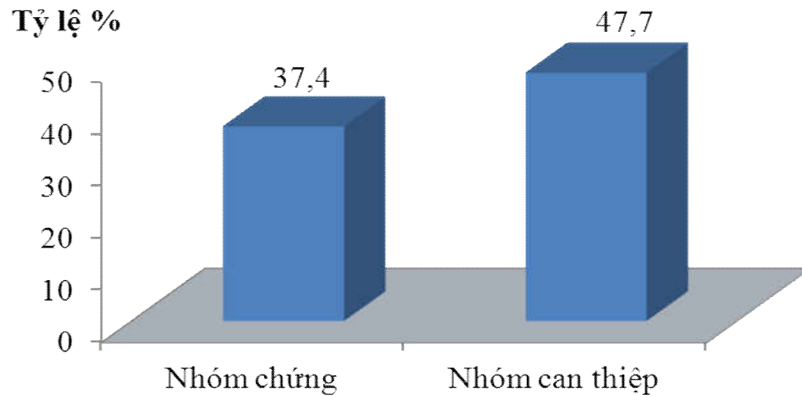
Chỉ số	Thời gian	Nhóm chứng # ( $\bar{X} \pm SD$ )	Nhóm can thiệp # ( $\bar{X} \pm SD$ )
IgA (mg/dL)	T <sub>9</sub>	81,9 ± 31,8	90,7 ± 29,5 <sup>a</sup>
	T <sub>15</sub>	86,2 ± 29,1	88,3 ± 34,6 <sup>a</sup>
	T <sub>9</sub> -T <sub>15</sub>	4,14 ± 29,1	-6,02 ± 34,41
IGF-1 (ng/mL)	T <sub>9</sub>	95,0 ± 25,4	110,0 ± 26,2 <sup>*,a</sup>
	T <sub>15</sub>	97,8 ± 27,4	116,4 ± 24,3 <sup>a</sup>
	T <sub>9</sub> -T <sub>15</sub>	5,43 ± 26,14	6,45 ± 26,29

<sup>\*</sup>,  $p < 0,05$  so với nhóm chứng (Mann-Whitney test).

<sup>a</sup>,  $p < 0,05$  so sánh trước và sau can thiệp cùng nhóm (t-test ghép cặp).

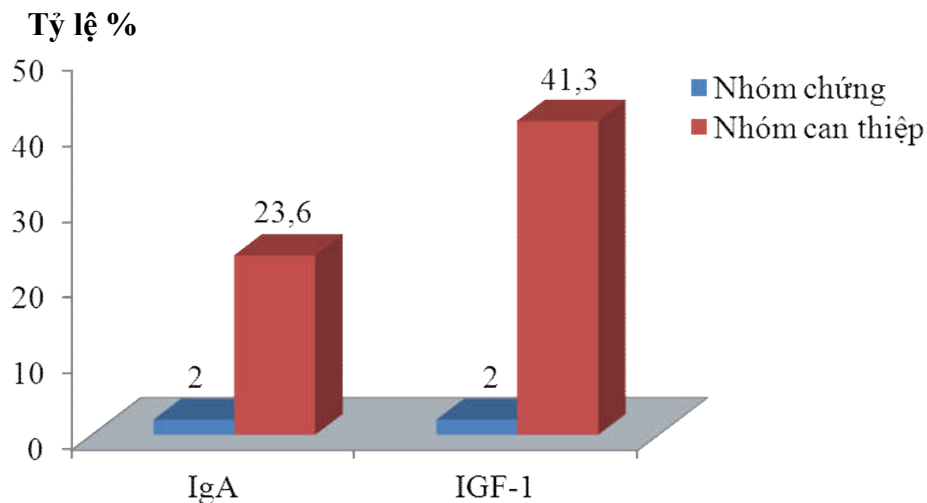
<sup>#</sup>,  $n = 80$  (T<sub>9</sub>) và  $n = 68$  (T<sub>15</sub>).

Nhận xét: Nồng độ IGF-1 của nhóm can thiệp vẫn tăng duy trì cao hơn so với nhóm chứng một cách có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ) sau 6 tháng dùng can thiệp. Tuy nhiên, khi so sánh về mức thay đổi IgA ở 2 thời điểm T<sub>9</sub> và T<sub>15</sub> thì nồng độ IgA của cả nhóm can thiệp và nhóm chứng là ít thay đổi.



**Biểu đồ 3.6. Chỉ số hiệu quả thô về giảm tỷ lệ thiếu sắt sau 6 tháng dùng can thiệp**

Nhận xét: Sau 6 tháng dùng can thiệp, hiệu quả thô trong việc giảm tỷ lệ thiếu sắt vẫn được duy trì ở nhóm được can thiệp là 47,7% cao hơn so với nhóm chứng là 37,4% ( $p < 0,05$ ).



**Biểu đồ 3.7. Chỉ số hiệu quả thô về giảm tỷ lệ thiếu IgA và IGF-1 sau 6 tháng dùng can thiệp**

Nhận xét: Hiệu quả thô trong việc giảm tỷ lệ thiếu IGF-1 được duy trì ở mức cao ở nhóm được can thiệp (41,3%), trong khi đó tỷ lệ này ở nhóm chứng là 2% ( $p < 0,05$ ). Tương tự, hiệu quả thô trong việc giảm tỷ lệ thiếu IgA ở nhóm can thiệp là 23,6% cao hơn so với nhóm chứng 2%.

**Bảng 3.22. Chỉ số hiệu quả đối với tỷ lệ giảm IgA và IGF-1 huyết thanh sau 6 tháng dùng can thiệp (T<sub>9</sub>-T<sub>15</sub>)**

Chỉ số	Thời gian	Nhóm chứng #	Nhóm can thiệp #
Tỷ lệ giảm IgA	T <sub>9</sub>	12 (15,0)	3 (3,8) <sup>*,a</sup>
	T <sub>15</sub>	10 (14,7)	2 (2,9) <sup>*,a</sup>
	HQCT thô tại T <sub>15</sub>	2,0	23,6
	HQCT thực tại T <sub>15</sub>		<b>21,6%</b>
Tỷ lệ giảm IGF-1	T <sub>9</sub>	12 (15,0)	6 (7,5) <sup>a</sup>
	T <sub>15</sub>	10 (14,7)	3 (4,4) <sup>*,a</sup>
	HQCT thô tại T <sub>15</sub>	2,0	41,3
	HQCT thực tại T <sub>9</sub>		<b>39,3%</b>

<sup>\*</sup>,  $p < 0,05$ , <sup>\*\*</sup>,  $p < 0,01$  so với nhóm chứng ( $\chi^2$ / Fisher-exact test).

<sup>a</sup>,  $p < 0,05$  so sánh so với T<sub>0</sub> ( $\chi^2$ / Fisher-exact test).

#,  $n = 80$  (T<sub>9</sub>) và  $n = 68$  (T<sub>15</sub>).

Nhận xét: Chỉ số hiệu quả thực ở nhóm can thiệp được duy trì ở mức cao hơn so với nhóm chứng cả về tỷ lệ thiếu IGF-1 và chỉ số IgA một cách có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

**Bảng 3.23. Mức thay đổi về nồng độ Hb ở giai đoạn can thiệp (T<sub>0</sub>-T<sub>9</sub>) và giai đoạn dừng can thiệp (T<sub>9</sub>-T<sub>15</sub>)**

Chỉ số	Giai đoạn	Nhóm chứng # ( $\bar{X} \pm SD$ )	Nhóm can thiệp # ( $\bar{X} \pm SD$ )
Hemoglobin (g/L)	T <sub>0</sub> -T <sub>5</sub>	6,12 ± 6,05	9,41 ± 8,64**
	T <sub>0</sub> -T <sub>9</sub>	9,43 ± 8,73	14,63 ± 10,10**
	T <sub>9</sub> -T <sub>15</sub>	1,69 ± 7,24	-1,91 ± 7,50*
	Trung bình trong 15 tháng	10,93 ± 12,37	12,37 ± 9,31

\*,  $p < 0,05$ , \*\*,  $p < 0,01$  so với nhóm chứng (Mann-Whitney test).

#,  $n = 80$  (T<sub>0</sub>, T<sub>5</sub>, T<sub>9</sub>) và  $n = 68$  (T<sub>15</sub>).

Nhận xét: Nồng độ Hemoglobin tăng cao nhất ở giai đoạn can thiệp T<sub>0</sub>-T<sub>9</sub> (14,63 ± 10,10 g/L) cao hơn so với mức tăng ở nhóm chứng (9,43 ± 8,73 g/L). Tuy nhiên, nồng độ này lại có xu hướng giảm sau 6 tháng dừng can thiệp (-1,91 ± 7,50 g/L).

**Bảng 3.24. Mức thay đổi về nồng độ Ferritin và Kẽm huyết thanh ở giai đoạn can thiệp (T<sub>0</sub>-T<sub>9</sub>) và giai đoạn dừng can thiệp (T<sub>9</sub>-T<sub>15</sub>)**

Chỉ số	Giai đoạn	Nhóm chứng # ( $\bar{X} \pm SD$ )	Nhóm can thiệp # ( $\bar{X} \pm SD$ )
Ferritin huyết thanh ( $\mu\text{g/L}$ )	T <sub>0</sub> -T <sub>9</sub>	2,85 ± 27,66	16,53 ± 29,88**
	T <sub>9</sub> -T <sub>15</sub>	4,57 ± 24,43	7,10 ± 33,87
	Trung bình trong 15 tháng	4,95 ± 31,25	23,36 ± 45,69*
Kẽm huyết thanh ( $\mu\text{mol/L}$ )	T <sub>0</sub> -T <sub>5</sub>	0,40 ± 2,62	1,62 ± 3,68*
	T <sub>0</sub> -T <sub>9</sub>	0,91 ± 2,41	2,16 ± 2,33**
	T <sub>9</sub> -T <sub>15</sub>	-0,15 ± 2,94 <sup>a</sup>	-0,74 ± 2,58
	Trung bình trong 15 tháng	0,53 ± 2,93 <sup>a</sup>	1,50 ± 3,22

\*,  $p < 0,05$ , \*\*,  $p < 0,01$  so với nhóm chứng (Mann-Whitney test).

<sup>a</sup>,  $p < 0,05$  so sánh trước và sau can thiệp cùng nhóm (t-test ghép cặp).

#,  $n = 80$  (T<sub>0</sub>, T<sub>5</sub>, T<sub>9</sub>) và  $n = 68$  (T<sub>15</sub>).

Nhận xét: Nồng độ ferritin và kẽm huyết thanh của nhóm can thiệp đã được cải thiện một cách rõ rệt so với nhóm chứng ở các giai đoạn. Ở cả 2 nhóm, nồng độ ferritin và kẽm huyết thanh ở giai đoạn T<sub>0</sub>-T<sub>9</sub> cao hơn so với giai đoạn T<sub>0</sub>-T<sub>5</sub>. Nồng độ này vẫn tiếp tục tăng duy trì sau 6 tháng dừng can thiệp. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với ( $p > 0,05$ ).



**Bảng 3.25. Mức thay đổi về nồng độ miễn dịch (IgA) và yếu tố tăng trưởng (IGF-1) ở giai đoạn can thiệp (T<sub>0</sub>-T<sub>9</sub>) và giai đoạn dừng can thiệp (T<sub>9</sub>-T<sub>15</sub>)**

Chỉ số	Giai đoạn	Nhóm chứng # ( $\bar{X} \pm SD$ )	Nhóm can thiệp # ( $\bar{X} \pm SD$ )
IgA (mg/dL)	T <sub>0</sub> -T <sub>5</sub>	2,30 ± 37,09	13,08 ± 34,37
	T <sub>0</sub> -T <sub>9</sub>	0,91 ± 25,45	13,06 ± 33,69 *
	T <sub>9</sub> -T <sub>15</sub>	4,14 ± 29,1	-6,02 ± 34,41
	Trung bình trong 15 tháng	5,25 ± 24,70	4,88 ± 27,55
IGF-1 (ng/mL)	T <sub>0</sub> -T <sub>9</sub>	9,23 ± 37,82	26,48 ± 35,73**
	T <sub>9</sub> -T <sub>15</sub>	5,43 ± 26,14	6,45 ± 26,29
	Trung bình trong 15 tháng	6,27 ± 37,83	26,16 ± 37,94**

\*,  $p < 0,05$ , \*\*,  $p < 0,01$  so với nhóm chứng (Mann-Whitney test).

#,  $n = 80$  (T<sub>0</sub>, T<sub>5</sub>, T<sub>9</sub>) và  $n = 68$  (T<sub>15</sub>).

Nhận xét: Mức thay đổi về nồng độ IGF-1 ở nhóm can thiệp đã cải thiện so với nhóm chứng qua các giai đoạn và tiếp tục duy trì sau khi dừng can thiệp, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Tuy nhiên, hiệu quả can thiệp ở giai đoạn T<sub>9</sub>-T<sub>15</sub> có mức tăng thấp hơn ( $6,45 \pm 26,29$  ng/mL) so với giai đoạn T<sub>0</sub>-T<sub>9</sub> ( $26,48 \pm 35,73$  ng/mL). Tương tự, nồng độ IgA cũng tăng cao hơn ở giai đoạn can thiệp (T<sub>0</sub>-T<sub>9</sub>) và vẫn tăng duy trì ở giai đoạn dừng can thiệp.

### 3.4. HIỆU QUẢ CAN THIỆP TRÊN TÌNH TRẠNG BỆNH TẬT

#### 3.4.1. Hiệu quả can thiệp đối với bệnh lý NKHH sau 9 tháng can thiệp (T<sub>0</sub>-T<sub>9</sub>) và sau 6 tháng ngừng can thiệp (T<sub>9</sub>-T<sub>15</sub>).

**Bảng 3.26. Hiệu quả can thiệp đối với số lần và số ngày mắc bệnh NKHH**

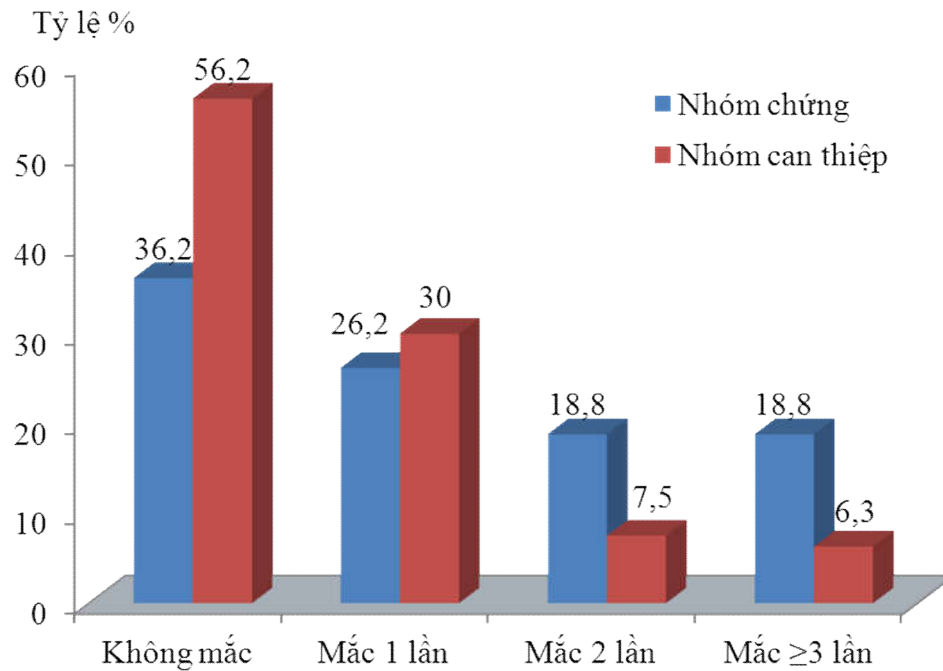
Chỉ số	Giai đoạn	Nhóm chứng # ( $\bar{X} \pm SD$ )	Nhóm can thiệp # ( $\bar{X} \pm SD$ )
Số ngày mắc/trẻ	T <sub>0</sub> – T <sub>5</sub>	6,23 ± 5,89	4,13 ± 3,24*
	T <sub>5</sub> – T <sub>9</sub>	4,56 ± 4,78 <sup>a</sup>	2,56 ± 1,67 <sup>**b</sup>
	T <sub>9</sub> – T <sub>15</sub>	6,17 ± 4,67	3,25 ± 2,98 <sup>**a</sup>
	Trung bình trong 15 tháng	5,78 ± 5,02	3,65 ± 2,78*
Số lần mắc bệnh/trẻ	T <sub>0</sub> – T <sub>5</sub>	2,02 ± 3,01	1,21 ± 1,56*
	T <sub>5</sub> – T <sub>9</sub>	1,89 ± 2,78 <sup>a</sup>	0,97 ± 1,67 <sup>*a</sup>
	T <sub>9</sub> – T <sub>15</sub>	2,45 ± 2,47 <sup>a</sup>	1,31 ± 1,48 <sup>*a</sup>
	Trung bình trong 15 tháng	2,13 ± 2,79	1,11 ± 1,54*

*\**,  $p < 0,05$ , *\*\**,  $p < 0,01$  so với nhóm chứng (Mann-Whitney test).

*<sup>a</sup>*,  $p < 0,05$ ; *<sup>b</sup>*,  $p < 0,01$ ; so sánh trước và sau can thiệp cùng nhóm (t-test ghép cặp).

#,  $n = 80$  (T<sub>0</sub>, T<sub>5</sub>, T<sub>9</sub>) và  $n = 68$  (T<sub>15</sub>).

Nhận xét: Số ngày mắc và số lần mắc NKHH của nhóm can thiệp đã giảm một cách rõ rệt so với nhóm chứng tại các giai đoạn can thiệp. Ở cả 2 nhóm, số ngày mắc/trẻ và số lần mắc NKHH ở giai đoạn T<sub>5</sub>-T<sub>9</sub> có thấp hơn so với giai đoạn T<sub>0</sub>-T<sub>5</sub>, nhưng lại tăng lên trong giai đoạn ngừng can thiệp, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).



***Biểu đồ 3.8. Tần số mắc nhiễm khuẩn hô hấp sau 9 tháng can thiệp***

Nhận xét: Tình trạng NKHH ở trẻ bị SDD thấp còi được cải thiện có ý nghĩa. Tỷ lệ trẻ không mắc NKHH lần nào ở nhóm can thiệp cao hơn rõ rệt so với nhóm chứng (56,2% so với 36,2%,  $p < 0,05$ ). Tần số mắc NKHH  $> 2$  lần trong 9 tháng can thiệp cũng giảm đáng kể ở nhóm được can thiệp so với nhóm chứng với  $p < 0,05$ .

**3.4.2. Hiệu quả can thiệp đối với bệnh lý tiêu hoá sau 9 tháng can thiệp (T<sub>0</sub>-T<sub>9</sub>) và sau 6 tháng dừng can thiệp (T<sub>9</sub>-T<sub>15</sub>).**

**Bảng 3.27. Hiệu quả can thiệp đối với số lần và số ngày mắc bệnh tiêu chảy**

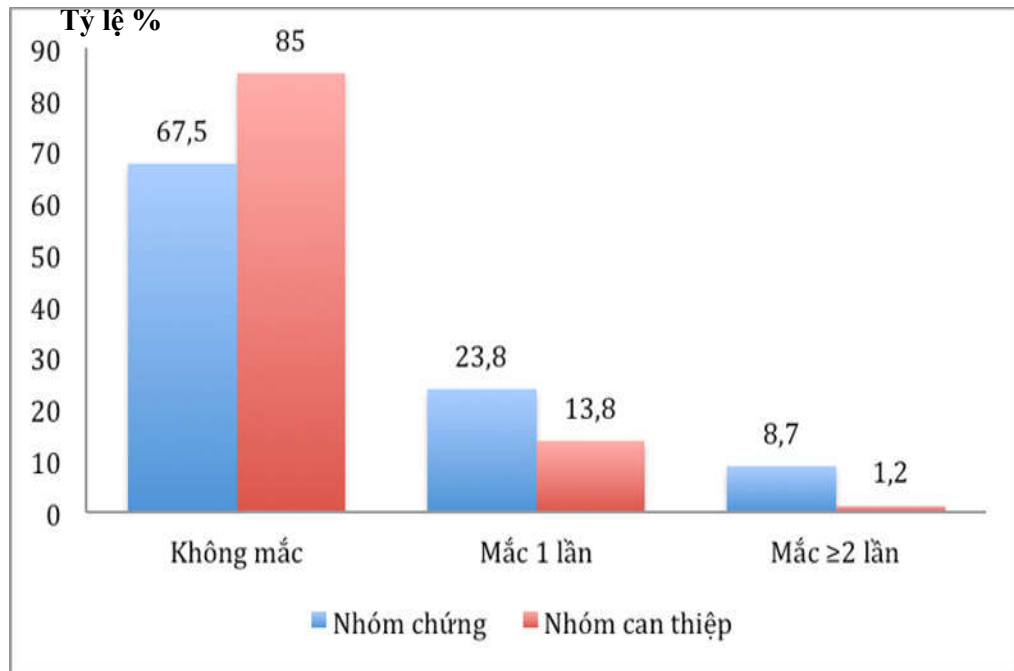
Chỉ số	Giai đoạn	Nhóm chứng # ( $\bar{X} \pm SD$ )	Nhóm can thiệp # ( $\bar{X} \pm SD$ )
Số ngày mắc/trẻ	T <sub>0</sub> – T <sub>5</sub>	2,34 ± 2,33	2,02 ± 1,24
	T <sub>5</sub> – T <sub>9</sub>	1,78 ± 2,78 <sup>a</sup>	1,56 ± 1,27 <sup>a</sup>
	T <sub>9</sub> – T <sub>15</sub>	2,56 ± 3,87	1,05 ± 1,55 <sup>**,a</sup>
	Trung bình trong 15 tháng	2,28 ± 3,02	1,55 ± 1,28 <sup>*</sup>
Số lần mắc bệnh	T <sub>0</sub> – T <sub>5</sub>	1,02 ± 1,23	0,81 ± 1,34
	T <sub>5</sub> – T <sub>9</sub>	1,12 ± 1,76	0,62 ± 1,02 <sup>*</sup>
	T <sub>9</sub> – T <sub>15</sub>	1,05 ± 1,27	0,56 ± 1,08 <sup>*,a</sup>
	Trung bình trong 15 tháng	1,06 ± 1,59	0,69 ± 1,20 <sup>*</sup>

<sup>\*</sup>,  $p < 0,05$ , <sup>\*\*</sup>,  $p < 0,01$  so với nhóm chứng (Mann-Whitney test).

<sup>a</sup>,  $p < 0,05$  so sánh trước và sau can thiệp cùng nhóm (t-test ghép cặp).

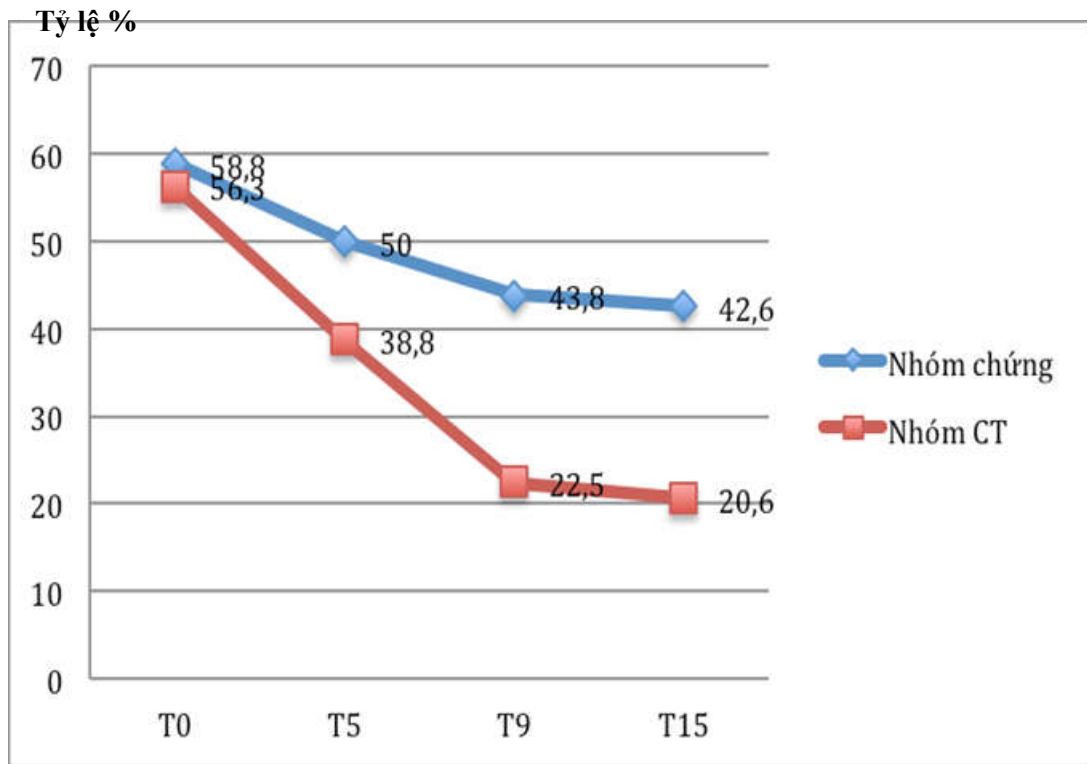
#,  $n = 80$  (T<sub>0</sub>, T<sub>5</sub>, T<sub>9</sub>) và  $n = 68$  (T<sub>15</sub>).

Nhận xét: Số ngày mắc tiêu chảy của nhóm can thiệp đã cải thiện đáng kể so với nhóm chứng qua các giai đoạn can thiệp ( $p < 0,01$ ), sự cải thiện này tiếp tục được duy trì sau 6 tháng dừng can thiệp. Đặc biệt, số lần mắc tiêu chảy ở nhóm can thiệp đã giảm hơn một nửa so với nhóm chứng qua các giai đoạn can thiệp với  $p < 0,05$ .



***Biểu đồ 3.9. Tần số mắc tiêu chảy cấp sau 9 tháng can thiệp***

Nhận xét: Tình trạng tiêu chảy cấp ở trẻ bị SDD thấp còi cũng đã được cải thiện có ý nghĩa. Sau 9 tháng can thiệp, số trẻ không mắc tiêu chảy lần nào ở nhóm can thiệp cao hơn hẳn so với nhóm chứng (85,0% so với 67,5%,  $p < 0,05$ ). Tương tự, số lần mắc tiêu chảy cũng đã giảm đáng kể ở nhóm được can thiệp so với nhóm chứng.



***Biểu đồ 3.10. Cải thiện tình trạng biếng ăn của trẻ tại các thời điểm can thiệp (T<sub>0</sub>-T<sub>15</sub>)***

Nhận xét: Tình trạng biếng ăn ở nhóm được can thiệp đã được cải thiện một cách rõ rệt, từ 56,3% số trẻ có biểu hiện biếng ăn đã giảm xuống còn 22,5% sau 9 tháng can thiệp và tỷ lệ này tiếp tục giảm duy trì sau 6 tháng dùng can thiệp (20,6%).

## Chương 4

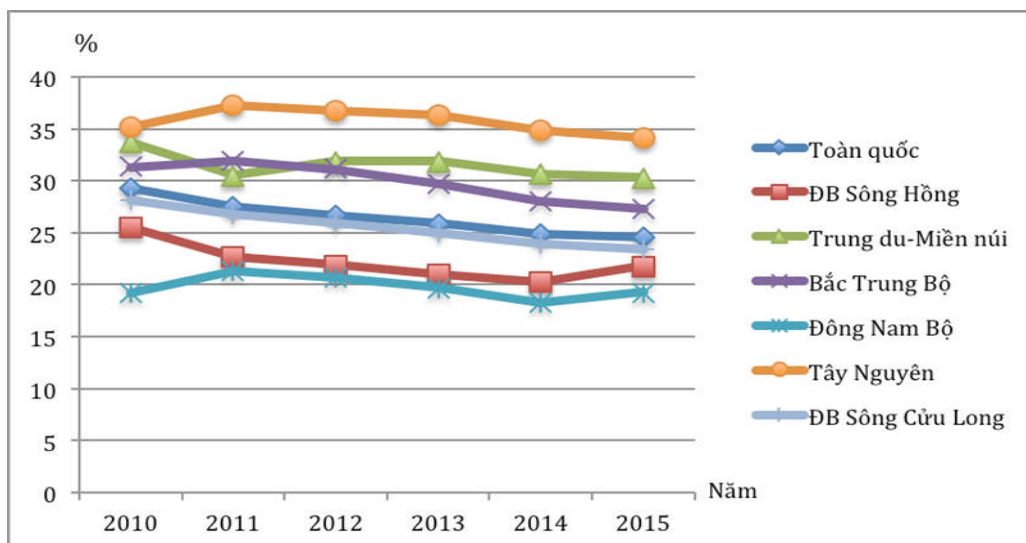
### BÀN LUẬN

#### 4.1. TÌNH TRẠNG DINH DƯỠNG VÀ CHỈ SỐ SINH HOÁ MÁU CỦA TRẺ TẠI THỜI ĐIỂM BẮT ĐẦU NGHIÊN CỨU (T<sub>0</sub>)

##### 4.1.1. Tình trạng dinh dưỡng của trẻ tại thời điểm điều tra sàng lọc và thời điểm bắt đầu nghiên cứu (T<sub>0</sub>).

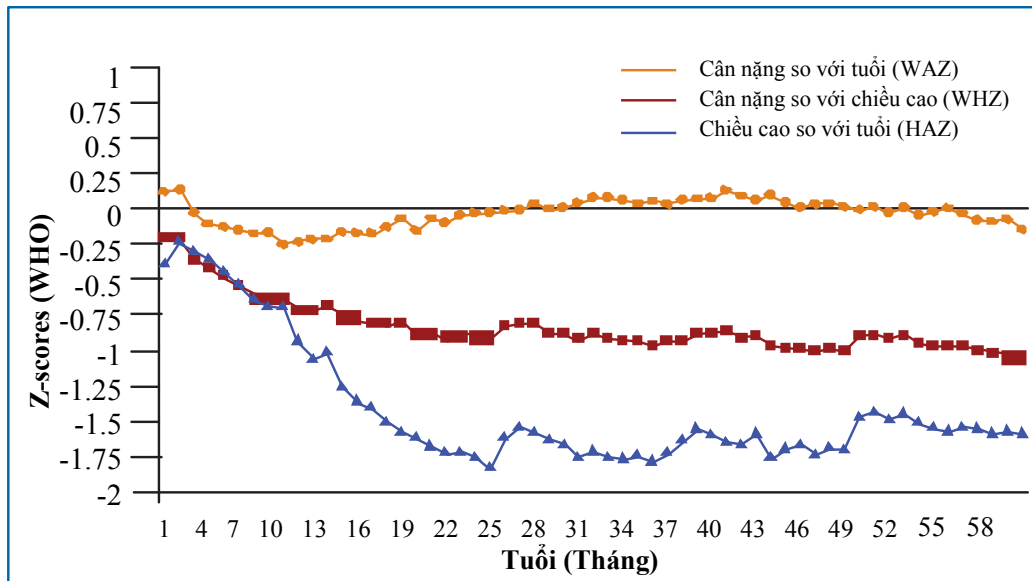
*Điều tra sàng lọc:*

Tiến hành điều tra sàng lọc trên 796 trẻ trong độ tuổi từ 1 đến 3 tuổi tại 2 xã (Tân Hoa và Giáp Sơn), thuộc huyện Lục Ngạn, tỉnh Bắc Giang để chọn ra những trẻ bị SDD thấp còi đủ tiêu chuẩn tham gia vào nghiên cứu can thiệp chúng tôi nhận thấy, tỷ lệ SDD tại nơi đây còn khá cao. Tỷ lệ SDD thể nhẹ cân là 17,2%; SDD thấp còi là 28,9% và SDD thể gầy còm là 6,5%. Điểm đáng chú ý là có tới gần 1/3 số trẻ trong nghiên cứu bị SDD thấp còi (*Phụ lục 2*). So sánh với số liệu điều tra của Viện Dinh dưỡng Quốc gia (Biểu đồ 4.1), tỷ lệ thấp còi trong nghiên cứu của chúng tôi còn ở mức cao so với các địa bàn khác trên cả nước và gần chạm ngưỡng cao so với phân loại của WHO.



**Biểu đồ 4.1. Diễn biến tình trạng SDD thấp còi của trẻ dưới 5 tuổi phân bố theo vùng sinh thái [19].**

Tuổi trung bình của trẻ tham gia điều tra sàng lọc là:  $30,7 \pm 10,1$  (tháng). Tỷ lệ trẻ trai (53,9%) nhiều hơn trẻ gái (46,1%). Phân bố tỷ lệ trẻ giữa các nhóm tuổi là tương đương nhau. Có 30,9% số trẻ ở nhóm tuổi 12-23 tháng, 34,4% ở nhóm tuổi nhóm 24-35 tháng và ở nhóm tuổi 36-47 tháng là 34,8%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (*Phụ lục 3*). Tỷ lệ SDD có xu hướng tăng cao ở nhóm tuổi 24-47 tháng (*Phụ lục 4*). Kết quả này cũng phù hợp với kết quả tổng điều tra của Viện Dinh dưỡng Quốc gia giai đoạn 2009-2010. Còn tại các nước đang phát triển, tỷ lệ thấp còi bắt đầu tăng từ 3 tháng tuổi và sau đó tăng chậm lại khoảng 2 tuổi (Biểu đồ 4.2).

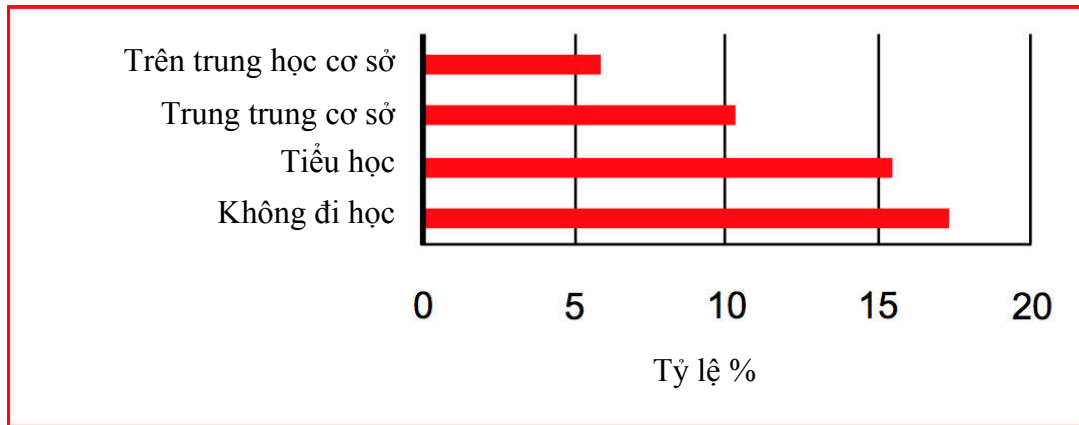


**Biểu đồ 4.2. Sự thay đổi về tỷ lệ các thể suy dinh dưỡng theo lứa tuổi ở các nước đang phát triển [17].**

Nguyên nhân dẫn đến tỷ lệ SDD tại địa bàn nghiên cứu còn cao chủ yếu là do khẩu phần ăn chưa hợp lý. Chế độ ăn của trẻ không đủ năng lượng và thành phần dinh dưỡng. Bên cạnh đó, một số các yếu tố khác cũng ảnh hưởng đến tình trạng SDD của trẻ như: giới tính, trình độ học vấn, nghề nghiệp của mẹ. Nghề nghiệp chính của các bà mẹ trong nghiên cứu của chúng tôi là làm ruộng với trình độ học vấn chủ yếu là trung học cơ sở dẫn đến kiến thức, thực hành về dinh dưỡng và chăm sóc trẻ còn hạn chế (Bảng 3.1). Tương tự, quả điều tra của MDG (2011) tại Zambia cho thấy, tỷ lệ trẻ bị SDD



liên quan đến trình độ học vấn của mẹ. Tỷ lệ SDD gặp cao hơn ở bà mẹ có TĐHV thấp (15,0%) [111].



**Biểu đồ 4.3. Tỷ lệ SDD của các trẻ <5 tuổi theo trình độ học vấn của bà mẹ [111].**

#### Bắt đầu can thiệp ( $T_0$ )

Tất cả trẻ được lựa chọn cho nghiên cứu can thiệp của chúng tôi là trẻ bị SDD thấp còi lứa tuổi 1 - 3 tuổi. Tuổi trung bình là:  $29,1 \pm 9,6$  (tháng). Tỷ lệ trẻ trai (56,2%) nhiều hơn trẻ gái (43,8%). Không có sự khác biệt giữa các nhóm tuổi của trẻ trong nhóm nghiên cứu (Bảng 3.2).

Tại thời điểm  $T_0$ , 160 trẻ SDD thấp còi của 2 xã (Tân Hoa và Giáp Sơn) đủ tiêu chuẩn lựa chọn nghiên cứu được thu thập các thông tin chung, chỉ số nhân trắc (cân nặng, chiều cao), khám lâm sàng, lấy máu xét nghiệm. Kết quả cho thấy, không có sự khác biệt về chỉ số nhân trắc (cân nặng, chiều cao trung bình) giữa 2 nhóm tại thời điểm bắt đầu can thiệp ( $p > 0,05$ ). Tương tự, tỷ lệ các thể SDD ở 2 nhóm là tương đồng nhau: 100% trẻ SDD thấp còi; 3,8% trẻ SDD thể gầy còm và SDD thể nhẹ cân dao động từ 35,0% đến 41,3%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$  (Biểu đồ 3.1).

#### **4.1.2. Các chỉ số sinh hoá tại thời điểm $T_0$**

Chỉ số xét nghiệm máu trước can thiệp ở cả 2 nhóm nghiên cứu là tương đồng nhau. Không có sự khác biệt về nồng độ hemoglobin, ferritin, kẽm huyết thanh, yếu tố tăng trưởng IGF-1 cũng như chỉ số miễn dịch IgA

giữa 2 nhóm ( $p>0,05$ ). Tình trạng thiếu sắt và thiếu kẽm trên trẻ SDD thấp còi đều ở mức độ cao chiếm trên 50% các trường hợp (Bảng 3.4).

### ***Nồng độ hemoglobin***

Tất cả 160 trẻ SDD thấp còi đều được đo nồng độ hemoglobin. Kết quả bảng 3.4 cho thấy, nồng độ Hb trung bình ở nhóm chứng và nhóm can thiệp đều ở mức thấp. Không có sự khác biệt về nồng độ Hb ở cả 2 nhóm trước thời điểm can thiệp ( $p>0,05$ ). Tương tự, tỷ lệ máu ở cả 2 nhóm trong nghiên cứu của chúng tôi còn khá cao, dao động từ 37,5% đến 41,3%, trong đó tình trạng thiếu máu ở nhóm can thiệp chiếm tỷ lệ cao hơn (41,3%).

Kết quả của nghiên cứu này cũng tương tự như các địa bàn khác trong cả nước. Nghiên cứu của Cao Thị Thu Hương (2005) trên trẻ 5-8 tháng tuổi cho thấy, có 73,1% số trẻ thiếu máu, thiếu máu đơn thuần chỉ chiếm 24,1%, còn lại kết hợp với thiếu kẽm và vitamin A [112]. Nghiên cứu của Trần Thuý Nga (2015) cho thấy, tỷ lệ thiếu máu ở trẻ em dưới 5 tuổi ở Việt Nam là 27,8%, tỷ lệ này cao hơn ở miền núi (31,2%), nông thôn (28,4%) và thấp hơn ở thành thị (22,2%). Theo WHO, trên toàn cầu có khoảng 1,62 tỷ người bị thiếu máu. Ở lứa tuổi mầm non, tỷ lệ thiếu máu là 47,4%. Riêng tại châu Phi, tỷ lệ thiếu máu ở lứa tuổi tiền học đường còn khá cao (67,6%), tại Đông Nam Á tỷ lệ này là 65,5% [113]. Sở dĩ tỷ lệ thiếu máu trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn các vùng khác là do đối tượng nghiên cứu là trẻ SDD thấp còi. Hơn nữa, lứa tuổi trẻ tham gia nghiên cứu là 1-3 tuổi, đây là thời kỳ trẻ phát triển mạnh nhất, cùng với đó là chế độ dinh dưỡng không hợp lý dễ gây ra tình trạng thiếu máu dinh dưỡng.

### ***Nồng độ Ferritin huyết thanh***

Tại thời điểm  $T_0$ , tất cả trẻ tham gia nghiên cứu đều được đo nồng độ ferritin huyết thanh. Kết quả bảng 3.4 cho thấy, nồng độ ferritin trung bình ở 2 nhóm là tương đương nhau. Không có sự khác biệt về nồng độ ferritin huyết thanh ở cả 2 nhóm trước thời điểm can thiệp ( $p>0,05$ ). Tương tự, tỷ lệ thiếu sắt ở cả 2 nhóm còn ở mức cao (62,5 - 63,8%). Kết quả này cũng phù hợp với điều tra trên thế giới. Theo WHO, hơn một nửa trẻ tiền học đường bị thiếu

máu liên quan đến thiếu sắt, ước tính hiện nay trên thế giới có khoảng 600 - 700 triệu người bị thiếu máu thiếu sắt. Điểm đáng lưu ý, tỷ lệ thiếu máu thiếu sắt gặp chủ yếu ở các nước đang phát triển: Ấn Độ (53%), Indonesia (45%), Trung Quốc (37,9%), Philipine (31,8%), trong khi đó ở các nước phát triển tỷ lệ này thấp hơn: Mỹ (< 20%), Hàn Quốc (15%) [6].

### ***Nồng độ kẽm huyết thanh***

Tại thời điểm T<sub>0</sub>, tình trạng thiếu kẽm trên trẻ SDD thấp còi ở cả 2 nhóm nghiên cứu còn khá cao, nhóm chứng (47,5%), nhóm can thiệp (55,0%) (Bảng 3.4). Lý giải cho điều này là do đối tượng tham gia trong nghiên cứu ở huyện Lục Ngạn, tỉnh Bắc Giang là trẻ bị SDD thấp còi nên tình trạng thiếu kẽm thường phối hợp với thiếu các vi chất dinh dưỡng khác. Hơn nữa, khẩu phần ăn thiếu protein động vật cũng như sự phối hợp giữa các loại thực phẩm không hợp lý cũng làm cho tỷ lệ thiếu kẽm gia tăng.

Trên toàn cầu, ước tính 17,3% dân số có tình trạng thiếu kẽm, cao nhất là ở châu Phi (23,9%) và châu Á (19,4%). Phụ nữ có thai và trẻ nhỏ là các nhóm có nguy cơ cao thiếu kẽm [113]. Nghiên cứu đánh giá về tình trạng thiếu vi chất dinh dưỡng ở trẻ SDD thấp còi cho thấy, 18/20 nước trên thế giới có gánh nặng cao nhất về tình trạng thiếu các vi chất dinh dưỡng, chủ yếu là gặp các nước ở Châu Phi, Afghanistan và Ấn Độ [113]. Một nghiên cứu khác (2012) cũng chỉ ra rằng, trẻ bị SDD thấp còi khi thiếu các vi chất dinh dưỡng, đặc biệt như kẽm, sắt, iod sẽ tác động lâu dài lên sự phát triển thần kinh và nhận thức của trẻ, ngay cả khi tăng trưởng không bị ảnh hưởng [5].

### ***Nồng độ IGF-1***

Tại thời điểm T<sub>0</sub>, tất cả 180 trẻ tham gia nghiên cứu của chúng tôi đều được định lượng yếu tố tăng trưởng IGF-1. Kết quả cho thấy, nồng độ IGF-1 ở cả nhóm can thiệp và nhóm chứng là tương đương nhau và đều ở giới hạn thấp, lần lượt là:  $84,6 \pm 37,6$  ng/mL và  $81,9 \pm 34,3$  ng/mL (Bảng 3.4).

Có thể giải thích cho điều này bởi lẽ, thiếu dinh dưỡng do thiếu protein năng lượng, thiếu kẽm sẽ làm giảm quá trình sinh tổng hợp IGF-1 từ gan, giảm nồng độ IGF-1 lưu thông trong máu. Vai trò IGF-1 hiện nay vẫn đang còn

là vấn đề được nhiều tác giả quan tâm không chỉ vì tác dụng của nó với tăng trưởng mà còn có vai trò tương tác giữa các vi chất [114],[115].

### ***Nồng độ IgA***

Kết quả điều tra tại thời điểm T<sub>0</sub>, nồng độ IgA ở nhóm can thiệp  $80,6 \pm 35,9$  mg/dL, ở nhóm chứng là  $79,8 \pm 33,7$  mg/dL. Sự khác biệt về nồng độ IgA ở cả 2 nhóm trước can thiệp không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Lý giải cho điều này có thể do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là các trẻ SDD thấp còi, nên ảnh hưởng đến hệ miễn dịch của trẻ là dễ nhận thấy (Bảng 3.4).

## **4.2. HIỆU QUẢ SAU 9 THÁNG CAN THIỆP (T<sub>9</sub>)**

### **4.2.1. Hiệu quả can thiệp đối với các chỉ số nhân trắc**

Nghiên cứu trên 160 trẻ từ 1-3 tuổi bị SDD thấp còi ở 2 xã Tân Hoa và Giáp Sơn thuộc huyện Lục Ngạn, tỉnh Bắc Giang cho thấy tình trạng dinh dưỡng của trẻ (cân nặng, chiều cao, Z-score) và tỷ lệ SDD thấp còi đã được cải thiện rõ rệt sau can thiệp bổ sung Viaminokid.

***Chỉ số cân nặng:*** Kết quả cho thấy, sau 9 tháng can thiệp cân nặng trung bình của trẻ ở cả nhóm chứng và nhóm can thiệp đều tăng, tuy nhiên cân nặng của nhóm can thiệp ( $12,09 \pm 1,50$  kg) cao hơn so với nhóm chứng ( $11,61 \pm 1,61$  kg), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ . Tương tự, nhóm can thiệp có mức tăng cân trung bình là:  $1,78 \pm 1,22$  kg cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng là:  $1,32 \pm 0,93$  kg với  $p < 0,05$  (Bảng 3.5).

***Chỉ số chiều cao:*** Tương tự, sau 9 tháng can thiệp, chiều cao trung bình của nhóm can thiệp ( $89,43 \pm 5,58$  cm) cao hơn so với nhóm chứng ( $87,98 \pm 6,04$  cm), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ . Tương tự, mức tăng chiều cao trung bình ở nhóm can thiệp ( $7,85 \pm 2,15$  cm) cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng ( $6,94 \pm 1,54$  cm) với  $p < 0,05$  (Bảng 3.5).

### ***Chỉ số Z-score:***

Sau 9 tháng can thiệp, chỉ số Z-score đã thay đổi một cách rõ rệt ở cả 3 thể SDD. Chỉ số HAZ-score ở nhóm được can thiệp ( $0,39 \pm 0,35$ ) cải thiện

có ý nghĩa hơn so với nhóm chứng ( $0,22 \pm 0,42$ ) với  $p < 0,05$ . Tương tự, chỉ số WAZ-score ở nhóm can thiệp ( $0,25 \pm 0,87$  kg) cũng cao hơn so với nhóm chứng ( $0,04 \pm 0,61$ ) với  $p < 0,05$  (Bảng 3.6).

**Tỷ lệ suy dinh dưỡng:** Sau 9 tháng can thiệp, tỷ lệ SDD thấp còi giảm rõ rệt, từ 100% số trẻ bị SDD thấp còi đã giảm xuống còn 50% sau 9 tháng can thiệp (Bảng 3.7). Tương tự, hiệu quả thô trong việc giảm tỷ lệ SDD thấp còi ở nhóm được can thiệp (40%), trong khi đó tỷ lệ này ở nhóm chứng là 20% ( $p < 0,05$ ) (Biểu đồ 3.3).

Như vậy, sau 9 tháng can thiệp có sự cải thiện rõ rệt về chỉ số cân nặng, chiều cao, chỉ số Z-score cũng như tỷ lệ SDD ở nhóm được sử dụng Viaminokid. Chính vì sự thay đổi về cân nặng, chiều cao ở nhóm can thiệp, dẫn đến các chỉ số Z-score và tỷ lệ SDD cũng có sự thay đổi khác biệt so với nhóm chứng. Điều này có thể giải thích, đối với trẻ SDD ở các vùng kinh tế khó khăn, khi được sử dụng sản phẩm Viaminokid hàng ngày với sự có mặt của 5 acid amin (lysine, threonine, arginine, methionine, taurin), 8 vitamin (A, D, E, B<sub>1</sub>, B<sub>3</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>9</sub>, B<sub>12</sub>) và 6 khoáng chất (sắt, kẽm, selen, iod, canxi, mangan) đã giải quyết được sự thiếu hụt vi khoáng chất, hỗ trợ trẻ tăng cân và tăng chiều cao tốt ở giai đoạn can thiệp.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với một số tác giả khác. Nghiên cứu của tác giả Lê Thị Hợp và cộng sự khi bổ sung viên đa vi chất dinh dưỡng cho trẻ 6-12 tháng trong 6 tháng liên tục cũng nhận thấy có sự thay đổi khá rõ rệt về chiều cao của trẻ [99]. Tác giả Nguyễn Xuân Ninh cũng đã chứng minh sự thay đổi về chiều cao, cân nặng của trẻ 5-8 tháng tuổi khi sử dụng bột bổ sung đa vi chất trong 6 tháng liên tục với sự đáp ứng nhu cầu hàng ngày về sắt, kẽm, vitamin A trên 40% [116]. Cũng trong một nghiên cứu khác của tác giả Nguyễn Xuân Ninh về mối liên quan của việc bổ sung kẽm cho trẻ SDD cho thấy, thiếu hụt kẽm có thể làm hạn chế sự phát triển ở trẻ SDD. Trong nghiên cứu này, phân tích đa tuyến tính hồi quy cho thấy bổ sung kẽm giúp trẻ tăng trọng lượng cơ thể ( $0,5 \pm 0,1$  kg;  $p < 0,001$ ) và tăng

chiều cao ( $1,5 \pm 0,2$  cm;  $p < 0,001$ ) sau 5 tháng so với nhóm được bổ sung giả dược. Tác giả cũng nhận thấy, nồng độ IGF-1 huyết thanh có tương quan chặt chẽ, tuyến tính với chỉ số Z-score (WA, HA) ở trẻ em. Trẻ có WA hoặc HA dưới  $-2SD$  có nồng độ IGF-1 thấp hơn có ý nghĩa so với trẻ có WA hoặc HA lớn hơn  $-2SD$ . Những tác động trực tiếp đến sự tăng chiều cao của trẻ là do khi bổ sung vi chất đã cải thiện nồng độ vitamin, khoáng chất cũng như yếu tố tăng trưởng IGF-1 trong huyết thanh [58]. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thanh Hà cũng cho thấy, bổ sung sản phẩm *spinkles* và kẽm đơn thuần cũng đã cải thiện chiều cao và cân nặng của trẻ SDD thấp còi 6-36 tháng tuổi tại huyện Gia Bình, tỉnh Bắc Ninh sau 6 tháng can thiệp [101]. Tương tự, nghiên cứu của tác giả Trần Thị Lan về việc bổ sung đa vi chất kết hợp với tẩy giun cho trẻ SDD thấp còi 12-36 tháng tuổi cũng đã cải thiện đáng kể tình trạng dinh dưỡng cho trẻ SDD thấp còi [102].

Một phân tích ngẫu nhiên gần đây đánh giá về ảnh hưởng của các can thiệp dinh dưỡng bổ sung vi chất đơn thuần và đa vi chất lên sự tăng trưởng của trẻ em dưới 5 tuổi cũng ghi nhận, sự can thiệp vi chất dinh dưỡng đơn thuần với 1 loại vi chất như sắt, vitamin A, kẽm thì ít có hiệu quả trong việc cải thiện tăng trưởng tuyến tính cho trẻ em [117],[118]. Nghiên cứu của Ramakrishnan và cs chỉ ra rằng, các can thiệp bổ sung kẽm đơn lẻ đã có một tác động tích cực ( $p=0,06$ ; 95% CI; 0,006-0,11) với sự thay đổi chỉ số cân nặng theo chiều cao nhưng ảnh hưởng không đáng kể đến thay đổi chỉ số chiều cao hoặc cân nặng [117]. Tuy nhiên, nghiên cứu của tác giả Nguyễn Đỗ Vân Anh và cộng sự (2008) tại huyện Chương Mỹ, Hà Tây trên trẻ 3-5 tuổi bằng việc tăng cường vitamin A với liều 150 mcg/ngày trong 6 tháng đã có hiệu quả cải thiện tới tình trạng dinh dưỡng của trẻ. Về giá trị trung bình chiều cao của nhóm can thiệp tăng 3,2 cm cao hơn nhóm chứng (2,9 cm) với  $p < 0,05$ . Về cân nặng, nhóm can thiệp tăng 1,2 kg cao hơn nhóm chứng (1,0 kg) với  $p < 0,001$  [119]. Tương tự, tác giả Berger cs nghiên cứu về ảnh hưởng của bổ sung sắt đến sự ngon miệng và tăng trưởng của 87 trẻ em lứa tuổi học đường giữa nhóm bổ sung và nhóm đối chứng. Kết quả cho thấy, việc bổ sung sắt đã

cải thiện tình trạng tăng trưởng và làm tăng cảm giác ngon miệng của trẻ. Chỉ số Z-Score cân nặng/tuổi và cân nặng/chiều cao tăng một cách có ý nghĩa ( $p < 0,001$ ) ở nhóm có được bổ sung sắt [120]. Nghiên cứu gần đây về việc bổ sung sắt cho trẻ 2-5 tuổi bị thiếu máu với liều 30mg/ngày kết hợp với vitamin C trong thời gian 2 tháng nhận thấy có một sự thay đổi rõ rệt về chiều cao, chiều cao của trẻ ở nhóm nghiên cứu tăng 1,8 lần so với nhóm chứng [121].

Tương tự, nghiên cứu ở Gambia tiến hành trên các cặp mẹ con từ sơ sinh đến 12 tháng tuổi cho thấy, nồng độ canxi trong sữa mẹ và khẩu phần ăn của trẻ thấp ở cả hai thời điểm 3 tháng và 12 tháng có mối liên quan với trọng lượng và chiều dài cơ thể trẻ, tăng trưởng chững lại tại thời điểm 12 tháng tuổi [122]. Nghiên cứu trên trẻ SDD thấp còi từ 2 - 5 tuổi ở Nam Phi cũng cho thấy, trẻ SDD thấp còi có lượng vitamin D và canxi thấp trong khẩu phần ăn, có mối liên quan giữa sự ngừng tăng trưởng của trẻ với lượng thấp vitamin D và canxi [123].

Tuy nhiên, các nghiên cứu trên chỉ đánh giá đơn thuần hiệu quả của bổ sung vi chất dinh dưỡng mà không đề cập đến vai trò của acid amin. Chính vì vậy, điểm đáng ghi nhận trong nghiên cứu của chúng tôi là ngoài việc bổ sung đa vi chất, sản phẩm Viaminokid còn bổ sung thêm các acid amin thiết yếu (lysine, threonine, arginine, methionie, taurin) liên tục và kéo dài trong thời gian 9 tháng đã góp phần tạo nên một khẩu phần dinh dưỡng cân đối, hợp lý giúp trẻ có sự phát triển tốt hơn. Việc đáp ứng đủ về số lượng và chất lượng các thành phần acid amin vi khoáng chất của Viaminokid đã góp phần đáng kể cho việc thay đổi cân nặng và chiều cao của trẻ sau 9 tháng can thiệp.

Trong thực tế, vai trò của protein đối với tăng trưởng của trẻ em đã được đề cập đến nhiều. Thiếu protein, acid amin trường diễn liên quan chặt chẽ với tình trạng SDD thấp còi [124],[125]. Hơn nữa, ở các nước thu nhập thấp, đặc biệt là vùng nông thôn, chế độ ăn hàng ngày của trẻ cơ bản dựa trên các loại ngũ cốc, chiếm 60-70% tổng lượng năng lượng đưa vào và chỉ có khoảng 12% là protein mà hầu hết là protein thực vật nên tình trạng thiếu protein và vi chất dinh dưỡng là khá phổ biến [126]. Nghiên cứu của Thorisdottir và cs

(2014) trên 119 trẻ ở Iceland để tìm hiểu mối liên quan giữa lượng protein động vật tiêu thụ lúc 12 tháng tuổi và sự tăng trưởng của trẻ khi lên 6 tuổi. Tác giả nhận thấy, nhóm trẻ có mức tiêu thụ protein động vật (>12% tổng năng lượng) có chỉ số BMI lúc 6 tuổi cao hơn 0,8 kg/m<sup>2</sup> và cao hơn 1,5 cm so với nhóm có mức tiêu thụ protein động vật (<7,6% tổng năng lượng) [127]. Tương tự, nhiều tác giả cũng nhận thấy, có sự giảm nồng độ các acid amin thiết yếu trong huyết thanh của những trẻ SDD so với nhóm trẻ khỏe mạnh. Điều này chứng tỏ sự thiếu hụt lượng acid amin trong cơ thể của trẻ bị SDD là rất lớn [128],[129]. Đây là phát hiện quan trọng trong việc nghiên cứu cần bổ sung đầy đủ protein, lượng acid amin cần thiết cho trẻ SDD thấp còi để đạt được tăng trưởng tuyến tính cho trẻ [85]. Nghiên cứu gần đây của Matthew và các tác giả khác (2011) còn ghi nhận, protein có tác dụng cải thiện sự hấp thu canxi tại đường ruột, tăng yếu tố tăng trưởng IGF-1, cải thiện khối nạc của cơ thể làm tăng sức mạnh của xương vì thế có vai trò quan trọng đối với tăng trưởng [130], [131].

Như vậy, sự tác động trực tiếp của Viaminokid đến tình trạng dinh dưỡng của trẻ SDD thấp còi trong nghiên cứu này là khá rõ ràng. Bởi lẽ, ngoài việc cung cấp các thành phần acid amin, thì sự có mặt đầy đủ về số lượng của các thành phần như: canxi, phosphor, sắt, kẽm, selen, iod, vitamin A, vitamin D3, vitamin B1, B3, B6, B12 đã góp phần làm khẩu phần ăn hàng ngày của trẻ có đủ dinh dưỡng. Mặt khác, các acid amin, vitamin và khoáng chất tham gia vào hầu hết các quá trình chuyển hoá của cơ thể, do đó nó có vai trò trực tiếp hoặc gián tiếp đến tăng trưởng của cơ thể. Các tác động gián tiếp của vi khoáng chất là góp phần kích thích sự ngon miệng làm trẻ ăn nhiều hơn, vì vậy lượng thức ăn trẻ ăn vào cũng như lượng protein được cung cấp nhiều hơn nên tác động nhanh đến tình trạng tăng trưởng của trẻ. Hơn nữa, trẻ SDD thấp còi thường thiếu hụt nhiều vi chất cùng một lúc, kết hợp với chế độ ăn nghèo chất dinh dưỡng, thiếu năng lượng trường diễn. Vì vậy, bổ sung đa vi chất và acid amin là cần thiết để giúp trẻ đạt được tăng trưởng tối ưu. Tuy nhiên, ngoài nghiên cứu này, vẫn cần thiết có nhiều nghiên cứu hơn nữa để



đánh giá một cách khách quan hiệu quả của sự phối hợp bổ sung đồng thời acid amin và vi khoáng chất cho trẻ thấp còi cũng như những trẻ có nguy cơ thấp còi.

#### **4.2.2. Hiệu quả can thiệp đối với chỉ số Hb, chỉ số sinh hoá máu, chỉ số tăng trưởng và chỉ số miễn dịch.**

##### **✓ Sự thay đổi nồng độ Hb và tỷ lệ thiếu máu**

Kết quả nghiên cứu cho thấy, nồng độ Hb trung bình sau 9 tháng can thiệp đã tăng lên đáng kể ( $123,4 \pm 11,1$  g/L) so với thời điểm ban đầu  $T_0$  ( $108,8 \pm 11,4$  g/L) và cao hơn so với nhóm chứng ( $117,5 \pm 10,7$  g/L), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  (Bảng 3.13). Tương tự, tỷ lệ thiếu máu đã giảm 31,3%.

Nghiên cứu của các tác giả khác cũng cho kết quả tương tự. Tác giả Nguyễn Thanh Hà (2012) nghiên cứu về hiệu quả bổ sung kẽm và sprinkles đa vi chất trong 6 tháng cho trẻ 6-36 tháng tuổi bị SDD thấp còi tại huyện Gia Bình, tỉnh Bắc Ninh. Kết quả cho thấy, sau 6 tháng can thiệp nồng độ Hb cao hơn ở nhóm được bổ sung Sprinkles ( $127,86 \pm 12,76$  g/L) so với nhóm chứng ( $118,24 \pm 11,27$   $\mu\text{mol/L}$ ). Tỷ lệ thiếu máu cũng giảm nhiều nhất ở nhóm được bổ sung Sprinkles (23,2%) còn ở nhóm chứng ít hơn (10,9%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, với  $p < 0,05$  [132]. Tương tự, nghiên cứu của tác giả Trần Thị Lan (2013) khi đánh giá về hiệu quả bổ sung đa vi chất kéo dài trong 6 tháng cho trẻ 12-36 tháng tuổi bị SDD thấp còi cũng nhận thấy, sau 6 tháng can thiệp nồng độ Hb ở nhóm được bổ sung đa vi chất ( $118,8 \pm 9,9$  g/L) cao hơn so với nhóm chứng ( $109,2 \pm 14,0$  g/L). Đồng thời, tỷ lệ thiếu máu ở nhóm can thiệp (23,3%) cũng giảm hơn hẳn so với nhóm chứng (50,7%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$  [133]. Tác giả Cao Thị Thu Hương nghiên cứu bổ sung bột giàu năng lượng và đa vi chất cho trẻ 5-7 tháng trong 6 tháng cũng cho kết quả tương tự [112]. Một số nghiên cứu gần đây bổ sung lysine vào bột mỳ cho trẻ em ở Pakistan và Trung Quốc cho thấy, có sự cải thiện về

nồng độ Hb ở nhóm được can thiệp, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê [87],[88].

Như vậy, bổ sung Viaminokid có khả năng hồi phục tình trạng thiếu máu của trẻ SDD thấp còi. Sự cải thiện về nồng độ Hb trong nghiên cứu này có thể là do sự có mặt của sắt, vitamin B<sub>12</sub> và acid amin (đặc biệt lysine) là thành phần dinh dưỡng cơ bản tác động đến việc tạo hồng cầu vì vậy làm tăng lượng Hb cũng như dự trữ sắt trong cơ thể. Mặt khác, đối tượng trong nghiên cứu của chúng tôi là trẻ từ 1-3 tuổi bị SDD thấp còi, lứa tuổi cơ thể đang phát triển nhanh và mạnh, nhu cầu sắt của cơ thể khá cao (5-7 mg/ngày) trong khi đó khẩu phần ăn tối đa chỉ đáp ứng được 50% nhu cầu kèm theo tình trạng SDD kéo dài trong quá khứ do đó càng làm tăng nguy cơ thiếu máu của trẻ.

#### ***✓ Sự thay đổi nồng độ ferritin huyết thanh và tỷ lệ thiếu sắt***

Sau 9 tháng can thiệp nồng độ ferritin của nhóm can thiệp ( $59,1 \pm 36,0$   $\mu\text{g/L}$ ) cao hơn so với nồng độ ferritin huyết thanh của nhóm chứng ( $43,7 \pm 23,4$   $\mu\text{g/L}$ ). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  (Bảng 3.14). Tương tự, sau 9 tháng can thiệp, tỷ lệ thiếu sắt ở nhóm can thiệp đã giảm 18,8%.

Một nghiên cứu tổng quan hệ thống được tiến hành gần đây nhằm đánh giá hiệu quả và tính an toàn của việc bổ sung sắt không liên tục với sắt hàng ngày hoặc sắt kết hợp với các vi chất khác cho trẻ em đến 12 tuổi. Tổng cộng có 23 thử nghiệm ngẫu nhiên được thực hiện nhằm so sánh giữa việc cung cấp bổ sung sắt đơn thuần hoặc bổ sung sắt kết hợp với các vi chất dinh dưỡng khác. Kết quả cho thấy, hiệu quả tăng nồng độ Hb cũng như nồng độ ferritin huyết thanh ở nhóm trẻ được bổ sung sắt hàng ngày cao hơn so với nhóm trẻ chỉ được bổ sung sắt đơn thuần và không liên tục. Nghiên cứu của Golden cho thấy, bổ sung sắt bằng đường uống đạt hiệu quả cải thiện nồng độ hemoglobin ở nhóm trẻ 0-59 tháng tuổi thiếu máu hoặc thiếu sắt. Ở nhóm trẻ thiếu máu hoặc thiếu sắt, nồng độ hemoglobin đã được cải thiện khi bổ sung

sắt. Việc bổ sung phối hợp các vi chất hoặc biện pháp tăng cường vi chất vào thực phẩm giúp hỗ trợ hấp thu và giảm tỷ lệ thiếu máu ở trẻ nhỏ [42]. Với ý nghĩa đó, các chương trình bổ sung vi chất tại nhà đã được tiến hành tại 22 quốc gia vào năm 2011. Một thử nghiệm đã được tiến hành ở Pakistan, với chương trình bổ sung các vi chất dinh dưỡng cho trẻ từ 6-18 tháng tuổi cũng đã làm giảm đáng kể tình trạng thiếu máu do thiếu sắt. Như vậy, việc bổ sung các vi chất dinh dưỡng có thể giúp giảm nguy cơ thiếu sắt cho trẻ nhỏ [113].

Tuy nhiên, khuyến cáo cũng cho rằng, để tăng hiệu quả hấp thu sắt cũng như giảm bớt sự hạn chế tương tác giữa sắt và kẽm thì khi phối hợp các vi chất, hàm lượng sắt phải dưới 25 mg và tỷ lệ sắt/kẽm không được quá 2:1. Như vậy, trong nghiên cứu của chúng tôi, hàm lượng sắt của 2 gói Viaminokid là 10 mg là lượng sắt cho phép nên không ảnh hưởng đến việc hấp thu kẽm, hơn nữa với liều bổ sung thấp và kéo dài trong 9 tháng với tỷ lệ sắt/kẽm là 1:1 đã giúp cho hiệu quả hấp thu sắt được tốt hơn. Bởi lẽ, sắt không giống như các chất dinh dưỡng khác phải được hấp thụ ở liều thấp, thường xuyên để đạt hiệu quả. Bên cạnh đó, với việc tăng cường acid amin, vitamin B12 và acid folic trong sản phẩm Viaminokid đã có tác dụng tăng cường hấp thu cũng như tăng dự trữ sắt cho cơ thể.

#### **✓ Sự thay đổi nồng độ kẽm huyết thanh và tỷ lệ thiếu kẽm**

Sau 9 tháng can thiệp, nồng độ kẽm huyết thanh của nhóm can thiệp ( $12,0 \pm 1,4 \mu\text{mol/L}$ ) cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng ( $10,7 \pm 2,0 \mu\text{mol/L}$ ) với  $p < 0,05$  (Bảng 3.14). Tương tự, mức giảm tỷ lệ thiếu kẽm ở nhóm can thiệp (46,2%) cao hơn so với mức giảm ở nhóm chứng (12,5%). Hiệu quả can thiệp thực đối với việc giảm tỷ lệ thiếu kẽm là 57,7% (Bảng 3.17).

Kết quả trong nghiên cứu này hoàn toàn phù hợp với nghiên cứu của tác giả khác, bổ sung đa vi chất trên trẻ SDD thấp còi hoặc trẻ nhỏ có nguy cơ

SDD hoặc thiếu vi chất dinh dưỡng đều có tác dụng cải thiện nồng độ kẽm huyết thanh cũng như tỷ lệ thiếu kẽm của trẻ. Tác giả Nguyễn Thanh Hà (2012) nghiên cứu về hiệu quả bổ sung kẽm và sprinkles đa vi chất trong 6 tháng cho trẻ 6-36 tháng tuổi bị SDD thấp còi tại huyện Gia Bình, tỉnh Bắc Ninh nhận thấy, nồng độ kẽm huyết thanh ở nhóm được bổ sung Sprinkles ( $12,94 \pm 2,0 \mu\text{mol/L}$ ) cao hơn so với nhóm chứng ( $12,26 \pm 2,36 \mu\text{mol/L}$ ). Tương tự, tỷ lệ thiếu kẽm giảm mạnh ở nhóm được bổ sung Sprinkles (từ 45,6% xuống 17,3%) trong khi đó tỷ lệ giảm ở nhóm chứng ít hơn (từ 39,2% xuống 26,2%) [132]. Tương tự, nghiên cứu của Trần Thị Lan (2013) khi đánh giá về hiệu quả bổ sung đa vi chất kéo dài trong 6 tháng cho trẻ 12-36 tháng tuổi bị SDD thấp còi cũng nhận thấy, sau 6 tháng can thiệp nồng độ kẽm huyết thanh ở nhóm được bổ sung đa vi chất cao hơn so với nhóm chứng [133]. Nghiên cứu của Nguyễn Quang Trung đánh giá hiệu quả cải thiện khẩu phần ăn bằng bổ sung ngao cho trẻ dưới 5 tuổi SDD thấp còi tại vùng ven biển Tiền Hải, Thái Bình cũng cho kết quả tương tự [105].

Một phân tích ngẫu nhiên gần đây đánh giá ảnh hưởng của các can thiệp bổ sung yếu tố vi lượng và đa vi lượng lên sự tăng trưởng của trẻ em dưới 5 tuổi nhận thấy, sự can thiệp vi chất dinh dưỡng đơn lẻ chứa sắt, vitamin A hoặc kẽm không có kết quả trong cải thiện tăng trưởng tuyến tính cho trẻ em dưới 5 tuổi [5]. Bằng chứng qua nghiên cứu của Das J.K et al (2013) cho thấy, tăng cường bổ sung đa vi chất (vitamin A, sắt và một số vi chất dinh dưỡng) có tác động tích cực thông qua gia tăng nồng độ vi chất dinh dưỡng (ferritin, folate, kẽm, vitamin D và canxi) và cải thiện nồng độ vitamin A trong huyết thanh. Những tác động này đã có vai trò gián tiếp trong giảm tỷ lệ SDD tại cộng đồng. Bảng 4.1 trình bày tóm tắt hiệu quả của tăng cường bổ sung vi chất trong việc cải thiện nồng độ chỉ số sinh hoá máu [134].

**Bảng 4.1. Tóm tắt bằng chứng về hiệu quả của tăng cường bổ sung vi chất dinh dưỡng [134].**

<b>TĂNG CƯỜNG VI CHẤT</b>	<b>KẾT QUẢ</b>
<b>Tăng cường sắt</b>	
Nồng độ hemoglobin	SMD: 0,55 [95% CI: 0,34; 0,76]
Nồng độ ferritin huyết thanh	SMD: 0,91 [95% CI: 0,38; 1,44]
Thiếu máu	RR: 0,55 [95% CI: 0,42; 0,72]
<b>Tăng cường kẽm</b>	
Nồng độ kẽm huyết thanh	SMD: 1,28 [95% CI: 0,56; 2,01]
Nồng độ hemoglobin	SMD: -0,11 [95% CI: -0,52; 0,31]
<b>Tăng cường i-od</b>	
Nồng độ Thyroxin huyết thanh	SMD: 0,45 [95% CI: -1,15; 2,06]
Nồng độ I-od niệu	SMD: 6,39 [95% CI: 2,69; 10,08]
<b>Tăng cường vitamin A</b>	
Nồng độ hemoglobin	SMD: 0,48 [95% CI: 0,07; 0,89]
Nồng độ vitamin A huyết thanh	SMD: 0,61 [95% CI: 0,39; 0,83]
Thiếu vitamin A	RR: 0,39 [95% CI: 0,09; 1,74]
<b>Tăng cường canxi và vitamin D</b>	
Nồng độ PTH huyết thanh	SMD: -0,40 [95% CI: -0,56; -0,24]
Nồng độ vitamin D huyết thanh	SMD: 1,23 [95% CI: 0,35; 2,11]
Nồng độ canxi huyết thanh	SMD: -0,40 [95% CI: -0,59; -0,02]
<b>Tăng cường MMN (Vi chất dinh dưỡng)</b>	
Nồng độ hemoglobin	SMD: 0,75 [95% CI: 0,41; 1,08]
Nồng độ ferritin huyết thanh	SMD: 0,37 [95% CI: 0,13; 0,62]
Nồng độ kẽm huyết thanh	SMD: 0,08 [95% CI: -0,02; 0,19]
Thiếu máu	RR: 0,55 [95% CI: 0,42; 0,71]
Thiếu vitamin A	RR: 0,90 [95% CI: 0,76; 1,06]

CI: Khoảng tin cậy; PTH: Hormon tuyến cận giáp; RR: Nguy cơ tương đối; SMD: Sự khác biệt trung bình chuẩn.

Như vậy, bổ sung Viaminokid có tác dụng cải thiện nồng độ kẽm huyết thanh cũng như giảm tỷ lệ thiếu kẽm ở trẻ SDD thấp còi. Điều này có thể lý

giải rằng, bên cạnh bổ sung hàm lượng kẽm cao (đáp ứng 100% nhu cầu của trẻ), Viaminokid còn cung cấp thêm yếu tố vi lượng, các acid amin thiết yếu giúp cho việc hấp thu kẽm ở trẻ SDD thấp còi trở lên hiệu quả hơn.

### ✓ *Sự thay đổi chỉ số tăng trưởng IGF-1*

Điểm đáng ghi nhận trong nghiên cứu này là sự thay đổi về chỉ số tăng trưởng IGF-1. Nồng độ IGF-1 đã tăng hơn có ý nghĩa ở nhóm được can thiệp ( $110,0 \pm 26,2$  ng/mL) so với nhóm chứng ( $95,0 \pm 25,4$  ng/mL), với  $p < 0,05$ .

Kết quả trên cũng phù hợp với nghiên cứu của Trần Thị Lan (2013) khi bổ sung đa vi chất cho trẻ 12-36 tháng tuổi bị SDD thấp còi. Kết quả cho thấy, nồng độ IGF-1 ở nhóm được bổ sung đa vi chất ( $76,4 \pm 19,9$  ng/mL) cao hơn so với nhóm chứng ( $66,6 \pm 14,4$  ng/mL). Tương tự, tỷ lệ trẻ có nồng độ IGF-1 thấp ở nhóm can thiệp (2,9%) cũng đã giảm hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng (14,5%) với  $p < 0,05$  [133]. Tương tự, nghiên cứu của tác giả Nguyễn Xuân Ninh về tác dụng của bổ sung kẽm cho trẻ 4-36 tháng tuổi cũng chỉ ra rằng, có mối tương quan giữa nồng độ kẽm với nồng độ IGF-1 trong cơ thể. Tác giả nhận thấy, nồng độ IGF-1 huyết thanh tăng ở nhóm được bổ sung kẽm sau 1 và 5 tháng ( $p = 0,018$ ), trong khi không thay đổi ở nhóm bổ sung placebo ( $p = 0,584$ ). Sau 1 tháng, nồng độ IGF-1 huyết thanh trung bình của nhóm được bổ sung kẽm là  $2,8 \pm 0,3$  nmol/L cao hơn của nhóm dùng placebo ( $0,9 \pm 0,2$  nmol/L;  $p = 0,021$ ). Sau 5 tháng can thiệp, các giá trị là  $3,4 \pm 0,5$  nmol/L (được bổ sung kẽm) và  $2,0 \pm 0,3$  nmol/L placebo ( $p = 0,044$ ) [58]. Nghiên cứu của tác giả Trần Quang Trung đánh giá hiệu quả cải thiện khẩu phần ăn bằng bổ sung ngao cho trẻ dưới 5 tuổi SDD thấp còi tại vùng ven biển Tiền Hải, tỉnh Thái Bình cũng cho kết quả tương tự. Hàm lượng IGF-1 của nhóm can thiệp đã tăng đáng kể so với trước thời điểm can thiệp và so với nhóm chứng. Điều đó chứng tỏ, bổ sung thực phẩm ngao giàu kẽm đã cải thiện hàm lượng IGF-1 trong máu [105].

Theo y văn, kẽm là chất xúc tác không thể thiếu của ARN-polymeraza, nó có vai trò quan trọng trong quá trình nhân đôi AND, tổng hợp protein, thúc đẩy quá trình sinh tổng hợp và điều hòa chức năng của trục hormon dưới đồi như GH. Thiếu kẽm sẽ làm giảm quá trình sinh tổng hợp IGF-1 từ gan, giảm nồng độ IGF-1 trong máu. Bên cạnh đó, chế độ ăn hạn chế protein năng lượng cũng ảnh hưởng đến chỉ số IGF-1 do giảm nồng độ insulin trong huyết thanh. Insulin điều chỉnh nồng độ IGF-1 thông qua sự thay đổi gắn kết GH tại mô gan và góp phần tác động kích thích GH và các amino acid sản xuất IGF-1.

Như vậy, bổ sung Viaminokid kéo dài với sự có mặt của các acid amin và vi chất dinh dưỡng cần thiết (kẽm, sắt, selen, iod) trong đó phải kể đến vai trò của kẽm đã giúp cải thiện nồng độ IGF-1 huyết thanh của trẻ. Bởi lẽ, trẻ SDD thấp còi thường thiếu nhiều loại vi chất cùng một lúc, đặc biệt vi chất kẽm. Điều đó chứng tỏ, biện pháp bổ sung sản phẩm giàu acid amin và vi chất dinh dưỡng cho trẻ em tại cộng đồng là rất quan trọng và cần được áp dụng rộng rãi hơn nữa. Do đó, cần có những nghiên cứu tiếp theo để đánh giá một cách toàn diện về hiệu quả bổ sung sản phẩm giàu acid amin và vi chất dinh dưỡng (Viaminokid) cho trẻ thấp còi, đặc biệt là vấn đề tăng trưởng.

#### ✓ *Sự thay đổi về chỉ số miễn dịch IgA*

Hiệu quả can thiệp đối với chỉ số miễn dịch IgA trong nghiên cứu này chưa thực sự rõ ràng, nhưng sự thay đổi về nồng độ IgA có xu hướng tăng lên sau 9 tháng can thiệp. Nồng độ IgA của nhóm can thiệp ( $90,7 \pm 29,5$  mg/dL) tăng rõ rệt so với thời điểm trước can thiệp ( $79,8 \pm 33,7$  mg/dL) và có xu hướng tăng hơn so với nhóm chứng ( $81,9 \pm 31,8$  mg/dL), tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (Bảng 3.15).

Trong thực tế, SDD gây hậu quả xấu lên hệ thống miễn dịch bao gồm cả miễn dịch tự nhiên lẫn miễn dịch mắc phải. Phần lớn SDD ở trẻ nhỏ dẫn tới teo tuyến ức, làm giảm số lượng tế bào tuyến ức và ảnh hưởng nghiêm trọng đến sự phát triển của các tuyến lympho. Hậu quả trực tiếp là giảm bạch

cầu, giảm tỷ lệ CD4/CD8 và giảm số lượng tế bào T chưa trưởng thành trong máu ngoại vi [27]. Tương tự, đáp ứng miễn dịch từ hàng rào tế bào biểu mô cũng bị ảnh hưởng sâu sắc bởi tình trạng SDD. Sự thay đổi này là do biến đổi cấu trúc của lớp niêm mạc ruột bao gồm các vi nhung mao thiếu nuôi dưỡng, giảm số lượng các tế bào lympho trong các mảng Peyer và giảm sản xuất IgA tiết [27].

Rõ ràng, bổ sung Vitaminokid với đầy đủ các acid amin và vi chất dinh dưỡng đã góp phần điều hòa trực tiếp hệ miễn dịch cho cơ thể trẻ thông qua giảm tỷ lệ cũng như tần suất mắc các bệnh NKHH và tiêu hoá. Tuy nhiên, kết quả mới chỉ dừng là có xu hướng cải thiện về nồng độ miễn dịch IgA huyết thanh, chúng tôi nhận thấy cần phải có thêm các nghiên cứu sâu hơn và đánh giá thêm các chỉ số miễn dịch khác như IgG, interleukin-6, interleukin-10.

#### **4.2.3. Hiệu quả can thiệp đối với tình trạng bệnh tật của trẻ**

Kết quả nghiên cứu cho thấy, sau 9 tháng can thiệp tình trạng biếng ăn, tiêu chảy và nhiễm khuẩn hô hấp của trẻ SDD thấp còi tại 2 xã Tân Hoa và Giáp Sơn ở nhóm can thiệp đã được cải thiện rõ rệt.

##### ***Hiệu quả đối với bệnh lý hô hấp:***

Điểm đáng ghi nhận trong nghiên cứu này là tình trạng mắc bệnh đường hô hấp đã cải thiện đáng kể cả về số ngày mắc, số lần mắc cũng như tỷ lệ mắc bệnh. Có tới 56,2% số trẻ không bị NKHH lần nào trong 9 tháng can thiệp (Biểu đồ 3.8). Tương tự, sau 5 tháng can thiệp, thời gian mắc NKHH trung bình/đợt ở nhóm trẻ được can thiệp ( $4,13 \pm 3,24$  ngày) thấp hơn hẳn so với nhóm chứng ( $6,23 \pm 5,89$  ngày). Tuy nhiên, sau 9 tháng can thiệp con số này đã giảm một nửa ( $2,56 \pm 1,67$  ngày) (Bảng 3.26). Điều này cho thấy, trẻ SDD khả năng miễn dịch bị suy giảm làm tăng nguy cơ nhiễm trùng đặc biệt NKHH, dẫn đến thời gian điều trị kéo dài hơn. Hơn nữa, đối tượng trong nghiên cứu của chúng tôi là trẻ SDD thấp còi nên tình trạng thiếu acid amin và vi chất là trường diễn, nên trong giai đoạn đầu của can thiệp (T<sub>0</sub>-T<sub>5</sub>), bổ sung



Vitaminokid chỉ bù đắp được phần thiếu hụt và ở giai đoạn sau (T<sub>5</sub>-T<sub>9</sub>) mới phát huy hiệu quả của can thiệp.

Hiệu quả bổ sung acid amin trong cải thiện NKHH đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu. Thực tế cho thấy, khẩu phần ăn của trẻ ở vùng nghèo, vùng nông thôn hoặc vùng sâu xa chỉ đáp ứng được 30 - 50% nhu cầu protein động vật nên tình trạng thiếu acid amin là phổ biến. Nghiên cứu của Golden và cs đã chỉ ra rằng, có sự giảm nồng độ các acid amin trong máu của những trẻ SDD so với nhóm trẻ khỏe mạnh. Điều này chứng tỏ sự thiếu hụt lượng acid amin trong cơ thể của trẻ bị SDD là rất lớn [42],[50]. Các nhà khoa học trên thế giới đã chỉ ra rằng, vòng xoắn bệnh lý nhiễm trùng ở trẻ nhỏ và SDD được hình thành từ nguyên nhân thiếu protein và các vi chất dinh dưỡng. Khi trẻ ăn không đủ về số lượng và chất lượng thành phần protein và vi khoáng chất sẽ làm giảm miễn dịch, góp phần làm tăng tần suất mắc các bệnh nhiễm trùng [49]. Như vậy, với sự có mặt của 5 loại acid amin (lysine, threonine, arginine, methionine, taurin) trong Vaminokid đã góp phần cải thiện tình trạng miễn dịch cho trẻ SDD thấp còi.

Trong sản phẩm Vitaminokid, ngoài sự có mặt của acid amin còn có các thành phần dinh dưỡng khác như: kẽm, sắt, selen, vitamin A, D. Đặc biệt, với hàm lượng kẽm cao đã kích thích sự ngon miệng, tăng khả năng ăn uống giúp sức đề kháng của cơ thể trẻ tốt hơn. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Thanh Hà khi bổ sung kẽm và đa vi chất cho trẻ 6 - 36 tháng tuổi tại huyện Gia Bình, Tỉnh Bắc Ninh trong thời gian 6 tháng kết quả cũng cho thấy tình trạng mắc các bệnh lý NKHH của nhóm can thiệp giảm hơn hẳn so với nhóm chứng [132]. Phân tích cộng gộp gần đây của các thử nghiệm được tiến hành ở Ấn Độ, Jamaica, Peru và Việt Nam cho thấy, tỷ lệ mắc viêm phổi giảm 41% ở nhóm trẻ được bổ sung kẽm và đa vi chất. Nghiên cứu của Brown và cs cũng chỉ ra hiệu quả của bổ sung kẽm đối với nhiễm trùng khác, đặc biệt NKHH. Tác giả nhận thấy,

trẻ được bổ sung kẽm giảm 15% tần suất bị viêm phổi (95% CI: 0,73 - 0,9) so với nhóm chứng [135].

Tương tự, sự có mặt của các vitamin đặc biệt vitamin A, D trong sản phẩm Viaminokid đã cải thiện đáng kể tình trạng nhiễm khuẩn của trẻ. Theo y văn, vitamin A giúp hình thành và duy trì tế bào biểu mô, là hàng rào chống lại các bệnh nhiễm trùng. Nhiều nghiên cứu chứng minh, bổ sung đa vi chất có thành phần vitamin A và vi chất kẽm có hiệu quả hơn bổ sung vitamin A đơn thuần do sự có mặt của kẽm đã giúp khả năng hấp thu của vitamin A tốt hơn. Như vậy, việc bổ sung phối hợp vitamin A và kẽm trong sản phẩm Viaminokid là hoàn toàn hợp lý.

Vai trò của vitamin D đối với hệ thống miễn dịch đã được ghi nhận trong nhiều năm gần đây. Nghiên cứu của Mohamed và cs (2013) trên 206 trẻ sơ sinh tại Ai Cập cho thấy, nồng độ  $25(\text{OH})_2\text{D}$  thấp có liên quan đến tăng nguy cơ viêm đường hô hấp trong 2 năm đầu đời của trẻ [70]. Tương tự, nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi có đối chứng trên trẻ em học đường của Urashima (2010) tại Nhật Bản cũng ghi nhận, tỷ lệ mắc cúm A ở nhóm trẻ được bổ sung vitamin D (10,8%) thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng (18,6%) với (RR=0,58; 95% CI: 0,04-0,77; p=0,009) [71]. Một nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên mù đôi có đối chứng, tiến hành trên 744 trẻ em ở Mông Cổ bằng việc cho trẻ uống sữa hàng ngày. Kết quả cho thấy, tỷ lệ trẻ bị NKHH ở nhóm được bổ sung sữa thấp hơn so với nhóm chứng [136]. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Lương Tâm (2017), bổ sung vitamin D đã làm giảm 15% nguy cơ mắc virus cúm và 35% nguy cơ mắc các đường hô hấp khác. Tác giả cũng đã chứng minh, nồng độ vitamin D càng cao, số lần mắc cúm càng thấp [97]. Tuy nhiên, nghiên cứu này được thực hiện trên nhóm tuổi từ 3-17 tuổi là những người khỏe mạnh nên hiệu quả của vitamin D còn hạn chế. Hy vọng với thành phần vitamin D trong sản phẩm Viaminokid sẽ phát huy tối đa tác dụng đối với

chức năng miễn dịch của trẻ, bởi lẽ đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là trẻ SDD thấp còi 1-3 tuổi, là giai đoạn giao thoa giữa hai hệ miễn dịch, miễn dịch thụ động và miễn dịch chủ động vì thế đã tạo nên “khoảng trống miễn dịch”, hơn nữa trẻ bị thấp còi sức đề kháng của cơ thể với các tác nhân gây bệnh còn hạn chế.

Như vậy, có thể kết luận bổ sung Viaminokid đã có hiệu quả trong việc giảm tỷ lệ cũng như tần suất mắc NKHH ở trẻ SDD thấp còi tại địa bàn nghiên cứu. Có thể lý giải cho điều này bởi lẽ, việc bổ sung Viaminokid trong đó với thành phần chính là kẽm, selen, vitamin A và các acid amin đã tác động tích cực đến chức năng và sự hồi phục của biểu mô và hệ thống các cơ quan trong cơ thể làm giảm nguy cơ nhiễm trùng, đặc biệt NKHH.

#### ***Hiệu quả đối với bệnh tiêu hoá:***

Điểm đáng ghi nhận nữa trong nghiên cứu này là tình trạng mắc bệnh đường tiêu hóa đã cải thiện đáng kể sau 9 tháng can thiệp. Có tới 85% số trẻ không bị tiêu chảy lần nào trong khoảng thời gian can thiệp ( $T_0$ - $T_9$ ). Đồng thời, tỷ lệ trẻ mắc 1 lần tiêu chảy ở nhóm chứng là 23,8% còn ở nhóm được can thiệp chỉ gặp 13,8% các trường hợp (Biểu đồ 3.9).

Có lẽ, với thành phần chính là kẽm và vitamin A trong sản phẩm (Viaminokid) đã giúp bảo vệ tế bào biểu mô cũng như phục hồi tổn thương của niêm mạc đường tiêu hoá. Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của Lưu Thị Mỹ Thục khi bổ sung kẽm phối hợp với các vi chất cho trẻ bị tiêu chảy do rotavirus tại Bệnh viện Nhi Trung Ương nhận thấy, có hiệu quả trong việc cải thiện tình trạng tiêu chảy cấp cho trẻ [137]. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thanh Hà bổ sung kẽm và đa vi chất cho trẻ 6 - 36 tháng tuổi bị SDD thấp còi tại huyện Gia Bình, Tỉnh Bắc Ninh trong thời gian 6 tháng cũng cho kết quả tương tự, tỷ lệ mắc cũng như tần suất mắc tiêu chảy của nhóm can thiệp giảm hơn hẳn so với nhóm chứng [132].

Một số nghiên cứu trên thế giới cũng đã chứng minh, bổ sung kẽm làm giảm tỷ lệ và thời gian tiêu chảy cấp và mạn tính ở trẻ bệnh so với nhóm chứng. Gần đây, một phân tích cộng gộp các thử nghiệm ngẫu nhiên có kiểm soát, bổ sung kẽm trên 9 quốc gia có thu nhập thấp ở Châu Mỹ Latinh, vùng Caribê, Nam - Đông Nam Á và Tây Thái Bình Dương cho thấy, bổ sung kẽm có tác dụng làm giảm 18% tỷ lệ mắc mới và giảm 25% tỷ lệ trẻ bị tiêu chảy. Đáng chú ý, phân tích này đã không tìm thấy sự khác biệt về hiệu quả của kẽm theo độ tuổi, tình trạng kẽm huyết thanh, tình trạng bệnh lý hoặc giới tính. Điều này cho thấy, lợi ích của việc bổ sung kẽm có thể thấy ở tất cả các nhóm trẻ sống trong khu vực có nguy cơ cao về thiếu kẽm [135]. Nhiều nghiên cứu về vai trò điều trị bằng bổ sung kẽm đối với tiêu chảy cấp ở Bangladesh, Ấn độ và Indonesia đã được tiến hành nhưng các tác giả vẫn chưa đưa ra được những kết luận và khuyến nghị chính thức. Kết quả ban đầu của những nghiên cứu này đã được Brown và cs tổng hợp cho thấy, việc bổ sung kẽm có tác dụng làm giảm thời gian tiêu chảy cấp xuống khoảng 16%. Ở những trẻ có hàm lượng kẽm huyết thanh ban đầu thấp được bổ sung kẽm, thời gian tiêu chảy còn giảm tới 27%. Mức độ nặng của bệnh (biểu hiện bằng số lần tiêu chảy và lượng phân) ở những trẻ được bổ sung kẽm giảm xuống khoảng 29% và ở những trẻ SDD thì mức độ giảm cao hơn tới 45% [135].

Tương tự, vai trò của vitamin A trong phòng chống bệnh tiêu chảy cũng được đề cập đến trong nhiều nghiên cứu. Thiếu hụt vitamin A làm suy giảm đáp ứng miễn dịch trung gian của cả Th1 và Th2, mặc dù đáp ứng Th2 có vẻ như bị ảnh hưởng là chủ yếu. Cơ chế bảo vệ của vitamin A trong việc giảm tỷ lệ tử vong ở trẻ bị nhiễm trùng còn chưa rõ ràng. Để làm sáng tỏ vấn đề này, một nghiên cứu công phu ở trẻ dưới 2 tuổi được lựa chọn ngẫu nhiên, mù đôi có kiểm soát, thử nghiệm bổ sung vitamin A và đánh giá nồng độ IL-4, IL-6, IFN- $\gamma$  và tác nhân gây bệnh đường ruột. Kết quả cho thấy, trẻ bị

nhiễm E. Coli khi được bổ sung vitamin A có giảm nồng độ IL-4, IL-6, IFN- $\gamma$  trong huyết thanh, trong khi đó hàm lượng IL-4 lại tăng khi nhiễm *Ascaris lumbricoides*. Như vậy, hàm lượng IL-4 tăng và IFN- $\gamma$  giảm ở những trẻ được bổ sung vitamin A khi bị tiêu chảy. Kết luận này gợi ý rằng, ảnh hưởng của vitamin A có thể phụ thuộc vào tác nhân gây bệnh đường ruột [52]. Một nghiên cứu khác ở Colombia tiến hành trên 288 trẻ cũng cho kết quả, trẻ không được bổ sung vitamin A, ước tính mắc khoảng 18 đợt tiêu chảy tính từ khi sinh ra cho đến khi trẻ được 3 tuổi so với 16 đợt ở nhóm trẻ được bổ sung. Tương tự, ở nhóm trẻ không được bổ sung, chiều cao lúc 3 tuổi tỷ lệ nghịch với số ngày trẻ mắc bệnh tiêu chảy (giảm 0,03 cm cho mỗi ngày bị bệnh ( $p < 0,001$ )). Ở nhóm trẻ được bổ sung, không có mối liên hệ nào giữa bệnh tiêu chảy và chiều cao của trẻ lúc 3 tuổi ( $p < 0,001$ ). Kết quả cũng chỉ ra rằng, việc cải thiện tình trạng dinh dưỡng trong và/hoặc sau đợt mắc bệnh cũng có vai trò hỗ trợ tăng trưởng bù [66].

Như vậy, tình trạng trẻ mắc bệnh lý đường tiêu hóa đã được cải thiện rõ rệt cả về số đợt cũng như thời gian mắc/đợt ở nhóm trẻ được bổ sung Viaminokid. Điều này chỉ ra rằng, có mối liên quan chặt chẽ giữa SDD và tình trạng nhiễm khuẩn. Lý do cải thiện tình trạng nhiễm trùng của trẻ, đặc biệt là tiêu chảy có lẽ là do trong thành phần Viaminokid có hàm lượng kẽm, vitamin A và vi chất dinh dưỡng cao đã giúp duy trì sự toàn vẹn của tế bào niêm mạc ruột và tế bào biểu mô thông qua thúc đẩy sự phát triển của tế bào giúp bảo vệ tế bào, chống lại sự phá hủy của các gốc tự do trong những phản ứng viêm, ngăn cản tình trạng nhiễm khuẩn [137],[138].

#### ***Hiệu quả đối với tình trạng biếng ăn:***

Kết quả nghiên cứu cho thấy, từ 56,3% số trẻ có biểu hiện biếng ăn, sau 9 tháng can thiệp đã giảm xuống còn 22,5%. Trong khi đó, tỷ lệ này ở nhóm chứng tuy có giảm nhưng không đáng kể từ 58,8% xuống 43,8% (Biểu đồ

3.10). Điều này có thể được lý giải, do thành phần bổ sung có chứa lysin và kẽm đã kích thích sự ngon miệng nên làm giảm tình trạng biếng ăn của trẻ. Bởi lẽ, thiếu lysine và arginine đã làm giảm quá trình tổng hợp protein làm cho trẻ gầy yếu, biếng ăn, chậm lớn, thiếu hụt men tiêu hoá, giảm tình trạng miễn dịch, dẫn tới trẻ dễ mắc bệnh.

Mặt khác, với sự có mặt của kẽm trong gói Viaminokid đã phát huy tác dụng của sản phẩm. Bởi lẽ, thiếu kẽm cũng liên quan đến giảm sự thèm ăn của trẻ, do đó có thể góp phần gây ra sự thiếu hụt các chất dinh dưỡng khác. Phản ứng chán ăn do kẽm đã được chứng minh trong nhiều nghiên cứu. Một thử nghiệm bổ sung kẽm được thực hiện trên trẻ em sinh sống ở các gia đình có thu nhập thấp có biểu hiện thiếu kẽm nhẹ tại Mỹ cho thấy, hiện tượng tăng hấp thu sau một năm bổ sung kẽm (4,2 mg kẽm/ngày). Giảm đáng kể tình trạng biếng ăn cũng được báo cáo khi bổ sung kẽm ở trẻ em Ethiopia bị còi cọc [135]. Nghiên cứu do Khademian và cộng sự (2013) tại Isfahan, Iran chỉ ra rằng kẽm có thể cải thiện sự thèm ăn của trẻ em 2-6 tuổi dựa trên đánh giá bằng bảng câu hỏi về hành vi ăn uống của trẻ em (Child Eating Behaviour Questionnaire - CEBQ). Hai chỉ số cải thiện sau nghiên cứu là phản ứng với thức ăn (Food Responsible - FR) và cảm xúc trong bữa ăn (Emotional over Eating - EOE) [139]. Các cơ chế liên quan giữa thiếu kẽm ảnh hưởng đến sự thèm ăn của trẻ chưa được biết rõ, cũng như liệu chán ăn có liên quan đến chậm phát triển hay không hoặc ngược lại. Tuy nhiên, những tác động của kẽm đối với tăng trưởng và sự thèm ăn có thể liên quan đến nhau và cả hai tình trạng trên có thể sẽ được điều chỉnh đồng thời thông qua việc bổ sung kẽm [135].

Như vậy, với thành phần bổ sung có chứa lysin và kẽm, Viaminokid đã kích thích sự ngon miệng vì thế làm giảm tình trạng biếng ăn của trẻ.

### 4.3. SO SÁNH HIỆU QUẢ GIỮA CÁC GIAI ĐOẠN CAN THIỆP VÀ HIỆU QUẢ DUY TRÌ SAU 6 THÁNG DỪNG CAN THIỆP

#### 4.3.1. Hiệu quả cải thiện đối với các chỉ số nhân trắc

##### Chỉ số cân nặng:

Mức tăng cân trung bình của trẻ ở các giai đoạn can thiệp là: T<sub>0</sub>-T<sub>5</sub> (0,79 ± 1,02 kg); T<sub>0</sub>-T<sub>9</sub> (1,78 ± 1,22 kg); T<sub>9</sub>-T<sub>15</sub> (0,59 ± 0,4kg) và cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng lần lượt là: T<sub>0</sub>-T<sub>5</sub> (0,40 ± 1,05 kg); T<sub>0</sub>-T<sub>9</sub> (1,32 ± 0,93 kg); T<sub>9</sub>-T<sub>15</sub> (0,55 ± 0,44 kg) với p<0,05 (Bảng 3.11). Nhìn vào số liệu trên dễ dàng nhận thấy rằng, ở giai đoạn can thiệp mức tăng cân của trẻ cao nhất ở giai đoạn T<sub>0</sub>-T<sub>9</sub> và xu hướng tăng cân vẫn tiếp tục tăng duy trì ở giai đoạn T<sub>9</sub>-T<sub>15</sub> tức là sau 6 tháng dừng can thiệp.

Đồng thời, khi xem xét mức tăng Z-score CN/T và mức giảm tỷ lệ SDD ở các giai đoạn can thiệp cũng cho thấy, chỉ số Z-score tăng nhiều nhất ở ở giai đoạn T<sub>0</sub>-T<sub>9</sub> (0,25 ± 0,87) cao hơn so với nhóm chứng (0,04 ± 0,61) và vẫn tăng duy trì sau 6 tháng dừng can thiệp (T<sub>9</sub>-T<sub>15</sub>) mặc dù ở mức tăng thấp hơn (0,07 ± 0,42).

Kết quả trên cho thấy, hiệu quả can thiệp Viaminokid trên chỉ số cân nặng, cũng như chỉ số Z-score là khá rõ ràng trong 9 tháng can thiệp và kéo dài sau 6 tháng dừng can thiệp, điều đó có thể giải thích rằng trẻ SDD thấp còi có tình trạng thiếu dinh dưỡng trường diễn và bổ sung sản phẩm giàu acid amin và vi chất dinh dưỡng (Viaminokid) vẫn tiếp tục phát huy hiệu quả ngay cả khi đã dừng can thiệp.

##### Chỉ số chiều cao:

Mức tăng chiều cao trung bình ở các giai đoạn can thiệp lần lượt là: T<sub>0</sub>-T<sub>5</sub> (3,94 ± 2,18 cm); T<sub>0</sub>-T<sub>9</sub> (7,85 ± 2,15 cm); T<sub>9</sub>-T<sub>15</sub> (2,47 ± 0,71 cm) và cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng: T<sub>0</sub>-T<sub>5</sub> (3,42 ± 1,20 cm); T<sub>0</sub>-T<sub>9</sub> (6,94 ± 1,54 cm); T<sub>9</sub>-T<sub>15</sub> (2,36 ± 1,71 cm) với p<0,05 (Bảng 3.11). Nhìn vào kết quả

trên có thể nhận thấy rằng, mức tăng chiều đạt hiệu quả hơn khi thời gian can thiệp kéo dài 9 tháng.

Như vậy, mức tăng chiều cao tích lũy ở nhóm can thiệp cao hơn nhóm chứng 1,22cm sau 6 tháng ngừng can thiệp. Có thể giải thích, sau can thiệp tình trạng dinh dưỡng của trẻ tốt hơn, tăng khả năng miễn dịch với các bệnh nhiễm khuẩn vì vậy có hiệu quả gián tiếp đến sự phát triển của trẻ. Nghiên cứu của Nguyễn Thanh Hà (2010) và cộng sự khi bổ sung kẽm và đa vi chất cho trẻ 6-36 tháng tuổi tại huyện Gia Bình, Bắc Ninh trong thời gian 6 tháng cũng cho kết quả tương tự [101].

Tương tự, có sự thay đổi rõ rệt về mức tăng chỉ số Z-score CC/T và mức giảm tỷ lệ SDD thấp còi ở các giai đoạn can thiệp. Kết quả chỉ ra rằng, chỉ số Z-score tăng cao nhất ở giai đoạn T<sub>0</sub>-T<sub>9</sub> ( $0,18 \pm 0,93$ ), thấp hơn ở giai đoạn T<sub>9</sub>-T<sub>15</sub> ( $0,08 \pm 0,55$ ) và thấp nhất ở giai đoạn T<sub>0</sub>-T<sub>5</sub> ( $0,05 \pm 0,83$ ) (Bảng 3.12). Điều đó gợi ý rằng, can thiệp bổ sung acid amin và vi chất dinh dưỡng cần khoảng thời gian đủ dài để phát huy tác dụng của vi chất dinh dưỡng, bởi lẽ vốn dĩ trẻ SDD thấp còi có tình trạng thiếu dinh dưỡng trầm trọng. Bên cạnh đó, một số vitamin và vi chất dinh dưỡng không được dự trữ trong cơ thể kết hợp với khẩu phần ăn của trẻ chưa đáp ứng đủ nhu cầu cần thiết nên sau khi dừng can thiệp tác dụng duy trì của việc bổ sung có xu hướng giảm.

Tỷ lệ trẻ bị SDD thấp còi đã giảm một cách rõ rệt qua các giai đoạn can thiệp. Biểu đồ 3.4 cho thấy, từ 100% số trẻ bị thấp còi trong nghiên cứu, sau 9 tháng can thiệp tỷ lệ này đã giảm xuống còn 60% và sau 6 tháng dừng can thiệp số trẻ bị thấp còi đã giảm được một nửa (50%). Như vậy, cải thiện tỷ lệ SDD thấp còi cho trẻ tại địa bàn nghiên cứu nơi điều kiện kinh tế còn khó khăn bằng bổ sung Viaminokid là kết quả đáng ghi nhận trong nghiên cứu của chúng tôi. Tuy nhiên, cần có những nghiên cứu tương tự, theo dõi trong thời gian dài hơn để đánh giá một cách cụ thể về hiệu quả bổ sung sản phẩm giàu



acid amin và vi chất dinh dưỡng (Vitaminokid) trong việc cải thiện tình trạng tăng trưởng ở trẻ SDD thấp còi.

#### **4.3.2. Hiệu quả cải thiện trên các chỉ số sinh hoá máu**

Kết quả nghiên cứu cho thấy, việc sử dụng sản phẩm Vitaminokid thường xuyên, liên tục trong 9 tháng đã tăng rõ rệt nồng độ hemoglobin, kẽm, ferritin huyết thanh, IGF-1, IgA và giảm có ý nghĩa tỷ lệ thiếu máu, thiếu kẽm, thiếu sắt, tỷ lệ IGF-1 thấp ở nhóm trẻ can thiệp. Mặc dù, nồng độ các chỉ số trên có xu hướng cải thiện ở cả nhóm chứng, nhưng không rõ ràng như nhóm can thiệp, thể hiện sự thay đổi qua các giai đoạn: T<sub>0</sub>-T<sub>5</sub>; T<sub>0</sub>-T<sub>9</sub> và T<sub>9</sub>-T<sub>15</sub>.

##### *Nồng độ hemoglobin và tỷ lệ thiếu máu:*

Trong 15 tháng nghiên cứu, nồng độ Hb tăng cao nhất ở giai đoạn can thiệp T<sub>0</sub>-T<sub>9</sub> ( $14,63 \pm 10,10$  g/L) cao hơn so với mức tăng ở nhóm chứng ( $9,43 \pm 8,73$  g/L). Tuy nhiên, nồng độ này lại có xu hướng giảm sau 6 tháng dừng can thiệp ( $-1,91 \pm 7,50$  g/L) (Bảng 3.23).

##### *Nồng độ ferritin và tỷ lệ thiếu sắt:*

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ ferritin huyết thanh của nhóm can thiệp đã được cải thiện một cách rõ rệt so với nhóm chứng. Ở giai đoạn T<sub>0</sub>-T<sub>9</sub>, nồng độ ferritin của nhóm can thiệp ( $16,53 \pm 29,88$  µg/L) cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng ( $2,85 \pm 27,66$  µg/L) với  $p < 0,05$ . Nồng độ này vẫn tiếp tục tăng duy trì ở mức ( $7,10 \pm 33,87$  µg/L) sau 6 tháng dừng can thiệp (T<sub>9</sub>-T<sub>15</sub>). Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ) (Bảng 3.24).

##### *Nồng độ kẽm huyết thanh và tỷ lệ thiếu kẽm:*

Kết quả nghiên cứu cho thấy, nồng độ kẽm huyết thanh của nhóm can thiệp đã được cải thiện một cách rõ rệt so với nhóm chứng ở tất cả các giai đoạn. Ở cả 2 nhóm, nồng độ kẽm huyết thanh ở giai đoạn T<sub>0</sub>-T<sub>9</sub> ( $2,16 \pm 2,33$  µmol/L) cao hơn so với giai đoạn T<sub>0</sub>-T<sub>5</sub> ( $1,62 \pm 3,68$  µmol/L). Sự khác biệt

có ý nghĩa thống kê, với  $p < 0,05$ . Nồng độ này lại có xu hướng giảm ở cả 2 nhóm sau 6 tháng dùng can thiệp. Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

*Nồng độ IGF-1:*

Trong nghiên cứu này, mức thay đổi về nồng độ IGF-1 ở nhóm can thiệp đã cải thiện so với nhóm chứng qua các giai đoạn và tiếp tục duy trì sau khi dùng can thiệp. Tuy nhiên, hiệu quả can thiệp ở giai đoạn dùng can thiệp T<sub>9</sub>-T<sub>15</sub> có mức tăng thấp hơn ( $6,45 \pm 26,29$  ng/mL) so với giai đoạn T<sub>0</sub>-T<sub>9</sub> ( $26,48 \pm 35,73$  ng/mL) (Bảng 3.25).

Đồng thời, biểu đồ 3.7 cho biết hiệu quả can thiệp thô về tỷ lệ giảm IGF-1. Kết quả cho thấy, hiệu quả thô trong việc giảm tỷ lệ thiếu IGF-1 được duy trì ở mức cao ở nhóm được can thiệp (47,7%), trong khi đó tỷ lệ này ở nhóm chứng là 2% ( $p < 0,05$ ). Kết quả này cũng phù hợp với kết quả của Nguyễn Xuân Ninh, có sự thay đổi về nồng độ Hb, ferritin, kẽm, vitamin A của trẻ 5-8 tháng tuổi khi sử dụng bột bổ sung đa vi chất trong 6 tháng liên tục. Tác giả Nguyễn Thanh Hà nghiên cứu về hiệu quả sản phẩm spinkles và kẽm đơn thuần cho trẻ SDD thấp còi 6-36 tháng tuổi tại huyện Gia Bình, tỉnh Bắc Ninh trong 6 tháng và đánh giá hiệu quả sau 6 tháng dùng can thiệp cũng nhận thấy, nồng độ Hb, kẽm, sắt, vitamin A huyết thanh ở nhóm được can thiệp cao hơn hẳn so với nhóm chứng [132]. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Hải Hà (2013) cũng cho kết quả tương tự về cải thiện Hb và nồng độ kẽm trên nhóm trẻ 6-12 tháng tuổi được sử dụng gói bổ sung lysine và đa vi chất trong 6 tháng can thiệp [98].

*Nồng độ IgA:*

Mức thay đổi về nồng độ IgA ở nhóm can thiệp đã cải thiện so với nhóm chứng tiếp tục duy trì sau khi dùng can thiệp. Hiệu quả can thiệp ở giai đoạn T<sub>0</sub>-T<sub>5</sub> và giai đoạn T<sub>0</sub>-T<sub>9</sub> là tương đương nhau và có xu hướng giảm sau

6 tháng dùng can thiệp T<sub>9</sub>-T<sub>15</sub> ( $-6,02 \pm 34,41$ mg/dL) (Bảng 3.25). Tuy nhiên, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Tương tự, hiệu quả thô trong việc giảm tỷ lệ thiếu IgA ở nhóm can thiệp là 23,6% cao hơn so với nhóm chứng 2% (Biểu đồ 3.7). Tuy nhiên, khi so sánh về mức thay đổi IgA ở 2 thời điểm T<sub>9</sub> và T<sub>15</sub> thì nồng độ IgA của cả nhóm can thiệp và nhóm chứng là ít thay đổi.

Kết quả trên cho thấy, nồng độ IgA đã tăng đáng kể trong 9 tháng can thiệp (T<sub>0</sub>-T<sub>9</sub>) tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Như vậy, kết hợp với việc giảm tỷ lệ mắc bệnh lý đường hô hấp và tiêu hóa, có thể giải thích rằng, chính việc bổ sung thêm các acid amin từ Viaminokid vào khẩu phần ăn của trẻ đã góp phần trực tiếp làm tăng miễn dịch cơ thể. Bên cạnh đó, sự có mặt của các thành phần dinh dưỡng như: vitamin A, vitamin D, kẽm, selen đã có tác dụng hỗ trợ tăng cường miễn dịch cho cơ thể. Tuy nhiên, kết quả mới chỉ dừng là có xu hướng cải thiện về nồng độ miễn dịch IgA huyết thanh, chúng tôi thấy rằng cần phải có các nghiên cứu sâu hơn và đánh giá thêm các chỉ số miễn dịch khác như: IgG, IL-10; IL-6 và ở các dịch bài tiết khác như nước bọt thì sẽ làm sáng tỏ hơn vai trò của sản phẩm Viaminokid.

#### **4.3.3. Hiệu quả cải thiện đối với tình trạng bệnh tật của trẻ**

##### ***Bệnh lý hô hấp:***

Tình trạng NKHH ở trẻ bị SDD thấp còi cũng đã được cải thiện có ý nghĩa. Số ngày mắc số lần mắc NKHH của nhóm can thiệp đã giảm một cách rõ rệt so với nhóm chứng tại các giai đoạn can thiệp với  $p < 0,05$ . Trung bình số ngày mắc/trẻ và số lần mắc NKHH ở giai đoạn T<sub>5</sub>-T<sub>9</sub> lần lượt là:  $2,56 \pm 1,67$  ngày;  $0,97 \pm 1,67$  lần thấp hơn so với giai đoạn T<sub>0</sub>-T<sub>5</sub>:  $4,13 \pm 3,24$  ngày;  $1,21 \pm 1,56$  lần và thấp hơn so với nhóm chứng:  $6,23 \pm 5,89$  ngày;  $2,02 \pm 3,01$  lần. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  (Bảng 3.26).

Như vậy, hiệu quả can thiệp của Viaminokid là khá có ý nghĩa trong cải thiện tình trạng mắc bệnh lý hô hấp trên trẻ SDD thấp còi. Hiệu quả này thể

hiện ở kết quả số lần mắc bệnh giảm hơn và thời gian mắc/đợt bệnh ngắn hơn so với nhóm không được bổ sung Viaminokid. Điều này gợi ý rằng, đối tượng trong nghiên cứu của chúng tôi là trẻ SDD thấp còi nên có tình trạng thiếu vi chất dinh dưỡng, đặc biệt vitamin A, kẽm ở mức độ nhiều. Do đó, trong giai đoạn đầu can thiệp, việc bổ sung Viaminokid chỉ có thể bù đắp được phần thiếu hụt vi chất từ trước của trẻ và hiệu quả được phát huy rõ hơn vào cuối của giai đoạn can thiệp.

***Bệnh lý tiêu hoá:***

Tương tự, tình trạng mắc tiêu chảy cấp ở trẻ SDD thấp còi cũng đã được cải thiện có ý nghĩa ở nhóm được can thiệp. Số ngày mắc, số lần mắc tiêu chảy cấp của nhóm can thiệp đã giảm một cách có ý nghĩa so với nhóm chứng tại các giai đoạn can thiệp với  $p < 0,05$ . Ở nhóm được can thiệp, trung bình số ngày mắc/trẻ và số lần mắc tiêu chảy cấp ở giai đoạn T<sub>5</sub>-T<sub>9</sub> lần lượt là:  $1,56 \pm 1,27$  ngày;  $0,62 \pm 1,02$  lần thấp hơn so với giai đoạn T<sub>0</sub>-T<sub>5</sub>:  $2,02 \pm 1,24$  ngày;  $0,81 \pm 1,34$  lần và thấp hơn so với nhóm chứng:  $2,34 \pm 2,33$  ngày;  $1,02 \pm 1,23$  lần. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  (Bảng 3.27).

Bên cạnh đó, tình trạng biếng ăn của trẻ trong nghiên cứu của chúng tôi cũng đã được cải thiện đáng kể. Biểu đồ 3.10 cho thấy, tình trạng biếng ăn ở nhóm được can thiệp đã được cải thiện một cách rõ rệt, từ 56,3% số trẻ có biểu hiện biếng ăn đã giảm xuống còn 22,5% sau 9 tháng can thiệp và tỷ lệ này tiếp tục giảm duy trì sau 6 tháng dừng can thiệp (20,6%).

Như vậy, bổ sung Viaminokid đã có tác dụng kéo dài trên hệ miễn dịch của trẻ SDD thấp còi ngay cả khi đã dừng can thiệp. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thanh Hà về hiệu quả bổ sung kẽm và spinkles đa vi chất trên trẻ 6-36 tháng tuổi SDD thấp còi trong 6 tháng liên tục và theo dõi tiếp sau 6 tháng dừng can thiệp cũng đã cho thấy hiệu quả cải thiện rõ rệt tỷ lệ mắc, số ngày, tần xuất mắc bệnh tiêu chảy và viêm đường hô hấp [132].

#### **4.4. HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU**

Nghiên cứu của chúng tôi được triển khai tại 2 xã (Tân Hoa và Giáp Sơn) thuộc huyện Lục Ngạn, tỉnh Bắc Giang là một nghiên cứu can thiệp cộng đồng với thiết kế và số lượng mẫu phù hợp, với thiết kế có ghép cặp, mù đơn đã phản ánh phần nào độ tin cậy của các kết quả nghiên cứu. Tuy nhiên, nghiên cứu vẫn còn có mặt hạn chế như chưa định lượng được nồng độ acid amin huyết thanh trước và sau can thiệp ở trẻ SDD thấp còi, vì thế chưa làm sáng tỏ được kết quả nghiên cứu.

## KẾT LUẬN

Sau 9 tháng can thiệp bằng bổ sung sản phẩm giàu acid amin và vi chất dinh dưỡng (Vitaminokid) cho trẻ SDD thấp còi 1 - 3 tuổi tại 2 xã (Tân Hoa và Giáp Sơn) thuộc huyện Lục Ngạn, tỉnh Bắc Giang và theo dõi tiếp 6 tháng sau khi dừng can thiệp, chúng tôi đưa ra một số kết luận sau:

### **1. Bổ sung Vitaminokid đã có hiệu quả cải thiện các chỉ số nhân trắc cho trẻ SDD thấp còi:**

#### *✓ Sau 9 tháng can thiệp:*

- Có sự cải thiện rõ rệt cả về cân nặng và chiều cao ở nhóm được bổ sung Vitaminokid. Mức tăng cân trung bình ở nhóm can thiệp ( $1,78 \pm 1,22$  kg) cao hơn có ý nghĩa so với mức tăng của nhóm chứng ( $1,32 \pm 0,93$  kg). Chiều cao trung bình ở nhóm can thiệp ( $7,85 \pm 2,15$  cm) cũng cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng ( $6,94 \pm 1,54$  cm) với  $p < 0,05$ .

- Chỉ số Z-score: cân nặng/tuổi, chiều cao/tuổi, cân nặng/chiều cao ở nhóm can thiệp được cải thiện tốt hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng ( $p < 0,05$ ).

- Tỷ lệ SDD thấp còi giảm ở nhóm can thiệp (40,0%) nhiều hơn so với mức giảm ở nhóm chứng (20,0%).

#### *✓ Sau 6 tháng dừng can thiệp:*

- Cân nặng và chiều cao của trẻ vẫn tiếp tục tăng duy trì ở nhóm được bổ sung Vitaminokid. Mức tăng cân và chiều cao ở nhóm can thiệp cao hơn so với nhóm chứng ( $p < 0,05$ ).

- Tương tự, chỉ số Z-score cũng như tỷ lệ các thể SDD vẫn được duy trì cải thiện ở cả 2 nhóm, tuy nhiên mức cải thiện ở nhóm can thiệp là cao hơn.

## **2. Bổ sung Viaminokid đã có hiệu quả tích cực trên một số chỉ số huyết học và hóa sinh ở trẻ SDD thấp còi:**

### *✓ Sau 9 tháng can thiệp:*

- Có sự cải thiện rõ rệt về nồng độ Hb, ferritin, kẽm huyết thanh cũng như chỉ số miễn dịch IgA, yếu tố tăng trưởng IGF-1 ở nhóm bổ sung Viaminokid ( $p < 0,05$ ).

- Mức giảm tỷ lệ thiếu máu ở nhóm can thiệp là 31,3% cao hơn so với mức giảm của nhóm chứng là 17,5%.

- Mức giảm tỷ lệ thiếu sắt, kẽm ở nhóm can thiệp lần lượt là 18,8% và 46,2% cao hơn mức giảm ở nhóm chứng là 3,7% và 18,8%.

### *✓ Sau 6 tháng dừng can thiệp:*

- Nồng độ ferritin của nhóm bổ sung Viaminokid vẫn tăng duy trì cao hơn so với nhóm chứng một cách có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Tuy nhiên, nồng độ kẽm của cả nhóm can thiệp và nhóm chứng là ít thay đổi, thậm chí nồng độ Hb có xu hướng giảm nhưng vẫn duy trì trong giới hạn bình thường.

- Tỷ lệ thiếu máu, thiếu sắt, thiếu kẽm, thiếu IgA, IGF-1 ở nhóm can thiệp vẫn tiếp tục giảm duy trì sau 6 tháng dừng can thiệp.

## **3. Bổ sung Viaminokid đã có hiệu quả cải thiện tình trạng mắc bệnh NKHH, tiêu chảy và biếng ăn ở trẻ SDD thấp còi:**

### *✓ Sau 9 tháng can thiệp:*

- Tình trạng mắc bệnh NKHH và bệnh lý tiêu hóa (tiêu chảy, biếng ăn) đã được cải thiện ở nhóm trẻ được bổ sung Viaminokid.

- Số ngày mắc và số lần mắc NKHH, tiêu chảy ở nhóm can thiệp thấp hơn nhóm chứng qua các giai đoạn can thiệp.

- Tỷ lệ trẻ không mắc NKHH, tiêu chảy ở nhóm can thiệp (56,2% và 85%) cao hơn rõ rệt so với nhóm chứng (36,2% và 67,5%) với  $p < 0,05$ .

### *✓ Sau 6 tháng dừng can thiệp:*

- Tình trạng trẻ mắc các bệnh NKHH và bệnh lý tiêu hoá vẫn tiếp tục giảm duy trì sau 6 tháng dừng can thiệp.

## **KHUYẾN NGHỊ**

Đề hoạt động phòng chống SDD thấp còi ở nước ta có hiệu quả, mô hình bổ sung sản phẩm giàu acid amin và vi chất dinh dưỡng (Vitaminokid) tại huyện Lục Ngạn, tỉnh Bắc Giang nên được đẩy mạnh triển khai tại cộng đồng, đặc biệt cho trẻ em ở các vùng sâu, xa nơi điều kiện kinh tế còn khó khăn và tỷ lệ SDD thấp còi còn ở mức cao.

Đẩy mạnh công tác tuyên truyền để cộng đồng hiểu rõ sự cần thiết của chế độ dinh dưỡng hợp lý cũng như vai trò của bổ sung acid amin và vi chất dinh dưỡng đối với sức khỏe và bệnh tật ở trẻ em.

Cần có những nghiên cứu tương tự, tiếp theo về hiệu quả bổ sung sản phẩm giàu acid amin và vi chất dinh dưỡng cho những trẻ thấp còi cũng như những trẻ có nguy cơ thấp còi với qui mô rộng hơn và ở nhiều vùng sinh thái.



## **DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. Nguyễn Thị Thuý Hồng, Nguyễn Thị Lâm, Nguyễn Thị Yên, Trương Tuyết Mai (2014). Hiệu quả bổ sung sản phẩm giàu acid amin và vi chất dinh dưỡng trên bệnh tiêu hoá và nhiễm khuẩn hô hấp của trẻ suy dinh dưỡng thấp còi 12-47 tháng tuổi. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, 6, 129-136.
2. Nguyễn Thị Thuý Hồng, Trương Tuyết Mai, Nguyễn Thị Lâm, Nguyễn Thị Yên (2014). Cải thiện tình trạng dinh dưỡng thông qua bổ sung sản phẩm giàu acid amin và vi chất dinh dưỡng trên trẻ suy dinh dưỡng thấp còi 12-47 tháng tuổi. *Tạp chí Y học thực hành*, 9 (931), 7-8.
3. Nguyễn Thị Thuý Hồng, Trương Tuyết Mai, Nguyễn Thị Lâm, Nguyễn Thị Yên (2014). Tình trạng nhiễm khuẩn hô hấp và tiêu hoá trên trẻ suy dinh dưỡng thấp còi 12-47 tháng tuổi tại một số xã thuộc huyện Lục Ngạn, tỉnh Bắc Giang. *Tạp chí dinh dưỡng và thực phẩm*, 10(1), 64-71.
4. Nguyễn Thị Thuý Hồng, Trương Tuyết Mai, Nguyễn Thị Lâm, Nguyễn Thị Yên, Trần Thị Giáng Hương (2015). Cải thiện yếu tố tăng trưởng IGF-1 và tình trạng dinh dưỡng trên trẻ suy dinh dưỡng thấp còi thông qua bổ sung sản phẩm giàu acid amin và vi chất dinh dưỡng. *Tạp chí Nhi khoa*, 8(6), 40-46.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Black R.E, Allen L.H, Bhutta Z.A et al (2008). Maternal and child under nutrition: Global and regional exposes and health consequences. *The Lancet*, 371(9608), 243-260.
2. UNICEF/WHO/WB (2013). Child Malnutrition Database: Estimates for 2012 and Launch of Interactive Data Dashboards, 2-3.
3. UNICEF/WHO/WB (2015). Levels and trends in child malnutrition - Key findings of the 2015 edition, 2-4.
4. IFPRI (2016). Global nutrition report 2016. From promise to impact: Ending malnutrition by 2030, 15-16.
5. Prendergast A.J, Humphrey J.H (2014). The stunting syndrome in developing countries. *Paediatrics and international child health*, 34 (4), 250-259.
6. Rivera J.A, Hotz C, Teresa G.C et al (2003). The effect of micronutrient deficiencies on child growth: A review of results from community-based supplementation trials. *The Journal of Nutrition*, 133, 4010-4012.
7. Jahoor F, Badaloo A, Reid M et al (2008). Protein metabolism in severe childhood malnutrition. *Ann Trop Paediatr*, 28(2), 87-101.
8. Prentice A.M, Moore S.E, Fulford A.J. (2013). Growth faltering in low-income countries. *World Rev Nutr Diet*, 106, 90-99.
9. UNICEF/WHO/WB (2012). Levels and trends in child malnutrition.
10. WHO Multicentre Growth Reference Study Group (2006). WHO child growth standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatrica*, 450, 76-85.

11. WHO Multicentre Growth Reference Study Group (2007). WHO child growth standards and the CDC 2000 growth charts. *J Nutr*, 134-144.
12. WHO (2006). WHO Child Growth Standards Methods and Development.
13. Lê Thị Hợp, Huỳnh Nam Phương (2011). Thống nhất phương pháp đánh giá tình trạng dinh dưỡng bằng nhân trắc học. *Tạp chí Dinh dưỡng và thực phẩm*, 7, 1-8.
14. De Onis M and Blössner M (2003). *The World Health Organization Global Database on Child Growth and Malnutrition: methodology and applications*. *International Epidemiology Journal*, 32, 518-26.
15. UNICEF (2009). Tracking progress on child and maternal nutrition – A survival and development priority.
16. De Onis M, Blössner M and Borghi E (2011). Prevalence and trend of stunting among pre-school children, 1990-2020. *Public Health Nutrition*, 1-7.
17. Badham J and Sweet L (2010). Stunting: An overview. *Sight and life Magazine*, 3, 40-47.
18. Bộ Y tế (2015). Báo cáo chung tổng quan ngành Y tế năm 2014 - Tăng cường dự phòng và kiểm soát bệnh không lây nhiễm, *Nhà xuất bản Y học*, Hà Nội.
19. Viện Dinh Dưỡng (2015.) Số liệu thống kê về tình trạng dinh dưỡng trẻ em qua các năm. *Viện Dinh dưỡng Quốc gia*.
20. Stewart C.P, Iannotti L, Dewey K.G et al (2013). Contextualising complementary feeding in a broader framework for stunting prevention. *Maternal and Child Nutrition*, 9 (2), 27-45.
21. Bhutta Z.A, Ahmed T, Black R.E et al (2008). What works? Interventions for maternal and child undernutrition and survival. *Lancet*, 371, 417- 440.

22. Nhien N.V, Khan N.C, Ninh N.X et al (2008). Micronutrient deficiencies and anemia among preschool children in rural Vietnam. *Asia Pac J Clin Nutr*, 17(1), 48-55.
23. Sandra L.H and Dominic S (2011). Consequences of malnutrition in early life and strategies to improve maternal and child diets through targeted fortified products. *Maternal and Child Nutrition*, 7(3), 1-3.
24. Baltamen et al (2014). Assessment of factors associated with malnutrition among five years age children at Machakel Woreda, Northwest Ethiopia: A case control study. *J Nutr Food Sci*, 4(1).
25. Laura E.C, De Onis M, Rivera J (2008). Maternal and child under nutrition: Global and regional disease burden from under nutrition. *The Lancet Maternal and Child under nutrition Series*, 1, 12-18.
26. Laura L.H, David R.M, Anthony G.S (2014). Specimen collection for the diagnosis of paediatric pneumonia. *Oxford Journals, Clinical Infectious diseases*, 54(2), 132-139.
27. França TGD et al (2009). Impact of malnutrition on immunity and infection. *J Venom Anim Toxins incl Trop Dis*, 15(3), 375.
28. WHO (2014). WHA nutrition targets 2025 - Stunting policy brief.
29. Duggan C, Watkins J.B, Walker W.A (2008). Malnutrition and host defense. *Nutrition in pediatrics*, 23, 262-268.
30. Bryce J, Coitinho D, Darnton H.I et al (2008). Maternal and child undernutrition - effective action at national level. *Lancet*, 371(9611), 510-526.
31. Goudet S.M, Griffiths P.L, Bogin B.A et al (2015). Nutritional interventions for preventing stunting in children (0 to 5 years) living in urban slums. *The Cochrane Librar*, 5, 1-9.

32. Bộ Y Tế và Viện Dinh dưỡng Quốc gia (2012). Chiến lược quốc gia về dinh dưỡng giai đoạn 2011 - 2020 và tầm nhìn đến năm 2030. Nhà xuất bản Y học.
33. DePee S, Kraemer K, Van Den Breil T et al (2008). Quality criteria for micronutrient powder products: report of a meeting organized by the World Food Programme and Sprinkles Global Health Initiative. *Food Nutr Bull*, 29(3), 232-241.
34. Lê Danh Tuyên và Huỳnh Nam Phương (2015). 1000 ngày vàng - Cơ hội đừng bỏ lỡ. *Tạp chí Dinh dưỡng và Thực phẩm*, 11(1), 1-5.
35. Lê Thị Hương (2016). *Thực trạng và giải pháp cải thiện tình trạng dinh dưỡng trẻ em Việt Nam*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
36. Hoàng Khải Lập và Hà xuân Sơn (2006). Hiệu quả phục hồi dinh dưỡng trẻ em bằng giáo dục dinh dưỡng cộng đồng người mẹ. *Tạp chí Y học dự phòng*, 6(65), 54-58.
37. Phạm Hoàng Hưng (2009). *Hiệu quả của truyền thông tích cực đến đa dạng hóa bữa ăn và tình trạng dinh dưỡng bà mẹ, trẻ em*. Luận án Tiến sỹ Y học, Viện Dinh dưỡng Quốc gia, Hà Nội.
38. Nguyễn Nghiêm Luật (2007). *Giáo trình Hoá Sinh*. Nhà xuất bản Y học. Trường Đại học Y Hà Nội.
39. WHO (2007). Protein and amino acid requirement in human nutrition. *WHO Technical Report Series*, 935.
40. Fürst P and Stehle P (2004). What are the essential elements needed for the determination of amino acid requirements in human? *Journal of Nutrition*, 134 (6), 1558-1565.
41. Graham G.G, Placko R.P, Acevedo G et al (2008). Lysine enrichment of wheat flour: evaluation in infants. *Am J Clin Nutr*, 22(11), 1459-1468.

42. Golden M.H (2009). Proposed recommended nutrient densities formoderately malnourished children. *Food and Nutrition Bulletin*, 30(3), 267-342.
43. Wit J.M, Walenkamp M.J (2013). Role of Insulin- like growth factors ingrowth, development and feeding. *World Rev Nutr Diet*, 106, 60-65.
44. Rasmussen M.H, Anders J, Kjems L.L (2006). Effects of short-term caloric restriction on circulating free IGF-I, acid-labile subunit, IGF-binding proteins (IGFBPs)-1-4 and IGFBPs-1-3 protease activity in obese subjects. *European Journal of Endocrinology*, 155, 575-581.
45. Edouard T, Gennero I, Tauber M (2009). Prevalence of IGF-1 deficiency in prepubertal children with isolated short stature. *European Journal of Endocrinology*, 161, 43-50.
46. Juan E.P and Inma C (2012). Human conditions of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) deficiency. *J Transl Med*, 10, 224.
47. Savage M.O (2013). Insulin-like growth factors, nutrition and growth. *World Rev Nutr Diet*, 106, 52-59.
48. Yablonski G.G, Pando R, Phillip M (2013). Nutritional catch-up growth. *World Rev Nutr Diet*, 106, 83-89.
49. Jahoor F, Badaloo A, Reid M et al (2010). Protein metabolism in severe childhood malnutrition. *Ann Trop Paediatr*, 28(2), 87-101.
50. Michaelsen K.F, Hoppe C, Roos N et al (2009). Choice of foods and ingredients for moderately malnourished children 6 months to 5 years of age. *Food and Nutrition Bulletin*, 30(3), 343-404.
51. Das J.K, Kumar R, Salam R.A et al (2013). Systematic review of Zinc fortification trials. *Ann Nutr Metab*, 62(1), 44-56.
52. Rundles S.C, Moon A, McNeeley D.F (2008). Malnutrition and host defense. *Nutrition in Pediatrics*.

53. Penny M.E (2013). Zinc supplementation in public health. *Ann Nutr Metab*, 62(1), 31-42.
54. Krebs N.F (2013). Update on Zinc deficiency and excess in clinical pediatric practice. *Ann Nutr Metab*, 62(1), 19-29.
55. (55) França TGD et al (2013). Impact of malnutrition on immunity and infection. *J Venom Anim Toxins incl Trop Dis*, 15(3), 375.
56. Fairey A.S, Courneya K.S, Field C.J (2003). Effects of exercise training on fasting insulin, insulin resistance, insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding protein in postmenopausal breast cancer survivors: A randomized controlled trial. *Journal of School Health*, 12, 721-727.
57. Solomons N.W (2013). Update on Zinc Biology. *Ann Nutr Metab*, 62(1), 8-17.
58. Ninh N.X, Thissen J.P, Collette L et al (1996). Zinc supplementation increased growth and circulating insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in growth retarded Vietnamese children. *American Journal Clinical Nutrition*, 63, 514-519.
59. Kenneth H, Brown K, Wessells R (2012). Estimating the global prevalence of Zinc deficiency: Results based on Zinc availability in national food supplies and the prevalence of stunting. *PLoS One*, 7(11), e50568.
60. Hess S.Y, Lönnerdal B, Hotz C et al (2009). Recent advances in knowledge of zinc nutrition and human health. *Food Nutr Bull*, 30(1), 5-11.
61. Hasan T.H, Badr M.A, Karam N.A (2016). Impact of iron deficiency anemia on the function of the immune system in children. *Medicine Baltimore*, 95(47), e5395.

62. DeBoer M.D, Agard H.E, Scharf R.J (2015). Milk intake, height and body mass index in preschool children. *Arch Dis Child*, 100, 460-465.
63. Black R.E et al (2002). Children who avoid drinking cow milk have low dietary calcium intakes and poor bone health. *Am J Clin Nutr*, 76 (3), 675-680.
64. Phạm Duy Tường (2012). *Giáo trình Dinh dưỡng và an toàn thực phẩm*. Nhà xuất bản giáo dục Việt Nam, Trường Đại học Y Hà Nội.
65. UNICEF (2011). Tăng cường iod vào muối và vi chất dinh dưỡng vào bột mì: Đầu tư tốt nhất cho sự phát triển kinh tế của Việt Nam.
66. Dewey K.G, Begum K (2011). Tương tác giữa dinh dưỡng và nhiễm khuẩn: Ảnh hưởng đến sự tăng trưởng trong những năm đầu đời của trẻ. *Alive and Thrive Việt Nam*, 3, 3-9.
67. Veldman C.M, Cantorna M.T, DeLuca H.F (2000). Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D receptor in the immune system. *Arch Biochem Biophys*, 374(2), 334-338.
68. Hewison M (2011). Vitamin D and innate and adaptive immunity. *Vitam Horm*, 86, 23-62.
69. Beard, J.A, Bearden A, Striker R (2011). Vitamin D and the anti-viral state. *J Clin Virol*, 50(3), 194-200.
70. Mohamed W.A and Al-Shehri M.A (2013). Cord blood 25hydroxyvitamin D levels and the risk of acute lower respiratory tract infection in early childhood. *J Trop Pediatr*, 59(1), 29-35.
71. Urashima M, Segawa T, Okazaki M et al (2010). Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr*, 91(5), 1255-1260.



72. McCann J.C and Ames B.N (2008). Is there convincing biological or behavioral evidence linking vitamin D deficiency to brain dysfunction? *The FASEB Journal*, 22 (4), 982-1001.
73. Dempfle A, Wudy S.A, Sear K et al (2006). Evidence for involvement of the vitamin D receptor gene in idiopathic short stature via a genome-wide linkage study and subsequent association studies. *Human Molecular Genetic*, 15(18), 2772-2783.
74. Morley R, Carlin J.B, Pasco J.A et al (2006). Maternal 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone concentrations and offspring birth size. *J Clin Endocrinol Metab*, 91(3), 906-912.
75. Jorde R, Svartberg J, Joakimsen R.M et al (2012). Associations between Polymorphisms Related to Calcium Metabolism and Human Height: The Tromsø Study. *Annals of Human Genetics*, 76(3), 200-210.
76. Hart P.H, Lucas R.M, Walsh J.P et al (2015). Vitamin D in fetal development: findings from a birth cohort study. *American Academy of Pediatrics*, 135(1), 167-173.
77. Toko N.E, Sumba O.P, Daud I.I et al (2016). Maternal Vitamin D Status and Adverse Birth Outcomes in Children from Rural Western Kenya. *Nutrients*, 8(12), 794.
78. Dijkhuizen M.A, Wieringa F.T, West C.E et al (2001). Effects of Iron and Zinc supplementation in Indonesian Infants on Micronutrient Status and Growth. *ASNS, J. Nutr*, 131), 2860-2865.
79. Bloem M.W, Wedel M, Van Agtmaal E.J, Speek A.J et al (1990). Vitamin A intervention: short-term effects of a single, oral, massive dose on iron metabolism. *Am J Clin Nutr*, 51, 76-79.
80. Brown K.H, Peerson J.M, Ailen L.H (1998). Effect of zinc supplementation on children's growth: a meta-analysis of intervention trials. *Bibl Nutr Dieta*, 54, 76-83.

81. Christin P and West K.P (1998). Interactions between zinc and vitamin A: an update. *Am J Clin Nutr*, 68(2), 435-411.
82. FAO/WHO/UNU (2001). *Human energy requirement*. FAO Food Nutrition Technical Report Series.
83. Zhao W, Zhai F, Zhang D et al (2004). Lysine fortified wheat flour improves the nutritional and immulogical status of wheat-eating families in northern China. *Food Nutr Bull*, 25, 123.
84. Yip R and Ramakrishnan U (2002). Experiences and challenges in Developing Countries. *ASNS, J. Nutr*, 132(4), 827-830.
85. Semba R.D, Shardell M, Ashour F.A et al (2016). Child stunting is associated with low circulating essential amino acids. *EBiomedicine*, 6, 246-252.
86. Uauy R, Kurpad A, Debrah K.T et al (2015). Role of protein and amino acids in infant and young child nutrition: Protein and amino acids needs and relationship with child growth. *J Nutr Sci Vitaminol*, 61, 192-194.
87. Hussain T, Abbas S, Khan M.A et al (2005). Lysine fortification of wheat flour improves selected indices of the nutritional status of predominantly cereal - eating families in Pakistan. *Food Nutr Bull*, 25, 114-122.
88. Akalu G, Samson S.G, Groot HD (2010). The effectiveness of quality protein maize in improving the nutritional status of young children in the Ethiopian highlands. *Food and Nutrition Bulletin*, 31.
89. Arsenault J.E and Brown K.H (2017). Effects of protein or amino-acids supplementation on the physical growth of young children in low-income cuontries. *Nutrion Reviews*, 75(9), 699-717.
90. Grieger J.A, Nowson C.A, Jarman H.F at al (2009). Multivitamin supplementation improves nutritional status and bone quality in aged care residents. *European Journal of Clinical Nutrition*, 63, 558-565.

91. Sivakumar B, Krishnapillai M.N, Sreeramuluat D et al (2006). Effect of micronutrient supplement on health and nutritional status of schoolchildren: biochemical status. *Nutrition*, 22, 15-25.
92. Vazir S, Nagalla B, Thangiah V at al (2006). Effect of micronutrient supplement on health and nutritional status of schoolchildren: mental function. *Nutrition*, 22, 26-32.
93. Shafique S, Sellen D.W, Lou W et al (2016). Mineral and vitamin enhanced micronutrient powder reduces stunting in full-term low birth weight infants receiving nutrition, health and hygiene education: A 2 \* 2 factorial, cluster randomized trial in Bangladesh. *Am J Clin Nutr*, doi: 10.3945/ajcn.115.117770.
94. Trần Thúy Nga, Nguyễn Quang Dũng, Đặng Thúy Nga (2014). Tình trạng thiếu vitamin A, kẽm ở trẻ dưới 5 tuổi tại 5 xã, huyện Lạc Sơn, tỉnh Hòa Bình. *Tạp chí Y học dự phòng*, 4(153).
95. Vũ Thị Thu Hiền, Lê Thị Hợp, Lê Bạch Mai và cộng sự (2012). Tỷ lệ thiếu Vitamin D và một số yếu tố liên quan ở trẻ em 1 đến 6 tháng tuổi tại Hà Nội. *Tạp chí Dinh dưỡng và Thực phẩm*, 8 (4), 8-16.
96. Trần Thị Nguyệt Nga, Vũ Thị Thu Hiền, Nguyễn Thị Lâm và cộng sự (2016). Thiếu vitamin D và một số yếu tố liên quan ở trẻ 12-36 tháng tại huyện Gia Lộc, tỉnh Hải Dương. *Tạp chí Y học thực hành*, 2(996), 66-70.
97. Nguyễn Lương Tâm, Đặng Đức Anh, Vũ Sinh Nam (2017). Vitamin D và vai trò trong phòng ngừa bệnh viêm đường hô hấp cấp. *Tạp chí Y học dự phòng*, 2(190), 9-19.
98. Nguyễn Hải Hà (2012). *Nghiên cứu công nghệ sản xuất và nâng giá hiệu quả của sản phẩm giàu lysin và vi chất dinh dưỡng nền tình trạng dinh dưỡng và bệnh tật của trẻ 6-12 tháng tuổi*, Luận án tiến sĩ dinh dưỡng, Viện Dinh dưỡng Quốc gia, Hà Nội.

99. Hop L.T, Berger J (2005). Multiple micronutrient supplementation improves anemia, micronutrient nutrient status and growth of Vietnamese infants: double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Nutr*, 135(3), 660-665.
100. Trần Thuý Nga (2015). *Đánh giá tình trạng thiếu máu, thiếu một số vi chất dinh dưỡng của phụ nữ và trẻ em 6-59 tháng tại vùng thành thị, nông thôn và miền núi năm 2014-2015. Báo cáo đề tài cấp cơ sở.* Viện Dinh dưỡng Quốc gia.
101. Nguyễn Thanh Hà, Nguyễn Xuân Ninh và Phạm Văn Hoan (2011). Hiệu quả bổ sung kẽm và Sprinkles đa vi chất trên chỉ số nhân trắc của trẻ thấp còi 6-36 tháng tuổi. *Tạp chí Y Học Dự Phòng*, 21(119), 102-109.
102. Trần Thị Lan, Nguyễn Xuân Ninh, Lê Thị Hương (2013). Hiệu quả của bổ sung đa vi chất dinh dưỡng và tẩy giun đến tình trạng dinh dưỡng của trẻ thấp còi, 12-36 tháng tuổi người dân tộc Vân Kiều và Pakoh. *Tạp chí dinh dưỡng và thực phẩm*, 9(11), 55-62.
103. Trần Thị Tuyết Mai (2013). *Xây dựng và đánh giá hiệu quả mô hình truyền thông đa dạng tại tuyến y tế cơ sở trong phòng chống SDD trẻ em tỉnh Khánh Hòa*, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y tế công cộng, Hà Nội.
104. Đinh Đạo (2014). *Nghiên cứu thực trạng và kết quả can thiệp phòng chống SDD trẻ em dưới 5 tuổi người dân tộc thiểu số tại huyện Bắc Trà My, tỉnh Quảng Nam*, Luận án tiến sĩ Y học, Trường đại học Y dược Huế.
105. Trần Quang Trung (2014). *Thực trạng suy dinh dưỡng thấp còi và hiệu quả can thiệp cải thiện khẩu phần ăn cho trẻ em dưới 5 tuổi vùng ven biển Tiền Hải, Thái Bình*, Luận án tiến sĩ Y học, Trường đại học Y Thái Bình.

106. Nguyễn Anh Vũ, Lê Thị Hương, Phạm Thuý Hoà và cộng sự (2014). Bổ sung bữa ăn giàu vi chất dinh dưỡng nhằm cải thiện tình trạng SDD thấp còi của trẻ em tại huyện Tiên Lữ - Hưng Yên. *Tạp chí nghiên cứu Y học*, 92(6), 137-145.
107. Trần Thị Huân (2002). *Hiệu quả bổ sung bánh bích quy tăng cường đa vi chất cải thiện tình trạng dinh dưỡng của học sinh 6- 9 tuổi của một trường tiểu học*, Luận văn thạc sĩ dinh dưỡng cộng đồng. Trường Đại học Y Hà Nội.
108. Bộ Y Tế (2014). IMCI Xử trí lồng ghép các bệnh thường gặp ở trẻ em.
109. Geneva (2006). *Vitamin and mineral deficiencies technical situation analysis*. Global Alliance for nutrition.
110. Lê Đức Trình (2011). *Hóa sinh lâm sàng*. Nhà xuất bản Y học.
111. Masi C (2012). The first 1000 most critical days. Three year programme 2013-2015. *National food and nutrition commission of Zambia*.
112. Cao Thị Thu Hương (2005). *Sử dụng bột giàu năng lượng - vi chất phòng chống thiếu dinh dưỡng cho trẻ em 5-8 tháng tuổi*, Luận án tiến sĩ Y học. Trường Đại học Y Hà Nội.
113. Regan L and Bailey R.L (2015). Like poverty, undernutrition and micronutrient deficiencies often occur as part of an intergenerational cycle. *Ann Nutr Metab*, 2, 22-23.
114. Finkelstein J.C, Baron L.J (2013). Catch up growth: Cellular and molecular mechanisms. *World Rev Nutr Diet*, 106, 100-104.
115. Michaelsen K.F, Larnkjaer A, Molgaard C (2013). Early diet, Insulin-like growth factor-1, growth and later obesity. *World Rev Nutr Diet*, 106, 113-118.

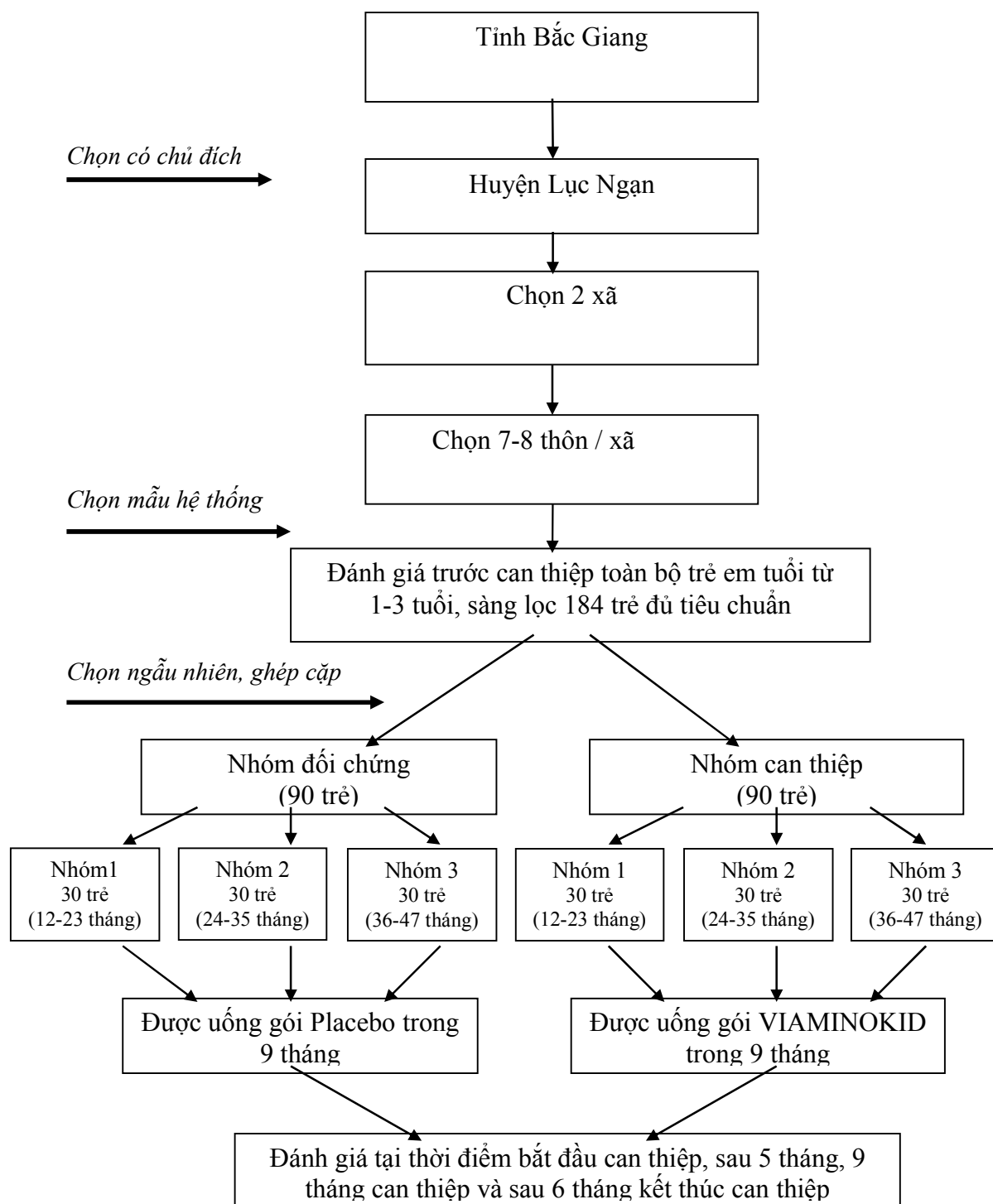
116. Nguyễn Xuân Ninh (2004). *Hiệu quả bổ sung bột giàu vi chất dưỡng lên trẻ nhỏ ở một huyện vùng núi phía bắc*. Báo cáo khoa học ngành cấp nhà nước.
117. Ramakrishnan P.N, Martorell R (2009). Effects of micronutrients on growth of children under 5 y of age: meta-analyses of single and multiple nutrient interventions. *Am J Clin Nutr*, 89, 191-203.
118. Brown H.K, Hotz C (2004). International zinc nutrition consultative group (IZiNCG) technical document: Assessment of the Risk of Zinc Deficiency in Populations and Options for Its Control. *Food and Nutrition Bulletin*, 25(1), 94-200.
119. Nguyễn Đỗ Văn Anh, Cao Thu Hương, Nguyễn Xuân Ninh (2008). Hiệu quả của bổ sung dầu ăn để tăng cường vitamin A lên tình trạng dinh dưỡng của trẻ 3 - 5 tuổi tại xã Tiên Phương, Chương Mỹ, Hà Tây. *Tạp chí Dinh dưỡng và thực phẩm*, 4(1), 25-31.
120. Berger J, Dyck J.L, Galan P et al (2000). Effect of daily iron supplementation on iron status, cellmediated immunity, and incidence of infections in 6–36 month old Togolese children. *Eur J Clin Nutr*, 54, 29-35.
121. WHO (2013). Essential nutrition action simproving maternal-newborn-infant and young child health and nutrition, 2-48.
122. Jarjou L.M, Goldberg G.R, Coward W.A et al (2012). Calcium intake of rural Gambian infants: a quantitative study of the relative contributions of breast milk and complementary foods at 3 and 12 months of age. *European Journal of Clinical Nutrition*, 66 (6), 673-677.
123. Van Stuijvenberg M.E, Nel J, Schoeman S.E et al (2015). Low intake of calcium and vitamin D, but not zinc, iron or vitamin A, is associated with stunting in 2- to 5-year-old children. *Nutrition*, 31(6), 841-846.

124. Hội nghị ESPGHAN lần thứ 44 (2011). Tăng cường hỗ trợ dinh dưỡng cho trẻ em: Vấn đề an toàn, số lượng và chất lượng.
125. Dewey K.G (2016). Reducing stunting by improving maternal, infant and child nutrition in region such as South Asia: evidence challenges and opportunities. *Maternal and Child Nutrition*, 12(1), 27-38.
126. Branca F and Ferrari M (2002). Impact of micronutrient deficiencies on growth: The stunting syndrome. *Ann Nutr Metab*, 46, 8-17.
127. Thoisdottir B, Gunnarsdottir I, Palsson G.I et al (2014). Animal protein intake at 12 months is associated with growth factors at the age of six. *Acta Paediatr*, 103(5), 512-517.
128. Victoria C.G, Adair L, Fall C et al (2008). Maternal and undernutrition: consequences for adult health and human capital. *Lancet*, 371, 340-357.
129. Haile D, Azage M, Mola T et al (2016). Exploring spatial variations and factors associated with childhood stunting in Ethiopia: spatial and multilevel analysis. *BMC Pediatr*, doi: 10.1186/s12887-016-0587-9.
130. Matthew P.T and Ellen M.E (2011). Dietary protein and bone health: harmonizing conflicting theories. *Nutrition Reviews*, 69 (4), 215-230.
131. Jane E.K, Kimberly O.B, Karl L.I (2003). Dietary protein, calcium metabolism, and skeletal homeostasis revisited. *Am J Clin Nutr*, 78(3), 584-592.
132. Nguyễn Thanh Hà, Nguyễn Xuân Ninh, Phạm Văn Hoan (2010). Bổ sung kẽm và sprinkles đa vi chất cho trẻ 6-36 tháng tuổi bị SDD thấp còi. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, 71(6), 114-122.
133. Trần Thị Lan (2013). *Hiệu quả của bổ sung đa vi chất và tẩy giun ở trẻ 12 - 36 tháng tuổi suy dinh dưỡng thấp còi, dân tộc Vân Kiều và Pakoh huyện Đakroong, tỉnh Quảng Trị*, Luận Án tiến sĩ Y học, Viện Dinh dưỡng Quốc gia.

134. Das J.K, Salam R.A, Kumar R et al (2013). Micronutrient fortification of food and its impact on woman and child health: A systematic review. *Syst Rev*, 2, 67.
135. Brown K.H (2004). International Zinc Nutrition Consultative Group (IZiNCG) Technical Document: Assessment of the Risk of Zinc Deficiency in Populations and Options for Its Control. *Food and Nutrition Bulletin*, 25(1), 94-200.
136. Camargo C.A, Ganmaa D, Frazier A.L et al (2012). Randomized trial of vitamin D supplementation and risk of acute respiratory infection in Mongolia. *Pediatrics*, 130(3), 561-567.
137. Lư Thị Mỹ Thực, Lê Bạch Mai (2013). Hiệu quả của các phương thức bổ sung kẽm ở trẻ suy dinh dưỡng nhiễm Rotavirus. *Tạp chí Y học thực hành*, 867(4), 35-40.
138. Nguyễn Tiến Dũng (2012). *Viêm phổi cộng đồng: Tiếp cận chẩn đoán và điều trị bệnh hô hấp trẻ em*. Nhà xuất bản Y học.
139. Khademian M, Farhangpajouh N, Shahsanaee A et al (2014). Effects of zinc supplementation on subscales of anorexia in children: A randomized controlled trial. *Pak J Med Sci*. 30(6), 1213-1217.

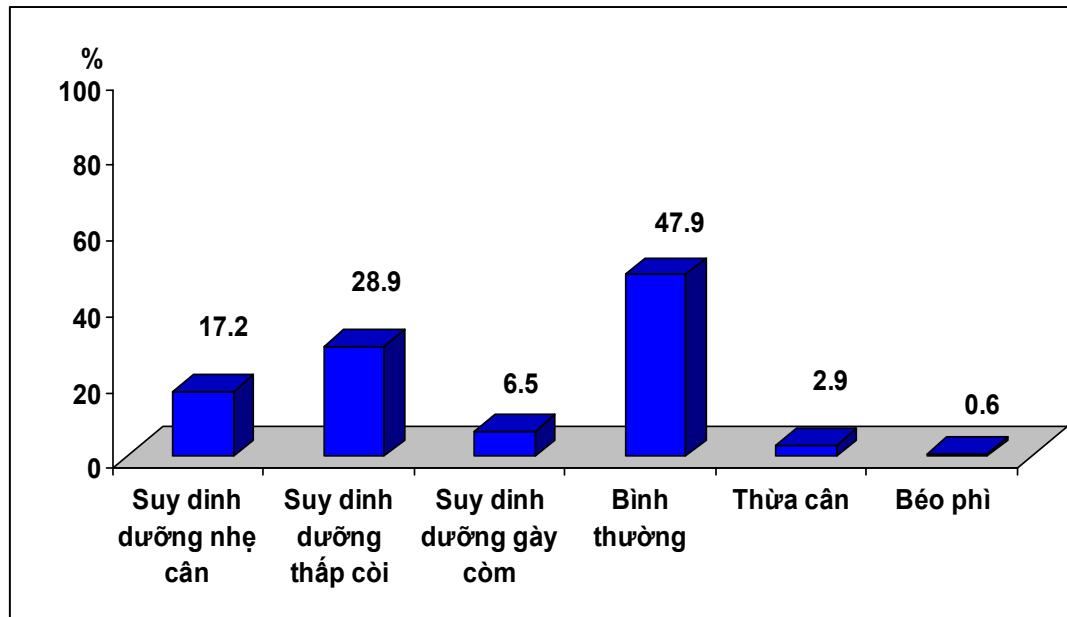


**PHỤ LỤC 1**  
**SƠ ĐỒ CÁC BƯỚC CHỌN MẪU NGHIÊN CỨU**



**Sơ đồ 1. Sơ đồ các bước chọn mẫu nghiên cứu.**

**PHỤ LỤC 2**  
**TỶ LỆ CÁC THỂ SUY DINH DƯỠNG TẠI THỜI ĐIỂM ĐIỀU TRA**  
**SÀNG LỌC**



**Biểu đồ 1. Tỷ lệ các thể suy dinh dưỡng của trẻ 12 - 47 tháng tuổi tại 2 xã (Tân Hoa và Giáp Sơn) (n=796)**

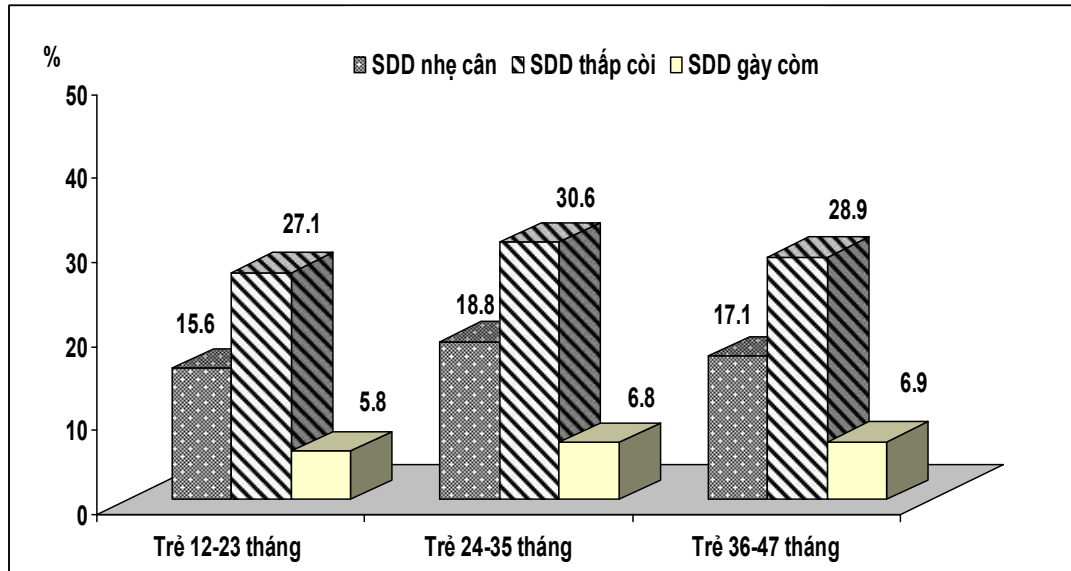
**PHỤ LỤC 3**  
**ĐẶC ĐIỂM VỀ NHÓM TUỔI, GIỚI CỦA TRẺ THAM GIA ĐIỀU TRA**  
**SÀNG LỌC**

**Bảng 1. Đặc điểm về giới, nhóm tuổi của trẻ 12-47 tháng tuổi tham gia sàng lọc tại 2 xã (Tân Hoa và Giáp Sơn)**

<b>Đặc điểm</b>		<b>Giáp Sơn (n=420)</b>	<b>Tân Hoa (n=376)</b>	<b>Tổng số (n=796)</b>
Tháng tuổi ( $X \pm SD$ )		30,9 ± 9,6	30,6 ± 10,4	30,7 ± 10,1
<b>Giới, n (%)</b>	Nam	230 (54,7)	199 (52,9)	429 (53,9)
	Nữ	190 (45,3)	177 (47,1)	367 (46,1)
<b>Nhóm tuổi n (%)</b>	12-23 tháng	132 (31,4)	114 (30,2)	246 (30,9)
	24-35 tháng	144 (34,3)	130 (34,5)	274 (34,4)
	36-47 tháng	144 (34,3)	133 (35,3)	277 (34,8)

## PHỤ LỤC 4

### TỶ LỆ CÁC THỂ SUY DINH DƯỠNG THEO NHÓM TUỔI



**Biểu đồ 2. Tỷ lệ suy dinh dưỡng của trẻ 12 - 47 tháng tuổi tại 2 xã thuộc huyện Lục Ngạn, Bắc Giang theo nhóm tuổi (n=796)**

**PHỤ LỤC 5**  
**CÁC MẪU PHIẾU ĐIỀU TRA**  
**Phiếu sàng lọc**

Tên người điều tra: ..... Ngày điều tra: --- -/---- /201...

Thôn .....Xã.....Huyện.....Tỉnh

Họ, tên người được phỏng vấn (mẹ của trẻ): .....

Họ và tên trẻ:-----

Mã đối tượng:

**I. THÔNG TIN CHUNG**

STT	Câu hỏi	Phương án trả lời	Ghi chú
	<b>Thông tin chung</b>		
1.	Cháu sinh ngày tháng năm nào? (dương lịch)	..... ...	
2.	Hiện tại cháu có mắc các bệnh mãn tính nào?	1. Có 2. không	
3.	Cân nặng sơ sinh (lúc đẻ) của cháu là bao nhiêu kg?	1. Có 2. không	
4.	Cháu có bị sinh non, thiếu tháng không?	1. Có 2. không	
5.	Cháu còn bú mẹ không?	1. Có 2. không	
6.	Nếu cháu đủ tiêu chuẩn tham gia chương trình sử dụng miễn phí sản phẩm sữa dinh dưỡng, anh chị có muốn cho cháu tham gia không?	1. Có 2. không	
7.	Anh chị có chắc chắn tuân thủ các hướng dẫn khi tham gia hết thời gian 6 tháng không?	1. Có 2. không	
	<b>Nhân trắc</b>		
8.	Cân nặng trẻ:	.....	
9.	Chiều cao trẻ:	.....	
10.	<b>Kết luận Tình trạng dinh dưỡng</b>	1. Bình thường 2. SDD thấp còi	
	<b>Kết luận</b>	1. Đạt tiêu chuẩn 2. Không đạt tiêu chuẩn	

## Phiếu điều tra ban đầu

Tên người điều tra: .....

Ngày điều tra: - - - - / - - - - / 201..

Thôn .....Xã.....

--	--

Họ, tên người được phỏng vấn (mẹ của trẻ): .....Điện Thoại: .....

Họ và tên trẻ:

Mã đối tượng:

### I. THÔNG TIN CHUNG

STT	Câu hỏi	Mã	Phương án trả lời	Chuyển
1	Năm nay chị bao nhiêu tuổi? (dương lịch)	...	tuổi Năm sinh: 19.....	
2	Chị là người dân tộc gì?	1. 2. 3. 4. 9	Kinh Tày Thái Mường Khác:	(ghi rõ)
3	Chị làm nghề gì? (Nghề cho thu nhập chính)	1. 2. 3. 4. 9	Làm ruộng, rẫy, nương Buôn bán, kinh doanh Nội trợ Công nhân, CBCNVC Khác .....	(ghi rõ)
4	Chị học đến lớp mấy?	1. 2. 3. 4. 5. 9	Không đi học Cấp 1 Cấp 2 Cấp 3 Đại học/CD/trên ĐH Khác .....	(ghi rõ)

## II. THÓI QUEN SINH HOẠT CỦA TRẺ

STT	Câu hỏi	Mã	Phương án trả lời	Chuyển
1	Cháu ngủ trung bình một ngày mấy tiếng?			
2	Cháu ngủ có hay bị giật mình, đổ mồ hôi trộm?	1. Có 2. Không 9. Không biết		
3	Cháu có hay quấy đêm không?	1. Có 2. Không		

## III. TÌNH HÌNH ĂN UỐNG CỦA TRẺ

STT	Câu hỏi	Mã	Phương án trả lời	Chuyển
4	Theo chị, trong mấy tháng gần đây cháu nhà chị có biếng /lười ăn không?	1. có 2. Không		
5	Trong tháng vừa qua, cháu có sợ ăn, từ chối ăn khi được cho ăn không?	1. Có 2. Không		
6	Trong tháng vừa qua, cháu ăn có ngậm thức ăn lâu trong miệng không?	1. Có, vẫn ngậm như trước đây 2. Có, nhưng không lâu như trước khi tham gia chương trình 3. Không		
7	Trong tháng qua, thời gian cháu ăn 1 bữa chính trung bình hết bao nhiêu phút?		-----Phút	
8	Trong tháng qua, Mỗi ngày cháu ăn mấy bữa chính, mấy bữa phụ?		-----bữa chính -----bữa phụ	
9	Cháu có bỏ thừa xuất ăn của mỗi bữa chính mà chị chuẩn bị không?	1. Có, vẫn ngậm như trước đây 2. Có, nhưng không lâu như trước khi tham gia chương trình 3. Không		
10	Trong mấy tháng gần đây, Cháu có thường dùng các thuốc sau không?	1. Vitamin, khoáng chất 2. Men tiêu hóa 3. Men vi sinh 4. không		
11	Trong 5 tháng qua, cháu có thường xuyên uống sữa (bao gồm sữa tươi, sữa bột, sữa chua...)	1. Có 2. Không		
12	Trong 5 tháng qua, cháu có thường xuyên cho trẻ ăn dầu, mỡ (hoặc thịt có nhiều mỡ) không?	1. Có 2. Không		
13	Trong 5 tháng qua, chị thấy cháu đi đại tiện tính chất phân có khác trước khi tham gia chương trình không?	1.có, cứng hơn 2.Có, mềm và nhuyễn hơn 3. Không, vẫn như trước		

#### IV. VỀ TÌNH HÌNH BỆNH TẬT TRONG 5 THÁNG QUA

2 4	<b>Trong hai tuần <u>vừa qua</u> con chị có bị :</b>		
	<b>Ỉa chảy</b> (Phân lỏng nhiều nước trên 3 lần/ngày)	1= có; 2= không	
	<b>Táo bón</b> (>3 ngày không đi và phân cứng)	1= có; 2= không	
	<b>Phân sống</b> (phân lỏng nhón lần thức ăn chưa tiêu hóa hết) không?	1= có; 2= không	
	<b>Sốt</b> (thân nhiệt tăng cao từ 37,5°C nếu đo ở miệng, 37,2°C nếu đo ở nách, 38°C nếu đo ở hậu môn trên 24 giờ)	1= có; 2= không	
	Viêm đường hô hấp (3 triệu chứng chính: ho, sốt, khó thở) . .....	1= có; 2= không	
	Tiêm vắc xin .....	1= có; 2= không	
	Dùng bất kỳ loại thuốc nào khác (nếu có ghi rõ) .....	1= có; 2= không	
	Cháu có bị dị ứng không? (dị ứng thức ăn, thời tiết, có nổi mẩn..) (nếu có ghi rõ.....)	1= có; 2= không	
	Các triệu chứng khác. ....	1= có; 2= không	

#### Khám nội

1	Tim	1. Bình thường 2. Khác	
2	Phổi	1. Bình thường 2. Khác	
3	Triệu chứng khác	.....	

#### Nhân trắc

1	Cân Nặng (kg)	.....	
2	Chiều cao (cm)	.....	

#### Xét nghiệm

1	Lấy máu	<b>Người lấy máu ký nháy!</b>



## PHIẾU ĐIỀU TRA (SAU 5, 9, 15 THÁNG)

**Mã đối tượng:**

Tên người điều tra: .....

Ngày điều tra: - - - - / - - - - / 201..

Thôn .....Xã.....

**Họ, tên người được phỏng vấn (mẹ của trẻ): .....**(ghi rõ là bà, ông, cô, dì trả lời)

Họ và tên trẻ:-----

### I. THÓI QUEN SINH HOẠT CỦA TRẺ

	Câu hỏi	Mã	Phương án trả lời	Chuyển
1	1 tháng gần đây, Cháu ngủ trung bình một ngày mấy tiếng?			
2	3 tháng gần đây, cháu ngủ có hay bị giật mình, đổ mồ hôi trộm?	2. 2. 3. 9.	Có Không Đỡ ra mồ hôi đêm so với trước kia Không biết	
3	3 tháng gần đây, Cháu có hay quấy đêm không?	1. 2. 3.	Có Không Đỡ quấy đêm so với trước kia	
4	Cháu có thường xuyên phơi nắng không?		1. Hàng ngày 2. Tuần 2-3 lần 3. Không thường xuyên (tháng 2-4 lần) 4. Không ra nắng bao giờ	

### II. TÌNH HÌNH ĂN UỐNG CỦA TRẺ

STT	Câu hỏi	Mã	Phương án trả lời	Chuyển
5	Theo chị, trong 3 tháng gần đây cháu nhà chị có biếng /lười ăn không?	3. 4. 5.	Có, vẫn như trước đây Có, nhưng đỡ hơn Không	
6	Trong 3 tháng vừa qua, cháu có sợ ăn, từ chối ăn khi được cho ăn không?	1. 2. 3.	Có, vẫn như trước đây Có, nhưng đỡ hơn Không	
7	Trong 3 tháng vừa qua, cháu ăn có ngậm thức ăn lâu trong miệng không?	4. 5. 6.	Có, vẫn ngậm như trước đây Có, nhưng không lâu như trước khi tham gia chương trình Không	
8	Trong 1 tháng qua, thời gian cháu ăn 1 bữa chính trung bình hết bao nhiêu phút?		-----Phút	
9	Trong 1 tháng qua, Mỗi ngày cháu ăn mấy bữa chính, mấy bữa phụ?		-----bữa chính -----bữa phụ	

10	Cháu có bỏ thừa xuất ăn của mỗi bữa chính mà chị chuẩn bị không?	4. Có, vẫn bỏ số lượng như trước đây 5. Có, nhưng không bỏ nhiều như trước 6. Không
11	Trong 3 tháng qua, ngoài sản phẩm của chương trình, Cháu có thường xuyên dùng các thuốc sau không?	5. Vitamin, khoáng chất 6. Men tiêu hóa 7. Men vi sinh 8. Kháng sinh 9. Không
12	Trong 3 tháng qua, ngoài sản phẩm sữa của chương trình, chị hoặc ở nhà trẻ có cho cháu uống sữa khác không (bao gồm sữa tươi, sữa bột, sữa chua, váng sữa...) NGƯỜI HỎI CHÚ Ý CÂU NÀY	3. Có thườn xuyên (>2 lần/tuần) 4. Không 5. Thỉnh thoảng (<1 lần/tuần)
13	Nếu có, trung bình 1 tuần mấy lần sử dụng sản phẩm sữa khác?	1. Hàng ngày (>5-6 lần/tuần) 2. Tuần 1-4 lần 3. Tháng: 1-3 lần 4. Không trong 6 tháng
14	Trong 3 tháng qua, cháu có thường xuyên cho trẻ ăn dầu, mỡ (hoặc thịt có nhiều mỡ) không?	3. Có (>3 lần/tuần) 4. Không 5. Thỉnh thoảng (<2 lần/tuần)
15	Trong 3 tháng qua, chị thấy cháu đi đại tiện tính chất phân có khác trước khi tham gia chương trình không?	1. Có, cứng hơn 2. Có, mềm và nhuyễn hơn 3. Lúc phân cứng, lúc phân mềm 4. Không, vẫn như trước

#### IV. VỀ TÌNH HÌNH BỆNH TẬT TRONG 2 TUẦN QUA (YÊU CẦU BÁC SỸ HỎI TỪNG CÂU, KHÔNG ĐƯỢC BỎ QUA BẤT KỲ CÂU NÀO)

**Câu hỏi, trong hai tuần vừa qua con chị có bị :**

1	Cháu có bị đi ngoài phân lỏng, tõe nước, trên 3 lần/ngày)	1= có; 2= không	
2	Cháu có bị đi ngoài phân cứng (dạng cục và rời rạc, giống cứt dê (khó đi ngoài);	1= có; 2= không	
3	Cháu có bị đi ngoài phân sống (phân lớn nhón lẫn thức ăn chưa tiêu hóa hết) không?	1= có; 2= không	
4	Cháu có bị Sốt (thân nhiệt tăng cao từ 37,5°C nếu đo ở miệng, 37,2°C nếu đo ở nách, 38°C nếu đo ở hậu môn trên 24 giờ)	1= có; 2= không	
5	Cháu có bị Ho (khan, có đờm...)	1= có; 2= không	
6	Cháu có bị Khó thở (nhịp thở nhanh hơn bình thường...)	1= có; 2= không	
7	Cháu có dùng kháng sinh không?.....	1= có; 2= không	
8	Cháu đã dùng bao nhiêu ngày kháng sinh?	----- --	
9	Cháu có bị Tiêm vắc xin . . . . .	1= có; 2= không	
10	Cháu có dùng bất kỳ loại thuốc nào khác (nếu có ghi rõ)	1= có; 2= không	
11	Cháu có bị dị ứng không? (dị ứng thức ăn, thời tiết, có nổi mẩn..) (nếu có ghi rõ.....)	1= có; 2= không	
12	<b>Cháu có bị</b> Các triệu chứng khác đặc biệt . . . . .	1= có; 2= không	

**Khám nội**

1	Tim	1. Bình thường 2. khác	
2	Phổi	1. Bình thường 2. khác	
3	Triệu chứng khác	.....	

**Nhân trắc**

1	Cân Nặng (kg)	. . . , .	
2	Chiều cao (cm)	. . . , .	

**Xét nghiệm**

1	Lấy máu	<i>Người lấy máu ký nháy!</i>

**VI. Khẩu phần ăn 24 giờ qua của trẻ****CHÚ Ý HỎI VÀ GHI THÊM SỬ DỤNG SẢN PHẨM VIAMINOKID**

Bữa ăn (giờ)	Tên món ăn	Tên thực phẩm	Đơn vị tính	Số lượng	Mã TP	Qui đổi

**PHỤ LỤC 6**  
**SỔ THEO DÕI TRẺ**

**SỔ THEO DÕI SỬ DỤNG SẢN PHẨM VÀ**  
**SỨC KHỎE TRẺ EM**

Địa chỉ: Thôn.....Xã.....Huyện Lục Ngạn, Tỉnh Bắc Giang

Họ và tên cộng tác viên phụ trách.....

Điện thoại (khi cần tư vấn): .....

*Bắc Giang:...../...../2012*

## **1. Các dấu hiệu của bệnh**

*Bệnh viêm đường hô hấp:* Trẻ được chẩn đoán viêm đường hô hấp khi có các dấu hiệu: sốt, ho, sổ mũi, khó thở, nhịp thở nhanh  $\geq 40$  lần/phút. Các triệu chứng này hết trong 2 ngày liên tục thì được coi là chấm dứt một đợt viêm đường hô hấp.

*Bệnh tiêu chảy:* Trẻ được chẩn đoán là tiêu chảy khi có đi ngoài phân lỏng tóe nước  $\geq 3$  lần/ngày. Thời gian của đợt tiêu chảy  $< 14$  ngày được chẩn đoán là tiêu chảy cấp; Nếu  $> 14$  ngày là tiêu chảy kéo dài; Nếu có nhầy máu trong phân là hội chứng lỵ. Các triệu chứng này hết trong 2 ngày liên tục thì được coi là chấm dứt một đợt tiêu chảy.

*Biếng ăn:* 1) Từ chối ăn (không ăn 2 bữa/ngày) hoặc ngậm thức ăn lâu trong miệng (quá 30 phút/bữa); 2) Không ăn hết 1/2 lượng thức ăn của trẻ so với lứa tuổi (theo 1 ngày); 3) Hoặc trẻ ăn được  $> 1/2$  lượng thức ăn 1 bữa chính nhưng do bị ép và thời gian ăn lâu (quá 30 phút).

Nếu trong quá trình theo dõi trẻ có bất kỳ bệnh gì nên khuyên gia đình đưa trẻ đến cơ sở y tế gần nhất để khám và điều trị hoặc xin tư vấn của các bác sĩ tham gia thực hiện đề tài.

## **2. Cách sử dụng sản phẩm tại nhà trẻ**

Mỗi ngày các trẻ sẽ được sử dụng 3 gói sản phẩm, ăn vào bữa phụ.

## **3. Cách bảo quản và lưu ý khác**

- Bảo quản nơi mát.
- Đã bóc gói thì dùng ngay trong 1-2 giờ, không để lâu.

#### 4. Cách chăm sóc và theo dõi bệnh tật trẻ

Hàng ngày, bố mẹ và CTV ghi chép lại những biểu hiện của bệnh của trẻ như ho, sốt, khó thở, đặc biệt lưu ý ghi rõ tiêu chảy, rối loạn tiêu hóa, táo bón,... vào trong cuốn sổ theo dõi này.

#### 5. Cách sử dụng và ghi chép sổ

Từ trang thứ 4 trở đi, mỗi trang là một tuần để bà mẹ/CTV ghi chép. Hàng ngày ghi lại tổng số sản phẩm mà trẻ đã dùng và ghi lại tình trạng sức khỏe trẻ đã mắc trong ngày đó (sốt, ho, ỉa chảy...) lần mắc, số ngày mắc,...

*Ví dụ về cách ghi:*

**THỨ 2, NGÀY 1/10/2012**

STT	Họ tên trẻ	Số lượng sản phẩm	Sức khỏe chung (NKHH, tiêu chảy)	Ghi chú khác
1	Nguyễn Văn A	3 gói	Sốt, dùng kháng sinh	1 lần
2	Nguyễn Văn B	3	Bình thường	1 lần

Hàng tuần, CTV sẽ xuống hỏi thăm và tư vấn thêm cho bố mẹ trẻ.

#### 6. Tư vấn khi cần

Lưu ý nếu trong quá trình theo dõi trẻ có bất kỳ bệnh gì nên khuyên gia đình đưa trẻ đến cơ sở y tế gần nhất để khám và điều trị hoặc xin tư vấn của các bác sỹ tham gia thực hiện đề tài.

Điện thoại trực tiếp cho chúng tôi khi cần tư vấn thêm:

Tiến sỹ Trương Tuyết Mai: 094 9911 777 (Viện Dinh dưỡng).

ThS.BS Nguyễn Thị Thuý Hồng: 0988 903 673 (Trường ĐH Y Hà Nội).

Văn phòng: 043 971 6058 (Viện Dinh dưỡng).

### 7. Lịch phát sản phẩm định kỳ

Mỗi 1 tuần, CTV sẽ đưa sản phẩm xuống tận nhà cho bố mẹ trẻ.

**(SỐ THEO DÕI DÀNH CHO BÀ MẸ NHÓM CHỨNG)**

<b>Tuần 12</b>	<b>Nhiễm khuẩn HH</b>	<b>Tiêu chảy</b>	<b>Biếng ăn</b>	<b>Ghi chú</b>
Ví dụ: Thứ 2 Ngày 1/11	Sốt, dùng kháng sinh	1 lần	0	
Thứ 2				
Thứ 3				
Thứ 4				
Thứ 5				
Thứ 6				
Thứ 7				
Chủ Nhật				

THỨ .....NGÀY...../...../201

<b>STT</b>	<b>Họ và tên trẻ</b>	<b>Số lượng sản phẩm</b>	<b>Sức khỏe chung (NKHH, tiêu chảy, biếng ăn)</b>	<b>Ghi chú khác</b>
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				
15				



## MỘT SỐ HOẠT ĐỘNG NGHIÊN CỨU



Truyền thông giáo dục sức khỏe



Điều tra khẩu phần



Khám lâm sàng



Xét nghiệm máu



Đội ngũ cộng tác viên tại 2 xã (Tân hoa và Giáp Sơn)

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**



**NGUYỄN THỊ THUÝ HỒNG**

**NGHIÊN CỨU HIỆU QUẢ BỔ SUNG SẢN PHẨM  
GIÀU ACID AMIN VÀ VI CHẤT DINH DƯỠNG  
(VIAMINOKID) CHO TRẺ 1 - 3 TUỔI  
SUY DINH DƯỠNG THẤP CÒI**

**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 THUÝ HỒNG

**NGHIÊN CỨU HIỆU QUẢ BỔ SUNG SẢN PHẨM  
GIÀU ACID AMIN VÀ VI CHẤT DINH DƯỠNG  
(VIAMINOKID) CHO TRẺ 1 - 3 TUỔI  
SUY DINH DƯỠNG THẤP CÒI**

Chuyên ngành : Nhi khoa

Mã số : 62720135

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. Nguyễn Thị Lâm
2. PGS.TS. Nguyễn Thị Yến

**HÀ NỘI - 2018**

## **LỜI CAM ĐOAN**

Tôi là Nguyễn Thị Thuý Hồng, Nghiên cứu sinh khóa 30, Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Nhi khoa, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện với sự hướng dẫn của PGS.TS. Nguyễn Thị Lâm và PGS.TS. Nguyễn Thị Yến.

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. Đề tài đã sử dụng một phần số liệu của đề tài cấp nhà nước đã nghiệm thu và có giấy xin phép Ban chủ nhiệm đề tài cấp nhà nước cho phép sử dụng số liệu của đề tài.

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

*Hà Nội, ngày tháng năm 2018*

**Tác giả luận án**

**Nguyễn Thị Thuý Hồng**

## LỜI CẢM ƠN

Tôi xin trân trọng cảm ơn Ban Giám Hiệu trường Đại học Y Hà Nội, Ban Lãnh đạo Phòng quản lý đào tạo Sau đại học Trường Đại học Y Hà Nội, Ban chủ nhiệm Bộ môn Nhi Trường Đại học Y Hà Nội đã tạo mọi điều kiện thuận lợi và giúp đỡ tôi trong quá trình học tập và nghiên cứu để tôi có thể hoàn thành luận án này.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn chân thành và sâu sắc tới PGS.TS. Nguyễn Thị Lâm và PGS.TS. Nguyễn Thị Yến là người thầy kính mến đã tận tình hướng dẫn, dành nhiều thời gian tâm huyết giúp tôi hoàn thành luận án này.

Tôi xin được bày tỏ lòng cảm ơn GS.TSKH. Lê Nam Trà, thầy đã cho tôi nhiều ý kiến đóng góp quý báu trong quá trình làm luận án.

Tôi xin bày tỏ lời cảm ơn chân thành tới GS.TS. Lê Thị Hợp đã tạo điều kiện thuận lợi để tôi hoàn thành luận án này.

Tôi xin chân thành cảm ơn PGS.TS. Trương Tuyết Mai và các bạn trong nhóm nghiên cứu của Viện Dinh dưỡng Quốc gia đã tận tình giúp đỡ tôi trong suốt quá trình triển khai, thu thập số liệu và theo dõi, giám sát nghiên cứu.

Tôi xin cảm ơn những bệnh nhi và gia đình các cháu đã tham gia vào nghiên cứu, các cộng tác viên nghiên cứu, các nhân viên y tế 2 xã (Tân Hoa và Giáp Sơn), trung tâm y tế huyện Lục Ngạn, tỉnh Bắc Giang đã giúp tôi thực hiện nghiên cứu này.

Nhân dịp này tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc đối với cha, mẹ, chồng, con, người thân trong gia đình và bạn bè đã dành cho tôi mọi sự động viên, chia sẻ và đồng hành cùng với tôi trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu.

## DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

AE	Acrodermatitis Enteropathica	Bệnh viêm da đầu chi ruột
CI	Confidence Interval	Khoảng tin cậy
CS		Cộng sự
EBF	Exclusive Breast Feeding	Bú mẹ hoàn toàn
EED	Environmental Enteric Dysfuntion	Rối loạn chức năng ruột do môi trường
FAO	Food and Agriculture Organization	Tổ chức nông lương Liên hiệp quốc
GH	Growth Hormon	Hormone tăng trưởng
HAZ	Height for Age Z-score	Điểm số Z-Score chiều cao so với tuổi
HQCT		Hiệu quả can thiệp
HQDT		Hiệu quả duy trì
IGF-1	Insulin-Like Growth Factor 1	Yếu tố tăng trưởng giống Insulin 1
IYCF	Infant and Young Child Feeding	Thực hành nuôi dưỡng trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ
LDC	Least Developed Countries	Các nước kém phát triển
MGRS	Multicentre Growth Reference Study	Nghiên cứu tăng trưởng đa trung tâm
NCHS	National Center for Health Statistics	Trung tâm thống kê sức khỏe quốc gia (Hoa Kỳ)
NKHH		Nhiễm khuẩn hô hấp
PDCAAS	Protein Digestibility Corrected Amino Acid Score	Điểm số acid amine có thể hấp thu sau khi tiêu hoá protein
PER	Protein Efficiency Ratio	Tỷ số hiệu quả protein
SD	Standard Deviation	Độ lệch chuẩn
SDD		Suy dinh dưỡng
SGA	Subjective Global Assessment	Đánh giá toàn diện chủ quan
SUN	Scale Up Nutrition	Tăng cường dinh dưỡng
TNF $\gamma$	Tumor Necrosic Factor gama	Yếu tố hoại tử u
UNICEF	United Nations Child' Fund	Quỹ Nhi đồng Liên hiệp quốc
WAZ	Weight for Age Z-score	Điểm số Z-Score cân nặng so với tuổi
WHO	World Health Organization	Tổ chức Y tế Thế giới

## MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ .....	1
Chương 1: TỔNG QUAN .....	4
1.1. SUY DINH DƯỠNG THẤP CÒI Ở TRẺ EM DƯỚI 5 TUỔI.....	4
1.1.1. Định nghĩa và phương pháp đánh giá SDD thấp còi .....	4
1.1.2. Thực trạng suy dinh dưỡng thấp còi. ....	5
1.1.3. Các yếu tố ảnh hưởng và hậu quả của SDD thấp còi.....	8
1.1.4. Các giải pháp can thiệp, phòng chống suy dinh dưỡng thấp còi....	13
1.2. VAI TRÒ CỦA ACID AMIN VÀ VI CHẤT DINH DƯỠNG ĐỐI VỚI TRẺ SUY DINH DƯỠNG THẤP CÒI.....	20
1.2.1. Vai trò của acid amin.....	20
1.2.2. Vai trò của vi chất dinh dưỡng.....	27
1.3. TÌNH TRẠNG THIẾU ACID AMIN, VI CHẤT DINH DƯỠNG VÀ CÁC GIẢI PHÁP CAN THIỆP. ....	35
1.3.1. Trên thế giới.....	35
1.3.2. Tại Việt Nam.....	38
1.4. LÝ DO CẦN TIẾN HÀNH NGHIÊN CỨU .....	41
Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	42
2.1. ĐỊA ĐIỂM VÀ THỜI GIAN NGHIÊN CỨU .....	42
2.1.1. Địa điểm nghiên cứu .....	42
2.1.2. Thời gian nghiên cứu .....	42
2.2. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU .....	42
2.2.1. Tiêu chuẩn lựa chọn .....	42
2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ .....	43
2.3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	43
2.3.1. Thiết kế nghiên cứu.....	43
2.3.2. Cỡ mẫu nghiên cứu .....	43

2.3.3. Chọn mẫu và phân nhóm nghiên cứu.....	44
2.3.4. Các bước tiến hành nghiên cứu.....	45
2.3.5. Phương pháp thu thập số liệu và chỉ tiêu đánh giá .....	52
2.3.6. Xử lý và phân tích số liệu .....	59
2.3.7. Các biện pháp khống chế sai số .....	60
2.3.8. Đạo đức nghiên cứu.....	60
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU .....	63
3.1. THÔNG TIN CHUNG VỀ MẪU NGHIÊN CỨU.....	63
3.1.1. Đặc điểm cơ bản đối tượng nghiên cứu .....	63
3.1.2. Tình trạng dinh dưỡng và chỉ số sinh hoá, bệnh tật của trẻ tại thời điểm bắt đầu can thiệp ( $T_0$ ) .....	64
3.2. HIỆU QUẢ CAN THIỆP TRÊN CÁC CHỈ SỐ NHÂN TRẮC .....	67
3.2.1. Hiệu quả can thiệp sau 9 tháng can thiệp ( $T_0$ - $T_9$ ).....	67
3.2.2. Hiệu quả sau 6 tháng dừng can thiệp ( $T_9$ - $T_{15}$ ).....	71
3.3. HIỆU QUẢ CAN THIỆP TRÊN CÁC CHỈ SỐ SINH HOÁ .....	77
3.3.1. Hiệu quả can thiệp sau 9 tháng can thiệp ( $T_0$ - $T_9$ ).....	77
3.3.2. Hiệu quả sau 6 tháng dừng can thiệp ( $T_9$ - $T_{15}$ ).....	82
3.4. HIỆU QUẢ CAN THIỆP TRÊN TÌNH TRẠNG BỆNH TẬT.....	90
3.4.1. Hiệu quả can thiệp đối với bệnh lý NKHH sau 9 tháng can thiệp ( $T_0$ - $T_9$ ) và sau 6 tháng dừng can thiệp ( $T_9$ - $T_{15}$ ). .....	90
3.4.2. Hiệu quả can thiệp đối với bệnh lý tiêu hoá sau 9 tháng can thiệp ( $T_0$ - $T_9$ ) và sau 6 tháng dừng can thiệp ( $T_9$ - $T_{15}$ ). .....	92
Chương 4: BÀN LUẬN .....	95
4.1. TÌNH TRẠNG DINH DƯỠNG VÀ CHỈ SỐ SINH HOÁ MÁU CỦA TRẺ TẠI THỜI ĐIỂM BẮT ĐẦU NGHIÊN CỨU ( $T_0$ ) .....	95
4.1.1. Tình trạng dinh dưỡng của trẻ tại thời điểm điều tra sàng lọc và thời điểm bắt đầu nghiên cứu ( $T_0$ ). .....	95
4.1.2. Các chỉ số sinh hoá tại thời điểm $T_0$ .....	97



4.2. HIỆU QUẢ SAU 9 THÁNG CAN THIỆP (T <sub>9</sub> ) .....	100
4.2.1. Hiệu quả can thiệp đối với các chỉ số nhân trắc .....	100
4.2.2. Hiệu quả can thiệp đối với chỉ số Hb, chỉ số sinh hoá máu, chỉ số tăng trưởng và chỉ số miễn dịch. ....	105
4.2.3. Hiệu quả can thiệp đối với tình trạng bệnh tật của trẻ .....	112
4.3. SO SÁNH HIỆU QUẢ GIỮA CÁC GIAI ĐOẠN CAN THIỆP VÀ HIỆU QUẢ DUY TRÌ SAU 6 THÁNG DỪNG CAN THIỆP .....	119
4.3.1. Hiệu quả cải thiện đối với các chỉ số nhân trắc .....	119
4.3.2. Hiệu quả cải thiện trên các chỉ số sinh hoá máu.....	121
4.3.3. Hiệu quả cải thiện đối với tình trạng bệnh tật của trẻ.....	123
4.4. HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU.....	125
KẾT LUẬN.....	126
KHUYẾN NGHỊ.....	128
CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

## DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1.	Các can thiệp dinh dưỡng trong 1000 ngày đầu đời .....	19
Bảng 1.2.	Vai trò của các acid amin đối với tăng trưởng ở trẻ em.....	21
Bảng 1.3.	Các nghiên cứu can thiệp bổ sung acid amin vi chất dinh dưỡng trên thế giới .....	37
Bảng 1.4.	Các nghiên cứu can thiệp bổ sung acid amin và vi chất dinh dưỡng tại Việt Nam. ....	40
Bảng 2.1.	Thành phần acid amin và vi chất dinh dưỡng trong 1 gói Viaminokid .....	48
Bảng 2.2.	Tóm tắt các chỉ số đánh giá trong quá trình giám sát. ....	51
Bảng 2.3.	Tóm tắt bảng biến số và chỉ tiêu nghiên cứu .....	57
Bảng 3.1.	Đặc điểm cơ bản bà mẹ của nhóm trẻ tham gia nghiên cứu .....	63
Bảng 3.2.	Phân bố đối tượng nghiên cứu theo nhóm tuổi và giới tính.....	64
Bảng 3.3.	Đặc điểm nhân trắc của 2 nhóm tại thời điểm T <sub>0</sub> .....	64
Bảng 3.4.	Đặc điểm chỉ số sinh hóa máu của 2 nhóm tại thời điểm T <sub>0</sub> .....	65
Bảng 3.5.	Hiệu quả trên chỉ số nhân trắc (cân nặng và chiều cao) sau 9 tháng can thiệp (T <sub>0</sub> -T <sub>9</sub> ) .....	67
Bảng 3.6.	Thay đổi chỉ số Z-score sau 9 tháng can thiệp (T <sub>0</sub> -T <sub>9</sub> ) .....	68
Bảng 3.7.	Chỉ số hiệu quả đối với tỷ lệ các thể SDD sau 9 tháng can thiệp (T <sub>0</sub> -T <sub>9</sub> ).....	69
Bảng 3.8.	Hiệu quả trên chỉ số nhân trắc sau 6 tháng dừng can thiệp.....	71
Bảng 3.9.	Thay đổi chỉ số Z-score sau 6 tháng dừng can thiệp (T <sub>9</sub> -T <sub>15</sub> ) ....	72
Bảng 3.10.	Chỉ số hiệu quả duy trì đối với tỷ lệ các thể SDD sau 6 tháng dừng can thiệp (T <sub>9</sub> - T <sub>15</sub> ).....	73
Bảng 3.11.	Mức tăng cân nặng và chiều cao ở giai đoạn can thiệp (T <sub>0</sub> -T <sub>9</sub> ) và giai đoạn dừng can thiệp (T <sub>9</sub> -T <sub>15</sub> ).....	75
Bảng 3.12.	Mức tăng các chỉ số Z-score ở giai đoạn can thiệp (T <sub>0</sub> -T <sub>9</sub> ) và giai đoạn dừng can thiệp (T <sub>9</sub> -T <sub>15</sub> ) .....	76

Bảng 3.13.	Thay đổi nồng độ Hb sau 9 tháng can thiệp (T <sub>0</sub> -T <sub>9</sub> ).....	77
Bảng 3.14.	Thay đổi nồng độ vi chất dinh dưỡng (Sắt và Kẽm) sau 9 tháng can thiệp (T <sub>0</sub> -T <sub>9</sub> ).....	78
Bảng 3.15.	Thay đổi nồng độ IgA và IGF-1 sau 9 tháng can thiệp (T <sub>0</sub> -T <sub>9</sub> )..	79
Bảng 3.16.	Chỉ số hiệu quả đối với tỷ lệ thiếu máu sau 9 tháng can thiệp (T <sub>0</sub> -T <sub>9</sub> ) .	80
Bảng 3.17.	Chỉ số hiệu quả đối với tỷ lệ thiếu sắt và kẽm huyết thanh sau 9 tháng can thiệp (T <sub>0</sub> -T <sub>9</sub> ) .....	80
Bảng 3.18.	Chỉ số hiệu quả đối với tỷ lệ giảm IgA và IGF-1 huyết thanh sau 9 tháng can thiệp (T <sub>0</sub> -T <sub>9</sub> ) .....	82
Bảng 3.19.	Thay đổi nồng độ Hb máu sau 6 tháng dừng can thiệp (T <sub>9</sub> -T <sub>15</sub> )	82
Bảng 3.20.	Thay đổi nồng độ vi chất dinh dưỡng (Sắt và Kẽm) sau 6 tháng dừng can thiệp (T <sub>9</sub> -T <sub>15</sub> ).....	83
Bảng 3.21.	Thay đổi nồng độ IgA và IGF-1 sau 6 tháng dừng can thiệp (T <sub>9</sub> -T <sub>15</sub> ).....	84
Bảng 3.22.	Chỉ số hiệu quả đối với tỷ lệ giảm IgA và IGF-1 huyết thanh sau 6 tháng dừng can thiệp (T <sub>9</sub> -T <sub>15</sub> ) .....	86
Bảng 3.23.	Mức thay đổi về nồng độ Hb ở giai đoạn can thiệp (T <sub>0</sub> -T <sub>9</sub> ) và giai đoạn dừng can thiệp (T <sub>9</sub> -T <sub>15</sub> ) .....	87
Bảng 3.24.	Mức thay đổi về nồng độ Ferritin và Kẽm huyết thanh ở giai đoạn can thiệp (T <sub>0</sub> -T <sub>9</sub> ) và giai đoạn dừng can thiệp (T <sub>9</sub> -T <sub>15</sub> ).....	88
Bảng 3.25.	Mức thay đổi về nồng độ miễn dịch (IgA) và yếu tố tăng trưởng (IGF-1) ở giai đoạn can thiệp (T <sub>0</sub> -T <sub>9</sub> ) và giai đoạn dừng can thiệp (T <sub>9</sub> -T <sub>15</sub> ).....	89
Bảng 3.26.	Hiệu quả can thiệp đối với số lần và số ngày mắc bệnh NKHH	90
Bảng 3.27.	Hiệu quả can thiệp đối với số lần và số ngày mắc bệnh tiêu chảy ..	92
Bảng 4.1.	Tóm tắt bằng chứng về hiệu quả của tăng cường bổ sung vi chất dinh dưỡng .....	109

## DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 1.1.	Tỷ lệ SDD thấp còi trên toàn cầu, giai đoạn 1990-2015.....	6
Biểu đồ 1.2.	Tỷ lệ SDD thể thấp còi ở trẻ < 5 tuổi ở các nước đang phát triển của châu Á những năm gần đây .....	7
Biểu đồ 1.3.	Diễn biến tình trạng SDD thấp còi của trẻ dưới 5 tuổi ở Việt Nam	8
Biểu đồ 1.4.	Mối liên quan giữa chiều cao của trẻ và số ngày trẻ bị tiêu chảy và hiệu quả của bổ sung vitamin A .....	32
Biểu đồ 3.1.	Tỷ lệ các thể SDD tại thời điểm bắt đầu can thiệp (T <sub>0</sub> ).....	65
Biểu đồ 3.2.	Tỷ lệ thiếu sắt và kẽm tại thời điểm trước can thiệp (T <sub>0</sub> ).....	66
Biểu đồ 3.3.	Chỉ số hiệu quả thô về giảm tỷ lệ các thể suy dinh dưỡng sau 9 tháng can thiệp.....	70
Biểu đồ 3.4.	Hiệu quả giảm tỷ lệ SDD thấp còi sau 6 tháng dùng can thiệp...	74
Biểu đồ 3.5.	Mức giảm tỷ lệ thiếu máu, thiếu sắt và thiếu kẽm sau 9 tháng can thiệp (T <sub>0</sub> -T <sub>9</sub> ).....	81
Biểu đồ 3.6.	Chỉ số hiệu quả thô về giảm tỷ lệ thiếu sắt sau 6 tháng dùng can thiệp .....	85
Biểu đồ 3.7.	Chỉ số hiệu quả thô về giảm tỷ lệ thiếu IgA và IGF-1 sau 6 tháng dùng can thiệp.....	85
Biểu đồ 3.8.	Tần số mắc nhiễm khuẩn hô hấp sau 9 tháng can thiệp.....	91
Biểu đồ 3.9.	Tần số mắc tiêu chảy cấp sau 9 tháng can thiệp .....	93
Biểu đồ 3.10.	Cải thiện tình trạng biếng ăn của trẻ tại các thời điểm can thiệp (T <sub>0</sub> -T <sub>15</sub> ) .....	94
Biểu đồ 4.1.	Diễn biến tình trạng SDD thấp còi của trẻ dưới 5 tuổi phân bố theo vùng sinh thái .....	95
Biểu đồ 4.2.	Sự thay đổi về tỷ lệ các thể suy dinh dưỡng theo lứa tuổi ở các nước đang phát triển .....	96
Biểu đồ 4.3.	Tỷ lệ SDD của các trẻ <5 tuổi theo trình độ học vấn của bà mẹ ....	97

## DANH MỤC SƠ ĐỒ VÀ HÌNH VẼ

Sơ đồ 1.1.	Mô hình nguyên nhân suy dinh dưỡng .....	9
Sơ đồ 1.2.	Hậu quả của suy dinh dưỡng thấp còi theo chu kỳ vòng đời ....	12
Sơ đồ 1.3.	Mô hình logic của sự can thiệp dinh dưỡng giải quyết thấp còi ở vùng thành thị .....	14
Sơ đồ 1.4.	Mô hình logic về mối liên hệ trực tiếp giữa các yếu tố nguy cơ thấp còi, can thiệp và tỷ lệ tử vong/tàn tật .....	17
Sơ đồ 1.5.	Tóm tắt những bất thường ở trục GH-IGF-1 gây ra do SDD protein năng lượng .....	24
Sơ đồ 1.6.	Tác động của hạn chế calorie lên đĩa tăng trưởng đầu xương .....	25
Sơ đồ 1.7.	Nguồn kẽm và chức năng kẽm trong cơ thể .....	28
Sơ đồ 2.1.	Sơ đồ các bước tổ chức nghiên cứu. ....	62
Hình 2.1.	Hình ảnh sản phẩm Viaminokid.....	48
Hình 2.2.	Hình ảnh gói Placebo.....	49