

# TIÊU CHẢY CẤP

PGS.TS.BS. Nguyễn Anh Tuấn

## MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Định nghĩa tiêu chảy ở trẻ em.
2. Định nghĩa ba thể lâm sàng của tiêu chảy: tiêu chảy cấp, tiêu chảy kéo dài và hội chứng lỵ.
3. Trình bày hai cơ chế chính gây tiêu chảy: tiêu chảy thẩm thấu và tiêu chảy tăng xuất tiết.
4. Áp dụng bảng phân loại mất nước để đánh giá mất nước cho một trẻ tiêu chảy.
5. Điều trị ba mức độ mất nước bằng các phác đồ tương ứng.
6. Điều trị hai thể tiêu chảy thường gặp nhất: tiêu chảy cấp và hội chứng lỵ.
7. Biết cách phòng ngừa bệnh tiêu chảy.

## 1. ĐẠI CƯƠNG

Bệnh tiêu chảy (hay còn gọi là viêm dạ dày ruột – Gastroenteritis) là tình trạng viêm của dạ dày ruột, thường được nhận biết bằng ba biểu hiện lâm sàng chính: tiêu chảy cấp, hội chứng lỵ và tiêu chảy kéo dài. Tiêu chảy là một trong những gánh nặng bệnh tật và là nguyên nhân gây tử vong nhiều nhất ở trẻ dưới 5 tuổi trên toàn cầu. Bài này chủ yếu nói về tiêu chảy cấp.

## 2. ĐỊNH NGHĨA

Tiêu chảy được định nghĩa là tình trạng đi tiêu phân lỏng bất thường hay toàn nước từ 3 lần trở lên trong 24 giờ. Ở trẻ nhỏ, đặc biệt là trẻ bú mẹ, việc đi tiêu phân lợn cợn nhiều lần trong ngày vẫn được xem là bình thường. Để xác định có tiêu chảy hay không ở những trẻ này, sự thay đổi tính chất phân được xem là quan trọng hơn là số lần đi tiêu trong ngày.

Tiêu chảy cấp là khi tiêu chảy không quá 14 ngày. Tiêu chảy từ 14 ngày trở lên gọi là tiêu chảy kéo dài. Một số tài liệu còn định nghĩa tiêu chảy từ 30 ngày trở lên gọi là tiêu chảy mạn tính. Hội chứng lỵ là khi bệnh nhân đi tiêu phân lỏng kèm có máu trong phân.

Tiêu chảy gây tử vong hàng thứ 2 thế giới đối với trẻ < 5 tuổi, chỉ sau viêm phổi

## 3. NGUYÊN NHÂN

Đối với mẹ khai trẻ đi tiêu có máu, WHO cho phép chúng ta tin tưởng luôn mà không cần làm xét nghiệm soi phân để check lại vì đa phần trường hợp mẹ khai là đúng -> chẩn đoán Hội chứng lỵ

Có thể chia làm hai nhóm lớn: nhiễm trùng và không nhiễm trùng, trong đó nhóm nhiễm trùng chiếm đa số.

### 3. NGUYÊN NHÂN

Có thể chia làm hai nhóm lớn: nhiễm trùng và không nhiễm trùng, trong đó nhóm nhiễm trùng chiếm đa số.

#### 3.1. Virus

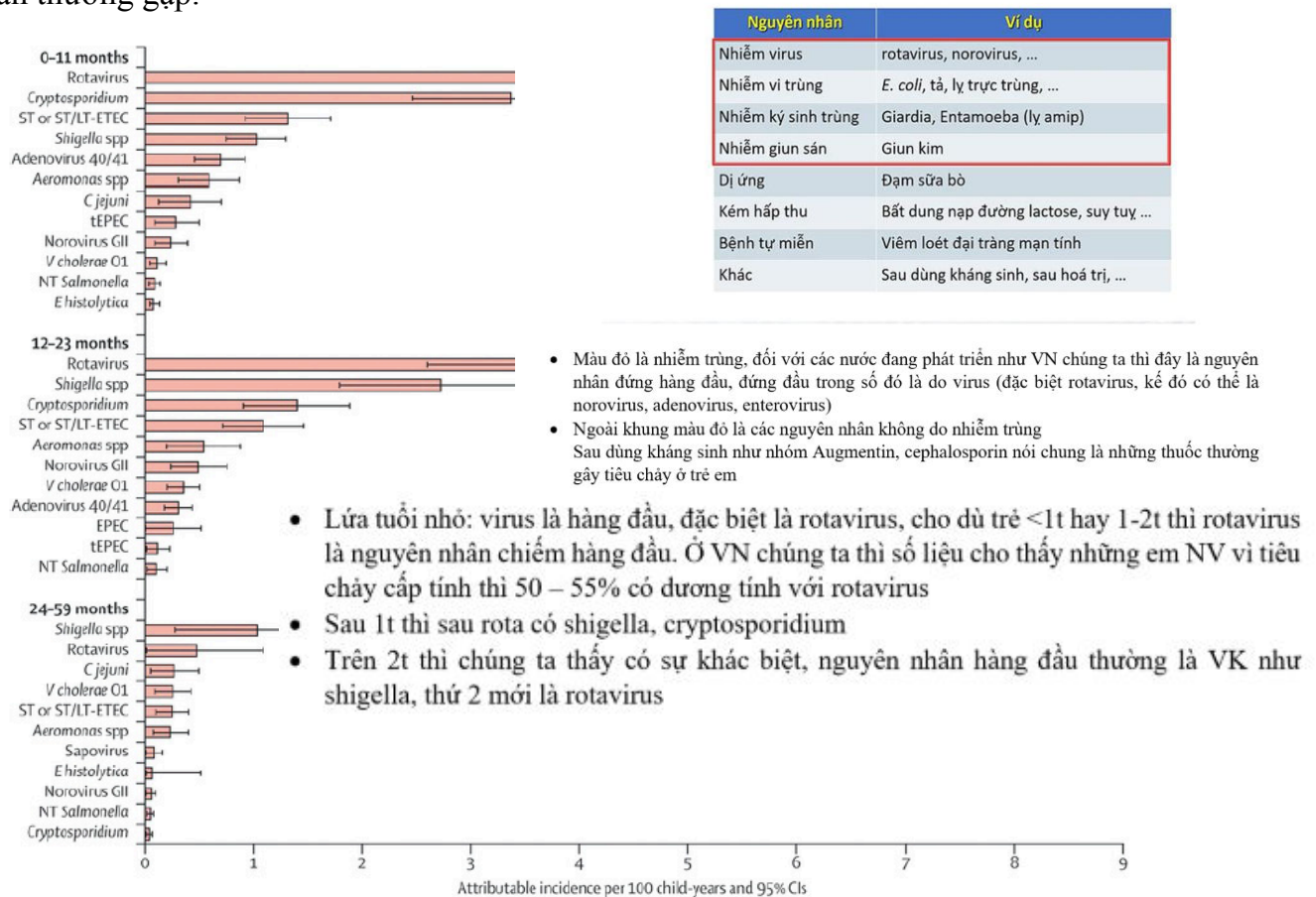
Rotavirus là tác nhân hàng đầu gây tiêu chảy cấp ở trẻ em trên toàn cầu. Tỷ lệ nhiễm rotavirus ở trẻ tiêu chảy cấp nhập viện dao động từ 35-60% tùy quốc gia. Tại Việt Nam, số liệu nghiên cứu của mạng lưới giám sát tiêu chảy do rotavirus cho thấy có 45-55% trẻ nhập viện dương tính với rotavirus trong phân. Norovirus là tác nhân đứng thứ hai trong nhóm, thường gây những đợt dịch tại các cơ sở như trường học, tàu du lịch dài ngày, nhà hàng,... Ngoài ra, adenovirus type 40, 41 và enterovirus cũng là các nguyên nhân có thể gặp.

#### 3.2. Vi khuẩn

Các vi khuẩn thường gây bệnh tiêu chảy cấp là *Salmonella nontyphi*, *Shigella*, *E. coli*, *Campylobacter* và *Yersinia*. *Vibrio cholerae* có thể gây những đợt dịch tả, lây lan nhanh, tiêu chảy ô ạt, dễ mất nước và tử vong. *Clostridium difficile* có thể nhiễm trong bệnh viện hay ngoài cộng đồng, đặc biệt gây nên bệnh cảnh viêm đại tràng giả mạc.

#### 3.3. Ký sinh trùng

*Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis* và *Cryptosporidium* spp. là những tác nhân thường gặp.



Hình 18.1. Tần suất tác nhân gây tiêu chảy mức độ trung bình-nặng trên 100 trẻ-năm tại các nước đang phát triển (Kotloff KL et al., Lancet 2013;382:209-222)

#### 4. DỊCH TỄ

Một số tình huống lây nhiễm gợi ý liên quan đến các tác nhân gây bệnh cụ thể như sau:

**Bảng 18.1.** Tình huống lây nhiễm gợi ý tác nhân gây bệnh

Điều kiện tiếp xúc	Tác nhân
<b>Qua thức ăn</b>	
Dịch tiêu chảy thông qua thức ăn	Norovirus, <i>Salmonella nontyphi</i> , <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Bacillus cereus</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Campylobacter</i> spp., ETEC, STEC, <i>Listeria</i> , <i>Shigella</i>
Sữa chưa được tiệt trùng bằng phương pháp Pasteur, các chế phẩm từ sữa	<i>Salmonella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i> , độc tố <i>S. aureus</i> , <i>Cryptosporidium</i> , STEC
Thịt không được nấu chín	STEC (thịt bò), <i>C. perfringens</i> (thịt bò, gia cầm), <i>Salmonella</i> (gia cầm), <i>Campylobacter</i> (gia cầm), <i>Yersinia</i> (thịt heo), <i>S. aureus</i> (gia cầm)
Trái cây, rau củ quả	STEC, <i>Salmonella nontyphi</i> , <i>Cyclospora</i> , <i>Cryptosporidium</i> , Norovirus, Hepatitis A virus, <i>Listeria monocytogenes</i>
Trứng không được nấu chín	<i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i>
Tôm cua ốc còn sống	<i>Vibrio</i> , Norovirus, Hepatitis A virus, <i>Plesiomonas</i>
<b>Qua tiếp xúc</b>	
Bơi hoặc uống nước không sạch	<i>Campylobacter</i> , <i>Cryptosporidium</i> , <i>Giardia</i> , <i>Shigella</i> , <i>Salmonella</i> , STEC
Nhân viên y tế, bệnh nhân phải chăm sóc lâu ngày	Norovirus, <i>Clostridium difficile</i> , <i>Shigella</i> , <i>Cryptosporidium</i> , <i>Giardia</i> , STEC, Rotavirus
Trẻ em hoặc nhân viên trong nhà giữ trẻ	Rotavirus, <i>Cryptosporidium</i> , <i>Giardia</i> , <i>Shigella</i> , STEC
Có dùng kháng sinh gần đây	<i>Clostridium difficile</i> , <i>Salmonella</i> đa kháng thuốc
Du lịch đến những nơi điều kiện sống hạn chế	<i>E. coli</i> (EAEC, ETEC, EIEC), <i>Shigella</i> , <i>Salmonella typhi</i> và <i>nontyphi</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Vibrio cholerae</i> , <i>Entamoeba histolytica</i> , <i>Giardia</i> , <i>Cryptosporidium</i>
Tiếp xúc với vật nuôi đang bị tiêu chảy	<i>Campylobacter</i> , <i>Yersinia</i>
Tiếp xúc với phân heo	<i>Balantidium coli</i>
Tiếp xúc với gia cầm còn nhỏ	<i>Salmonella nontyphi</i>
Đi thăm nông trại hay vật nuôi	STEC, <i>Cryptosporidium</i> , <i>Campylobacter</i>
<b>Một số tình huống khác</b>	
Tuổi	Rotavirus (6-18 tháng), <i>Salmonella nontyphi</i> (sơ sinh đến 3 tháng), <i>Shigella</i> (1-7 tuổi), <i>Campylobacter</i> (thanh thiếu niên)

Điều kiện tiếp xúc	Tác nhân
Suy giảm miễn dịch	<i>Salmonella nontyphi</i> , <i>Cryptosporidium</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Shigella</i> , <i>Yersinia</i>
Tích tụ sắt hoặc bệnh lý hemoglobin	<i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Salmonella</i>
AIDS, điều trị thuốc ức chế miễn dịch	<i>Cryptosporidium</i> , <i>Cyclospora</i> , <i>Cystoisospora</i> , <i>Mycobacterium avium</i> , <i>Cytomegalovirus</i>

**Thay đổi theo mùa:** có thể khác nhau giữa các nước có khí hậu ôn đới và nhiệt đới. Rotavirus và Norovirus thường xuất hiện vào lúc thời tiết lạnh (cuối đông và đầu xuân) ở các nước ôn đới. Tại Việt Nam, rotavirus xuất hiện quanh năm với hai đỉnh tăng nhẹ vào đầu mùa mưa và đầu mùa khô. *Salmonella*, *Shigella* và *Campylobacter* thường gây bệnh ở những nơi ẩm áp, trong khi *Yersinia* có xu hướng xuất hiện vào mùa lạnh.

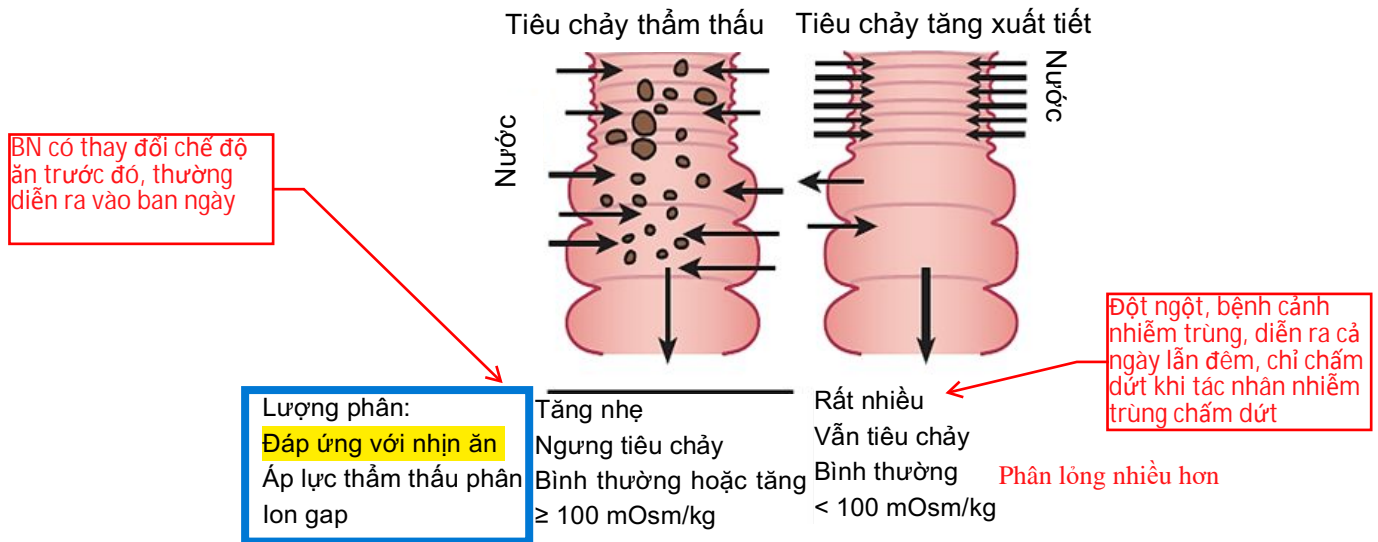
## 5. CƠ CHẾ BỆNH SINH CỦA TIÊU CHẢY PHÂN LỎNG

Nhìn chung, hai quá trình quan trọng giúp cho phân có hình dạng bình thường là quá trình **hấp thu** và **bài tiết**. Chỉ cần mất cân bằng nhỏ trong hai quá trình đối lập này là chúng ta có thể bị tiêu chảy. Thực tế, hai quá trình đồng thời xảy ra ở cả vi nhung mao và hêm tuyến, tuy nhiên, **quá trình hấp thu xảy ra chủ yếu tại vi nhung mao** và ngược lại, quá trình **bài tiết phần lớn diễn ra tại hêm tuyến**. Tại tế bào ruột, **sự hấp thu vượt xa sự bài tiết** về mặt số lượng nên nhìn chung, chúng ta không bị tiêu chảy.

### 5.1. Tiêu chảy thẩm thấu

Trong tiêu chảy thẩm thấu, niêm mạc ruột không thể tiêu hóa, hấp thu một hay nhiều **đường chất nào đó**. Nó có thể do bất thường trong quá trình tiêu hóa hấp thu hoặc do ruột phải tiếp nhận một lượng lớn các chất hòa tan, vượt quá khả năng tiêu hóa hấp thu bình thường của ruột (ví dụ: **uống một lượng lớn sữa chứa nhiều đường lactose cùng một lúc trên những người bị bất dung nạp lactose**). Kết quả là các **chất hoàn tan tạo ra một lực thẩm thấu**, chủ yếu do nồng độ cao của chúng, **làm cho nước đi xuyên qua các mối nối tight junction vào lòng ruột**. Biểu hiện chủ yếu của tiêu chảy thẩm thấu là **lượng phân tỉ lệ với hàm lượng chất không hấp thu được**, thường là không quá nhiều và **nhanh chóng thoái lui nếu ngưng cung cấp chất kém hấp thu đó** (ví dụ: trẻ bị bất dung nạp đường lactose khi tạm ngưng ăn đường miệng thì tiêu chảy cũng giảm theo). Thường thì phân của tiêu chảy thẩm thấu có **anion gap trong phân cao trên 100 mOsm/kg**.

Tại đại tràng, các chất không tiêu hóa hấp thu được có thể tiếp tục tạo một áp lực thẩm thấu cao và nước tiếp tục di chuyển vào lòng ruột tại đây.

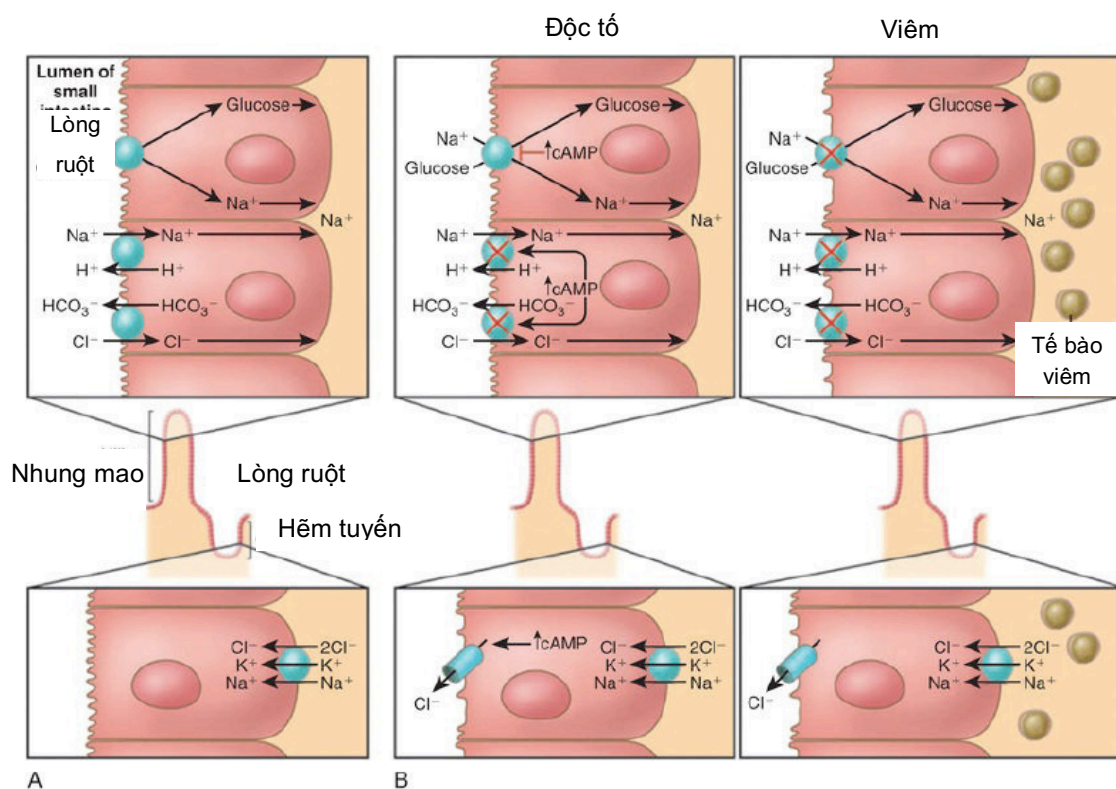


**Hình 18.2.** Cơ chế của tiêu chảy thẩm thấu và tăng xuất tiết kèm các dạng đáp ứng khác nhau của đại tràng [2]

## 5.2. Tiêu chảy xuất tiết

Trong tiêu chảy xuất tiết, sự chuyển dịch ion qua màng tế bào bị chuyển qua dạng chủ động, có thể là hậu quả của nhiều yếu tố nhưng thường là nhiễm trùng. Sau khi quần cư (colonization), tác nhân gây bệnh đường ruột sẽ bám dính hoặc xâm nhập vào tế bào biểu mô, từ đó sản xuất enterotoxin hoặc cytotoxin. Chúng có thể khởi phát các cytokine thu hút tế bào viêm, chuyển các tế bào này sang trạng thái kích hoạt và bài tiết prostaglandin hoặc yếu tố kích hoạt tiểu cầu. Kết quả của hàng loạt dây chuyền phản ứng sẽ làm tăng một hay nhiều chất dẫn truyền thứ phát là cAMP, cGMP và  $\text{Ca}^{++}$ /protein kinase C, chúng tác động trực tiếp lên kênh ion, ức chế kênh Na nhưng tăng hoạt động kênh Cl, hậu quả là Cl được bơm ra khỏi tế bào vào lòng ruột, kéo theo sự di chuyển thụ động của  $\text{Na}^+$  và nước vào lòng ruột. Biểu hiện của tiêu chảy xuất tiết là lượng phân thải ra cao, kém đáp ứng với nhịn ăn và anion gap trong phân bình thường.

Vai trò của đại tràng trong tiêu chảy xuất tiết khác nhau tùy nguyên nhân. Nếu việc tăng xuất tiết chỉ xảy ra tại ruột non thì đại tràng sẽ tăng khả năng hấp thu để bù trừ lại lượng nước mất tại ruột non. Tuy nhiên, trong một số trường hợp đại tràng cũng bị ảnh hưởng (ví dụ, tăng xuất tiết do vi khuẩn tấn công đại tràng) thì đại tràng cũng tăng xuất tiết. Hoặc ngay cả trong một số trường hợp đại tràng không bị ảnh hưởng trực tiếp do tác nhân gây bệnh nhưng có thể vẫn bị đặt trong tình trạng tăng xuất tiết do ảnh hưởng của hệ thống thần kinh ruột lan truyền từ ruột non xuống.



**Hình 18.3.** Sự chuyển dịch của  $\text{Na}^+$  và  $\text{Cl}^-$  tại tế bào ruột non. (A) Ở người bình thường. (B) Trong tình huống người bệnh, gây ra bởi độc tố hay hiện tượng viêm [3]

Một cách tiếp cận khác về cơ chế tiêu chảy nhiễm trùng dựa vào mức độ tổn thương tế bào biểu mô ruột.

**Bảng 18.2.** Một cách phân loại khác về cơ chế gây tiêu chảy

	Dạng nhiễm trùng		
	I	II	III
Cơ chế	Không viêm (enterotoxin hoặc dính/xâm lấn nông)	Viêm, phá hủy biểu mô (xâm lấn, cytotoxin)	Xâm nhập
Vị trí	Đoạn gần ruột non	Đại tràng	Đoạn xa ruột non
Biểu hiện	Tiêu lỏng nước	Hội chứng lỵ	Sốt thương hàn
Xét nghiệm phân	Không có bạch cầu Không hoặc tăng nhẹ lactoferrin	Bạch cầu đa nhân Tăng nhiều lactoferrin	Bạch cầu đơn nhân
Tác nhân	<i>Vibrio cholerae</i> ETEC <i>Clostridium perfringens</i> <i>Bacillus cereus</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Khác: <i>Giardia intestinalis</i> , rotavirus, norovirus, <i>Cryptosporidium</i> , EPEC, EAEC	<i>Shigella</i> EIEC STEC <i>Salmonella nontyphi</i> <i>Vibrio parahaemolyticus</i> <i>Clostridium difficile</i> <i>Campylobacter jejuni</i> <i>Entamoeba histolytica</i>	<i>Yersinia enterocolitica</i> <i>Salmonella typhi</i> <i>Salmonella paratyphi</i> <i>Campylobacter</i>



## 6. BIỂU HIỆN LÂM SÀNG

Trên lâm sàng, cách tiếp cận thường được dùng là chia tiêu chảy làm ba thể: tiêu chảy cấp, tiêu chảy kéo dài và hội chứng ly. Về cơ bản, cơ chế bệnh sinh, các rối loạn cơ bản và hướng xử trí cũng khá khác nhau giữa ba thể trên. Biểu hiện lâm sàng của tiêu chảy cấp phụ thuộc vào nhiều yếu tố như tác nhân gây bệnh, tuổi của bệnh nhân, tình trạng dinh dưỡng, tình trạng miễn dịch, bệnh lý đi kèm,... Một nghiên cứu trên 604 trẻ 3-36 tháng tuổi mắc tiêu chảy cấp tại Hoa Kỳ cho thấy các biểu hiện lâm sàng như sau:

**Bảng 18.3.** Biểu hiện lâm sàng của 604 trẻ tiêu chảy trong một nghiên cứu tại Hoa Kỳ

Biểu hiện	
Thời gian tiêu chảy trung bình (ngày)	2 [1-5]
Tần suất đi tiêu trung bình trong ngày (lần)	6 [3-18]
Triệu chứng kèm theo	
Giảm ngon miệng	320 (52,4%)
Cảm lạnh	283 (46,3%)
Sốt	173 (28,3)
Đau bụng	114 (18,7%)
Nôn ói	102 (16,7%)
Phân nhày	98 (16,3%)
Phân máu	5 (0,8%)
Được chỉ định kháng sinh trong vòng 10 ngày trước	75 (12,3%)
Tiếp xúc với người bệnh tại nhà trong vòng 2 tuần	135 (22,1%)
Xử trí	
Đi khám bác sĩ/vào cấp cứu	59 (9,7%)
Nhập viện	2 (0,3%)

### 6.1. Tiêu chảy do virus

Điển hình là tiêu chảy do **Rotavirus**, thường khởi đầu bằng nôn ói theo sau bằng tiêu lỏng phân không máu. Sốt có thể thấy trong một nửa các trường hợp. Không có bạch cầu trong phân nhưng có khoảng 20% các trường hợp ghi nhận phân nhày. Thường hồi phục hoàn toàn trong vòng 7 ngày. Bất dung nạp đường lactose có thể thấy trong 10-20% các trường hợp nhưng hầu hết không quan trọng trên lâm sàng. Khó có thể xác định tác nhân virus nếu chỉ dựa vào lâm sàng, tuy nhiên, nếu tiêu chảy có thời gian ủ bệnh ngắn, xuất hiện thành dịch trong các cơ sở như trường học, nhà hàng, tàu du lịch với bệnh cảnh nôn ói nhiều thì **Norovirus** có thể được nghĩ đến.

## 6.2. Tiêu chảy do vi khuẩn

Mặc dù triệu chứng có thể trùng lặp, nhưng tiêu chảy do vi khuẩn có thể biểu hiện bằng sốt cao, tiêu máu, đau bụng, không khởi đầu bằng nôn ói và tần suất đi tiêu cao. Các tác nhân vi khuẩn điển hình thường gặp là *Salmonella nontyphi*, *Shigella*, *Campylobacter* và *Yersinia*, biểu hiện bằng một trong năm hội chứng: (1) tiêu chảy cấp, (2) hội chứng ly, (3) sốt thương hàn, (4) nhiễm trùng xâm lấn ngoài ruột (viêm hạch mạc treo, viêm ruột thừa, hoặc hiếm gặp hơn là viêm túi mật, tắc mạch mạc treo, viêm tụy cấp, viêm phổi, viêm tủy xương, viêm màng não, viêm mô tế bào, viêm khớp nhiễm trùng, viêm nội tâm mạc) và (5) lây truyền chu sinh từ mẹ sang con.

Hội chứng ly điển hình gây ra bởi *Shigella*. Bệnh thường khởi đầu bằng tiêu phân lỏng, sau vài giờ hay vài ngày chuyển qua tiêu lắt nhắt, mót rặn, phân có máu. Ngày nay, với việc sử dụng ciprofloxacin như thuốc đầu tay điều trị hội chứng ly, *Shigella* có xu hướng được tìm thấy ít hơn so với trước kia.

## 6.3. Tiêu chảy do động vật đơn bào (protozoa)

Bệnh do động vật đơn bào đường ruột thường có xu hướng kéo dài, 2 tuần hoặc hơn, nhưng thường tự giới hạn trên cá thể khỏe mạnh. Tiêu chảy do *Cryptosporidium* được chi phối mạnh bởi tình trạng dinh dưỡng và miễn dịch của bệnh nhân. Tác nhân động vật đơn bào nên được nghĩ đến nếu tiêu chảy kéo dài, kết hợp từng đợt bùng phát tiêu chảy kèm đau bụng, chướng bụng. Phân thường lỏng nhưng đôi lúc cũng có thể nhày và mùi khắm do kém hấp thu chất béo. Về *E. histolytica*, ngoài tiêu chảy còn có thể gây hội chứng ly hay áp-xe gan (có hoặc không kèm theo bệnh lý amip ở ruột).

## 7. ĐÁNH GIÁ LÂM SÀNG

Nên xác định nhanh bệnh nhân có biểu hiện nặng cần xử trí ngay hay không. Sau đó, chú ý đánh giá tình trạng mất nước và rối loạn điện giải, nhiễm khuẩn huyết hoặc nhiễm trùng xâm nhập, tình trạng dinh dưỡng, bệnh lý đi kèm, đánh giá nguy cơ thất bại bù nước đường uống và gợi ý tác nhân nếu được.

### 7.1. Đánh giá biểu hiện nặng

Đánh giá nhanh tổng trạng của trẻ, lấy các dấu hiệu sinh tồn, thời gian hồi phục màu da, lượng nước tiểu,...

### 7.2. Đánh giá dấu hiệu mất nước

Chính xác nhất vẫn là đo cân nặng của trẻ và so với cân nặng gần nhất. Phần trăm cân nặng giảm so với trước là chỉ số quan trọng để đánh giá mức độ mất nước. Tuy nhiên, việc có được cân nặng chính xác và trong thời gian gần nhất không phải lúc nào cũng có, nhất là ở những nơi chăm sóc y tế còn hạn chế.

Đánh giá lượng nước tiểu



Tài liệu Xử trí lồng ghép các bệnh thường gặp ở trẻ em (Integrated Management of Childhood Illness-IMCI) của Tổ chức Y tế Thế giới có hướng dẫn cách đánh giá và phân loại mất nước như sau:

**Bảng 18.4.** Bảng phân loại mất nước và % nước mất theo trọng lượng cơ thể

Đánh giá	Phân loại	Lượng dịch đã mất (tính theo % trọng lượng cơ thể)	Lượng dịch đã mất (tính theo mL/kg trọng lượng cơ thể)
Có <b>hai trong các dấu hiệu</b> sau: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Li bì hoặc khó đánh thức</li> <li>• Mắt trũng</li> <li>• Không uống được nước hoặc uống kém</li> <li>• Dấu véo da mất rất chậm (&gt; 2 giây)</li> </ul>	<b>Mất nước nặng</b>	<b>&gt; 10%</b>	<b>&gt; 100 mL/kg</b>
Có <b>hai trong các dấu hiệu</b> sau: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vật vã, kích thích</li> <li>• Mắt trũng</li> <li>• Uống háo hức, khát</li> <li>• Dấu véo da mất chậm (&lt; 2 giây)</li> </ul>	<b>Có mất nước</b>	<b>5-10%</b>	<b>50-100 mL/kg</b>
Không đủ các dấu hiệu để phân loại mất nước nặng hoặc có mất nước	Không mất nước	<b>&lt; 5%</b>	<b>&lt; 50 mL/kg</b>

### 7.3. Đánh giá rối loạn khác

Như điện giải (tăng hoặc giảm Na, K), toan chuyển hóa, hạ đường huyết,...

### 7.4. Đánh giá bệnh lý đi kèm hoặc thậm chí là nguyên nhân gây tiêu chảy

Viêm tai giữa, viêm phổi, sỏi, nhiễm trùng huyết,...

### 7.5. Đánh giá nguy cơ thất bại bù nước đường uống

Quan trọng để quyết định phương thức bù nước cho trẻ và ước lượng lượng dịch bù trong thời gian tới. Các **yếu tố nguy cơ bao gồm**: rối loạn tri giác, loét miệng nặng, nôn tất cả mọi thứ hoặc nôn > 4 lần/giờ, liệt ruột, chướng bụng nhiều, tốc độ thải phân cao (tiêu phân lỏng nhiều nước > 2 lần/giờ hoặc từ 15-20 mL/kg/giờ), **bất dung nạp với thành phần glucose trong gói ORS** (uống ORS thải phân cao hơn, tình trạng này hiếm gặp).

### 7.6. Xác định tác nhân ĐA SỐ các trường hợp tiêu chảy cấp không cần xét nghiệm, tuy nhiên không phải là tất cả

Không phải lúc nào cũng khả thi. Dựa vào bệnh cảnh xuất hiện, yếu tố phơi nhiễm, độ tuổi, biểu hiện lâm sàng, tính chất phân để cân nhắc gợi ý tác nhân gây bệnh. Tuy nhiên, trên thực hành lâm sàng, **việc xác định tác nhân hầu hết là không cần thiết** mà chỉ cố gắng thực hiện trong **một số trường hợp đặc biệt** như **tiêu chảy trên một bệnh nền mạn tính, trẻ có cơ địa suy giảm miễn dịch, tiêu chảy điều trị lâu mà vẫn không giảm**,...

**-Chỉ định xét nghiệm máu:**

- Mất nước > 5%
- Cần truyền dịch (đánh giá trước và sau truyền dịch xem đáp ứng)
- Đánh giá độ nặng của biến chứng (chức năng thận, KMDM, ion đồ)
- Nguy cơ thất bại đường uống

**Chỉ định xét nghiệm phân khi:**

- Tiêu chảy phân có máu và KÉM ĐÁP ỨNG VỚI ĐIỀU TRỊ
- Tiêu chảy xảy ra trong BV (thường do VK đa kháng thuốc)
- Cơ địa bệnh mạn tính
- Suy giảm miễn dịch
- Chẩn đoán không rõ ràng

**8. XÉT NGHIỆM PHÂN**

Việc soi và cấy phân hầu hết là KHÔNG CẦN phải thực hiện trong các trường hợp tiêu chảy cấp ở trẻ em. Xét nghiệm phân chỉ thực hiện trên những ca tiêu máu nghi ngờ có hội chứng tán huyết ure huyết cao, hoặc trên trẻ suy giảm miễn dịch, hoặc trên những trường hợp điều trị khó khăn. Bach cầu trong phân gợi ý có sự xâm nhập của vi khuẩn tại đại tràng. Ngày nay, với sự tiến bộ của ngành sinh học phân tử đã giúp ích rất nhiều trong việc xác định tác nhân vi sinh hiện diện trong phân trẻ bị tiêu chảy.

*Soi phân trong hội chứng lỵ thấy hồng cầu*

**9. XỬ TRÍ**

(xem thêm chi tiết tại bài Tiếp cận trẻ tiêu chảy cấp – sách Thực hành lâm sàng Nhi).

**9.1. Nguyên tắc điều trị**

- Điều trị tình trạng bệnh nặng hay khẩn cấp nếu có
- Bù lại lượng nước đã mất nếu có
- Điều trị duy trì lượng nước tiếp tục mất trong thời gian tới
- Điều chỉnh các rối loạn điện giải, toan kiềm nếu có
- Bổ sung kẽm
- Dinh dưỡng hợp lý
- Điều trị tác nhân nếu có chỉ định
- Phòng ngừa lây lan.

**9.2. Điều trị mất nước do tiêu chảy**

**Dung dịch bù nước Oresol (Oral Rehydration Solution):** nhiều nghiên cứu cho thấy Oresol dùng để bù nước an toàn cho trẻ ở các nước đã cũng như đang phát triển và bất kể nguyên nhân là gì. Đặc biệt, Oresol áp lực thẩm thấu thấp, 245 mOsm/L so với 275-295 mOsm/L trong huyết thanh, ngoài việc sử dụng hiệu quả trong điều trị duy trì cũng như bù nước đã được chứng minh giúp làm giảm lượng phân thải ra, giảm nguy cơ phải truyền tĩnh mạch ngoài dự kiến, ít nôn ói và không làm tăng nguy cơ hạ natri máu khi so sánh với gói Oresol tiêu chuẩn trước đây (311 mOsm/L). Loại Oresol áp lực thẩm thấu thấp cũng được khuyến cáo dùng cho người lớn và trẻ em bị tả, một tình trạng tiêu chảy mất nhiều natri. Gần đây, mặc dù có nhiều cố gắng trong công tác tuyên truyền nhưng các khảo sát vẫn còn ghi nhận trẻ em dưới 5 tuổi mắc tiêu chảy tại các nước đang phát triển vẫn chưa được sử dụng Oresol nhiều, cụ thể là chỉ 34% trong năm 2000 và 37% ở thời điểm năm 2007.

Thành phần gói Oresol áp lực thẩm thấu thấp (mOsm/L):

- |           |    |
|-----------|----|
| - Glucose | 75 |
| - Na      | 75 |
| - K       | 20 |

- Cl 65
- Citrate 10
- Áp lực thẩm thấu 245 mOsm/L.

Cần biết, một số loại nước uống công nghiệp có áp lực thẩm thấu cao, có thể đến 500-700 mOsm/L, sẽ làm nặng nề thêm tình trạng tiêu chảy đang có.

### Điều trị mất nước do tiêu chảy

**Bảng 18.5.** Nguyên tắc điều trị bù nước theo phân loại mất nước

Mức độ mất nước	Phác đồ	Điều trị bù nước	Điều trị thay thế lượng dịch tiếp tục mất
Không mất nước	A	Không	<ul style="list-style-type: none"> <li>Trẻ &lt; 2 tuổi: 50-100 mL sau mỗi lần tiêu lỏng hoặc nôn ói</li> <li>Trẻ ≥ 2 tuổi: 100-200 mL sau mỗi lần tiêu lỏng hoặc nôn ói</li> <li>Nếu trẻ nôn sau uống thì nghỉ 10 phút, sau đó cho uống lại với tốc độ chậm hơn</li> <li>Uống cho tới khi ngừng tiêu chảy</li> </ul>
Có mất nước	B	<ul style="list-style-type: none"> <li>Oresol 75 mL/kg trong 4 giờ. Cho trẻ uống thêm nếu trẻ đòi.</li> <li>Sau 4 giờ đánh giá lại: <ul style="list-style-type: none"> <li>*Nếu không mất nước: phác đồ A.</li> <li>*Nếu mất nước nặng: phác đồ C</li> <li>*Nếu có mất nước: phác đồ B lần thứ 2.</li> </ul> </li> <li>Sau 4 giờ phác đồ B lần 2, đánh giá lại: <ul style="list-style-type: none"> <li>*Nếu không mất nước: phác đồ A</li> <li>*Nếu có mất nước hoặc mất nước nặng: nhập viện, phác đồ C</li> </ul> </li> </ul>	Như phác đồ A
Mất nước nặng	C	<p>Truyền Lactated Ringer's hoặc Normal Saline 100 mL/kg</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt; 12 tháng: 30 mL/kg trong 1 giờ và 70 mL/kg trong 5 giờ kể</li> <li>≥ 12 tháng: 30 mL/kg trong 30 phút và 70 mL/kg trong 2 giờ 30 phút kể</li> </ul> <p>Khi đủ dịch đánh giá lại:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>*Nếu không mất nước: phác đồ A</li> <li>*Nếu có mất nước: phác đồ B</li> <li>*Nếu mất nước nặng: phác đồ C lần 2</li> </ul>	Như trên. Nếu bệnh nhân uống không được thì có thể cho qua ống thông mũi-dạ dày

### 9.3. Bổ sung kẽm

Kẽm quan trọng cho hệ thống miễn dịch của trẻ và giúp ngăn chặn những đợt tiêu chảy mới trong vòng 2-3 tháng sau điều trị. Bằng chứng cho thấy bổ sung kẽm cũng giúp rút ngắn thời gian tiêu chảy. Kẽm cũng giúp cải thiện sự ngon miệng và tăng trưởng cho trẻ đang bị tiêu chảy. Liều dùng: Giảm thời gian tiêu chảy nửa ngày

- < 6 tháng tuổi: 10 mg kẽm nguyên tố/ngày
  - ≥ 6 tháng tuổi: 20 mg kẽm nguyên tố/ngày
- Tuy nhiên bằng chứng của WHO có vẻ cho thấy Zn không có tác động đến thời gian tiêu chảy mà còn có thể gây nôn ói nhiều hơn ở trẻ nhỏ -> không dùng nếu trẻ < 6 tháng

Lưu ý: Hàm lượng ghi trên viên kẽm thường là muối kẽm chứ không phải kẽm nguyên tố. Cho trẻ uống càng sớm càng tốt khi bị tiêu chảy và lưu ý người chăm sóc cho trẻ uống đủ 10-14 ngày ngay cả khi tiêu chảy đã chấm dứt.

Gần đây, một số nghiên cứu cho thấy kẽm hiếm khi thiếu ở trẻ dưới 6 tháng tuổi bú mẹ hoặc bú sữa công thức. Hơn nữa, việc uống kẽm ở trẻ nhỏ có thể gây nôn ói, làm cản trở quá trình bù nước nên việc bổ sung kẽm ở trẻ < 6 tháng tuổi nên cân nhắc, trong khi với trẻ > 6 tháng tuổi, việc bổ sung kẽm khi đang mắc tiêu chảy nên là thường quy.

### 9.4. Điều trị biến chứng

Rối loạn điện giải, toan kiềm, hạ đường huyết,...

### 9.5. Cho ăn lại

Nếu đang bú mẹ thì phải luôn tạo điều kiện cho trẻ bú bất cứ khi nào trẻ muốn và không có lý do gì để cản trở. Sữa mẹ ngoài việc cung cấp các yếu tố phòng ngừa tiêu chảy còn giúp phục hồi nhanh hơn cũng như có giá trị dinh dưỡng. Một số suy nghĩ sai lầm như nhịn ăn “cho ruột nghỉ ngơi” vẫn còn được thực hiện đâu đó, trong khi nhiều nghiên cứu với thiết kế tốt lại ủng hộ cho việc ăn lại sớm. Bằng chứng cho thấy với những trẻ tiêu chảy không nặng và không có toan chuyển hóa thì việc ăn lại hoàn toàn sau khi hoàn tất bù nước trong 4-6 giờ đầu được các trẻ dung nạp tốt. Thêm vào đó, việc điều trị bù nước giúp cải thiện sự ngon miệng ở trẻ, là kết quả của sự cải thiện cân bằng nước và kali. Hơn nữa, cho ăn lại sớm sau khi bù nước đầy đủ còn giúp trẻ phục hồi tính thấm thành ruột bị tổn thương do viêm ruột.

Bất dung nạp lactose từng được cho là yếu tố cản trở việc ăn lại sớm ở trẻ uống sữa công thức, do niêm mạc ruột bị tổn thương và sự thiếu hụt tạm thời men lactase tại ruột. Tuy nhiên, các nghiên cứu so sánh giữa chế độ ăn có và không có lactose cho kết quả không đồng nhất. Trong một nghiên cứu của Hội Tiêu hóa, Gan mật và Dinh dưỡng Nhi châu Âu (ESPGHAN), số trẻ có dấu hiệu của bất dung nạp lactose chỉ chiếm 3% và không có trẻ nào xuất hiện bất dung nạp lactose trước ngày 5 dù đang sử dụng sữa công thức có lactose. Trẻ suy dinh dưỡng có thể dễ xảy ra tình trạng bất dung nạp lactose hơn. Nếu lâm sàng nghi ngờ thì đo pH trong phân và xét nghiệm cận dư phân.

Ăn sữa chua lâu nay vẫn được khuyến khích vì lượng lactose đã được sử dụng một phần bởi các vi khuẩn sinh acid lactic có trong đó. Một số thử nghiệm lâm sàng trên những trẻ tiêu chảy có bất dung nạp carbohydrate thì thấy sử dụng sữa chua giúp giảm lượng phân thải ra và giảm thời gian tiêu chảy.

## 9.6. Sử dụng kháng sinh

### 9.6.1. Chỉ định

Ngay cả trong trường hợp tác nhân vi khuẩn đã nghi ngờ hoặc thậm chí đã được xác định, việc chỉ định kháng sinh trên trẻ tiêu chảy cấp không dễ dàng. Một số trường hợp cho kháng sinh còn làm kéo dài thời gian bệnh, tăng tình trạng người lành mang trùng và tăng tần suất bệnh tật. Hiện nay, kháng sinh ở trẻ tiêu chảy cấp được chỉ định trong các trường hợp sau:

- Tiêu chảy xác nhận do *Vibrio cholerae*, *Shigella*, *Entamoeba histolytica* xâm nhập và *Giardia lamblia*
- Kháng sinh theo kinh nghiệm dù không có xét nghiệm phân: tiêu chảy du lịch hay tiêu chảy gợi ý do ETEC
- Một số tình huống đặc biệt:
  - + Tiêu chảy kéo dài do EPEC
  - + EIEC xâm nhập
  - + Nhiễm *Yersinia* trên bệnh nhân hồng cầu hình liềm
  - + Nhiễm *Salmonella* ở trẻ dưới 6 tháng có sốt, trẻ có bệnh lý ống tiêu hóa mạn tính, viêm đại tràng nặng, bệnh lý hemoglobin hoặc cấy máu dương tính.

### 9.6.2. Điều trị tả (*Vibrio cholerae*)

#### \* Dấu hiệu gợi ý bệnh nhân mắc tả

- Thường xuất hiện trong một vụ dịch lớn, có cả người lớn và trẻ em mắc bệnh
- Tiêu chảy phân đục như nước vo gạo, rất nhiều nước, dễ dẫn đến mất nước và rối loạn điện giải nặng, có thể có sốc
- Đối với những ca mất nước nặng, việc điều trị kháng sinh thích hợp giúp rút ngắn thời gian bệnh.

#### \* Điều trị mất nước

Điều trị chống mất nước ban đầu cho trẻ mắc tả được thực hiện như đã nói ở trên, đối với trẻ có mất nước và mất nước nặng. Riêng với trẻ mất nước nặng có sốc, truyền tĩnh mạch phải được thực hiện nhanh để mau chóng hồi phục tuần hoàn, biểu hiện bằng mạch, huyết áp về bình thường. Sau khi truyền dịch, trẻ vẫn cần được tiếp tục một lượng Oresol lớn để thay thế nước mất qua phân. Trong 24 giờ đầu cần phải cung cấp 200 mL/kg Oresol, thậm chí hơn nữa. Nếu trẻ tiếp tục tiêu chảy thì cần phải truyền Lactated Ringer's

có bổ sung KCl. Sau khi bù dịch, trẻ cần được đánh giá 1-2 giờ/lần, thậm chí thường xuyên hơn nếu trẻ tiếp tục tiêu chảy nhiều.

### \* Kháng sinh

Kháng sinh được chọn tùy vào tình hình nhạy cảm của phẩy khuẩn tả tại địa phương. Việc sử dụng kháng sinh sớm và hợp lý sẽ giúp rút ngắn thời gian tiêu chảy và giảm tải vi khuẩn tả trong phân.

Hiện tại kháng sinh được Bộ Y tế khuyến nghị trong điều trị tả là **azithromycin** 6-20 mg/kg/ngày × 1-5 ngày.

#### 9.6.3. Điều trị hội chứng lỵ

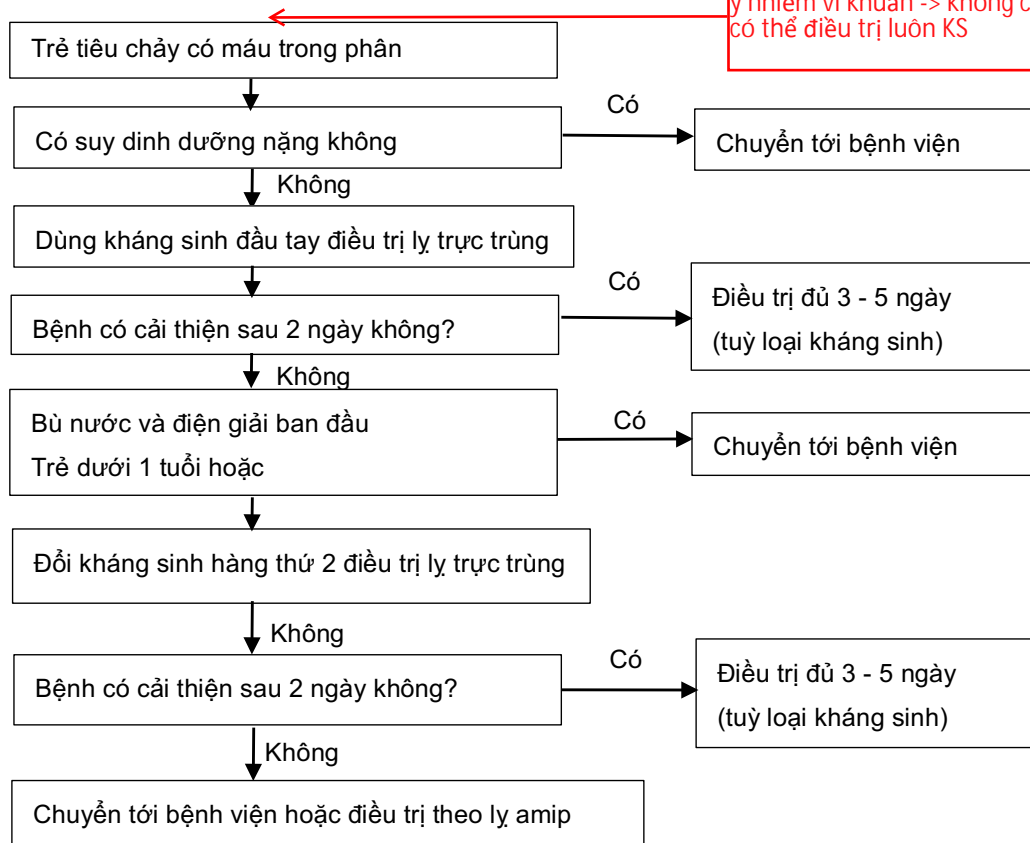
Hội chứng lỵ có thể do

- Lỵ do Vi trùng (Shigella, EIEC): Sốt cao, diễn tiến nhanh
- Lỵ do Kỳ sinh trùng (Samonella non typhi, Entamoeba histolytica): diễn tiến lâu, soi phân có thể thấy KST, ít gặp ở trẻ nhỏ < 2 tuổi

Tất cả trẻ đi tiêu lỏng có máu trong phân đều cần được đánh giá, cung cấp đủ nước để đề phòng (hoặc điều trị) mất nước và cho ăn như trẻ tiêu chảy cấp khác. Trẻ tiêu lỏng phân máu trên nền suy dinh dưỡng nặng phải được nhập viện theo dõi. Sự lựa chọn kháng sinh cũng tùy thuộc vào các nghiên cứu về tính nhạy cảm kháng sinh của tác nhân tại khu vực. Hiện nay, **ciprofloxacin** là kháng sinh được **lựa chọn hàng đầu**, kế đó có thể là **azithromycin**, **cefexim** và **ceftriaxon**.

30 mg/kg/ngày, chia 2 lần uống 5 ngày

Nếu trẻ đi cầu ra máu, diễn tiến nhanh rõ ràng gợi ý nhiễm vi khuẩn -> không cần làm xét nghiệm mà có thể điều trị luôn KS



**Lưu đồ 18.1.** Lưu đồ tiếp cận trẻ bị lỵ

Những **kháng sinh được cho là không còn hiệu quả** trong điều trị lỵ trực trùng (Shigella): acid nalidixic, cephalosporin thế hệ I và II, metronidazole, streptomycin, amoxicillin, nitrofurantoin.



Những **kháng sinh** được cho là không còn hiệu quả trong điều trị lý trực trùng (Shigella): acid nalidixic, cephalosporin thế hệ I và II, metronidazole, streptomycin, amoxicillin, nitrofurantoin.

#### 9.6.4. Các điều trị khác

Các hướng dẫn gần đây của Hội Tiêu hóa, Gan mật và Dinh dưỡng Nhi Châu Âu (ESPGHAN) đã chỉ ra một số thuốc có thể dùng phối hợp với bù nước và kẽm để giúp rút ngắn thời gian tiêu chảy như thuốc kháng tiết racecadotril (mức độ chứng cứ II,B), thuốc hấp phụ diosmectite (mức độ chứng cứ II,B) và một số chủng **probiotics** như *Lactobacillus rhamnosus* GG và *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 (mức độ chứng cứ I, A).

### 10. PHÒNG NGỪA

- **Bú mẹ hoàn toàn cho đến 6 tháng tuổi** và **tiếp tục cho đến 24 tháng** là biện pháp hữu hiệu giúp giảm nguy cơ tiêu chảy ở trẻ em. Bú mẹ hoàn toàn trong 6 tháng đầu đời giúp giảm tử vong ở trẻ sinh non và giảm 12% nguy cơ tử vong nói chung ở trẻ em dưới 5 tuổi.

- **Ăn dặm đúng cách**: nên **tiến hành khi bé tròn 6 tháng tuổi**, **song song với tiếp tục bú mẹ cho đến 24 tháng**. Việc ăn dặm phải hợp lý, phù hợp sinh lý của trẻ, hợp vệ sinh và đầy đủ chất bổ dưỡng. Thức ăn dặm ở các nước đang phát triển thường nghèo chất dinh dưỡng và dễ lây nhiễm nên là nguyên nhân tiềm ẩn gây tiêu chảy ở trẻ em. Cung cấp đủ vitamin A cũng là một biện pháp giúp giảm nguy cơ tiêu chảy nặng. Bổ sung vitamin A giúp giảm 25% tỉ lệ tử vong nói chung và giảm 30% tỉ lệ tử vong do tiêu chảy.

- **Vaccin**: hiện đã có **vaccin ngừa tiêu chảy do Rotavirus** với mục đích phòng ngừa tiêu chảy nặng do tác nhân hàng đầu này và giảm tỉ lệ nhập viện, giảm tử vong. Hiện có hai loại vaccin Rotavirus lưu hành là vaccin đơn giá (G1P[8]) và vaccin ngũ giá (G1, G2, G3, G4 và P1A[8]). Cả hai vaccin đều đã chứng minh tính hiệu quả và an toàn sau khi được đưa vào sử dụng từ năm 2006. Ngoài ra, còn có các vaccin ngừa tả, Shigella và ETEC chỉ sử dụng khi có dịch hay trong các ca cụ thể. Việc sử dụng vaccin ngừa tả trong vùng đang có dịch giúp giảm 52% tỉ lệ mắc tả.

- **Cải thiện nguồn nước, vệ sinh môi trường và vệ sinh tay**: sở dĩ các nước đã phát triển đã giảm tỉ lệ tiêu chảy là nhờ phần lớn vào việc cải thiện nguồn nước, vệ sinh cá nhân và môi trường. Cải thiện chất lượng nước giúp giảm tỉ lệ tiêu chảy 17%, trong khi vệ sinh tay bằng xà phòng giúp giảm nguy cơ tiêu chảy đến 48%.

### 11. KẾT LUẬN

Bệnh tiêu chảy, đặc biệt là tiêu chảy cấp là một gánh nặng bệnh tật ở trẻ em, là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong cho trẻ dưới 5 tuổi. Nhiều tác nhân có thể gây bệnh với hai cơ chế chính là tiêu chảy thẩm thấu và tiêu chảy tăng xuất tiết. Việc quan trọng khi tiếp

Dùng từ 6w cho mỗi đầu, mỗi 2 sau mỗi đầu 4w, mỗi 2 phải trước 6 tháng tuổi.  
Vaccin này có giới hạn về tuổi.  
Quá 6 tháng tuổi thì không được uống nữa

Tuy nhiên, khi uống KS này vô không đồng nghĩa bé không bị tiêu chảy nữa, mà vẫn có nguy cơ bị tiêu chảy do VK, KST, virus khác.  
Thậm chí bé vẫn có thể bị tiêu chảy lại do Rotavirus nhưng với mức độ nhẹ hơn.  
Mục đích của KS này là để em bé nếu bị nhiễm rotavirus thì sẽ không bị tiêu chảy nặng, không phải nhập viện, và không có tử vong

cận một trẻ tiêu chảy là phân loại tiêu chảy và mất nước rồi tiến hành xử trí theo phác đồ phù hợp. Việc phòng ngừa tiêu chảy là ưu tiên hàng đầu với các biện pháp bú mẹ hoàn toàn trong 6 tháng đầu và tiếp tục đến 24 tháng, ăn dặm đúng cách, cải thiện vệ sinh môi trường và nguồn nước, tuân thủ tốt rửa tay đúng cách, đúng thời điểm và chủng ngừa đầy đủ các vaccin hiện có.

### CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

- Để xác định tiêu chảy ở trẻ nhỏ, yếu tố nào sau đây là quan trọng nhất?
  - Độ tuổi của trẻ
  - Số lần đi tiêu
  - Tính chất phân
  - Mất nước hay không
- Trên lâm sàng, thường thì nguyên nhân tiêu chảy ở trẻ em có thể chia thành hai nhóm lớn nào?
  - Nhiễm trùng và không nhiễm trùng
  - Thấm thấu và tăng xuất tiết
  - Trẻ lớn và trẻ nhỏ
  - Tại ruột và ngoài ruột
- Tác nhân nào là nguyên nhân gây tiêu chảy cấp hàng đầu ở trẻ dưới 2 tuổi?
  - E. coli*
  - Rotavirus
  - E. histolytica*
  - Candida* spp.
- Tác nhân nào sau đây thường gây viêm đại tràng trên bệnh nhân được chăm sóc trong bệnh viện lâu ngày?
  - S. nontyphi*
  - E. histolytica*
  - C. C. difficile*
  - V. cholerae*
- Tiêu chảy do tăng áp lực thẩm thấu thì sẽ đáp ứng như thế nào với nhịn ăn?
  - Giảm hoặc ngưng tiêu chảy
  - Không thay đổi
  - Tiêu chảy tăng thêm
  - Tiêu chảy thẩm thấu không liên quan gì đến việc nhịn ăn
- Trong tiêu chảy tăng xuất tiết, ion nào được tăng bơm từ tế bào vào lòng ruột trước tiên?
  - $\text{Na}^+$
  - $\text{Cl}^-$
  - $\text{K}^+$
  - $\text{Ca}^{++}$
- Để đánh giá mức độ mất nước, chỉ số nào sau đây là cần thiết nhưng khó khả thi?
  - Lượng nước tiểu
  - Huyết áp
  - Dấu véo da
  - Cân nặng ngay trước khi bệnh
- Câu nào là đúng về việc thử phân tìm tác nhân trong tiêu chảy cấp ở trẻ em?
  - Không cần thiết
  - Cần thiết trong một số trường hợp
  - Thường là cần phải làm
  - Luôn cần phải làm

9. Áp lực thẩm thấu của gói Oresol sử dụng hiện nay là bao nhiêu mOsm/L?  
 A. 215  
 B. 245  
 C. 275  
 D. 315
10. Kháng sinh hàng đầu hiện nay được Bộ Y tế khuyến cáo trong điều trị tả là gì?  
 A. Ciprofloxacin  
 B. Tetracyclin  
 C. Metronidazole  
 D. Azithromycin

**ĐÁP ÁN:** 1.C 2.A 3.B 4.C 5.A 6.B 7.D 8.B 9.B 10.D

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2009). Tài liệu hướng dẫn xử trí tiêu chảy ở trẻ em.
2. Kleinman RE, et al (2018). “Acute diarrhea”, in Walker’s Pediatric Gastrointestinal Disease. PMPH, 6th ed, pp.1028-1079.
3. Kliegman RM, et al (2020). Nelson’s Textbook of Pediatrics. Elsevier Saunders, 21st ed, pp.1854-1875.