**Phụ lục 1.** Rủi ro sai lệch đối với các thử nghiệm lâm sàng theo bộ công cụ đánh giá rủi ro sai lệch Cochrane có điều chỉnh

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **STT** | **Nghiên cứu** | **Năm công bố** | **Mẫu ngẫu nhiên** | **Làm mù** | **Nhóm chứng** | **Dự liệu đầy đủ** |
|  | Effects of Multispecies Synbiotic Supplementation on Anthropometric Measurements, Glucose and Lipid Parameters in Children With Exogenous Obesity: A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial (Probesity-2 Trial) [12] | 2022 | B | B | B | B |
|  | Effects of synbiotic supplementation on anthropometric indices and body composition in overweight or obese children and adolescents: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial [13] | 2023 | B | B | B | B |
|  | Effects of Synbiotics on Anthropometric Indices of Obesity in Children A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Pilot Study [24] | 2018 | B | B | B | A |
|  | The Effect of Synbiotic Supplementation on Growth Parameters in Mild to Moderate FTT Children Aged 2–5 Years [14] | 2020 | B | B | B | B |
|  | Synbiotic Fermented Milk with Double Fortification (Fe-Zn) as a Strategy to Address Stunting: A Randomized Controlled Trial among Children under Five in Yogyakarta, Indonesia [25] | 2021 | B | B | B | A |
|  | Effects of synbiotic supplementation on intestinal microbiota composition in children and adolescents with exogenous obesity: (Probesity-2 trial) [15] | 2023 | B | B | B | B |
|  | Functional response to a microbial synbiotic in the gastrointestinal system of children: a randomized clinical trial [26] | 2023 | B | B | B | A |
|  | Investigation of the efficacy of synbiotics in the treatment of functional constipation in children: A randomized double-blind placebo-controlled study [16] | 2017 | B | B | B | B |
|  | The Effectiveness of Synbiotics in Preventing Antibiotic-Associated Diarrhea in Children: A Double-Blind Randomized Clinical Trial [27] | 2019 | B | B | B | A |
|  | Efficacy of synbiotic, probiotic, and prebiotic treatments for irritable bowel syndrome in children: A randomized controlled trial [17] | 2016 | B | B | B | B |
|  | Effects of a Synbiotic on Plasma Immune Activity Markers and Short-Chain Fatty Acids in Children and Adults with ADHD—A Randomized Controlled Trial [18] | 2023 | B | B | B | B |
|  | Effects of a synbiotic on symptoms, and daily functioning in attention deficit hyperactivity disorder - A double-blind randomized controlled trial [19] | 2020 | B | B | B | B |
|  | A synbiotic-containing amino-acid-based formula improves gut microbiota in non-IgE-mediated allergic infants [20] | 2018 | B | B | B | B |
|  | Synbiotics and Treatment of Asthma: A Double-Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial [28] | 2019 | B | B | B | A |
|  | Skin Care and Synbiotics for Prevention of Atopic Dermatitis or Food Allergy in Newborn Infants: A 2×2 Factorial, Randomized, Non-Treatment Controlled Trial [21] | 2019 | B | B | B | B |
|  | Iron Absorption from an Iron-Fortified Follow-Up Formula with and without the Addition of a Synbiotic or a Human-Identical Milk Oligosaccharide: A Randomized Crossover Stable Isotope Study in Young Thai Children [22] | 2024 | B | B | B | B |
|  | Role of probiotics and synbiotics on inhibiting *Streptococcus mutans* level in saliva of children A randomized controlled trial [29] | 2021 | B | A | B | A |
|  | Tolerance development in cow's milk-allergic children receiving amino acid-based formula with synbiotics: 36-Months follow-up of a randomized controlled trial (PRESTO Study) [23] | 2024 | B | B | B | B |

*Viết tắt A: Có nguy cơ sai lệch cao; B: Ít có nguy cơ sai lệch*

**Phụ lục 2.** Nghiên cứu can thiệp ngẫu nhiên, làm mù, có đối chứng synbiotics trên trẻ em

| **Nghiên cứu** | **Cỡ mẫu** | | | **Đối tượng** | **Synbiotics/1 liều** | **Thời gian** | **Kết quả** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Can thiệp** | **Chứng** | |
| [12] | 30 | 31 | | 8-17 tuổi mắc béo phì | *L.acidophilus* (4,3x108 CFU),  *L.rhamnosus* (4,3 x 108 CFU),  *B. bifidum* (4,3x108 CFU),  *B. longum* (4,3x108 CFU),  *Enterococcus. faecium* (8,2 x 108 CFU), fructooligosaccharide (FOS) 625 mg, lactulose 400 mg, Vitamin A (6 mg), Vitamin B1 (1,8 mg), Vitamin B2 (1,6 mg), Vitamin B6 (2,4 mg), Vitamin E (30 mg), Vitamin C (75 mg) | 1 liều/ngày trong  x12 tuần | Có thay đổi rõ rệt về kiểm soát cân nặng ở nhóm sử dụng synbiotics so với nhóm giả dược. Không có sự khác biệt giữa các chỉ số hóa sinh ở hai nhóm (glucose huyết thanh, insulin, HOMA-IR, AST, ALT, tổng cholesterol, triglyceride, HDL và LDL) |
| [13] | 37 | 43 | | 8-18 tuổi mắc béo phì | *L. coagulans* SC-208 (6×109 CFU) và  *L.indicus* HU36 (6×109 CFU). Fructooligosaccharide (FOS) 38,5g | 2 liều/ngày  x8 tuần | Tỷ lệ vòng eo-chiều cao (WHtR) giảm đáng kể ở nhóm can thiệp, không có thay đổi đáng kể ở nhóm chứng |
| [24] | 23 | 23 | | 7-13 tuổi mắc thừa cân béo phì | Fructooligosaccharides (FOS) và vitamin A, C và E (không rõ liều lượng) và 108 CFU mỗi loài *L. casei, L. rhamnosus, S. thermophilus, B. breve, L. dophilus, B. infantis, L. bulgaricus* | 1 liều/ngày x8 tuần | Mỡ cơ thể và điểm Z-score BMI giảm ở cả hai nhóm, tuy nhiên, vòng eo chỉ giảm đáng kể ở nhóm synbiotics |
| [14] | 37 | 32 | | 2-5 tuổi bị chậm tăng trưởng | 109 (CFU) của 7 loài  *L. acidophilus, L. rhamnosus,*  *L. bulgaricus, L. casei,*  *B. infantis, B. breve và  S. thermophilus,* Fructooligosaccharides 1g | 1 liều/ngày  x30 ngày | Việc sử dụng synbiotics có cải thiện đáng kể cân nặng và BMI ở trẻ bị chậm tăng trưởng từ nhẹ đến trung bình, nhưng không có tác dụng đối với chiều cao |
| [25] | 38 | 43 | | 2-5 tuổi bị suy dinh dưỡng thấp còi | 79,93 kcal năng lượng, 2,26 g protein, 1,95 g chất béo, 13,67 g carbohydrate, 1,27 g chất xơ thô, 90 mg canxi, 2,26 mg sắt, 1,22 mg kẽm và 3,23 × 108 CFU/mL *L. plantarum* | 3 tháng | Nghiên cứu cho thấy rằng sữa lên men có thể có tác dụng tốt đến sự tăng trưởng của trẻ |
| [15] | 28 | 26 | | 8-17 tuổi bị béo phì | *L. acidophilus, L. rhamnosus, B. bifidum, B. longum, Enterococcus. faecium* (tổng cộng 2,5×109 CFU/gói) và fructo-oligosaccharides (FOS; 625 mg/gói) lactulose 400 mg, Vitamin A (6 mg), Vitamin B1 (1,8 mg), Vitamin B2 (1,6 mg), Vitamin B6 (2,4 mg), Vitamin E (30 mg), Vitamin C (75 mg) | 1 liều/ngày  x12 tuần | Có sự thay đổi hệ vi khuẩn của nhóm can thiệp, BMI trung bình giảm ở cả 2 nhóm. |
| [26] | 33 | 31 | | 3-17 tuổi bị táo bón cơ năng | 6,2g prebiotics (không rõ loại) và > 1010 CFU gồm 8 loài  *B. breve* SD-B632 IT,  *B. breve* SD-BR3 IT,  *B. lactis* SD-Bi07 US,  *B. lactis* SD-CECT8145-SP,  *B. longu* mSD-CECT7347-SP,  *L.casei* SD-CECT9104-SP,  *L.rhamnosus* SD-GG-BE,  *L.salivarius* SD-LS1-IT và  *L. acidophilus* SD-NCFM-US | 1 liều/ngày  x84 ngày | Việc sử dụng synbiotics giúp cải thiện số lần đi đại tiện ở trẻ bị táo bón. Nhóm can thiệp có sự đa dạng về vi sinh vật sau can thiệp cao hơn nhóm chứng |
| [16] | 72 | 74 | | 4-18 tuổi bị táo bón cơ năng | 4x109 CFU của *L. casei, L. rhamnosus, L. plantarum, B. lactis* và 1996,57mg (chất xơ, polydex-trose, fructooligosaccharides và galacto-oligosaccharides) | 1 liều/ngày x4 tuần | Có cải thiện đáng kể về số lần đi ngoài hàng tuần, đau bụng, đi ngoài đau và thang điểm Bristol nhi khoa (p≤0,001) ở nhóm synbiotic |
| [27] | 50 | 50 | | 2 tháng -14 tuổi bị tiêu chảy dùng kháng sinh | 109 CFU chứa *L. casei*, *L. rhamnosus*, *S. thermophilus*, *L. acidophilus*, *B. breve*, *B. infantis* và *L. bulgaricus và* Prebiotics(không rõ loại và liều lượng | 1 liều/ngày x7 ngày | Việc sử dụng sớm và kéo dài synbiotics sau khi ngừng kháng sinh giúp giảm đáng kể tiêu chảy liên quan tới kháng sinh |
| [17] | 3 nhóm  Synbiotics:23  Probiotics:24  Prebiotics:24 | | | 4-16 tuổi bị hội chứng ruột kích thích | Nhóm can thiệp  Synbiotics  5×109 (CFU) của *B. lactis* B94 và 900mg inulin  Probiotics  5×109 (CFU) của *B. lactis* B94  Prebiotics  900mg inulin | 2 liều/ngày x4 tuần | Sử dụng synbiotic và probiotic cải thiện triệu chứng IBS ban đầu so với prebiotic. Nhóm synbiotic có số lượng bệnh nhân cải thiển hoàn toàn triệu chứng IBS cao hơn so với nhóm dùng prebiotic. |
| [18] | 28 | 21 | | 8-18 tuổi mắc tự kỷ, rối loạn tăng động giảm chú ý | 4 × 1011 CFU đông khô của ba loại vi khuẩn axit lactic, *P. pentosaceus* 5-33:3/16:1 (Số ký gửi chủng: LMG P20608), *L. casei* ssp paracasei F19 (LMG P-17806), *L. plantarum* 2362 (LMG P-20606) và 2,5g mỗi loại chất xơ có thể lên men là beta-glucan, inulin, pectin và tinh bột kháng cho mỗi liều | 1 liều/ngày  x9 tuần | Việc sử dụng synbiotic cải thiện các chất gây viêm ở trẻ em tự kỷ và rối loạn tăng động giảm chú ý, giúp giảm viêm. |
| [19] | 42 | 26 | | 10-14 tuổi mắc rối loạn tăng động giảm chú ý | 4 × 1011 CFU đông khô của ba loại vi khuẩn axit lactic, *P. pentosaceus* 5-33:3/16:1 (Số ký gửi chủng: LMG P20608), *L. casei* ssp paracasei F19 (LMG P-17806), *L. plantarum* 2362 (LMG P-20606) và 2,5g mỗi loại chất xơ có thể lên men là beta-glucan, inulin, pectin và tinh bột kháng cho mỗi liều | 1 liều/ngày  x9 tuần | Việc sử dụng synbiotic có thể làm giảm các triệu chứng và cải thiện chức năng ở những người mắc rối loạn tăng động giảm chú ý |
| [20] | 35 | 36 | | 0-13 tháng tuổi mắc dị ứng protein sữa bò | Prebiotic oligofructose và inulin (0,63 g/100 ml) probiotic *B. breve* M-16 V 1,47×109(CFU)/100 ml công thức | trẻ 0–6 tháng: 500 ml/ ngày;  6–8 tháng: 450 ml/ ngày; và >9 tháng: 350 ml/ngày trong 8 tuần | Nhóm can thiệp có số lượng bifidobacteria cao hơn đáng kể nhóm chứng, cải thiện hệ vi sinh đường ruột cho trẻ mắc dị ứng protein sữa bò |
| [28] | 51 | 49 | | ≤ 12 tuổi mắc hen suyễn | *L. Casei, B. infantis*  *L. acidophilus, B. breve*  *L. rhamnosus, S. thermophiles*  *L. bulgaris,* Fructooligosaccharide (FOS)  Không rõ liều | 1 liều/ngày  x6 tháng | Nhóm can thiệp sử dụng synbiotics giúp giảm các triệu chứng hen xuyễn, giảm tần suất đi viện so với nhóm chứng |
| [21] | 4 nhóm  Synbiotics + chăm sóc gia: 137  Synbiotics: 137  Chăm sóc da: 138  Không can thiệp: 137 | | | < 1 tuổi | Liều bổ sung synbiotics  0,5 g (7×109 CFU/g)  *B. bifidum* OLB6378 với 0,5g fructo-oligosaccharides | 2 liều/ngày trong 1 năm | Synbiotics, riêng lẻ hoặc kết hợp, là đủ để ngăn ngừa sự xuất hiện của dị ứng hoặc dị ứng thức ăn ở trẻ em dưới 1 tuổi. |
| [22] | 3 nhóm  Sắt+ Synbiotics:75  Sắt+ 2’FL:75  Sắt:76 | | | 8-14 tháng tuổi | 235ml (2,2 mg sắt) synbiotic (400 mg/100 mL GOS và *L. reuteri* DSM 17938) | 1-2 liều/ngày x28 ngày | Việc bổ sung synbiotics hay 2’FL vào hỗn hợp sắt không làm tăng đáng kể sự hấp thu sắt |
| [29] | 20 | | 20 | 6-12 tuổi | Sữa có sẵn probiotics và yến mạch (prebiotics) không rõ loại và hàm lượng | 100ml sữa/ngày x15 ngày | Probiotics và Synbiotics có hiệu quả trong việc ức chế mức độ *S. mutans* trong nước bọt của trẻ em. Tác dụng ở nhóm probiotics cao hơn synbiotics |
| [23] | 60 | | 66 | ≤13 tháng tuổi mắc dị ứng đạm sữa bò qua trung gian IgE | Prebiotic oligofructose và inulin (0,63 g/100 ml) probiotic *B. breve* M-16 V 1,47×109(CFU)/100 ml công thức | 450 mL/ngày trẻ 0–8 tháng, 350 mL/ngày trẻ 9–18 tháng và 250 mL/ngày trẻ >18 tháng trong 36 tháng | Việc có hay không synbiotics không làm giảm tỷ lệ dung nạp lại đạm sữa bó sau can thiệp |