

اثر روی تکمیلی بر بهبودی اسهال حاد آبکی در کودکان ۱-۴ ساله

دکتر محمود نوری شادکام^۱، دکتر حسن مظفری خسروی^۲

دریافت مقاله: ۸۴/۱۲/۱۳ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۸۵/۵/۴ دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۸۵/۱۱/۲۳ پذیرش مقاله: ۸۵/۱۲/۱۰

چکیده

زمینه و هدف: بیماران مبتلا به اسهال مستعد به کمبود روی هستند. کمبود روی باعث اختلال رشد، اختلالات رفتاری، اسهال پایدار، تأخیر در بلوغ جنسی و بهبود زخم، اختلال ایمنی و نقص در حس چشایی و بویایی می‌شود. هدف از این مطالعه بررسی اثر روی خوراکی در بهبودی اسهال حاد آبکی در کودکان است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه یک کارآزمایی بالینی دو سوکور بود که با مشارکت ۱۳۹ کودک ۱ تا ۴ ساله مبتلا به اسهال حاد آبکی مراجعه کننده به دو کلینیک سرپایی کودکان شهر یزد انجام شد. بیماران به طور تصادفی به ۲ گروه تقسیم، به یک گروه محلول سولفات روی ۰/۰۵ با دوز ۲mg/kg به مدت ۱۰ روز تجویز شد و گروه دیگر محلول یک سوم - دو سوم سالین - دکستروز دریافت نمود. اطلاعات مربوط به متغیرهای زمینه‌ای، وضعیت بهبود اسهال و دفعات اسهال در پرسش‌نامه ثبت گردید و سپس با بکارگیری آزمون‌های مجذور کای و T مستقل، داده‌ها مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته‌ها: میانگین دفعات اسهال در ویزیت اولیه در گروه گیرنده روی و دارونما به ترتیب ۴/۶±۱/۷ و ۴/۲±۱/۵ به دست آمد (p=۰/۱) در حالی که میانگین تعداد دفعات اسهال ۴۸ تا ۷۲ ساعت بعد از مداخله در دختران گروه گیرنده روی و دارونما به ترتیب ۲/۳۲±۱/۴۳ و ۳/۸۴±۱/۳۴ بود (p=۰/۰۰۱) و و این ارقام برای پسران به ترتیب ۲/۲۱±۱/۴۹ و ۳/۹±۱/۸ به دست آمد (p=۰/۰۰۱). در کل بعد از ۵ روز مداخله ۴۵ نفر بهبود یافتند (۴۳٪) که ۲۴ نفر آن‌ها (۵۳٪) متعلق به گروه گیرنده روی بودند. هم‌چنین بعد از ۱۰ روز مداخله میزان بهبودی از اسهال در گروه گیرنده روی به طور معنی‌داری بیش از گروه گیرنده دارونما بود. در پایان مداخله کلاً ۸۰ نفر (۷۷٪) بهبود یافتند که ۵۰ نفر (۶۶٪) متعلق به گروه گیرنده روی بودند.

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد تجویز روزانه ۲mg/kg سولفات روی در برنامه درمانی بیماری اسهال موجب کاهش شدت و مدت اسهال و عوارض ناشی از آن می‌شود.

واژه‌های کلیدی: اسهال حاد آبکی، مکمل روی، درمان اسهال

مقدمه

۳-۵ میلیون مرگ می‌شود. در ایالات متحده سالانه ۳۵-۲۰

میلیون حمله اسهال در میان ۱۶/۵ میلیون کودک زیر ۵ سال رخ می‌دهد که در نتیجه آن ۲/۱-۳/۷ میلیون مورد مراجعه

بیماری‌های اسهالی یکی از علل اصلی مرگ و میر در کودکان جهان بوده و سالانه سبب یک بلیون مورد بیماری و

۱- (نویسنده مسؤول) استادیار گروه آموزشی پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

تلفن: ۰۳۵۱-۷۲۴۷۰۷۴، فاکس: ۰۳۵۱-۷۲۵۴۷۵۰، پست الکترونیکی: Mahmood_7072005@yahoo.com

۲- استادیار گروه آموزشی تغذیه، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

پزشکی، ۲۲۰۰۰۰ مورد بستری، ۹۲۴۰۰۰ روز بستری و ۳۰۰-۴۰۰ مورد مرگ اتفاق می‌افتد [۱]. اسهال یکی از علل عمده مرگ و میر و اغلب شایع‌ترین علت مرگ در اولین سال زندگی و عامل ۱۰ تا ۲۰٪ مرگ‌ها در دوره کودکی در کشورهای در حال توسعه است [۲]. بررسی‌های ملی در کشور ما نیز نشان‌دهنده وفور بالای اسهال در کودکان زیر ۵ سال می‌باشد. به طوری که تقریباً ۱۲٪ از کودکان زیر پنج سال در جامعه شهری و ۱۴٪ از این گروه کودکان در نواحی روستایی، از اسهال رنج می‌برند [۳]. اسهال نیاز به مواد مغذی مثل روی را افزایش می‌دهد و مطالعات مختلف نشان داده‌اند که کمبود روی در بسیاری از نقاط ایران شایع است [۴-۸]. به طوری که در سال ۱۳۷۱ میزان کمبود روی در کودکان ۶۰-۲۴ ماهه روستاهای کرمان ۱۵/۵٪ [۴]، در سال ۱۳۷۵ کمبود آن ۱ در مدارس راهنمایی زاهدان ۴۲/۸٪ [۵] و در سال ۱۳۷۶ کمبود دردی در دانش‌آموزان مقطع راهنمایی شهر تهران ۶۵٪ گزارش شد [۶].

روی نقش مهمی در سنتز و متابولیسم پروتئین‌ها، متابولیسم اسیدهای نوکلئیک و تثبیت غشاء سلولی دارد. دفع روی از راه مدفوع می‌باشد و در صورت ازدیاد دفع مدفوع مثلاً در اسهال، مقدار مورد نیاز آن شدیداً افزایش می‌یابد [۹، ۱]. کمبود آن نیز باعث اختلال رشد، اسهال پایدار، آکرودرماتیت، تأخیر بلوغ جنسی و بهبود زخم، نقص در حس چشایی و بویایی، اختلالات رفتاری، آتروفی تیموس، اختلالات ایمنی، اختلال در متابولیسم لیپیدها، کربوهیدرات‌ها، اسیدهای نوکلئیک، پروتئین‌ها، هورمون‌های تیروئید، آندروژن‌ها و کلیه هورمون‌های رشد می‌شود [۱۵-۱۰].

کارایی روی در درمان اسهال‌های مقاوم (persistent) در گذشته مشخص شده است به گونه‌ای که سازمان جهانی بهداشت کاربرد روی را برای درمان این نوع اسهال توصیه کرده است. ولی مطالعات مختلف اخیر مؤید تأثیر مثبت روی تکمیلی در بهبود اسهال حاد و آبکی است [۲۰-۱۶، ۷]. البته مواردی نیز اثر مثبت را گزارش نکرده‌اند [۲۱-۲۲]. گزارش شده است که تجویز روی تکمیلی در اسهال حاد مدت بیماری را به میزان ۴۳ تا ۴۷٪ کاهش داده است [۲۰]. اثر مکمل روی در پیشگیری از اسهال، بیماری‌های تنفسی، کاهش طول مدت اسهال حاد و مزمن و دیستانتتری شیگلایی و بیماری‌های

تنفسی گزارش شده است [۲۴-۲۳، ۲۰، ۱]. استفاده از ORS در کاهش مرگ و میر ناشی از اسهال بسیار مؤثر است اما موجب کاهش مدت یا شدت اسهال نمی‌گردد [۲۵]. با عنایت به موارد مطرح شده هدف از این مطالعه، مشخص کردن تأثیر تجویز روی تکمیلی به صورت خوراکی به مدت ۱۰ روز با دوز روزانه ۲ میلی‌گرم به ازاء وزن بدن در بهبودی اسهال حاد آبکی در کودکان ۱ تا ۴ ساله بوده است.

مواد و روش‌ها

این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی دو سوکور بوده است که ۱۳۹ کودک ۱ تا ۴ ساله مبتلا به اسهال حاد آبکی، اسهالی که با عنایت به شرح حال و تظاهرات بالینی (درجه حرارت، دفعات اجابت مزاج، حجم مدفوع، مدفوع بلغمی یا خونی) غیر تهاجمی بوده و از شروع آن کمتر از ۱۴ روز گذشته بوده، در آن مشارکت داشته‌اند. شروع مطالعه آبان ماه ۱۳۸۳ و پایان جمع‌آوری داده‌ها خرداد ماه ۱۳۸۴ بوده است. کلیه کودکان مراجعه کننده به دو کلینیک سرپایی کودکان یزد که واجد معیارهای ورود به مطالعه بودند و پدر یا مادر آن‌ها تمایل داشتند، وارد مطالعه شدند. معیارهای ورود شامل سن بین ۱ تا ۴ سال، جایگاه بالای صدک ۵ در منحنی رشد، عدم گذشت بیش از ۳ روز از شروع اسهال و عدم ابتلا به اسهال خونی بوده است. کودکانی که دارای تب بیشتر یا مساوی ۳۷/۵ درجه سانتیگراد (زیر بغل) بودند یا نیاز به بستری در بیمارستان داشتند وارد مطالعه نشدند. این بیماران به طور تصادفی با استفاده از جدول اعداد تصادفی در یکی از دو گروه گیرنده روی یا گیرنده دارونما قرار گرفتند. به گروه گیرنده روی روزانه ۲ میلی‌گرم عنصر روی به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن به صورت محلول ۰/۰۰۵ تجویز گردید و گروه گیرنده دارونما محلول یک سوم-دوسوم دریافت نمودند. دارونما و محلول روی (سولفات روی) توسط داروساز و با کد در اختیار محقق قرار گرفت که از هر نظر با هم مشابه بودند و در پایان آنالیز داده‌ها کد آن‌ها مشخص گردید.

به والدین نیز توضیحات یکسانی در مورد مسایل تغذیه‌ای، استفاده از ORS و رعایت بهداشت داده شد. از ۴۸ تا ۷۲ ساعت بعد از مداخله وضعیت کودکان از نظر ادامه اسهال و تعداد دفعات اجابت مزاج به صورت حضوری یا تلفنی از مادر پرسش و ثبت گردید. هم چنین تعداد دفعات اجابت مزاج و

نیز ادامه اسهال بعد از ۵ و ۱۰ روز پس از مداخله سوال و ثبت شد. از طرفی وضعیت بهبودی نیز از مادر پرسیده می شد و چنانچه وی اظهار می داشت وضعیت دفعی کودک از نظر تعداد اجابت مزاج و شکل مدفوع به حالت طبیعی (قبل از بیماری) باز گشته است، بهبود یافته، تلقی می شد.

از ۱۳۹ کودکی که وارد مطالعه شدند، ۳۵ بیمار (۱۷ نفر از گروه گیرنده روی و ۱۸ نفر از گروه دارونما) از مطالعه حذف شدند. از این ۳۵ بیمار، ۱۳ نفر به علت استفراغ و عدم تحمل محلول خوراکی (۸ نفر از گروه گیرنده روی و ۵ نفر از گروه دارونما)، ۱۲ نفر نیز به علت افزایش شدت اسهال و دهیدراتاسیون بستری گردیدند. ۱۰ بیمار نیز به علت عدم امکان پیگیری از مطالعه حذف شدند. در نهایت داده های ۱۰۴ نفر مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

داده ها با استفاده از بسته نرم افزاری SPSS و با بکارگیری آزمون های مجذور کای و T مستقل مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. $p < 0.05$ معنادار در نظر گرفته شد.

نتایج

از مجموع ۱۰۴ بیماری که تا پایان مطالعه مشارکت داشته اند، ۵۲ نفر (۵۰٪) به گروه گیرنده روی و ۵۲ نفر (۵۰٪) به گروه گیرنده دارونما تعلق داشتند. ۵۵ نفر پسر و ۴۹ نفر دختر بودند. میانگین سن (ماه)، وزن (کیلوگرم)، قد (سانتیمتر)، مدت ابتلا به اسهال قبل از مداخله (روز) و تعداد دفعات اجابت مزاج در آغاز مداخله در گروه گیرنده روی به ترتیب تیپ $4/6 \pm 1/7$ و $2 \pm 0/7$ ، $88 \pm 9/2$ ، $12/0 \pm 2/2$ ، $28/9 \pm 11/7$ بدست آمد. این ارقام برای گروه گیرنده دارونما نیز به ترتیب به $4/2 \pm 1/5$ و $1/9 \pm 0/7$ ، $87 \pm 9/5$ ، $12 \pm 2/1$ ، $29/2 \pm 11/9$

دست آمد. میانگین هیچکدام این متغیرها در بین دو گروه اختلاف معنی داری نداشت. میانگین تعداد دفعات اجابت مزاج ۴۸ تا ۷۲ ساعت بعد از مداخله در دو گروه مورد مقایسه قرار گرفته است. این میانگین در گروه گیرنده روی و دارونما در دختران به ترتیب $2/32 \pm 1/43$ و $3/84 \pm 1/34$ ($p = 0/001$) و این ارقام در پسران به ترتیب $2/21 \pm 1/049$ و $3/9 \pm 1/8$ ($p = 0/001$) به دست آمد. چنانچه مشاهده می شود در هر دو جنس تفاوت میانگین ها در دو گروه گیرنده روی و دارونما معنی دار بوده و این رقم در گروه گیرنده روی کمتر است.

نتایج ادامه اسهال پس از ۵ و ۱۰ روز از مداخله در دو گروه مورد مطالعه در جداول ۱ و ۲ آمده است. به طور کلی بعد از ۵ روز $55/8\%$ از گروه گیرنده روی و $30/8\%$ از گروه گیرنده دارونما ($p = 0/001$) بهبود یافته اند. چنانچه در جدول ۱ مشاهده می شود، برخلاف پسران، درصد دخترانی که در گروه گیرنده روی بهبود یافته اند به طور معناداری بیش از دختران گیرنده دارونما بوده است. در کل بعد از ۵ روز مداخله ۴۵ نفر بهبود یافته اند (43%) که ۲۴ نفر آن ها (53%) متعلق به گروه گیرنده روی بوده اند. به طور کلی بعد از ۱۰ روز $96/2\%$ از گروه گیرنده روی و $55/8\%$ از گروه گیرنده دارونما ($p < 0/001$) بهبود یافته اند. همان طور که در جدول ۲ ملاحظه می شود بعد از ۱۰ روز از مداخله در هر دو جنس گروه گیرنده روی به طور معناداری بیش از گروه گیرنده دارونما از اسهال بهبود یافته اند. در پایان مداخله در جمع ۸۰ نفر (77%) بهبود یافته اند که ۵۰ نفر (66%) متعلق به گروه گیرنده روی بوده اند.

جدول ۱- توزیع فراوانی افراد مورد مطالعه بر حسب وضعیت بهبودی اسهال و جنس پس از ۵ روز مداخله

جنس	گروه	بهبود نیافته		بهبود یافته		P
		تعداد	درصد	تعداد	درصد	
دختران	گیرنده روی	۶	۲۵	۱۸	۷۵	* 0/001
	گیرنده دارونما	۱۹	۷۶	۶	۲۴	
پسران	گیرنده روی	۱۷	۶۰/۷	۱۱	۳۹/۳	** 0/54
	گیرنده دارونما	۱۷	۶۳	۱۰	۳۷	

$$*\chi^2=12.7 \quad df=1 \quad **\chi^2=0.03 \quad df=1$$

جدول ۲- توزیع فراوانی افراد مورد مطالعه بر حسب وضعیت بهبودی اسهال و جنس بیماران باقی مانده پس از ۱۰ روز مداخله

جنس	گروه	بهبود نیافته		بهبود یافته		P **
		تعداد	درصد	تعداد	درصد	
دختران	گیرنده روی	۰	۰	۶	۱۰۰	۰/۰۰۶
	گیرنده دارونما	۱۲	۶۳/۲	۷	۳۶/۸	
پسران	گیرنده روی	۲	۱۱/۷	۱۵	۸۸/۳	۰/۰۰۴
	گیرنده دارونما	۱۰	۵۸/۹	۷	۴۱/۱	

* $\chi^2=7.29$ $df=1$ ** $\chi^2=8.24$ $df=1$

بحث

مطالعه حاضر نشان داد که تجویز مکمل روی به میزان روزانه ۲ میلیگرم به ازاء هر کیلوگرم وزن کودک، یعنی تقریباً دو برابر میزان جیره توصیه شده در کودکان ۱ تا ۴ ساله مبتلا به اسهال حاد آبکی، باعث کاهش شدت و مدت اسهال می‌گردد. به طوری که ۴۸ تا ۷۲ ساعت پس از شروع مداخله دفعات اجابت مزاج به طور معناداری در گروه گیرنده روی تکمیلی در مقایسه با گروه گیرنده دارونما کاهش یافت و از ۱۰۴ نفری که مسیر مداخله را به پایان بردند، ۷۷ نفر بهبود یافته‌اند که بیش از ۶۲٪ از آن‌ها به گروه گیرنده روی تعلق داشته‌اند. تا پایان سال ۲۰۰۳ دوازده کارآزمایی بالینی در خصوص اثر تجویز مکمل روی در درمان اسهال حاد و مقاوم در کشورهای مختلف به ویژه در کشورهای در حال توسعه انجام شد که در صد کاهش مدت اسهال نسبت به گروهی که روی دریافت ننموده‌اند از ۹ تا ۵۵٪ گزارش شده است [۲۶]. با وجود تفاوت در روش‌های مطالعه، مقدار روی تجویز شده، مدت مداخله، معیارها و محدودیت‌های مطالعه و سایر موارد اغلب این مطالعات نتیجه تجویز مکمل روی در درمان اسهال حاد و مقاوم را مشابه با این مطالعه مثبت گزارش کرده‌اند.

مطالعه‌ای که در مورد اثر درمانی روی بر اسهال حاد در کودکان ۱۸-۶ ماهه در هند انجام شد، نشان داد که مدت زمان اسهال در گروه آزمایش ۹٪ کمتر از گروه شاهد بود [۲۷]. در این مطالعه مدت زمان اسهال در بیمارانی که میزان روی در مخاط رکتوم آن‌ها پایین بود، به میزان ۳۳٪ کاهش

یافت. در این مطالعه همانند مطالعه حاضر، کودکانی که دچار اختلال رشد بودند از مطالعه حذف شده‌اند. مطالعه‌ای که با هدف برآورد اثر مکمل روی بر شدت و طول مدت اسهال در کودکان مبتلا به سوء تغذیه در ترکیه انجام شده است، نشان داد که تجویز روی موجب کاهش مدت اسهال به میزان بیش از ۴ تا ۷ روز می‌گردد [۱۹]. البته یکی از ناواقص مهم این پژوهش استفاده از شربت گلوکز بعنوان دارونما در گروه شاهد بود که خود موجب اسهال اسموتیک می‌شود.

در سال ۲۰۰۵ میلادی مطالعه اثر روی تکمیلی در بهبود اسهال حاد در ترکیه انجام شد. در این مطالعه عنصر روی را روزانه معادل سه برابر میزان توصیه شده به مدت ۱۴ روز تجویز کردند که تفاوت معنی‌داری در شدت و مدت اسهال حاصل نشد [۲۱]. هم‌چنین در سال ۲۰۰۵ برای پاسخ به این سوال که آیا تجویز روی تکمیلی در درمان شیرخواران زیر شش ماه مبتلا به اسهال مؤثر می‌باشد یا خیر؟ مطالعه‌ای در ترکیه انجام گرفت که نتیجه این مطالعه نیز بیانگر بی‌تأثیر بودن روی در کاهش شدت و مدت اسهال در این گروه از کودکان بود [۲۲].

در مطالعه حاضر کودکانی که درگیرنده گروه روی بودند، نسبت به گروه گیرنده دارونما، موارد استفراغ بیشتری را بروز دادند. این حالت در مطالعه دیگری نیز گزارش شده است [۲۰] ولی در اغلب این نوع مطالعات چنین موردی معمولاً مطرح نشده است. وجود استفراغ ناشی دلایل مختلف می‌باشد. دوز روی مورد استفاده و شکل دارویی روی از موارد مهم مؤثر

کننده بر آزاد شدن ویتامین A از ذخایرش در کبد، کمک به سنتز پروتئین انتقال دهنده ویتامین A و نقش‌های دیگر در درمان اسهال موثر خواهد شد [۷، ۲].

با توجه به نتایج این مطالعه و سایر مطالعاتی که در این زمینه انجام گرفته است، پیشنهاد می‌شود مشابه با کاربرد روی در درمان اسهال‌های مقاوم در درمان اسهال‌های حاد نیز بکار گرفته شود. در این صورت قطعاً می‌توان بسیاری از عوارض اسهال از جمله مرگ و میر ناشی از آن را کاهش داد. با عنایت به نتایج مطالعات حتی پیشنهاد می‌شود در ترکیب ORS نیز روی اضافه شود و در این زمینه مطالعات لازم نیز انجام شود. یکی از مواردی که به نظر می‌رسد نیاز به تحقیق و بررسی بیشتر دارد مشخص شدن بهترین میزان روی تجویزی است که بهترین کارایی و کمترین عوارض را داشته و در عین حال به بهترین نحو توسط بیمار تحمل گردد.

نتیجه‌گیری

با عنایت به گستردگی بیماری‌های اسهالی در کشور به ویژه در اطفال، همچنین با توجه به این که کمبود حاشیه‌ای روی در کشور ما وجود دارد و نظر به نتایج این مطالعه، تجویز روزانه ۲mg/kg به مدت حداقل ۱۰ روز عنصر روی در برنامه درمانی بیماری اسهال می‌تواند موجب کاهش شدت و مدت اسهال و عوارض ناشی از آن شود.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله از کلیه والدین اطفال که قبول زحمت نموده و با دقت مراحل را پی گیری و در جمع آوری اطلاعات ما را یاری نمودند، تقدیر و تشکر می‌نمایند. همچنین از پرسنل محترم مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد نیز سپاسگزاری می‌شود.

در این مورد می‌باشند. البته در این مطالعه برخلاف بسیاری از مطالعاتی که در این خصوص انجام شده است، دوز روی تجویز شده تقریباً دو برابر میزان توصیه شده در این محدوده سنی کودکان بوده است حال آن که در اکثر مطالعات سه برابر میزان توصیه شده و حتی بیش از آن بوده است. بنابراین به احتمال قوی علت استفراغ در مطالعه ما مربوط به دوز روی نیست. از سوی دیگر بیش از یک سوم موارد استفراغ در روزهای اول مداخله رخ داده است که با افزایش تطابق و تحمل کودک در روزهای بعد به طور قابل توجهی کاهش یافت.

همان طور که در جداول ۱ و ۲ ملاحظه می‌شود، در ابتدا تا روز پنجم مداخله دختران نسبت به تجویز روی پاسخ متفاوت و معنی‌داری را نسبت به پسران داده‌اند ولی بعد از گذشت ۱۰ روز از مداخله هر دو جنس پاسخ معنی‌داری به در یافت روی داده‌اند و درصد بهبودی در هر دو جنس در مقایسه با گروه گیرنده دارونما چشمگیر بوده است. البته دلیل این که در ۵ روز اول پسران گیرنده روی بر خلاف دختران، در مقایسه با گیرندگان دارونما، تفاوتی از نظر بهبودی از خود نشان نداده‌اند مشخص نیست و در سایر مطالعات نیز گزارشی در این خصوص مطرح نشده است.

روی با داشتن خاصیت آنتی اکسیدان آسیب ناشی از رادیکال‌های آزاد مانند اکسید نیتریک که سبب برخی سندرم‌های سوء جذب روده‌ای و اسهال می‌شود را کاهش می‌دهد [۲۸]. همچنین با تأثیر مستقیم بر پرزهای روده، فعالیت آنزیم‌های دی ساکاریدازهای این پرزها، انتقال و جذب آب و الکترولیت‌ها از روده، اثر بر سیستم ایمنی، اثر تسریع

References

- [1] Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Nelson's Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2004; 169-72.
- [2] Archana BP, Leena AD, Manwar SR. Therapeutic Evaluation of Zinc and Copper Supplementation in Acute Diarrhea in Children: Double Blind Randomized Trial. *Indian Pediatrics*, 2005; 42:433-42.
- [3] وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، معاونت سلامت و معاونت تحقیقات و فناوری، سیمای سلامت، نشر تبلور، چاپ اول، ۱۳۸۱، صفحه: ۳۲.
- [4] سهرابی ز. بررسی وضع روی کودکان ۶۰-۲۴ ماهه روستاهای کرمان. پایان‌نامه تحقیقاتی دوره کارشناسی ارشد علوم بهداشتی در تغذیه، دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران، سال تحصیلی ۷۲-۱۳۷۱.

- [۵] منتظری ف. بررسی اپیدمیولوژی کم خونی فقر آهن و کمبود روی در دختران دانش آموز مدارس راهنمایی و دبیرستان‌های شهر زاهدان در سال ۱۳۷۵. خلاصه مقالات چهارمین کنگره تغذیه ایران، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران، ۱۳۷۵، صفحه: ۱۲۲.
- [۶] محمودی م. بررسی اپیدمیولوژی کمبود روی در دانش آموزان مدارس راهنمایی شهر تهران در سال ۱۳۷۶. خلاصه مقالات پنجمین کنگره تغذیه ایران، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی تهران، ۱۳۷۸، صفحه: ۱۶۷.
- [7] Reinhold JG, Charami P. An Extended Study of the Effect of Iranian Village and Urban Flat Breads of the Mineral Balances of two Men Before and After Supplementation with Vitamin D. *Ecol Food Nutr*, 1981; 10: 169-77.
- [8] Ronaghy HA, Reinhold JG, Mahloudji M, Ghavami R, Fox MR, Hatsted JA. Zinc Supplementation of Malnourished schoolboys in Iran: increased growth and other effects. *Am J Clin Nutr*, 1974; 27(2): 112-21.
- [9] Sandstead HH. Is zinc deficiency a public health problem? *Nutrition*. 1995; 11(1 Suppl): 87-92.
- [10] Aggett PJ. Zinc. In: Trace Elements in Infancy and Childhood, *Anna Nestle*, 1994; 52: 94-106.
- [11] Castilo-Duran C, Heresi G, Fisberg M, Uauy R. Controlled trial of zinc supplementation during recovery from malnutrition: effects on growth and immune function. *Am J Clin Nutr*, 1987; 45(3): 602-8.
- [12] Gopalan C. Variations in Human Growth: Significance and Implication Proceeding of the Nutrition, *Society of India*. 1992; 39: 27-40.
- [13] Hambridge KM, Trace Element: Zinc In: Textbook of Pediatric Nutrition, 3rd ed. Eds. McLaren DS, Burman. Edinburg, Churchill Livingstone. 1991; pp: 456-68.
- [14] Prasad AS, Halsted JA, Nadimi M. Syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, hypogonadism, dwarfism and geophagia. *Am J Med*, 1961; 31: 532-5.
- [15] Sharda B. Trace element research in pediatric practice. *Indian Pediatr*, 1992; 29(1): 131-8.
- [16] Al-Sonboli N, Gurgel RQ, Shenkin A, Hart CA, Cuevas LE. Zinc supplementation in brazilian children with acute diarrhoea. *Ann Trop Paediatr*, 2003; 23(1): 3-8.
- [17] Baqui AH, Black RE, El Arifeen S, Yunus M, Chakraborty J, Ahmed S, et al. Effects of zinc supplementation started during diarrhea on morbidity and mortality in bangladeshi children: community randomized trial. *BMJ*, 2002; 325(7372): 1059.
- [18] Bhatnagar S, Bahl R, Sharma PK, Kumar GT, Saxena SK, Bhan MK. Zinc with oral rehydration therapy reduces stool output and duration of diarrhea in hospitalized children: a randomized controlled trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2004; 38(1): 34-40.
- [19] Polat TB, Uysalol M, Cetinkaya F. Efficacy of zinc supplementation on the severity and duration of diarrhea in malnourished turkish children. *Pediatr Int*, 2003; 45(5): 555-9.
- [20] Strand TA, Chandyo RK, Bahl R, Sharma PR, Adhikari RK, Bhandari N, et al. Effectiveness and efficacy of zinc for the treatment of acute diarrhea in young children. *Pediatrics*. 2002; 109(5):898-903.
- [21] Boran P, Tokuc G, Vagas E, Oktem S, Gokduman MK. Impact of zinc supplementation in children with acute diarrhoea in turkey. *Arch Dis Child*, 2006; 91(4): 296-9.
- [22] Brooks WA, Santosham M, Roy SK, Faruque AS, Wahd MA, Nahar K, et al. Efficacy of zinc in young infants with acute watery diarrhea. *Am J Clin Nutr*, 2005; 82(3): 605-10.
- [23] Raqib R, Roy SK, Rahman MJ, Azim T, Ameer SS, Chisti J, et al. Effect of zinc supplementation on immune and inflammatory responses in pediatric patients with shigellosis. *Am J Clin Nutr*, 2004; 79(3): 444-50.
- [24] Bhandari N, Bahl R, Taneja S, Substantial TS. Reduction in severe diarrheal morbidity by daily zinc supplementation in young north indian children. *Pediatrics*. 2002; 109(6) e 86.
- [25] Richard L, Claeson M, Pierce NF. Management of acute diarrhea in children: lessons learned. *Pediatr Infect Dis J*, 1993; 12:5-9.
- [26] Robert EB. Zinc deficiency, infectious disease and mortality in the developing world. *J Nutr*, 2003; 133: 1485-9.
- [27] Sachdev HP, Mittal NK, Mittal SK, Yadav HS. A controlled trial on utility of oral zinc supplementation in acute dehydrating diarrhea in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1988;7(6): 877-81.
- [28] Cui L, Takagi Y, Wasa M, Libishi Y, Khan J, Nezu R, et al. Induction of nitric oxide synthase in rat intestine by interleukine-1alpha may explain diarrhea associated with zinc deficiency. *J Nutr*, 1997; 127(9): 1729-36.