## مقاله پژوهشي

#### مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

دوره پنجم، شماره چهارم، زمستان ۱۳۸۵، ۲۵۲–۲۴۷

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

## دکتر محمود نوری شادکام <sup>۱</sup>، دکتر حسن مظفری خسروی<sup>۲</sup>

دریافت مقاله: ۸٤/١٢/۱۳ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۸٥/٥/۱ دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۸۵/۱۱/۲۳ پذیرش مقاله:۸٥/١٢/١٠

#### 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  $1 \cdot 0 \cdot 0$  با دوز  $1 \cdot 0 \cdot 0$  به مدت  $1 \cdot 0 \cdot 0$  روز تجویز شد و گروه دیگر محلول یک سوم دو سوم سالین دکستروز دریافت نمود. اطلاعات مربوط به متغیرهای زمینه ای، وضعیت بهبود اسهال و دفعات اسهال در پرسش نامه ثبت گردید و سپس با بکارگیری آزمونهای مجذور کای و  $1 \cdot 0 \cdot 0 \cdot 0$  مستقل، دادهها مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافتهها: میانگین دفعات اسهال در ویزیت اولیه در گروه گیرنده روی و دارونما به ترتیب  $4/7\pm1/7$  و  $4/7\pm1/7$  به دست آمد (p=-/1) در حالی که میانگین تعداد دفعات اسهال 4 تا ۷۲ ساعت بعد از مداخله در دختران گروه گیرنده روی و دارونما به ترتیب  $4/7\pm1/7$  و  $4/7\pm1/7$  بود  $4/7\pm1/7$  بود (p=-/-0.1) و و این ارقام برای پسران به ترتیب  $4/7\pm1/7$  و  $4/7\pm1/7$  به دست آمد (p=-/-0.1) در کل بعد از 4 روز مداخله 4 نفر بهبود یافتند (4/7) که 4/7 نفر آنها (4/7) متعلق به گروه گیرنده روی بودند. همچنین بعد از 4/7 روز مداخله میزان بهبودی از اسهال در گروه گیرنده روی به طور معنی داری بیش از گروه گیرنده دارونما بود. در پایان مداخله کلاً 4/7 نفر (4/7) بهبود یافتند که 4/7 نفر (4/7) متعلق به گروه گیرنده روی بودند.

**نتیجه گیری:** 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 می شود.

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

#### ىقدمە

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

 $^{8-7}$  میلیون مرگ می شود. در ایالات متحده سالانه  $^{8-7}$  میلیون حمله اسهال در میان  $^{18/0}$  میلیون کودک زیر  $^{8}$  سال رخ می دهد که در نتیجه آن  $^{8/7}$  میلیون مورد مراجعه

۱- (نویسنده مسؤول) استادیار گروه آموزشی پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد تلفن: ۷۲۲۲۷۰۷۴، فاکس: ۷۳۵۱–۷۲۵۲۷، پنست الکترونیکی: Mahmood\_7072005@yahoo.com

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

پزشکی، ۲۲۰۰۰۰ مـورد بـستری، ۹۲۴۰۰۰ روز بـستری و ۴۰۰-۲۰۰ مورد مرگ اتفاق میافتد [۱]. اسهال یکی از علـل عمده مرگ و میر و اغلب شایعترین علت مرگ در اولین سال زنــدگی و عامــل ۱۰ تــا ۲۰٪ مــرگهــا در دوره کــودکی در کشورهای در حال توسعه است [۲]. بررسیهای ملی در کشور ما نیز نشان دهنده وفور بالای اسهال در کودکان زیر ۵ سال می باشد. به طوری که تقریبا ۱۲٪ از کودکان زیر پنج سال در جامعه شهری و ۱۴٪ از این گروه کودکان در نواحی روسـتایی، 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 [۸-۴]. به طوری که در سال ۱۳۷۱ میزان کمبود روی در کودکان ۶۰-۲۴ ماهه روستاهای کرمان ۱۵/۵٪ [۴]، در سـال ۱۳۷۵ کمبـود آن ا در مدارس راهنمایی زاهدان ۴۲/۸٪ [۵] و در سال ۱۳۷۶ کمبود دردی در دانش آموزان مقطع راهنمایی شهر تهران ۶۵٪ گزارش شد [۶].

روی نقس 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 میثلاً 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، بویایی، اختلالات ایمنی، نوکلئیک، پروتئینها، هورمونهای تیرویید، آندروژنها و کلیه هورمونهای رشد میشود [۱۵-۱۵].

کارآیی 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 [۲۲–۲۱]. 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 دیستانتری 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 نمی گردد [۲۵].

با عنایت به موارد مطرح شده هدف از این مطالعه، مشخص کردن تاثیر تجویز روی تکمیلی به صورت خوراکی به مدت ۱۰ روز با دوز روزانه ۲ میلی گرم 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 بلغمي يا خوني) غيـر تهاجمی بوده و از شروع آن کمتر از ۱۴ روز گذشته بوده، در آن مشاركت داشتهاند. شروع مطالعه آبان ماه ۱۳۸۳ و پايان جمع آوری داده ها خرداد ماه ۱۳۸۴ بوده است. کلیـه کودکـان 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 میلی گرم عنصر روی به ازاء هر کیلو گرم وزن بدن به صورت محلول ۰/۰۰۵ تجویز گردید و گروه گیرنده دارونما محلول يك سوم- دوسوم دريافت نمودند. دارونما و محلول روی(سولفات روی) توسط داروساز و با کـد در اختیار محقـق قرار گرفت که از هر نظر با هم مشابه بودند و در پایان آنالیز دادهها كد آنها مشخص گرديد.

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

نیز ادامه اسهال بعد از  $\alpha$  و ۱۰ روز پس از مداخله سوال و ثبت شد. از طرفی وضعیت بهبودی نیز از مادر پرسیده می شد و چنانجه 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 دادههای ۱۰۴ نفر مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

داده ها با استفاده از بسته نرم افزاری SPSS و با بکار گیری آزمون های مجذور کای و T مستقل مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.  $p<\cdot\cdot\cdot$ 0 معنادار در نظر گرفته شد.

### نتايج

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 تر تیب  $11/1 \pm 11/1 + 11/1 \pm 11/1 \pm$ 

دست آمد. میانگین هیچکدام ایس متغیرها در بین دو گروه اختلاف معنی داری نداشت. میانگین تعداد دفعات اجابت میزاج 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  $1/4 \pm 1/4$  و  $1/4 \pm 1/4$  ( $1/4 \pm 1/4$ ) و  $1/4 \pm 1/4$  و 1/

نتایح 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 (.000) از گروه گیرنده روی و (.000) از گروه گیرنده دارونما (.000) از گروه گیرنده دارونما ((.000) بهبود یافتهاند. چنانچه در جدول ۱ مشاهده می شود، برخلاف پسران، درصد دخترانی که در گروه گیرنده روی بهبود یافتهاند به طور معناداری بیش از دختران گیرنده دارونما بوده است. در کل بعد از ۵ روز مداخله (.000) بهبود یافتهاند (.000) که ۲۲ نفر آنها (.000) متعلق به گروه گیرنده روی بودهاند. به طور کلی بعد از ۱۰ روز (.000) از گروه گیرنده روی و (.000) از گروه گیرنده دارونما ((.000) از گروه گیرنده دارونما 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 یافتهاند. در پایان مداخله در جمع ۸۰ نفر ((.000)) بهبود یافتهاند که ۵۰ در پایان مداخله در جمع ۸۰ نفر ((.000)) بهبود یافتهاند که ۵۰ در پایان مداخله در جمع ۸۰ نفر ((.000)) بهبود یافتهاند که ۵۰ نفر ((.000)) متعلق به گروه گیرنده روی بودهاند.

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

جنس	گروه	بهبود نيافته		بهبود يافته		P
		تعداد	درصد	تعداد	درصد	
دختران	گیرنده روی	۶	۲۵	١٨	٧۵	·/··\ *
	گیرنده دارونما	١٩	78	۶	74	
پسران	گیرنده روی	١٧	8 · /Y	11	٣٩/٣	·/۵۴**
	گیرنده دارونما	١٧	۶۳	١.	٣٧	

مجله دانشگاه علوم پزشكي رفسنجان

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 نيافته		بهبود يافته		P **
		تعداد	درصد	تعداد	درصد	
دختران	گیرنده روی	•	•	۶	1 • •	•/••۶
	گیرنده دارونما	١٢	84/4	Υ	٣۶/٨	
پسران	گیرنده روی	٢	1 1/Y	۱۵	۸۸/۳	./۴
	گیرنده دارونما	1.	۵۸/۹	٧	41/1	

#### 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 ۱تا ۴ ساله میتلا به اسهال حاد آبکی، باعث کاهش شدت و مدت اسهال می گردد. 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 ویـژه در کـشورهای در حـال 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 بـر اسـهال حـاد در کودکان ۱۸-۶ ماهه در هند انجـام شـد، نـشان داد کـه مـدت زمان اسهال در گروه آزمـایش ۹٪ کمتـر از گـروه شـاهد بـود [۲۷]. در این مطالعه مدت زمان اسهال در بیمارانی که میـزان روی در مخاط رکتوم آنها یایین بود، به میـزان ۳۳٪ کـاهش

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 بی تأثیر 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 موثر

کننده بر آزاد شدن ویتامین A از ذخایرش در کبد، کمک به سنتز پروتئین انتقال دهنده ویتامین A و نقش های دیگر در درمان اسهال موثر خواهد شد [۷, 7].

با توجه به نتایج این مطالعه و سایر مطالعاتی که در این زمینه انجام گرفته است، پیشنهاد می شود مشابه با کاربرد روی در درمان اسهال های مقاوم در درمان اسهال های حاد نیز بکار گرفته شود. در این صورت قطعاً می توان بسیاری از عوارض اسهال از جمله مرگ و میر ناشی از آن را کاهش داد. با عنایت به نتایج مطالعات حتی پیشنهاد می شود در ترکیب ORS نیز روی اضافه شود و در این زمینه مطالعات لازم نیز انجام شود. یکی از مواردی که به نظر می رسد 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.

## نتيجهگيري

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

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 تحمل کودک در روزهای بعد به طور قابل توجهی کاهش بافت.

همان طور که در جداول ۱ و ۲ ملاحظه می شود، در ابتدا تا روز پنجم مداخله دختران نسبت به تجویز روی پاسخ متفاوت و معنی داری را نسبت به پسران داده اند ولی بعد از گذشت ۱۰ روز از مداخله هر دو جنس پاسخ معنی داری به در یافت روی داده اند و درصد بهبودی در هر دو جنس در مقایسه با گروه گیرنده دارونما چشمگیر بوده است. البته دلیل این که در  $\Delta$  روز اول پسران گیرنده روی بر خلاف دختران، در مقایسه با گیرندگان دارونما، تفاوتی از نظر بهبودی از خود نشان نداده اند 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

مىشود.

- [۳] وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، معاونت سلامت و معاونت تحقیقات و فناوری، سیمای سلامت، نشر تبلور، چاپ اول، ۱۳۸۱، صفحه: ۳۲.
- [۴] سهرابی ژ. بررسـی وضع روی کودکـان ۶۰-۲۴ ماهـه روسـتاهای کرمـان. پایاننامه تحقیقـاتی دوره کارشناسـی ارشـد علـوم بهداشـتی در تغذیـه، دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران،

سال تحصیلی ۷۲–۱۳۷۱.

- [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.

- منتظری ف. بررسی اپیدمیولوژی کم خونی فقر آهن و کمبود روی در دختران دانش آموز مدارس راهنمایی و دبیرستانهای شهر زاهـدان در سـال ۱۳۷۵. 

  خلاصه مقالات چهارمین کنگره تغذیـه ایـران، دانـشگاه علـوم پزشـکی 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 تغذیـه ایران، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشـتی درمـانی شـهید بهـشتی تعدان، 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 Livingston. 1991; pp: 456-68.
- [14] Prasad AS, Halsted JA, Nadimi M. Syndrome of iron deficiency aanemia, hepatosplenomegly, hypogonadism, dwarfism and geophagia. Am J Med, 1961; 31: 532-5.
- [15] Sharda B. Trace element research in pediatric practice. Indian Pediatr, 1992; 291): 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 Pediater 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-
- [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.