

دکتر جمال فقیهی نیا<sup>۱</sup>، دکتر مهین هاشمی پور، دکتر حمید رحیمی حاجی آبادی

## چکیده مقاله

**مقدمه.** عفونت حاد دستگاه تنفسی تحتانی (پنومونی) یک سوم موارد مرگ دوران کودکی را در کشورهای در حال توسعه موجب می‌شود. به علت بالا بودن شیوع کمبود روی و نقش کمبود روی در ایجاد نقص ایمنی، اثر کمبود روی در شیوع پنومونی مورد سؤال است.

**روشها.** به روش توصیفی - مقایسه‌ای آینده‌نگر، از بین کودکان بستری به علت پنومونی در بخش کودکان بیمارستان الزهرا «س» تعداد ۲۷ کودک بزرگتر از ۶ ماه که در آنها علل زمینه‌ای و یا تقلیدکننده پنومونی و بیماری راکتیو راه هوایی رد شده بود، انتخاب شدند. موی سر کودکان از ناحیه پشت سر به میزان ۱ گرم چیده شد و مقدار روی در آن با روش فعال سازی با نوترون NAA سنجیده شد. یافته‌های به دست آمده با نرم‌افزار SPSS و آزمونهای T-Test، ANOVA و Logistic Regression تحلیل شد.

**نتایج.** گروه مورد بررسی ۶۶/۷ درصد دختر و ۳۳/۳ درصد پسر بودند، میانگین سن ۵۸/۴±۴۸/۹۷ ماه، میانگین وزن ۱۷/۵۲±۱۰/۲۲ کیلوگرم و میانگین قد ۹۹/۴±۲۶/۳۹ سانتیمتر بود که با گروه شاهد کاملاً یکسان بودند. میانگین روی مو در گروه مورد بررسی ۱۱۷/۳۲±۵۰/۹۱ ppm و در گروه شاهد ۸۸/۲۴±۴۵/۱۷ ppm بود (P<۰/۰۵). بین سن و سطح روی مو در هر دو گروه ارتباط مستقیم وجود داشت (P<۰/۰۵).

**بحث.** اطلاعات به دست آمده، نشان دهنده ارتباط بین کمبود روی و بروز پنومونی می‌باشد. با توجه به کم بودن غلظت روی در کودکان سالم نسبت به کشورهای دیگر، بررسی علل کمبود روی و اثربخشی تجویز آن در طی پنومونی در مطالعات آتی توصیه می‌شود.

● واژه‌های کلیدی. پنومونی، عنصر روی، کودکان، اصفهان.

## مقدمه

عفونتهای حاد دستگاه تنفسی تحتانی مهم‌ترین علت مرگ کودکان زیر ۵ سال در کشورهای در حال پیشرفت می‌باشد (یک سوم موارد مرگ) (۱). بر اساس تخمین سازمان بهداشت جهانی (WHO) سالانه ۴ میلیون مرگ ناشی از پنومونی در کودکان رخ می‌دهد که نیمی از این موارد در کودکان کمتر از یک سال است (۲، ۳).

سوء تغذیه همراه با افزایش شیوع و شدت پنومونی بوده و نقش مهمی

در پیش‌آگهی پنومونی دارد. مکانیسم احتمالی این اثر کاهش ظرفیت ایمنی به خصوص ایمنی سلولی است که در طی سوء تغذیه رخ می‌دهد. این کاهش ظرفیت ایمنی در کودکان دچار سوء تغذیه ممکن است مربوط به کمبود عنصر روی (Zn) باشد که بخصوص باعث نقص در ایمنی سلولی می‌گردد (۲).

هر چند اطلاعات دقیق در مورد تعداد افراد دچار کمبود عنصر روی در جهان در دسترس نیست ولی کمبود متوسط این عنصر در بین ۵ تا ۳۰ درصد کودکان کشورهای مختلف جهان گزارش شده است (۴). ایران یکی از نخستین کشورهایی است که اثرات بالینی کمبود روی در آن گزارش شده است (۵). کمبود روی همراه با کاهش ظرفیت در کل سیستم ایمنی و بخصوص ایمنی سلولی و افزایش شیوع بیماریهای عفونی وخیم می‌باشد (۶-۹).

در سالهای اخیر در طی تحقیقات به عمل آمده در کشورهای در حال پیشرفت بر روی کودکانی که دچار سوء تغذیه شدید هم نبوده‌اند شواهد محکمی در مورد ارتباط بین کمبود روی و عفونتهای دوران کودکی بدست آمده است (۲، ۱۰-۱۲). در تمام این مطالعات نشان داده شده است که تأمین روزانه عنصر روی کافی بطور قابل توجهی از شیوع عفونتهای دستگاه تنفسی تحتانی و اسهال می‌کاهد.

علیرغم این که اولین گزارشهای مربوط به کمبود روی مربوط به خاورمیانه و مصر می‌باشد، اما متأسفانه تا کنون تحقیقی در مورد تأثیر تأمین روی کافی در رژیم غذایی کودکان در کاهش پنومونی، اسهال حاد و مزمن در این نواحی انجام نگرفته است (۵، ۱۲). در این مطالعه ارتباط سطح عنصر روی در بدن با ابتلا به پنومونی بررسی شده است.

## روشها

این مطالعه در سال ۱۳۷۹ به روش توصیفی مقایسه‌ای بر روی کودکان با سن بالاتر از ۶ ماه که در بخش کودکان بیمارستان الزهرا «س» وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان بستری بودند انجام شد. نمونه‌گیری به روش

\* این طرح با شماره ۲۹۲۱۸ دفتر هماهنگی امور پژوهش ثبت شده و هزینه آن از محل اعتبارات معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی استان اصفهان پرداخت گردیده است.

۱- گروه بیماریهای کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی استان اصفهان، اصفهان.

غیراحتمالی از نوع آسان انجام شد. گروه مورد تعداد ۳۰ نفر از کودکان بزرگتر از ۶ ماه بودند.

گروه مورد از بین کودکانی با شکایت سرفه، دیسترس تنفسی و یا تب با تشخیص پنومونی که به علت شدید بودن بیماری نیاز به بستری در بیمارستان داشتند، انتخاب شدند. از این ۳۰ نفر کودک ۱۲ نفر دارای سابقه قبلی عفونتهای مکرر دستگاه تنفسی تحتانی و یا بستری در بیمارستان به علت پنومونی را داشتند و تعداد ۱۸ نفر فاقد این شرح حال بودند. تمام کودکان معاینه بالینی بودند و در شرح حال و یا معاینه بالینی علل غیر عفونی تقلیدکننده و یا زمینه ساز پنومونی نداشتند. در موارد مشکوک تستهای تشخیصی برای کنار گذاشتن سایر علل (نظیر بیماریهای مادرزادی قلب، نقص ایمنی، فیبروز سیستیک، ریفلاکس گاستروازوفازیال) انجام شد و از عدم وجود موارد مشکوک اطمینان حاصل شد. بیماری راکتیو راه هوایی ممکن است با عفونتهای ریوی تشدید شود و بیمار به علت شدت بیماری راکتیو راه هوایی و نه عفونت ریه نیاز به بستری داشته باشد. علیرغم این که بسیاری از پنومونیهای ویرال در کودکان همراه با اسپاسم راه هوایی و ویزینگ می باشند، تمام کودکانی که در سمع ریه آنها ویزینگ مسموع بود از این مطالعه حذف شدند.

گروه شاهد از بین کودکان سالمی که سابقه ابتلای مکرر به عفونتهای تنفسی و یا بستری در بیمارستان به علت پنومونی نداشته و از نظر سن و جنس مطابقت کافی با گروه مورد را داشتند، انتخاب شدند. سعی شد که از نظر طبقه اقتصادی - اجتماعی همسانی رعایت شود. از آنجا که یکی از فاکتورهای مهم در مستعد کردن کودکان به عفونتها از جمله پنومونی سوء تغذیه است، کودکان گروه شاهد از نظر میانگین وزن و قد و نیز شاخصهای رشد با گروه مورد مطابقت داده شدند.

برای اندازه گیری عنصر روی از نمونه موی کودکان استفاده شد. نمونه مو به وسیله قیچی استریل از موی ناحیه پس سری به میزان ۱ تا ۲ گرم از نزدیکترین فاصله موها به پوست سر انجام شد. موها فاقد هر گونه ماده آرایشی بودند. نمونه های مو پس از جمع آوری هر کدام در کیسه پلاستیکی و سپس در پاکت کاغذی گذاشته شدند و بعد از نوشتن مشخصات روی پاکتها و نوشتن کد مخصوص گروه شاهد یا گروه مورد به مرکز راکتور مینیاتوری اصفهان وابسته به سازمان انرژی اتمی ایران ارسال شد.

برای سنجش سطح روی در نمونه های مو از روش فعال سازی نوترونی "NAA" (Neutron Activation Analysis) همراه با طیف سنجی گاما استفاده شد. این روش نسبت به روش جداسازی رادیو شیمیایی از حساسیت و دقت بالا، سرعت عمل مناسب، نیاز به مقدار کم نمونه و آنالیز هم زمان چندین عنصر بهره مند است. برای آماده سازی نمونه ها، موها پس از دو بار شستشو با استون و سه بار شستشو با آب دیونیزه و خشک کردن آنها آماده برای بسته بندی و فرستادن به داخل راکتور شدند. بعد از پرتو دهی نمونه ها با شار نوترونی و مدت زمان مناسب محاسبه شده، طیف نمونه های اکتیو شده پس از حدود ۲ هفته هر کدام توسط آشکارساز بسیار حساس HpGe

حدود ۷۰۰۰ تا ۸۰۰۰ ثانیه جمع آوری گردید. واحد اندازه گیری روی راکتور است PPM (Part Per Million) انجام شد.

برای کنترل دقت آنالیز به روش NAA، در راکتور مینیاتوری اصفهان، از استانداردهای مرجع "SRM" (Standard Reference Material) بطور همزمان با نمونه های مو استفاده شد. بعد از تعیین غلظت عناصر توسط نرم افزار SPAN، اعداد به دست آمده در هر گروه به همراه سایر اطلاعات توسط نرم افزار SPSS تحلیل شد. لازم به ذکر است که در گروه مورد دو نمونه و در گروه شاهد یک نمونه به علت ناکافی بودن مقدار نمونه از مطالعه حذف شدند. همچنین در گروه مورد، یک نمونه به علت این که در طی بررسیهای تکمیلی تشخیص بیماری فیبروز سیستیک (CF) برای وی مطرح شد از مطالعه حذف گردید.

برای مقایسه میانگین سطح روی گروه مورد و شاهد از آزمونهای t-student استفاده شد. آزمون Logistic Regression برای مقایسه میانگین سطح روی در دو گروه شاهد و مورد بر حسب سن، جنس، شاخصهای رشد (وزن به قد و وزن به سن) و نیز مدت زمان بستری و سابقه قبلی عفونت دستگاه تنفسی در گروه مورد استفاده شد. برای بررسی ارتباط بین سطح روی و گروههای سنی مختلف ضریب پیرسون محاسبه شد.

### نتایج

در گروه مورد بررسی ۶۶/۷ درصد کودکان دختر و ۳۳/۳ درصد پسر بودند که متوسط سن بیماران  $48/4 \pm 48/9$  ماه و حداکثر سن ۱۵۶ ماه و حداقل سن ۹ ماه بود. وزن متوسط بیماران  $10/2 \pm 17/52$  کیلوگرم و قد متوسط بیماران  $99/4 \pm 26/4$  سانتیمتر بود.

از نظر شاخصهای رشدی، سن و جنس تفاوت بین گروه مورد و شاهد نبود ( $P > 0/05$ ) (جدول ۱). در گروه مورد (۲۷ نفر)، ۲۳ کودک (۸۵ درصد) بیماران) تشخیص پنومونی باکتریال و ۴ کودک (۱۵ درصد بیماران) تشخیص پنومونی ویرال داشتند. در همین گروه تعداد ۱۰ بیمار سابقه قبلی

جدول ۱. شاخصهای رشد دو گروه مورد مطالعه

شاخص	گروه مورد	فراوانی	گروه شاهد
وزن به قد <sup>۱</sup>			
>۹۰	۱۰		۱۰
۸۱-۹۰	۳		۴
۷۰-۸۰	۸		۷
<۷۰	۹		۹
وزن به سن <sup>۲</sup>			
>۹۰	۱۱		۱۲
۷۵-۹۰	۱۱		۱۴
۶۰-۷۴	۸		۳
<۶۰	-		-

۱: بر اساس تقسیم بندی واترلو؛ ۲: بر اساس تقسیم بندی گومز

در مطالعه فعلی ارتباط مستقیمی بین غلظت روی و سن بود که با کاهش سن غلظت روی مو در هر دو گروه شاهد و بیمار کاسته می‌شد، هر چند در مطالعات انجام شده در سایر کشورها به این مسأله اشاره نشده، اما در اکثر مراجع کودکان کم‌سن و سال‌تر و شیرخواران به علت رشد سریع جزو گروه‌های در معرض خطر کمبود روی ذکر شده‌اند (۱۶-۱۸). در مطالعه دیگری که در اصفهان در افراد سالم بالاتر از ۱۴ سال انجام شد سطح روی مو  $166 \pm 48$  ppm گزارش شد (۱۹).

در مطالعه حاضر که متوسط سن گروه شاهد ۴ سال و ۸ ماه بود، سطح روی مو  $117/32 \pm 50/9$  ppm بود.

بر خلاف تظاهرات بالینی کمبود سایر ریزمغذیه‌های مهم از نظر سلامت عمومی، علایم کمبود روی نه یکسان و نه اختصاصی هستند (۱۶-۱۸). از جمله اثرات کمبود روی اختلال اشتها و کاهش دریافت غذا، کاهش حس چشایی و تغییر در حس چشایی و نیز اسهال است که می‌تواند کودک را به سمت سوء تغذیه پیش ببرد که سوء تغذیه ایجاد شده به همراه اثر مستقیم کمبود روی در ایجاد اختلال در سیستم ایمنی (بخصوص ایمنی سلولی) باعث افزایش استعداد ابتلا به عفونتها در کودک می‌شود. اگر چه به علت اثرات روی در سیستمهای متفاوت بیولوژیک کمبود آن خطر و بسیار مهم است، اما آنچه مسأله را پیچیده‌تر می‌سازد نبود شاخصهای آزمایشگاهی اختصاصی کمبود روی است (۱۶-۲۱). از طرف دیگر در زمانهایی که میزان روی رژیم غذایی و یا زیست دستیابی آن کاهش می‌یابد، در هموستاز روی مکانیسمهای کارا برای جلوگیری از کاهش میزان ذخیره متابولیکی بحرانی روی وجود ندارد. این امر منجر به بروز علایم بالینی کمبود روی بصورت زودرس می‌شود (۱۶، ۱۷). کودکانی که مستعد به کمبود روی هستند شامل شیرخواران با وزن تولد کم یا بسیار کم، کودکان بزرگتری که رژیم غذایی ناکافی از نظر محصولات حیوانی و یا انباشته از فیبروفیتات (غلات و حبوبات) مصرف می‌کنند، کودکان مبتلا به بیماریهای گوارشی نظیر اسهال حاد و مزمن یا بیماریهای التهابی روده و سندرمهای سوء جذب و یا کودکان مبتلا به هیپاتیت عفونی، دیابت، بیماری سیکل سل و نفروز می‌باشند (۱۶-۱۸).

در حال حاضر روشهای آزمایشگاهی تعیین وضعیت روی بدن از ارزش محدودی برخوردار هستند. سطوح روی مو در حالتی کمبود خفیف روی واضحاً افت می‌کند اما در حالتی کمبود شدید روی ممکن است بخاطر توقف رشد مو نرمال باقی بماند (۱۷). معهذ، از غلظت روی مو برای تعیین وضعیت روی بدن در کودکان استفاده‌های تحقیقاتی زیادی شده است از جمله تغییرات آن در طی بیماریهای عفونی نظیر پنومونی، اسهال حاد، اسهال غیرعفونی و نیز در ارزیابی کوتاهی قد و بررسی آن میزان روی در بیماران دچار لوکمی (۱۰، ۱۳، ۲۳-۲۵). میانگین روی مو کمتر از ۱۰۰ تا ۱۱۰ ppm بعنوان مرز کمبود روی در نظر گرفته شده است (۲۴). در این تحقیق نیز بخاطر محدودیت در انجام سایر روشهای آزمایشگاهی سنجش غلظت روی بدن از سنجش غلظت روی مو استفاده شد.

ابتلا به عفونتهای مکرر تنفسی همراه با سرفه و تب و یا سابقه قبلی بستری در بیمارستان بعلت پنومونی را داشتند و ۱۷ بیمار فاقد این شرح حال بودند. میانگین غلظت روی مو در گروه مورد  $88/24 \pm 45/17$  ppm (حداکثر ۲۳۰ ppm و حداقل  $10/8$  ppm) و در گروه شاهد  $117/32 \pm 50/9$  ppm بود (حداکثر ۲۴۱ و حداقل  $28/2$  ppm) ( $P < 0/05$ ). توزیع سن، قد، وزن و میانگین غلظت روی از توزیع نرمال تبعیت می‌کرد. با استفاده از تست آماری Logistic Regression بین میانگین غلظت روی در دو گروه شاهد و بیمار بر حسب سن تفاوت آماری معنی‌دار وجود داشت ( $P < 0/05$ ) ولی بر حسب جنس، قد و وزن تفاوت آماری وجود نداشت ( $P > 0/05$ ).

ضمناً بین میانگین غلظت روی و سن در هر یک از دو گروه مورد و شاهد ارتباط مستقیم وجود داشت ( $P < 0/05$ ). در گروه شاهد میانگین غلظت روی در دختران ( $131/2 \pm 54/4$  ppm) بیشتر از پسران ( $94/6 \pm 36/2$  ppm) محاسبه شد ( $P > 0/05$ ). در گروه مورد بین غلظت روی و مدت زمان بستری و یا سابقه قبلی ابتلا به عفونت تنفسی ارتباط یافت نشد. در ضمن بین غلظت روی مو در کودکان مبتلا به پنومونی ویرال و باکتریال اختلاف بدست نیامد ( $P > 0/05$ ).

## بحث

هدف از این مطالعه بررسی غلظت روی در نمونه موی کودکان مبتلا به پنومونی بود. با توجه به اهمیت بسیار زیادی که عنصر روی در سیستم ایمنی به خصوص ایمنی سلولی دارد و تأمین عنصر روی کافی در رژیم غذایی روزانه کودکان کشورهای در حال پیشرفت همراه با کاهش شیوع بیماریهای عفونی وخیم (اسهال حاد و یا مزمن، پنومونی و مالاریا) بوده است. در مطالعه ما در کودکان مبتلا به پنومونی غلظت روی مو نسبت به گروه شاهد کاهش معنی‌دار نشان داد.

در طی یک بررسی جامع در بیش از ۱۰ تحقیق که در کشورهای در حال پیشرفت مجموعاً بر روی حدود ۹۰۰ کودک و مقایسه آن با گروه کنترل انجام شد، تأثیر تأمین روی کافی در رژیم غذایی روزانه کودکان در کاهش شیوع اسهال حاد، اسهال مزمن و پنومونی بررسی شد (۱۲). این گروه از محققین ۴۱ درصد کاهش شیوع پنومونی را در گروهی از کودکان که مقادیر کافی روی دریافت کرده‌اند نسبت به گروه کنترل نشان دادند. این تأثیر در سنین متفاوت و هر دو جنس و وضعیتهای متفاوت تغذیه‌ای و سطوح پلاسمایی متفاوت روی وجود داشت. در مطالعاتی دیگر هم یافته فوق تأیید شده است (۱۳، ۱۴).

در این مطالعه در گروه شاهد سطح روی مو در دختران بیشتر از پسران بود که این تفاوت ممکن است با افزایش تعداد نمونه‌ها معنی‌دار شود. در تحقیقات کشورهای دیگر ذکری از این تفاوت نشده است. همچنین در بررسی کودکان مبتلا به تالاسمی نیز در محیط پژوهشی مشابه پژوهش ما تفاوتی در سطح روی مو بین دو جنس بدست نیامده است (۱۵).

مناسب است که پرسشنامه مخصوصی برای ارزیابی وضعیت روی رژیم غذایی و فراهم‌زیستی آن تهیه شود تا در رژیم‌های غذایی لب مرزی (Borderline) کودکان از نظر روی، به جای سنجش روی مو و یا سرم که هزینه‌بر هستند، استفاده شود. قابل اعتمادترین روش تشخیصی در حالت‌های کمبود روی خفیف، نشان دادن تأثیر افزایش روی رژیم غذایی در شرایط کنترل شده در بهبود علائم بیماری‌های فوق‌الذکر است (۱۶).

پیشنهاد می‌شود در کارآزمایی‌های بالینی وسیع‌تر تأمین روی کافی در پنومونی‌های شدید یا مکرر، اسهال مکرر یا مزمن و سایر حالت‌های مطرح کننده کمبود روی بررسی شود.

آنچه در نهایت باید گفت ذکر این تجربه تاریخی است که بیشترین کاهش در عوارض و مرگ و میر ناشی از بیماری‌های عفونی به خاطر آنتی‌بیوتیک‌های مدرن و واکسیناسیون نبوده، بلکه بعد از تأمین آب سالم و سیستم‌های مؤثر فاضلاب بوده است. تأمین روی به خاطر طبیعی کردن سیستم‌های مختلف بدن باعث افزایش توانایی کودک در مبارزه با بیماری‌های مختلف می‌شود، بنابراین جلوگیری از کمبود روی از نظر اقتصادی نسبت به واکسیناسیون بر علیه میکروارگانیسم‌های خاص باصرفه‌تر است (۲۰).

### قدردانی و تشکر

از همکاری آقای مهندس منصور حبشی‌زاده رئیس مرکز تحقیقات و تولید سوخت (اصفهان) وابسته به سازمان انرژی اتمی ایران و نیز آقای مهندس ایرج شهبانی سرپرست و آقای مهندس فرشاد مجیدی کارشناس بخش آنالیز راکتور مینیاتوری اصفهان که زحمات آنالیز نمونه‌ها را به عهده داشتند کمال تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

جدول ۲. غلظت‌های نرمال روی در جوامع مختلف بر حسب ppm (۱۹، ۱۵)

انگلستان	۱۹۶ (±۲۵/۹)
نیوزلند	۲۰۲ (±۴۵/۴)
چین	۱۷۸ (±۵۱)
افراد بالای ۱۴ سال (اصفحانی)	۱۶۶ (±۴۸)
کودکان بین ۱۴ - ۲ سال (اصفحانی)	۱۴۹ (±۷۲/۲)
کودکان بین ۶ ماه تا ۱۴ سال (مطالعه فعلی)	۱۱۷ (±۵۰/۹)

P < ۰/۰۵

یافته‌های این تحقیق تأییدکننده کمبود روی مو در کودکان مبتلا به پنومونی بود. کمبود روی در هر دو گروه نسبت به سطح روی در سایر کشورها وجود داشت (جدول ۲). با توجه به اثرات ثابت شده روی در درمان و پیشگیری از اسهال حاد و مزمن و پیشگیری از عفونت‌های دستگاه تنفسی تحتانی و حتی مالاریا که در مجموع قسمت عمده بیماری‌های عفونی وخیم در کودکان کشورهای در حال پیشرفت منجمله ایران را تشکیل می‌دهد (۹)، بنظر می‌رسد که تأمین روی کافی باعث افزایش بقاء و کاهش عوارض در این دسته از کودکان خواهد شد.

ایجاد روش‌های ساده و مؤثر برای بهبود وضعیت روی در کشورهای در حال پیشرفت منجمله ایران الزامی است. در تحقیقی که در ترکیه به عمل آمده با افزودن روی به نان ۵۶ درصد کاهش در شیوع اسهال - عفونت‌های تنفسی و پوستی در مدت ۳ ماه مشاهده شد (۲۵). تغییر رژیم غذایی، افزایش فراهم‌زیستی روی در غذاها با کاهش اسید فیتیک در حبوبات و غلات از طریق تخمیر قبل از پخت و یا مهندسی ژنتیک و اصلاح نباتات و یا تجویز دوره‌های روی روش‌های دیگر برای بهبود وضعیت روی بدن هستند که باید تأثیرات آنها طی مطالعات آتی بررسی شود (۱۲، ۲۵).

### مراجع

- 1- Modlin JF. Bacterial pneumonia. In: Mc Millan JA, De Angelis CD, Fegin RD, warshaw JB. *Oski's pediatrics - principles and practice*. 4th Ed. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins Co. 1999: 1227-1230.
- 2- Sazawal S, Black RE, Jalla S, Mazumdar S, Sinha A, Bhan MK. Zinc supplementation reduces the incidence of acute lower respiratory infections in infants and preschool children: a double - blind controlled trial. *Pediatrics* 1998; 102: 1-5.
- 3- Klein JO. Bacterial pneumonia. In: Fegin RD, cherry CD. *Textbook of pediatric infectious diseases*. Philadelphia, Saunders Co. 1998: 273-284.
- 4- Van Wouwe JP. Clinical and laboratory assessment of zinc deficiency in Dutch children, A review. *Biol Trace Elem Res* 1995; 49 (2-3): 211-215.
- 5- Prasad AS. Zinc deficiency in man. In: Hambidge KM. *Zinc and copper in clinical Medicine*. New York, Spectrum Publications 1978; 2: 81-98.
- 6- Shankar AH, Prasad AS. Zinc and immune function: The biological basis of altered resistance to infection. *Am J Clin Nutr* 1998; 68 (Suppl): 447S-63S.
- 7- Ian Weller M. Secondary immunodeficiency. In: Roitt M. *Immunology*. London, Mosby Co. 1998; 296.
- 8- Fraker PJ, Jardieu P, Cook J. Zinc deficiency and immune function. *Arch Dermatol* 1987; 123: 1699-1701.
- 9- Black RE. Therapeutic and preventive effects of zinc on serious childhood infectious diseases in developing countries. *Am J Clin Nutr* 1998; 68 (suppl): 746S-9S.

- 10- Rosado JL, López P, Muñoz E, Martínez H, Allen LH. Zinc supplementation reduced morbidity, but neither zinc nor iron supplementation affected growth or body composition of Mexican preschoolers. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 13-9.
- 11- Ninh NH, Thissen JP, Collette L, Gerad GG, Khui HH, Ketelslegers JM. Zinc supplementation increases growth and circulating insulin-like growth factor I (IGF-I) in growth-retarded vietnamese children. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 514-9.
- 12- Bhutta ZA, Black RE, Brown KM, Gardner JM, Gore S, Hidayat A, et al. Prevention of diarrhea and pneumonia by zinc supplementation in children in developing countries: pooled analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr* 1999; 135: 679-97.
- 13- Van Wouwe JP. Zinc in hair and urine of pediatric patients. *Clin Chim Acta* 1986; 155 (1): 77-82.
- 14- Srinivas V, Braconier JH, Jeppsson B, Abdulla M, Akesson B, Ockerman PA. Trace elements alternations in infectious diseases. *Scand J Clin Lab Invest* 1988; 48 (6): 495-500.
- ۱۵- مدرسی م، هاشمی پورم، سپهوند ن. مقایسه میانگین سطح روی مو در کودکان مبتلا به تالاسمی با گروه شاهد. پایان نامه جهت اخذ درجه دکترای تخصصی کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان ۱۳۷۹.
- 16- Krebs NF, Hambidge KM. Trace elements in human nutrition. In: Walker WA, Watkins JB. *Nutrition in pediatrics Basic science and clinical applications*. Hamilton, BC Decker Inc. 1996: 91-114.
- 17- Belton NR. Essential element deficiency and Toxicity. In: McLaren DS. *Text book of pediatric Nutrition*. New York, Churchill Livingstone 1991: 462-475.
- ۱۸- گری ا. مبانی تغذیه. ترجمه فروزان م. چاپ اول، تهران، نشر چهر ۱۳۷۲: ۱۵۱-۲۹۸.
- 19- Tavakooli A, Ahmadiniar A, Shirini R. Determination of hair element content in Iranian population using INNA. *J of Radioanalytical and Nuclear Chemistry* 2000; 243 (3): 731-735.
- 20- Sanstead HH. Is zinc deficiency a public health problem? *Nutrition* 1995; 11: 87-92.
- 21- Brown KH. Effect of infections on plasma zinc concentration and implications for zinc status assessment in low income countries. *Am J Clin Nutr* 1998; 68 (Suppl): 425S-9S.
- 22- Lomneck I, Wilhelm M, Hafner D, Roloff K, Ohnesorge FK. Hair zinc of young children from rural & urban areas in North Rhine-West-Phalia, Federal Republic of Germany. *Eur J Pediatr* 1988; 147 (2): 179-83.
- 23- Feigin RD. Interaction of infection and nutrition. In: Feigin RD, Cherry JD. *Text book of pediatric infectious diseases*. Philadelphia, Saunders Co. 1998: 69-89.
- 24- Favier AE. Hormonal effect of zinc on growth in children. *Biological Trace Element Research* 1992; 32: 383-398.
- 25- Hambidge M, Krebs N. Zinc, diarrhea and pneumonia. *J Pediatrics* 1999; 135: 661-4