

اثر شربت سولفات روی بر علائم بالینی کودکان بستری مبتلا به عفونت های تنفسی

رویا حبیبیان (MD)^۱، ابوالفضل خوشدل (MD)*^۲، سلیمان خیری (PhD)^۳، آراسته ترابی (MD)^۴

۱- گروه عفونی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد

۲- گروه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد

۳- مرکز تحقیقات بیوشیمی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد

۴- دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد

دریافت: ۹۱/۸/۱۸، اصلاح: ۹۱/۱۰/۱۷، پذیرش: ۹۲/۲/۱۱

خلاصه

سابقه و هدف: پس از آهن روی دومین ماده معدنی کمیاب از لحاظ فراوانی در بدن است که در همه اعضا، بافتها و مایعات بدن وجود دارد. روی یک جز ضروری برای فعالیت آنتی اکسیدان در سیستم ایمنی است و نقش اساسی در کنترل و پیشگیری از عفونت دارد. این مطالعه به منظور بررسی تاثیر شربت سولفات روی در درمان کودکان مبتلا به عفونت تنفسی انجام شد.

مواد و روشها: این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی بر روی ۱۲۴ کودک مبتلا به عفونت تنفسی بستری در بخش کودکان بیمارستان هاجر شهرکرد که بطور تصادفی وارد مطالعه شدند، انجام گردید (۶۲ نفر گروه مداخله و ۶۲ نفر گروه شاهد). گروه اول علاوه بر درمان استاندارد، شربت سولفات روی نیز دریافت کرده و به گروه شاهد دارونما داده شد. در پایان، تعداد تنفس، مدت بستری، سرفه و تب در دو گروه با هم مقایسه شد. (IRCT: ۲۰۱۱۰۳۰۲۵۹۵۱N۱).

یافته ها: میانگین مدت تب در بیماران گروه مورد ۲/۶±۰/۸۲ روز و در گروه شاهد ۴±۱/۵ روز بود ($P < 0/001$). میانگین مدت زمان بستری در کودکان گروه مورد ۴/۷±۱/۵ روز و در گروه شاهد ۵±۱/۸ روز بود ($P = 0/42$). میانگین مدت زمان سرفه در گروه مورد و شاهد به ترتیب ۳/۴±۱/۳ و ۴/۷±۱/۶ روز بود ($P = 0/09$). میانگین تعداد تنفس در کودکان گروه مورد برابر ۲۸/۳±۴/۳ دفعه و در گروه شاهد برابر با ۲۸/۱±۴/۹ دفعه بود ($P = 0/77$).

نتیجه گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که مکمل روی در بیماران مبتلا به عفونتهای تنفسی اثر سودمندی در کاهش مدت زمان تب داشت، ولی تاثیر معنی داری بر روی تعداد تنفس، مدت سرفه و مدت بستری ندارد.

واژه های کلیدی: روی، عفونت دستگاه تنفسی، تب.

مقدمه

حاوی مقادیر کم پروتئین حیوانی و سرشار از فیتات باعث کمبود روی می شوند (۷). روی برای تکامل و عملکرد طبیعی سلولهای مسئول ایمنی طبیعی، نوتروفیلها و سلولهای Natural Killer ضروری است. تعداد لنفوسیت، گرانولوسیت و پلاکت طی ۱۲-۸ هفته از محدودیت روی کم می شود. اندازه گیری روی در سلول معیار حساستری برای تشخیص کمبود روی است (۸و۹). در یک مطالعه اثر روی، در کاهش استرس شغلی در پرستاران دیده شده است (۱۰). در کشورهای در حال توسعه در بچه هایی که مکمل روی دریافت کردند بروز و شیوع کمتری از اسهال مشاهده شده است (۱۱-۱۳). اثر روی بر اسهال مربوط به نقش آن در جابجائی آب و الکترولیت، نفوذ پذیری روده (۱۴-۱۶) افزایش ترمیم

روی یک ماده غذایی ضروری است که نقش اساسی در عملکرد طبیعی سیستم ایمنی و رشد فیزیکی دارد (۱-۳). همچنین نقش مهمی در ایمنی سلولی و فعالیت آنتی اکسیدان و بعلاوه نقش کلیدی در کنترل و پیشگیری از عفونتها دارد (۴و۵). کمبود روی تولید IFN- γ و IL-2 را کم می کند که اینها برای فعالیت فاگوسیتی ماکروفاژها علیه عفونتها لازم است بنابراین کمبود روی مقاومت به تعدادی از پاتوژنهای باکتریال، ویروسی و قارچی را کم می کند (۶). بدن روی را ذخیره نمی کند و به دریافت مداوم از طریق رژیم غذایی نیاز دارد. روی در گوشت قرمز فراوانتر است و به آسانی از پروتئینهای حیوانی جذب می شود ولی از طریق خوردن لبنیات، حبوبات و غلات هم به دست می آید. رژیمهای غذایی

زیر دو سال که اغلب سابقه تماس با یکی از افراد فامیل که مبتلا به عفونت تنفسی بوده و با علائم تنفسی مثل عطسه و آبریزش بینی و کاهش اشتها و تب مختصر شروع شده و بتدریج علائم دیسترس تنفسی و سرفه همراه با خس خس سینه و بیقراری ادامه یافته و در معاینه فیزیکی کراکل و یا ویزینگ منتشر داشتند و در عکس سینه پر هوایی داشتند و پاسخ درمانی آنها به داروهای برونکودیلاتور خوب بود بعنوان برونشپولیت (۳۵) وارد مطالعه شدند. تعدادی از بیماران علائم عطسه و گرفتگی بینی و گلودرد و سرفه و همراه با خشونت صدا داشتند که با تشخیص سرماخوردگی وارد مطالعه شدند. در هر دو گروه درمان استاندارد عفونتهای تنفسی بر حسب تشخیص بیماری تجویز شد. برای بیماران با تشخیص پنومونی باکتریال بر حسب سن بیمار آنتی بیوتیک مناسب شروع گردید. نوع آنتی بیوتیک مصرفی شامل سفتریاکسون، کلیندامایسین و ازیترومایسین بود که در ۱۳ نفر از گروه مورد و ۱۸ نفر از گروه شاهد بر اساس علائم کلینیکی و مشخصات گرافی طبق نظر متخصص اطفال تجویز گردید. در بیماران با تشخیص برونشپولیت از اکسیژن و ساکشن ترشحات و نوبلایزر و نتولین و ایپی نفرین و مایع درمانی استفاده شد. در پنومونی ویروسی و سرماخوردگی درمان حمایتی از قبیل ساکشن و مایع درمانی استفاده گردید. تب بر (استامینوفن) به بیماران با تب بالاتر از ۳۹ درجه سانتیگراد در صورت نیاز داده شد. البته تجویز استامینوفن با فواصل منظم صورت نگرفت. شدت بیماری در دو گروه بر اساس علائم کلینیکی و پاراکلینیکی و نظر متخصص اطفال و همچنین پاسخ به درمان با بهبود علائم کلینیکی مانند قطع تب و بهبودی حال عمومی و افزایش اشتها همراه با از بین رفتن یا کاهش سرفه و ویزینگ و نرمال شدن تعداد تنفس و برطرف شدن دیسترس تنفسی مورد ارزیابی قرار گرفت. مدت بستری بیماران از ۵ تا ۷ روز متفاوت بود و اغلب بیماران مبتلا به عفونت تنفسی حاد بودند و مدت زمان علائم بیماری قبل از ورود به مطالعه کمتر از یک هفته بود. علاوه بر این، در گروه مورد شربت سولفات روی با دوز ۱۰mg دو بار در روز به مدت ۵ روز به درمان استاندارد اضافه شد و در گروه شاهد نیز دارونما که از نظر ظاهر و بسته بندی مشابه شربت سولفات روی بود تجویز گردید. بیماران بمدت ۵ روز تحت پیگیری و پایش قرار گرفتند. تعداد تنفس، مدت زمان سرفه و تب و همچنین مدت زمان بستری در دو گروه مقایسه شد.

اطلاعات بدست آمده از پرونده بیماران شامل گرافی قفسه سینه و میزان CRP (C Reactive protein) نیز جمع آوری شد. اطلاعات با استفاده از آزمونهای مجذور کای و T مستقل تجزیه و تحلیل شدند و $p < 0.05$ معنی دار تلقی شد.

یافته ها

سن کودکان مورد مطالعه در دامنه ۱ تا ۱۰۸ ماه با میانگین $22/5 \pm 20/55$ ماه بود. میانگین سن گروه مورد و شاهد به ترتیب $21/2 \pm 20/97$ و $24 \pm 21/13$ ماه بود ($p = 0/78$). ۷۴ نفر از کودکان مورد مطالعه پسر و بقیه دختر بودند. در گروه مورد ۳۹ نفر ($62/9\%$) و در گروه شاهد ۳۵ نفر ($56/5\%$) پسر بودند ($p = 0/46$). میانگین وزن در کودکان گروه مورد و شاهد به ترتیب $10/3 \pm 4/8$ و $10/1 \pm 4/7$ کیلوگرم بود ($p = 0/85$). میانگین مدت تب در بیماران گروه مورد $2/6 \pm 0/82$ روز و در گروه شاهد $4 \pm 1/5$ روز بود ($p < 0/01$).

بافتی روده (۱۷ و ۱۸)، ایمنی لوکال و محدودیت رشد بیش از حد باکتری است (۲). بنابراین مکمل روی در درمان اسهال موثر است (۱۹ و ۲۰). برخی مطالعات تاکید کرده اند در بچه هایی که مکمل روی استفاده می کنند میزان بروز عفونتهای تنفسی کمتر است (۲۱-۲۳). مطالعه دیگری نشان داد، بچه های سالمی که در زمان ورود به مطالعه غلظت پائین روی داشتند نسبت به بچه های با سطح طبیعی روی بروز بالاتری از عفونتهای حاد تنفسی طی مدت زمان پی گیری داشتند (۲۴). در هر صورت اثر سودمند روی در عفونت حاد تنفسی به اندازه اثر آن در اسهال روشن نیست (۲۵ و ۲۶). همچنین چندین مطالعه نتایج متناقضی در مورد اثر مکمل روی در موارد سوء تغذیه نشان دادند (۲۷ و ۲۸). Prasad و همکاران اثر سودمند روی را برای درمان سرماخوردگی نشان دادند (۲۹). روی با مهار آنزیم پروتئاز رینوویروس از تکثیر آن جلوگیری می کند (۳۰). در مطالعه ای در هند، مکمل روی هیچ اثر سودمندی روی پنومونی بدنبال سرخک نداشت (۳۱). در تحقیق دیگری روی، هیچ اثر پیشگیری یا درمانی در عفونتهای تنفسی نداشت (۳۲) در این موارد میزان ۲۰ میلی گرم در روز استفاده می شود (۳۳). بنابراین، از آنجا که اثر سودمند مکمل روی در درمان عفونت حاد تنفسی به اندازه تاثیر بر روی اسهال روشن نیست (۲۵ و ۲۶) و با توجه به نتایج ضد و نقیض تاثیر روی در عفونتهای حاد تنفسی و عدم وجود مطالعه در عفونتهای تنفسی حاد و شایع کودکان مثل پنومونی و سرماخوردگی و برونشپولیت این کار آزمایی بالینی به منظور ارزیابی اثر سولفات روی در درمان کودکان مبتلا به عفونتهای حاد تنفسی انجام شد.

مواد و روشها

این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی با شماره ثبت کارآزمایی بالینی IRCT:201103025951N1 بر روی ۱۲۴ کودک مبتلا به عفونت تنفسی بستری در بخش کودکان بیمارستان هاجر وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد پس از اخذ مجوز از کمیته اخلاق دانشگاه انجام شد. قبل از انجام طرح رضایت نامه کتبی از والدین بیماران گرفته شد. به دلیل محدودیت مالی در این طرح سطح روی سرم اندازه گیری نشد. کودکان مبتلا به عفونت تنفسی مراجعه کننده بطور تصادفی در دو گروه مداخله و شاهد تقسیم شدند. کودک یا شیرخوار بستری در بیمارستان با تشخیص عفونت تنفسی پس از تایید توسط پزشک متخصص کودکان وارد مطالعه شدند. کودکان با بیماری مزمن مثل نقص ایمنی، فیبروز کیستیک، بیماری کلیوی، بیماری مزمن ریه سوء تغذیه و اسهال مزمن وجود عفونت شدید حاد، استفاده از داروهای سرکوب کننده ایمنی و دریافت مکمل روی در زمان مطالعه از مطالعه خارج شدند. اسهال مزمن، اسهال بیشتر از ۱۴ روز تعریف شد. سوء تغذیه با وجود علائم بالینی کواشیورکور یا ماراسموس یا Failure To Thrive (FTT) مشخص شد (۳۴). منظور از عفونت شدید هم سپسیس شدید بود. ضمناً بیماران مشکوک به جسم خارجی و ریفلاکس گاستروازوفازال وارد مطالعه نگردیدند. عفونتهای تنفسی در این مطالعه شامل پنومونی باکتریال و ویرال و برونشپولیت و سرماخوردگی بود. هر کودک با علائم سرفه و تب و افزایش تعداد تنفس (tachypnea) و دیسترس تنفسی و اینفیلتراسیون ریوی بعنوان پنومونی وارد مطالعه گردیدند و بر اساس الگوی رادیوگرافی سینه که بصورت الگوی رتیکولر، لوبار یا برونکوالونولار بود به پنومونی ویروسی و یا باکتریایی تقسیم گردیدند. کودکان زیر سه سال مخصوصاً شیرخوران

نتیجه تحقیق ما بود. در یک مطالعه در هند مشخص شد که مکمل روی اثر مفیدی روی پنومونی وابسته به سرخک نداشت (۳۱). ارتباطی بین اختلال ایمنی و افزایش حساسیت به بیماریهای عفونی وجود دارد (۳۸-۳۶). گرچه بررسی اثر مکمل روی در پیشگیری از عفونت حاد تنفسی مشخص کرد که روی میزان بروز عفونتهای تنفسی حاد و شدید را کم کرده (۳۹) و عوارض پنومونی را در فاصله ۲ ماهه بدنبال تغذیه کودکان دچار سوء تغذیه کاهش داد (۲۵) ولی اثر سودمند مکمل روی در درمان عفونت حاد تنفسی به اندازه تاثیر آن بر روی اسهال روشن نیست (۲۵ و ۲۶).

در یک مطالعه RCT نتیجه گرفتند که مکمل روی در پنومونی شدید و خیلی شدید اثری ندارد (۴۰). شاید اثر روی در کاهش مدت تب در کودکان در مطالعه حاضر به این دلیل باشد که ما موارد ابتلا به عفونت شدید را حذف کردیم. مطالعه دیگری در اکوادور نشان داد که بچه های مبتلا به سوء تغذیه که ۶۰ روز مکمل دریافت کردند میزان بروز کمتری از تب، سرفه و عفونتهای تنفسی فوقانی نسبت به بچه هایی که مکمل دریافت نکرده بودند داشتند (۴۱). همچنین نتیجه مطالعات نشان داد که بروز عفونت حاد تنفسی در بچه های دریافت کننده مکمل روی کمتر است (۲۱ و ۲۲).

در نتیجه تحقیق دیگری مشخص شد که روی، هیچ اثر پیشگیری یا درمانی در عفونتهای تنفسی نداشت (۳۲) و همچنین اثری در کاهش مدت علائم پنومونی در بچه های زیر ۵ سال نداشت (۴۲). بعضی تحقیقات نشان داد که مدت و شدت علائم سرماخوردگی با مصرف مکمل روی در ۲۴ ساعت اول شروع بیماری کاهش می یابد (۴۳ و ۴۴). اما در مطالعه دیگری این تاثیر را نداشت (۴۵ و ۴۶). بنا بر این میتوان نتیجه گیری کرد که زمان شروع مکمل روی در اثر بخشی آن مهم است.

بر اساس گزارش پانزده مورد RCT روی، طول مدت سرماخوردگی را کم کرد ولی هنوز مطالعه کافی در مورد دوز و طول مدت استفاده از آن در دسترس نیست (۴۷) و باید تحقیقات بعدی در مورد اثر روی در بیمارانی که در معرض عوارض پس از سرماخوردگی هستند انجام شود (۴۷). در مطالعه ما، هیچ اثر جانبی از روی در بیماران دیده نشد. مکمل روی در دوز فیزیولوژیک ایمن است گرچه احتمال عوارضی که نیاز به بررسی دارند، وجود دارد (۴۸). در بعضی مطالعات عوارض گوارشی مکمل روی گزارش شده است (۴۹). مهمترین یافته در مطالعه ما ارتباط مکمل روی با کاهش مدت تب در گروه مورد بررسی بود. به نظر می رسد که کاهش سیتوکینهای التهابی در گروه با مکمل روی ممکن است یکی از دلایل کاهش مدت تب در گروه مورد مطالعه باشد (۵۰). در هر صورت نتایج ضد و نقیض ممکن است با وضعیت تجویز مکمل (دوز، مدت) ویژگی بیماران (سن، بیماری زمینه ای، میزان روی) قابل توجیه باشد.

نتایج این مطالعه و مقایسه آن با مطالعات انجام گرفته در دیگر مناطق جهان نشان داد تجویز مکمل روی می تواند از شدت عفونت تنفسی بکاهد. در این مطالعه تجویز شربت سولفات روی مدت تب را در بیماران بستری کاهش داد. پیشنهاد می شود این مطالعه با حجم نمونه بالاتر و در سطح وسیع تری به انجام برسد. در مناطق مرتفع مانند استان چهار محال و بختیاری احتمالاً با بارندگی املاح موجود در خاک مانند ید، روی و منیزیم به مرور زمان شسته شده، خاک این مناطق از این املاح و فلزات فقیر میگردد. بنابراین مواد غذایی که در حالت عادی بایستی سرشار از روی باشند، در این مناطق منبع چندانی برای روی محسوب نمی

میانگین مدت زمان سرفه در کل بیماران مورد مطالعه $4/5 \pm 1/5$ روز با دامنه ۲ تا ۲۱ روز بود. میانگین مدت زمان سرفه در گروه مورد و شاهد به ترتیب $3/4 \pm 1/3$ و $4/7 \pm 1/6$ روز بود ($P=0/09$). مدت زمان بستری در کل کودکان تحت مطالعه $4/9 \pm 1/7$ روز با دامنه ۲ تا ۱۳ روز بود. این میانگین در کودکان گروه مورد $4/7 \pm 1/5$ روز و در گروه شاهد $5 \pm 1/8$ روز بود ($P=0/42$). ۳ بیمار ($2/4\%$) از کودکان مورد مطالعه سیانوز داشتند. همچنین ۱۲۲ بیمار ($98/4\%$) مبتلا به سرفه های پروداکتیو و ۲ بیمار ($1/6\%$) مبتلا به سرفه خشک بودند. گرافی قفسه سینه (CXR) در کل در ۷۹ بیمار ($63/7\%$) طبیعی بود (در گروه مورد 61% گروه شاهد) و در ۴۵ مورد ($36/3\%$) دارای انفیلتراسیون (در 34% گروه مورد و 39% گروه شاهد) بود ($P=0/58$) (جدول ۱).

جدول ۱. نتایج پارامترهای مورد مطالعه در گروه دریافت کننده سولفات روی و گروه شاهد

پارامتر	سولفات روی	شاهد	Pvalue
جنس (پسر)	۳۹ (۶۲/۹)	۳۵ (۵۶/۵)	۰/۴۶
سن (ماه)	۲۰ (۲۱/۲)	۲۱ (۱۱±۳۴)	۰/۷۸
وزن (کیلوگرم)	۱۰/۳ (۴/۸)	۱۰/۱ (۱±۴/۷)	۰/۷۸
تعداد تنفس	۲۸ (۳±۴/۳)	۲۸ (۱±۴/۹)	۰/۷۷
مدت بستری (روز)	۴/۷ (۱/۵)	۵ (±۱/۸)	۰/۴۲
مدت تب (روز)	۲/۶ (±۱/۸۲)	۳ (±۱/۵)	۰/۰۰۱
مدت سرفه (روز)	۴/۳ (±۱/۳)	۴/۷ (±۱/۶)	۰/۰۹
گرافی قفسه سینه			
طبیعی	۴۱ (۶۶/۱)	۳۸ (۶۱/۳)	۰/۵۸
انفیلتراسیون	۲۱ (۳۳/۹)	۲۴ (۳۸/۷)	
CRP			
مثبت	۲۲ (۳۵/۵)	۲۰ (۳۲/۳)	۰/۷
منفی	۴۰ (۶۴/۵)	۴۲ (۶۷/۷)	
تشخیص نوع عفونت تنفسی			
باکتریال	۱۳ (۲۱)	۱۸ (۲۹)	
ویروسی	۱۷ (۲۷/۴)	۲۱ (۳۳/۹)	۰/۲۹
برونشبولیت	۲۰ (۳۲/۲)	۱۶ (۲۵/۸)	
سرماخوردگی	۱۲ (۱۹/۴)	۷ (۱۱/۳)	

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه عفونتهای تنفسی شامل سرما خوردگی، برونشبولیت، پنومونی ویروسی، پنومونی باکتریال و کروپ بود. بر اساس این مطالعه، مکمل روی هیچ اثری روی میزان تنفس و مدت بستری نداشت ولی باعث کاهش مدت تب شد. در مورد اثر آن بر روی سرفه گرچه اختلاف معنی دار نبود ولی بطور جزئی معنی دار بود. mahalanabis و همکاران مکمل روی را در درمان کودکان مبتلا پنومونی به مدت ۵ روز استفاده کردند و نتیجه گرفتند که در این گروه در مقایسه با گروه شاهد تب زودتر قطع شد ولی اثری روی تاکی پنه نداشت (۲۸) که مشابه

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد و والدین بیماران که ما را در انجام این مطالعه یاری دادند، تشکر و قدردانی می‌گردد.

شود. بهتر است سطح روی در گروه‌های مختلف اندازه گیری شده و در صورت اثبات کمبود آن، جبران شود و نتایج بدست آمده از این مطالعه در مطالعات بعدی مورد توجه قرار گیرد.

Archive of SID

The Effect of Zinc Sulphate Syrup on Children's Respiratory Tract Infections

R. Habibian (MD)¹, A. Khoshdel (MD)^{2*}, S. Kheiri (PhD)³, A. Torabi (MD)⁴

1. Department of Infectious Diseases, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran
2. Department of Pediatrics, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran
3. Clinical Biochemistry Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran
4. Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

J Babol Univ Med Sci; 15(4); Jul 2013; pp: 22-29

Received: Nov 8th 2012, Revised: Jan 6th 2013, Accepted: May 1st 2013.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: After Iron, zinc is the second most abundant trace element in the body that is present in all organs, tissues and body fluids. It is a necessary component for maintaining immunological integrity antioxidant activity, and has critical role in the control and prevention of infection. The aim of this study was to investigate the effect of zinc sulphate syrup in treatment of children with respiratory tract infection.

METHODS: In this randomized clinical trial study, one hundred and twenty four children with respiratory infection (62 in case and 62 in control group) from pediatric ward of Hajar hospital of Sharekord university enrolled. Both groups received standard treatment. In addition to, zinc sulphate syrup was given to case group and placebo to control group. Respiratory rate, bed and cough and fever duration were compared between the case and control groups (IRCT: 201103025951N1).

FINDINGS: The mean duration of fever in the case group was 2.6 ± 0.82 days and in the control group 4 ± 1.5 days ($p < 0.001$). The mean of bed duration in the case group was 4.7 ± 1.5 days and in the control group 5 ± 1.8 days ($p = 0.42$). The mean of cough duration in the case and control groups was 3.4 ± 1.3 and 4.7 ± 1.6 days respectively ($p = 0.09$). Respiratory rate in the case group was 28.3 ± 4.3 and in the control 28.1 ± 4.9 ($p = 0.77$).

CONCLUSION: The study showed that zinc supplementation has a beneficial effect in decreasing the fever duration in children with respiratory infection. But there was no significant effect on respiratory rate, duration of bed and cough.

KEY WORDS: Zinc, Respiratory tract infection, Fever.

*Corresponding Author;

Address: Department of Pediatrics, Hajar Hospital, Bahar St., Shahrekord, Iran

Tel: +98 381 2220016

E-mail: nikakhosh@gmail.com

References

- 1.Hambidge M. Human zinc deficiency. *J Nutr* 2000;130 (Suppl 5S):1344S-9S.
- 2.Shankar AH, Prasad AS. Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. *Am J Clin Nutr* 1998;68(Suppl 2):447S-63S.
- 3.Brown KH, Peerson JM, Rivera J, Allen LH. Effect of supplemental zinc on the growth and serum zinc concentrations of prepubertal children: a meta- analysis of randomised trials. *Am J Clin Nutr* 2002;75(6):1062 -71.
- 4.Pekarek RS, Sandstead HH, Jacob RA, Barcome DF. Abnormal cellular immune responses during acquired zinc deficiency. *Am J Clin Nutr* 1979;32(7):1466-71.
- 5.Chandra PK, Au B. single nutrient deficiency and cell-mediated immune responses .I. Zinc. *Am J Clin Nutr* 1980; 334(4):736-8.
- 6.Prasad AS, Beck FW, Bao B, et al. Zinc supplementation decreases incidence of infections in the elderly: effect of zinc on generation of cytokines and oxidative stress. *Am J Clin Nutr* 2007;85(3):837-44.
- 7.Arsenault JE, Brown KH. Zinc intake of preschool children exceeds new dietary reference intakes. *Am J Clin Nutr* 2003;78(5):1011-7 .
- 8.Prasad AS, Meftan S, Abdallah J, et al. Serum thymulin in human zinc deficiency. *J Clin Invest* 1988;82(4):1202-10.
- 9.Beck FW, Prasad AS, Kaplan J, Fitzgerald JT, Brewer GJ. Changes in cytokine production and T cell subpopulations in experimentally induced zinc-deficient humans. *Am J Physiol* 1997;272(6 Pt 1):E1002-7.
- 10.Gholipour Baradari A, Hoseini SH, Zamani Kiasari A, et al. Zinc supplement on job stress of ICU nurses. *J Babol Univ Med Sci* 2013;15(1):38-45. [in Persian]
- 11.Bhutta ZA, Black RE, Brown KH, et al. Prevention of diarrhea and pneumonia by zinc supplementation in children in developing countries: pooled analysis of randomized controlled trials. Zinc Investigators' Collaborative Group. *J Pediatr* 1999;135(6):689-97.
- 12.Sazawal S, Black RE, Bhan MK, et al. Zinc supplementation reduces the incidence of persistent diarrhea and dysentery among low socioeconomic children in India. *J Nutr* 1996;126(2):443-50.
13. Sazwal S, Black RE, Bhan MK, Jalla S, Sinha A, Bhandari N. Efficacy of zinc supplementation in reducing the incidence and prevalence of acute diarrhea—a community- based double, blind, controlled trial. *Am J Clin Nutr* 1997;66(2):413-8.
- 14.Ghishan F. Transport of electrolytes, water and glucose in zinc deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984;3(4):608-12.
- 15.Patrick J, Golden BE, Golden MH. Leucocyte sodium transport and dietary zinc in protein energy malnutrition. *Am J Clin Nutr* 1980;33(3):617-20.
- 16.Roy SK, Behrens RH, Haider R, et al. Impact of zinc supplementation on intestinal permeability in Bangladesh children with acute diarrhoea and persistent diarrhoea syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992;15(3):289-96.
- 17.Bettger WJ, O'Dell BL. A critical physiological role of zinc in the structure and function of biomembranes. *Life Sci* 1981;28(13):1425-38.
- 18.Arcasoy A, Akar N, Ors U, Delibasi L , Karayalcin S. Ultrastructural changes in the mucosa of the small intestine in patients with geophagia (Prasad's syndrome). *J pediatr Gastroenterol Nutr* 1990;11(2):279-82.
- 19.Penny M, Peerson J, Marin R, et al. Randomized, community- based trial of the effect of zinc supplementation, with and without other micro-nutrients, on the duration of persistent childhood diarrhea in Lima, Peru. *J Pediatr* 1999;135(2 Pt 1):208-17.
- 20.Roy SK, Tomkins AM, Mahalanabis D, et al. Impact of zinc supplementation on persistent diarrhoea in malnourished Bangladeshi children. *Acta Paediatr* 1998;87(12):1235-9.

21. Bagui AH, Black RE, El Arifeen S, et al. Effect of zinc supplementation started during diarrhoea on morbidity and mortality in Bangladeshi children: community randomised trial. *BMJ* 2002;325(7372):1059.
22. Osendarp SJ, Santosham M, Black RE, Wahed MA, Van Raaij JM, Fuchs GJ. Effect of zinc supplementation between 1 and 6 mo of life on growth and morbidity of Bangladeshi infants in urban slums. *Am J Clin Nutr* 2002; 76(6):1401-8.
23. Baqui AH, Zaman K, Persson LA, et al. Simultaneous weekly supplementation of iron and zinc is associated with lower morbidity due to diarrhea and acute lower respiratory infection in Bangladeshi infants. *J Nutr* 2003;133(12):4150-7.
24. Bahl R, Bhandari N, Hambidge KM, Bhan MK. Plasma zinc as a predictor of diarrheal and respiratory morbidity in children in an urban slum setting. *Am J Clin Nutr* 1998;68(Suppl 2):S414-S17.
25. Roy SK, Tomkins AM, Haider R, et al. Impact of zinc supplementation on subsequent growth and morbidity in Bangladesh children with acute diarrhoea. *Eur J Clin Nutr* 1999;53(7):529-34.
26. Sazwal 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 (1pt1):1-5.
27. Mahalanabis D, Lahiri M, Paul D, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of the efficacy of treatment with zinc or vitamin A in infants and young children with severe acute lower respiratory infection. *Am J Clin Nutr* 2004;79(3):430- 6.
28. Mahalanabis D, Chowdhury A, Jana S, et al. Zinc supplementation as adjunct therapy in children with measles accompanied by pneumonia: a double - blind, randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2002;76(3):604-7.
29. Prasad AS, Fitzgerald JT, Bao B, Beck FW, Chandrasekar PH. Duration of symptoms and plasma cytokine levels in patients with the common cold treated with zinc acetate. *Ann Int Med* 2000;133(4):245-52.
30. Turner RB, Hayden GF. Common cold. Kliegman RM, Stanton B, St. Geme J, Schor N, Behrman RE. *Nelson textbook of paediatrics*. 19th ed. Philadelphia: Elsevier 2011; pp: 1323-39.
31. Sandstead HH. Zinc deficiency. A public health problem? *Am J Dis Child* 1991;145(8):853-9.
32. Mathew JL. The role of zinc in prevention and treatment of childhood pneumonia: an examination and appraisal of current evidence. *Indian J Pediatr* 2011;78(9):1136-9.
33. Coles CL, Bose A, Moses PD, et al. Infectious etiology modifies the treatment effect of zinc in severe pneumonia *Am J Clin Nutr* 2007;86(2):397-403.
34. Watts KD, Goodman DS. Wheezing, bronchiolitis, bronchitis. Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF, Behrman RE. *Nelson textbook of pediatrics*. 19th ed. Philadelphia: Elsevier 2011; pp: 1456-9.
35. Alderman H, Shekar M. Nutrition, food security and health. Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF, Behrman RE. *Nelson textbook of pediatrics*. 19th ed. Philadelphia: Elsevier 2011; pp: 170-8.
36. Overbeck S, Rink L, Haase H. Modulating the immune response by oral zinc supplementation: a single approach for multiple diseases. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2008;56(1):15-30.
37. Prasad AS. Effects of zinc deficiency on immune functions. *J Trace Elements Exp Med* 2000;13(1):1-20.
38. Prasad AS. Zinc: role in immunity, oxidative stress and chronic inflammation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009;12(6):646-52.
39. Bhutt Z, Black R, Brown KH, et al. Prevention of diarrhoea and pneumonia by zinc supplementation in children in developing countries: pooled analysis of randomized controlled trials. Zinc Investigators' Collaborative Group. *J Pediatr* 1999;135(6):689-97.
40. Bansal A, Parmar VR, Basu S, et al. Zinc supplementation in severe acute lower respiratory tract infection in children: a tripleblind randomized placebo controlled trial. *Indian J Pediatr* 2011;78(1):33-7.

41. Sempertegui F, Estrella B, Correa E, et al. Effects of short-term zinc supplementation on cellular immunity, respiratory symptoms, and growth of malnourished Equadorian children. *Eur J Clin Nutr* 1996;50(1):42-6.
42. Ganguly A, Chakraborty S, Datta K, Hazra A, Datta S, Chakraborty J. A randomized controlled trial of oral zinc in acute pneumonia in children aged between 2 months to 5 years. *Indian J Pediatr* 2011;78(9):1085-90.
43. Diaz-Gomez NM, Domenech E, Barroso F, Castells S, Cortabarria C, Jimenez A. The effect of zinc supplementation on linear growth, body composition and growth factors in preterm infants. *Peditrics* 2003;111(5 pt 1):1002-9.
44. Yousefichaijan P, Dorre F, Nakhaie M. Evaluation of the effectiveness of zinc sulfate in duration of common cold symptoms in children. *J Ardabil Univ Med Sci Health Serv* 2010;10(2):166-74. [in Persian]
45. Douglas RM, Miles HB, Moore BW, Ryan P, Pinnock CB. Failure of effervescent zinc acetate lozenges to alter the course of upper respiratory tract infection of Australian adults. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31(8):1263-5.
46. Maknin ML, Piedmonte M, Calendine C, Janosky J, Wald E. Zinc gluconate lozenges for treating common cold in children: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;279(24):1962-7.
47. Valentiner-Branth P. The effect of zinc therapy on common cold--a survey of a Cochrane review. *Ugeskr Laeger* 2012;174(1-2):36-8.
48. Lewis MR, Kokan L. Zinc gluconate: acute ingestion. *J Clin Toxicol* 1999;36(1-2):99-101.
49. Larson CP, Hoque AB, Larson CP, Khan AM, Saha UR. Initiation of zinc treatment for acute childhood diarrhoea and risk for vomiting or regurgitation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Health Popul Nutr* 2005;23(4):311-9.
50. Prasad AS, Beck FWJ, Bao B, et al. Zinc supplementation decreases incidence of infection in the elderly: Effect of zinc on the generation of cytokines and oxidative stress. *Am J Clin Nutr* 2007;85(3):837-44.

Archive of SID