

## تأثیر سولفات روی بر اسهال حاد کودکان بستری (یک کار آزمایشی بالینی)

دکتر زهرا موحدی\*، دکتر محمدرضا شکراللهی\*، یاسر تبرایی\*\*، خدیجه علی‌پور ندوشن\*\*\*  
\*استادیار بیماری‌های کودکان، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران.  
\*\*مربی آمار زیستی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران.  
\*\*\*کارشناس ارشد کتابداری و اطلاع‌رسانی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران.

### چکیده

#### زمینه و هدف

اسهال یکی از علل اصلی مرگ و میر کودکان جهان است. از آن جایی که اسهال منجر به دفع روی می‌گردد و روی سبب تسهیل ترمیم مخاط روده و تحریک سیستم ایمنی و تنظیم انتقال آب و الکترولیت می‌شود، مطالعات نشان داده‌اند روی در درمان اسهال کودکان مؤثر است. هدف از این مطالعه، ارزیابی اثر سولفات روی بر زمان بهبودی اسهال، بهبود اشتها پس از ابتلا به اسهال و یا پیشگیری از ابتلا به اسهال و عفونت‌های تنفسی ظرف ۲ ماه پس از دریافت روی است.

#### روش بررسی

در این کارآزمایی بالینی که بر روی کودکان مبتلا به اسهال حاد بستری شده در مرکز آموزشی-درمانی کودکان قم در سال ۱۳۸۶ انجام شد، کودکان مبتلا به اسهال حاد در دو گروه کنترل که تحت درمان استاندارد اسهال (مایع درمانی و ادامه تغذیه مناسب سن کودک) بودند و گروه درمان که علاوه بر دریافت درمان استاندارد، سولفات روی به میزان روزانه ۱۰ میلی‌گرم در دو دوز به مدت ۲ هفته نیز دریافت کردند، قرار گرفتند. به هیچ یک از دو گروه داروی ضد اسهال یا آنتی‌بیوتیک داده نشد و کودکان به مدت دو ماه پس از بستری از نظر ابتلا به اسهال یا عفونت تنفسی پی‌گیری شدند. نتایج، با استفاده از آزمون T و آزمون فیشر مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

#### یافته‌ها

در این مطالعه، بیماران، به روش متوالی، انتخاب شدند (۶۴ کودک در گروه درمان و ۸۹ کودک در گروه کنترل). گروه‌های مورد مطالعه از نظر مواردی چون جنسیت و کاهش اشتها، مشابه بودند. تفاوت معنی‌داری بین دو گروه در زمان بهبودی اسهال مشاهده نگردید ( $P > 0.05$ ). همچنین ابتلا به عفونت‌های گوارشی و تنفسی طی ۲ ماه پس از بستری در دو گروه مشابه بود ( $P > 0.05$ ؛ ولی مدت زمان بهبود اشتها با استفاده از آزمون T پس از دریافت روی تسریع شد ( $P = 0.015$ ).

#### نتیجه‌گیری

یافته‌های این مطالعه نشان داد که مصرف سولفات روی به میزان روزانه ۱۰ میلی‌گرم، اثری بر روی کاهش دوره اسهال نداشت؛ ولی بهبود اشتها را پس از ابتلا به اسهال تسریع کرد. همچنین اثر قابل توجهی در پیشگیری از ابتلا به اسهال و عفونت تنفسی در طی ۲ ماه پس از دریافت سولفات روی دیده نشد.

**کلید واژه‌ها:** سولفات روی؛ اسهال؛ عفونت تنفسی؛ کودکان؛ درمان.

نویسنده مسئول مکاتبات: بیمارستان کودکان، خیابان ساحلی، قم، ایران؛

تلفن: ۰۹۱۲۱۵۱۹۳۱۵ آدرس پست الکترونیکی: z-movahedi@muq.ac.ir

تاریخ پذیرش: ۱۳۸۷/۶/۳۰

تاریخ دریافت: ۱۳۸۷/۶/۷

## مقدمه

اسهال یکی از علل اصلی مرگ و میر در کودکان جهان است، آمارها نشان می‌دهند که در هر سال حدود ۴ میلیون کودک به اسهال مبتلا می‌شوند و دهیدراتاسیون ناشی از اسهال سالانه بیش از ۲/۲ میلیون کودک را که ۸۰٪ آنها زیر ۵ سال سن دارند، را از بین می‌برد. در اوایل کودکی مهم‌ترین علت اسهال کم‌کننده مایعات بدن، عفونت روتا ویروس می‌باشد. روتا ویروس و ویروس‌های دیگر مولد اسهال نه تنها یکی از علل اصلی مرگ و میر اطفال می‌باشند بلکه در نتیجه سوء تغذیه باعث ناخوشی‌های چشمگیر می‌شوند (۱).

استفاده از ORS در تمام جهان سبب کاهش مرگ و میر ناشی از اسهال در ۲ دهه گذشته شده است. علی‌رغم موفقیت ORS در کاهش دهیدراتاسیون هنوز نیازهایی برای پیدا شدن درمان‌هایی برای کاهش دوره یا شدت اسهال به خصوص در کودکان مبتلا به سوء تغذیه وجود دارد. از آن جایی که اسهال منجر به دفع روی می‌شود و روی سبب تنظیم انتقال آب و الکترولیت (۲) و تسهیل ترمیم اپی‌تلیوم روده (۳) و تحریک پاسخ سیستم ایمنی (۴) می‌گردد، درمطالعات زیادی نقش سولفات روی در اسهال بررسی شده است.

هدف از این مطالعه بررسی اثر سولفات روی در دوره ابتلا به اسهال، بهبود اشتها پس از ابتلا به اسهال و پیشگیری از ابتلا به عفونت گوارشی یا تنفسی پس از دریافت روی می‌باشد.

## روش بررسی

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی می‌باشد. جامعه آماری شامل کلیه کودکان طیف سنی بین ۳ ماه الی ۱۲ سال بود، که به علت اسهال حاد در بیمارستان پذیرفته شده بودند. روش نمونه‌گیری به صورت متوالی است. پس از اخذ رضایت آگاهانه کتبی از والدین، کودکان فوق در دو گروه ۱ (درمان) و ۲ (کنترل) به صورت کاملاً کور قرار داده شدند. گروه درمان شامل ۶۴ کودک بودند که علاوه بر دریافت رژیم درمانی استاندارد (مایع درمانی خوراکی و ادامه تغذیه خوراکی)، شربت سولفات روی (ساخت شرکت الحاوی) به میزان ۵ سی‌سی، دو بار در روز (روزانه ۱۰ میلی‌گرم) به مدت ۲ هفته دریافت کردند. گروه کنترل، شامل ۸۹ کودک بود که فقط رژیم درمانی استاندارد را دریافت نمودند. معیارهای ورود به مطالعه شامل کودکانی است که مبتلا به اسهال حاد غیر دیسانتریک بوده، به علل دیگر از آنتی‌بیوتیک استفاده نمی‌کردند، ایرانی و ساکن قم بودند. کودکانی که از آنتی‌بیوتیک یا سایر داروهای ضد اسهال استفاده می‌کردند، بیماری زمینه‌ای و ملیت غیر ایرانی داشتند و نیز کودکان مبتلا به اسهال مزمن (اسهالی که بیش از ۲ هفته طول بکشد)، از مطالعه خارج گردیدند.

برای تعیین حجم نمونه از نمونه مقدماتی استفاده شد، به این صورت که ابتدا برای هر گروه درمان و کنترل نمونه‌ای به حجم ۱۵ انتخاب گردید. میانگین مدت بهبودی در گروه درمان و کنترل به ترتیب برابر ۴ و ۶ روز به دست آمد و با توجه به این که واریانس مشترک در ۲ گروه برابر ۵ محاسبه شد با اطمینان و توان آزمون ۹۹٪ تقریباً برای هر گروه معادل ۵۸ نفر تعیین گردید. چون در ابتدای تحقیق پیش‌بینی می‌شد تعدادی از نمونه‌ها در طول مطالعه از دست داده شوند ۸۹ کودک برای هر دو گروه درمان و کنترل به تصادف انتخاب گردیدند. هر ۲ گروه به مدت دو ماه از نظر زمان بهبود اسهال، زمان برگشت اشتها (به وضعیت قبل از ابتلا) پس از ابتلا به اسهال و ابتلا به اپی‌زودهای دیگر اسهال یا ابتلا به عفونت‌های تنفسی پی‌گیری شدند.

جمع‌آوری اطلاعات از طریق پرسشنامه صورت گرفت. اطلاعات پس از جمع‌آوری جهت بررسی تأثیر روی بر مدت زمان بهبودی و همچنین حذف متغیرهای مخدوش‌کننده با استفاده از آزمون‌های پارامتری T و F هم‌چنین ناپارامتری فیشر مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

## یافته‌ها

در این مطالعه در گروه درمان از ۸۹ نفر تنها ۶۴ کودک و در گروه کنترل تمامی ۸۹ کودک با مشخصات تعیین شده تا پایان مطالعه باقی ماندند. سن (برحسب سال) و وزن کودکان (برحسب کیلوگرم) به عنوان عوامل مخدوش‌کننده در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفت. میانگین و انحراف معیار سن کودکان در گروه درمان به ترتیب برابر ۱/۳۸ و ۱/۴۵ و در گروه کنترل به ترتیب برابر ۲/۵۶ و ۲/۰۱ شد با فرض نابرابری واریانس‌های ۲ گروه (با توجه به آزمون F) در سطح اطمینان ۹۹٪ با استفاده از آزمون T این اختلاف معنی‌دار شد ( $P=0/007$ ). وزن کودکان نیز در ۲ گروه به عنوان یک عامل مخدوش‌کننده دیگر مورد بررسی قرار گرفت. در گروه درمان میانگین و انحراف معیار وزن کودکان به ترتیب برابر ۲/۴۴ و ۲/۴۴ و در گروه کنترل میانگین و انحراف معیار وزن کودکان به ترتیب برابر ۱۰/۵۳ و ۵/۱۰ تعیین شد با فرض نابرابری واریانس‌های ۲ گروه (با توجه به آزمون F) در سطح اطمینان ۹۹٪ با استفاده از آزمون T این اختلاف نیز معنی‌دار گردید ( $P=0/000$ ). جنس، حالت تهوع و وضعیت اشتهای کودکان از مواردی بود که در این مطالعه نیز مورد سؤال قرار گرفت. در نمونه‌های مورد مطالعه از تعداد ۶۴ بیماری که روی مصرف کردند ۴۷ نفر (۷۳٪) پسر و مابقی دختر بوده‌اند. از ۸۹ نفری که روی مصرف نکرده‌اند ۵۳ نفر (۵۹٪) پسر و مابقی نیز دختر هستند که با استفاده از آزمون فیشر این اختلاف با اطمینان ۹۵٪ معنی‌دار نیست ( $P=0/087$ ). حالت تهوع و وضعیت اشتهای کودکان در ۲ گروه مورد مطالعه به ترتیب در جداول شماره ۱ و ۲ آمده است. همان طور که در جدول شماره ۱ مشاهده می‌کنید ۸۹٪ کودکان در گروه درمان و ۸۵٪ نیز در گروه کنترل حالت تهوع داشته‌اند که با استفاده از آزمون فیشر با اطمینان ۹۵٪ این اختلاف به لحاظ آماری معنی‌دار نیست ( $P=0/629$ ).

جدول شماره ۱: توزیع فراوانی حالت تهوع بیماران بر حسب مصرف روی در

نمونه‌های مورد مطالعه

حالت تهوع	روی		نخورده	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد
دارد	۵۷	۸۹	۷۶	۸۵
ندارد	۷	۱۱	۱۳	۱۵
جمع	۶۴	۱۰۰	۸۹	۱۰۰

همان طور که در جدول شماره ۲ آمده است ۷۳٪ کودکان در گروه درمان و ۷۷٪ نیز در گروه کنترل بی‌اشتها بوده‌اند که با استفاده از آزمون فیشر با اطمینان ۹۵٪ این اختلاف به لحاظ آماری معنی‌دار نشد ( $P=0/572$ ).

جدول شماره ۲: توزیع فراوانی بی‌اشتهایی بیماران بر حسب مصرف روی در

نمونه‌های مورد مطالعه

بی‌اشتهایی	روی		نخورده	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد
دارد	۴۷	۷۳	۶۹	۷۷
ندارد	۱۷	۲۷	۲۰	۲۳
جمع	۶۴	۱۰۰	۸۹	۱۰۰

(۱۰) و Bhandari (۱۱) هم نشان‌گر کاهش شدت اسهال و بی‌ضری بودن مصرف روی است.  
Boran در ترکیه تحقیقی انجام داد و مشخص کرد که مصرف روی به مدت ۱۴ روز در اسهال حاد علی‌رغم اصلاح سطح روی پلاسما، دوره و شدت اسهال را کاهش نمی‌دهد (۱۲). در مطالعه Brooks در بنگلادش اثر روی بر اسهال آبکی کودکان ۴-۱ ماهه انجام شد و نشان داد که مصرف روی در کاهش دوره و حجم اسهال در شیرخواران کوچک در دوز ۵ و ۲۰ میلی‌گرم روزانه تأثیری ندارد ولی اثر روی در بیماری بعدی رد نشده است (۱۳).

Brook و Sprasad نیز نشان دادند که پس از مصرف روی سطح Oxidative Stress Marker و تولید TNF $\alpha$  در گروه روی بیش از پلاسبو است (۱۴). در مطالعه Baqui مشخص شد مصرف یک دوز هفتگی آهن و روی موربیدیتی اسهال و URI را کاهش می‌دهد (۱۵).

بیشتر مطالعات در بیماران سرپایی انجام شده که با توجه به عدم نیاز به بستری شدن احتمالاً شدت اسهال در آن‌ها کمتر بوده است ولی بیماران مورد مطالعه حاضر به علت نیاز به بستری از اسهال شدیدتری برخوردار بوده‌اند. در حالی‌که در بسیاری از مطالعات اثر روی با در نظر گرفتن شدت اسهال ارزیابی نشده است و مشخص نیست که آیا شدت اسهال در میزان تأثیر روی مؤثر است یا خیر. با در نظر گرفتن این‌که دوز پیشنهاد شده در مطالعات برای مصرف روی در اسهال ۲۰-۱۰ میلی‌گرم روزانه است و نیز با توجه به این‌که شربت سولفات روی مورد استفاده حاوی ۵ میلی‌گرم در ۵ سی‌سی روی می‌باشد و با در نظر گرفتن حجم بالای شربت، مصرف بیشتر آن توسط کودکان قابل تحمل نبود لذا در این مطالعه حداقل دوز پیشنهادی استفاده شد و لذا این احتمال وجود دارد که مصرف روی در دوزهای بالاتر نتایج متفاوتی را نشان دهد و یا این‌که دوره کوتاه ۲ هفته‌ای برای تأثیر روی ناکافی باشد. لذا مطالعه اثر روی با دوز ۲۰ میلی‌گرم روزانه و یا دوره طولانی‌تر در درمان اسهال ضروری به نظر می‌رسد. از آن جایی که بسیاری از مطالعات در کشورهای در حال توسعه که سوء تغذیه شایع است و کمبود روی به وفور یافت می‌شود، انجام شده و چون در طی دوره اسهال به علت دفع روی این کمبود تشدید می‌گردد، لذا مصرف روی در طی اسهال سبب اصلاح سطح روی سرم شده و در نتیجه دوره و شدت اسهال کاهش می‌یابد. نتایج این پژوهش با مطالعه Boran در ترکیه و Brooks بنگلادش مشابه است.

### نتیجه‌گیری

یافته‌های این مطالعه نشان داد که مصرف سولفات روی به میزان ۱۰ میلی‌گرم روزانه اثری روی کاهش دوره اسهال نداشت؛ ولی زمان برگشت اشتها پس از ابتلا به اسهال را کاهش داد. دریافت روی در این مطالعه تأثیری در پیشگیری از اسهال یا عفونت تنفسی ظرف ۲ ماه پس از دریافت روی نداشت. با توجه به یافته فوق می‌توان نتایج مطالعه اخیر را به این موضوع نسبت داد که در کودکان مورد مطالعه احتمالاً کمبود روی شایع نبوده است و لذا توصیه می‌شود مطالعه دیگری با توجه به میزان روی سرم در کودکان مورد مطالعه انجام شود.

به طور کلی با استفاده از آزمون فیشر با اطمینان ۹۵٪ می‌توان گفت که گروه‌های مورد مطالعه به لحاظ عواملی چون وضعیت اشتها، حالت تهوع و جنسیت شبیه یکدیگر هستند. میانگین و انحراف معیار مدت زمان بهبودی در گروه درمان به ترتیب برابر ۵/۹۲ و ۳/۳۱۶ و در گروه کنترل نیز پس از پی‌گیری میانگین و انحراف معیار مدت زمان بهبودی به ترتیب برابر ۶/۰۴ و ۳/۳۰۹ شد. که با توجه به فرض برابری واریانس‌ها با توجه به آزمون F، اختلاف مشاهده شده در مدت زمان بهبودی با استفاده از آزمون T در سطح اطمینان ۹۵٪ معنی‌دار نشد ( $P=0/836$ ). میانگین و انحراف معیار مدت زمان بهبودی اشتها در گروه دریافت‌کننده روی ۳/۹ و ۳/۳ در حالی‌که در گروهی که اصلاً روی مصرف نکرده‌اند به ترتیب ۵/۵ و ۳/۱ است با استفاده از آزمون F با اطمینان ۹۵٪ فرض برابری واریانس‌ها رد نمی‌شود ( $P=0/847$ ) پس با استفاده از آزمون T با اطمینان ۹۵٪ می‌توان گفت که مدت زمان بهبودی اشتها در دو گروه مورد مطالعه متفاوت می‌باشد ( $P=0/015$ ).

به لحاظ پیشگیری به ابتلا به اسهال یا عفونت تنفسی ۲ ماه پس از مراجعه کودکان در ۲ گروه با استفاده از آزمون فیشر ( $P=0/855$ ) با اطمینان ۹۵٪ نسبت افرادی که مبتلا به بیماری شده در گروهی که روی مصرف کرده و گروهی که روی مصرف نکرده‌اند یکسان می‌باشند (جدول شماره ۳).

جدول شماره ۳: توزیع فراوانی ابتلا به اسهال یا عفونت تنفسی ۲ ماه پس از

مراجعه بر حسب مصرف روی در ۲ گروه مورد مطالعه

روی	خورده		نخورده		جمع
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
ابتلا به اسهال یا عفونت تنفسی شده	۲۱	۴۲/۹	۲۸	۵۷/۱	۴۹
ننشده	۳۳	۴۰/۲	۴۹	۵۹/۸	۸۲
جمع	۵۴	-	۷۷	-	۱۳۱

### بحث

بر اساس نتایج حاصله از این مطالعه تجویز ۱۰ میلی‌گرم سولفات روی روزانه تأثیری در کاهش دوره اسهال ندارد، هم‌چنین روی تأثیری در پیشگیری از ابتلا به اسهال و عفونت‌های تنفسی در طی ۲ ماه پس از دریافت روی ندارد ولی بهبود اشتها پس از ابتلا به اسهال با دریافت روی تسریع می‌شود. سازمان جهانی بهداشت و یونیسف توصیه به استفاده از روی در اسهال حاد همراه یا جایگزینی مایعات و ادامه تغذیه کودک در کشورهای در حال توسعه کرده‌اند (۵)، گرچه این عمل به‌طور معمول در همه منابع معتبر در درمان اسهال‌های ویروسی تأکید نشده است (۱). اگر چه معلوم نیست این اثر مربوط به اثر فارماکولوژیک روی است یا ارتباط با اصلاح نقص زمینه‌ای دارد، در بعضی مطالعات گذشته نشان داده شده است که استفاده از روی در کاهش طول اسهال (۶) و کاهش مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها مؤثر است (۷).

در مطالعه Black در سال ۱۹۹۴ اثر درمانی روی بر اسهال، مالاریا و عفونت‌های دستگاه تنفس تحتانی نشان داده شده است (۸). Shamir نیز نشان داد که خوردن غلات حاوی روی و پروبیوتیک‌ها شدت و دوره اسهال حاد را در بچه‌ها کم می‌کند اما این که اثر هر کدام به تنهایی بهتر است مشخص نشده است (۹). مطالعه Harvay

## References:

1. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: Saunders; 2008. p. 1399-1401.
2. Golden BE, Golden MHN. Zinc, Sodium and Potassium Losses in the Diarrhoeas of Malnutrition and Zinc Deficiency. In: Mills CF, Bremner I, Chesters JK, editors. Trace Elements in Man and Animals TEMA 5. Aberdeen: Rowett Research Institute; 1985. p. 228-232.
3. Bettger WJ, O'Dell BL. A Critical Physiological Role of Zinc in the Structure and Function of Biomembranes. *Life Sci* 1981;28:1425-1438.
4. Shanker AH, Prasad AS. Zinc and Immune Function: the Biological Basis of Altered Resistance to Infection. *Am J Clin Nutr* 1998;68 (suppl 2):447.
5. WHO, UNICEF Joint Statement on the Clinical Management of Acute Diarrhea. Geneva: World health Assembly 2004.
6. Bhutta ZA, Bird SM, Black RE, Brown KH, Gardner JM, Hidayat A, Khatun F, Martorell R, Ninh NX, Penny ME, Rosado JL, Roy SK, Ruel M, Sazawal S, Shankar A. Therapeutic Effects of Oral Zinc in Acute and Persistent Diarrhea in Children in Developing Countries: Pooled Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Clin Nutr* 2000 Dec;72(6):1516-22.
7. Awasthi S; INCLEN Childnet Zinc Effectiveness for Diarrhea (IC-ZED) Group. Zinc Supplementation in Acute Diarrhea Is Acceptable, Does not Interfere with Oral Rehydration, and Reduces the Use of Other Medications: a Randomized Trial in Five Countries. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006 Mar;42(3):300-5.
8. Black R. Therapeutic and Preventive Effects of Zinc on Serious Childhood Infections Disease in Developing Countries. *American J of Clinical Nutrition* 1998;68:476-479.
9. Shamir R, Makhoul IR, Etzioni A, Shehadeh N. Evaluation of a Diet Containing Probiotics and Zinc for the Treatment of Mild Diarrheal Illness in Children Younger Than One Year of Age. *J Am Coll Nutr* 2005 Oct;24(5):370-5.
10. Fischer C, Harvey P. Low Risk of Adverse Effects from Zinc Supplementation. NSAID Micronutrient Program 2005.
11. Bhandari N. Substantial Reduction in Severe Diarrheal Morbidity by Daily Zinc Supplementation in Young North Indian Child. *Pediatrics* 2002;109(6).
12. Boran P, Tokuc G. Impact of Zinc Supplementation in Children with Diarrhea in Turkey. *Archives of Disease in Children* 2006;91:296-299.
13. WA, Santosham Brooks M, Roy SK, Faruque AS, Wahed MA, Nahar K, Khan AI, Khan AF, Fuchs GJ, Black RE. Efficacy of Zinc in Young Infants with Acute Watery Diarrhea. *Am J Clin Nutr* 2005 Sep;82(3):605-10.
14. Baqui AH, Zaman K, Persson LA, El Arifeen S, Yunus M, Begum N, Black RE. 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 Dec;133(12):4150-7.