

تأثیر مکمل روی بر رشد و ابتلای به عفونت های حاد تنفسی و اسهال در شیرخواران با وزن کم هنگام تولد

نیره امینی ثانی^۱، دکتر منوچهر براک^۲، دکتر سید مرتضی شمشیرگران^۳، فیروز امانی^۴، دکتر سعدا... محمدی^۵، بنیامین فضلی^۶

^۱ نویسنده مسئول: مربی اپیدمیولوژی گروه بهداشت دانشگاه علوم پزشکی اردبیل E-mail: aminisani_n@hotmail.com
^۲ استادیار اطفال ^۳ پزشک عمومی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل ^۴ دانشجوی دکتری آمار زیستی دانشگاه تربیت مدرس تهران ^۵ دانشجوی دکتری داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز ^۶ دانشجوی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

چکیده

زمینه و هدف: میزان بالایی از وزن کم هنگام تولد (Low Birth Weight) در کشورهای در حال توسعه روی می دهد و اسهال و عفونت های تنفسی دو عامل مهم مرگ و میر و ابتلا در نوزادان است. این مطالعه با هدف ارزیابی تاثیر روی بر ابتلا و رشد کودکان LBW در اولین شش ماه زندگی طراحی و اجرا گردید.

روش کار: مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی شاهد دار تصادفی شده به روش دو سوکور بود. نوزادان LBW ۵ میلی گرم روزانه بمدت شش ماه روی یا دارونما در کلیه دریافت نمودند. فرم های مخصوص توسط متخصص اطفال یا پزشک عمومی همکار طرح در طول دوره مطالعه تکمیل شد. شاخص های تن سنجی در هفته ۰، ۴، ۸، ۱۲، ۱۶، ۲۰ و ۲۴ از طریق ویزیت خانگی توسط پرسشگران آموزش دیده اندازه گیری شد.

یافته ها: مشخصات تن سنجی دو گروه دریافت کننده روی یا دارونما مشابه بودند. میانگین افزایش وزن در گروه روی بطور معنی داری بالاتر از گروه دارونما بود ($p=0/036$). همچنین میانگین افزایش قد و دور سر نیز بالاتر بود ($p=0/001$ و $p=0/004$). میانگین ایزودهای عفونت های تنفسی فوقانی در گروه روی کمتر از گروه دارونما بود. (میانگین وقوع در گروه روی ۱/۷ و در گروه دارونما ۳ بود) و از تفاوت معنی داری از نظر آماری داشت ($p=0/005$). وقوع عفونت های حاد تنفسی تحتانی در ۸ مورد گروه دارونما و ۵ مورد گروه روی دیده شد اما معنی دار نبود. وقوع اسهال هم فقط در گروه دارونما مشاهده شد.

نتیجه گیری: با توجه به نتایج مطالعه دریافت روی در شش ماه اول زندگی در کودکان با وزن کم هنگام تولد منجر به رشد بهتر و ابتلاء کمتری به عفونت های حاد تنفسی و اسهال می گردد.

واژه های کلیدی: مکمل روی، وزن کم هنگام تولد، رشد، ابتلا به عفونت های حاد تنفسی، اسهال

پذیرش: ۸۵/۱۱/۲۴

دریافت: ۸۵/۴/۱۰

مقدمه

بر نقش روی و دریافت آن بر اساس شواهد حاصل از پیامدهای نامطلوب آن در انسان تاکید زیادی شده است. بر اساس اندازه گیری سطح سرمی حدود ۵۰-۳۰ درصد کودکان در مناطق در حال توسعه سطح سرمی یا پلاسمایی پایین روی دارند. کمبود روی خفیف تا متوسط در این کشورها شایع است که ناشی از کمبود

مصرف غذاهای حیوانی، رژیم غذایی حاوی مقادیر بالای فیتات، دریافت ناکافی و از دست رفتن مواد غذایی در طول اسهال می باشد [۱]. روی نقش اساسی در متابولیسم سلولی دارد و اثرات مثبتی بر سیستم ایمنی و در نتیجه پیشگیری از عفونت های مختلف دارد [۲]. مکمل یاری روی (Zinc Supplementation) نشان داده شده است که اثرات معنی داری در پیشگیری و

رشد، ابتلا به اسهال و عفونت های حاد تنفسی بررسی نمایند. کمبود مطالعاتی از این دست در ایران، لزوم بیشتر این مطالعه را نشان می دهد. تا با استفاده از یافته های آن با ارایه راه کارهای مناسب در جهت مداخلات بهداشتی و درمانی در حفظ و ارتقای سلامت این کودکان گامی مؤثر برداشته شود.

روش کار

این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی دوسوکور در شهر اردبیل انجام شد. کودکان با وزن کم هنگام تولد (کمتر از ۲۵۰۰ گرم) و ساکن شهر اردبیل انتخاب شدند. در پایان هر ماه تصادفی سازی صورت می گرفت و گروه ها تعیین می شدند. داده های طرح طی چند مرحله جمع آوری گردید. در مرحله نخست داده های اولیه شامل مشخصات عمومی مادر، آدرس دقیق محل سکونت و شاخص های بدو تولد نوزاد واجد شرایط (قد، وزن، دور سر) توسط پرستار بخش نوزادان تکمیل گردید.

در پایان ماه اول طی بازدید نخست از منزل بیمار پرسشنامه ای حاوی سوالات مربوط به مشخصات کلی خانوار، مصرف دارو در طی بارداری، مشخصات نوزاد قبلی مادر، شیردهی و غیره بعلاوه ابتلای نوزاد در پایان ماه نخست نوزاد تکمیل گردید.

کودکان LBW واجد شرایط توسط پرستار بخش نوزادان مشخص شده و در پایان ماه بر اساس روش تصادفی ساده به هر کدام بر چسب A یا B توسط مجری اصلی طرح داده می شد. سپس بدون مشخص بودن بر چسب A یا B برای پرسشگران پرونده آنان تحویل آنها می شد. همچنین متخصص طرح و پزشک عمومی نیز از A یا B تا پایان مطالعه.

در مرحله سوم بازدیدهای ماهانه تا ماه هفتم صورت گرفت و هر ماه پرسشنامه ای که حاوی سوالاتی در مورد شیردهی، ابتلای ماهیانه، واکسیناسیون و غیره تکمیل گردید و اندازه گیری قد، وزن و دور سر نوزاد انجام شد. داده های مربوط به ابتلا توسط استخراج اطلاعات درج شده در کارت ویزیت های ماهانه که توسط متخصص اطفال یا پزشک عمومی درج شده بود

درمان اسهال و پنومونی دارد [۳]. همچنین کمبود روی اثرات نامطلوبی بر رشد جسمانی و نمو دارد [۴]. WHO task force در سال ۲۰۰۱ مصرف روی را در درمان اسهال توصیه نموده است، خصوصاً در اسهال مقاوم همراه با سوء تغذیه به عنوان جزیی از درمان محسوب می شود [۵].

مطالعات اخیر گمان دارند که مکمل یاری روی نقش معنی داری در بهبود رشد کودکان بازی کند، اما نتایج آنها متناقض است. Brown^۱ و همکاران با بررسی ۳۳ مطالعه نشان دادند که تاثیر مثبتی در وزن و قد کودکان در حضور مکمل یاری روی وجود دارد [۶]. از طرف دیگر کارآزمایی وسیع تری در بورکینافاسو نشان داد که روی تاثیری بر رشد ندارد [۷].

کارآزمایی های بالینی متعددی شواهدی را که دال بر اهمیت کمبود روی در سلامت کودکان است ارایه نموده اند. در یک تجزیه و تحلیل ادغام یافته داده های حاصل از ۷ کارآزمایی که اثرات پیشگیری کننده روی را برای اسهال و پنومونی بررسی نموده اند، نشان می دهد. در بررسی فوق حدود ۱۸٪ بروز اسهال و ۴۱٪ بروز پنومونی در کودکان زیر ۵ سال که مکمل روی را دریافت کرده اند کاهش یافته است [۳] و این در حالی است که اسهال و پنومونی دو علت عمده مرگ و میر در بچه های زیر ۵ سال است. برخی مطالعات اثر دریافت مکمل روی را بر نموسایکوموتور، هم در بچه هایی با وزن طبیعی و LBW^۲ (وزن کم هنگام تولد) بیش از رشد نشان داده اند [۸]. مطالعاتی نیز اثرات دریافت روی را در کودکان SGA^۳ (کوچک برای سن حاملگی) بر میرایی سنجیده و کاهش خطر میرایی را با آن نشان داده اند [۹].

بر اساس شواهد بالینی شمار نوزادان LBW در اردبیل به نظر بالا می رسد و این امر محققان را بر آن داشت تا با طراحی یک کارآزمایی بالینی دوسوکور بر روی کودکان LBW که در بیمارستان علوی اردبیل به دنیا می آیند اثرات مکمل روی را تا شش ماهگی بر

¹ Brown

² Low Brith Weight

³ Small for Gestational Age

میانگین سنی پدران $28/8 \pm 5/8$ سال با حداقل ۱۸ و حداکثر ۴۲ سال و میانگین سنی مادران $24/7 \pm 5/6$ با حداقل ۱۴ و حداکثر ۴۰ سال بود.

میانگین وزن نوزادان $2/130$ گرم، میانگین قد آنها $43/7$ سانتی متر و میانگین دور سر $31/7$ سانتی متر بود (جدول ۱).

جدول ۱. میانگین و انحراف معیار شاخص های بدو تولد نوزادان

شاخص ها	میانگین	انحراف معیار	حداقل	حداکثر
وزن (kg)	۲/۱۳۰	۰/۳۲	۱/۳۰۰	۲۵۰۰
قد (cm)	۴۳/۷	۲/۹	۳۷	۵۱
دور سر (cm)	۳۱/۷	۱/۹	۲۸	۳۶
سن حاملگی (wk)	۳۳/۸	۲/۳	۲۸	۳۸

۶۳/۹٪ نوزادان فرزند اول خانواده بودند. میانگین افزایش وزن در گروه دارو 240 ± 295 و در گروه مقایسه 1865 ± 3895 بود ($p=0/036$). میانگین افزایش قد ($p=0/039$) و میانگین افزایش دور سر ($p<0/001$) در گروه دریافت کننده مکمل روی بطور معنی داری از گروه دارونما بیشتر بود (جدول ۲).

جدول ۲. میانگین و انحراف معیار افزایش وزن، قد و دور سر در دو گروه مطالعه

شاخص ها	میانگین	انحراف معیار	گروه	گروه
وزن (gr)	۴۲۹۵	۳۸۹۵	گروه مکمل	گروه پلاسبو
قد (cm)	۱۶/۹	۱۵/۱	گروه مکمل	گروه پلاسبو
دورسر (cm)	۸/۶۸	۷/۴	گروه مکمل	گروه پلاسبو

داده های مربوط به ابتلا توسط استخراج اطلاعات درج شده در کارت ویزیت های ماهانه که توسط متخصص اطفال یا پزشک عمومی درج شده بود دسته بندی شد و بصورت ابتلای به عفونت های حاد تنفسی فوقانی، عفونت های حاد تنفسی تحتانی و گاسترو آنتریت طبقه بندی و در دو گروه مقایسه شد بر این اساس اختلاف میانگین اپیزودهای عفونت های تنفسی فوقانی در گروه دارو $1/2 \pm 1/68$ و در گروه دارونما $3 \pm 1/7$ بود و این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود ($p=0/005$).

دسته بندی شد و بصورت ابتلای به عفونت های حاد تنفسی فوقانی، عفونت های حاد تنفسی تحتانی و گاسترو آنتریت طبقه بندی و در دو گروه مقایسه شد. تجویز روی برای کودکان زیر یکسال تا ۸ میلی گرم توسط RDA¹ مجاز شناخته شده است در مطالعه حاضر داروی روی بصورت شربت به میزان ۵ میلی گرم در روز تجویز شد و در گروه دارونما شربت مشابه ولی بدون ماده موثره تجویز گردید. انتخاب گروه شاهد دارای اشکال نبود چرا که از یک درمان مختوم محروم نمی شدند. از تمامی آزمودنی ها رضایت نامه کتبی جهت ورود به مطالعه اخذ گردید، همچنین این پروژه تحقیقاتی قبل از شروع به تصویب کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه رسید.

متغیرهای اصلی مورد نظر شامل قد، وزن و دور سر نوزاد توسط پرسشگران آموزش دیده صورت می گرفت. وزن به دقت توسط وزنه مخصوص نوزاد (Tefal فرانسه) اندازه گیری می شد. قد و دور سر توسط متر اندازه گیری می شد. شیردهی مادر توسط پاسخ دهی مادر بصورت نحوه تغذیه نوزاد و دفعات آن در پرونده نوزاد درج می شد. هر نوع تغذیه به جز شیر مادر نیز ثبت می شد. ابتلا به اسهال و عفونت های حاد تنفسی توسط متخصص اطفال صورت گرفت. داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS نسخه ۱۳ تجزیه و تحلیل شد. برای اندازه های پیوسته مانند وزن، قد و غیره از آزمون آنالیز واریانس یکطرفه و t استفاده شد. برای تحلیل متغیرهای کیفی از آزمون کای اسکوئر تست دقیق فیشر استفاده شد.

نتایج

در طول جمع آوری داده ها از ۴۵ آزمودنی در گروه دارو و ۴۳ آزمودنی در گروه دارونما اطلاعات جمع آوری گردید. $56/8$ ٪ پدران دارای شغل آزاد و $85/2$ ٪ مادران خانه دار بودند.

¹ Recommended Dietary Allowance

اختلاف میانگین وقوع عفونت حاد تنفسی فوقانی در دو گروه معنی دار بود ($p=0/005$) بدین معنی که در گروه دارونما بالاتر بود. در خصوص ابتلای به عفونت های حاد تنفسی تحتانی (برنشیولیت، پنومونی و کروپ) مشخص شد که میانگین وقوع در گروه مکمل کمتر از گروه دارونما بود ولی از نظر آماری این اختلاف معنی دار نبود.

لیرا و همکاران در کودکان LBW فول ترم شمال برزیل ۲۸٪ کاهش در شیوع اسهال و ۳۳٪ کاهش در شیوع سرفه در گروه دریافت کننده مکمل روی را گزارش کردند. همچنین در مطالعه آنان مکمل روی به میزان ۵ میلی گرم اثر مثبتی بر وزن و قد نوزادان ۵ تا ۲۶ هفته داشت [۱۳].

اوزن دارپ^۴ و همکاران مطالعه ای را روی ۱۹۹ کودک بنگلادشی که مادرانشان در طی حاملگی قرص روی را روزانه ۳۰ میلی گرم دریافت کرده بودند در مقایسه با ۲۲۱ کودکی که مادران آنها از قرص روی استفاده نکرده بودند انجام دادند. این کودکان تا شش ماهگی از نظر ابتلا و رشد و نمو بررسی شدند. کودکان گروه تجربی در مقایسه با شاهد، کاهش در ابتلای به اسهال حاد و دیسانتری داشتند که در LBW محرز بود، اما تفاوتی در رشد کودکان در دو گروه مشاهده نگردید [۱۴].

در مقایسه با اسهال، کارآزمایی های کمی مزیت مکمل یاری روی را بر عفونت های دستگاه تنفسی بررسی کرده اند. تعیین اثر واقعی آن بر این عفونت ها به چند دلیل مشکل است اول آنکه تعریف عفونت های تنفسی و پنومونی متفاوت بوده است و دوم اینکه بیشتر کارآزمایی ها در این خصوص روی اسهال متمرکز بود و عفونت های تنفسی به عنوان مورد ثانویه بررسی شده اند. از بررسی حاصل از ۵ کارآزمایی در بچه های ۴ تا ۳۶ ماه مشخص شد که وقوع پنومونی در مکمل یاری روی به میزان ۴۱٪ کاهش یافته است [۳]. نتایج حاصل از یک کارآزمایی وسیع در هند ۲۶٪ کاهش در

در خصوص ابتلای به عفونت های حاد تنفسی تحتانی که شامل برونشیولیت، پنومونی و کروپ بود مشخص شد که میانگین وقوع در گروه مکمل $0/4 \pm$ و در گروه دارونما $1/03 \pm 1/8$ وقوع بود. ۸ کودک در گروه دارونما و ۵ کودک در گروه مکمل دچار این عفونت ها شده بودند و از نظر آماری اختلاف میانگین وقوع معنی دار نبود. وقوع اسهال فقط در گروه دارونما مشاهده شد که ۵ وقوع بود و در گروه دارو هیچ ابتلایی به اسهال دیده نشد. از نظر دفعات بستری در گروه مکمل ۲ بار و در گروه وقوع ۴ بار بود که ۲ مورد بعلت گاسترو آنتریت و دو مورد دیگر عفونت های حاد تنفسی تحتانی بود که از نظر آماری معنی دار نبود.

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که در پایان ماه ششم میانگین افزایش وزن در گروه مکمل روی بالاتر از گروه دارونما بود ($p=0/036$). همچنین در مطالعه حاضر افزایش قد و دور سر نیز در گروه مکمل روی بطور معنی داری بالاتر از گروه دارونما بود ($p=0/039$) و ($p<0/001$).

کاستیلو دوران^۱ و همکاران اثر مکمل روی را بر رشد ۶۸ نوزاد SGA از هنگام تولد تا شش ماهگی بررسی نموده و به این نتایج دست یافتند که در گروه تجربی افزایش وزن و قد به طور معنی داری بیش از گروه شاهد بود و در نهایت پیشنهاد کردند که برای این نوزادان بهتر است که مکمل روی تجویز گردد [۱۰]. فریل^۲ و همکاران با مطالعه کودکان LBW کانادایی نشان دادند که قد در گروه دریافت کننده روی بطور معنی داری بیشتر از گروه دارونما افزایش یافت که در دختران بارزتر بود [۱۱].

دیاز گومز^۳ و همکاران با بررسی نوزادان LBW پره ترم نشان دادند که مکمل روی باعث بهبود رشد خطی این نوزادان می گردد [۱۲].

¹ Castillo-Duran

² Friel

³ Diaz-gomez

⁴ Osendarp

پیشنهاد می گردد که مکمل روی برای کودکان کم وزن تجویز گردد و جهت مشخص شدن اثر پیشگیری کننده روی بر ابتلای به اسهال کارآزمایی های دیگری با تاکید بر این بیماری صورت گیرد.

نتیجه گیری

با توجه به نتایج مطالعه دریافت روی در شش ماه اول زندگی در کودکان با وزن کم هنگام تولد منجر به رشد بهتر و ابتلاء کمتری به عفونت های حاد تنفسی و اسهال می گردد.

پنومونی تایید شده توسط دو پزشک را با معیارهای از پیش تعیین شده نشان داد [۱۵]. البته باید توجه داشت که بیشتر کارآزمایی های انجام شده در بچه های بالاتر از ۶ ماه بوده است و نقش روی در پیشگیری از اسهال در کودکان کمتر از ۶ ماه معلوم نیست در مطالعه حاضر وقوع اسهال تنها در کودکان گروه دارونما دیده شد که شامل ۵ وقوع بود که برای اثبات چنین اثر پیشگیری کننده ای می بایست کارآزمایی های دیگری صورت گیرد.

پیشنهادات

References

- 1- Fontaine O. Effect of zinc supplementation on clinical course of acute diarrhoea. *J Health Popul Nutr.* 2001 Dec; 19(4):339-46.
- 2- Shankar AH, Prasad AS. Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. *Am J Clin Nutr.* 1998 Aug; 68(2 Suppl):447S-463S.
- 3- Bhutta ZA, Black RE, Brown KH, 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. Zinc investigators' collaborative group. *J Pediatr.* 1999 Dec; 135(6):689-97.
- 4- Hambidge M. Human zinc deficiency. *J Nutr.* 2000 May; 130(5S Suppl):1344S-9S.
- 5- Bhatnagar S, Natchu UC. Zinc in child health and disease. *Indian J Pediatr.* 2004 Nov; 71(11):991-5.
- 6- Brown KH, Peerson JM, Allen LH. Effect of zinc supplementation on children's growth: a meta-analysis of intervention trials. *Bibl Nutr Dieta.* 1998; (54):76-83.
- 7- Muller O, Garenne M, Reitmaier P, Van Zweeden AB, Kouyate B, Becher H. Effect of zinc supplementation on growth in West African children: a randomized double-blind placebo-controlled trial in rural Burkina Faso. *Int J Epidemiol.* 2003 Dec; 32(6):1098-102.
- 8- Castillo-Duran C, Perales CG, Hertrampf ED, Marin VB, Rivera FA, Icaza G. Effect of zinc supplementation on development and growth of Chilean infants. *J Pediatr.* 2001 Feb; 138(2):229-35.
- 9- Sazawal S, Black RE, Menon VP, Dinghra P, Caulfield LE, Dhingra U, et al. Zinc supplementation in infants born small for gestational age reduces mortality: a prospective, randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2001 Dec; 108(6):1280-6.
- 10- Castillo-Duran C, Rodriguez A, Venegas G, Alvarez P, Icaza G. Zinc supplementation and growth of infants born small for gestational age. *J Pediatr.* 1995 Aug; 127(2):206-11.
- 11- Friel JK, Andrews WL, Matthew JD, Long DR, Cornel AM, Cox M, et al. Zinc supplementation in very low birth weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1993 Jul; 17(1): 97-104.
- 12- Diaz-Gomez NM, Domenech E, Barroso F, Castells S, Cortabaria C, Timenez A. The effect of zinc supplementation on linear growth, body composition and growth factors in preterm infants. *Pediatr.* 2003 May; 111(5pt1):1002-9.
- 13- Lira PI, Ashworth A, Morris SS. Effect of zinc supplementation on the morbidity, immune function, and growth of low-birth-weight, full-term infants in northeast Brazil. *Am J Clin Nutr.* 1998 Aug; 68(2 Suppl):418S-424S
- 14- Osendarp SJ, van Raaij JM, Darmstadt GL, Baqui AH, Hautvast JG, Fuchs GJ. Zinc supplementation during pregnancy and effects on growth and morbidity in low birthweight infants: a randomised placebo controlled trial. *Lancet.* 2001 Apr 7; 357(9262):1080-5.
- 15- Mahalanabis D, Lahiri M, Paul D, Gupta S, Gupta A, Wahed MA. 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 Mar; 79(3):430-6.