

Relationship between Zinc Concentration of Amniotic Fluid and Maternal Plasma and Adverse Pregnancy Outcomes

Sh. Tofighi (MD)¹ , A. Dabiri (MD)¹ , A. Esmailzadeh (PhD)² , N. Motamed (PhD)³ ,
S. Fayazi (MSc)^{*4} 

1.Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Zanjan University of Medical Science, Zanjan, I.R.Iran.

2.Department of Immunology, School of Medicine, Zanjan University of Medical Science, Zanjan, I.R.Iran.

3.Department of Social Medicine, School of Medicine, Zanjan University of Medical Science, Zanjan, I.R.Iran.

4.Department of Midwifery, Faculty of Nursing and Midwifery, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, I.R.Iran.

Article Type

ABSTRACT

Short Communication

Background and Objective: Zinc deficiency has been suggested as a risk factor for adverse pregnancy outcomes. Since dealing with zinc deficiency is an easy and inexpensive method, this study was conducted with the aim of investigating the relationship between adverse pregnancy outcomes and zinc concentration of amniotic fluid and maternal plasma in the second trimester and biomarkers of the first and second trimester.

Methods: This cross-sectional study was conducted on 102 pregnant mothers who were candidates for amniocentesis in Mousavi Hospital in Zanjan in 2018 through convenience sampling. Women with normal amniocentesis results were followed up until delivery in terms of adverse pregnancy outcomes (incidence of preeclampsia, intrauterine growth retardation, premature delivery, fetal death, and low birth weight) and were divided into two groups with adverse pregnancy outcomes (first group) and without adverse pregnancy outcomes (second group) and were compared in terms of zinc concentration in plasma and amniotic fluid.

Findings: The concentration of zinc in the plasma of the mothers of the first group (59.53 ± 15.88 $\mu\text{g/dl}$) was significantly lower than that of the mothers of the second group (71.44 ± 19.25 $\mu\text{g/dl}$) ($p=0.02$). However, there was no significant difference in the concentration of zinc in the amniotic fluid of the two study groups. In this study, the best cutoff point to determine people at risk of adverse pregnancy outcomes was determined to be 60.5 $\mu\text{g/dl}$.

Conclusion: Based on the results of this study, there seems to be a relationship between low zinc concentration of plasma in pregnant women and adverse outcomes.

Keywords: Zinc, Amniocentesis, Plasma, Pregnancy Outcome, Premature Delivery, Low Birth Weight, Preeclampsia, Intrauterine Growth Retardation, Intrauterine Death.

Received:

May 17th 2021

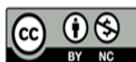
Revised:

Aug 11st 2021

Accepted:

Oct 10th 2021

Cite this article: Tofighi Sh, Dabiri A, Esmailzadeh A, Motamed N, Fayazi S. Relationship between Zinc Concentration of Amniotic Fluid and Maternal Plasma and Adverse Pregnancy Outcomes. *Journal of Babol University of Medical Sciences*. 2022; 24(1): 299-304.



© The Author(S).

Publisher: Babol University of Medical Sciences

***Corresponding Author:** S. Fayazi (MSc)

Address: Department of Midwifery, Faculty of Nursing and Midwifery, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, I.R.Iran.

Tel: +98 (24) 33148373. **E-mail:** sanazfayazi@gmail.com

ارتباط سطح روی مایع آمنیوتیک و پلاسمای مادر با پیامدهای نامطلوب بارداری

شبیم توفیقی (MD)^۱، آتوسا دبیری (MD)^۱، عبدالرضا اسماعیل زاده (PhD)^۲، نیما معتمد (PhD)^۳،
ساناز فیاضی (MSc)^{۴*}

۱. گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران
۲. گروه ایمنی شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران
۳. گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران
۴. گروه مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران

نوع مقاله	چکیده
گزارش کوتاه	سابقه و هدف: کمبود روی به عنوان یک ریسک فاکتور برای پیامدهای نامطلوب بارداری مطرح شده است. از آنجایی که مقابله با کمبود روی یک روش آسان و کم هزینه است. این مطالعه با هدف بررسی ارتباط روی مایع آمنیوتیک و پلاسمای مادر در سه ماهه دوم و بیومارکهای سه ماهه اول و دوم با پیامدهای بارداری انجام شد. مواد و روش‌ها: این مطالعه مقطعی بر روی ۱۰۲ مادر باردار کاندید آمنیوسنتز در بیمارستان موسوی زنجان در سال ۱۳۹۷ با نمونه گیری در دسترس انجام شد. خانم هایی که نتیجه آمنیوسنتز نرمال داشتند تا زمان زایمان از نظر پیامدهای نامطلوب بارداری (بروز پره اکلامپسی، تأخیر رشد داخل رحمی، زایمان زودرس، مرگ جنین و وزن کم هنگام تولد) مورد پیگیری قرار گرفتند و در دو گروه دچار پیامد نامطلوب بارداری (گروه اول) و بدون پیامد نامطلوب بارداری (گروه دوم) از نظر میزان روی در پلاسما و مایع آمنیوتیک مقایسه شدند. یافته‌ها: میزان روی پلاسمای مادران گروه اول ($59/53 \pm 15/88 \mu\text{g/dl}$) به طور معنی داری کمتر از مادران گروه دوم ($71/44 \pm 19/25 \mu\text{g/dl}$) بود ($p=0/02$). با این وجود تفاوت معنی داری از نظر مقدار روی در مایع آمنیوتیک دو گروه مورد مطالعه مشاهده نشد. در این مطالعه بهترین نقطه برش به منظور تعیین افراد در معرض خطر پیامدهای نامطلوب بارداری برابر $60/5 \mu\text{g/dl}$ تعیین شد. نتیجه گیری: بر اساس نتایج این مطالعه، به نظر می رسد بین سطح پایین روی پلاسمای خون زنان باردار و پیامدهای نامطلوب ارتباطی وجود داشته باشد. واژه‌های کلیدی: روی، آمنیوسنتز، پلاسما، پیامد بارداری، زایمان زودرس، وزن کم هنگام تولد، پره اکلامپسی، تأخیر رشد داخل رحمی، مرگ داخل رحمی.
دریافت:	۱۴۰۰/۲/۲۷
اصلاح:	۱۴۰۰/۵/۲۰
پذیرش:	۱۴۰۰/۷/۱۸

استناد: شبیم توفیقی، آتوسا دبیری، عبدالرضا اسماعیل زاده، نیما معتمد، ساناز فیاضی. ارتباط سطح روی مایع آمنیوتیک و پلاسمای مادر با پیامدهای نامطلوب بارداری. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل، ۱۴۰۱؛ ۲۴(۱): ۳۰۴-۲۹۹.



© The Author(S).

Publisher: Babol University of Medical Sciences

مقدمه

روی یک عنصر اساسی برای عملکردهای حیاتی بدن از جمله سنتز پروتئین ها، تقسیم سلولی، و متابولیسم اسید نوکلئیک است (۱). اگر چه کمبود شدید زینک در سراسر جهان نادر است اما کمبود خفیف تا متوسط این عنصر در خانم های باردار و شیرده در مناطق مختلف جغرافیایی شایع می باشد (۴-۲). کمبود روی در دوران بارداری یک مشکل بهداشت عمومی جهانی است و تخمین زده شده است بیش از ۸۰٪ زنان باردار جهان دریافت کافی روی ندارند (۱). روی در طول تکامل جنین، رشد و تکامل نوزاد، و عملکرد غده پستان برای سنتز و ترشح شیرمادر نیز نقش کلیدی دارد. کمبود زینک در دوران بارداری و شیردهی اثرات مخربی بر پیامدهای بارداری دارد (۵و۶). مطالعات متعددی ناهنجاری های متعدد جنینی، مرگ جنینی یا نوزادی، عقب ماندگی رشد نوزاد و عوارض مادرزادی در دوران بارداری و زایمان را در ارتباط با کمبود روی گزارش نموده اند.

اگر چه کمبود شدید زینک در سراسر جهان نادر است، کمبود خفیف تا متوسط این عنصر در خانم های باردار و شیرده در مناطق مختلف جغرافیایی شایع می باشد (۴-۶). کمبود روی در دوران بارداری یک مشکل بهداشت عمومی جهانی است و تخمین زده شده است بیش از ۸۰٪ زنان باردار جهان دریافت کافی روی ندارند (۱).

در مطالعات انجام شده بر روی حیوانات پیامدهای نامطلوب جنینی و مادری ناشی از کمبود روی ثابت شده است اما در رابطه با ارتباط میزان روی با پیامدهای جنینی، نوزادی و مادری در انسان نتایج مطالعات متناقض بوده است (۷-۱۱). Keshavarz و همکاران ارتباط آماری معنی دار بین کاهش میزان روی پلاسما و میزان بروز پره اکلامپسی گزارش نموده اند (۷). در حالیکه Wibowo و همکاران، همچنین Gul و همکاران ارتباط معنی داری بین این دو متغیر مشاهده نکردند (۸و۹). در مطالعه Wang و همکاران ارتباط معنی داری بین زایمان پره ترم با میزان کم روی سرم مادر گزارش شده است (۱۰) در حالیکه در مطالعه Rahman و همکاران این موضوع رد شده است (۱۱).

همچنان که اشاره شد مطالعات متعددی ارتباط کمبود روی در پلاسما را در بروز پره اکلامپسی بررسی نموده اند اما ارتباط روی در سرم و مایع آمنیوتیک بر روی سایر پیامدهای بارداری کمتر کار شده است. لذا مطالعه حاضر با هدف بررسی ارتباط میزان روی مایع آمنیوتیک و پلاسمای مادر در سه ماهه دوم و بیومارکرهای سه ماهه اول و دوم با پیامدهای بارداری انجام شد.

مواد و روش ها

این مطالعه مقطعی پس از تصویب در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی زنجان با کد اخلاق IR.ZUMS.REC.1396.319 بر روی ۱۰۲ نفر خانم باردار کاندید آمینوسنتز مراجعه کننده به کلینیک پریناتولوژی شهر زنجان در سال ۱۳۹۷ انجام شد. جهت نمونه گیری تمامی خانم های مراجعه کننده جهت انجام آمینوسنتز (به صورت ارجاعی به دلیل نتایج غیر طبیعی غربالگری سه ماهه اول و دوم) از ابتدای فروردین ماه سال ۱۳۹۷ تا پایان شهریور ۹۷ وارد مطالعه شدند و نمونه گیری به صورت در دسترس انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل هفته بارداری بین ۱۲ تا ۲۵ هفته، نتیجه نرمال آمینوسنتز، سن بین ۱۸ تا ۳۵ سال، عدم وجود سابقه زایمان زودرس، پره اکلامپسی و دیابت بارداری، عدم ابتلا به دیابت در بارداری کنونی و شاخص توده بدنی بین ۱۸/۶ تا ۳۰ بود. معیار خروج از مطالعه نیز شامل عدم تمایل به ادامه همکاری بود.

اطلاعات در یک چک لیست شامل آیتم هایی در زمینه ارزیابی میزان روی پلاسما و مایع آمنیوتیک، پیامدهای نامطلوب بارداری شامل پره اکلامپسی، تأخیر رشد درون رحمی (Intrauterine Growth Restriction= IUGR)، زایمان زودرس (Preterm Labor= PTL) و مرگ داخل رحمی (Intrauterine Fetal Demise= IUFD) و وزن کم هنگام تولد (Low Birth Weight= LBW) و مشخصات شرکت کنندگان همچون سن و شاخص توده بدنی جمع آوری گردید.

پس از توضیح روش اجرا و اهداف مطالعه به شرکت کنندگان و اطمینان دادن از محرمانه ماندن اطلاعات ایشان، موافقت نامه کتبی جهت همکاری از آنها تهیه شد. شرکت کنندگان در این مطالعه خانم هایی بودند که به دلیل نتیجه غیر طبیعی غربالگری های سه ماهه اول و دوم جهت انجام آمینوسنتز ارجاع داده شده بودند. در این مورد به صورت روتین طبق دستورالعمل آزمایشگاه ۱ سی سی نمونه مایع آمنیون حاصل از آمینوسنتز و یک سی سی نمونه خون مادر تهیه گردید که در این مطالعه به منظور رعایت موازین اخلاقی هیچ مقدار اضافه ای (مازاد بر مقدار روتین) تهیه نشد و محقق از همان نمونه مورد آزمایش آمینوسنتز جهت انجام آزمایشات تکمیلی خود استفاده نمود. جهت بررسی میزان روی در خون و مایع آمنیوتیک نمونه های جمع آوری شده در مدت ۶ ماه یکجا به آزمایشگاه تخصصی ارسال شد.

پس از اعلام نتایج آمنیوسنتز، تنها مادرانی که نتیجه آزمایش آنها نرمال گزارش شده بود در مطالعه باقی ماندند و تا زمان زایمان مورد پیگیری قرار گرفتند. بدین صورت که تا زمان زایمان یک نفر پزشک متخصص زنان و زایمان مراقبت بارداری آنها را انجام داده و از نظر بروز پره اکلامپسی و زایمان زودرس مورد بررسی قرار داده و پس از زایمان وزن هنگام تولد نوزاد را ثبت نمود. در نهایت شرکت کنندگان به دو گروه: گروه اول، مادران دارای پیامد نامطلوب بارداری و گروه دوم مادران بدون پیامد نامطلوب بارداری تقسیم شدند. جهت تجزیه تحلیل داده ها از آمار توصیفی و آزمون t-test در نرم افزار SPSS 16 استفاده شد. به منظور بررسی قدرت پیشگویی سطح روی پلاسما برای رخداد پیامدهای نامطلوب بارداری منحنی راک ترسیم گردید و $p < 0.05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

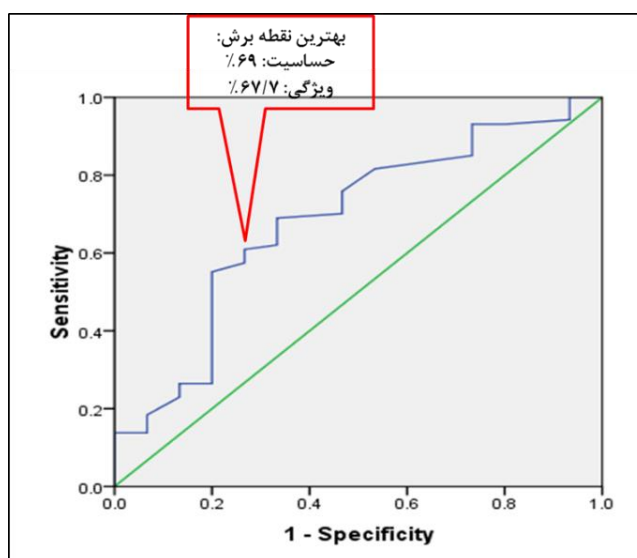
یافته ها

بر اساس نتایج حاصل از آمنیوسنتز در نهایت ۱۲۰ نفر مادر باردار وارد مطالعه شدند. طبق بررسی های انجام شده ۱۵ نفر از مادران دچار پیامدهای نامطلوب بارداری شدند (گروه اول) و ۷۸ نفر پیامد نامطلوبی در بارداری تجربه نکرده بودند (گروه دوم)، ۲۷ نفر به دلیل نداشتن معیارهای ورود به مطالعه کنار گذاشته شدند. در گروه اول میانگین سنی مادران $28/73 \pm 4/72$ در گروه دوم $28/77 \pm 4/71$ سال گزارش شد که تفاوت آماری معنی داری بین دو گروه مشاهده نشد. همچنین از نظر شاخص توده بدنی نیز شرکت کنندگان در دو گروه (گروه اول $25/23 \pm 3/98$ و گروه دوم $23/85 \pm 3/48$) تفاوت معنی داری نداشتند. بر اساس یافته های آزمایشگاهی مقدار روی پلاسمای خون در گروه مادران دارای پیامد نامطلوب بارداری (زایمان زودرس و پره اکلامپسی و وزن کم هنگام تولد) به طور معنی داری کمتر از مادران گروه دوم بود ($p = 0.02$). با این وجود تفاوت آماری معنی داری از نظر مقدار روی مایع آمنیوتیک در دو گروه مشاهده نشد (جدول ۱). بررسی قدرت غربالگری مقدار روی به کمک منحنی راک (Receiver Operating Characteristics= ROC) نمایش داده شده است (شکل ۱). در این مطالعه بهترین نقطه برش به منظور تعیین افراد در معرض خطر پیامدهای نامطلوب بارداری برابر ۶۰/۵ تعیین شد.

جدول ۱. مقایسه میانگین مقدار روی موجود در مایع آمنیوتیک و پلاسمای خون پیامدهای نامطلوب بارداری در دو گروه

متغیر	بدون پیامد نامطلوب بارداری Mean±SD	دارای پیامد نامطلوب بارداری Mean±SD	p-value
مقدار روی پلاسمای خون (μg/dl)	$71/44 \pm 19/25$	$59/53 \pm 15/88$	۰/۰۳*
مقدار روی مایع آمنیوتیک (μg/dl)	$20/66 \pm 12/22$	$22/20 \pm 14/19$	۰/۹۶

$p < 0.05^*$



شکل ۱. توانایی سطح روی پلاسما برای پیشگویی رخداد پیامدهای نامطلوب بارداری

بحث و نتیجه گیری

در مطالعه حاضر مقدار روی پلاسمای خون مادران با پیامدهای نامطلوب بارداری به طور معنی داری کمتر از مادران بدون پیامد بارداری بود درحالیکه بین میزان روی در مایع آمنیوتیک و پیامدهای بارداری ارتباط آماری معنی داری مشاهده نشد.

مطالعات دیگری نیز همسو با نتایج این مطالعه ارتباط روی پلاسمای مادران بارداری و افزایش خطر عارضه PTL ارتباط معکوس وجود دارد (۱۰). با این وجود Rahman و همکاران ارتباطی بین سطح عنصر روی در پلاسمای مادر و پیامدهای بارداری گزارش نکرده اند (۱۱). به نظر می رسد علت مغایرت یافته ها در نوع طراحی مطالعه، حجم نمونه و تفاوت جمعیت مورد مطالعه می باشد.

در این مطالعه میزان روی در دو گروه مورد مطالعه تفاوت معنی داری نداشتند. در حالیکه Lewicka و همکاران نشان دادند کاهش میزان روی در مایع آمنیوتیک می تواند با افزایش ریسک وزن کم هنگام تولد و تاخیر رشد داخل رحمی همراه باشد (۱۵). به نظر می رسد تکنیک های آزمایشگاهی در بررسی روی در مایع آمنیوتیک اهمیت ویژه ای در نتایج متفاوت مطالعات دارد.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که سطح روی در پلاسمای خون زنان باردار معیار قابل قبولی برای پیشگویی پیامدهای نامطلوب بارداری نمی باشد. با این حال سطح زیر منحنی راک نزدیک به حد قابل قبول بود. در مطالعه Martadiansyah و همکاران، گزارش شد در خانم هایی که سطح روی سرم آنها از ۴۵/۵ میکروگرم در دسی لیتر کمتر است، احتمال بروز پره اکلامپسی ۳/۲ برابر بیشتر می باشد (۱۶). در حالیکه در مطالعه مورد شاهدی Gul و همکاران سطح پلاسمای روی به عنوان پیش بینی کننده خطر پره اکلامپسی گزارش نشده است و ارتباط آماری معنی داری مشاهده نشده بود (۹). مطالعات در زمینه میزان روی در مایع آمنیوتیک بسیار محدود بوده و مطالعه جهت مقایسه با یافته های مطالعه حاضر یافت نشد.

از محدودیت های این مطالعه عدم بررسی عوامل مخدوشگر در ارتباط با بروز پیامدهای نامطلوب مورد بررسی و روش نمونه گیری در دسترس بود. تعداد کم نمونه های مراجعه کننده جهت آمنیوستز منجر شد امکان تصادفی کردن روش نمونه گیری وجود نداشته باشد و به صورت در دسترس انجام شد. پیشنهاد می شود در مطالعات آینده با حجم نمونه بزرگتر و در گروه های همسان این بررسی صورت گیرد.

به طور کلی و بر اساس نتایج مطالعه حاضر به نظر می رسد بین سطح روی پلاسمای زنان باردار و پیامدهای نامطلوب بارداری ارتباط معنی داری وجود دارد. لذا با انجام مطالعات گسترده و تخصصی تر شاید بتوان از این آزمایش جهت پیش بینی و مداخله به موقع در رابطه با پیامدهای نامطلوب بارداری بهره گرفت.

تضاد منافع: نویسندگان اعلام می دارند که هیچگونه تضاد منافی وجود ندارد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از تمامی افرادی که ما را در اجرای این مطالعه همراهی نمودند و به ویژه شرکت کنندگان محترم قدردانی می گردد.

References

1. Luo J, Wu W, Zhang P, Chen X, Feng Y, Ma N, et al. Zinc levels and birth weight in pregnant women with gestational diabetes mellitus: a matched cohort study in China. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(7):e2337-45.
2. International Zinc Nutrition Consultative Group (IZiNCG), Brown KH, Rivera JA, Bhutta Z, Gibson RS, King JC, et al. International Zinc Nutrition Consultative Group (IZiNCG) technical document #1. Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control. *Food Nutr Bull*. 2004;25(1 Suppl 2):S99-203.
3. Caulfield LE, Zavaleta N, Shankar AH, Meriandi M. Potential contribution of maternal zinc supplementation during pregnancy to maternal and child survival. *Am J Clin Nutr*. 1998;68(2 Suppl):499S-508S.
4. Mekonnen A, Terefe W, Belachew AB, Adhanu AK, Embaye Gezae K. Prevalence and Associated Factors of Zinc Deficiency Among Pregnant Women Attending Antenatal Care at Gambella Hospital, Gambella, Ethiopia, 2018. *Am J Life Sci*. 2019;7(5):91-9.
5. Maret W. The function of zinc metallothionein: a link between cellular zinc and redoxstate. *J Nutr*. 2000;130(5S Suppl):1455S-8S.
6. King JC. Physiology of pregnancy and nutrient metabolism. *Am J Clin Nutr* 2000;71(suppl):1218S-25S.
7. Keshavarz P, Nobakht M, Gh BF, Mirhafez SR, Nematy M, Azimi-Nezhad M, Ayati Afin S, et al. Alterations in Lipid Profile, Zinc and Copper Levels and Superoxide Dismutase Activities in Normal Pregnancy and Preeclampsia. *Am J Med Sci*. 2017;353(6):552-8.
8. Wibowo N, Kurniawan RH, Irwinda R, Prameswari N. Maternal and cord blood cyclophilin A in severe preeclampsia and normal pregnancy and its correlation with vitamin D and zinc. *Hypertens Pregnancy*. 2017;36(4):283-7.
9. Gul AZ, Atakul N, Selek S, Atamer Y, Sarıkaya U, Yıldız T, et al. Maternal serum levels of zinc, copper, and thiols in preeclampsia patients: a case-control study. *Biol Trace Elem Res*. 2022;200(2):464-72.
10. Wang H, Hu YF, Hao JH, Chen YH, Wang Y, Zhu P, et al. Maternal serum zinc concentration during pregnancy is inversely associated with risk of preterm birth in a Chinese population. *J Nutr*. 2016;146(3):509-15.
11. Rahman MH, Hoque M, Jahan WA, Hassan Z, Shakoor MA, Begum BA, et al. Association of Maternal Zinc Status and Fetal Outcome. *J Shaheed Suhrawardy Med Coll*. 2014;6(1):7-10.
12. Jameson S. Zinc status in pregnancy: the effect of zinc therapy on perinatal mortality, prematurity, and placental ablation. *Ann N Y Acad Sci*. 1993;678(1):178-192.
13. Shah D, Sachdev HP. Effect of gestational zinc deficiency on pregnancy outcomes: summary of observation studies and zinc supplementation trials. *Br J Nutr*. 2001;85(Suppl 2): S101-8.
14. Aminisani N, Ehdaeevand F, Shamshirgaran SM, Sadeghieh Ahari S, Abbasgholizadeh N, Barak M, et al. Effect of Zinc Supplementation on Pregnancy Complications and Anthropometric Measurement of Infants at Birth. *J Babol Univ Med Sci*. 2006;8(4):57-63. [In Persian]
15. Lewicka I, Kocylowski R, Grzesiak M, Gaj Z, Sajnog A, Baralkiewicz D, et al. Relationship between pre-pregnancy body mass index and mineral concentrations in serum and amniotic fluid in pregnant women during labor. *J Trace Elem Med Biol*. 2019;52:136-42.
16. Martadiansyah A, Maulina P, Mirani P, Kaprianti T, Theodorus. Zinc Serum Maternal Levels as a Risk Factor for Preeclampsia. *Biosci Med: J Biomed Translat Res*. 2021;5(7):693-701.