دراسة مستويات المعادن الثقيلة والاساسية في السائل الأمنيوني لدى الحوامل ذي الولادة المبكرة

أ.م.د. لؤي عبد الهلالي
جامعة الموصل / كلية العلوم / قسم الكيمياء

م. ايمان سالم محمود
جامعة الموصل /كلية طب الاسنان / قسم العلوم الاساسية

(قدم للنشر في ٢٠١٨/١١/١٨ ، قبل للنشر في ٢٠١٩/١/٧)

ملخص البحث:

تضمن البحث دراسة مستويات بعض المعادن الثقيلة والاساسية في السائل الأمنيوني للحوامل ذي الولادة المبكرة, اذ شملت تلك المتغيرات: الرصاص (Pb), الكادميوم (Cd)، الكروم (Cr)، الألمنيوم (Al), والمعادن الاساسية من المغنيسيوم (Mg), الكالسيوم (Ca), الخارصين (Zn), الحديد (Fe), النحاس (Cu) والمنغنيز(Mn), واجريت الدراسة في مدينة الموصل على (65) من الحوامل ذي الولادة المبكرة, ومجموعة الحوامل الطبيعيات التي كانت بأعداد (71) تراوحت اعمارهن بين(16-45) سنة وقسمت العينات الى ثلاث فئات عمرية: الفئة الاولى (16-25 سنة), الفئة الثانية (26-35 سنة) والفئة الثالثة (36-45 سنة) .

اشارت النتائج الى ان هناك ارتفاع معنوي للمعادن الثقيلة لدى الحوامل ذي الولادة المبكرة في مستويات: الرصاص, الكادميوم, الكروم والالمنيوم مقارنة مع مجموعة الحوامل الطبيعيات، فضلا عن انخفاض معنوي في مستويات المعادن الاساسية من المغنيسيوم, الكالسيوم, الخارصين، النحاس والحديد .

الكلمات الدالة : الحوامل، الولادة المبكرة, السائل الأمنيوني, المعادن الثقيلة, المعادن الاساسية .

Studying of Heavy and Essential Metals Levels in the Amniotic Fluid for Pregnants Associated with Preterm Delivery

Abstract:

The research includes studying some heavy and essential elements in amniotic fluid for pregnants associated with preterm delivery, which include of this parameters: Lead (Pb), Cadmium(Cd), Chromium(Cr), Aluminum(Al), Magnesium(Mg), Calcium(Ca), Zinc(Zn), Iron(Fe), Copper(Cu) and Manganese(Mn). The study was done in Mosul city on (65) samples that had preterm delivery, and (71) who healthy pregnancies as control group, the age of pregnant women with preterm delivery and control group ranged from (16-45) year, then specimens divided into three age groups: The first group(16-25) year, the second group (26-35)year and the third group(36-45) year.

The results showed that there was a significant increase in heavy metals in pregnant associated with preterm delivery in the levels of Pb, Cd, Cr and Al compared with the group of normal pregnant, as well as a significant decrease in the levels of essential metals of: Mg, Ca, Zn, Cu and Fe .

Key words: Pregnancy, Preterm delivery, Amniotic fluid, Heavy metals, Essential metals.

المقدمة

يمثل التلوث بالمعادن الثقيلة احد اشكال التلوث البيئي الناجم عن الانشطة البشرية[1] حيث زاد تعرض الانسان لتأثيرات هذه المعادن جراء الزيادة المفرطة في استخدامها في الحياة اليومية ونتيجة تعدد مصادر التلوث بهذه المعادن التي اصبحت تطرح نواتجها الى المحيط الحيوي مؤثرة بذلك على النظام البيئي مما الحق الضرر بمكونات البيئة من ماء وهواء وتربة[2]، فالمعادن الثقيلة موجودة بصورة طبيعية في القشرة الارضية, ويعاد توزيعها طبيعياً بواسطة الدورات البايولوجية[3]، اذ تختلف المعادن الثقيلة عن غيرها من المعادن بكونها غير مصنعة وبمقاومتها للتحلل وكثرة استخدامها كان سبباً في تأثيراتها الضارة على الصحة من خلال انتقالها مع المكونات البيئية المختلفة من الماء والهواء والتربة والغذاء[٤] ودخولها في العديد من المجالات الصناعية والطبية والزراعية[1] وفضلا عن استخدام المعادن الثقيلة في مبيدات الآفات (الحشرية, الفطرية, الاعشاب) والاسمدة الفوسفاتية والعضوية التي تتراكم ويزداد تركيزها في التربة والنبات, وكذلك استخدامها اليومي للكيميائيات الصناعية كالمنظفات والمذيبات والمواد البلاستيكية والمطاطية والمعدنية[4]، اذ ان التعرض لهذه المعادن لفترة طويلة تؤدي الى مخاطر صحية مهلكة خاصة للمرأة الحامل الذي يؤثر بشكل سلبي على صحة الجنين[٥] اذ تعد المعادن الثقيلة مواد سامة وميلها التجمع والتراكم في انسجة الجسم ومنها المشيمة, اذ تلحق ضررا في المشيمة وتؤثر على وظائفها والتي من اهمها نقل العناصر الاساسية للجنين كما ان لهذه المعادن القدرة على العبور الى الاغشية الجنينية معرضة الجنين لتأثيراتها السامة, اذ ليس هناك مستوى امن لهذه المعادن ولها تأثيرات ضارة حتى في التراكيز المنخفضة وتسبب هذه الملوثات اذا تعرضت لها الحامل لفترة طويلة الى حدوث الاجهاض التلقائي واعاقة النمو داخل الرحم, الولادة المبكرة وانخفاض وزن الوليد[6].

الولادة المبكرة Preterm delivery هي الولادة التي تحدث قبل اسبوع 37 من الحمل وغالبا تكون بنسبة 10% من الولادات[7] اذ تعد من اهم مضاعفات وتعقيدات الحمل وهي مسؤولة عن تعرض الوليد لمخاطر صحية عديدة, كما ان 70% من الولادات الميتة ناتجة عن الولادة المبكرة, ويعد تمزق الاغشية الجنينية المبكرة من اهم مسببات الولادة المبكرة اذ تمثل نسبة 40- 30 % منها[٨]، ان حدوث الولادة المبكرة يترافق مع انخفاض وزن الوليد لعدم اكتمال نضوج اعضاء الجنين مثل الرئة والكبد والكلى وان قصر مدة الحمل وانخفاض وزن الوليد (اقل من 2500 غم) يؤدي الى تعرض الوليد لمخاطر صحية عديدة مثل امراض القلب

والكلى وامراض تنفسية والامراض المناعية, ارتفاع الضغط, ومشاكل النمو, والاعاقة, وقد يؤدي الى موت الوليد[٩], والعوامل المساعدة على حدوث الولادة المبكرة تشمل تعقيدات الحمل مثل التهابات داخل الرحم, التهاب المسالك البولية, العدوى والاصابة بالأمراض المزمنة مثل ارتفاع الضغط ومرض السكري[٨] وزيادة او قلة حجم السائل الأمنيوني وعمر الحامل (عندما يكون اقل من 18 سنة واكبر من 40 سنة), تدني الحالة التغذوية من العناصر المعدنية وغيرها من علامات سوء التغذية فضلا عن التعرض للملوثات المختلفة كالتدخين والاشعة والمواد الكيميائية وزيادة حالة الاجهاد النفسي والبدني للمرأة الحامل نتيجة لأحداث الحياة القاسية والصعبة والتوتر والقلق[10] .

ان التعرض للمعادن الثقيلة يسبب حدوث الولادة المبكرة ايضا خاصة عبر زيادة الكرب التأكسدي Oxidative stress[١١، ١٢]، اذ ان هذه المعادن تحل محل المعادن الاساسية ثنائية التكافؤ مثل الكالسيوم, الحديد, والنحاس التي تعمل كمرافقات إنزيمية للعديد من الإنزيمات المضادة للأكسدة[١٣] مسببتاً ضعف في فعالية مضادات الأكسدة وبذلك يمكن ان يسبب ذلك حدوث الكرب التأكسدي, فوجود انواع عديدة من المعادن الثقيلة في سوائل وانسجة الجسم يعتمد على العديد من العوامل منه البيئة المحيطة ومدى تلوثها بالملوثات المعدنية المختلفة فضلا عن ان مستوياتها يعتمد على الجنس والعرق، والعمر والغذاء, ونمط المعيشة وعوامل التغذوية[14]، وان للمعادن الاساسية دور حيوي مهم في النمو والمحافظة على صحة الجسم الحامل والجنين وكل العمليات الايضية الحيوية في خلايا الجسم تشارك فيها معادن اساسية مثل النحاس ,والحديد ,والخارصين ولها وظائف تركيبية وتنظيمية في الجسم, هذه العناصر يحتاج اليها الجسم بتراكيز قليلة جداً ونقص هذه المعادن في الجسم يؤثر على العديد من الوظائف الفيسيولوجية والحيوية في جسم الحامل والجنين[15]، فعلى سبيل المثال نلاحظ ان فقر الدم وسوء التغذية وانخفاض العناصر الاساسية في غذاء الحامل له تأثيرات سلبية على صحة الجنين والحامل, ولها علاقة وثيقة مع تعقيدات ومضاعفات الحمل اذ يسبب اعاقة نمو الجنين, وتمزق الاغشية الجنينية, وتسمم الحمل الاجهاض التلقائي والولادة المبكرة وانخفاض وزن الوليد وصغر حجمه[١٦] .

يعد السائل الأمنيوني سائل شفاف ذي لون مائل للاصفرار, يوجد في كيس الأمنيون, يحيط بالجنين اثناء فترة الحمل, يساعد على النمو ونضوج الجنين ويحمي الجنين من الصدمات, له وظائف مناعية وحيوية, ويحتوي على عوامل النمو وعلى عوامل

مضادة للبكتريا لحماية الجنين من الاصابة الجرثومية, اذ يزود الجنين بالعناصر الغذائية عن طريق عملية الابتلاع[17]، ومصدر افرازه الرئيسي هو بلازما دم الحامل, كما ينشأ من الاغشية الأمنيونية والحبل السري والمشيمة وكذلك من جلد الجنين[18], فالماء والمواد المذابة تستطيع العبور بحرية من الطبقات الشعرية الجلدية للجنين ومن خلال الغلاف الأمنيوني والمشيمة[١٩], كما ينشأ من بول الجنين وافرازات الرئة والقناة الهضمية, ويتكون السائل الأمنيوني من الماء بشكل رئيس اذ يشكل الماء 98% من مكوناته كما يحتوي على مواد عضوية ولاعضوية ونصف المكونات العضوية هي بروتينات والنصف الاخر يتكون من كاربوهيدرات ودهون وهورمونات وصبغات كما يحتوي على الالكتروليتات والعناصر المعدنية[20] .

تهدف هذه الدراسة الى معرفة مدى تلوث المرأة الحامل بالمعادن الثقيلة الناتجة من البيئة المحيطة في مدينة الموصل وعلاقتها بحالة الولادة المبكرة، فضلا عن تقدير تراكيز المعادن الاساسية المهمة التي تعد مؤشر مهم لتقييم الحالة الصحية والتغذوية لام الحامل وجنينها وعلاقتها بالولادة المبكرة.

المواد وطرائق العمل

جمعت عينات السائل الأمنيوني من نساء الحوامل اثناء الولادة من مستشفى الخنساء التعليمي في مدينة الموصل وبأشراف اطباء مختصين في صالة الولادة, للفترة ما بين شهر تشرين الاول 2017 والى نهاية شهر شباط سنة 2018 والقاطنات في مواقع مختلفة ضمن مدينة الموصل, وبعد تدوين المعلومات المطلوبة، جمع (71) عينة من السائل الأمنيوني من النساء الحوامل غير المصابات بأمراض, كما تم جمع (65) عينة من الحوامل ذي الولادة المبكرة وبأعمار تراوحت ما بين (16-45) سنة لكلتا المجموعتين اذ يلاحظ في الجدول (١) وصف لمجموعة الحوامل الطبيعية والحوامل ذي الولادة المبكرة .

الجدول (1): وصف لمجموعة الحوامل الطبيعيات ومجموعة الحوامل ذي الولادة المبكرة في الدراسة الحالية.

المتغيرات المقاسة	*مجموعة الحوامل الطبيعيات	*مجموعة الحوامل ذي الولادة المبكرة
العمر (سنة)	2.4 ± 30.6	2.9 ± 32.3
فترة الحمل (أسبوع)	1.3 ± 39.7	1.7 ± 33.5
وزن الوليد (كغم)	0.18 ± 3.300	0.21 ± 1.900

*القيم معبر عنها بـ(المعدل ± الانحراف القياسي) .

اخذت عينات السائل الأمنيوني من الحوامل قبل الولادة عبر المهبل Trans vaginal وباستخدام ألة خاصة تسمى منظار سيمز Sims speculum وتم سحب السائل بهدوء من داخل الغشاء الأمنيوني بواسطة سرنجة معقمة من قبل اطباء متخصصين ونقل السائل مباشرةً الى المختبر, وتم اخذ السائل بحجم (10) ملليتر ثم اجريت له عملية الطرد المركزي عند سرعة 3000 g ولمدة (20) دقيقة للحصول على السائل الرائق وقد اجريت بعض الفحوصات بشكل مباشر, وتم حفظ ما تبقى من السائل بالتجميد عند درجة حرارة 20- درجة مئوية الى حين اجراء بقية الفحوصات عليه .

الطرائق المستخدمة في قياس المعادن المحددة في البحث:

قدر تركيز المغنيسيوم في السائل الأمنيوني باستخدام عدة التحليل الجاهزة من شركة (Biolabo) الفرنسية الصنع اذ استخدم مركب زايليدايل الازرق الذي يكون معقد ملون وتتناسب شدة اللون هذا المعقد مع تركيز المغنيسيوم في العينة[21]. وقدر الخارصين والنحاس باستخدام عدة التحليل الجاهزة من شركة (Biolabo)، اذ يتفاعل الخارصين الموجود في السائل الأمنيوني مع مركب الكروماجين الموجود في الكاشف مكوناً معقداً ذو لون ازرق والذي يتناسب شدة لون المعقد مع تركيز الخارصين الموجود في العينة، أما أيون النحاسيك فيتفاعل مع مركب الكروماجين Di-(Br- PAESA) مكوناً معقد ذو لون ازرق وتتناسب شدة اللون مع تركيز النحاس الموجود في العينة[22]. أما تركيز الحديد فقد تم تقديره باستخدام الطريقة اللونية التي استخدمت فيها محاليل

جاهزة من شركة (Biolabo) والتي تعتمد على فصل أيون الحديديك من بروتين الترانسفرين في الوسط الحامضي ويختزل أيون الحديدك الى أيون الحديدوز, ثم يتكون أيون الحديدوز معقد مع مركب الفيرين ليعطي معقد ملون تتناسب شدة امتصاصه للضوء في جهاز المطياف الضوئي مع تركيز الحديد العينة[23] .

فضلا عن ذلك فقد قدر تركيز الرصاص, الكادميوم, الألمنيوم, الكروم, الكالسيوم والمنغنيز في السائل الأمنيوني باستخدام تقنية طيف الامتصاص الذري Atomic absorption spectrophotometer (المتواجد في مختبر قسم الكيمياء التابع لكلية التربية الاساسية/جامعة الموصل) وقد تمت عملية القياس وذلك بأخذ (1) مل من السائل الأمنيوني ووضع في قناني حجمية نظيفة واضيف له (١) مل من حامض النتريك المركز ثم اغلقت فوهات القناني وتركت لمدة ساعتين ثم تم تسخينها بدرجة حرارة (٦٠) درجة مئوية لمدة (3) ساعات, ثم تركت لتبرد, وخففت العينات بالماء المقطر الخالي من الأيونات ليصل الحجم الى (١٥) مل وقيس الامتصاص الذري لهذه العينات، وحدد الطول الموجي لكل معدن وتم تحويل قياس الامتصاص الذري الى وحدات تركيز اعتماداً على المنحنيات القياسية المحضرة وبتراكيز مختلفة لهذه المعادن المستخدمة في الدراسة[24] .

التحليل الاحصائي

استخدم البرنامج الاحصائي SPSS 17 لتحديد المعدل Mean والانحراف القياسي Standard deviation (SD) وتم اختيار اختبار t (t-test) للمقارنة بين كل متغيرين وايجاد الاختلاف بين القيم التي ظهرت من خلال قيم الاحتمالية p (p-value) والتي تحدث عند ($p \leq 0.05$) اختلاف معنوي Significant, اما عندما تكون قيمة الاحتمالية ($p \geq 0.05$) فهي اختلاف غير معنوي Non-significant[25] .

النتائج والمناقشة

ان وجود العناصر المعدنية المفيدة في انسجة وسوائل الجسم يعد الاساس للحفاظ على صحة الانسان وبالتالي فأن تقدير تراكيز العناصر المعدنية في السائل الأمنيوني يعكس مستوياتها لدى الجنين والتي تنتقل من الام الى الجنين عبر المشيمة ثم الى السائل الأمنيوني, فضلا عن كون مكونات السائل الأمنيوني يعتمد على ما تتعرض له الحامل من الملوثات المختلفة وخاصة المعدنية منها وكذلك يعتمد على تغذية الحامل، لذا يعد تراكيز المعادن في السائل

الأمنيوني مؤشر مهم ومباشر مع الجنين لمعرفة مستوى العناصر المعدنية لدى الام الحامل ومدى تعرضها للمعادن والمواد الملوثة السامة .

مقارنة مستويات المعادن الثقيلة في السائل الأمنيوني للحوامل ذي الولادة المبكرة مقارنة مع مجموعة الحوامل الطبيعيات .

١ .الرصاص :

اشارت النتائج الموضحة في الجدول (٢) الى ارتفاع معنوي في مستويات الرصاص في السائل الأمنيوني للنساء الحوامل ذي الولادة المبكرة مقارنة مع مجموعة الحوامل الطبيعية ولكل الفئات العمرية وهذه النتائج تتفق مع نتائج دراسات سابقة التي اشارت الى ارتفاع مستوى الرصاص في دم الحوامل ذي الولادة المبكرة[٢٦، ٢٧], كما اشارت دراسة اخرى الى وجود ارتفاع في مستوى الرصاص في مشيمة الحوامل ذي الولادة المبكرة[٢٨], ويعود سبب ارتفاع الرصاص في السائل الأمنيوني الى تعرض الحوامل لبيئة ملوثة بالرصاص ومركباته التي تطرح الى البيئة نتيجة استخدامه في العديد من الصناعات كصناعة الاسمدة والمبيدات الحشرية والصناعات النفطية وفي طلاء انابيب وخزانات المياه[29] كما يدخل في مستحضرات التجميل واصباغ الشعر والتحضيرات الصيدلانية لعلاج التقرحات[30], وتساهم نواتج احتراق الوقود ومخلفات معامل اللحام والتعدين وصهر المعادن وما تطرحه عوادم السيارات والغازات والدخان الذي يبعث من مداخن المصانع والمولدات المنتشرة بكثرة في المدينة في زيادة نسب الرصاص في الهواء[١،٣] التي يمكن ان تكون جميع هذه الوسائل مصدر لدخول الرصاص والملوثات الاخرى الى المرأة الحامل, ان ارتفاع مستوى الرصاص في السائل الأمنيوني لدى الحوامل ذوي الولادة المبكرة يدل على قدرة الرصاص على عبور حاجز المشيمة ليصل الى الجنين ثم الى السائل الأمنيوني[31] وهذا يتفق مع نتائج دراسة الباحث Memon واخرين[٣٢] حيث اشاروا الى ارتفاع مستوى الرصاص في السائل الأمنيوني ودم الحبل السري مما يعرض الجنين لتأثيرات الرصاص السامة[٦]، فمع استمرار تدفق الدم لنقل العناصر الاساسية يزداد نفاذ الرصاص الى المشيمة عبر الارتباط بالبروتينات الناقلة للعناصر الاساسية مما يؤثر على المشيمة مسبباً ضرراً في انسجتها وخلل في وظائفها والتي من أهمها نقل العناصر الاساسية[٣٣], فضلا عن ذلك فأن خلال الحمل يحصل تغير في ايض الكالسيوم حيث تزداد الحاجة للكالسيوم في بناء العظام للجنين خاصة في الفصل الثالث من الحمل, فيحدث انحلال الكالسيوم من العظام يرافقه تحرك الرصاص المخزون في العظام مما يؤدي الى ارتفاع مستواه في الدم, اذ يعد الرصاص

المخزون في العظام مصدر داخلي للتعرض للرصاص[34] كما يحصل تغير في ايض المعادن اذ يحصل انخفاض في تراكيزها لاستخدامها في نمو الجنين, واشارت دراسات عديدة ان التراكيز الواطئة من المعادن الرئيسية يزيد من امتصاص الرصاص فيزداد مستواه في الدم ثم انتقاله الى الجنين[6، ٣٥].

الجدول (2) : مستويات المعادن الثقيلة في السائل الأمنيوني للحوامل ذي الولادة المبكرة مقارنة مع الحوامل الاصحاء.

المعادن الثقيلة (مايكروغرام/ 100 مل)	مستويات المعادن الثقيلة في السائل الأمنيوني (المعدل ± الانحراف القياسي)					
	الفئة العمرية الاولى (16-25) سنة		الفئة العمرية الثانية (26-35) سنة		الفئة العمرية الثالثة (36-45) سنة	
	الاصحاء n=21	الولادة المبكرة n=25	الاصحاء n=28	الولادة المبكرة n=22	الاصحاء n=22	الولادة المبكرة n=18
الرصاص (Pb)	1.2±7.1	1.1±17.6*	1.8±7.3	1.7 ±23.0*	2.1±10.0	1.5±28.4**
الكادميوم(Cd)	0.04±0.39	0.06 ±1.8*	0.08±0.4	0.02±1.9*	0.04±0.48	0.07±2.3*
الكروم (Cr)	0.07±0.7	0.08±2.3*	0.05±1.3	0.11± 3.4*	0.05±1.3	0.09±3.3*
الألمنيوم (Al)	0.1± 1.5	0.2±3.5*	0.03±2.1	0.13± 3.3*	0.1± 2.9	0.13±3.8*

* فرق معنوي عن مجموعة السيطرة عند مستوى $p \leq 0.05$.

** فرق معنوي عن مجموعة السيطرة عند مستوى $p \leq 0.001$.

الجدول (٣) : مستويات المعادن الثقيلة في السائل الأمنيوني للحوامل ذي الولادة المبكرة المدخنات مقارنة مع غير المدخنات.

المعادن الثقيلة (مايكروغرام/ 100 مل)	مستويات المعادن الثقيلة في السائل الأمنيوني للحوامل ذي الولادة المبكرة (المعدل ± الانحراف القياسي)		
	الحوامل غير المدخنات n=28	الحوامل المرافق للتدخين السلبي n=20	الحوامل المدخنات n=17
الرصاص (Pb)	1.5 ±22.2	1.6± 26.6	2.1 ± 32.2*
الكادميوم(Cd)	0.07± 1.6	0.09± 2.9	0.06 ± 3.2*
الكروم (Cr)	0.05 ± 2.8	0.09±3.3	0.07 ± 4.2*
الألمنيوم (Al)	0.08 ±3.5	0.06±3.5	0.09 ± 3.3

* فرق معنوي عن مجموعة السيطرة عند مستوى $p \leq 0.05$.

علاوة على ذلك فيمكن للرصاص ان يزيد من تأثيراته السامة عبر قابليته على انتاج اصناف الأوكسجين الفعالة Reactive oxygen species (ROS)[٣٦] من خلال تثبيطه لفعالية الإنزيمات الضرورية لتصنيع الهيم بسبب ألفة الرصاص العالية نحو مجاميع الثايول (السلفاهيدرل) البروتينية مسبباً بذلك تراكم المادة الاساس الفا–امينولفيولينك التي تتأكسد بسرعة لتعطي جذر السوبر أوكسايد وبيروكسيد الهيدروجين[36] وبالتالي حدوث حالة الكرب التأكسدي مسبباً تلف الغشاء الخلوي وتحطم الكولاجين مما يؤدي الى فقدان مرونة الاغشية الخلوية وبالتاي حدوث تمزق الاغشية الجنينية وبالتالي تعرض الحامل لخطر الولادة المبكرة[٣٧] . كما ان الرصاص يسبب انخفاض في افراز هورمون البروجستيرون(وهذا الهورمون يحافظ على الحمل عبر منع تقلصات الرحم) لذا فأن نقص مستواه له علاقة وثيقة بحدوث الولادة المبكرة[6] . ان الرصاص يؤثر على المعادن الاساسية حيث يحل محل المعادن في الإنزيمات المضادة للأكسدة مسببا انخفاض فعاليتها وبالتالي حدوث الكرب التأكسدي الذي يعد احد اليات حدوث الولادة المبكرة[28، ٣٨], كما يتنافس الرصاص مع الكالسيوم للترسب في النسج العظمي مسببا خلل في تمعدن الكالسيوم وبالتالي خلل في

بناء الهيكل العظمي للجنين[٣٩، ٤٠] وقد اشارت دراسة الى ان ارتفاع مستوى الرصاص في دم الحامل يؤثر على نمو الجنين مسببا انخفاض وزنه[٤١] والذي لوحظ ذلك لدى الحوامل ذي الولادة المبكرة (الجدول ١), فضلا عن ذلك فقد لوحظ في العديد من الدراسات وجود علاقة وثيقة بين ارتفاع مستوى الرصاص وحدوث الولادة المبكرة وانخفاض وزن الوليد[٢٦، ٣٩، ٤٢] ذلك ان الرصاص يتنافس مع المعادن الاساسية ثنائية التكافؤ مثل الكالسيوم والحديد في مواقع ارتباطهما بالبروتينات الناقلة مسبباً خفض انتقالهما الى الجنين[٤٣] ، اذ يؤثر على ايض الحديد مسبباً انخفاض مستواه مما يؤثر على نمو الجنين[44] . كما وجد في دراسة اخرى الى ان حدوث الولادة المبكرة يتضاعف ووزن الوليد ينخفض عندما يرتفع مستوى الرصاص أعلى من 5 مايكروغرام/100مل [٤٥], اذ ان للرصاص تأثيرات سامة حتى بالتراكيز الواطئة اذ يعرض الحامل لخطر الولادة المبكرة وانخفاض وزن الوليد, الاجهاض التلقائي[٤٦] .

كما اشارت النتائج في الجدول (٣) الى حصول ارتفاع معنوي في مستوى الرصاص لدى الحوامل المدخنات ذوي الولادة المبكرة وغير معنوي للحوامل المعرضات للتدخين السلبي مقارنة مع الحوامل غير المدخنات, ان ارتفاع مستوى الرصاص لوحظ ذلك ايضا في دراسات اخرى ولكن في دم الحبل السري لأمهات المدخنات وفي حالة الحوامل الطبيعيين[٤٧، ٤٨، ٤٩] ، وهذا يشير الى ان الرصاص يستطيع عبور حاجز المشيمة معرضاً الجنين لتأثيراته السامة, كما ان الرصاص يستطيع عبور حاجز الدماغ – الدم الذي لا يكتمل نضوجه الا بعد سنة ونصف من ولادة الطفل ويترسب فيه مسبباً حدوث تأثيرات سلبية على الجنين وكذلك الطفل بعد الولادة, اذ يسبب مشاكل في التعلم واضطراب في السلوك وهبوط معدل الذكاء وفرط النشاط[٥٠] . وهناك دراسة اشارت الى ان ارتفاع مستوى الرصاص في دم الحوامل اكثر من 10 مايكروغرام/100 مل يمكن ان يعرض الحامل لخطر والاجهاض وموت الجنين واعاقة نمو الجنين داخل الرحم والتشوهات الجنينية, والعيوب الولادية[٤٥] .

٢ . الكادميوم :

اشارت النتائج الموضحة في الجدول (٢) الى ارتفاع معنوي في مستويات الكادميوم في السائل الأمنيوني للنساء الحوامل ذي الولادة المبكرة مقارنة مع مجموعة السيطرة من الحوامل الطبيعيين ولجميع الفئات العمرية, وهذه النتائج تتفق مع نتائج دراسات سابقة أشارت الى ارتفاع مستوى الكادميوم في السائل الأمنيوني للحوامل ذي الولادة المبكرة[٥١] والذي يترافق مع انخفاض وزن الوليد والذي

لوحظ ذلك في دراستنا لدى الحوامل ذي الولادة المبكرة (الجدول رقم ١), ودراسة اخرى اشارت الى ارتفاع مستوى الكادميوم في دم الحوامل ذي الولادة المبكرة[٥٢، ٥٣]، ويعود سبب ارتفاع مستوى الكادميوم في السائل الأمنيوني الى تعرض الحوامل الى بيئة ملوثة بالكادميوم اذ يوجد الكادميوم في التربة بشكل طبيعي ويزداد تركيزه في التربة باستخدام الاسمدة الفوسفاتية ومياه الري الملوثة مسبباً بذلك تلوث النبات[54] لذا يعد الغذاء الملوث بالكادميوم المصدر الرئيسي للتعرض لهذا المعدن, كما يعد التدخين احد مصادر تلوث الهواء بالكادميوم[55] . ان للكادميوم القابلية على التراكم في انسجة الكائنات الحية كالكبد والكلية وكذلك الكائنات البحرية كالأسماك وبالتالي انتقالها الى الانسان[٥٥]، فضلا عن ذلك فأنه خلال الحمل تزداد الحاجة الى الحديد فيحصل زيادة في امتصاصه يترافق مع زيادة امتصاص الكادميوم اذ يتنافس الكادميوم مع الحديد في مواقع ارتباطه بناقل ثنائية المعادن ثنائي (Divalent metal transporter 1(DMT-1 وبالتالي فان للبروتين الناقل نوع DMT-1 دور كبير في زيادة امتصاصه للكادميوم وزيادة تركيزه في الدم, كما يحصل تنافس بين الكادميوم والكالسيوم في مواقع ارتباطه بالبروتين الحامل للكالسيوم Ca-Binding protein فيحل الكادميوم محل الكالسيوم ويؤثر على قدرة البروتين الحامل للكالسيوم وبذلك يعد الكادميوم مثبطا لامتصاص الكالسيوم بتأثيره على وظائف الكلية[٥٦] . ان سوء التغذية المنتشرة خاصة لذوات الدخل المحدود جدا او الاقل من ذلك لدى حوامل مدينة الموصل (التي زاد مؤشرها خلال وبعد احتلال المجاميع الارهابية (داعش) للمدينة) مما يسبب نقص العناصر المعدنية في الاغذية المتناولة مثل الخارصين والحديد مما يمكن ان يزيد من امتصاص الكادميوم وبالتالي زيادة مستواه في الدم والانسجة المختلفة الاخرى[٥٧] ، فضلا عن ذلك فأن لارتفاع مستوى الكادميوم يترافق مع حدوث الولادة المبكرة نتيجة لدور الكادميوم على خفض مستوى هورمون البروجستيرون الذي يفرز اثناء الحمل للمحافظة على الحمل من خلال منع تقلص عضلات الرحم[58]، اذ ان انخفاض مستوى البروجستيرون يسبب اطلاق السايتوكينات الالتهابية مسبباً تقلص عضلات الرحم وبالتالي زيادة خطر حدوث الولادة المبكرة[٥٩] .

ان ارتفاع مستوى الكادميوم بسبب انتاج مركبات الأوكسجين الفعالة خاصة جذور السوبر أوكسايد السالب وبالتالي حصول حالة الكرب التأكسدي (الاجهاد التأكسدي) اذ يحل الكادميوم محل المعادن في الإنزيمات المضادة للأكسدة مسبباً حدوث انخفاض في فعالية مضادات الأكسدة الإنزيمية[٦٠] . كما تشير النتائج الى زيادة مستوى الكادميوم مع تقدم عمر الحامل يعود الى زيادة فترة

التعرض لهذا المعدن وبالتالي تراكمه في الجسم[٦١]. كما اشارت دراسة سابقة الى ان ارتفاع مستوى الكادميوم في مشيمة ودم الحوامل والحبل السري يترافق مع انخفاض وزن الوليد[٦٢].

كما اوضحت النتائج في الجدول(٣) الى ارتفاع معنوي في مستوى الكادميوم لدى الحوامل ذي الولادة المبكر المدخنات مقارنة مع الحوامل غير المدخنات وارتفاع غير معنوي للحوامل المعرضات للتدخين السلبي, اشارت دراسة الى ارتفاع نسبة الكادميوم في مشيمة الحوامل المدخنات مقارنة بغير المدخنات وهذا يدل على قدرة الكادميوم على عبور حاجز المشيمة والتراكم فيها معرضاً الجنين لتأثيراته السامة[63], كما اشار الباحث Menai واخرين[٦٤] الى وجود علاقة بين ارتفاع مستوى الكادميوم في دم الحوامل المدخنات وبين انخفاض وزن الوليد, ذلك ان الكادميوم يتراكم في المشيمة ويتداخل مع ايض المعادن الاساسية مسبباً انخفاض مستواه مما يؤدي الى حدوث اعاقة نمو الجنين داخل الرحم، اذ قد لوحظ ان مستوى الكادميوم يزداد من 0.1 الى 0.2 مايكروغرام/لتر بعد تدخين سيكارة واحدة[55]. كما اشار الباحث Mojibyan واخرين[٦٥] ان الحوامل المدخنات والمعرضات للتدخين السلبي تزداد نسبة حدوث الولادة المبكرة مقارنة بغير المدخنات. اذ لوحظ من دراسة حديثة ان التعرض للكادميوم له دور كبير في حدوث الكرب التأكسدي[12] وبالتالي التعرض لمخاطر صحية عديدة من الولادة المبكرة، اعاقة النمو داخل الرحم وموت الوليد[66].

٣. الكروم :

اشارت النتائج الموضحة في الجدول (2) الى ارتفاع معنوي في مستويات الكروم في السائل الأمنيوني للنساء الحوامل ذي الولادة المبكرة مقارنة مع مجموعة الحوامل الطبيعية ولجميع الفئات العمرية، وهذه النتائج تتفق مع دراسات سابقة التي اشارت الى ارتفاع مستوى الكروم ولكن في دم الحوامل ذي الولادة المبكرة[٦٧] ويعود سبب ارتفاع الكروم في السائل الأمنيوني الى تعرض الحوامل لمصادر الكروم اذ يستخدم في صناعات عديدة كصناعة الجلود والنسيج والدباغة وصناعة الاصباغ والطلاء الكهربائي وفي معامل اللحام وصهر المعادن ومبيدات الفطريات لذا فان مستوياته تزداد في الهواء والماء والتربة[68], كما يعد مياه الشرب وخاصة مياه الابار المصدر الرئيسي للتعرض لهذا المعدن بسبب احتواء مياه الابار على نسب عالية من الكروم (خاصة ان سكان مدينة الموصل وما حولها ازداد استخدام فيها مياه الابار خلال فترة المحددة للدراسة) كما يتم التعرض للكروم عن طريق التدخين[28] الذي لوحظ ايضاً ان

هناك ارتفاع معنوي لمستوى الكروم لدى الحوامل الولادات المبكرة من المدخنات (الجدول ٣) .

ان ارتفاع مستوى الكروم لدى الحوامل له علاقة وثيقة بحدوث الولادة المبكرة من خلال حدوث الكرب التأكسدي, ان تعرض الحوامل لمستويات عالية من الكروم يسبب حدوث الكرب التأكسدي ذلك ان الكروم (السداسي التكافؤ) يتحول سريعاً الى كروم ثلاثي التكافؤ بوساطة الإنزيمات المضادة للأكسدة مثل إنزيم SOD وإنزيم الكتاليز Catalase, والفيتامينات مثل فيتامين C مؤدياً الى تكوين الجذور الحرة خلال مراحل الاختزال وخاصة جذور الهيدروكسيل $OH^{\bullet}$ واصناف الأوكسجين الفعالة الاخرى[69], اذ ان زيادة الكرب التأكسدي له دور مهم في حدوث الولادة المبكرة[12، ٦٨]، كما ان التعرض الحوامل للكروم ومركباته يعرضها لخطر الولادة المبكرة، الاجهاض, بطئ نمو الجنين, حدوث الاعاقة, العيوب الولادية وانخفاض وزن الوليد[52] .

٤. الألمنيوم :

أشارت النتائج الموضحة في الجدول (2) الى ارتفاع معنوي في مستويات الألمنيوم في السائل الأمنيوني للنساء الحوامل ذي الولادة المبكرة مقارنة مع مجموعة الحوامل الطبيعية ولجميع الفئات العمرية، فضلا عن ذلك لم يلاحظ ان هناك فروقات معنوية بين الحوامل ذي الولادة المبكرة المدخنات مقارنة مع غير المدخنات السلبي والمدخنات الايجابي (الجدول ٣) .

أن هذه النتائج تتفق مع دراسات سابقة التي اوضحت ان هناك ارتفاع في مستوى الألمنيوم في السائل الأمنيوني للحوامل ذي الولادة المبكرة[٦١] وقد يعود سبب ارتفاع الألمنيوم في السائل الأمنيوني الى تعرض الحوامل لمركبات الألمنيوم عن طريق مياه الشرب اذ يستخدم لتعقيم مياه الشرب والاغذية الحاوية عليه والادوية الطبية (مثل مضادات الحموضة) واللقاحات ومحلول الغسيل الكلوي, ودخوله في صناعة معجون الاسنان ومزيلات التعرق ومواد التجميل وحشوات الاسنان وعلب المعلبات واواني الطبخ والاصباغ[٧٠] . فضلا عن ذلك فأن للألمنيوم القابلية على انتاج الجذور الحرة فهو بادئ أكسدة[71] للعديد من التفاعلات التأكسدية وكذلك بإمكانه ان يحل محل الحديد في مواقع ارتباطه بالترانسفرين مؤدياً الى خفض ارتباط الحديد بالترانسفرين وبالتالي زيادة الحديد الحرة (بشكل أيون الحديدوز Fe^{2+}) بين الخلايا، وان زيادة الحديد الحر يحفز انتاج اصناف الأوكسجين الفعالة والتي بدورها تؤدي الى حدوث حالة الكرب التأكسدي, كما ان للألمنيوم دوراً في تحفيز أكسدة الشكل المختزل للمساعد الإنزيمي نيكوتين أمايد ادنين ثنائي

النيوكليوتيد (NADH) الذي يشارك في تكوين الجذور الحرة عن طريق إنزيم NADH أوكسيديز[72] وبالتالي زيادة حدوث حالة الكرب التأكسدي من الممكن ان تعمل على حدوث الولادة المبكرة[12، ٦٨]. بالإضافة الى ذلك فأن تعرض الاطفال حديثي الولادة (الخدج) لمركبات الألمنيوم عن طريق السوائل الوريدية ممكن ان يعرض الطفل لخطر حدوث خلل في نمو وتكون العظام, ويؤثر على الجهاز العصبي ويسبب مشاكل في الذاكرة والتعلم[73].

مقارنة مستويات المعادن الاساسية في السائل الأمنيوني للحوامل ذي الولادة المبكرة مقارنة مع مجموعة الحوامل الطبيعيات .

١. المغنيسيوم :

اشارت النتائج الموضحة في الجدول (٤) الى انخفاض معنوي في مستويات المغنيسيوم للنساء الحوامل ذي الولادة المبكرة مقارنة مع مجموعة السيطرة لجميع الفئات العمرية، ولم يلاحظ ان هناك فروقات معنوية بين الحوامل ذوي الولادة المبكرة المدخنات وغير المدخنات (الجدول ٥)، وهذه النتائج تتوافق مع نتائج دراسات سابقة التي اشارت الى انخفاض مستوى المغنيسيوم في دم الحوامل[74] ويعود سبب انخفاض مستوى المغنيسيوم الى زيادة انتقال المغنيسيوم من دم الام الى الجنين عبر المشيمة لاستخدامه في نمو الجنين فينخفض ما يطرح الى السائل الأمنيوني كما يحصل تخفيف للسائل الأمنيوني عبر بول الجنين[٦١], ونظرا لدور المغنيسيوم في ارتخاء العضلات من خلال تنشيطه الإنزيمات التي تعمل على ارتخاء العضلات ومنع التقلصات[٧٥] لذا فأن نقص مستواه يؤثر على عضلات الرحم ويزيد من تقلصاتها معرضاً الحامل لحدوث الولادة المبكرة[٧٦] لذا فان اعطاء مركبات المغنيسيوم يعد احد العلاجات لمنع حدوث الولادة المبكرة[77] كما ان نقص المغنيسيوم يحفز انتاج السايتوكينات الالتهابية[٧٨] ويسبب خلل أيضاً في العمليات الإنزيمية المتعددة نتيجة لدخول المغنيسيوم كمرافق إنزيمي في ايض الكاربوهيدرات والبروتينات[79] وله دور مهم في بناء البروتينات والاحماض النووية وتنظيم نفاذية الأيونات الموجبة الشحنة الى داخل الخلايا وهو ضروري لوظائف الجهاز العصبي ونقص مستواه في الدم يسبب خلل في عمل الاعصاب والعضلات مما يؤدي الى التشنجات[٨٠].

الجدول (٤) :مستويات المعادن الاساسية في السائل الأمنيوني للحوامل ذي الولادة المبكرة مقارنة مع الحوامل الاصحاء .

المعادن الاساسية (مايكروغرام/ 100 مل)	مستويات المعادن الاساسية في السائل الأمنيوني (المعدل ± الانحراف القياسي)					
	الفئة العمرية الاولى (16-25) سنة		الفئة العمرية الثانية (26-35) سنة		الفئة العمرية الثالثة (36-45) سنة	
	الاصحاء n=21	الولادة المبكرة n=25	الاصحاء n=28	الولادة المبكرة n=22	الاصحاء n=22	الولادة المبكرة n=18
المغنيسيوم(Mg)	0.05 ± 1.6	0.04± 0.8*	0.06± 1.6	0.08± 0.8*	0.07± 1.5	0.03± 0.78*
الكالسيوم(Ca)	0.6± 9.6	0.9 ± 8.3	1.1 ± 9.8	1.04 ± 8.7	0.72 ±10.0	0.8 ± 7.1*
الخارصين(Zn)	1.5 ± 9.8	1.2 ± 8.3*	1.3± 10.2	1.0 ± 9.1*	1.4 ± 9.6	1.1± 7.6 **
الحديد (Fe)	1.7 ± 52.0	1.9 ±43.3*	2.0± 53.1	2.1±56.3	1.8 ± 53.0	2.2 ± 44.7*
النحاس (Cu)	1.3± 9.5	1.6± 9.3	1.8± 9.1	1.3± 8.8	1.8± 9.9	1.5± 8.1*
المنغنيز (Mn)	0.03±0.6	0.04±0.56	0.05±0.57	0.041± 0.52	0.04± 0.6	0.071±0.56

* فرق معنوي عن مجموعة السيطرة عند مستوى $p \leq 0.05$. **فرق معنوي عن مجموعة السيطرة عند مستوى$p \leq 0.001$.

الجدول (٥) : مستويات المعادن الاساسية في السائل الأمنيوني للحوامل ذي الولادة المبكرة المدخنات مقارنة مع غير المدخنات.

المعادن الاساسية (مايكروغرام/ 100 مل)	مستويات المعادن الاساسية في السائل الأمنيوني للحوامل ذي الولادة المبكرة (المعدل ± الانحراف القياسي)		
	الحوامل غير المدخنات n=28	الحوامل المترافق لتدخين السلبي n=20	الحوامل المدخنات n=17
المغنيسيوم (Mg)	0.02 ± 0.8	0.01 ± 0.78	0.03 ± 0.79
الكالسيوم(Ca)	0.2 ± 8.2	0.11 ± 7.6	0.13 ± 7.1
الخارصين(Zn)	0.12 ± 8.5	0.11 ± 8.1	0.12 ± 7.9
الحديد(Fe)	1.2 ± 51.2	2.2 ± 49.1	1.5 ± 50.1
النحاس(Cu)	0.4 ± 8.8	051 ± 9.0	0.23 ± 8.8
المنغنيز(Mn)	0.02± 0.35	0.01± 0.30	*0.03± 0.23

* فرق معنوي عن مجموعة السيطرة عند مستوى $p \leq 0.05$.

٢. الكالسيوم :

أوضحت النتائج في الجدول (٤) الى انخفاض معنوي في مستوى الكالسيوم في السائل الأمنيوني للنساء الحوامل ذي الولادة المبكرة مقارنة بمجموعة السيطرة للفئة العمرية الثالثة (36-45 سنة) وهذه النتائج تتوافق مع نتائج دراسة سابقة التي اشارت الى انخفاض مستوى الكالسيوم في السائل الأمنيوني للحوامل ذي الولادة المبكرة[81]، فضلا عن انخفاضه مع تقدم العمر[82], كما اشارت دراسة اخرى الى انخفاض مستوى الكالسيوم لدى الحوامل ذي الولادة المبكرة يترافق مع انخفاض وزن الوليد[83]، وقد يعود سبب انخفاض مستوى الكالسيوم الى زيادة انتقال الكالسيوم الى الجنين لاستخدامه في بناء الهيكل العظمي للجنين وكذلك نتيجة زيادة حجم الدم وحصول التخفيف وزيادة طرحه الى البول, علاوة على ذلك فأن انخفاض المحتوى الغذائي للكالسيوم يعرض الحامل لخطر حدوث مضاعفات الحمل مثل هشاشة العظام, تشنج الاطراف,

تسمم الحمل, كما يؤثر على الجنين مسبباً تأخر النمو, لين العظام (الكساح)[84]. واشارت دراسة للباحث Khoushabi واخرين[٨٥] الى ان انخفاض مستوى الكالسيوم يؤثر على وزن الوليد مسبباً انخفاضه, كما ان تناول مكملات الكالسيوم خلال الحمل يقلل من حدوث مضاعفات الحمل والولادة المبكرة وانخفاض وزن الوليد[86] ذلك ان للكالسيوم دور اساسي في تكوين العظام وفي تنظيم حركة العضلات وتقلصها ونقل الايعازات العصبية والمحافظة على سلامة وظائف العضلات والعظام ويؤثر على نفاذية الاغشية الخلوية وله دور في امتصاص الحديد[٨٥]. فضلا عن ذلك فقد اشارت النتائج الموضحة في الجدول (٥) انه لم يظهر لدينا اي فروقات معنوية لمعدن الكالسيوم عند مقارنة الحوامل ذي الولادة المبكرة المدخنات مع الحوامل غير المدخنات.

٣. الخارصين :

أوضحت نتائج الجدول (٤) الى ان هناك انخفاض لمستويات الخارصين في السائل الأمنيوني بشكل معنوي للحوامل ذي الولادة المبكرة مقارنة مع الحوامل الطبيعية ولجميع الفئات العمرية, وكذلك اشارت النتائج الموضحة في الجدول (٥) انه لم يظهر لدينا اي فروقات معنوية للخارصين عند مقارنة الحوامل ذي الولادة المبكرة المدخنات مع الحوامل غير المدخنات .

ان انخفاض مستوى الخارصين لدى الحوامل ذي الولادة المبكرة تتفق مع نتائج دراسات سابقة للباحثين[87] ومع دراسة اخرى التي لوحظ فيها انخفاض مستوى الخارصين في دم الحبل السري ودم الحوامل ذي الولادة المبكرة [88]، كما لوحظ في دراسة اخرى الى انخفاض مستوى الخارصين في المشيمة الحوامل ذي الولادة المبكرة[٢٨]. اذ ان هناك العديد من الدراسات اشارت الى ان هناك علاقة وثيقة بين انخفاض مستوى الخارصين وحدوث الولادة المبكرة[89]. ان هذا الانخفاض في مستوى الخارصين الى زيادة انتقال الخارصين من الام الى المشيمة لاستخدامه في نمو وتطور الجنين وانخفاض في مستوى البروتينات الناقلة للخارصين بسبب انخفاض قابليته لتصنيع البروتين الرابط بالإضافة الى زيادة طرح الخارصين مع البول ونقص الخارصين في الاغذية المتناولة[90]. كما ان انخفاض مستوى الخارصين الذي يعد مرافق إنزيمي لإنزيم السوبر أوكسايد ديسميوتيز Zn- SOD (Superoxide dismutase-Zn) يسبب انخفاض فعالية إنزيم SOD وبالتالي زيادة حالة الكرب التأكسدي الذي له علاقة وثيقة بحدوث الولادة المبكرة[91].

فضلا عن ذلك فأن الارتفاع المعنوي للمعادن الثقيلة مثل الكادميوم (لاحظ الجدول ٢) يؤثر على تركيز العناصر الاساسية كالخارصين اذ ان الميتالوثايونين Metallothionine الذي يرتبط مع الكادميوم له ألفة عالية للارتباط بالخارصين فيعمل على ازالته من الدورة الدموية للأم لذا ينخفض مستوى الخارصين الذي ينتقل الى الجنين ثم الى السائل الأمنيوني[٥٦] .

ان انخفاض مستوى الخارصين في دم الحوامل يترافق مع حدوث اعاقة نمو الجنين داخل الرحم, الاجهاض التلقائي, حدوث التشوهات والعيوب الخلقية, والولادة المبكرة وانخفاض وزن الوليد[57] اذ لوحظ ايضا ان هناك انخفاض وزن الوليد لدى الحوامل ذي الولادة المبكرة مقارنة مع الحوامل الطبيعيين (لاحظ الجدول رقم ١)، اذ ان للخارصين دور في النمو والتطور والتكاثر والانقسام الخلوي لكونه ضروري لنشاط الإنزيمات التي تشارك في بناء البروتين والاحماض النووية والدهون والكاربوهيدرات وله دور فعال في دعم فعالية الجهاز المناعي وتطور الجهاز العصبي وفي المحافظة على سلامة الخلية اذ يعمل كمضاد أكسدة يحمي الخلية وانسجة الجسم من الأكسدة من خلال حماية مجاميع الثايول البروتينية من هجوم مركبات الأكسدة وكذلك مشاركته كعامل مرافق لإنزيم سوبر اوكسايد ديسميوتيز Zn–SOD [١٣، ٩٢] .

٤. الحديد :

اشارت النتائج الموضحة في الجدول (٤) الى انخفاض مستوى الحديد في السائل الأمنيوني بشكل معنوي مقارنة مع مجموعة السيطرة للفئة العمرية الاولى (26-35 سنة) والفئة العمرية (-45 36 سنة) وهذه النتائج تتفق مع نتائج دراسات سابقة اشارت الى انخفاض مستوى الحديد في السائل الأمنيوني للحوامل ذي الولادة المبكرة[81] ودراسة اخرى أشارت الى انخفاض مستوى الحديد في دم الحوامل ذي الولادة المبكرة[٩٣]، كما اشارت دراسة سابقة[٩٤] الى وجود انخفاض في مستوى الحديد في دم الحبل السري, وقد يعود سبب انخفاض مستوى الحديد الى استخدامه في بناء الهيموكلوبين لتكوين خلايا الدم الحمر وتكوين النخاع خلال نمو وتطور الجنين, كما يدخل في تكوين الإنزيمات المضادة للأكسدة كإنزيم الكتاليز والبيروكسيديز[٩٥] فأن نقص مستواه يسبب ضعف فعالية هذه الإنزيمات وبالتالي حدوث الكرب التأكسدي مؤديا لخطر تعرض الحامل للولادة المبكرة[12] . علاوة على ذلك فأن التعرض للمعادن الثقيلة (لاحظ الجدول ٢) ممكن ان يزيد مستوياتها في الدم وتراكمه في انسجة الجسم ومنها المشيمة محدثا ضررا في نسيجها وخللا في وظائفها في نقل العناصر الاساسية للجنين كالحديد[6] وان ارتفاع مستوى المعادن الثقيلة لها تأثير على ايض الحديد اذ ان كلا من

الرصاص والكادميوم يتنافسان مع الحديد في مواقع ارتباطه بناقل المعادن ثنائي التكافؤ DMT-I فينخفض ارتباط الحديد بالبروتين وبالتالي انخفاض ما ينقل الى الجنين ثم الى السائل الأمنيوني[43] ، وقد اشارت دراسة سابقة[٤٤] ان التعرض للرصاص وارتفاع مستواه في الدم يسبب انخفاض مستوى الحديد, ونظرا لدور الحديد في تكوين هيموكلوبين الدم ومايوكلوبين العضلات وفي تدعيم وتقوية الجهاز المناعي اذ يدخل في انتاج الاجسام المضادة[٩٥] فان نقص مستواه يؤثر على نمو الجنين ويسبب نقص الأوكسجين Hypoxia وخلل في تطور دماغ الجنين[٩٦]، كما يعرض الحامل لمخاطر حدوث الاجهاض التلقائي, وولادة طفل غير مكتمل النمو, وانخفاض وزن الوليد, وفقر الدم وغيرها من الامراض الاخرى[85]، كما ان تناول مكملات الحديد خلال الحمل يحمي الجنين من خطر حدوث فقر الدم انخفاض الوزن[٨٦]، فضلا عن ذلك لم يكن هناك فروقات معنوية واضحة بين الحوامل المدخنات ذي الولادة المبكرة مقارنة مع الحوامل غير المدخنات (الجدول ٥) .

٥. النحاس :

اشارت النتائج الموضحة في الجدول (٤) الى انخفاض مستوى النحاس في السائل الأمنيوني للحوامل ذوي الولادة المبكرة مقارنة مع الحوامل الطبيعيات خاصة في الفئة العمرية الثالثة 45- (36 سنة) ، كما اشارت النتائج الموضحة في الجدول (٥) انه لم يظهر لدينا اي فروقات معنوية لمعدن النحاس عند مقارنة الحوامل ذي الولادة المبكرة المدخنات مع غير المدخنات. وهذه النتائج تتفق مع دراسات سابقة[٨٩] التي لوحظ فيها انخفاض مستويات النحاس في دم الحوامل ذي الولادة المبكرة, وكذلك دراسة اخرى اشارت الى انخفاض مستوى النحاس في دم الحوامل ذي الولادة المبكرة ودم الطفل حديث الولادة[97] وكذلك دراسة اخرى اشارت الى انخفاض مستوى النحاس في المشيمة[٢٨] ويعود السبب في انخفاض النحاس الى زيادة انتقال النحاس الى الجنين بسبب الحاجة للنحاس في نمو الجنين لكونه ضروري لنمو العظام وتكوين الانسجة الرابطة[98], كما اشارت دراسات اخرى الى وجود علاقة وثيقة بين انخفاض مستوى النحاس وحدوث الولادة المبكرة وانخفاض وزن الوليد[٨٥] .

ان نقص النحاس يسبب ضعف في فعالية الإنزيمات المضادة للأكسدة التي يدخل النحاس في تركيبها كإنزيم السوبر أوكسايد ديسميوتيز للحد من تأثير الجذور الحرة وبالتالي حدوث الكرب التأكسدي , كما يدخل في تركيب إنزيم السيرولوبلازمين Ceruloplasmin الذي يعد له فعالية كفيرو أوكسيديز يحمي

الخلية من الأكسدة[١٣], ونظرا لدور النحاس في تكوين نمو العظام وتكوين الانسجة الرابطة اذ يدخل في تركيب إنزيم لايسيل أوكسيديز الذي يشارك في تركيب الكولاجين والايلاستين[79], فأن نقص مستواه يسبب خلل في تكوين ونمو العظام وحدوث تشوهات في الهيكل العظمي للجنين[99].

٦. المنغنيز :

اشارت النتائج الموضحة في الجدول (٤) الى عدم وجود فرق معنوي في مستوى المنغنيز في السائل الأمنيوني للحوامل ذي الولادة المبكرة مقارنة مع مجموعة الحوامل الطبيعيات, ولكن لوحظ من النتائج في الجدول (٥) الى ان هناك انخفاض معنوي في مستوى المنغنيز في السائل الأمنيوني للحوامل ذي الولادة المبكرة المدخنات مقارنة بالحوامل غير المدخنات, ان المنغنيز من العناصر الاساسية الذي له دور للحماية من الكرب التأكسدي[١٠٠] لذا يحصل استنفاذ للمنغنيز نتيجة زيادة حالة الكرب التأكسدي لدى المدخنات, فيقل مستوى المنغنيز في دم الحوامل وبالتالي انخفاض توافر المنغنيز لنقله الى الجنين, كما ان وجود الكادميوم في الدم الحوامل المدخنات يتنافس مع المنغنيز في مواقع ارتباطه بناقل المعادن ثنائي التكافؤ DMT-1 الذي له ألفة عالية للارتباط بالمعادن مثل الرصاص والكادميوم والنيكل[101] فيقل مستوى المنغنيز في السائل الأمنيوني. كما اشارت الدراسات الى وجود علاقة بين انخفاض مستوى المنغنيز لدى الحوامل وانخفاض وزن الوليد[١٠٢]. ان للمنغنيز دور حيوي في العديد من العمليات الفسيولوجية, فهو ضروري في عملية التنفس الخلوي والتكاثر ونمو وتطور العظام وتنظيم الطاقة وتخثر الدم كما ان له دور في تنشيط إنزيم SOD وبذلك يعمل على حماية الخلية من الكرب التأكسدي, ان انخفاض مستوى المنغنيز يسبب تراكم جذر السوبر أوكسايد مؤدياً الى حدوث حالة الكرب التأكسدي, ذلك ان المنغنيز ضروري لفعالية إنزيم Mn-SOD ونقص مستواه يخفض فعالية إنزيم SOD في ازالة الجذور الحرة خاصة جذر السوبر أوكسايد[٩٦], وهو ضروري لنمو وتطور الجنين, ونقص مستواه في دم الحوامل يترافق مع حدوث الاعاقة وتأخر النمو وحدوث تسمم الحمل وانخفاض وزن المواليد واضطرابات عصبية[١٠٣].

الاستنتاجات:

استنتجت الدراسة الحالية ان العوامل البيئية كالمعادن الثقيلة والتدخين وسوء التغذية وانخفاض المعادن الاساسية لها تأثير سلبي على النساء الحوامل ومواليدهن ولها علاقة وثيقة في حدوث

الولادات المبكرة وانخفاض وزن الوليد والتي تجلت بوضوح عند استخدام السائل الأمنيوني المحيط بالجنين الذي يكون بتماس مباشر مع الجنين والذي يعد مؤشر مهم لمستوى المعادن لدى الحوامل ومدى التعرض للمعادن السامة, كما لوحظ ان مستوى المعادن في السائل الأمنيوني يتأثر بعمر الام الحامل واسبوع الولادة .

المصادر References

1- Sahni, S.K. (2011). Hazardous Metals and Minerals Pollution in India: Sources, toxicity and management, A position paper. Indian National Science Academy, Bahadurshah Zafar Marg, New Delhi, p.29.

2- Wasi S. T.; Ahmad, S. (2013). Toxicological effects of major environmental pollutants: an overview. *Environ Monit Assess* 185, 2585-2593.

3- Sherene,T.(2010). Mobility and transport of heavy metals in polluted soil environment. *Biological Forum – An International Journal*,2(2), 112-121.

4- Jaishankar M.; Mathew BB; Shah MS; Gowda KRS. (2014). Biosorption of Few Heavy Metal Ions Using Agricultural Wastes. *Journal of Environment Pollution and Human Health* 2(1), 1–6.

5- Kumar,S. (2011). Occupational, environmental and lifestyle factors associated with spontaneous abortion. *Reprod. Sci*., 18, 915-930

6- Ugwuja, E.L.; Ejikeme B.; Obuna JA.(2011). Impacts of Eleved Prenatal Blood Lead on Trace Element status and Pregnancy Outcomes in Occupationally Non-exposed Women .*Int.J.Occup.Environ.Med.* 2(3),143-156.

7- Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, Osterman MJ, Mathews TJ. (2013) Births: final data for 2011. *Natl Vital Stat Rep*.;62(1):1-69, 72.

8- Ryan, D and Black,M. (2015). Preterm Birth and/or Factors that Lead to Preterm Delivery: Effects on the Neonatal Kidney .*J Neonatal Biol* 4:168

9- Reddy, U.M. (2015). Serious maternal complications after early preterm delivery (24-33 weeks' gestation). *Am. J. Obstet. Gynecol*. 213 (538), e1–e9.

10- Banerjee, B.D., Mustafa, M.D., Sharma, T, Tyagi V, Ahmed RS, Tripathi AK (2014). Assessment of toxicogenomic risk factors in etiology of preterm delivery. *Reprod Syst Sex Disord*. 3:5-10.

11- Ferguson, K.K., Chin, H.B.,(2017). Environmental chemicals and preterm birth: biological mechanisms and the state of the science. *Curr. Epidemiol. Rep*. 4, 56–71.

12- Dutta, E.H, Behnia F., Boldogh, I. (2016) Oxidative stress damage-associated molecular signaling pathways differentiate spontaneous preterm birth and preterm premature rupture of the membranes. *Mol Hum Reprod*. 22: 143–157.

13-Mistry HD, Williams PJ. The importance of antioxidant micronutrients in pregnancy. *Oxid Med Cell Longev* 2011; 2011: 841749.

14- Awata, H, (2017) Biomarker levels of toxic metals among asian populations in the United States: nhanes 2011–2012. *Environ. Health Perspect*. 125, 306–313.

15- Freeland, J.H.; Sanjeevi,N.; Lee, J. (2015). Global prespectives on Trace element requirements. *J. Trace Elem.Med.Biol*. 31, 135-141.

16- Christian, P., Stewart, C.P. (2010).Maternal micronutrient deficiency, fetal development, and the risk of chronic disease. *J Nutr* 140: 437-445.

17- Hattori,Y.; Takahiro, M.; Jiang,K.;Hiroyuki,T.;Yukio,M.; Siji,S ;Hirayama,T .;Nagasawa, H.;Kikkawa,F.;Toyokuni,Sh.(2014). Catalyic ferrous iron in amniotic fluid As a Predictive marker of human maternal-fetal disorder. *J.Clin.Biol.Nutr*.56(1),57-63

18- Hui L., Bianchi DW(2010) Cell-free fetal nucleic acids in

amniotic fluid. *Hum Reprod Update* 17: 362-371,.

19- Brace,R.A.; Cheung, C.Y. (2014). Regulation of amniotic fluid volume: evolving concepts. *Adv Exp Med Biol*, 814, 49–68.

20- Silberstein, T.; Saphier,. M.; Mashiach, Y.; Paz-Talo, O.; Saphier, Q. (2015). Element in maternal blood and amniotic fluid determined by ICP-MS. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 18 (1), 88-92.

21- Kohn, R. (1969). Spectrophotometric determination of magnesium, Calcium, Strontium and barium Present in pairs by use of tetra methyl murex ide. *Chem. Zvesti*, 23, 721-735

22- Tetsuo-Makino, F. (1991). Colorimetric determination of zinc. *Chimica. Clinica Acta*, 197, 209-220.

23- Hennesy. D. J.; Gary, R.R.; Smith, F.E.; Thompson S.L. (1984). Ferene: anew spectro photometric reagent for iron. *Can. J. cham*. 62, 721-724.

24- Parsons, P. J ; slavin, W. (1993). A rapid Zeeman graphite furnace atomic absorption spectro metric method for the determination of Lead blood spectro chimicca. *Acta part B: Atomic spectro scopy*. 48, 925-939.

25- Hinton, P.P. (2004). "Statistics Explained". 2d Edition by Routledge printed in the USA and Canada P.85-125.

26- Li, J.(2017). Maternal serum lead level during pregnancy is positively correlated with risk of preterm birth in a Chinese population. Environ. Pollut. 227, 484–489.

27- Vigeh M, Yokoyama K, Seyedaghamiri Z, Shinohara A, Matsukawa T, Chiba M.(2011). Blood lead at currently acceptable levels may Cause preterm labour. *Occup Environ Med*., 68:231–4.

28- Singh, L.; Agarwal, P.; Anand, M.; Taneja, A. (2015). Toxic and essential metals in placenta nd its relation with lipid peroxides / glutathione stats in Pre-term and

full term deliveries. *Asian. Med. Sci*. 7, 34-39.

29- Taylor CM, Golding J, Hibbeln J, Emond AM. (2013). Environmental factors in relation to blood lead levels in pregnant women in the UK: The ALSPAC study. *PLoS One*;8:e72371.

30- Flora, G.; Gupta, D.; Tiwari, A. (2012). Toxicity of lead: A review with recent updates. *Interdiscip. Toxicol*. 5, 47–5866.

31- Kim ,Y.M.; Chung JY.; An, H.S.; Park SY.; Kim BG.; Bae J.W.(2015) Bio-monitoring of lead. cadmium. total mercury and methylmercure levels in maternal blood and in umbilical cord blood at birth in South Korea. *Int J Environ Res Public Health.*12(10), 13482-93.

32- Memon, N.; Narejo, T.; Vasandani, A.; Kunbhar., Jalbani, S.; Khan, P. (2016) . Determination of lead in blood amniotic Fluid and umbilical cord in women living near lead recycling smelter, *Int. J. Inno APPI: Res*. 4 (1), 5-9.

33- Caserta, D.; GRaziano, A.; Monte, G.; Bordl, G.; Moscarini, M. (2013). Heavy metal and placenta fetal-maternal barrier: amini-review on the major concerns. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 17(16), 2198-206.

34- Gulson,B.; Mizon,K.; Korsch,M.; Taylor,A. (2016). Revisiting mobilisation of Skeletal lead during pregnancy based on monthly sampling and sampling and cord/maternal blood lead relationships confirm placenta transfer of lead .*ARCH.Toxicol*.90(4),805-816.

35- Lin, C.; Doyle, P.; Wang, D.; Hwang, Y.; Chen, P. (2010). The role of essential metal in the placenta transfer of lead from mother to child. *Reprod. Toxicol. Jul*., 29(4), 443-446.

36- Lopes AC., Peixe TS., Mesas AF., Paolieiio MM.(2016) Lead Exposure and Oxidative Stress A Systematic Review. *Rev Environ Contam Toxicol*.236:193-238.

37- Vigeh M, Yokoyama K, Shinohara A, Afshinrokh M, Yunesian M.

(2010)Early pregnancy blood lead levels and the risk of premature .rupture of the membranes. *Reprod Toxicol* 30:477–80.

38- Ahamed, M, Mehrotra P.K, Kumar, P and Siddiqui, M.K. (2009). Placental lead-induced oxidative stress and preterm delivery. *Environmental Toxicology and Pharmacology*27:70-74.

39- Taylor, C.M. Golding J, Emond A.M. (2014) Lead, cadmium and mercury levels in pregnancy: the need for international consensus on levels of concern. *J. Dev. Orig. Health Dis.*5 (1),16.

40- Potula V, Kaye W.(2005). Report from the CDC. Is lead exposure a risk factor for bone loss? *J Womens Health* (Larchmt);14:461–4.

41- Xie X; Ding G; Cui C; Chen L; Gao Y; Zhou Y; Shi R; Tian Y.(2013). The effects of low-level prenatal lead exposure on birth outcomes. *Environ Pollut*, 175, 30-34.

42- Zhang B., Xia W., Li Y., Bassig B.A., Zhou A., Wang Y., Li Z., Yao Y., Hu J., Du X.(2015). Prenatal exposure to lead in relation to risk of preterm low birth weight: A matched case-control study in China. *Reprod. Toxicol*. 57:190–195.

43- Ugwuja, E.I., Akubugwo EI, Ibiam, U.(2010). Plasma copper and zinc among pregnant women in Abakaliki, southeastern Nigeria.*The Internet Journal of Nutrition and Wellness*;10(1), 1-3.

44- Jin, C., Li, Y.L., Zou, Y.(2008). Blood lead: its effect on trace element levels and iron structure in haemoglobin. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: *Beam Interactions with Material and Atoms*;266:3607-13.

45- Taylor,G.M.;Golding,J.;Emond,A .M.(2015). Adverse effects of maternal lead levels on birth outcomes in the ALSPAC study :

Apropective birth cohort study.*BJOG*.122(3), 322-328.

46- Perkins, M, Wright, R.O, Amarasiriwardena, C.J, Jayawardene, I, Rifas-Shiman, S.L, Oken, E. (2014). Very low maternal lead level in pregnancy and birth outcomes in an eastern Massachusetts population. *Annals of epidemiology*. 24 (12): e915.

47- Elkin, E.R., O'Neill, M.S.,(2017). Trends in environmental tobacco smoke (ETS) exposure and preterm birth: use of smoking bans and direct ETS exposure assessments in study designs. *Chem Res Toxicol*. 30, 1376–1383.

48- Chelchowska, M.; Jablonka-Salach K; Ambroszkiewicz J; Maciejewski T; Gajewska J; Bulska E; Laskowska-Klita T; Leibschang J; Barciszewski J .(2013). Tobacco Smoke Exposure During Pregnancy Increases Maternal Blood Lead Levels Affecting Neonate Birth Weight *Biol Trace Elem Res*. 155(2), 169–175.

49- Apostolou, A.; Garcia-Esquinas, E.; Fadrowski J.J.; McLain, P.; Weaver, V.M.; Navas-Acien A.(2012). Secondhand tobacco smoke: a source of lead exposure in US children and adolescents. *Am J Publ Health*. 102, 714-722.

50- Zhu, M., E.F. Fitzgerald, K.H. Gelberg, S. Lin and C.M. Druschel,(2010). Maternal low-level lead exposure and fetal growth. *Environ. Health Perspect* 118, 1471-1475.

51- Ebrahim, K., Ashtrinezhadi, A. (2015) The association of Aminiotic fluid Cadmium levels With The Risk of preeclampsia Prematurity and Low Birth. Eeight. *Iranian J of Neonatology* 6 (2): 1-9.

52- Yang, Y.; Liu, H; Xing X., Liu, F. (2013). Out line of occupational chromium poisoning in China. *Bull. Environ. Contain. Tox: col* 90,742-749.

53- Dwivedi D, Madhu J, Shuchi J. (2013)An association between maternal lead and cadmium levels and birth weight of babies in

North Indian population. *O J Obst Gyneacol*, 3:331-6.

54- Adams SV., Newcomb PA., Shafer MM., Atkinson C.,Bowles EJA (2012) Sources of cadmium Exposure among Healthy women .*Sci* .*Total.Environ* 409:1632-1637.

55- Piade, J.; Jaccard., G.; Dolka, C.; Belushkin., M.; Wajrock., S.(2015). Differences in cadmium transfer from tobacco to cigarette smoke, Compared to arsenic or lead. *Toxicol. Reports* 2,12.

56- Kippler, M .(2010). Accumulation of cadmium in human placenta interacts with transport of micronutrients to the fetus. *Toxicol. Iett* 192, 162-168.

57- Uriu-Adams J Y, Keen CL.(2010) Zinc and reproduction: effects of zinc deficiency on prenatal and early postnatal development. *Birth Defects Res B Dev Rerod Toxicol* 89: 313-25.

58- Renthal, N.E.(2013). MicroRNAs–mediators of myometrial contractility during pregnancy and labour. *Nat. Rev. Endocrinol*. 9, 391–401.

59- Tan, H.,(2012). Progesterone receptor-A and -B have opposite effects on proinflammatory gene expression in human myometrial cells: implications for progesterone actions in human pregnancy and parturition. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 97, E719–E730

60- Cuypers A; Plusquin M; Remans T; Jozefczak Keunen E; Gielen H; (2010). Cadmium stress: An oxid challenge. *Biometals*, 23, 927-940.

61- Suliburska,J.;Kocylowskicz,Crzesiak, M.;Bogdaski,P.;Baralkiewic ,C.(2016).Concentration of mineral in amniotic fluid and relation of selected maternal and fetal *Prameters. Biol.Trace .Elem.Res.*172, 37-45.

62- Ronco A.M.,. Urrutia, M.,Montengro, M.,Llanos,M. (2009) Cadmium exposure during pregnancy reduces birth weight and increases maternal and fetal

glucocorticoids. *Toxicol. Lett.* 188: 186-191.

63- Ronco,A., Arguello,G., Suazo,M Miguel, N., Vigeh, L.(2011) Increased levels of metallothionein in placenta of smokers Laboratorio. , Inst. Tecno Nutr. Alimentos, INTA, Univer. Chile, Casilla 138:(11),1-7

64- Menai, M.; Heude,B.;Slama,R.;Forhan,A.;Sa huquillo,J.(2012). Associated between maternal blood cadmium during pregnancy and birth weight and the risk of fetal growth restriction: The EDEN mother- child cohort study. *Reprod Toxicol*.34, 622-627.

65- Mojibyan M, Karimi M, Bidaki R, Rafiee P, Zare A.(2013)Exposure to second-hand smoke during pregnancy and preterm delivery. *Int J High Risk Behav Addict* 1(4):149-153.

66- Satarug, S., Garrett, SH., Sens, M.A., Sens, D.A. (2011). Cadmium, environmental exposure, and health outcomes. . *Ciência and de Coletiva* 16(5): 2587–2602.

67- Pan, X., Hu, J., Xia, W., Zhang, B., Liu ,W(2017)Prenatal chromium exposure and risk of preterm birth: a cohort study in Hubei, *China Scientific Reports* (7) : 3048.

68- Banu, S.; Stanley. J.; Sivakumar, K.; Taylor, R.; Arosh., J.; Burghard, R .(2017). Exposure to Cr VI during early pregnancy increases oxidative stress and disrupts the Expression of antioxidant Proteins in Placenta Compartments. *Toxi. Sci,* 155 (2), 497-511.

69- Khan, F. H., Ambreen, K., Fatima, G., Kumar, S.(2012). Assessment of health risks with reference to oxidative stress and DNA damage in chromium exposed population. *The Science of the total environment* 430, 68‑74.

70- Exley,C. (2013). Human exposure to aluminum. *Exp. Toxicol*. 32, 24-30.

71- Ruiperez, F.; Mujika, J.; Ugalde, J.; Exley, C. (2012). Pro-oxidant

activity of aluminum promoting the Fenton reaction by reducing Fe (III) to Fe (II). J. *Inorg. Biochem* 117,118-123.

72- Konior, A.; Sharman, A.; Czesnikiewcz. M.; Guzil. T. (2014) NADPH oxidasein Vascular pathology. *Antioxid. Redox. Signal.* 20(17), 2794-2814

73- Fewtrell, M.S., Edmonds C.J., Isaacs E., Bishop N.J., Lucas A.(2011)Aluminium Exposure from Parenteral Nutrition in Preterm Infants and Later Health Outcomes during Childhood and Adolescence. *Proc. Nutr. Soc*. 70:299‑304.

74- Okunade KS, Oluwole AA, Adegbesan-Omilabu MA.(2014)A study on the association between low maternal serum magnesium level and preterm labour. *Adv Med*. , 704875

75- Kharitonova, M.; Iezhitsa, I.; Zheltova, A.; Ozerov, A.; Spasov, A.; Skalny, A. (2015). Comparative angioprotective effects of magnesium compounds. *J. Trace Elem. Med. Biol*. 29, 227–234.

76- Hantoushzadeh S, Jafarabadi M, Khazardoust S. (2007)Serum Magnesium levels, muscle cramps and preterm labour. *Int J Gynae Obst*. 98(2):153-4.

77- Gupta A, Rao AA, Gorantla VR.(2014) Study of Serum Magnesium Levels in Preterm Labour. *Int J Innov Res Dev*. 3(10):62-67.

78- Mahmoud, S., Saleh I ., Khalaf, H.(2016) The correlation between maternal hypomagnesemia and preterm labour. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol. Aug;5(8):*2571-2575.

79- Rodwell, V. W. ; Bender, D. A.; Botham, K. M.; ; Kennelly, P. J.; Weil, P. A. (2018)." Harper's Illustrated Biochemistry". 31st ed. The McGraw-Hill Companies, pp.251, 265.

80- Jeroen HF, de Baaij, Hoenderop GJ, Bindels RJM. (2015)Magnesium in man: implication for health and

disease. *Physiological Reviews*. 95(1), 1-46.

81- Li, M., Liu, Y., Gao, G.(2008). Calcium, iron and magnesium levels in preterm infants and their mothers. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 10:349–52

82- Al-Helaly, L. A.; Saleh L. A. (2013). Oxidants and antioxidants levels for elderly male people . *Raf. Jour. Sci*. 23(3), 49-65.

83- Elizabeth KE, Krishnan V, Vijayakumar T. (2008)Umbilical cord blood nutrients in low birth weight babies in relation to birth weight & gestational age. Indian J Med Res.;128(2):128-33.

84- Hacker, A.N., Fung, E.B., King, J.C.(2012). Role of calcium during pregnancy: Maternal and fetal needs. *Nutr Rev.*70:397-409.

85- Khoushabi F, Shadan MR, Miri A, Sharifi-Rad J. (2016). Determination of maternal serum zinc, iron, calcium and magnesium during pregnancy in pregnant women and umbilical cord blood and their association with outcome of pregnancy. *Mater Socio Med* 28(2):104-07.

86- Imdad, A., Bhutta, Z.A. (2012). Effects of calcium supplementation during pregnancy on maternal, fetal and birth outcomes. *Paediatr Perinat Epidemiol* 26 Suppl 1: 138-152.

87- Ozdamar,O.;Cun,I.;Mungen,E.; Atay,V.(2014).The assessment of relationship between amniotic fluid matrix metaloproteinase-9- and zinc level with advarest. *Abstract Outcome.Arch .Cyne.Obstract* .290, 59-64.

88- Kucukaydin,. Z Kurdoglu , M Kurdoglu, , Z DemirH and Yoruk, I. (2018).Selected maternal, fetal and placental trace element and heavy metal and maternal vitamin levels in preterm deliveries with or without preterm premature rupture of membranes *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 44(5), 880–889.

89- Shen, P.J., Gong ,B., Xu, F., Luo Y.Y .(2015). Four trace elements in pregnant women and their relationships with adverse

pregnancy outcomes. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 19 (24), 4690-4697.

90- Rahmanian M, Jahed FS, Yousefi B, Ghorbani R. (2014) Maternal serum copper and zinc levels and premature rupture of the foetal membranes. *J. Pak. Med. Assoc*. 64(7):770-4.

91- Zadrozna M, Gawlik M, Nowak B, Marcinek A,Mrowiec H, Walas S, Wietecha-Posłuszny R, Za-grodzki P.(2009). Antioxidants activities and concentration of selenium, zinc and copper in preterm and IUGR human placentas. *J Trace Elem Med Biol*. 23: 144-148.

92- Donangelo CM, King JC.(2012) Maternal zinc intakes and homeostatic adjustments during pregnancy and lactation. *Nutrients* 4(7), 782‑798.

93- Darnton,Hill,I.; Mkperu,U.C. (2015). Micronutrients in pregnancy in low-and middle-income countries. *Nutrients*, 7, 1744-1768.

94- Zych, B., Sztanke ,M., Kulesza, B., Bogumi,B.,Sztanke, K.,Lewandowski1,B.(2013) The Analysis Of Selected Microelements In Neonatal Umbilical Cord Blood. *J. Elem*. 18 (3):. 495–506.

95- Kapil U, Bhadoria AS.(2014). National Iron-plus initiative guidelines for control of iron deficiency anaemia in India,. *Natl Med J India* 27: 27-29.

96- Lewicka,L.; Kocylowski,R.;Grzesiak,M.;Gaj, Z.;Oszukowski,J.; Suliburska.(2017). Selected trace element concentration in pregnancy and thier possible role – *Literature Review* .*Ginekologia Polska* .88(9), 509-511.

97- Boskabadi , H Maamouri G., Nori, M., Mohsenzadeh, H., Ayatollahi, H (2012) Maternal and neonatal serum concentrations of zinc and copper in preterm delivery: an observational study.Trace Elements and Electrolytes, *Clinical Biochemistry* 44(13), S228 (1-7).

98- Vukeli, J., Kapamadzija, A., Petrovi, D., Gruji, Z., Novakov-Miki, A., Kopitovi, V., Bjelica A.(2012). Variations of serum copper values in pregnancy. *Srp Arh Celok Lek* 140: 42-46.

99- Ozden, T.A., Gokcay, G., Cantez, M.S.(2015). Copper, Zinc and iron levels in infants and their mothers during the first year of life : a prospective study. *BMC Pediatr*.15:157.

100- Aguirre,J.D., Culotta,V.C.(2012). Battles with iron: manganese in oxidative stress protection *J. Biol. Chem*., 287 (17), 13541-13548.

101- Kayaalti, Z.; Akyüzlü, D.K.; Söylemezoğlu, T.(2015). Evaluation of the effect of divalent metal transporter 1 gene polymorphism on blood iron, lead and cadmium levels. *Environ. Res.* 137, 8-13.

102- Martin,J.,Dodds, L.ArbuckleT.E.,Ettinger,A.,Shapiro,G.(2018). Maternal and cord blood manganese (Mn) levels and birth weight: The MIREC birth cohort study – *ScienceDirect.*221 (6):1-21.

103- Chen L, Ding G, Gao Y, Wang P, Shi R, Huang H(2014) Manganese concentrations in maternal-infant blood and birth weight. *Environ Sci Pollut Res Int*. 21:6170-5.