Serum Zinc to Copper Ratio in Peri-natal Asphyxia

Thesis
Submitted for Partial Fulfillment of Master Degree
in Pediatrics

Presented by
Shereen Ahmed Habib Allah Haider
M.B.B.Ch, 2004
Ain Shams University

Under Supervision of

Prof Dr. May Fouad Nassar
Professor of Pediatrics
Faculty of Medicine, Ain Shams University

Prof Dr. Soha Ezz El-Arab Abdel Wahab
Professor of Clinical Pathology
Faculty of Medicine - Ain Shams University

Dr. Ahmed Mohamed Hamdy Saber
Lecturer of Pediatrics
Faculty of Medicine - Ain Shams University

Faculty of Medicine
Ain Shams University
2011

نسبة الزنك إلى النحاس فى المصل فى اختناقات ما حول الولادة

رسالة

توطئة للحصول على درجة الماجستير

فى **طب الأطفال**

مقدمة من

الطبيبة/ شيرين أحمد حبيب الله حيدر

بكالوريوس الطب والجراحة، ٢٠٠٤

تحت إشراف

أ.د/ مـــى فـؤاد نصـــار

أستاذ طب الأطفال

كلية الطب – جامعة عين شمس

أ.د/ سها عز العرب عبد الوهاب

أستاذالباثولوجيا الاكلينيكية

كلية الطب – جامعة عين شمس

د/ أحمد محمد حمدى صابر

مدرس طب الأطفال

كلية الطب – جامعة عين شمس

كلية الطب

جامعة عين شمس

٢٠١١

Before all, Thanks to **ALLHA**

I would like to express my profound gratitude to ***Professor Dr. May Fouad Nassar,*** Professor of Pediatrics, Faculty of Medicine, Ain Shams University for her valuable advises and support all through the whole work and for dedicating much of her precious time to accomplish this work.

My special thanks to ***Professor Dr. Soha Ezz Al-Arab Abdel Wahab***, Professor of Clinical Pathology, Faculty of Medicine, Ain Shams University for her great help and support.

Also, I wish to express my deep gratitude to ***Dr. Ahmed Mohamed Hamdy Saber,*** Lecturer of Pediatrics, Faculty of Medicine, Ain Shams University, for his kind support, help, careful supervision and his continuous guidance.

No words could adequately express my deep appreciation to ***my family***, especially ***my parents*** for their continuous support and guidance. I shall remain indebted to them all my life.

Special thanks to my patients, wishing them a happy and healthy life.

Special thanks for my dear husband for his full support.

Shereen Habib

بسم الله الرحمن الرحيم
قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا
إِنَّكَ أَنتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ
صدق الله العظيم
البقرة الآية ٣٢

المقدمـــــة

يعتبر اعتلال المخ بنقص الأكسجين من الحالات الخطيرة التى تتسبب فـى الأمـراض والوفيـات لحـديثى الـولادة. ويقـدر معـدل حـدوث إعـتلال المـخ بنقص الأكسجين بـ ٢.٨ حالة لكل ١٠٠٠ مولود حـى. وقد يموت نسبة ١٠ إلى ١٥% من الأطفال الذين تعرضوا للاختناق ما حول الولادة، وتعانى نسبة ٢٥ – ٣٠% من المواليد المتبقية على قيد الحياة من تهتكات عصبية دائمة والتى تظهر فى صورة تخلف عقلى، أو شلل بالدماغ، أو فى شكل صرع.

ولم يتم حتى الآن التوصل بشكل كامل وواضح إلى فهم آلية الإصابة الخلوية التى تلى نقص الأكسجين؛ غير أنه من المرجح مرورها بتركيزات عالية من الناقلات العصبية، والجذور حرة الأكسجين، وتأكسد الدهون، والتى تؤدى بدورها إلى سلسلة من أحداث الإتلاف. إن الجذور الحرة هى منتج من أيض الأنسجة، ويتم تقليل التلف الذى تحدثه عملية أيض الأنسجة من خلال قدرة مضادات الأكسدة وآليات الإصلاح داخل الخلية.

ينتج جهد التأكسد من فقدان التوازن والخلل بين عوامل الإختزال وبين الإنزيمات المشتركة فى عملية التخلص من الجذور الحرة والمشتقات التفاعلية للأكسجين.

يعتبر النحاس معدن اختزال وأكسدة انتقالى، وهو عامل مشترك شائع للعديد من الإنزيمات، كما يمكن أن يعمل كمحفز لتركيب مشتقات الأكسجين المتفاعلة ولعملية أكسدة دهون الغشاء الخلوى. يشارك النحاس فى عملية التنشيط الإختزالى لماء الأكسيجين (فوق أكسيد الهيدروجين H_2O_2) مما يسبب تلفاً للأحماض والبروتينات والدهون النووية بالخلية. تشارك أيونات

النحاس أيضاً فى التفاعلات الجذرية مثل عملية تحويل فوق الأكسيد إلى بيروكسيد الهيدروجين وجذور الهيدروكسيل، كما تحفز التعديلات المؤكسدة للبروتين الدهني المنخفض الكثافة (الكوليسترول) معملياً وفى الجدار الشريانى؛ قد تعمل زيادة النحاس على تحفيز التلف التأكسدى للحامض النووى DNA.

ويعتبر الزنك معدناً خاملاً، وهو قادر على مقاومة الجهد التأكسدى الذى يسببه النحاس. إن للزنك دوراً رئيسياً فى وظيفة جهاز المناعة، كما أن الأفراد الذين لديهم نقص فى عنصر الزنك يكونون أكثر عرضة للإصابة بالأمراض المختلفة. إن الأشخاص الذين يعانون من نقص حاد فى عنصر الزنك غالباً ما يظهرون قصوراً حاداً فى وظيفة الجهاز المناعى، وتكرار العدوى. إن الزنك يمثل بنية أساسية لعامل النسخ الإستجابى للمعدن (MTF-1) هذا العامل الذى يعزز من نسخ جينات الأيض استجابةً للحمل الثقيل للمعدن وتنشيط وتقليل العديد من الجينات والإنزيمات المسئولة عن القضاء على المعادن الثقيلة مع تأثيرات محتملة ضارة بصحة الأنسجة فى الثدييات.

إن لكل من الزنك والنحاس تأثيرات مضادة فيما بينهما. حيث يصاحب وجود الزنك والنحاس بنسبة ١:١ تقريباً فى المصل استجابة أكثر فعالية للعوامل المعدية. كما ينظر إلى النسبة بين الزنك والنحاس كوسيلة سريعة لتحديد الحالة الوظيفية للميتالوثينين. وربما تعكس النسب المنخفضة بين الزنك والنحاس نقص لعنصر الزنك فى كامل الجسم وضعف الفعالية فى التخلص من المعادن الثقيلة الضارة بالجسم من الأنسجة والدم خلال الميتالوثينين. إن إحدى الوظائف الرئيسية للميتالوثينين هى القضاء على الأيونات المعدنية، للحفاظ بصفة أساسية على التوازن بين الزنك والنحاس داخل الجسم.

لقد تم استخدام النسبة بين الزنك والنحاس كبصمة حيوية لجهد التأكسد لدى الأطفال المصابين باضطرابات طيف التوحد. وفى بعض الحالات الإكلينيكية، ربما يعتبر تحديد نسبة الزنك إلى النحاس أكثر فاعلية من تحديد محتوى الزنك والنحاس فى تقييم الأمراض. وعلى سبيل المثال، فقد لوحظ انخفاض تركيز الزنك، وزيادة تركيز النحاس، وأيضاً انخفاض النسبة بين الزنك والنحاس فى مرضى الإلتهاب المفصلى الروماتيودى وفى مرضى اعتلال عضلة القلب التمددى. فضلاً عن ذلك، فقد سُجل نقص محتوى الزنك وانخفاض النسبة بين الزنك والنحاس كعامل محفز للسرطان، كسرطان الغدة الدرقية.

الهدف من الدراسة

تهدف هذه الدراسة المقطعية إلى قياس النسبة بين الزنك والنحاس فى دم الحبل السرى لحديثى الولادة المولودين بعد حمل مكتمل والذين يعانون من اعتلال المخ بنقص الأكسجين كعلامة للجهد التأكسدى وعلاقتها بشدة الإصابة باعتلال المخ لنقص الأكسجين.

الحالات وطرق البحث

سوف يتم إجراء هذه الدراسة المقطعية على ٣٠ طفلاً من حديثى الولادة المولودين بعد حمل مكتمل ويعانون من اعتلال المخ بنقص الأكسجين٢٠ طفلاً أصحاء مولودين بعد حمل مكتمل أيضاً؛ وسوف يتم تجميعهم من قسم التوليد ووحدة الرعاية المركزة لحديثى الولادة بمستشفى النساء والتوليد بجامعة عين شمس.

معايير اختيار الحالات:

يتم اختيار جميع الأطفال المولودين بعد حمل مكتمل والموجودين بوحدة الرعاية المركزة لحديثى الولادة بمستشفى الجامعة ممن تنطبق عليهم معايير الإنضمام للدراسة والتى تساعد فى عملية التشخيص:

معايير الإنضمام للدراسة:

أ- وجود حامض استقلابى (نسبة الرقم الهيدروجينى <٧.٠٠) فى حالة أخذ عينة من دم الحبل السرى الوريدى.

ب- ثبات مقياس أبجار على ٠-٣ لأكثر من خمس دقائق.

ج- وجود عواقب وتبعات عصبية لحديثى الولادة (فى صورة نوبات، غيبوبة عميقة، نقص التوتر أو الإختلاجات).

د- التأثير على أكثر من عضو (مثل الكلية، والرئة، والكبد، والقلب، والأمعاء).

معايير الإستثناء من الدراسة:

أ- حديثى الولادة المصابين بتسمم الدم عند الدخول إلى المستشفى المصحوب أو غير المصحوب بالتهاب السحايا.

ب- الأطفال ذوى التشوهات الخلقية الكبيرة.

ج- المصابين بداء انحلال الدم الوليدى.

وسوف يخضع جميع الحالات المشتركة فى الدراسة للإجراءات التالية:

١- أخذ تاريخ ولادى مفصل مع التركيز على:

- التاريخ المرضى للأم (حالات الحمل المصحوبة بالبول السكرى، تسمم الحمل، السيدات المصابات بأمراض القلب والمدخنات أو اللاتى تعرضن للتدخين السلبى ... قد يسبب لهن جهد التأكسد بدم الحبل السرى ... إلخ).
- تناول الأم للعقاقير.
- حالات الحمل عالية الخطورة.
- وضع الجنين عند الولادة.
- نوع الولادة.
- الولادة (مطولة – متعسرة – وضع غير طبيعى للجنين).
- اصطباغ السائل الأمينونى بغائط الجنين.
- إجراء الموجات فوق الصوتية قبل الولادة.
- عوامل الخطورة (التمزق المبكر للأغشية، إصابة الأم بالحمى، أو عدوى الأم .... إلخ).

٢- الفحص الطبى الشامل:

- الوزن عند الولادة.
- مقياس أبجار عند دقيقة و٥ دقائق من الولادة.
- التقييم العصبى.
- المرحلة الإكلينيكية لحديثى الولادة طبقاً لتصور سرنات.
- فحص الصدر والقلب.
- بالنسبة لحديثى الولادة الذى تتطلب حالتهم عمل تهوية، فسوف يتم تسجيل البيانات مع التقييم الإكلينيكى لحالات الضيق والشدة.

٣- الفحوصات المعملية:

- صورة دم كامل.
- البروتين التفاعلى سى.
- قياس الغازات بالدم.
- مقياس النحاس بالمصل.
- مقياس الزنك بالمصل.
- نسبة الزنك إلى النحاس بالمصل.

المراحل السريرية لنقص الأوكسجين ما حول الولادة فى إصابات المخ

المراحل السريرية	المرحلة ١	المرحلة ٢	المرحلة ٣
مستوى الوعي	متنبه	سبات عميق	مذهول
التحكم في الأعصاب و العضلات			
تون العضلات	طبيعي	متراخية	مترهلة
الوضـع	طبيعي	انثناء	خمول
منعكس شد العضلات	مفرط النشاط	مفرط النشاط	غائب
الرمع العضلى	موجود	موجود	غائب
ردود فعـــل معـقـــدة			
الرضاعة	ضعيف	ضعيف او غير موجود	غائب
انعكاس مورو	قوي	ضعيف	غائب
سمعي بصري	طبيعي	مفرط النشاط	غائب
توتر/تصلب الرقبة	خفيف	قوي	غائب
الفعل اللا ارادى	حركات معممة ودية	حركات معممة لا ودية	كلا النظامين غير فعال
حدقة العين	توسيع الحدقه	تضييق الحدقة	متغير ؛ انعكاس الضوء ضعيف
ضربات القلب	سرعة في ضربات القلب	بطء في ضربات القلب	متغيرة
إفرازات الشعب الهوائية و غدد العابية	قليل	غزير	متغير
الحركة المعوية	تقل	تزيد	متغيرة
تشنجات	لا يوجد	شائعة	خمول
المدة	<٢٤ س	٢-١٤ ساعة	تتراوح من ساعات إلى اسابيع

List of Contents

Title	Page
List of abbreviations	I
List of Tables	IV
List of Figures	VII
Introduction	1
Aim of the Work	4
Review of Literature:	
Chapter (1): Perinatal Asphyxia.	5
Chapter (2): Oxidative Stress in Perinatal Asphyxia	37
Chapter (3): Zinc	48
Chapter (4): Copper	66
Subjects and Methods	75
Results	89
Discussion	127
Conclusion	142
Recommendations	143
Summary	144
References	147
Arabic summary	—

List of Abbreviations

$3O^1_2$	Triplet oxygen state
A	Antioxidant
AAP	American Academy of Pediatrics
ACC	American College of Cardiology
ACOG	American college of Obstetrics and Gynecology
ARF	Acute renal failure
ATP	Adenosine triphosphate
BD	Base deficit
BP	Blood pressure
BUN	Blood urea nitrogen
cAMP	Cyclic AMP
CBF	Cerebral blood flow
CK-BB	Creatine kinase brain bound
CNS	Central nervous system
CP	Cerebral palsy
CPP	Cerebral perfusion pressure
CPR	Cardiopulmonary resuscitation
CT	Computed tomography
Cu	Copper
DIC	Disseminated intravascular coagulation
ECG	Electrocardiogram
EEG	Electroencephalogram
FAs	Fatty acids
Fe^{2+}	Ferrous ion
Fe^{3+}	Ferric ion
FHR	Fetal heart rate

GABA	Gamma-aminobutyric acid
GA	Gestational Age
GH	Growth hormone
GIT	Gastrointestinal tract
GLUT	glucose transporters
H_2O_2	Hydrogen peroxide
HIE	Hypoxic-ischemic encephalopathy
IUGR	Intrauterine growth retardation
KFT	Kidney function test
L	Lipid
LFT	Liver function test
LPO	lipid peroxidation
MOD	Multiorgan dysfunction
MRI	Magnetic resonance imaging
mRNA	Messenger ribonucleic acid
MRS	Magnetic resonance spectroscopy
MTF-1	Metal responsive transcription factor-1
MTs	Metallothioneins system
NAA	N-acetyl aspartate
NAD^+	Nicotinamide adenine dinucleotide
NADPH	Nicotineamide adenosine disphosphate hydrogenase
NEC	Necrotizing enterocolitis
NICU	Neonatal intensive care unit
NIRS	Near-infrared spectroscopy
NMDA	N-methyl-D-aspartate
NO	Nitric oxide
NOS	Nitric oxide synthase

NSE	Neuron specific enolase
O^1_2	Singlet oxygen state
O_2	Molecular oxygen
O_3	Ozone
$OH^{\bullet}$	Hydroxyl radical
OS	Oxidative stress
$PaCO_2$	Partial pressure of carbon dioxide
PaO_2	Partial pressure of oxygen
R•	Free radical species,
RBF	Renal blood flow
RDA	Recommended dietary allowance
RI	Resistive index
ROS	Reactive oxygen species
SOD	Superoxide dismutase
U.S.	United States
US	Ultrasonography
Zn	Zinc