SJRM SAREM JOURNAL OF REPRODUCTIVE MEDICINE

Sarem Journal of Reproductive Medicine. 2017;2(3):159-163

Evaluation of serum zinc levels in women with recurrent spontaneous abortion

ARTICLE INFO

Article Type
Original research

Authors
Saremi A.[1] *MD*,
Roomandeh N.[2] *MSc*,
Sanaye Naderi M.[3] *BSc*,
Younesi B.[1] *BSc*,
Lashgari P.[4] *BSc*,
Zare A.* *PhD*

How to cite this article
Saremi A, Roomandeh N, Sanaye Naderi M, Younesi B, Lashgari P, Zare A. Evaluation of serum zinc levels in women with recurrent spontaneous abortion. Sarem Journal of Reproductive Medicine. 2017;1(4):159-163.

*Sarem Cell Research Center (SCRC), Sarem Women's Hospital, Tehran, Iran
[1]"Sarem Fertility & Infertility Research Center (SAFIR)" and "Sarem Cell Research Center (SCRC)", Sarem Women's Hospital, Tehran, Iran
Women's Hospital, Tehran, Iran
[2]

[3]Sarem Fertility & Infertility Research Center (SAFIR), Sarem Women's Hospital, Tehran, Iran
[4]Sarem Women's Hospital, Tehran, Iran

Correspondence
Address: Sarem Women's Hospital, Basij Square, Phase 3, Ekbatan Town, Tehran, Iran. Postal Code: 1396956111
Phone: +98 (21) 44670888
Fax: +98 (21) 44670432
azare@razi.tums.ac.ir

Article History
Received: April 15, 2016
Accepted: October 20, 2016
ePublished: November 15, 2017

ABSTRACT

Aims Recurrent spontaneous abortion (RSA) is defined as three or more consecutive pregnancy failure before the 20th week of gestation affecting approximately 1 in 300 pregnant women. The element, Zinc, is involved in both the embryonic development and the function of the mother's immune system, so its deficiency may affect the normal process of pregnancy. The objective of this study was to investigate the serum zinc levels in patients with RSA.

Materials & Methods This study was conducted on patients with RSA who referred to Sarem women's hospital (Tehran, Iran). The sera samples were obtained from 243 non-pregnant women with at least three RSA and 73 non-pregnant women as a control and then were stored at -20°C. Zinc concentrations were measured by using an atomic absorption spectrophotometry system. The data were analyzed by SPSS 16 using Mann-Whitney U test.

Findings Serum zinc level in women with a history of RSA was 68.13±11.43 µg/dl, which was significantly lower than those in normal controls with mean zinc concentration of 82.90±12.36 µg/dl ($p<0.05$).

Conclusion The level of zinc in the serum of women with RSA is lower than that of healthy women. Zinc deficiency may be one of the factors that contribute to miscarriage.

Keywords Zinc; Pregnancy; Recurrent Spontaneous Abortion

CITATION LINKS

[1] Recurrent miscarriage and thrombophilia: An update [2] Multiple pregnancy failures: An immunological paradigm [3] Recurrent spontaneous abortions [4] Immune etiology of recurrent pregnancy loss and its diagnosis [5] Influence of mineral and vitamin supplements on pregnancy outcome [6] Growth, development and differentiation: A functional food science approach [7] The influence of dietary status on the cognitive performance of children [8] Prevalence of micronutrient deficiency particularly of iron, zinc and folic acid in pregnant women in South East Asia [9] Zinc biochemistry: From a single zinc enzyme to a key element of life [10] Zinc treatment prevents dysmenorrhea [11] Effects of zinc on male sex hormones and semen quality in rats [12] Zinc signaling : A novel regulatory system on bone homeostasis, and immune and allergic responses [13] New knowledge from past decad: Role of zinc in immune system [14] Zinc: Dietary intake and impact of supplementation on immune function in elderly [15] Effects of zinc supplementation on the immune system and on antibody response to multivalent influenza vaccine in hemodialysis patients [16] Zinc status and immune system relationship: A review [17] Effects of maternal zinc supplementation on pregnancy and lactation outcomes [18] Zinc restriction during different periods of life: Influence in renal and cardiovascular diseases [19] Zinc status in South Asian populations-an update [20] Maternal Zinc Supplementation Study Group [21] The micronutrient levels in the third trimester of pregnancy and assessment of the neonatal outcome: A pilot study [22] The role of zinc in reproduction, Hormonal mechanisms [23] The importance of antioxidant micronutrients in pregnancy [24] Zinc signals and immune function [25] Regulatory T cells and their role in pregnancy [26] Th17 and regulatory T cells in women with recurrent pregnancy loss [27] Serum zinc and copper concentrations in relation to spontaneous abortion in cows: Implications for human fetal loss [28] Relationships between maternal and fetal liver copper, iron, manganese, and zinc concentrations and fetal development in california Holstein dairy cows [29] Study of oxidant-antioxidant status in recurrent spontaneous abortion [30] Zinc deficiency is not a cause for abortion, congenital abnormality and small-for-gestational age infant in Chinese women [31] Correlation between serum zinc levels and successful immunotherapy in recurrent spontaneous abortion patients

Copyright© 2017, ASP Ins. This open-access article is published under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License which permits Share (copy and redistribute the material in any medium or format) and Adapt (remix, transform, and build upon the material) under the Attribution-NonCommercial terms.

بررسی میزان روی (Zinc) موجود در سرم زنان دارای سابقه سقط مکرر خودبه‌خودی

ابوطالب صارمی MD
"مرکز تحقیقات باروری و ناباروری صارم" و "پژوهشکده سلولی-مولکولی و سلول‌های بنیادی صارم"، بیمارستان فوق تخصصی صارم، تهران، ایران
نرگس رومنده MSc
"مرکز تحقیقات باروری و ناباروری صارم" و بیمارستان فوق تخصصی صارم، تهران"، ایران
مریم صنایع نادری BSc
بیمارستان فوق تخصصی صارم، تهران، ایران
بهنام یونسی BSc
"مرکز تحقیقات باروری و ناباروری صارم" و "پژوهشکده سلولی-مولکولی و سلول‌های بنیادی صارم"، بیمارستان فوق تخصصی صارم، تهران، ایران
پیمان لشگری BSc
بیمارستان فوق تخصصی صارم، تهران، ایران
احد زارع* PhD
"مرکز تحقیقات باروری و ناباروری صارم" و "پژوهشکده سلولی-مولکولی و سلول‌های بنیادی صارم، بیمارستان فوق تخصصی صارم"، تهران، ایران

چکیده
اهداف: سقط مکرر خودبه‌خودی (RSA) به ۳ یا بیش از ۳ شکست در حاملگی اطلاق می‌شود که معمولا قبل از هفته بیستم بارداری به نسبت ۱/۳۰۰ در زنان باردار اتفاق می‌افتد. عنصر روی (Zinc) هم در روند رشد سلولی جنین و هم در عملکرد سلول‌های سیستم ایمنی مادر دخالت دارد، بنابراین کمبود آن ممکن است روند طبیعی بارداری را تحت تاثیر قرار دهد. این مطالعه با هدف بررسی میزان روی موجود در سرم زنان دارای سابقه RSA انجام شد.
مواد و روش‌ها: این پژوهش روی بیماران مبتلا به سقط مکرر خودبه‌خودی که به بیمارستان صارم مراجعه کرده بودند، انجام شد. پس از خونگیری و جداسازی سرم از ۲۴۳ بیمار با سابقه حداقل ۳ سقط مکرر خودبه‌خودی و ۷۳ زن سالم به‌عنوان گروه کنترل و نگهداری نمونه‌ها در فریزر ۲۰- درجه سانتی‌گراد، میزان عنصر روی به‌روش اسپکتروفتومتری جذب اتمی اندازه‌گیری شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با نرم‌افزار SPSS 16، از طریق آزمون من- ویتنی یو انجام شد.
یافته‌ها: میزان عنصر روی در زنان دارای سابقه سقط مکرر خودبه‌خودی ۶۸/۱۳±۱۱/۴۳ µg/dl و در گروه کنترل ۸۲/۹۰±۱۲/۳۶ µg/dl بود که اختلاف معنی‌داری بین این دو گروه وجود داشت (p<۰/۰۵).
نتیجه‌گیری: میزان عنصر روی در سرم زنان مبتلا به سقط مکرر خودبه‌خودی کمتر از زنان سالم است. کمبود روی می‌تواند یکی از عواملی باشد که منجر به سقط در این بیماران می‌شود.
کلیدواژه‌ها: روی، بارداری، سقط مکرر خودبه‌خودی

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۰۱/۲۷
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۰۷/۲۹
*نویسنده مسئول: azare@razi.tums.ac.ir

مقدمه

سقط مکرر یا Recurrent Spontaneous Abortion به ۳ یا بیشتر از ۳ شکست متوالی در حاملگی اطلاق می‌شود که معمولاً قبل از هفته بیستم بارداری به نسبت ۱ در ۳۰۰ در زنان باردار اتفاق می‌افتد[1-3]. عوامل مختلفی چون سن بارداری، فاکتورهای ژنتیک، مشکلات آناتومیک رحم، هورمون‌های اندوکرین، عفونت‌ها، الکل و تنباکو، ذرات سرب معلق در هوای آلوده، یون‌های یونیزه حاصل از اشعه‌های مضر و همچنین عوامل ایمونولوژیک می‌توانند در ایجاد این عارضه دخیل باشند[4]. یکی از عواملی که ممکن است در ایجاد این عارضه نقش داشته باشد میزان ریزمغذی‌ها طی بارداری است[5, 6]. یکی از مهم‌ترین ریزمغذی‌ها که کمبود آن می‌تواند مستقیماً موجب عدم رشد مناسب و تکامل سلول شود یا اینکه به طور غیرمستقیم با تاثیر بر هورمون‌های بدن و سلول‌های سیستم ایمنی در سرنوشت بارداری مهم باشد، عنصر روی (Zinc) است[6-8]. این عنصر جز عناصر بسیار ضروری برای بدن بوده و کمبود آن بر بدن آسیب‌های شدیدی وارد می‌کند. روی در تقسیم سلولی، رشد ماهیچه‌ها، عملکرد هورمون‌های تیروئیدی، لخته‌شدن خون توسط پلاکت‌ها، سلامتی مو، ناخن و پوست و ترمیم زخم‌ها نقش اساسی بازی می‌کند. کودکان برای رشد طبیعی، رسیدن به بلوغ و تکامل‌اندام‌های جنسی به این عنصر نیاز دارند[9]. کمبود آن در زنان ممکن است موجب اختلال و بی‌نظمی در قاعدگی آنان شود[10]. این عنصر برای تولید تستسترون مورد نیاز است و مقدار کم آن باعث کاهش اسپرم و تقلیل قوای جنسی می‌شود[11]. همچنین سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی، ایمنی هومورال، ایمنی سلولی و ایمنی تنظیمی مثل لنفوسیت‌های T و B، ماروفاژها، نوتروفیل‌ها سلول‌های NK و سلول‌های T تنظیمی همگی برای عملکرد درست خود به این عنصر نیاز دارند[12-16]. از آنجا که همه این سلول‌ها در تنظیم بارداری و حفظ جنین در رحم مادر نقش بسیار مهمی ایفا می‌کنند لذا کمبود این عنصر در بدن مادر ممکن است با تاثیر بر عملکرد این سلول‌ها مکانیزم‌های تنظیمی سیستم ایمنی مادر را تحت تاثیر قرار داده و با مختل‌کردن آن موجب سقط جنین شود. کمبود روی به طور مستقیم نیز ممکن است در رشد و تکامل جنین تاثیرگذار باشد[5, 17, 18]. این عنصر در اکثر رژیم‌های غذایی کشورهای در حال توسعه کم بوده و برخی پژوهش‌ها نشان‌دهنده کم‌بودن میزان آن در زنان باردار این کشورها است[19]. با توجه به اینکه برخی پژوهش‌ها نشان داده‌اند که کاهش این عنصر می‌تواند بر نتیجه بارداری تاثیر داشته باشد؛ لذا استفاده از مکمل‌های روی را طی بارداری پیشنهاد کرده‌اند[20-22]. از آنجا که در سقط‌های مکرر خودبه‌خودی جنین که علت اصلی سقط مشخص نیست و بسیاری از پژوهش‌ها، عوامل ایمونولوژیک را علت اصلی آن می‌دانند و با توجه به اینکه روی به‌عنوان عنصری مهم و ضروری در عملکرد سیستم ایمنی و تنظیم پاسخ‌های ایمنی به‌حساب می‌آید، پژوهش حاضر با هدف بررسی میزان روی موجود در سرم زنان مبتلا به سقط مکرر خودبه‌خودی و زنان سالم اجرا شد.

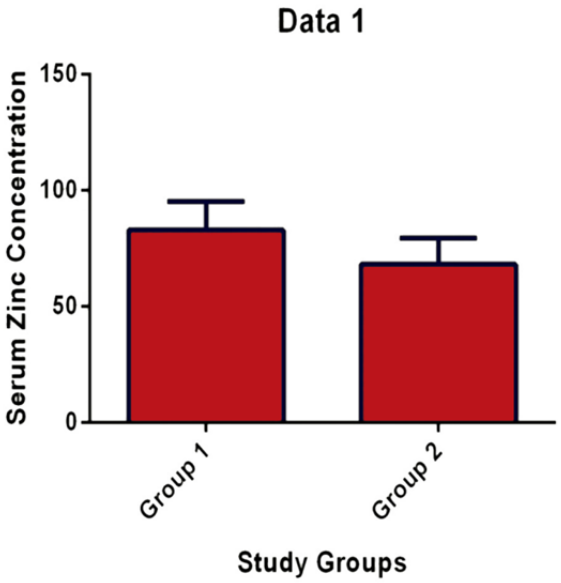
مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر در بین بیماران مبتلا به سقط مکرر خودبه‌خودی که برای درمان خود به بیمارستان صارم مراجعه کرده بودند، اجرا شد. بیماران داوطلب، پس از کامل‌کردن فرم رضایت‌مندی که به تصویب کمیته اخلاق بیمارستان صارم رسیده بود وارد پژوهش شدند. پس از بررسی شرح حال و آزمایش‌های آنها، تعداد ۲۴۳ بیمار با روش نمونه‌گیری داوطلبانه به‌عنوان نمونه انتخاب شدند. معیارهای ورود شامل سقط خودبه‌خودی و بدون هیچ علل ژنتیک، آناتومیک، عفونی و خودایمنی، دچار ۳ و بیشتر از ۳ سقط مکرر و سابقه نداشتن فرزند بود. ۷۳ زن سالم نیز به‌عنوان گروه کنترل انتخاب شدند. معیارهای ورود به این گروه نیز شامل هم‌سن بودن با گروه بیماران و نداشتن سابقه هیچ‌گونه سقط جنین و تجربه تولد ۳-۱ فرزند زنده بود.
میزان روی در سرم بیماران با استفاده از سیستم اسپکتروفتومتری جذب اتمی و دستگاه GBC (Victoria؛ استرالیا) اندازه‌گیری شد و از سرم کنترل لیوفلیزه (ساخت UK)، Seronorm level 1 و Seronorm level 2 برای بررسی صحت جواب‌ها به عنوان نمونه کنترل استفاده شد.
پس از خونگیری از دو گروه، سرم آنها جدا و در فریزر ۲۰درجه سانتی‌گراد نگهداری شد.

تحلیل داده‌ها با نرم‌افزار SPSS 16، از طریق آزمون کولموگروف- اسمیرنوف برای بررسی توزیع نرمال داده‌ها و آزمون من- ویتنی یو برای بررسی تفاوت بین گروه‌های بیماران سقط مکرر خودبه‌خودی و زنان سالم صورت گرفت.

یافته‌ها

میانگین سنی زنان بیمار (RSA)، ۵/۶۲±۳۱/۷۴ و میانگین سنی زنان سالم، ۵/۷۶±۳۲/۳۷ بود. بین میزان عنصر روی در زنان دارای سابقه سقط مکرر خودبه‌خودی (۱۱/۴۳±۶۸/۱۳) و گروه کنترل (۱۲/۳۶±۸۲/۹۰) اختلاف معنی‌داری وجود داشت (p=۰/۰۲۱؛ نمودار ۱).



نمودار ۱) تفاوت میزان روی موجود در سرم بیماران سقط مکرر خودبه‌خودی (Group 2) و زنان سالم (Group 1) براساس نتیجه آزمون یو من- ویتنی

بحث

پژوهش حاضر با هدف بررسی میزان روی موجود در سرم زنان مبتلا به سقط مکرر خودبه‌خودی و زنان سالم اجرا شد. روی از جمله عناصری است که به همراه عناصر ضروری و ریزمغذی‌های دیگر اهمیت بسزایی در بارداری دارد. بیش از ۲۰۰ متالوآنزیم بدن که در ساخت و متابولیسم پروتئین‌ها، قندها و چربی‌ها و اسیدهای نوکلئیک، دخیل هستند در ساختار خود عنصر روی را دارند که از آن جمله می‌توان آنزیم سوپراکسید دیسموتاز را که عملکرد آنتی‌اکسیدانی برای جنین دارد و جنین و جفت را از آسیب حفظ می‌کند نام برد. اهمیت دیگر روی نیز تاثیر آن در تقسیم و تمایز سلولی و امبریوژنز موفق است[23]. طی بارداری نیز روی به عنوان عنصری که در تکامل مغز جنین نیز عمل می‌کند ثابت شده است؛ ضمن اینکه نیاز به این عنصر در طول بارداری به خصوص در سه‌ماهه سوم افزایش می‌یابد و از طرفی غلظت پلاسمایی آن کاهش پیدا می‌کند. غذای مصرفی روزانه زنان باردار نهایتاً ۵۰% نیاز وی به این عنصر ضروری را برطرف خواهد کرد؛ لذا تغییر میزان روی ممکن است اثرات مخربی مانند طولانی‌شدن بارداری، محدودشدن رشد جنین و حتی مرگ جنین را به دنبال داشته باشد. پژوهش‌ها نشان داده‌اند که در کشورهای در حال توسعه میزان شیوع کمبود روی در زنان باردار بالا بوده و مقادیر سرمی روی در آنان پایین‌تر از مقدار نرمال است. در چندین پژوهش ارتباط کمبود روی با پره اکلامپزی را مورد بررسی قرار داده‌اند؛ اما پژوهش زیادی در مورد مقادیر سرمی این عنصر در بیماران سقط مکرر خودبه‌خودی انجام نشده است[23]. روی علاوه بر تاثیرات مستقیم فوق الذکر که در بارداری دارد در عملکرد سلول‌های سیستم ایمنی مادر نیز دخالت دارد[12, 24]. عملکرد مناسب این سلول‌های ایمنی در طول بارداری منجر به ایجاد مکانیزم‌های تنظیمی ایمونولوژیک می‌شود که نهایتاً منجر به حفظ جنین طی بارداری می‌شود[25]. امروزه بیان می‌شود بیماران سقط مکرر خودبه‌خودی به دلیل اختلال در مکانیزم‌های تنظیمی سیستم ایمنی دچار این عارضه می‌شوند[2, 26]. این احتمال وجود دارد که این اختلال، خود به دلیل کمبود عناصر ضروری مورد نیاز سلول‌های ایمنی مانند روی به وجود آمده باشد.

از طرفی روی به عنوان یک عنصر ضروری در عملکرد سیستم ایمنی کاملاً شناخته شده است و در پاسخ ایمنی اختصاصی و غیراختصاصی نقش بسزایی دارد. همچنین پژوهش‌هایی نشان داده‌اند که مکمل روی در افزایش سلول‌های T، بهبود پاسخ ایمنی و تولید آنتی‌بادی‌های اختصاصی بعد از واکسیناسیون نقش مهمی دارد و کاهش مقدار آن در بدن می‌تواند به کاهش پاسخ ایمنی مناسب منجر شود[7, 19]. عملکرد سلول‌های T تنظیمی که در حفظ جنین و جلوگیری از دفع آن نیز بسیار تاثیر گذارند نیز تحت تاثیر کمبود روی قرار خواهد گرفت.

با توجه به اهمیت عنصر روی که به طور مستقیم و غیرمستقیم ممکن است بارداری بیماران سقط مکرر خودبه‌خودی را تحت الشعاع قرار دهد به بررسی این عنصر در این بیماران پرداخته شده است و این پژوهش را روی بیمارانی که دلیل سقط مکرر آنها هیچ‌کدام از عوامل ژنتیک، آناتومیک، عفونی و خودایمنی نبوده انجام گرفته است.

پژوهش‌های علمی زیادی در این زمینه انجام نشده است. در یک پژوهش حیوانی در سال ۱۹۹۴ که توسط *گراهام* و همکاران انجام شده است به ارتباط بین غلظت سرمی پایین روی و مس و سقط خودبه‌خودی در گاوها اشاره کرده است[27]. پژوهشی دیگر از *گراهام* و همکاران در همان سال نیز ارتباط کمبود روی و تاثیر آن بر سقط جنین گاو را نشان داده است[28]. در یک پژوهش انسانی که در عراق صورت گرفته است، در بررسی آنتی‌اکسیدان‌ها در سرم زنان مبتلا به سقط مکرر به پایین‌بودن میزان روی در سرم این بیماران اشاره شده است[29]. در پژوهش *گووش* و همکاران در چین ارتباط معنی‌داری بین میزان روی و سقط خودبه‌خودی پیدا نکرده‌اند[30]. نتایج حاصل از بررسی ما در این پژوهش نشان داد که میزان روی موجود در سرم بیماران سقط مکرر خودبه‌خودی نسبت به زنان سالم پایین‌تر است و زنانی که سابقه هیچ‌گونه سقط جنین نداشته و تجربه بارداری‌های موفق را داشته‌اند، غلظت سرمی طبیعی از این عنصر را نشان می‌دهند. پژوهش قبلی ما روی بیماران سقط مکرر خودبه‌خودی که داوطلبانه تحت درمان ایمونوتراپی با لنفوسیت‌های همسر خود شدند نیز نشان داد، بیمارانی که پاسخ ایمنی مناسب به ایمونوتراپی نمی‌دهند، میزان روی در سرم آنها کمتر از بیمارانی است که به ایمونوتراپی به خوبی پاسخ داده‌اند[31].

با توجه به نتایج حاصل از پژوهش حاضر می‌توان به این نتیجه رسید که کمبود عنصر روی ممکن است در مکانیزم‌های عدم حفظ جنین طی بارداری بیماران سقط مکرر خودبه‌خودی تاثیرگذار باشد. حال اینکه این کمبود عنصر روی، مستقیماً بر جفت و جنین تاثیر گذاشته و موجب اختلال در عملکرد طبیعی آنان شده است یا اینکه به طور غیرمستقیم با تاثیر روی مکانیزم‌های تنظیمی سیستم

ایمنی موجب سقط جنین می‌شود، می‌بایست در پژوهش‌های دیگر مورد بررسی قرار گیرد. انجام پژوهش‌های بیشتر در مورد ارتباط بین این عنصر و فاکتورهای ایمونولوژیک و غیرایمونولوژیک جفت، جنین و مادر و همچنین ارزیابی بالینی این عنصر ضروری در این بیماران و تاثیر آن در موفقیت بارداری نیز پیشنهاد می‌شود.

نتیجه‌گیری

میزان عنصر روی در سرم زنان مبتلا به سقط مکرر خودبه‌خودی کمتر از زنان سالم است. کمبود روی می‌تواند یکی از عواملی باشد که منجر به سقط در این بیماران می‌شود.

تشکر و قدردانی: موردی از سوی نویسندگان ذکر نشده است.
تاییدیه اخلاقی: موردی از سوی نویسندگان ذکر نشده است.
تعارض منافع: موردی از سوی نویسندگان ذکر نشده است.
منابع مالی: منابع مالی این پژوهش توسط "پژوهشکده سلولی- مولکولی و سلول‌های بنیادی" و "مرکز تحقیقات باروری و ناباروری صارم" تامین شده است.
سهم نویسندگان: ابوطالب صارمی (نویسنده اول)، نگارنده مقاله/پژوهشگر اصلی/ نگارنده بحث (۲۵%)؛ نرگس رومنده (نویسنده دوم)، نگارنده مقاله/روش‌شناس/پژوهشگر اصلی/نگارنده بحث (۲۰%)؛ مریم صنایع نادری (نویسنده سوم)، نگارنده مقاله/پژوهشگر کمکی (۱۰%)؛ بهنام یونسی (نویسنده چهارم)، نگارنده مقاله/پژوهشگر کمکی (۱۰%)؛ پیمان لشگری (نویسنده پنجم)، نگارنده مقاله/پژوهشگر کمکی (۱۰%)؛ احد زارع (نویسنده ششم)، نگارنده مقاله/روش‌شناس/پژوهشگر اصلی/ تحلیل‌گر آماری (۲۵%)

منابع

1- McNamee K, Dawood F, Farquharson R. Recurrent miscarriage and thrombophilia: An update. Curr Opin Obstet Gynecol. 2012;24(4):229-34.
2- Matthiesen L, Kalkunte S, Sharma S. Multiple pregnancy failures: An immunological paradigm. Am J Reprod Immunol. 2012;67(4):334-40.
3- Salat-Baroux J. Recurrent spontaneous abortions. Reprod Nutr Dev. 1988;28(6B):1555-68. [French]
4- Beaman KD, Ntrivalas E, Mallers TM, Jaiswal MK, Kwak-Kim J, Gilman-Sachs A. Immune etiology of recurrent pregnancy loss and its diagnosis. Am J Reprod Immunol. 2012;67(4):319-25.
5- Hovdenak N, Haram K. Influence of mineral and vitamin supplements on pregnancy outcome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2012;164(2):127-32.
6- Koletzko B, Aggett PJ, Bindels JG, Bung P, Ferre P, Gil A, et al. Growth, development and differentiation: A functional food science approach. Br J Nutr. 1998;80 Suppl 1:S5-45.
7- Benton D. The influence of dietary status on the cognitive performance of children. Mol Nutr Food Res. 2010;54(4):457-70.
8- Seshadri S. Prevalence of micronutrient deficiency particularly of iron, zinc and folic acid in pregnant women in South East Asia. Br J Nutr. 2001;85 Suppl 2:S87-92.
9- Maret W. Zinc biochemistry: From a single zinc enzyme to a key element of life. Adv Nutr. 2013;4(1):82-91.
10- Eby GA. Zinc treatment prevents dysmenorrhea. Med Hypotheses. 2007;69(2):297-301.
11- Egwurugwu JN, Ifedi CU, Uchefuna RC, Ezeokafor EN, Alagwu EA. Effects of zinc on male sex hormones and semen quality in rats. Niger J Physiol Sci. 2013;28(1):17-22.
12- Fukada T, Nishida K, Yamasaki S, Hojyo S. Zinc signaling : A novel regulatory system on bone homeostasis, and immune and allergic responses. Clin Calcium. 2012;22(11):1707-27. [Japanese]
13- Nishida K. New knowledge from past decad: Role of zinc in immune system. Nihon Eiseigaku Zasshi. 2013;68(3):145-52. [Japanese]
14- Mocchegiani E, Romeo J, Malavolta M, Costarelli L, Giacconi R, Diaz LE, et al. Zinc: Dietary intake and impact of supplementation on immune function in elderly. Age (Dordr). 2013;35(3):839-60.
15- Türk S, Bozfakioğlu S, Ecder ST, Kahraman T, Gürel N, Erkoç R, et al. Effects of zinc supplementation on the immune system and on antibody response to multivalent influenza vaccine in hemodialysis patients. Int J Artif Organs. 1998;21(5):274-8.
16- Salgueiro MJ, Zubillaga M, Lysionek A, Cremaschi G, Goldman CG, Caro R, et al. Zinc status and immune system relationship: A review. Biol Trace Elem Res. 2000;76(3):193-205.
17- Hess SY, King JC. Effects of maternal zinc supplementation on pregnancy and lactation outcomes. Food Nutr Bull. 2009;30(1 Suppl):S60-78.
18- Tomat AL, Costa MdLA , Arranz CT. Zinc restriction during different periods of life: Influence in renal and cardiovascular diseases. Nutrition. 2011;27(4):392-8.
19- Akhtar S. Zinc status in South Asian populations-an update. J Health Popul Nutr. 2013;31(2):139-49.
20- Osendarp SJ, West CE, Black RE. Maternal Zinc Supplementation Study Group. The need for maternal zinc supplementation in developing countries: An unresolved issue. J Nutr. 2003;133(3):817S-27S.
21- Paul S, Prashant A, T R C, Suma MN, Vishwanath P, R N D. The micronutrient levels in the third trimester of pregnancy and assessment of the neonatal outcome: A pilot study. J Clin Diagn Res. 2013;7(8):1572-5.
22- Favier AE. The role of zinc in reproduction, Hormonal mechanisms. Biol Trace Elem Res. 1992;32:363-82.
23- Mistry HD, Williams PJ. The importance of antioxidant micronutrients in pregnancy. Oxid Med Cell longev. 2011;2011:841749.
24- Haase H, Rink L. Zinc signals and immune function. Biofactors. 2014;40(1):27-40.
25- Leber A, Teles A, Zenclussen AC. Regulatory T cells and their role in pregnancy. Am J Reprod Immunol. 2010;63(6):445-59.
26- Lee SK, Kim JY, Lee M, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. Th17 and regulatory T cells in women with recurrent pregnancy loss. Am J Reprod Immunol. 2012;67(4):311-8.
27- Graham TW, Thurmond MC, Gershwin ME, Picanso JP, Garvey JS, Keen CL. Serum zinc and copper concentrations in relation to spontaneous abortion in cows: Implications for human fetal loss. J Reprod Fertil. 1994;102(1):253-62.
28- Graham TW, Thumond MC, Mohr C, Holmberg CA, Anderson ML, Keen CL. Relationships between maternal and fetal liver copper, iron, manganese, and zinc concentrations and fetal development in california

Holstein dairy cows. J Vet Diagn Invest. 1994;6(1):77-87.
29- Abdul-Barry J. Al-Rubai S, Qasim QA. Study of oxidant-antioxidant status in recurrent spontaneous abortion. Thi-Qar Med J. 2011;3(4):22-30.
30- Ghosh A, Fong LY, Wan CW, Liang ST, Woo JS, Wong V. Zinc deficiency is not a cause for abortion, congenital abnormality and small-for-gestational age infant in Chinese women. Br J Obstet Gynaecol. 1985;92(9):886-91.
31- Zare A, Saremi A, Hajhashemi M, Kardar GA, Moazzeni SM, Pourpak Z, et al. Correlation between serum zinc levels and successful immunotherapy in recurrent spontaneous abortion patients. J Hum Reprod Sci. 2013;6(2):147-51.